

Aus dem Lehrstuhl für Geriatrie der Universität zu Köln  
St. Marien-Hospital  
Leiter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-J. Schulz

Prävalenz der Anämie bei älteren Patienten und  
ihre Einflussnahme auf den geriatrischen  
Handlungsbedarf

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Janek Zilinski  
aus Köln

promoviert am 12. November 2014

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h.c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R.-J. Schulz

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. med. B. E. S. Gathof

### Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen erhalten von Frau Diplom-Mathematikerin Ingrid Becker vom Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/ eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, 22. 01. 2014

---

Die auf der Notaufnahmestation sowie der peripheren Station 15.2 der Universitätsklinik Köln durchgeführten Tests des geriatrischen Assessments habe ich gemeinsam mit dem Doktoranden Robert Zillmann vorgenommen. Herr Zillmann und ich nahmen hierfür im Vorfeld an einer Schulung zur fachgerechten Durchführung der Tests des geriatrischen Assessments auf den geriatrischen Stationen sowie in den Funktionsbereichen des St. Marien-Hospitals, Köln, teil, welche durch die Betreuerin dieser Arbeit, Frau Dr. Gabriele Röhrig, organisiert worden war.

Die Krankengeschichten und Laborergebnisse wurden von mir selbst und gemeinsam mit Herrn Robert Zillmann ausgewertet.

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Ralf-Joachim Schulz für die Überlassung des Themas meiner Promotionsarbeit sowie die freundliche Aufnahme in die Forschungsgruppe der Klinik für Geriatrie des St. Marien-Hospitals in Köln und des Lehrstuhls für Geriatrie der Universität zu Köln.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Frau Dr. med. Gabriele Röhrig-Herzog, Oberärztin der Geriatrie am St. Marien-Hospital, Köln, für die exzellente und engagierte Betreuung im gesamten Verlauf der Anfertigung dieser Arbeit.

Ebenfall herzlich danken möchte ich Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Thomas Benzing, Direktor der Klinik II für Innere Medizin der Universität zu Köln sowie Privatdozent Dr. med. Volker Burst, Bereichsleiter der Zentralen Notaufnahme der Universität zu Köln für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit auf der Station 15.2 und der NAST respektive.

Ferner bin ich Frau Diplom-Mathematikerin Ingrid Becker des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln für die kontinuierliche und kompetente Unterstützung beim Umgang mit statistischen Fragestellungen und dem Programm *SPSS* zu großem Dank verpflichtet.

In gleichem Maße danken möchte ich Herrn Robert Zillmann, ebenfalls Doktorand am Lehrstuhl für Geriatrie der Universität zu Köln, für die kollegiale Zusammenarbeit im Rahmen der Durchführung des praktischen Teils der Promotionsarbeit auf den genannten Stationen.

Vom ganzen Herzen möchte ich abschließend meiner Familie und meiner Freundin Linda danken, die mich im Verlauf meines Studiums und der Promotion unterstützt haben und mir zur Seite standen. Ihnen widme ich diese Arbeit.

*Meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Demografische Entwicklung .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Demografischer Wandel und Alterung der Gesellschaft .....	1
1.1.2 Lebensqualität, Morbidität und Pflegebedürftigkeit im Alter .....	1
1.1.3 Der Krankenhausplan 2015 .....	2
<b>1.2 Altern und das Frailty-Syndrom als Beispiel für geriatrischen Handlungsbedarf und seine Komplexität.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Anämie im Alter .....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Definition der Anämie.....	4
1.3.2 Prävalenz der Anämie im Alter.....	4
1.3.3 Inzidenz der Anämie im Alter.....	5
1.3.4 Ätiologie der Anämie bei älteren Personen .....	6
1.3.5 Folgen der Anämie im Alter .....	15
1.3.6 Therapie der Anämie im Alter .....	20
<b>1.4 Fragestellung.....</b>	<b>21</b>
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Patienten.....</b>	<b>23</b>
2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien der Studie.....	23
2.1.2 Stationen.....	24
<b>2.2 Methoden.....</b>	<b>25</b>
2.2.1 Das geriatrische Assessment.....	25
2.2.2 Die Werkzeuge des Assessments .....	26
2.2.3 Das Hämoglobin: Bestimmung und Messsystem .....	31
2.2.4 Die Definition der Anämie .....	31
2.2.5 Ermittlung von Nebenerkrankungen .....	32
2.2.6 Statistische Auswertung .....	32
2.2.7 Statistische Methoden.....	33
2.2.8 Ethik.....	33
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>34</b>
<b>3.1 Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs .....</b>	<b>34</b>
<b>3.2 Hämoglobin .....</b>	<b>41</b>
3.2.1 Hämoglobinwerte und das Outcome in den Tests .....	41
3.2.2 Hämoglobinwerte und geriatrischer Handlungsbedarf .....	46
<b>3.3 Anämie .....</b>	<b>47</b>
3.3.1 Vergleich des Patientenkollektivs hinsichtlich des Merkmals Anämie .....	47
3.3.2 WHO-Schweregrade der Anämie.....	49
3.3.3 Die Diagnose „Anämie“, das Outcome in den Tests und geriatrischer Handlungsbedarf.....	54

<b>4.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>4.1</b>	<b>Diskussion der Methoden.....</b>	<b>63</b>
4.1.1	Patienten .....	63
4.1.2	Das multidimensionale geriatrische Assessment.....	64
4.1.3	Die Werkzeuge des Assessments .....	66
4.1.4	Die Ermittlung von Nebenerkrankungen .....	67
<b>4.2</b>	<b>Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>67</b>
4.2.1	Allgemeine und stationspezifische Prävalenz der Anämie .....	67
4.2.2	Schweregrade der Anämie.....	69
4.2.3	Geschlechtsspezifische Anämieprävalenz .....	69
4.2.4	Multidimensionaler geriatrischer Handlungsbedarf und dimensionsspezifisches Outcome in den Tests.....	70
4.2.5	Niedrige Hb-Werte und die Diagnose „Anämie“ – Assoziationen mit schlechtem Outcome in den Tests und geriatrischem Handlungsbedarf .....	82
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>98</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>101</b>
<b>7.</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN.....</b>	<b>134</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG.....</b>	<b>135</b>
<b>8.1</b>	<b>Graphikanhang .....</b>	<b>135</b>
8.1.1	Altersverteilung .....	135
8.1.2	Hämoglobinverteilung.....	136
8.1.3	Barthel-Index .....	136
8.1.4	MMST .....	137
8.1.5	Clock-Test .....	137
8.1.6	TUG-Test.....	138
8.1.7	ETS .....	138
8.1.8	Daniels-Test.....	139
<b>8.2</b>	<b>Assessmentbögen.....</b>	<b>140</b>
8.2.1	Barthel-Index .....	140
8.2.2	MMST .....	141
8.2.3	Clock-Test .....	142
<b>8.3</b>	<b>Einverständniserklärung .....</b>	<b>144</b>
<b>9.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>145</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACD	Anemia of Chronic Diseases
ACI	Anemia of Chronic Inflammation
AD	Alzheimerdemenz
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
bATL	basale Aktivitäten des täglichen Lebens
CGA	Comprehensive Geriatric Assessment
CHF	Chronic Heart Failure
CKD	Chronic Kidney Disease
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonucleic acid
EPO	Erythropoetin
ETS	Esslinger Transfer Skala
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Hkt	Hämatokrit
iATL	instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
IDA	Iron Deficiency Anemia
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleukin
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
M	Median
MCV	Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MMST	Mini-Mental-State-Test
MRT	Magnetresonanztomographie

MW	Mittelwert
NAST	Notaufnahmestation
NF- $\kappa$ B	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NRW	Nordrhein-Westfalen
OR	Odds Ratio
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rHuEPO	Recombinant Human Erythropoietin
SA	Standardabweichung
SSRI	Serotonin-specific reuptake inhibitors
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TUG-Test	Timed-up-and-go-Test
UA	Unexplained Anemia
V02max	Maximale Sauerstoffaufnahme
WHO	World Health Organization
WMH	White matter hyperintensities

### **Maßeinheiten**

dl	Deziliter
g	Gramm
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mU	Milliunits



# 1. Einleitung

## 1.1 Demografische Entwicklung

### 1.1.1 Demografischer Wandel und Alterung der Gesellschaft

Die Bevölkerungsentwicklung Deutschlands und anderer Industrienationen ist einem demografischen Wandel unterworfen, der gekennzeichnet ist durch einen stetigen Geburtenrückgang und eine Zunahme der Lebenserwartung<sup>135</sup>. Dies hat eine Verschiebung der Altersstruktur zur Folge, die bewirkt, dass die Altersgruppe der 65-Jährigen und Älteren um rund ein Drittel (33 %) von 16,7 Millionen im Jahr 2008 auf 22,3 Millionen im Jahr 2030 ansteigen wird<sup>136</sup>. Besonders deutlich wird die Alterung der Gesellschaft, wenn man die Zahl der Hochbetagten (80 Jahre und älter) betrachtet: diese werden in 50 Jahren bereits etwa 14 % der Bevölkerung in Deutschland stellen<sup>135</sup>.

### 1.1.2 Lebensqualität, Morbidität und Pflegebedürftigkeit im Alter

Dabei ist umstritten, ob dieser quantitative Gewinn an Lebensjahren auch einhergeht mit einem Gewinn an Gesundheit und Unabhängigkeit, also Lebensqualität im Alter<sup>137</sup>. Nach einer Theorie von *Fries*<sup>186</sup> besteht zwar der Trend einer zunehmenden Krankheitskompression (compression of morbidity) im Alter und in deren Gefolge auch einer Kompression von Behinderung (compression of disability)<sup>244</sup>. Demgegenüber aber steht die Medikalisierungsthese *Gruenbergs*, die von dem Paradox ausgeht, dass es trotz medizinischen Fortschritts im Alter zu einer Zunahme von Morbidität und Funktionsverlust kommt<sup>201</sup>. *Ferrucci et al.*<sup>169</sup> bemerken hierzu, dass, gegeben es findet eine gewisse „Kompression von Krankheit und Behinderung“ statt, „[...] the buffering effect of this phenomenon is negligible compared to the massive increase in the prevalence of disability that results from the disproportionate increase of older people in the population and improved survival after disability due to better social and medical care.“

Vieles spricht dafür, dass Erkrankungshäufigkeit und Pflegebedürftigkeit in Deutschland steigen werden. Das statistische Bundesamt konnte seit Durchführung der Statistik auf Bundesebene eine stetige Zunahme an Pflegebedürftigkeit in Deutschland feststellen<sup>137</sup>.

Durch die erhöhte Lebenserwartung steigt auch die Zahl multimorbider Patienten, was wiederum zu einer Zunahme von Hospitalisierung sowie Kosten für das Gesundheitssystem und damit zu einer Belastung der Volkswirtschaft führt<sup>137</sup>.

### **1.1.3 Der Krankenhausplan 2015**

Dieser Entwicklung Rechnung trägt der neu entwickelte und am 23.07.2013 in Kraft gesetzte Krankenhausplan NRW 2015, welcher von der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie als Durchbruch für die Altersmedizin angesehen wird. Dieser Plan sieht eine deutliche Steigerung der Bettenzahlen in der Geriatrie vor sowie die obligate Einführung eines geriatrischen Screenings durch die Kliniken in Nordrhein-Westfalen, wodurch „[...] die medizinische Versorgung älterer Patienten individuell angepasst und deutlich optimiert werden [...]“ soll<sup>360</sup>. Behinderung und Pflegebedürftigkeit im Alter sind nicht nur Risikofaktoren für Mortalität und Institutionalisierung<sup>336,343</sup>, sondern stellen sowohl für die individuelle Lebensqualität<sup>433</sup> als auch für das Gesundheitssystem<sup>203</sup> eine hohe Belastung dar<sup>169</sup>. Hinter dem Krankenhausplan 2015 steht die Vorstellung einer Prävention eben dieser Belastungen. Eine Vielzahl an Studien hat gezeigt, dass die Durchführung eines umfassenden geriatrischen Assessments (englisch: Comprehensive Geriatric Assessment, im Weiteren CGA) negative Folgen wie Behinderung, Hospitalisierung und Institutionalisierung in Pflegeeinrichtungen zu verhindern vermag. Die im CGA detektierten Defizite zeigen geriatrischen Handlungsbedarf an, der ein individualisiertes und interdisziplinäres Management des älteren Patienten zur Folge hat und dadurch seine Unabhängigkeit zu erhalten hilft.

## **1.2 Altern und das Frailty-Syndrom als Beispiel für geriatrischen Handlungsbedarf und seine Komplexität**

Eine geriatrische Entität, die ein besonders hohes Risiko für Behinderung, den Verlust an Selbstständigkeit und damit geriatrischen Handlungsbedarf aufweist und deren Diagnose im CGA aus diesem Grunde eine besondere Bedeutung zukommt, ist das *Frailty-Syndrom*<sup>65,169,185</sup>. Das geriatrische Assessment zielt zentral auf die frühe Identifizierung von älteren Patienten mit diesem Syndrom ab<sup>446</sup>, für das sich bisher im deutschen medizinischen Sprachgebrauch keine

einheitliche und überzeugende Übersetzung durchsetzen konnte und das daher hier in seiner englischen Form verwendet wird. Die deutsche Übersetzung Gebrechlichkeit wird dabei der komplexen Bedeutung des Wortes *Frailty* nicht gerecht, welche diesem im internationalen Diskurs über die Jahre widerfahren ist. Heute wird *Frailty* in den meisten Definitionen als ein komplexes Syndrom beschrieben, das durch einen Verlust an physiologischen Reserven und dadurch an Funktionen, Stabilität Gleichgewicht und Kraft gekennzeichnet ist. Daraus folgt eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressoren und ein erhöhtes Risiko für Morbidität, Stürze, Hospitalisierung und Mortalität<sup>159,184,323,458,459</sup>. Diese Definition wird oftmals noch erweitert um Defizite und Vulnerabilität in den Bereichen Ernährungszustand, Aktivität, Mobilität, Kognition und Emotion<sup>159</sup>. Dabei stellt sich *Frailty* in Abgrenzung zu Behinderung und Komorbiditäten als ein eigenständiges Syndrom dar<sup>185,194</sup>.

Zu Grunde liegt ihm wahrscheinlich eine multisystemische Dysregulation fundamentaler biologischer Mechanismen, die dem Erhalt eines homöostatischen Gleichgewichts dienen<sup>169,459</sup>. Daran beteiligt sind neuroendokrine (Verminderung von IGF-1 und Testosteron) und inflammatorische Prozesse (altersassoziierte Erhöhung proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 oder TNF- $\alpha$ <sup>152,184,458</sup>) sowie Vorgänge auf molekularer Ebene wie eine DNA-Schädigung durch die Produktion freier Sauerstoffradikaler, Telomerverkürzung, mitochondriale Dysfunktion, Veränderungen von Genexpressionen und zelluläre Seneszenz<sup>459,472</sup>. Wie *Cook et al.*<sup>116</sup> in Bezug auf *Lipsitz*<sup>284</sup> darlegen, bedingen diese Vorgänge einen allgemeinen Verlust an Komplexität der Systeme, reduzierte Redundanz sowie eine verminderte Fähigkeit zur reziproken Kompensation und münden in einer Abwärtsspirale, die durch einen fortschreitenden Verfall physiologischer Prozesse und Funktionen und eine mangelhafte Resistenz gegenüber Stressoren gekennzeichnet ist<sup>459</sup>. Ein Verlust von Knochen, Muskelgewebe (Sarkopenie) sowie Einschränkungen von kognitiven und immunologischen Kapazitäten können die Folge sein<sup>472</sup>.

Gerade Patienten mit einem solchen *Frailty*-Syndrom profitieren von einem geriatrischen Assessment. So konnten *Boult et al.*<sup>62</sup> in einer randomisierten klinischen Studie zeigen, dass bei Patienten, die einem geriatrischen Assessment und daraus folgendem geriatrischen Management zugeführt wurden, Funktionen länger erhalten sowie depressive Symptome und eine vermehrte Beanspruchung des Gesundheitssystems verringert werden konnten.

