

Ruhr-Universität Bochum
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Stefan G. Schröder
Dienstort: KMG Klinikum Güstrow GmbH
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik

**MMST zur Überlebensprognostik bei Demenz – 8-Jahre-Follow-Up-
Studie bei 145 ambulanten Demenzpatienten**

Kumulative
Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Sebastian Dirk Hötte
aus Soest
2010

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. S. G. Schröder
Koreferent: Professor Dr. med. L. Pientka

Tag der Mündlichen Prüfung: 28. Juni 2011

ABSTRACT

Hötte

Sebastian Dirk

MMST zur Überlebensprognostik bei Demenz – 8-Jahre-Follow-Up-Studie bei 145 ambulanten Demenzpatienten

Problem: Inwieweit sich Überlebenszeiten bei Demenz aus dem Punktwert des Mini-Mental Status Tests (MMST) für individuelle, aber auch für versorgungsmedizinische Planung berechnen lassen, ist Thema dieser Studie.

Methode: Bei 145 ambulanten Demenzpatienten wurde für einen durchschnittlich 8,1 Jahre langen Nachbeobachtungszeitraum ab Erstvorstellung in der Institutsambulanz des Westfälischen Zentrums Bochum das Sterberisiko für Demenzschweregrade und MMST-Einzelwerte berechnet. Zur Bestimmung der Hazard ratio wurden Cox-Regressionsanalysen verwendet.

Ergebnisse: Gemäß Cox-Regression erhöht sich das relative Sterberisiko pro Stufe im Demenzschweregrad (leicht/mittel/schwer) je um 36,2% ($p=0,023$), pro abnehmendem MMST-Punkt um 4,1% ($p=0,005$).

Diskussion: Der MMST-Punktwert kann somit als Prognosefaktor im Rahmen individueller Beratung und Planung, sowie für gesundheits- und sozialpolitisches Management herangezogen werden. Er eignet sich als prognostischer Marker für die Überlebenszeit bei Demenz. Demenzschweregrad (MMST-Punktwert) und Überlebenszeit nach Erstvorstellung korrelieren hochsignifikant.

Überlebensprognostiken können für den gezielten Einsatz volkswirtschaftlicher Ressourcen, aber auch für demenzspezifische sozial- und gesundheitspolitische Planungen, Anhaltspunkte bieten. Eine MMST-basierte Überlebensprognostik sollte im vertrauensvollen Aufklärungsgespräch thematisiert werden damit Betroffene über Pflege und Betreuung in späteren Krankheitsstadien aktiv mitentscheiden können.

Zukünftige Studien sollten prospektiv angelegt sein, repräsentative Kohorten untersuchen und multivariate Analysen mit Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren wie Alter, Bildung, somatische Komorbidität und Geschlecht durchführen.

WIDMUNG

Meinen Töchtern Anna Lisa und Johanna sowie meiner Frau Swetlana, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützt und an mich geglaubt haben.

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung und Zielsetzung	1
Studiendesign und Untersuchungsmethoden	3
Patienten	3
Methoden	4
Ergebnisse	6
Diskussion	8
Literaturverzeichnis	12
Anhang	16

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

Abbildung: Kaplan Meier-Überlebenskurve der Gesamtkohorte _____	17
Abbildung: Kaplan Meier-Überlebenskurven nach Demenz-Schweregrad _____	18
Tabelle: Patientendaten _____	19
Tabelle: Ereigniswahrscheinlichkeiten _____	20

EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Angesichts der wachsenden Zahl an Demenzpatienten in unserer Gesellschaft stellt die Herausarbeitung von Prädiktoren für individuelle und gesellschaftliche Versorgungsplanungen eine medizinische, ethische und sozioökonomische Herausforderung dar [12]. Die volkswirtschaftlichen Kosten der Demenz sind enorm und steigen von leichter bis schwerer Demenz auf das etwa Vierfache an, wobei die mit Abstand größte Kostenstelle im teuersten, letzten Demenzstadium (mit 84%) die Pflege im Altenheim darstellt [17]. Die Mehrkosten durch die Krankheitsprogression lassen sich bis auf den einzelnen MMST-Punktverlust herunterrechnen [34]. Diese Vorgehensweise ist gerechtfertigt, da sich zeigen lässt, dass die Einbuße eines einzigen MMST-Punktes tatsächlich eine Einbuße an sozialer Kompetenz nach sich zieht. Verlust sozialer Kompetenz bedeutet wiederum erhöhte Pflegebedürftigkeit [13,27] sowie verringerte Lebensqualität [2]. Die mittlere Überlebenszeit für Alzheimer-Demenz beträgt ab Krankheitsbeginn 11,3 Jahre, ab Diagnosestellung 5,7 Jahre [31]. Der Verlauf kann neueren Erkenntnissen zufolge als weitgehend linear angenommen werden [3]. Die Alzheimer-Demenz zählt inzwischen zu den zehn häufigsten Todesursachen [14], taucht allerdings in der Todesursachenstatistik zu selten auf [22], was nicht nur darauf zurückzuführen ist, dass als letztliche Todesursache häufig eine interkurrente internistische Problematik anzusehen ist (am häufigsten Kachexie, Dehydratation und Pneumonie [8]), sondern auch darauf, dass die Demenzdiagnose im Sinne eines so genannten „Underdiagnosing“ häufig übersehen wird [5].