Heutzutage wird *Frailty* von Geriatern weniger als unausweichlicher Bestandteil des Alterns angesehen als vielmehr als ein vermeidbarer und dynamischer Zustand<sup>194,472</sup>. So charakterisiert *Morley*<sup>323</sup> *Frailty* als „the bread and butter of the geriatricians existence. [...] It is in the management of frailty that the art of geriatrics is best expressed.“ Geriatrischen Handlungsbedarf zu erkennen und aus diesem einen adäquaten Behandlungsplan für den älteren Patienten abzuleiten, um Selbstständigkeit und Lebensqualität zu erhalten und die

Abwärtsspirale aus Gebrechlichkeit und Funktionsverlustes zu durchbrechen, ist dabei zentraler Bestandteil dieser Kunst des Geriaters.

## 1.3 Anämie im Alter

### 1.3.1 Definition der Anämie

Die Anämie wird definiert als eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb), des Hämatokrits (Hkt) oder der Erythrozytenzahl unter die Norm<sup>220</sup>. Dabei wird sie in der Praxis meist gemäß den WHO-Richtlinien von 1968 diagnostiziert, die den Hämoglobinwert als Referenz vorsehen<sup>57,477</sup>. Dabei liegt eine Anämie vor bei Unterschreiten folgender Grenzwerte:

- Frauen: 12,0 g/dl (7,44 mmol/l)
- Männer: 13,0 g/dl (8,06 mmol/l)

### 1.3.2 Prävalenz der Anämie im Alter

Die Prävalenz der Anämie steigt mit dem Alter an und beträgt je nach Studienpopulation und ihrem medizinischen, sozialen und ethnischen Hintergrund zwischen 2,9 % und 61 %<sup>18,48,133,232,238,344,347</sup>. Dabei spiegelt die große Varianz in der Prävalenz die Heterogenität der älteren Bevölkerungsgruppe wider, wobei ethnische Herkunft, Lebensumstände und Gesundheitszustand die Höhe des Hb-Werts beeinflussen können<sup>146</sup>. Eine große US-amerikanische Studie von *Guralnik et al.*, die auf den Daten des *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* von 1988-1994 basierte, ermittelte für im eigenen Haushalt lebende ältere Personen ( $\geq 65$  Jahre) eine Anämieprävalenz von 10,2 % für Frauen und 11,0 % für Männer, wobei sich die Anämie in der Regel als mild darstellte und weniger als 1 % des Gesamtkollektivs einen Hb-Wert von unter 10 g/dl aufwiesen<sup>204</sup>. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die *InCHIANTI*-Studie, die zeigen konnte, dass von den Bewohnern zweier italienischer Städte ( $\geq 65$  Jahre) 11,3 % eine Anämie aufwiesen (Frauen: 11,5 %, Männer: 11,1 %)<sup>350</sup>. *Salive et al.* wiederum konnten demonstrieren, dass sich die Prävalenz der Anämie bei Betrachtung verschiedener Altersgruppen in 5-Jahres-Schritten sukzessive erhöhte: Von 8,6 % für beide Geschlechter in der Altersgruppe der 71 bis 74-Jährigen auf schließlich 20,7 % für Frauen und 40,7 % für Männer, welche 90 Jahre oder älter waren<sup>394</sup>.

Höhere Prävalenzraten ergaben Studien, deren Patientenkollektive Institutionen wie Krankenhäusern oder Pflegeeinrichtungen entstammten<sup>347</sup>. Zwischen 48 % und 63,1 % der Bewohner von Pflegeheimen in Italien sowie den USA wiesen eine Anämie auf<sup>24,264,372</sup>. Zwei europäische Studien wiederum untersuchten die Prävalenz der Anämie bei älteren Patienten im Setting von Krankenhausaufenthalten: *Mitrache et al.* fanden bei neu aufgenommenen Patienten einer geriatrischen Universitätsklinik in Basel, Schweiz, eine Prävalenz der Anämie von 44 %<sup>315</sup>, während sie in einer italienische Studie bei Patienten geriatrischer und internistischer Acute Care Units 46,8 % betrug<sup>301</sup>.

Soweit uns bekannt ist, hat es nur eine größere systematische Kohortenstudie zur Prävalenz der Anämie bei älteren Patienten in Deutschland gegeben. So fanden *Endres et al.* bei 6,9 % von 6880 hausärztlich betreuten Patienten ( $\geq 65$  Jahre) eine Anämie vor<sup>151</sup>.

Die Prävalenz der Anämie ist nicht nur abhängig vom Alter der Patienten, sondern auch vom Geschlecht. Finden sich bei jüngeren Patienten höhere Prävalenzwerte bei Frauen, so kehrt sich dieses Bild nach dem 55. Lebensjahr um<sup>18</sup>. Eine Vielzahl von Studien konnte belegen, dass gemäß WHO-Kriterien im höheren Lebensalter die Zahl anämischer Männer die der Frauen übersteigt<sup>204,232,394</sup>. Auch gibt es immer wieder Forderungen, die nach Meinung der Autoren von der WHO vor über 40 Jahren<sup>57</sup> eher willkürlich festgelegt und aus ungenügend repräsentativen Daten ermittelten Grenzwerte für den Hämoglobinwert einer Revision zu unterziehen<sup>54,93,95,483</sup>. So beinhalten die Forderungen u.a. neue und am Outcome<sup>93,95,122,367,483</sup> orientierte Grenzwerte für die Anämie im Alter. Auch konnte gezeigt werden, dass der EPO-Spiegel (ein Marker für Gewebshypoxie) bei älteren Frauen ( $\geq 65$  Jahre) seinen optimal niedrigsten Wert bei einem mittel-normalen Hb-Wert von 14,2 g/dl einnahm<sup>94</sup>.

Bei einer deutlich höheren Prävalenz der Anämie beim älteren Mann besteht außerdem noch kein Konsens über eine Angleichung der (aufgrund sinkender Testosteronspiegel bei alternden Männern sowie fehlender Menstruation nach der Menopause bei Frauen) als nicht mehr gerechtfertigt erscheinenden unterschiedlich hohen geschlechtsspezifischen Hämoglobin-Grenzwerte im Alter<sup>48,204</sup>.

### 1.3.3 Inzidenz der Anämie im Alter

Da die meisten großen Studien zur Prävalenz der Anämie ein Querschnittsdesign aufweisen, gibt es wenig verlässliche Daten zur Inzidenz der Anämie im Alter, zu „Dynamik von Beginn und Erholung“<sup>347</sup>. *Ania et al.* fanden in ihrer 1986 veröffentlichten Studie im Patientenkollektiv ( $\geq 65$  Jahre) hohe Inzidenzraten von 61,8 pro 1000 Personenjahre, wobei bei einem großen

Anteil der Patienten die Neudiagnose einer Anämie in Zusammenhang mit einer Krankenhausaufnahme gestellt wurde<sup>19</sup>. Während *Den Elzen et al.* in der Leiden 85-plus Studie bei ihrem Patientenkollektiv ( $\geq 85$  Jahre) eine jährliche Inzidenz von 74/ 1000 Personenjahre demonstrieren konnten<sup>132</sup>, sahen *Tettamanti et al.* diesen Wert als übereinstimmend mit der von ihnen ermittelten Inzidenz von 65,2/ 1000 Personenjahren bei Personen zwischen 80 und 84 Jahren, wobei sie eine zunehmende Inzidenz mit ansteigendem Alter feststellen konnten (65-70 Jahre: 4,9 %, 70-74 Jahre: 21,6 %, 75-79 Jahre: 28,7 %) <sup>439</sup>.

### 1.3.4 Ätiologie der Anämie bei älteren Personen

#### 1.3.4.1 Altersassoziierte ätiologische Besonderheiten der Anämie

In diesem Abschnitt zur Ätiologie der Anämie beim älteren Menschen wird nun im Folgenden versucht, den komplexen und oftmals widersprüchlichen Ergebnissen zahlreicher aktueller Studien zu diesem Thema im Spannungsfeld von biologischem Altern, Pathologie der Erythropoese und der Multifaktoralität und Wechselwirkungen zugrunde liegender Mechanismen gerecht zu werden.

Lange Zeit wurden die höheren Prävalenzraten der Anämie bei älteren Personen mit der Existenz einer so genannten Altersanämie (*anemia of senescence*) erklärt, also sinkenden Hb-Werten als natürlicher Folge des physiologischen Alterns<sup>282,283</sup>. Diese Auffassung wurde in den letzten Jahren revidiert, nicht zuletzt durch neue Erkenntnisse hinsichtlich pathophysiologischer Mechanismen sowie durch die Ergebnisse zahlreicher Studien, die belegten, dass das Vorliegen einer Anämie einen „schlechten Gesundheitszustand und eine erhöhte Vulnerabilität für negatives Outcome“ widerspiegelt<sup>204</sup> (siehe dazu Abschnitt 1.3.5 Folgen der Anämie im Alter). Diese Erkenntnisse haben dadurch mit einer Tradition gebrochen, der die Tendenz innewohnt, das Vorliegen einer Anämie bei älteren Menschen zu bagatellisieren und sie als *Innocent Bystander*<sup>332</sup> aufzufassen. Diese Tendenz lässt sich auch dadurch begründen, dass die Anämie, zumal in milder Ausprägung, im Alter leicht zu übersehen ist. Zwei Mechanismen spielen dabei nach *Smith* eine wichtige Rolle: zum einen unternimmt der Körper eine physiologische Anpassung an sinkende Hb-Werte, indem der ältere Mensch seine Aktivitäten adjustiert. Zum anderen werden typische Symptome der Anämie wie Fatigue, Schwäche und Dyspnoe, da sie nicht spezifisch sind, vom Kliniker oftmals dem allgemeinen Altern zugeschrieben<sup>426</sup>. Zudem wird die Diagnostik dadurch erschwert, dass bei älteren Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten oft mehrere Faktoren gleichzeitig vorliegen, die ursächlich für eine Anämie sein können<sup>17,81,448,475</sup>. Weiterhin nennt *Van Puyvelde*<sup>448</sup> als Beispiele für diagnostische

Schwierigkeiten die im Alter häufig vorkommende Dehydratation, welche ein Absinken der Hämoglobin-Werte maskieren kann oder chronisch-entzündliche Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems, die zu einer Anämie führen, deren Symptome aber durch Immobilität und reduzierte Trainingskapazität verdecken können.

Wie *Balducci* in zahlreichen Artikeln ausführt<sup>37,39,42</sup>, ist physiologisches Altern *per se* schon deshalb als Ursache für sinkende Hämoglobinwerte unwahrscheinlich, weil gesunde ältere Personen keine signifikant reduzierten Hämoglobinwerte aufweisen<sup>189,232,486</sup>. Eine Erklärung für die mit dem Alter ansteigende Prävalenz und Inzidenz ist, dass ältere Menschen eine höhere Vulnerabilität gegenüber hämatopoetischen Stress (etwa durch Blutverlust, Infektionen, chronischer Erkrankungen oder myelosuppressive Substanzen) aufgrund einer reduzierten hämatopoetischen Reserve aufweisen, die jedoch bei gesunden älteren Menschen nicht ausreicht, um eine Anämie hervorzurufen<sup>38,41,81,322,387</sup>. Bevor im Folgenden die Einteilung der Anämie bei älteren Personen nach Ursachen erfolgt, ist es daher wichtig, die Faktoren zu erwähnen, die diese erhöhte Vulnerabilität bedingen.

Zahlreiche Studien postulieren eine altersassoziierte Abnahme der Knochenmarkzellularität und der hämatopoetischen Stammzellen sowie ihrer proliferativen Kapazität<sup>37,145,382,383,440</sup>, wobei diese Vorstellung durchaus kontrovers diskutiert wird<sup>387</sup>. Weitere beobachtete altersassoziierte Phänomene im Sinne einer dysregulierten Hämatopoese betreffen eine reduzierte Produktion von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren wie Erythropoietin (EPO) sowie eine verminderte Sensitivität hämatopoetischer Vorläuferzellen für diese Wachstumsfaktoren<sup>39</sup>.

Die altersassoziierte EPO-Defizienz wird ferner in eine absolute und eine relative Form unterteilt<sup>174</sup>. Während erstere Ausdruck eines zunehmenden renalen Funktionsverlusts sein kann, so scheint letztere Folge eines proinflammatorischen Status zu sein<sup>70,388</sup>, welcher die Sensitivität erythropoetischer Vorläufer vermindert<sup>174</sup>. Dabei ist noch unklar, ob dieser Anstieg proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 oder TNF- $\alpha$ , der im Alter auch unabhängig von Komorbiditäten und kardiovaskulärer Risikofaktoren auftritt<sup>170</sup>, wirklich ausreicht, um eine Anämie im Sinne einer ACI, also einer Anämie der chronischen Inflammation, zu verursachen<sup>344</sup>. Die *Baltimore Longitudinal Study on Aging* konnte zeigen, dass EPO-Level bei nicht-anämischen älteren Personen ansteigen<sup>155</sup>, was auch von *Ferrucci et al.* bestätigt wurde<sup>171</sup>. Demnach benötigen ältere Menschen höhere EPO-Level, um physiologische Hb-Werte aufrechterhalten zu können, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Resistenz von hämatopoetischen Vorläuferzellen durch einen proinflammatorischen Status. Geht dieser proinflammatorische Status dann in eine chronische Inflammation mit höheren Leveln von proinflammatorischen Zytokinen und fortschreitender Dysregulation mit Inhibition der EPO-Produktion über, so sinken die EPO-Spiegel und im ihrem Gefolge die Hb-Werte. Dieses Phänomen entspricht dann den sowohl von *Ferrucci* als auch von *Ershler* beschriebenen unter

der Norm liegenden EPO-Leveln bei älteren Menschen mit einer dann manifesten ACI (*blunted EPO response*)<sup>155,171,463</sup>. Dabei wurde diese initiale kompensatorische Erhöhung und im Verlauf zu beobachtende Verminderung des zirkulierenden EPO bereits verglichen mit dem Pathomechanismus des Diabetes mellitus II, der gekennzeichnet ist durch eine prädiabetische Phase der Glukoseintoleranz mit hohen Insulinspiegeln sowie den darauf folgenden Diabetes mit einer progressiven Verminderung der Betazellfunktion sowie Insulinspiegeln<sup>171</sup>. Die Abnahme des zirkulierenden EPO könnte einer „intrinsischen Erschöpfung des Erythropoietin-produzierenden Systems“ oder aber des sich intensivierenden „inhibitorischen Effektes der Inflammation auf die Produktion von Erythropoietin“<sup>171</sup> geschuldet sein.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Ätiologie der Anämie beim älteren Menschen sich als vielschichtig und komplex darstellt und längst noch nicht alle zu Grunde liegenden Mechanismen verstanden sind. Deshalb sollte die folgende ätiologische Einteilung nur als Zusammenschau von Faktoren gesehen werden, die im Alter gehäuft in Kombination auftreten und deren isolierte Darstellung dem Verständnis von Pathomechanismen dienen soll.

#### 1.3.4.2 Einteilung der Anämie beim älteren Menschen

Eine gängige und weithin angewandte ätiologische Einteilung der Anämie beim älteren Menschen nennt drei grundsätzliche Unterformen: die Substratmangelanämie, die Anämie der chronischen Entzündung (ACI) sowie die Anämie ungeklärter Ursache (UA = unexplained anemia) wobei der Anteil jeder Unterform an der Gesamtprävalenz etwa ein Drittel beträgt<sup>204</sup>. *Guralnik*<sup>204</sup> hat die Substratmangelanämie noch einmal unterteilt in die Eisenmangelanämie (IDA = iron deficiency anemia) und die Vitamin B12- bzw. Folsäuremangelanämie. Andere Autoren<sup>347</sup> nennen 4 Unterformen, wobei die bei *Guralnik et al.* zur ACI gezählte renale Anämie als eigenständig angesehen wird. Wiederum andere Arbeiten stellen das im *NHANE-Survey III* der UA untergeordnete Myelodysplastische Syndrom (MDS) als durchaus nicht seltene, wenn auch ohne invasive Diagnostik schwierig zu detektierende 5. Unterform heraus<sup>26</sup>. Die diagnostischen und methodischen Limitationen der *NHANES III*-Studie hatten zur Folge, dass neue Studien durchgeführt wurden, die sich durch eine umfassendere hämatologische Diagnostik auszeichneten. Dadurch wurde beabsichtigt, ein differenzierteres Bild zur Ätiologie der Anämie im Alter und ihrer Unterformen zu zeichnen und neue Klarheit hinsichtlich des hohen Anteils der UA (eine Ausschlussdiagnose) und der ihr zugrunde liegenden Mechanismen zu schaffen<sup>344</sup>. Überraschenderweise erbrachten zwei dieser Studien<sup>28,361</sup> trotz intensiver Evaluation einen sogar noch einmal etwas erhöhten Anteil der UA (35 % bzw. 44 %). Zusätzlich ergab sich ein differenzierteres Bild hinsichtlich der anderen Unterformen: so fanden

*Price et al.*<sup>361</sup> und *Artz et al.*<sup>28</sup> einen Anteil von 7,5 % und 6 % respektive von durch maligne hämatologische Erkrankungen, vor allem das MDS, verursachte Anämien, wobei *Price* unter Berücksichtigung der Verdachtsfälle einen tatsächlichen Anteil des MDS als Unterform von 15-20 % annimmt. Demgegenüber sinkt der Anteil der ACI (+ renale Anämie) gegenüber der *NHANES III*-Studie von einem Drittel auf 15 % bzw. 9 % vor allem aufgrund einer rigideren Definition für die ACI<sup>344</sup>, welche zusätzlich zu laborchemischen Kriterien die Diagnose einer aktiven inflammatorischen Erkrankung voraussetzte. Schließlich ergänzten andere Ursachen wie die Thalassämie oder eine Chemotherapie das ätiologische Bild.

### 1.3.4.3 Substratmangelanämie

Substratmangel ist im Alter ein häufiges Problem, wobei er als Ursache für eine Anämie viel seltener alimentär bedingt ist als es die gängige englische Bezeichnung *nutritional anemia* vermuten lässt<sup>16,83,104</sup>. Auch ist es möglich, dass die in der *NHANES III*-Studie postulierte Prävalenz von etwa einem Drittel für die Substratmangelanämie die Wirklichkeit nicht ausreichend abbildet. So kritisiert *Carmel*<sup>83</sup> das methodische Vorgehen dahingehend, dass bei Vorliegen eines Vitamin B12- oder Folsäuremangels und einer Anämie diese ohne Einbezug des mittleren Erythrozyteneinzelvolumens (MCV) der *nutritional anemia* zugeschlagen wurde. Dadurch sei auch die Differenz in der Prävalenz dieser zwei Anämieformen zwischen großen populationsbasierten Studien<sup>204,280</sup> und klinischen Studien mit umfassenderer Evaluation der Patienten zu erklären, wobei letztere den Anteil der makrozytären Substratmangelanämien mit etwa 1 % bezifferten<sup>25</sup>. Diese Differenz würde demnach subklinischen Substratmangel abbilden. *Patel* hingegen gibt zu bedenken, dass das Kriterium zur Identifizierung einer IDA in der *NHANES III*-Studie suboptimal gewesen sei, da diese die Serum-Ferritin-Konzentration verwendet habe und nicht den mittlerweile bei älteren Personen als überlegen geltenden Transferrin Rezeptor-Ferritin Index, wodurch die IDA-Prävalenz möglicherweise unterschätzt wurde<sup>347,348,366</sup>. Die Ferritin-Bestimmung bei älteren Menschen ist deshalb problematisch, weil dieser Marker mit dem Alter und durch im Alter häufigere chronische Erkrankungen ansteigt<sup>84,347,348,473</sup>. Doch weist *Patel*<sup>347</sup> auch darauf hin, dass eine aktuelle Studie<sup>173</sup>, die den Transferrin-Rezeptor-Ferritin-Index zur IDA-Identifizierung verwendete, einen der *NHANES III*-Studie ähnlichen Anteil der IDA zeigen konnte (16,7 % vs. 16,6 % bei *Guralnik*<sup>204</sup>). In der *NHANES III*-Studie machte die IDA etwa die Hälfte aller Substratmangelanämien aus<sup>204</sup>. Die häufigste Ursache in den Industrienationen stellt der chronische, oft okkulte Blutverlust dar, wobei der Blutungsursprung im überwiegenden Teil der Fälle im Gastrointestinaltrakt liegt<sup>106,241,373,426</sup>. Hier können mögliche Ursachen u.a. Ulzera, Gastritiden, Divertikel,

Angiodysplasien oder maligne Läsionen sein<sup>16,426</sup>. Auch eine verminderte Eisenabsorption, etwa durch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen<sup>470</sup> oder eine Zöliakie<sup>211</sup>, sind als Ursache beschrieben worden<sup>83</sup>. Seltener Ursachen stellen der Blutverlust über den Urogenitaltrakt, übermäßige Blutentnahmen oder Zustände mit allgemeiner Blutungsneigungen dar<sup>83,426</sup>. Eine durch Mangelernährung bedingte IDA tritt in Industrienationen nur noch selten auf, ist im Alter aber durchaus beschrieben worden<sup>144</sup>. Die meist mikrozytäre IDA ist gekennzeichnet durch geringe Serum-Eisenspiegel, eine hohe totale Eisenbindungskapazität sowie ein niedriges Serum-Ferritin<sup>448</sup>.

Demgegenüber sind die Vitamin B12- und die Folsäuremangelanämie makrozytär und gekennzeichnet durch eine verminderte Proliferation von hämatopoetischen Vorläuferzellen sowie durch eine durch die Makrozytose bedingte verkürzte Überlebenszeit der Erythrozyten<sup>39</sup>. Eine häufige Ursache für einen Vitamin B12-Mangel ist die mangelhafte Absorption von an Nahrung gebundenem Cobalamin<sup>83</sup> durch eine Hypochlorhydrie des Magensaftes<sup>16,80</sup>, bedingt etwa durch eine atrophische Gastritis<sup>15,82</sup> oder eine lang anhaltende Therapie mit Protonenpumpenhemmern<sup>14,226</sup>. *Andrès* sieht hierin die häufigste Ursache für eine Vitamin B12-Mangelanämie<sup>16</sup>, während *Carmel* darlegt, dass ein durch *food-bound cobalamin malabsorption* bedingter Vitaminmangel meist subklinisch bleibt und die durch mangelnden *intrinsic factor* hervorgerufene *perniziöse Anämie* als führend ansieht<sup>83</sup>. Die Folsäuremangelanämie ist in den Industrienationen selten geworden<sup>83</sup> und meist Folge von Mangelernährung, Alkoholismus oder Nebenwirkungen von Medikamenten wie Folsäureantagonisten<sup>16,448</sup>.

#### 1.3.4.4 Anämie der chronischen Entzündung

Die Anämie der chronischen Entzündung (ACI) gilt als die häufigste Anämieform beim älteren Menschen<sup>204,240</sup>, wenngleich die Prävalenz abhängig ist von der Rigidität der Definition. Studien, welche das Vorliegen einer malignen, infektiösen oder autoimmunologischen Grunderkrankung zur Diagnosestellung voraussetzen<sup>28</sup>, zeigen einen deutlich geringeren Anteil der ACI, schließen jedoch dadurch den oftmals milden proinflammatorischen Status des älteren Menschen<sup>70,170,388</sup> als verursachenden Faktor der Anämie aus der Definition aus und schlagen ihn so der UA zu. So kann es je nach Definitionskriterien zu Überschneidungen zwischen ACI und UA kommen<sup>309</sup>.

Die Ursache dieses proinflammatorischen Status im Alter ist noch nicht abschließend geklärt<sup>170,205</sup>. Manche Autoren sprechen vom Alter als einer „Form der chronischen und progressiven Inflammation“<sup>51</sup> oder schufen Kunstwörter wie *Inflamming*<sup>182</sup>, um den altersassoziierten Anstieg der proinflammatorischen Zytokine zu charakterisieren. Diskutiert

werden altersassoziierte Phänomene<sup>297,309</sup> wie die Akkumulation reaktiver Sauerstoffspezies<sup>289</sup>, die Erhöhung des Körperfettanteils<sup>451</sup> oder eine verminderte Produktion von Sexualhormonen<sup>250,434</sup> als Inhibitoren des *nuclear factor kappa B*, einem Transkriptionsfaktor vieler proinflammatorischer Zytokine<sup>208</sup>.

Der ACI liegen eine meist chronische Inflammation sowie Aktivierung des Immunsystems zu Grunde<sup>348,463</sup>, die mit einer Vielzahl von Bedingungen assoziiert sein können: Akuten und chronischen Infektionen (z.B. HIV<sup>50</sup>), autoimmunologischen Erkrankungen (z.B. Rheumatoide Arthritis<sup>471</sup>, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen<sup>470</sup>), Gewebeerletzungen (Operationen, Traumata, Infarkte)<sup>4</sup>, Neoplasmen<sup>256</sup>, chronischem Nierenversagen<sup>6</sup>, chronischem Herzversagen<sup>341</sup> oder eben dem altersassoziierten proinflammatorischen Status<sup>4,170,293</sup>. Das Ausmaß der Anämie korreliert mit der Schwere der zu Grunde liegenden Störung(en)<sup>441,463</sup>.

Vier grundlegende zur Anämie führende Mechanismen werden differenziert, die jedoch alle durch die Wirkung erhöhter proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  oder TNF- $\alpha$  verursacht werden<sup>123,174,448,475</sup>. Dabei handelt es sich zum einen um die bereits beschriebene EPO-Resistenz hämatopoetischer Vorläuferzellen und die Inhibition ihrer Proliferation und Differenzierung (1)<sup>6,154,345,306,307,463</sup>. Zwei weitere bereits genannte Mechanismen stellen die inadäquate Produktion von Erythropoietin (2)<sup>165,311,463</sup> sowie eine verkürzte Lebenszeit von Erythrozyten (3)<sup>123,314,463,475</sup> dar.

Schließlich hat die Entdeckung des Hormons *Hepcidin* viel zum Verständnis der Pathogenese der ACD und ihres funktionellen Eisenmangels beigetragen (4)<sup>187,329,330</sup>. Dieses vor allem von Hepatozyten gebildete Polypeptid gilt mittlerweile als Schlüsselhormon des Eisenhaushalts. Seine Produktion wird bei Eisenüberschuss sowie durch proinflammatorische Zytokine, vor allem IL-6, induziert<sup>188</sup>. Es wirkt negativ regulierend auf die Eisenfreisetzung aus Makrophagen sowie die intestinale Eisenaufnahme, was zu dem typischen Laborbefund der ACD beiträgt: die typischerweise milde und meist normozytäre hypoproliferative Anämie ist gekennzeichnet durch niedrige Konzentrationen von Serumeisen, verminderte Retikulozytenwerte, eine erniedrigte Transferrinsättigung sowie erhöhte Ferritin- und Hepcidinspiegel<sup>123,328</sup>. Auch ein Transferrin Rezeptor-Ferritin Index  $<1$  kann für die Abgrenzung gegenüber der IDA hilfreich sein<sup>123</sup>, wohingegen die Verwendung der erst kürzlich entwickelten Hepcidin-Assays<sup>123,188,251</sup> sich in der allgemeinen klinischen Praxis noch nicht etabliert hat.

Zudem wird die ACD-Diagnostik über Hepcidin dadurch erschwert, dass dieses Hormon vor allem bei manifesten inflammatorischen Komorbiditäten hochreguliert wird<sup>123,188</sup> und wirksam ist, während der Hepcidin-Mechanismus beim eher milden proinflammatorischen Status des älteren Menschen ohne chronischem inflammatorischen oder malignen Geschehen angezweifelt wird. So fanden *Ferrucci et al.* zwar eine Assoziation von IL-6 und CRP mit dem Vorliegen einer Anämie bei älteren Patienten aus der *InCHIANTI*-Studie, jedoch nicht zwischen

proinflammatorischen Markern und Heparin, woraus die Autoren schlossen, dass der eher milde proinflammatorische Status der älteren Menschen nicht durch erhöhte Heparinspiegel gekennzeichnet ist und diese demnach nur bei ausgeprägterer Inflammation erhöht und damit verursachend für eine Anämie sind<sup>175</sup>. An die Arbeiten von *Ferrucci* anknüpfend postuliert *Berliner*, dass sich die nicht durch Substratmangel bedingte Anämie im Alter aus einer Interaktion zwischen einem verstärkt wirksamen inflammatorischen Milieu und altersassoziierten Komorbiditäten entwickelt und beschreibt ferner die Existenz zweier verschiedener inflammatorische Pfade zur Anämie<sup>52</sup>. Dabei führt der erste Pfad über IL-6 zu einer eisenlimitierten Hämopoese mit erhöhtem Heparin und dem Bild der klassischen ACD, während ein zweiter Pfad vermittelt durch TNF- $\alpha$  zu einer erhöhten EPO-Resistenz der hämatopoetischen Stammzellen führt, die durch die alternde Niere nicht mehr kompensiert werden kann und so zu einer Anämie führt, welcher die typischen Merkmale der Eisenrestriktion wie bei der ACD fehlen und die daher von der Autorin als zur UA (siehe dort) gehörend angesehen wird<sup>52</sup>. Damit existiert nun ein Modell eines pathophysiologischen Spektrums mit zwei Polen, das den vielfältigen und unterschiedlich wirkenden inflammatorischen Einflüssen auf die Entwicklung einer Anämie gerecht zu werden scheint<sup>449</sup>. Dennoch bleibt der folgende Einwand *Patels* unbestritten:

“Considering the tremendous extent of subclinical and clinical morbidities among older adults as well as increased levels of proinflammatory cytokines that accompany aging, identifying the putative factor underlying anemia of chronic inflammation in older adults is very difficult.”<sup>347</sup>

Eine aktuelle Studie bringt nun noch einen weiteren Faktor ins Spiel und demonstriert eine starke Assoziation zwischen einem Vitamin D-Mangel und der ACI bei älteren Menschen<sup>355</sup>. Dies könnte nach Hypothesen der Autoren sowohl über einen IL-6/Heparin-abhängigen als auch etwa über einen TNF-induzierenden Mechanismus bei fehlender Suppression inflammatorischer Zytokine durch Vitamin D begründet sein.

#### **1.3.4.5 Renale Anämie**

Die *NHANES III*-Studie konnte für die renale Anämie eine Prävalenz von 12,5 % ermitteln, wobei das Kriterium eine GFR von unter 30 mL/min darstellte<sup>204</sup>. Die Funktion der Niere sinkt mit dem Alter<sup>46,58</sup> und verschiedene Studien haben einen Abfall des Hb-Werts bei erniedrigter GFR demonstrieren können<sup>31,48,124</sup>. Unter welcher Schwelle dabei das Risiko für eine Anämie

ansteigt, ist nicht eindeutig erwiesen und Grenzbereiche wurde von verschiedenen Autoren zwischen GFR-Werten von 30 und 60 mL/min angesiedelt<sup>31,48,124</sup>. *Ble et al.*<sup>48</sup> konnten zeigen, dass, adjustiert nach Alter und Komorbiditäten, nur die Studienteilnehmer mit einer GFR <30 mL/min eine signifikant höhere Anämieprävalenz sowie niedrigere EPO-Spiegel aufwiesen. Der dominierende Pathomechanismus ist die verminderte EPO-Produktion<sup>158</sup>, wengleich eine nicht zu unterschätzende inflammatorische Komponente wirksam ist. Eine Erhöhung proinflammatorischer Zytokine im Rahmen einer CKD ist schon länger bekannt<sup>222,427,431</sup>. So fanden *Ferrucci et al.*<sup>175</sup> in ihrer Studie bei Teilnehmern mit einer renalen Anämie sogar höhere inflammatorische Marker als bei jenen mit einer ACI, doch zeigten *Keller et al.* erst kürzlich vermehrte Entzündungswerte auch schon bei nur gering eingeschränkter Nierenfunktion<sup>249</sup>. Weitere häufig zur renalen Anämie beitragende Mechanismen sind eine durch Urämie bedingte Knochenmarksinhibition und Lebenszeitverkürzung der Erythrozyten sowie iatrogen verursachte Blutverluste<sup>53,158</sup>.