Der Schweregrad der Demenz bestimmt maßgeblich, inwieweit Erkrankte in den Aktivitäten des täglichen Lebens eingeschränkt sind. Aus dem Staging (Schweregradbestimmung) ergeben sich unterschiedliche Ansprüche an familiär – zumeist sind Lebenspartner und Kinder die Pflegenden [26] – oder professionell Pflegende sowie Kostenträger, was ein möglichst effektives Ressourcenmanagement zur Grundlage haben sollte. Dieses lässt sich jedoch nicht ohne Abschätzung des zu erwartenden Behandlungszeitraums realisieren. Somit stellt die Diagnose Demenz den behandelnden Arzt vor die Verantwortung,

gegenüber den Beteiligten eine zumindest ungefähre Prognose zum weiteren Verlauf inklusive der erwarteten Überlebenszeit zu stellen.

Der Mini-Mental Status Test ist ein weit verbreitetes, kosteneffizientes und einfaches Werkzeug psychometrischer Leistungsdiagnostik und eignet sich vor allem zum Staging und Monitoring bei Demenz. Der MMST kann zur Einstufung als leichte, mittelschwere oder schwerer Demenz dienen [24]. Dagegen ist er als Instrument zur Demenz-Früherkennung ungeeignet.

Der Zusammenhang zwischen Demenzschweregrad (bzw. MMST-Punktwert) und Überlebenszeit wurde seit längerem in der wissenschaftlichen Literatur nicht mehr aufgegriffen. Pionierarbeiten der 90er Jahre zu Überlebenszeiten bei Demenz haben unterschiedliche und teilweise singuläre MMST-Cut-offs für die Stadieneinteilung verwendet. So vollziehen Berg und Jeppson sowie Walsh und Mitarbeiter [6,30] eine Zweiteilung ihrer Kohorten anhand eines MMST-Punktwertes von 20 bzw. 18 Punkten. Für die Anforderungen des psychoedukativen und aufklärenden Arztgespräches, aber auch für die Kalkulation im Gesundheitswesen, erscheint es uns daher sinnvoll, prognostizierte Überlebenszeiten aus Demenzschweregraden herleiten zu können. Es stellt sich die Frage: Lassen sich Überlebenszeiten bei Demenz präzisieren, ausgehend vom Demenzschweregrad oder vom einzelnen MMST-Punktwert?

STUDIENDESIGN UND UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Überlebenszeiten werden normalerweise ab Krankheitsbeginn berechnet. Demenzerkrankungen beginnen jedoch zumeist schleichend und Anfangssymptome führen selten zum Arztbesuch. Das Zeitintervall ab Symptombeginn Jahre später zu rekonstruieren, stellt sich daher oft als schwierig heraus. Der Termin der Erstdiagnose variiert zwar stark, je nach Aufmerksamkeit des Arztes und medizinischem Sachverstand Familienangehöriger, aber auch abhängig von anderen Faktoren wie z.B. Krankheitseinsicht und Leidensdruck des Patienten sowie sozialer Rollenverteilung [32]. Trotzdem bildet er einen klar definierten und fixen Startpunkt für Betrachtungen zur Überlebenszeit. Angesichts der Progredienz der Erkrankung ist eine spätere Erstdiagnose an einem niedrigeren MMST-Punktwert leicht ablesbar. Die Berechnung der verbleibenden Überlebenszeiten wird durch spätere Diagnosestellung nicht verfälscht, sondern im Sinne einer Durchmischung des Kollektivs kommen hierdurch eher realistische Verhältnisse zustande. Daher wurden die Überlebenszeiten ab dem Zeitpunkt der Erstvorstellung in der Institutsambulanz des Westfälischen Zentrums Bochum (Universitätsklinik) berechnet.

PATIENTEN

Im Rahmen der Follow-up-Studie wurden Überlebenszeiten von Patienten mit Alzheimerdemenz, vaskulärer Demenz oder gemischter Demenz betrachtet. Als Einschlusskriterium galten entsprechend die ICD-10-Nummern F00.0, F00.1 und F00.2. Im Zeitraum zwischen 1995 und 2003 hatten 173 Demenzkranke mit oben genannten Diagnosen die Ambulanz aufgesucht. Anlässlich der Erstvorstellung der Patienten war im Rahmen der diagnostischen Abklärung durch einen Facharzt für Neurologie und Psychiatrie mit Zusatzbezeichnung Geriatrie neben anderen psychometrischen Verfahren regelhaft ein MMST durchgeführt worden. Zur Differenzialdiagnostik wurde Bildgebung sowie ggf. Liquorpunktionen vorgenommen. Bei jedem Sprechstundentermin war eine Mitarbeiterin der Alzheimer-Gesellschaft Bochum zugegen, so dass aufgrund der sozialpädagogischen Expertise anamnestische Details erfasst wurden,

überwiegend fremdanamnestisch, mittels der familiären Hauptbezugsperson. Diese Person aus dem unmittelbaren Patientenumfeld wurde grundsätzlich während des gesamten, ca. 2 stündigen Procedere (Anamneseerhebung, Exploration, Untersuchung, psychometrische Zusatzdiagnostik) als persona grata integriert. Durch dieses eher sozialpsychiatrische Vorgehen glauben wir, die realen Beeinträchtigungen besser evaluiert zu haben, als dies durch Leistungstestbatterien ermöglicht wird. Im Follow-up wurde der Überlebensstatus telefonisch ermittelt; bei bereits verstorbenen Personen wurde das Todesdatum in Erfahrung gebracht. Daraus wurden die Überlebenszeiten nach Erstkontakt berechnet. Bei 28 Patienten konnte keine Überlebensdauer ermittelt werden oder es war kein MMST durchgeführt worden, so dass in die Berechnungen der Überlebenszeiten 145 Personen eingingen (Tabelle A1). Davon waren 117 Patienten mittlerweile verstorben.

METHODEN

Signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Gruppen (unvollständige sowie vollständige Datenlage) wurden mit nachfolgend genannten statistischen Verfahren überprüft: Für Überlebenszeiten nach Erstvorstellung wurde der Log-Rang Test benutzt; für MMST und Alter bei Erstvorstellung wurde ein t-Test für die Mittelwertgleichheit durchgeführt; bezüglich der Geschlechterverteilung kam ein Chi-Quadrat-Test (nach Pearson) zur Anwendung, darin wurde die asymptotische zweiseitige Signifikanz bestimmt.

Für alle statistischen Verfahren wurde ein p-Wert < 0.05 als statistisch signifikant festgelegt. Die statistische Bearbeitung der Daten erfolgte mit dem Programm „SPSS 12.0 für Windows“.

Die Zustimmung des ethischen Komitees der Ruhr-Universität-Bochum wurde eingeholt.

MMST-basiert erfolgte das Demenz-Staging anhand folgender Punktwerte [25]:

- 26 Punkte und mehr: fragliche Demenz
- 21 bis 25 Punkte: leichtgradige Demenz
- 11 bis 20 Punkte: mittelgradige Demenz

- 0 bis 10 Punkte: : schwergradige Demenz

Sowohl zwischen den drei Demenzschweregraden, als auch zwischen den 30 MMST-Punktwerten diskriminierend, wurden zur Analyse des relativen Sterberisikos Berechnungen anhand des Cox-Modells (Hazard Ratio) durchgeführt. Zur Bestimmung medianer Überlebenszeiten und zur Visualisierung wurden Kaplan Meier-Berechnungen für die Gesamtkohorte und aufgliedert nach den drei Demenzschweregraden durchgeführt. Die Überlebenszeiten der 28 überlebenden Personen – identisch mit der Nachverfolgungszeit – wurden als „zensiert“ in der Kaplan Meier-Berechnung berücksichtigt.

ERGEBNISSE

Statistische Beschreibungen für MMST, Überleben nach Erstvorstellung, Alter bei Erstvorstellung und Geschlechterverteilung wurden für die Gruppe der Personen mit vollständiger Datenlage sowie die Gruppe der Personen mit unvollständiger Datenlage berechnet und auf signifikante Unterschiede hin verglichen (Tabelle A1). Das mediane Überleben nach Erstvorstellung in der kleinen Gruppe der Personen mit fehlendem MMST-Wert (n=4) beträgt nur etwa ein Jahr und ist somit signifikant niedriger als das mediane Überleben der Gesamtkohorte. Ansonsten ergaben sich keine signifikanten oder relevanten Unterschiede zwischen der Gruppe von Personen mit vollständiger und der Gruppe von Personen mit unvollständiger Datenlage.

Mittels der oben genannten Schweregrad-Einteilung ergaben sich die folgenden drei Gruppengrößen: 30 der 145 Personen waren leicht-, 78 mittel- und 37 schwergradig dement. In der deskriptiven Statistik unterschieden sich die Gruppen – abgesehen vom MMST-Ergebnis – nicht signifikant voneinander (Tabelle A1). Des Weiteren steigt der Anteil männlicher Demenzpatienten mit zunehmendem Demenzschweregrad nicht signifikant, aber kontinuierlich an (von etwa 1:4 über 1:3 auf 1:2, vgl. Tabelle A1).

Die Berechnung der Hazard Ratio im Vergleich zwischen den Schweregraden ergibt den Wert 1,362 (95% Konfidenzintervall: 1,043 bis 1,780), $p=0,023$; im Vergleich zwischen den einzelnen MMST-Punktwerten den Wert 0,959 (95% Konfidenzintervall: 0,932 bis 0,987), $p=0,005$ (Tabelle A2). Aus diesen Ergebnissen lässt sich ablesen, dass das relative Sterberisiko mit zunehmendem Demenzgrad (also von leicht- zu mittelgradig und von mittel- zu schwergradig) um jeweils 36,2% zunimmt und dass mit jedem MMST-Punktverlust das relative Sterberisiko um 4,1% zunimmt. Beide Ergebnisse sind signifikant.

Zur besseren Visualisierung der Überlebenszeiten ab Erstvorstellung wurden zusätzlich Überlebenskurven nach Kaplan Meier erstellt, für die Gesamtkohorte (Abb. A1) sowie getrennt für die drei Demenzschweregrade (Abb. A2). Diese

verdeutlichen die Ergebnisse der Cox-Regression. Es ergeben sich mediane Überlebenszeiten nach Erstvorstellung von 44,0 Monaten (25- und 75-Perzentile: 21,1; 70,1) für die Gesamtkohorte. Aufgeschlüsselt nach Demenzschweregraden wurden ermittelt:

- 33,2 Monate für schwergradige Demenz (25- und 75-Perzentile: 6,9; 61,1)
- 44,2 Monate für mittelgradige Demenz (25- und 75-Perzentile: 21,9; 70,1)
- 67,2 Monate für leichtgradige Demenz (25- und 75-Perzentile: 40; 99)

Um den 22. Monat nach Erstvorstellung kommt es zu einer Häufung von Todesfällen, wie aus dem angedeuteten sigmoidalen Kurvenverlauf in beiden Abbildungen ersichtlich. Zwischen dem 15. und 26. Monat versterben 22 Patienten, deren MMST-Daten (M=16,1, Med=17, SD=2,8, Min=11, Max=20) keine signifikanten Abweichungen zur mittleren Schweregrad-Untergruppe aufweisen (Tabelle A1).