#### 1.3.4.6 Anämie ungeklärter Ursache (UA)

Die UA mit ihren vielen Synonymen wie *unexplained anemia of the elderly*, *senile anemia* oder *anemia of unknown cause* wurde verschiedentlich schon, wie *Pang* darlegt, als ein diagnostischer „Abfallkorb“ tituliert<sup>344</sup> und von anderen Autoren als „Ausschlussdiagnose“ beschrieben<sup>309,449</sup>. Dies reflektiert zum einen das noch immer geringe Verständnis für die zu Grunde liegenden Pathomechanismen sowie Inkonsistenzen hinsichtlich der Definitionskriterien<sup>309</sup>. Zum anderen wird suggeriert, dass unter diese Diagnose verschiedene pathogene Entitäten oder deren subklinische Frühformen subsumiert werden, deren Würdigung bei gründlicherer Diagnostik ein differenzierteres Bild hinsichtlich der Prävalenz von Unterformen der Anämie hätte entstehen lassen können. *Makipour*<sup>297</sup> legt dar, dass die UA weniger mysteriös als vielmehr komplex ist und beschreibt einige wichtige altersassoziierte Faktoren für ihre Entstehung.

Denn wie *Merchant* formuliert:

„Many hypotheses concerning unexplained anemia in the elderly overlap with concepts that are an integral part of our understanding of ageing biology in general.“<sup>309</sup>

Die fünf von *Makipour*<sup>297</sup> aufgeführten Faktoren zeigen teilweise Überschneidungen mit ACI und renaler Anämie. Zusätzlich zu den bereits besprochenen Faktoren der alternden

Stammzellen (1), des chronisch-inflammatorischen Status (2) und der altersassoziierten renalen Insuffizienz (3) sind dies als genuin neue Ursachen eine Androgeninsuffizienz (4) und die Myelodysplasie (5).

Es ist seit langem bekannt, dass Androgene die Erythropoese unter anderem über einen EPO-synergistischen Mechanismus stimulieren<sup>298,410</sup> und Androgenspiegel negativ mit Hämoglobinwerten korrelieren<sup>247</sup>. So zeigten Patienten nach Androgendeprivationstherapie<sup>461</sup>, bilateraler Orchiektomie<sup>179</sup> und Hypophysenadenom mit Kompromittierung des Testosterons<sup>149</sup> jeweils einen Abfall ihrer Hämoglobinwerte. *Ferrucci et al.*<sup>172</sup> konnten demonstrieren, dass ältere Männer und Frauen mit niedrigen Testosteronleveln auch niedrigere Hb-Werte aufwiesen sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit, über eine 3-Jahre-Follow-up-Periode eine Anämie zu entwickeln. *Waaen et al.*<sup>456</sup> fanden bei männlichen Patienten mit einer UA niedrigere Testosteronwerte als in einer nicht-anämischen Kontrollgruppe.

Das Myelodysplastische Syndrom ist der einzige der von *Makipour* genannten Faktoren, der immer als pathologisch im Sinne einer definierten zu Grunde liegenden Erkrankung zu werten ist. Ihm wird in Zukunft wohl mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden müssen bis hin zur Anerkennung als eigenständiger Unterform der Anämie im Alter, hat sich seine Wahrnehmung doch von einem reinen Verdachtsfall bei *Guralnik*<sup>204</sup> hin zu einer nicht seltenen Entität in aktuellen Studien mit umfassenderen diagnostischen Methoden gewandelt<sup>28,361</sup>. Das MDS ist eine erworbene klonale Knochenmarkserkrankung, die gehäuft im höheren Alter auftritt und gerade zu Beginn kann ihre Diagnose je nach beteiligten Zelllinien im peripheren Blut erschwert sein<sup>387,430</sup>. In mehr als 90 % der Fälle besteht eine (meist makrozytäre) Anämie<sup>387</sup>, die auch isoliert auftreten kann<sup>138</sup>. Dann kann eine Knochenmarksuntersuchung mit zytogenetischer Diagnostik einen Erkenntnisgewinn bedeuten<sup>217</sup>.

Aktuell gibt es zwei Tendenzen, dem hohen Anteil einer eigenständigen UA Rechnung zu tragen. Einerseits wird die UA als konsistent hinsichtlich typischer Merkmale angesehen und beschrieben als hypoproliferative Anämie mit hypozellulärem Knochenmark, niedrigen inflammatorischen Markern und für den Grad der Anämie nicht adäquaten EPO-Leveln<sup>28,173,344,361,456</sup>. Andererseits gibt es Autoren, die in dem proinflammatorischen Status des älteren Menschen einen wichtigen Pathomechanismus sehen und in ihre Definition der UA inkludieren<sup>146,154,274,297,449</sup>.

Zusammenfassend bleibt mit *Makipour*<sup>297</sup> zu sagen: „UA is not so much unexplained as it is multi-factorial“.

### 1.3.5 Folgen der Anämie im Alter

In seinem Artikel von 2006 *Anemia in the elderly – Clinical findings and impact on health* schreibt *Balducci*:

“The consequences of aging include a declining life expectation and an increased risk for disease and disability. The key to effective health care in the elderly is the recognition and reversal of factors that are associated with the risk of death and comorbidity. A number of studies have shown that anemia is such a factor.”<sup>42</sup>

Und weiter:

“It is difficult to separate the direct consequences of anemia from those of comorbidities frequently seen in the elderly. However, evidence suggests that anemia is an independent risk factor for a variety of clinical complications and death.”<sup>42</sup>

Dieser Abschnitt soll im Folgenden einen Überblick über einige dieser Komplikationen vermitteln.

#### 1.3.5.1 Mortalität

Zahlreiche Studien der letzten Jahre konnten ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko für ältere Menschen mit Anämie demonstrieren<sup>92,122,132,142,238,253,264,404,483</sup>. Dabei fanden *Izaks et al.*<sup>238</sup> bei anämischen Teilnehmern der *Leiden-85 plus* Studie ein 1.60-fach höheres Risiko für Frauen und ein 2.26-fach höheres Mortalitätsrisiko für Männer gegenüber nichtanämischen Personen. Während eine australische Studie<sup>92</sup> Teilnehmer in einem ambulanten Setting über einen Follow-up-Zeitraum von 23 Jahren untersuchte und eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit für Personen mit Anämie zeigen konnte, ermittelten *Landi et al.*<sup>264</sup> bei älteren Menschen im Pflegeheim eine signifikante Assoziation zwischen hohen Hb-Werten und längerem Überleben. Sowohl *Riva et al.*<sup>367</sup> als auch *Dong et al.*<sup>142</sup> beschrieben eine solche Assoziation schon beim Vorliegen einer milden Anämie, während einige Studien bereits bei niedrig-normalen Hb-Werten gemäß WHO ein erhöhtes Mortalitätsrisiko fanden<sup>94,353,483</sup>. Eine aktuelle Studie<sup>484</sup> zeigte ein größeres Mortalitätsrisiko bei einem über einen Zeitraum von 3 Jahren gemessenen Hb-Abfall. Das höchste Mortalitätsrisiko ermittelten *Semba et al.*<sup>404</sup> für die renale Anämie bei

gleichzeitiger Inflammation, während *Willems et al.*<sup>467</sup> in dieser Hinsicht keine Unterschiede zwischen Teilnehmern mit einer UA und nichtanämischen Personen finden konnten.

### **1.3.5.2 Morbidität**

Eine Verbindung der Anämie mit Komorbiditäten verschlechtert die Prognose von Patienten. Zahlreiche Studien konnten eine Assoziation der Anämie mit einem negativem Outcome (wie schlechterem Gesundheitszustand, erhöhter Hospitalisierungsrate oder Mortalität) bei Herzerkrankungen belegen, so etwa für die Herzinsuffizienz<sup>164,257,411</sup> oder die koronare Herzerkrankung<sup>22,270</sup>. Auch für Patienten mit malignen Erkrankungen und Anämie sind zahlreiche spezifische Risikoassoziationen beschrieben, etwa hinsichtlich vermehrter Fatigue, einer Erhöhung der durch Chemotherapie induzierten Toxizität oder wiederum eine erhöhten Mortalität<sup>51</sup>. Schließlich wurden für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung diverse Effekte der Anämie wie eine reduzierte Lebensqualität oder verminderte Leistungskapazität beschrieben<sup>53</sup>.

### **1.3.5.3 Mobilität, Kraft und physische Funktion**

Zwei größere Studien der letzten Jahre haben die Assoziation von Anämie und physischer Funktion bei älteren Personen untersucht. Dabei ermittelten sowohl *Chaves et al.*<sup>93</sup> im Rahmen der *Women's Health and Aging Studies I and II (WHAS I/II)* als auch *Penninx et al.*<sup>349</sup> mittels Daten der *EPESE*-Studie eine signifikante Assoziation zwischen niedrigen Hb-Werten und verminderten körperlichen Funktionen wie Mobilität, Balance, Schrittgeschwindigkeit und Kraft. *Chaves et al.* konnten diese Einschränkungen sogar für niedrig-normale Hämoglobin-Bereiche aufzeigen. *Penninx et al.* fanden auch bei Teilnehmern der *InCHIANTI*-Studie<sup>350</sup> eine Assoziation der Anämie mit Behinderung, schlechteren physischen Leistungen und verminderter Muskelkraft, während *Cesari et al.*<sup>89</sup> bei Teilnehmern derselben Studie nicht nur einen Zusammenhang von niedrigen Hb-Werten mit Muskelschwäche sondern auch mit reduzierter Muskeldichte und –masse demonstrieren konnte. Sowohl *Zakai et al.*<sup>484</sup> als auch *Maraldi et al.*<sup>300</sup> (bei Patienten mit Herzinsuffizienz) ermittelten in ihren Untersuchungen für Patienten mit niedrigen Hb-Werten ein erhöhtes Risiko für zukünftige körperliche Einschränkungen.

### 1.3.5.4 Kognition

Auch für kognitive Einschränkungen wurde eine Assoziation mit niedrigen Hb-Werten in diversen Studien ermittelt<sup>23,128,287,340,407,485</sup>. So konnten *Deal et al.*<sup>128</sup> in einer prospektiven Studie eine Assoziation der Anämie mit größeren Schwächen der exekutiven Funktionen sowie im Follow-Up mit einem Gedächtnisverfall über einen Zeitraum von neun Jahren demonstrieren. *Shah et al.*<sup>407</sup> fanden einen Zusammenhang der Anämie besonders mit den kognitiven Domänen des semantischen Gedächtnisses sowie der Wahrnehmungsgeschwindigkeit, während eine türkische Studie<sup>438</sup> bei Bewohnern eines Pflegeheims niedrigere Scores im MMSE bei anämischen Personen zu detektieren vermochte. Auch für eine manifeste Demenz konnte eine solche Assoziation mit der Anämie ermittelt werden<sup>34,224</sup>. Während *Shah et al.*<sup>408</sup> auch ein explizit höheres Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei anämischen Personen finden konnten, demonstrierte eine australische Studie<sup>312</sup> nur eine signifikante Assoziation der Anämie mit einer vaskulären Demenz, nicht aber mit dem Morbus Alzheimer. Schließlich zeigte sich auch ein Zusammenhang zwischen Anämie und Delirium sowohl bei Patienten auf einer akut-geriatrischen Station<sup>242</sup> als auch postoperativ bei Patienten (>50 Jahre), die nach Operationen niedrige Hämatokritwerte (<30) aufwiesen<sup>302</sup>.

### 1.3.5.5 Depression

Kontrovers wird eine mögliche Assoziation der Anämie mit Depressivität bei älteren Menschen diskutiert. Während verschiedene Studien einen solchen Zusammenhang postulieren<sup>339,440,445</sup>, ermittelte eine japanische Studie keine Ergebnisse, die diese Hypothese stützen könnten<sup>237</sup>. Auch *Lucca et al.*<sup>287</sup> fanden keine signifikante Assoziation einer milden Anämie mit depressiven Symptomen. *Hamer et al.*<sup>206</sup> demonstrierten zwar im Querschnittsdesign der Studie eine Assoziation zwischen Anämie und Depression, jedoch konnte diese longitudinal nicht bestätigt werden. Die Autoren denken vielmehr in die andere Richtung und postulieren die Depression als Risikofaktor für eine Anämie.

### 1.3.5.6 Funktionelle Kapazität, Aktivitäten des täglichen Lebens und Lebensqualität

Die Auswirkungen der physischen und kognitiven Defizite im Zusammenhang mit der Anämie auf das Alltagsleben haben eine hohe Bedeutung für die Lebensqualität und Unabhängigkeit, Faktoren, deren Erhaltung eine hohe Bedeutung in der geriatrischen Medizin zukommt. Viel verdanken wir in diesem Zusammenhang den Forschungsarbeiten bei Patienten mit malignen Erkrankungen oder chronischer Niereninsuffizienz. Hier wurden schon früh spezifische diagnostische Tools für die Diagnose einer Anämie im Hinblick auf die Beeinflussung der Lebensqualität<sup>85</sup> entwickelt. Zudem wurden die Verflechtung von Anämie, Fatigue und Lebensqualität erkannt<sup>1</sup> oder die positiven Auswirkungen einer Korrektur der Anämie auf die Lebensqualität beschrieben<sup>2,381</sup>. Aber auch die Anämie im Alter und ihre Assoziation mit der Lebensqualität ist zuletzt verstärkt Gegenstand der Untersuchungen geworden. So fanden *Thein et al.*<sup>440</sup> nicht nur einen Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und einer reduzierten Lebensqualität, sondern stellten auch fest, dass dieser Trend bereits begann mit Unterschreiten eines Hämoglobinwertes von 15 g/dl. Auch *Lucca et al.*<sup>287</sup> fanden eine Assoziation der milden Anämie mit der anhand des *Short-form health surveys* gemessenen Lebensqualität, konnten jedoch ebenso wenig wie *Ishine*<sup>237</sup> und *den Elzen*<sup>132</sup> signifikante unabhängige Unterschiede hinsichtlich der funktionellen Kapazität und der Alltagskompetenz darstellen. Dagegen haben zahlreiche andere aktuelle Studien<sup>45,61,438,440</sup> einen Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und funktionellen Defiziten in den Aktivitäten des täglichen Lebens, auch als Folge der zuvor beschriebenen Zusammenhänge der Anämie mit verminderten kognitiven und physischen Kapazitäten<sup>96,97,349,350</sup>, aufzeigen können.

### 1.3.5.7 Stürze, Frakturen, Hospitalisierung und Kosten

Auch dieser Folgekomplex ergibt sich unter anderem aus den zum Teil bereits beschriebenen Assoziationen der Anämie mit defizitären körperlichen und kognitiven Funktionen, wie etwa verminderter Muskelkraft und Balance, Fatigue, allgemeiner Schwäche und Schwindel<sup>139,352</sup>. Diese stellen Risikofaktoren für Stürze, Frakturen und vermehrte Krankenhausaufenthalte mit oftmals fraglicher Wiederherstellung der Funktionen und damit für eine Abwärtsspirale mit fortschreitendem Verlust von Kapazitäten dar. Mehrere Studien vermochten eine Assoziation der Anämie mit einem erhöhten Risiko für Stürze zu zeigen<sup>139,219,352</sup>. *Dharmarajan et al.* fanden einen starken Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und Stürzen während eines

Krankenaufenthaltes<sup>139</sup>, wohingegen *Penninx et al.* ein mehr als doppelt so hohes Risiko für wiederholte Stürze über einen Zeitraum von drei Jahren bei älteren anämischen Personen detektieren konnten<sup>352</sup>. Die Folgen von Stürzen im Alter sind schwerwiegend<sup>60</sup>, wobei Hüftfrakturen eine besondere medizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung zukommt<sup>117,335</sup>. Das Vorliegen einer Anämie zeigt eine signifikante Assoziation mit einer verminderten Knochendichte und –masse<sup>91</sup> sowie mit der Inzidenz von Frakturen<sup>101</sup>. Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und Gesundheit, Rückgewinnung von Funktionen und Länge des Krankenhausaufenthalts nach Hüftoperationen<sup>181,266,468</sup>. Weiterhin konnte eine allgemeine Assoziation von Hospitalisierungsraten und Länge der Krankenhausaufenthalte mit dem Vorliegen einer Anämie von diversen Studien aufgezeigt werden<sup>122,140,278,353,367,394</sup>. Schließlich verursachen ältere Patienten mit einer Anämie, bedingt durch die vermehrte und längere Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, signifikant höhere Kosten als ihre Altersgenossen mit normwertigem Hämoglobin<sup>156,272,333</sup>.

### **1.3.5.8 Anämie und klinische *Frailty*: ein relevanter Zusammenhang für geriatrischen Handlungsbedarf?**

Wir haben gesehen, dass eine signifikante Assoziation der Anämie mit diversen geriatrischen Domänen besteht, die nach *Artz* auch charakteristisch für den Phänotyp des *Frailty*-Syndroms sind. Dies betrifft Einschränkungen der physischen Funktionen wie Kraft und Mobilität, der Kognition, ein erhöhtes Sturzrisiko, Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens<sup>27</sup>, aber auch ein größeres Risiko für Morbidität und Mortalität. Demzufolge konstatiert *Artz*: “Not surprisingly, the association with domains of the frail phenotype also translates into a greater occurrence of frailty among anemic elderly persons.”<sup>27</sup> So konnten sowohl *Chaves et al.*<sup>95</sup> als auch *Zakai et al.*<sup>483</sup> eine Assoziation zwischen niedrigen Hb-Werten und *Frailty* nachweisen. Dabei bemerkt *Artz*<sup>27</sup> zu diesem Zusammenhang: „The interaction between anemia and frailty is complex and confidently separating cause and effect may not be possible“. Einmal wird die Anämie als Bestandteil von *Frailty* aufgefasst<sup>154,274</sup>, ein anderes Mal als prognostischer Faktor für die Entwicklung von *Frailty*-assoziierten Problemen<sup>27</sup>, schließlich auch als eigenständiges geriatrisches Syndrom<sup>242,354</sup>, dass mit intermediären Faktoren auf dem Pfad zur *Frailty* interagiert und diese akzentuiert und so etwa zur Sarkopenie als wichtigem Bestandteil von *Frailty* beiträgt durch die Effekte auf Muskeldichte, Muskelkraft und physischer Leistungsfähigkeit<sup>27,95</sup>. Dabei wurde von verschiedenen Autoren der bereits beschriebene altersassoziierte proinflammatorische Status und IL-6 im Besonderen als Bindeglied zwischen Anämie und *Frailty* postuliert<sup>27,146,154,247,274,448,449</sup>. So ist eine IL-6-Erhöhung, wie *Kanapuru et*

al.<sup>247</sup> darlegen, sowohl assoziiert mit dem Alter<sup>70,170,388</sup> und *Frailty*<sup>152,293</sup> sowie dessen Merkmalen wie Sarkopenie<sup>168,389</sup>, Osteopenie<sup>152</sup>, Gewichtsverlust<sup>316</sup>, Funktionsdefiziten<sup>107</sup> und erhöhtem Mortalitätsrisiko<sup>212</sup> als auch mit der durch inflammatorische Zytokine induzierten Anämie, reduzierten EPO-Produktion und –Sensitivität und hochreguliertem Hepcidin<sup>247</sup>.

### 1.3.6 Therapie der Anämie im Alter

Die dargestellte Assoziation der Anämie mit negativem Outcome in diversen Domänen verleitet *Balducci* im Hinblick auf die Therapie zu formulieren:

„It is attractive to hypothesize that the reversal of anemia may effect compression of morbidity, which is the main goal of geriatric medicine. More prolonged health and independence may improve the quality of life and reduce the management cost of the older aged person.“<sup>44</sup>

Dabei müssen jedoch die Vorteile einer solchen Therapie den Risiken gegenüber gestellt werden. Wenn immer möglich sollte die zu Grunde liegende Ursache behandelt werden. Bei Substratmangelanämie sollten Eisen, Vitamin B12 und Folsäure substituiert werden. Bei Eisenmangel aufgrund von Blutverlust gilt es, die Blutungsquelle zu finden<sup>373,375</sup>, bei der ACI den Fokus zu sanieren oder die Grunderkrankung effektiv zu behandeln<sup>375</sup>. Bluttransfusionen sind aufgrund der mit ihnen verbundenen Risiken (Infektionen, Unverträglichkeitsreaktionen, transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz) schweren und lebensbedrohlichen Anämien vorbehalten<sup>123,157</sup>. Noch immer kontrovers wird die Behandlung mit rekombinanten Erythropoetin (rHu-EPO) diskutiert<sup>174</sup>. Den unbestreitbaren Vorteilen wie verbesserter Lebensqualität, erhöhten neurokognitiven Leistungen und der Abschwächung der Auswirkungen von Organischämien<sup>7</sup> stehen Bedenken hinsichtlich möglicher Risiken gegenüber. *Ferrucci* und *Balducci*<sup>174</sup> legen dar, dass bezüglich der Verwendung von rHu-EPO bei Patienten mit malignen Erkrankungen acht Studien eine erhöhte Mortalität und Inzidenz von tiefen Beinvenenthrombosen gezeigt haben. Die aktuelle Empfehlung der *U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION* sieht die Verwendung von rHu-EPO für die Behandlung einer Anämie im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz, HIV, Chemotherapie und großen chirurgischen Eingriffen zur Einsparung von Blutkonserven vor<sup>447</sup>. Dabei sollte der Hb bei der renalen Anämie zwischen 10 und 12 g/dl gehalten werden<sup>447</sup>, da höhere Level mit einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse, Hypertension und Mortalität verbunden

waren<sup>44</sup>. Alle anderen Formen der ACI sowie die UA sollten nach *Balducci*<sup>44</sup> und *Ershler*<sup>157</sup> respektive noch nicht außerhalb von klinischen Studien angewandt werden. Erste Ergebnisse aus Studien, die rHu-EPO bei älteren Menschen therapeutisch nutzten, deuten jedoch auf eine gute Verträglichkeit hin<sup>9,153,305,448</sup>. Während sich hinsichtlich des Myelodysplastischen Syndroms *Lenalidomid* als vielversprechend zu erweisen scheint<sup>190</sup>, bilden sich bezüglich der durch inflammatorische Vorgänge bedingten Anämieformen neue therapeutische Optionen am Horizont ab<sup>123,293</sup>: diese betreffen die Entwicklung von NF-κB-Regulatoren oder IL-6 Antikörpern<sup>293</sup>, eine Hecpidin-Suppression<sup>123</sup> oder die Anwendung von Vitamin D-Präparaten<sup>123,355</sup>.

## 1.4 Fragestellung

Die Bevölkerung in Industrienationen wie Deutschland wird älter, und mit dieser Entwicklung wird auch der Anteil älterer Patienten, die medizinische Versorgung in Anspruch nehmen, steigen. Auf diesen Trend muss sich die Medizin in Forschung und Praxis einstellen und erste Schritte auf dem Weg dorthin werden nun getätigt, etwa mit dem Krankenhausplan 2015 in Nordrhein-Westfalen. Im Gefolge dieses demographischen Wandels wird sich auch das Spektrum der Erkrankungen ändern sowie unsere Wahrnehmung des kranken älteren Menschen. Wir werden es vermehrt mit multimorbiden Patienten mit komplexen Krankheitsbildern und Syndromen sowie Phänomenen wie Polypharmazie zu tun haben, die es erforderlich werden lassen, ganzheitliche diagnostische und therapeutische Konzepte zu entwickeln, die den Blick nicht nur auf isolierte medizinische und psychosoziale Probleme richten sondern eine effektivere und umfassendere Betreuung des älteren Menschen ermöglichen. Hierin liegt die besondere Bedeutung der Geriatrie, deren integrativer Ansatz immer auch die Lebensqualität und den Erhalt der Selbstständigkeit des älteren Menschen im Auge hat und die daher viel dazu beigetragen hat, komplexe Syndrome, welche diese Ziele und Ressourcen gefährden, konzeptuell zu erschließen und zu erforschen, um geriatrischen Handlungsbedarf ableiten zu können. Ein solches Syndrom ist *Frailty*, das mit seinen negativen Auswirkungen einem Konzept wie *Compression of morbidities and disabilities* diametral entgegensteht. Um der aufgezeigten demografischen und medizinischen Entwicklung adäquat begegnen zu können, ist es daher wichtig, Faktoren zu erforschen, die entweder *Frailty* begünstigen, im Sinne eines Mediators wirken oder aber eine Prognose hinsichtlich der Folgen dieses Syndroms ermöglichen. Als einen solchen Faktor haben wir die Anämie vermutet und sie daher im Sinne einer integrativ orientierten, mehrere Domänen und Ressourcen betreffenden Fragestellung

hinsichtlich einer Assoziation mit negativem Outcome im Sinne geriatrischen Handlungsbedarfs untersucht.

In den letzten Jahren evaluierten zahlreiche Studien die Konsequenzen der Anämie beim älteren Patienten, etwa bezüglich Mortalität<sup>238,483</sup>, Kognition<sup>128,407</sup> oder Mobilität<sup>93,350</sup>, jedoch waren wenige Studien multidimensional ausgerichtet<sup>440</sup> oder bezogen sich auf den sich aus mehreren Domänen konstituierenden funktionellen Status<sup>132,237,438</sup> oder die Aktivitäten des täglichen Lebens<sup>45,61,340</sup>. Noch weniger Studien bedienten sich explizit eines multidimensionalen geriatrischen Assessments und wenn dann meist bei älteren Patienten mit malignen Erkrankungen<sup>143,299,305</sup>. Dabei implizierte unser Ansatz den Versuch, durch die Anwendung des geriatrischen Assessments eine möglichste ganzheitliche Sichtweise hinsichtlich der Auswirkungen der Anämie beim älteren Patienten zu erlangen. Erst diese Sichtweise ermöglicht auch die Integration der Anämie als Element mit vielen bereits in Studien gezeigten komplexen Interaktionen in ein im Sinne eines geriatrischen Syndroms multifaktoriell bedingtes und multisystemisch wirkendes Modell wie *Frailty*. Wir sehen hier dringenden Forschungsbedarf und die Gefahr einer Mangelversorgung durch fehlende evidenzbasierte Leitlinien zur Anämie im Alter<sup>309,374</sup>. Auch liegen nur sehr wenige deutsche Daten zur Prävalenz der Anämie und ihrer Auswirkungen beim älteren Menschen vor. Wenn es wirklich so ist, dass die Anämie mit negativem Outcome, *Frailty* und damit geriatrischem Handlungsbedarf assoziiert sein sollte, dann ergeben sich daraus verschiedene denkbare Konsequenzen<sup>97</sup>: entweder handelt es sich bei der Anämie um einen kausalen oder zumindest vermittelnden Faktor auf dem Pfad zu *Frailty* und funktionellen Defiziten. Dann würden sich therapeutische Optionen ergeben, die es ermöglichen könnten, dieser Abwärtsspirale aus Funktionsverlust mit weit reichenden medizinischen und gesellschaftlichen Konsequenzen zu begegnen. Oder aber die Anämie stellt lediglich einen Marker für negatives Outcome dar. Dann wäre sie im Sinne des Krankenhausplans 2015 ein attraktiver, weil leicht zu erhebender Parameter, der im Sinne eines geriatrischen Screenings in deutschen Kliniken implementiert werden könnte.

## 2. Patienten und Methoden

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Prävalenz der Anämie beim älteren Patienten sowie ihre Einflussnahme auf den geriatrischen Handlungsbedarf analysiert.

In die Untersuchung eingeschlossen wurden 100 Patienten der Universitätsklinik Köln. Hierbei wurden jeweils 50 Patienten der Notaufnahmestation der Universitätsklinik Köln (NAST) und einer peripheren nephrologisch-allgemeinmedizinischen Station betrachtet.

Dabei wurde folgendes Vorgehen gewählt:

- Am Anfang standen die Aufklärung der Patienten sowie das Einholen einer schriftlichen Einwilligung.
- Anschließend wurden die Patienten einem geriatrischen Assessment unterzogen. Definiert wurde, dass bei  $\geq 3$  pathologischen Ergebnissen in den 6 Tests des Assessments geriatrischer Handlungsbedarf vorlag.
- Zusätzlich wurde jeder Patient mittels Analyse der Hämoglobinkonzentration auf das Vorliegen einer Anämie überprüft.

### 2.1 Patienten

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien der Studie

##### 2.1.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- Das Alter: Die Patienten mussten zum Zeitpunkt der Untersuchung über 70 Jahre alt sein.
- Die Möglichkeit der verbalen Kommunikation, gegebenenfalls über Dritte. Die Interviews und Tests verlangten die Verständigung in deutscher Sprache.
- Ein aktuelles Labor inklusive Hämoglobinbestimmung.
- Eine unterschriebene Einverständniserklärung für die Durchführung von 4 Tests (siehe Anhang).

### **2.1.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren:

- Eine durch vorliegende Hilfsmittel nicht zu behebende Einschränkung des Hör- oder Sehsinns
- Starke Schmerzen
- Sedierung
- Manifeste Depression

## **2.1.2 Stationen**

### **2.1.2.1 Notaufnahmestation der Universitätsklinik Köln (NAST)**

Die Notaufnahmestation ist der Zentralen Notaufnahme der Uniklinik Köln angeschlossen und ist wie diese interdisziplinär ausgerichtet. Sie wird geleitet durch die Klinik II für Innere Medizin in Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin und der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie. Hier stehen 10 Betten zur Verfügung und die Ausstattung mit einer zentral überwachten Monitoranlage erlaubt eine engmaschige Überwachung der Patienten. Oft bleiben diese über Nacht auf der Notaufnahmestation, um nach abgeschlossener Basisdiagnostik den eigentlichen Stationen zugewiesen zu werden. Pro Jahr werden etwa 3000 – 3500 Patienten über die NAST aufgenommen.

### **2.1.2.2 Station 15.2 der Universitätsklinik Köln**

Die ebenfalls der Klinik II zugehörige periphere Station 15.2 hat einen nephrologischen Schwerpunkt, betreut jedoch ebenfalls Patienten auf den Gebieten der Rheumatologie, Diabetologie und Allgemeinen Inneren Medizin.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Das geriatrische Assessment

Das geriatrische Assessment wurde auf beiden Stationen von wissenschaftlichen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Geriatrie durchgeführt, die im Vorfeld in der Durchführung der Tests des Assessments in der Klinik für Geriatrie des St. Marien-Hospitals, Köln, geschult worden waren.

Das geriatrische Assessment ist nach Rubinstein:

„[...] a multidimensional, interdisciplinary, diagnostic process to identify care needs, plan care, and improve outcomes of frail older people.“<sup>392</sup>

Es setzt sich zusammen aus verschiedenen standardisierten Tests. Durch sie sollen Ressourcen und Probleme des älteren Patienten systematisch erfasst werden. Dabei werden physische, kognitive, emotionale und soziale Funktionen abgebildet. In der Klinik sind die Ergebnisse Voraussetzung für die Prognoseeinschätzung und Therapieplanung beim älteren Patienten. Konsequenterweise beinhaltet die Therapieplanung die Verbesserung der physischen und psychischen Funktionen, eine Verringerung von Hospitalisierung und Mortalität sowie eine Verbesserung der Patientenzufriedenheit<sup>159</sup>. Es zeigte sich zudem ein signifikant besseres klinisches Outcome bei Patienten, die einem geriatrischem Assessment zugeführt wurden<sup>150</sup>.