DISKUSSION

Die Ergebnisse belegen, dass sowohl der MMST-Punktwert als auch der Demenzschweregrad tatsächlich zur Prädiktion von Überlebenszeiten bei Demenz herangezogen werden können. Mit diesem weltweit verbreiteten Assessment-Instrument hat der Kliniker einen Parameter zur Hand, der nicht nur zur psychometrischen Abstützung der Demenzdiagnose und dem Staging dient, sondern sich als prognostischer Marker eignet.

Unsere Gesamtkohorte (Tabelle A1) besteht überwiegend aus mittelgradig Demenzerkrankten. Daher dominiert die mittlere Kurve der Abbildung A2 im Kurvenverlauf der Abbildung A1. Es ergeben sich für die Gesamtgruppe sowie für die drei Untergruppen annähernd lineare Beziehungen zwischen den Überlebensraten und der Zeitachse, ein für Kaplan Meier-Kurven untypischer Befund. Typischerweise neigen sich Kaplan Meier-Kurven vielmehr zu Anfang stärker, da eine größere Zahl an Personen und somit mehr potentielle Todesfälle pro Zeiteinheit zu finden sind. Der vorliegende stetige Kurvenverlauf könnte sich – das ist aus den Cox-Berechnungen zu folgern – durch Zusammenwirken zweier gegensinniger Faktoren ergeben: mehr Personen am Anfang versus höhere Sterbewahrscheinlichkeit am Ende.

Der oben erwähnte sigmoidale Kurvenverlauf zwei Jahren nach Erstvorstellung konnte nicht dadurch erklärt werden, dass es sich bei den relativ früh verstorbenen an mittelgradiger Demenz Leidenden, wie zunächst vermutet, um Patienten im Übergangsfeld zur Gruppe der schwergradig Demenzerkrankten handelt. Gleichwohl könnte es in kritischen Demenzstadien (z. B. durch erhöhte Sturzgefährdung [28]) tatsächlich Zeiten erhöhter Mortalität geben.

Obwohl der Schweregrad der Demenz zum Zeitpunkt der Erstdiagnose von allen untersuchten Prädiktoren der Überlebenszeit die stärkste prognostische Kraft zu besitzen scheint [21], gibt es einzelne Studien, die zu einem gegenteiligen Schluss kommen und – unter anderem auf der Grundlage alterskorrigierter Daten

– keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Demenzschweregrad und der Überlebenszeit bei Demenz konstatieren [1,10].

Nach [29] konnte gezeigt werden, dass Demenz eine zwei- bis dreimal höhere Mortalität aufweist, als alle anderen bislang untersuchten lebensverkürzenden Erkrankungen. Als sicher gilt auch, dass die Krankheit Demenz einen signifikanten Prädiktor für Mortalität darstellt [9,16]. Auch ohne die Erfassung der jeweiligen somatischen Komorbidität sind Aussagen zur Überlebenszeit demzufolge von Interesse. Chirurgische Erkrankungen stellen präfinal und internistische Erkrankungen final nicht selten die unmittelbaren Todesursachen dar. Studien belegen, dass o. g. Erkrankungen als unmittelbare Folgen der Demenz anzusehen sind und somit die Demenzerkrankung selbst den lebenslimitierenden Faktor darstellt [15,23]. Obwohl die Überlebenszeiten bei Demenz vom Manifestationsalter unabhängig zu sein scheinen [7,11], kann die Zusammenfassung von Patienten mit so genannter präseniler und seniler Demenz als diskussionswürdig betrachtet werden. (Da es sich in unserer Studiengruppe lediglich um fünf Patienten im präsenilen Alter handelt, konnte eine sinnvolle statistische Analytik für diese Subgruppe nicht durchgeführt werden.)

Ungünstigere Krankheitsverläufe finden bei Überlebensstudien möglicherweise zu wenig Beachtung, so dass die Überlebenszeit bei Demenz nach manchen Autoren sogar deutlich verkürzt sein könnte [33]. In der vorliegenden Studie dürfte ein solcher Effekt nur insofern eine Rolle spielen, als die Inanspruchnahme einer universitären Poliklinik bereits eine Selektion darstellt. Überlebenszeiten wurden ohne Ansehen der Verlaufsdynamik ermittelt. Insofern kann diesbezüglich kein Bias produziert worden sein, sieht man von den vier Einzelfällen ab, für die kein MMST-Wert zum Erstvorstellungszeitpunkt eruiert werden konnte (vgl. Tabelle A1). Bei Reevaluation der vier Einzelfälle zeigte sich tatsächlich, dass sich die betreffenden Patienten bereits in fortgeschrittenen Krankheitsstadien und/oder in einem schlechten Allgemeinzustand befanden, so dass die durch uns berechneten Überlebenszeiten allenfalls leicht nach unten korrigiert werden müssten. Berücksichtigt man hingegen, dass in die Bochumer universitäre „Alzheimer-Ambulanz mit Angehörigensprechstunde“ fast

ausschließlich bereits deutlicher demente Patienten mit Ihren Angehörigen kamen – es handelt sich bei diesem Ambulanzangebot nicht etwa um die häufiger anzutreffende „Gedächtnissprechstunde“ mit überwiegend fraglich oder allenfalls leichteren Demenzfällen – könnte diese Selektion des Patientenkontexts von „problematischeren“ Fällen mit erhöhtem Risikoverhalten zu einem Bias führen. Dieser Betrachtungsweise zufolge könnten die von uns festgestellten Überlebenszeiten im Vergleich mit einem größeren und besser durchmischten Patientenkollektiv möglicherweise etwas zu niedrig veranschlagt sein.

Der kontinuierliche Verlust kognitiver Fähigkeiten geht mit einer Minderung der Selbstbestimmungsfähigkeit demenzkranker Person einher, so dass Angehörige und Pflegende zunehmend Betreuungsaufgaben übernehmen müssen [18]. Diese grundsätzliche Überlegung hat für die klinische Praxis die Konsequenz, dass das notwendige Aufklärungsgespräch über die Demenzdiagnose und den prognostizierten weiteren Verlauf im leichten Stadium der Erkrankung stärker auf den Patienten selbst, als auf die Familie fokussieren sollte. Das Wissen über die prognostische Aussagekraft des MMST-Wertes kann den behandelnden Arzt bei der Aufgabe unterstützen, in Zusammenarbeit mit Patienten und Familienangehörigen betreuerische und juristische Fragen rechtzeitig zu klären. Im mittleren und schweren Stadium der Erkrankung müsste sich die Aufklärung dagegen stärker an die Angehörigen als maßgebliche Entscheidungsträger wenden. Klinische Gesichtspunkte sind bei der Abwägung des richtigen und angemessenen Vorgehens der Aufklärung in den Vordergrund zu stellen. In Analogie zu Aufklärungsgesprächen bei schweren anderen (beispielsweise onkologischen) Erkrankungen sollte keinesfalls eine „Schema-F“-Aufklärung erfolgen, schlimmstenfalls nach dem Motto: „Ihre Mutter hat noch 4 Jahre“. Vielmehr sollte die Aufklärung individuell angepasst werden und somit auf die Bedürfnisse der jeweiligen Familie eingehen, aber auch auf die spezielle medizinische Gesamtsituation, also unter Berücksichtigung somatischer und psychiatrischer Komorbidität. Auch sollte dem aufklärenden Arzt jederzeit bewusst sein, dass bei aller Evidenzbasierung unserer Disziplin im Einzelfall die weitere Entwicklung nicht sicher vorhersagbar ist. Das gilt naturgemäß

besonders für die Abschätzung des wahrscheinlichen weiteren Verlaufs in der Frühphase der Demenz.

Zukünftige Überlebensstudien zu Demenz sollten optimalerweise prospektiv angelegt sein, repräsentative Kohorten untersuchen und multivariate Analysen verschiedener möglicher Einflussvariablen (Schweregrad, Alter, Bildung [4], somatische Erkrankungen, vaskuläres Risikoprofil [19], Wohnumfeld [20]) durchführen, um den Stellenwert der einzelnen Faktoren gewichten zu können. In den nächsten Jahrzehnten werden versorgungsmedizinische Fragen im Zusammenhang mit Demenzerkrankungen an Bedeutung gewinnen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Agüero-Torres, H., Fratiglioni, L., Guo, Z., Viitanen, M. and Winblad, B. (1998). Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J.Am.Geriatr.Soc.* **46 (4)**, 444-452
- [2] Andersen, C. K., Wittrup-Jensen, K. U., Lolk, A., Andersen, K. and Kragh-Sorensen, P. (2004). Ability to perform activities of daily living is the main factor affecting quality of life in patients with dementia. *Health Qual.Life Outcomes.* **2** , 52
- [3] Artaz, M. A., Boddaert, J., Heriche-Taillandier, E., Dieudonne, B. and Verny, M. (2006). Medical comorbidity in Alzheimer's disease: baseline characteristics of the REAL.FR Cohort. *Rev.Med.Interne* **27 (2)**, 91-97
- [4] Aurich, C., Riedel-Heller, S. G. and Becker, T. (1999). Does education prevent dementia? *Psychiatr.Prax.* **26 (3)**, 112-115
- [5] Barton, C., Miller, B. and Yaffe, K. (2006). Improved evaluation and management of cognitive impairment: results of a comprehensive intervention in long-term care. *J.Am.Med.Dir.Assoc.* **7 (2)**, 84-89
- [6] Berg, S., Jeppson, L. (1991). Cognitive functioning and survival in psychogeriatric patients. *Acta Psychiatr.Scand.* **84 (2)**, 160-162
- [7] Bhargava, D., Weiner, M. F., Hynan, L. S., az-Arrastia, R. and Lipton, A. M. (2006). Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.* **19 (2)**, 78-82
- [8] Boersma, F., Van Den, B. W., Deeg, D. J., Eefsting, J. A. and van Tilburg W. (1999). Survival in a population-based cohort of dementia patients: predictors and causes of mortality. *Int.J.Geriatr.Psychiatry* **14 (9)**, 748-753
- [9] Bonaiuto, S., Mele, M., Galluzzo, L. and Giannandrea, E. (1995). Survival and dementia: a 7-year follow-up of an Italian elderly population. *Arch.Gerontol.Geriatr.* **20 (1)**, 105-113
- [10] Bowen, J. D., Malter, A. D., Sheppard, L., Kukull, W. A., McCormick, W. C., Teri, L. and Larson, E. B. (1996). Predictors of mortality in patients diagnosed with probable Alzheimer's disease. *Neurology* **47 (2)**, 433-439
- [11] Bracco, L., Gallato, R., Grigoletto, F., Lippi, A., Lepore, V., Bino, G., Lazzaro, M. P., Carella, F., Piccolo, T., Pozzilli, C. and . (1994). Factors affecting course and survival in Alzheimer's disease. A 9-year longitudinal study. *Arch.Neurol.* **51 (12)**, 1213-1219