So haben wir geriatrischen Handlungsbedarf definiert als ein durch ein geriatrisches Assessment ermittelter Bedarf nach einer der Komplexität des älteren Patienten Rechnung tragenden und das Outcome nachweislich verbessernden ganzheitlichen geriatrischen Diagnostik und Behandlungsplanung.

Anders formuliert: Der geriatrische Handlungsbedarf ergibt sich aus der Detektion von über funktionelle Defizite klinisch sich manifestierender Gebrechlichkeit (*Frailty*). Da diese Detektion, die Diagnostik durch das geriatrische Assessment, jedoch nur den ersten Schritt eines Prozesses darstellt, der das Outcome des älteren Patienten in verschiedenen Teilbereichen verbessern soll und der in einem zweiten Schritt durch eine umfassende Therapieplanung ergänzt werden muss, verwenden wir bewusst den Begriff des *Geriatrischen Handlungsbedarfs*, da dessen Feststellung das Bindeglied zwischen diesen zwei Stufen des Prozesses darstellt.

## 2.2.2 Die Werkzeuge des Assessments

Hierbei handelt es sich um „Messinstrumente, die die Datenerhebung objektiv nachvollziehbar machen und eine einheitliche Bewertungsgrundlage schaffen“<sup>393</sup> sollen. Sie sind somit Voraussetzung dafür, mittels des geriatrischen Assessments eine Aussage über den geriatrischen Handlungsbedarf des Patienten treffen zu können. Die sechs in dieser Untersuchung verwandten Tests sind

- der Barthel-Index
- der Mini-Mental-Status-Test (MMST)
- der Daniels-Test
- der Clock-Test
- die Esslinger-Transfer-Skala (ETS)
- der Timed-up-and-go-Test (TUG-Test)

### 2.2.2.1 Der Barthel-Index

Der Barthel-Index dient der systematischen Erfassung der Selbstständigkeit beziehungsweise Abhängigkeit des Patienten in den „Aktivitäten des täglichen Lebens“<sup>295</sup>. So wird dieser Index beispielsweise verwendet zur Vorhersage der Rehabilitationszeit oder im Rahmen des Pflege-Assessments zur Abschätzung des Grades der Pflegebedürftigkeit. In verschiedenen Studien konnte eine gute Validität und Reliabilität gezeigt werden<sup>414,457</sup>. Wir haben in unserer Untersuchung das Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index von 2002 verwendet<sup>72</sup>.

Der Barthel-Index ist ein Score, der zehn verschiedenen Tätigkeitsbereichen der „Aktivitäten des täglichen Lebens“ Punktwerte zuweist. Der maximal zu erreichende Score-Wert beträgt 100 Punkte (Selbstständigkeit). Vollständige Pflegebedürftigkeit liegt bei einem Wert von 0 Punkten vor (Minimum). Wir bewerteten Werte von  $\leq 90$  Punkten als auffällig.

Folgende Bereiche werden beurteilt:

- Essen (0, 5, 10 Punkte)
- Transfer (0, 5, 10, 15 Punkte)
- Persönliche Pflege (0, 5 Punkte)
- Toilettenbenutzung (0, 5, 10 Punkte)
- Baden (0, 5 Punkte)

- Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren (0, 5, 10, 15 Punkte)
- Treppensteigen (0, 5, 10 Punkte)
- An- und Auskleiden (0, 5, 10 Punkte)
- Stuhlkontrolle (0, 5, 10 Punkte)
- Harnkontrolle (0, 5, 10 Punkte)

Hinsichtlich der Durchführung des Assessments verfassten *Collin et al.*<sup>112</sup> einige Richtlinien. So sollte der Barthel-Index festhalten, welche Aufgaben ein Patient durchführen kann, nicht welche Aufgaben er durchführen könnte. Sein Hauptziel ist es, den Grad der Unabhängigkeit von jeglicher Hilfe zu erfassen, verbal oder physisch, und sei sie noch so gut begründet. Sollte der Patient eine Beaufsichtigung benötigen, so gilt er als nicht unabhängig. Weiterhin sollte die Ausführung durch den Patienten überprüft werden anhand des besten verfügbaren Nachweises. Die Befragung des Patienten, seiner Freunde oder Angehörigen und des Pflegepersonals sind die gängigen Quellen, aber auch die direkte Beobachtung und gesunder Menschenverstand sind wichtig. Jedoch ist eine direkte Überprüfung nicht notwendig. Gewöhnlicherweise ist die Darbietung des Patienten über die letzten 24-48 Stunden von Bedeutung, aber gelegentlich können auch längere Perioden relevant sein. Mittlere Kategorien implizieren, dass der Patient mehr als 50 % der Leistung erbringt. Schließlich ist der Gebrauch von Hilfsmitteln zur Erlangung der Unabhängigkeit erlaubt.

### **2.2.2.2 Der Mini-Mental-Status-Test**

Der Mini-Mental-Status-Test<sup>177</sup> (Abk.: MMST) ist ein etabliertes und weithin genutztes Screening-Instrument zur Erfassung kognitiver Defizite<sup>444</sup>. Die Durchführung des MMST erfolgt als Interview und dauert etwa 10 Minuten. Er besteht aus verschiedenen Aufgabenkomplexen, die unterschiedliche Bereiche der kognitiven Funktion abbilden. Diese sind im Einzelnen:

- Zeitliche und räumliche Orientierung
- Merkfähigkeit
- Merk – und Erinnerungsfähigkeit
- Aufmerksamkeit
- Sprache- und Sprachverständnis
- Lesen

- Schreiben
- Rechnen
- Zeichnen

Für jede bewältigte Aufgabe erhält der Patient einen Punkt. Es können 30 Punkte erreicht werden. Dabei besteht folgende Einteilung<sup>178</sup>:

- 30-27 Punkte: keine Demenz
- 26-18 Punkte: leichte Demenz
- 17-10 Punkte: mittelschwere Demenz
- $\leq 9$  Punkte: schwere Demenz

Einen Wert von  $<27$  definierten wir als pathologisch im Sinne des Assessments.

Störfaktoren wurden weitestmöglich reduziert. So haben wir eine möglichst ruhige Atmosphäre geschaffen und dabei auch die Angehörigen über Sinn und Ablauf des MMST aufgeklärt. Ein besonderes Augenmerk lag zudem auf potentiellen sensorischen Einschränkungen wie reduzierter Hör -und Sehleistung, die, sofern nicht durch Hör –oder Sehhilfe behebbar, das Ergebnis hätten verfälschen können.

Bei den drei Patienten, die den MMST nicht durchführen konnten aufgrund einer eingeschränkter Mobilität der oberen Extremität nahmen wir die Ergebnisse nicht aus der Wertung, da das Gesamtergebnis des Tests hierdurch in diesen Fällen nicht beeinflusst wurde.

### **2.2.2.3 Der Clock-Test**

Der Clock-Test kann solitär oder auch als Ergänzung zum MMST angewandt werden und ist ein etabliertes Screeningverfahren zur Erfassung von kognitiven Störungen, Demenzen aber auch visuell-konstruktiven Störungen wie Apraxien oder eines Neglect-Phänomens.

Der Test beinhaltet mehrere komplexe Anforderungen an den Patienten. Hierzu zählen Orientierung und visuelle räumliche Organisation<sup>262</sup>, vor allem aber auch exekutive Funktionen, Konzentration und planendes Handeln<sup>160</sup>. Der Clock-Test weist im Vergleich mehrerer Studien eine mittlere Sensitivität und Spezifität von jeweils etwa 85 % auf<sup>420</sup>. Im Vergleich zum MMST hat er eine geringere Gedächtnis- und Sprachkomponente, jedoch mehr Gewicht hinsichtlich frontaler exekutiver Funktionen<sup>216</sup>.

Wir haben den Test nach *Shulman*<sup>419</sup> verwendet, bei dem auf einem Blatt ein Kreis dargeboten wird, der das Ziffernblatt einer Uhr darstellen soll. Der Patient wird nun gebeten, die Ziffern der Uhr einzutragen sowie mit ihren Zeigern die Uhrzeit „zehn nach elf“. Der Score setzt sich zusammen aus sechs Bewertungskategorien, wobei „1“ ein perfektes Ergebnis darstellt, „6“ hingegen keinerlei Ähnlichkeiten mit einer Uhr mehr erkennen lässt. Einen Wert von 3 oder höher haben wir als relevant hinsichtlich des geriatrischen Handlungsbedarfs gewertet.

In drei Fällen konnten die Patienten den Test nicht durchführen aufgrund einer eingeschränkten Beweglichkeit von Arm und/oder Hand. Da es sich beim Clock-Test jedoch um einen Kognitionstest handelt und die Mobilität durch andere Tests abgebildet wurde, haben wir in diesen Fällen den Test nicht in die Wertung mit einfließen lassen.

#### 2.2.2.4 Der Timed-Up-And-Go-Test

Der Timed-Up-and-Go-Test<sup>358</sup> (Abkürzung: TUG-Test) erfasst die alltagsrelevante Mobilität und trifft damit indirekt auch eine Aussage über das Sturzrisiko des Patienten mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 87 %<sup>421</sup>. Hierbei lässt man den Patienten ohne fremde Hilfe (aber durchaus mit einem Hilfsmittel) aus einem Stuhl mit Armlehnen aufstehen, 3 Meter gehen, umkehren und sich wieder hinsetzen. Währenddessen wird die Zeit gemessen. Bereits ab einer Zeit von >20 Sekunden gelten die Patienten in ihrer Mobilität als schon soweit eingeschränkt, dass funktionelle Auswirkungen wahrscheinlich sind<sup>487</sup>, so dass sich auch das Risiko eines Sturzes erhöht. Wir haben einen Wert von >25 Sekunden als auffällig definiert. Um die Patienten, die durch ihren körperlichen bzw. Erkrankungszustand den TUG-Test nicht durchführen konnten, dennoch statistisch verwerten zu können, haben wir folgende Klassen-Einteilung getroffen

- 1)  $\leq 15$  Sekunden
- 2)  $> 15$  bis  $\leq 25$  Sekunden
- 3)  $> 25$  bis  $\leq 35$  Sekunden
- 4)  $> 35$  Sekunden
- 5) TUG-Test nicht durchführbar

Teilnehmer, die den Test hätten bewältigen können, dies jedoch aufgrund ärztlicher Anweisung (frischer Myokardinfarkt, Lungenembolie) nicht durften, haben wir anhand von Angaben und klinischem Zustand der Patienten einer Klasse zugewiesen.

### 2.2.2.5 Die Esslinger Transfer-Skala

Durch die Verwendung der Esslinger Transfer-Skala (Abkürzung: ETS) wird noch einmal ein besonderes Augenmerk auf die Selbstständigkeit in den Transferleistungen durch den Patienten gelegt<sup>393</sup>. Sie bezieht sich vor allem auf Lageveränderungen im Bett sowie den Transfer vom Bett in den (Roll-)Stuhl. Mit ihr kann sowohl der Fortschritt einer Rehabilitation beurteilt werden als auch das Ausmaß an Laien- oder pflegerischer Unterstützung abgelesen werden.

Die fünfstufige Skala von H 0-4 (H= Hilfestufe) definiert „H0“ als besten erreichbaren Wert, der voraussetzt, dass der Patient keine personelle Hilfe beim Transfer benötigt. Bei Stufe „H4“ hingegen ist ein professioneller Helfer nicht mehr ausreichend. Die einzelnen Stufen werden von *Runge*<sup>393</sup> wie folgt beschrieben:

- H0: keine personelle Hilfe erforderlich
- H1: spontane, ungeschulte Laienhilfe ist ausreichend
- H2: geschulte Laienhilfe ist erforderlich und ausreichend
- H3: ein Helfer professionellen Standards ist erforderlich
- H4: ein professioneller Helfer ist nicht ausreichend

Ab Stufe H2 bewerteten wir den Patienten als auffällig im Sinne des geriatrischen Assessments.

### 2.2.2.6 Der Daniels-Test

Der Daniels-Test ist ein einfacher, aber sensitiver Test zur Überprüfung des Schluckvermögens, der mit einer Sensitivität von 92 % und einer Spezifität von 67 % eine Vorhersage zum Aspirationsrisiko des Patienten erlauben<sup>126</sup>. Hierbei wird dem Patienten eine Tasse mit 70 ml Wasser dargeboten, das er mit oder ohne Strohhalm trinken sollte. Von einer Aspiration wird ausgegangen, wenn beim oder kurz nach dem Schlucken mindestens 2 der folgenden 6 Symptome auftreten:

- Dysphonie
- Dysarthrie
- Abnormales willkürliches Husten
- Abnormaler Würgereflex
- Husten

- Stimmveränderung

Beim Vorliegen von zwei oder mehr dieser Symptome werteten wir den Daniels-Test als positiv und damit als pathologisch im geriatrischen Assessment.

Ein Patient konnte den Daniels-Test aufgrund absoluter Nahrungskarenz nicht durchführen, hier wurde der Test nicht mit in die Gesamtwertung einbezogen.

### **2.2.3 Das Hämoglobin: Bestimmung und Messsystem**

Bei jedem Patienten wurde anschließend an das geriatrische Assessment das aktuelle Labor hinsichtlich des Hämoglobinwertes eingesehen.

Die Hämoglobinbestimmung wurde im Zentrallabor der Universitätsklinik Köln durchgeführt. Dort wird der XE-5000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) zur Blutbildbestimmung verwendet und das Hämoglobin fotometrisch quantifiziert.

### **2.2.4 Die Definition der Anämie**

Die Diagnose einer Anämie erfolgte durch die Analyse der Hämoglobinkonzentration gemäß der WHO-Definition<sup>57</sup> von

- <12 g/dl bei Frauen und
- <13 g/dl bei Männern

Weiterhin teilten wir die Anämie nach den WHO-Kriterien<sup>477</sup> in drei Schweregrade ein:

- Mild: Hämoglobin <12 g/dl – 11 g/dl bei Frauen bzw. <13 g/dl – 11 g/dl bei Männern
- Moderat: Hämoglobin <11 g/dl – 8 g/dl
- Schwer: Hämoglobin <8 g/dl

## 2.2.5 Ermittlung von Nebenerkrankungen

Zu jedem Patienten wurden anhand einer Anamnese sowie durch Einsicht der Krankenunterlagen und aktuellen Laborergebnisse das Vorliegen von 12 Nebenerkrankungen ermittelt. Hierbei handelte es sich um folgende Krankheitsentitäten:

- Kardiovaskuläre Erkrankung
- Niereninsuffizienz
- Tumorerkrankung
- Erkrankung des muskuloskelettalen Systems
- Demenz
- Neurologische Erkrankung
- Diabetes mellitus
- Nicht spezifisch: Das Vorliegen von mehr als einer Nebenerkrankung
- Arterieller Hypertonus
- Osteoporose
- Hyperlipidämie
- Schilddrüsenfehlfunktion

Nur die Niereninsuffizienz über das Serumkreatinin (Normwerte: 0,5-0,9 mg/dl bei Frauen und 0,5-1,1 mg/dl bei Männern) sowie die Schilddrüsenfehlfunktion über den TSH-Wert (0,27-4,20 mU/l) wurden ausschließlich anhand von Laborwerten ermittelt.

## 2.2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Bearbeitung erfolgte mit Hilfe des Instituts für medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität Köln.

Die statistische Auswertung wurde durchgeführt mit dem Programm SPSS, Version 20.0 (Chicago, Illinois, USA).

## 2.2.7 Statistische Methoden

Beim Vergleich zweier Gruppen verwendeten wir den  $\chi^2$ -Test für kategoriale sowie den Mann-Whitney U-Test für den Medianvergleich bei den nicht-normalverteilten Variablen.