- [12] Bundesministerium für Familien Senioren Frauen und Jugend (BMFSFJ). (2005). Fünfter Bericht zur Lage der älteren Generation. Bundesministerium für Familien, Senioren, Frauen und Jugend , 35-80
- [13] Caro, J., Ward, A., Ishak, K., Migliaccio-Walle, K., Getsios, D., Papadopoulos, G. and Torfs, K. (2002). To what degree does cognitive impairment in Alzheimer's disease predict dependence of patients on caregivers? *BMC.Neurol.* **2** , 6
- [14] Foley, D. J., Brock, D. B. and Lanska, D. J. (2003). Trends in dementia mortality from two National Mortality Followback Surveys. *Neurology* **60 (4)**, 709-711
- [15] Frisoni, G. B., Fratiglioni, L., Fastbom, J., Viitanen, M. and Winblad, B. (1999). Mortality in nondemented subjects with cognitive impairment: the influence of health-related factors. *Am.J.Epidemiol.* **150 (10)**, 1031-1044
- [16] Ganguli, M., Dodge, H. H., Shen, C., Pandav, R. S. and DeKosky, S. T. (2005). Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study. *Arch.Neurol.* **62 (5)**, 779-784
- [17] Hux, M. J., O'Brien, B. J., Iskedjian, M., Goeree, R., Gagnon, M. and Gauthier, S. (1998). Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *CMAJ.* **159 (5)**, 457-465
- [18] Karlawish, J. H., Casarett, D., Propert, K. J., James, B. D. and Clark, C. M. (2002). Relationship between Alzheimer's disease severity and patient participation in decisions about their medical care. *J.Geriatr.Psychiatry Neurol.* **15 (2)**, 68-72
- [19] Kissler, S., Hotte, S. D., Lankers, D., Juckel, G. and Schroder, S. G. (2008). Impact of vascular pathology on survival times of 173 dementia patients--Hachinski's ischemic score as a predictive tool for clinical purposes. *Z.Gerontol.Geriatr.* **41 (1)**, 51-55
- [20] Lankers, D., Kissler, S., Hotte, S. D., Freyberger, H. J. and Schroder, S. G. (2010). Welchen Einfluss hat die Wohnform auf die Überlebenszeit Demenzerkrankter? *Z.Gerontol.Geriatr.*
- [21] Larson, E. B., Shadlen, M. F., Wang, L., McCormick, W. C., Bowen, J. D., Teri, L. and Kukull, W. A. (2004). Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease. *Ann.Intern.Med.* **140 (7)**, 501-509
- [22] Nitrini, R., Caramelli, P., Herrera E Jr, de, C., I, Bahia, V. S., Anghinah, R., Caixeta, L. F., Radanovic, M., Charchat-Fichman, H., Porto, C. S., Teresa, C. M., Hartmann, A. P., Huang, N., Smid, J., Lima, E. P., Takahashi, D. Y.

- and Takada, L. T. (2005). Mortality from dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Int.J.Geriatr.Psychiatry* **20 (3)**, 247-253
- [23] Noale, M., Maggi, S., Minicuci, N., Marzari, C., Destro, C., Farchi, G., Scafato, E., Baldereschi, M., Di, C. A. and Crepaldi, G. (2003). Dementia and disability: impact on mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* **16 (1)**, 7-14
- [24] Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Komossa, K., Grimmer, T., Diehl, J. and Kurz, A. (2006). Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am.J.Geriatr.Psychiatry* **14 (2)**, 139-144
- [25] Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Komossa, K., Grimmer, T., Diehl, J. and Kurz, A. (2006). Mapping scores onto stages: mini-mental state examination and clinical dementia rating. *Am.J.Geriatr.Psychiatry* **14 (2)**, 139-144
- [26] Rainer, M., Jungwirth, S., Kruger-Rainer, C., Croy, A., Gatterer, G. and Haushofer, M. (2002). Family caregivers of patients with dementia: impact of factors of burden. *Psychiatr.Prax.* **29 (3)**, 142-147
- [27] Rainer, M., Jungwirth, S., Kruger-Rainer, C., Croy, A., Gatterer, G. and Haushofer, M. (2002). Family caregivers of patients with dementia: impact of factors of burden. *Psychiatr.Prax.* **29 (3)**, 142-147
- [28] Tierney, M. C., Charles, J., Naglie, G., Jaglal, S., Kiss, A. and Fisher, R. H. (2004). Risk factors for harm in cognitively impaired seniors who live alone: a prospective study. *J.Am.Geriatr.Soc.* **52 (9)**, 1435-1441
- [29] Tschanz, J. T., Corcoran, C., Skoog, I., Khachaturian, A. S., Herrick, J., Hayden, K. M., Welsh-Bohmer, K. A., Calvert, T., Norton, M. C., Zandi, P. and Breitner, J. C. (2004). Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population: the Cache County Study. *Neurology* **62 (7)**, 1156-1162
- [30] Walsh, J. S., Welch, H. G. and Larson, E. B. (1990). Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann.Intern.Med.* **113 (6)**, 429-434
- [31] Waring, S. C., Doody, R. S., Pavlik, V. N., Massman, P. J. and Chan, W. (2005). Survival among patients with dementia from a large multi-ethnic population. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* **19 (4)**, 178-183
- [32] Wolf, R., Weber, S. (1998). Factors affecting delayed initial diagnosis of dementing diseases. *Z.Gerontol.Geriatr.* **31 (3)**, 209-221
- [33] Wolfson, C., Wolfson, D. B., Asgharian, M., M'Lan, C. E., Ostbye, T., Rockwood, K. and Hogan, D. B. (2001). A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N.Engl.J.Med.* **344 (15)**, 1111-1116