Zur Analyse einer Assoziation zwischen der Höhe des Hämoglobin-Wertes sowie der Diagnose einer Anämie und ihres Schweregrades einerseits und dem Outcome in den Tests des geriatrischen Assessments sowie dem daraus ermittelten Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarfs andererseits verwendeten wir univariate logistische Regressionsanalysen. Zur Adjustierung hinsichtlich anderer Kovariablen wie dem Alter und Komorbiditäten haben wir zuerst mittels bivariater Korrelationsanalyse das Vorliegen von Zusammenhängen zwischen den Kovariablen und den beiden Merkmalen „Anämie“ und „geriatrischer Handlungsbedarf“ untersucht. In einem zweiten Schritt haben wir dann über eine mehrstufige multivariate logistische Regressionsanalyse die adjustierte Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und geriatrischem Handlungsbedarf exploriert.

## 2.2.8 Ethik

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki zu *Ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen*<sup>478</sup> durchgeführt. Hierzu liegt ein positives Ethikvotum (Aktenzeichen 11-023 vom 02.05. 2011) der Ethikkommission der Universität zu Köln vor.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs

Die 100 von uns untersuchten Patienten wiesen ein mittleres Alter von 77,8 Jahren auf, wobei sie sich recht gleichmäßig auf die drei gebildeten Altersklassen verteilten. Die Prävalenz der Anämie betrug 60 % bei einem mittleren Hämoglobin von 11,5 g/dl. Nur gut ein Drittel der anämischen Patienten entsprach hierbei den WHO-Kriterien für eine milde Anämie. Weitere auf die allgemeine Studienpopulation bezogene Daten zu dem Outcome in den Tests und dem aus diesem Outcome ermittelten geriatrischen Handlungsbedarf sowie zu Komorbiditäten sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Bezogen auf Tabelle 1 lässt sich sagen, dass es sich bei dem von uns untersuchten Patienten um eine Population älterer, oftmals multimorbider Patienten handelte, die insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer und nephrologischer Erkrankungen eine hohe Morbidität aufwies. Mehr als 60 % der Patienten boten in mindestens drei von sechs geriatrischen Assessment-Methoden pathologische Ergebnisse, die uns geriatrischen Handlungsbedarf konstatieren ließen. Dabei zeigten sich vor allem in den Funktionen des täglichen Lebens, der Kognition und der Mobilität Defizite (ermittelt über Barthel-Index, MMST, Clock-Test und TUG-Test). Weniger pathologische Ergebnisse zeigten sich hinsichtlich der selbständigen Transferleistung (ETS) und des sicheren Schluckens (Daniels-Test).

**Tabelle 1:** Demographische und klinische Charakterisierung des Patientenkollektivs (n=100)

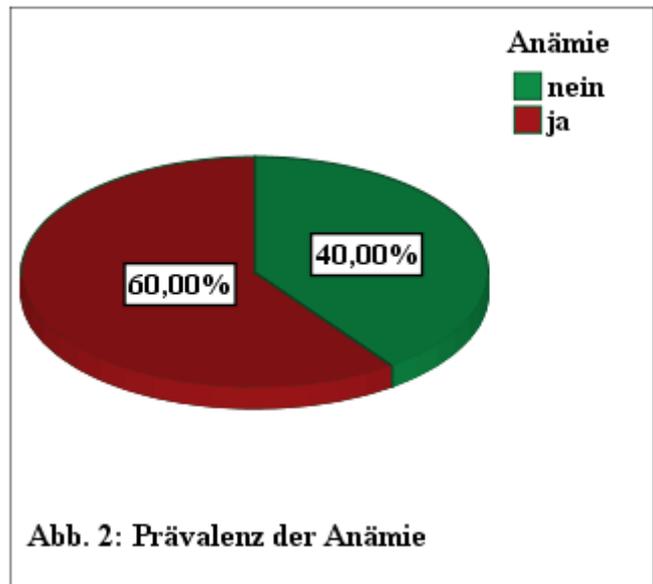
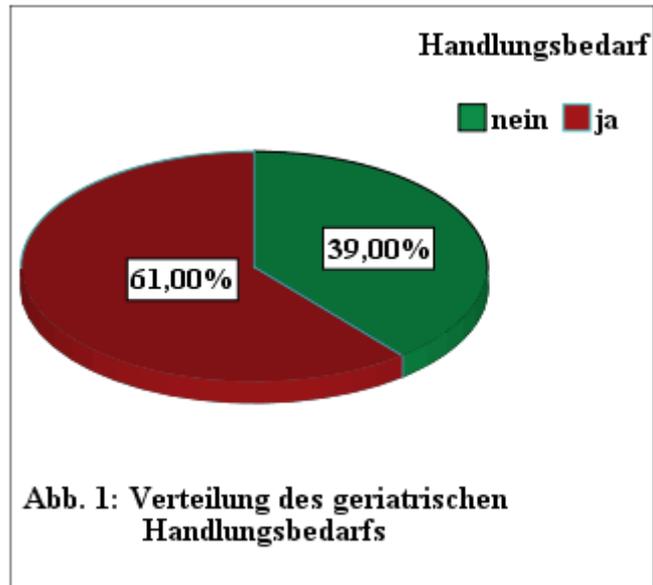
Alter (Jahre) [MW ± SA]	77,8 ± 5,7
Altersklassen (Jahre) [n (%)]	
70-75	39 (39)
76-80	29 (29)
≥81	32 (32)
Weiblich [n (%)]	55 (55)
Notaufnahmestation [in (%)]	50 (50)
Hämoglobin (g/dl) [MW ± SA]	11,5 ± 2,1
Anämie [n (%)]	60 (60)

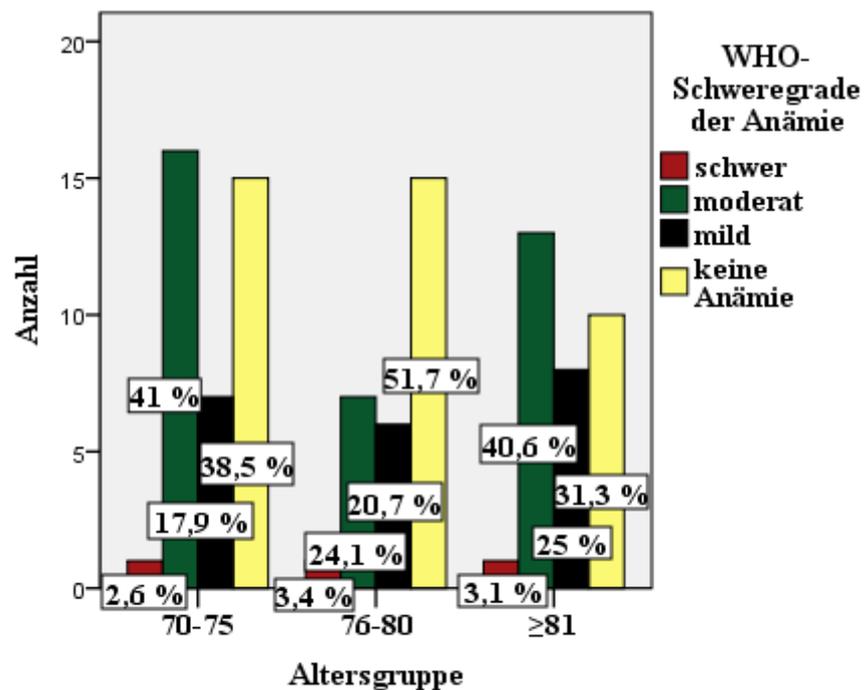
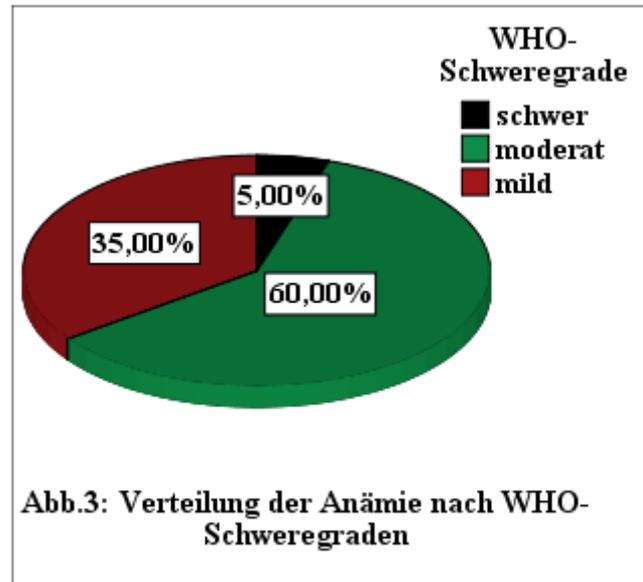
## Anämie-Schweregrade nach WHO (g/dl) [n (%)]

Mild: <12-11 (♀) bzw. <13-11 (♂)	21 (35)
Moderat: <11-8	36 (60)
Schwer: <8	3 (5)
Geriatrischer Handlungsbedarf [n (%)]	61 (61)
Pathologischer Barthel-Index [n (%)]	76 (76)
Barthel Index [MW ± SA]	64,3 ± 30,3
Pathologischer MMST [n (%)]	52 (52)
MMST [MW ± SA]	24,5 ± 5,2
Pathologischer Clock Test [n (%)]	62 (63,9)
Clock Test [MW ± SA]	3,1 ± 1,5
Pathologischer TUG-Test [n (%)]	53 (53)
TUG-Test [MW ± SA]	3,0 ± 1,6
Pathologische ETS [n (%)]	40 (40)
ETS [MW ± SA]	1,4 ± 1,4
Pathologischer Daniels Test [n (%)]	30 (30)
Komorbiditäten [n (%)]	
Kardiovaskuläre Erkrankung	81 (81)
Niereninsuffizienz	60 (60)
Tumorerkrankung	44 (44)
Erkrankung des muskuloskelettalen Systems	44 (44)
Demenz	13 (13)
Neurologische Erkrankung	40 (40)
Diabetes mellitus	32 (32)
Mehr als eine Nebenerkrankung	87 (87)
Arterieller Hypertonus	85 (85)
Osteoporose	12 (12)
Hyperlipidämie	52 (52)
Schilddrüsenfehlfunktion	26 (26)

---

MW ± SA: Mittelwert ± Standardabweichung. MMST, Mini-Mental-Status-Test; TUG-Test, Timed-up-and-go-Test; ETS, Esslinger Transferskala.





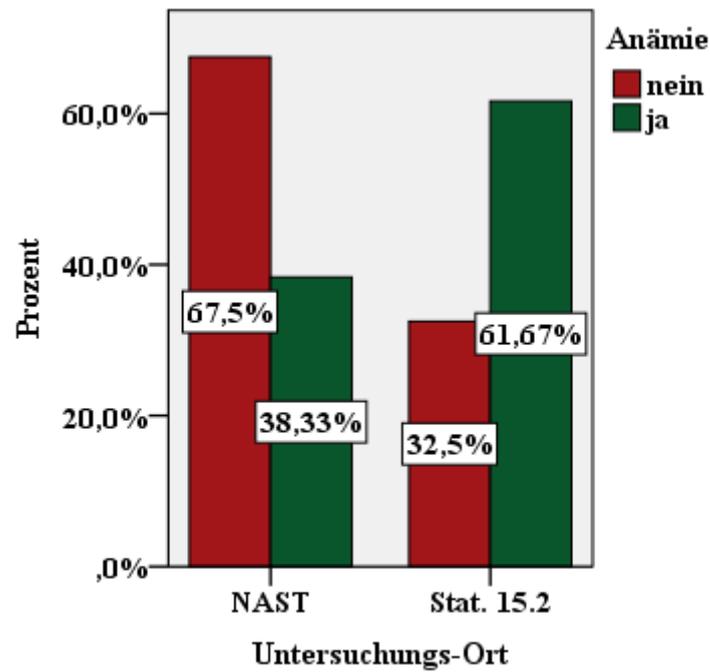


Abb. 5: Verteilung der Anämie nach Stationen

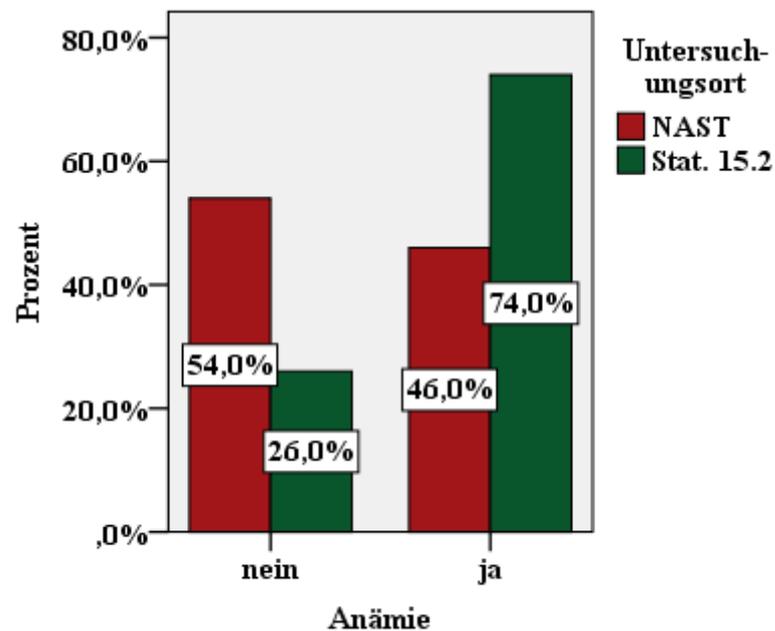
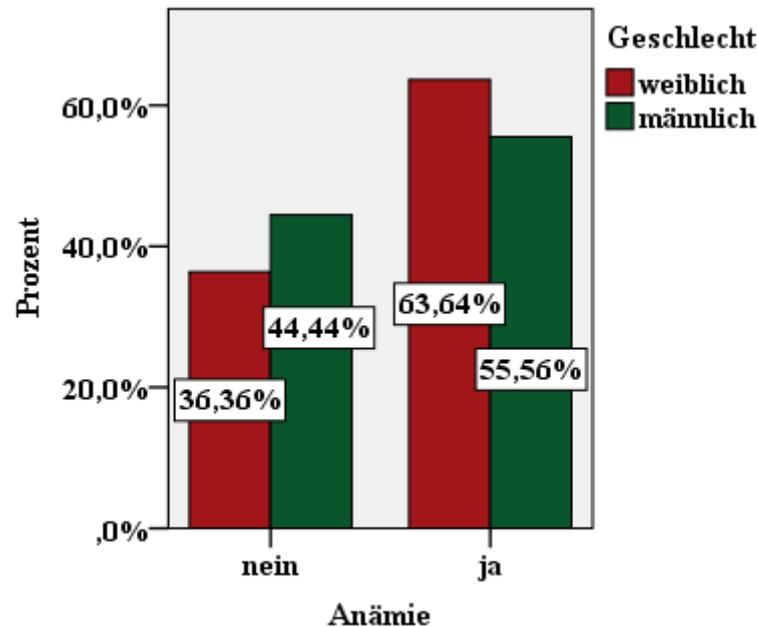


Abb. 6: Unterteilung anämischer und nichtanämischer Patienten nach Untersuchungs-ort



**Abb. 7: Prozentuale Häufigkeit der Anämie nach Geschlecht**

65 % der anämischen Patienten wiesen Hämoglobin-Werte von unter 11 g/dl auf, wobei schwere Anämieformen mit Hämoglobin-Werten von unter 8 g/dl selten waren (5% der Fälle) und sich gleichmäßig auf die drei Altersgruppen verteilten. Wie aus Abbildung 4 ersichtlich wird, zeigten die Patienten der Gruppe  $\geq 81$  Jahren keine Präferenz hinsichtlich der schwereren Anämieformen, wenn sie auch den geringsten Anteil nichtanämischer Patienten innerhalb der jeweiligen Altersklassen aufwiesen.

Knapp 62 % der anämischen Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär auf der nephrologisch-allgemeinmedizinischen Station aufgenommen. 74 % der auf dieser Station untersuchten Patienten waren anämisch.

Weibliche Patienten zeigten eine mit 63,6 % höhere Anämieprävalenz als männliche Patienten (55,6 %). 58,3 % der anämischen Patienten waren weiblichen Geschlechts.