- [34] Wolstenholme, J., Fenn, P., Gray, A., Keene, J., Jacoby, R. and Hope, T. (2002). Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. *Br.J.Psychiatry* **181** , 36-42

ANHANG

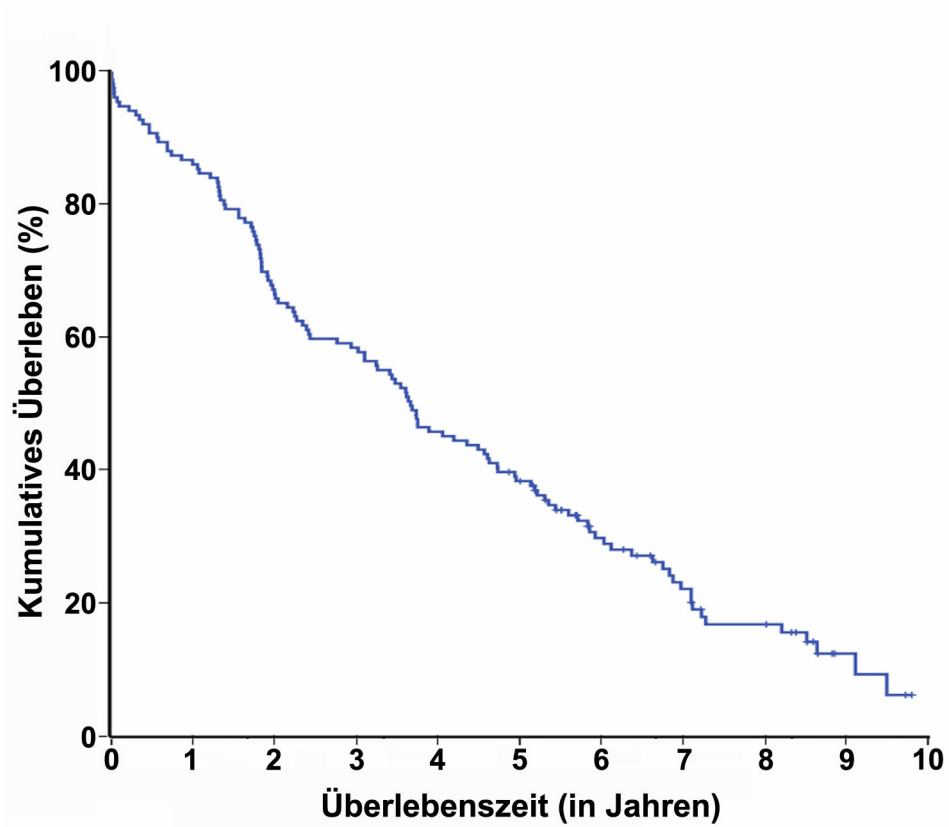


Abbildung A1: Kaplan Meier-Überlebenskurve der Gesamtkohorte (n=149)

- Überlebensfunktion
- + Zensiert

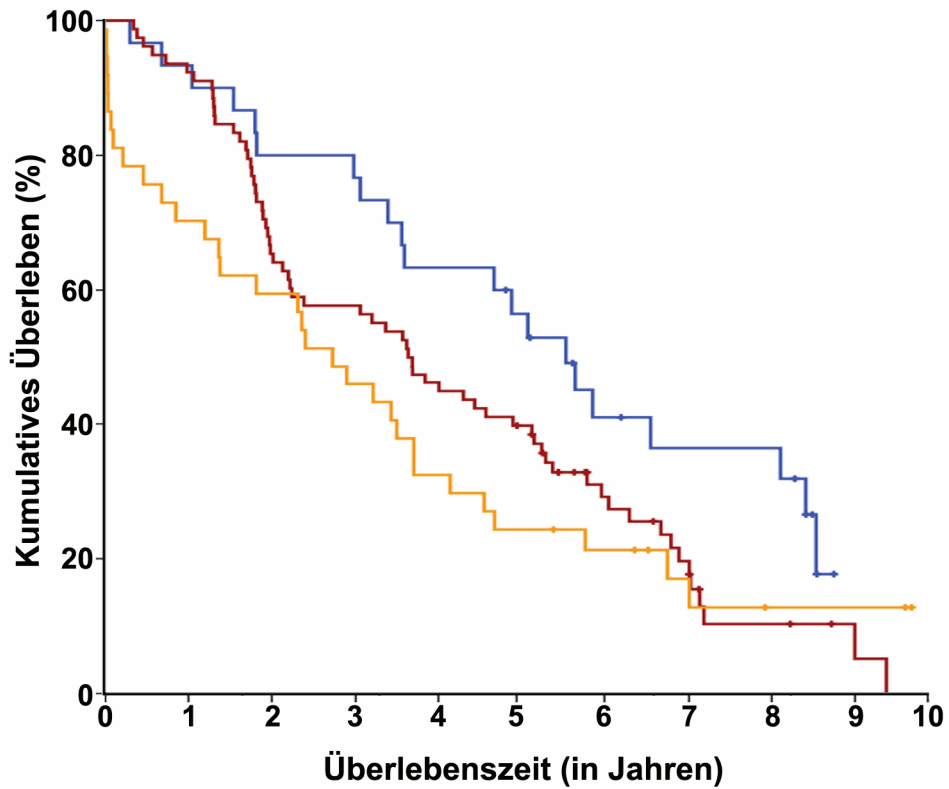


Abbildung A2: Kaplan Meier-Überlebenskurven nach Demenz-Schweregrad
(n=145)

Schweregrad der Demenz

— leichte Demenz

— mittelschwere Demenz

— schwere Demenz

+ leichte Demenz-zensiert

+ mittelschwere Demenz-zensiert

+ schwere Demenz-zensiert

Tabelle A1: Patientendaten

		Gesamtkohorte	Datenlage unvollständig	Datenlage vollständig	p-Werte (unvollständige / vollständige Datenlage)	Demenzschweregrade der Patienten mit vollständiger Datenlage		
						leicht	mittel	schwer
n		173	28 ¹	145		30	78	37
MMST	Med	16	17,5	16	0,107	23,5	16	7
	MW	15,1	16,6	14,9		23,8 ³	15,7 ³	6,0 ³
	STD	7,0	8,5	6,7		2,0	2,9	3,2
	Min	0	0	0		21	11	0
	Max	30	30	28		28	20	10
Alter bei Erstkontakt [in Jahren]	Med	79,2	81,7	78,9	0,33	78,4	79,8	78,6
	MW	78,8	80,3	78,5		78,3	78,9	77,9
	STD	8,9	8,5	8,9		8,0	8,8	10,0
	Min	52,4	58,0	52,4		57,7	52,4	54,3
	Max	96,1	93,0	96,1		95,4	96,1	95,3
Mediane Überlebenszeit [in Monaten]		44,0	13,8 ²	44,2)		61,8 ⁴	44,4 ⁴	33,1 ⁴
Geschlechterverteilung Weiblich: <i>n</i> , (%)		128 (74)	22 (79)	106 (73)	0,546	24 (80)	58 (74)	24 (65)

¹ fehlende Überlebenszeit bei 24 Personen, fehlender MMST bei weiteren 4 Personen

² signifikanter Unterschied zur Gesamtkohorte (Log-Rang)

³ signifikanter Unterschiede zwischen den drei Demenz-Schweregradgruppen (t-Test)

⁴ Unterschiede Überlebensanalysen, weil hier bei Überlebenden follo-up wie Überlebenszeit behandelt wurde

n: Anzahl, Med: Median, MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Tabelle A2: Ereigniswahrscheinlichkeiten; Die Berechnungen der HR für den Schweregrad der Demenz und den MMST-Punktwert sind in zwei voneinander getrennten Modellen erstellt.

	HR	Signifikanz	95% Konfidenzintervall für HR	
			unteres	oberes
Schweregrad der Demenz (leicht zu mittel, mittel zu schwer)	1,362	0,023	1,043	1,78
MMST-Punktwert	0,959	0,005	0,932	0,987

HR: Hazard Ratio

DANKSAGUNG

Mein Dank geht an Priv.-Doz. Dr. med habil. Stefan G. Schröder für die freundliche Überlassung des Themas dieser Promotionsarbeit, die gute Betreuung und die vielen wertvollen Ratschläge sowie Anregungen bei der Durchführung dieser Studie und darüber hinaus.

Meiner Frau Swetlana Hötte und meinen Töchtern Anna Lisa und Johanna gilt mein herzlichster Dank für die große Hilfsbereitschaft, die Geduld und liebevolle moralische Unterstützung während der Fertigstellung der Arbeit.

Meinen Eltern Caspar und Christiane Hötte sowie Jakob und Elisabeth Falk danke ich für die Motivation und tatkräftige Unterstützung in den vergangenen Jahren.

Auch meinen Kommilitonen Sebastian Kissler und Daniel Lankers danke ich für die konstruktive und effektive Zusammenarbeit während des gesamten Studiums.

Allen Patienten und Angehörigen gebührt mein Dank für das entgegengebrachte Vertrauen.

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben:

Sebastian Dirk Hötte, geboren am
30.08.1978 in Soest
verheiratet, 2 Kinder

Schulbildung:

1985 - 1989 St. Margaretha Grundschule in Sichtigvor
1989 - 1998 Friedrich-Spee-Gymnasium Rüthen
Abschluss: allgemeine Hochschulreife

Wehrersatzdienst:

1998 - 1999 Maria Hilf Krankenhaus, Warstein
Überwiegend pflegerische Aufgaben

Berufsausbildung:

1999 – 2002 Ausbildung zum Krankenpfleger am Evangelischen
Krankenhaus Lippstadt
Abschluss: Staatlich geprüfter Krankenpfleger

Hochschulbildung:

Okt. 2002 - Juli 2007 Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
Aug. 2007 - Juli 2008 Praktisches Jahr im Marienhospital Herne Klinikum
der Ruhr-Universität Bochum
Nov 2008 Approbation als Arzt

Beruf:

Seit Dez 2008 Weiterbildung zum Facharzt für Anästhesiologie in
der Klinik für Anästhesiologie, operative
Intensivmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin des
Marienhospital Herne Klinikum der Ruhr-Universität
Bochum