Wie Tabelle 2 verdeutlicht, unterscheiden sich je nach Untersuchungsort die Hb-Werte, Anämieprävalenz, die Ergebnisse in den Tests und die Anzahl an Komorbiditäten mit einem Trend zu mehr Morbidität und schlechterem Outcome im Assessment bei Patienten der Station 15.2.

**Tabelle 2:** Unterschiede zwischen der NAST und Station 15.2

	<b>NAST (n=50)</b>	<b>Station 15.2 (n=50)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)			
[MW ± SA]	78,0 ± 6,1	77,6 ± 5,3	
[M]	77	76	0,882
[Q1]	73	74	
[Q3]	81	82	
Hämoglobin (g/dl)			
[MW ± SA]	12,1 ± 2,1	10,9 ± 1,8	0,003
[M]	12,2	10,9	
[Q1]	10,2	9,5	
[Q3]	13,7	12,5	
Anämie [n (%)]	23 (46)	37 (74)	0,04
Geriatrischer Handlungsbedarf [n (%)]	27 (54)	34 (68)	0,15
Pathologischer Barthel-Index [n (%)]	35 (70)	41 (82)	0,16
Pathologischer MMST [n (%)]	26 (52)	26 (52)	1
Pathologischer Clock Test [n (%)]	28 (57)	34 (71)	0,16
Pathologischer TUG-Test [n (%)]	23 (46)	30 (60)	0,16
Pathologische ETS [n (%)]	14 (28)	26 (52)	0,01
Pathologischer Daniels Test [n (%)]	15 (31)	15 (30)	0,95
Kardiovaskuläre Erkrankung [n (%)]	39 (78)	42 (84)	0,44
Niereninsuffizienz [n (%)]	23 (46)	37 (74)	<0,01
Tumorerkrankung [n (%)]	20 (40)	24 (48)	0,42
Erkrankung des muskuloskelettalen Systems [n (%)]	19 (38)	25 (50)	0,23
Demenz [n (%)]	7 (14)	6 (12)	0,77
Neurologische Erkrankung [n (%)]	16 (32)	24 (48)	0,10
Diabetes mellitus [n (%)]	16 (32)	16 (32)	1
Mehr als eine Nebenerkrankung [n (%)]	43 (86)	44 (88)	0,77
Arterieller Hypertonus [n (%)]	43 (86)	42 (84)	0,78
Osteoporose [n (%)]	7 (14)	5 (10)	0,54

	<b>NAST (n=50)</b>	<b>Station 15.2 (n=50)</b>	<b>p-Wert</b>
Hyperlipidämie [n (%)]	28 (56)	24 (48)	0,42
Schilddrüsenfehlfunktion [n (%)]	12 (24)	14 (28)	0,65

MW  $\pm$  SA: Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung. M: Median. Q1: 25. Perzentile. Q3: 75. Perzentile. P-Werte für den Mann-Whitney U-Test (Alter, Hb-Werte) oder den  $\chi^2$ -Test (Anämie, geriatrischer Handlungsbedarf, Testausgänge, Komorbiditäten). NAST, Notaufnahmestation; MMST, Mini-Mental-Status-Test; TUG-Test, Timed-up-and-go-Test; ETS, Esslinger Transferskala

## 3.2 Hämoglobin

### 3.2.1 Hämoglobinwerte und das Outcome in den Tests

Die von uns untersuchten Patienten wiesen hinsichtlich einer Assoziation der Höhe ihrer Hämoglobinwerte und dem Outcome in 5 von 6 Tests des geriatrischen Assessments ein statistisch signifikantes Ergebnis auf. Dies wurde mittels eines Medianvergleichs der Hämoglobinwerte durch einen Mann-Whitney U-Test für unabhängige Gruppen (hier: Patienten mit auffälligem oder unauffälligem Testergebnis) bei fehlender Normalverteilung der Testausgänge ermittelt (siehe Tabelle 3). Lediglich der Clock-Test zeigte sich hinsichtlich einer Assoziation zur Höhe des Hämoglobinwertes als nicht signifikant.

**Tabelle 3:** Dichotome Testausgänge und Mittelwerte sowie Mediane des Hämoglobins

<b>Test</b>	<b>Auffällig</b>	<b>Unauffällig</b>	<b>p-Wert</b>
Barthel-Index			
[MW $\pm$ SA]	11,1 $\pm$ 2,0	12,8 $\pm$ 1,7	
[M]	11,1	13,1	<0,001
[Q1]	9,6	11,7	
[Q3]	12,6	13,9	

<b>Test</b>	<b>Auffällig</b>	<b>Unauffällig</b>	<b>p-Wert</b>
<b>MMST</b>			
[MW ± SA]	11,1 ± 2,1	12,0 ± 1,9	
[M]	11,1	12,1	0,020
[Q1]	9,6	12,6	
[Q3]	10,6	13,7	
<b>Clock-Test</b>			
[MW ± SA]	11,4 ± 1,9	11,8 ± 2,1	
[M]	11,6	12,1	0,278
[Q1]	10,0	9,9	
[Q3]	13,8	14,5	
<b>TUG-Test</b>			
[MW ± SA]	10,9 ± 2,0	12,2 ± 1,9	
[M]	10,6	12,5	<0,001
[Q1]	9,4	11,4	
[Q3]	12,1	13,7	
<b>ETS</b>			
[MW ± SA]	10,5 ± 1,9	12,2 ± 1,9	
[M]	10,3	12,5	<0,001
[Q1]	9,3	11,0	
[Q3]	11,6	13,6	
<b>Daniels-Test</b>			
[MW ± SA]	10,1 ± 1,7	12,1 ± 1,9	
[M]	10,0	12,1	<0,001
[Q1]	8,7	10,8	
[Q3]	11,2	13,6	

---

MW ± SA: Mittelwerte ± Standardabweichung. M: Median. Q1: 25. Perzentile. Q3: 75. Perzentile. P-Werte für den Mann-Whitney U-Test. MMST, Mini-Mental-Status-Test; TUG-Test, Timed-up-and-go-Test; ETS, Esslinger Transferskala

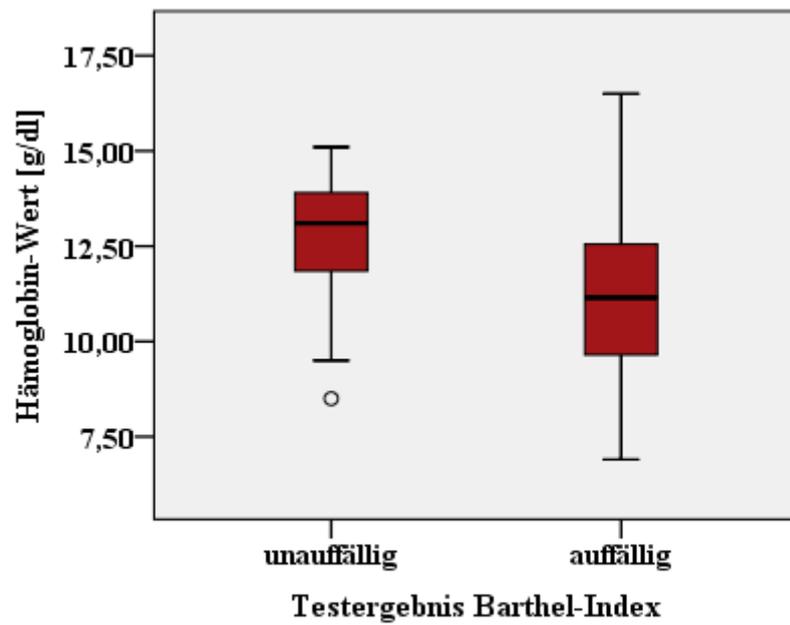


Abb. 8: Outcome im Barthel-Index und Verteilung der Hämoglobin-Werte

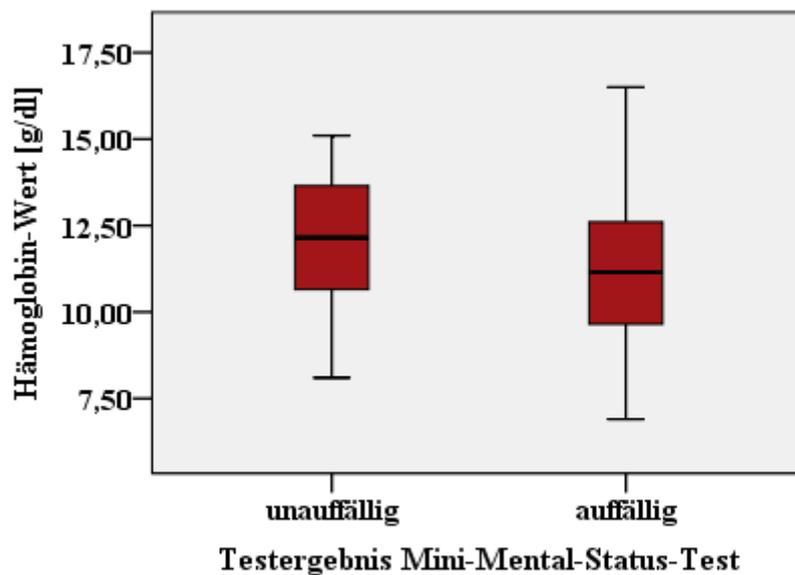
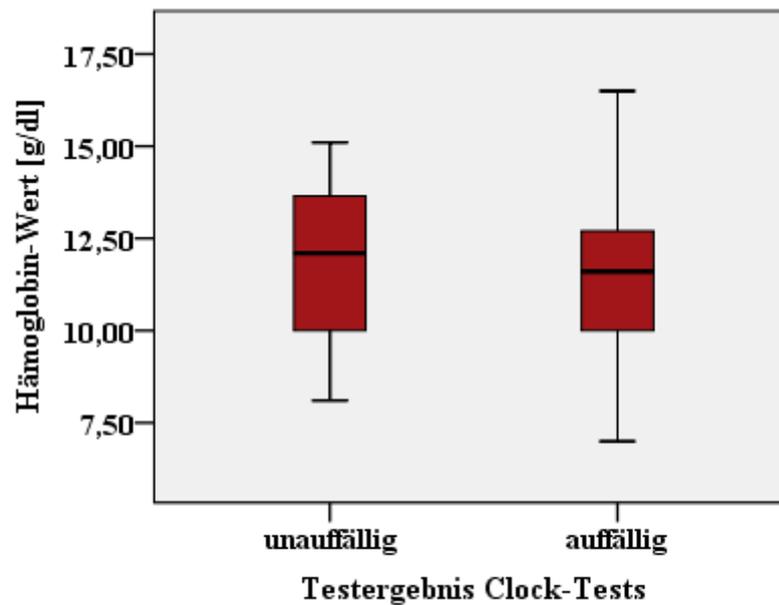


Abb. 9: Outcome im Mini-Mental-Status-Test und Verteilung der Hämoglobin-Werte



**Abb. 10: Outcome im Clock-Test und Verteilung der Hämoglobinwerte**

Wir führten logistische Regressionsanalysen mit dem Hämoglobin-Wert als unabhängige Variable und dem dualen Testergebnis (auffällig/unauffällig) als abhängige Variable durch (95 % Konfidenzintervall). Das Odds Ratio für den Barthel-Index betrug 1,6 (1,19-2,08) bei einem p-Wert von 0,001, die für den MMST und Clock-Test 1,25 (1,02-1,54) bei  $p=0,029$  und 1,11 (0,89-1,37) bei  $p=0,35$  respektive. Auch hier wird deutlich, dass sich keine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des Hämoglobinwertes und dem Outcome im Clock-Test darstellt. Zu den beiden anderen Tests lässt sich folgern: Die Chance für ein pathologisches Ergebnis im Barthel-Index und im MMST erhöht sich bei Abfall des Hämoglobin-Wertes um eine Einheit um den Faktor 1,6 bzw. 1,25.

In einer bivariaten Korrelationsberechnung konnten wir einen signifikanten, jedoch schwachen negativen Zusammenhang zwischen der Höhe des Hb-Wertes und der Punktwertskala des Clock-Scores (höhere Werte zeigen hier einen höheren Grad an kognitiven Defiziten an) ermitteln ( $p=0,04$ ; Korrelationskoeffizient nach Pearson: -0,2). Dieser Trend wird auch durch die deskriptive Statistik evident: Patienten mit pathologischen Ergebnissen im Clock-Test hatten niedrigere mittlere Hb-Werte, anämische Patienten zeigten höhere (pathologischere) mittlere Punktwerte auf der Skala des Clockscores (siehe Tabelle 3 und 4).

Andere Variablen, die eine signifikante Assoziation mit einem schlechten Outcome im Clock-Test aufwiesen waren neben eine Hyperlipidämie (negativer Zusammenhang) und der Demenz das Vorliegen einer Niereninsuffizienz ( $p=0,01$ ).

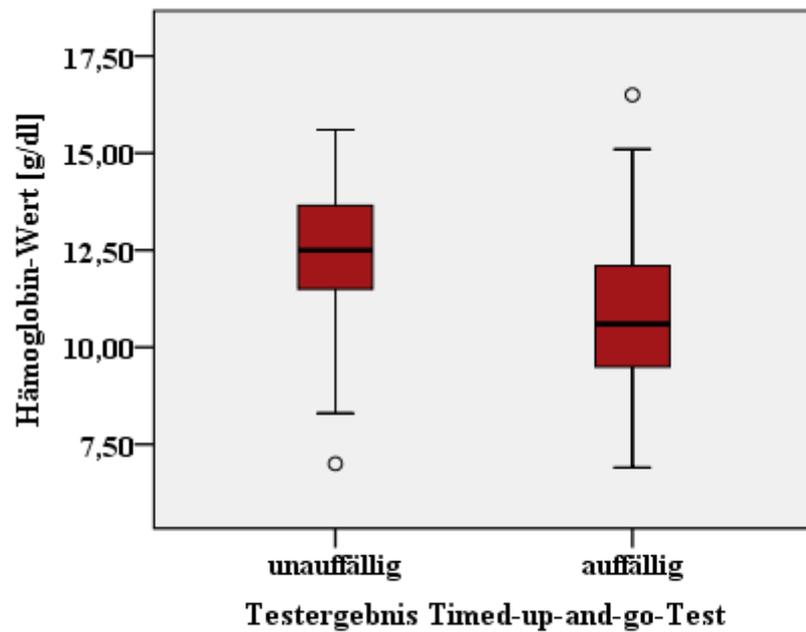


Abb. 11: Outcome im Timed-up-and-go-Test und Verteilung der Hämoglobin-Werte

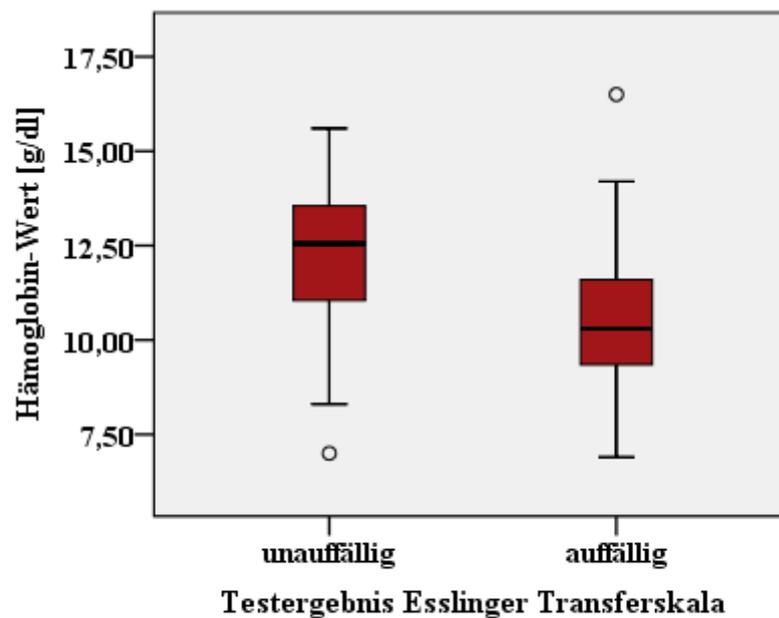
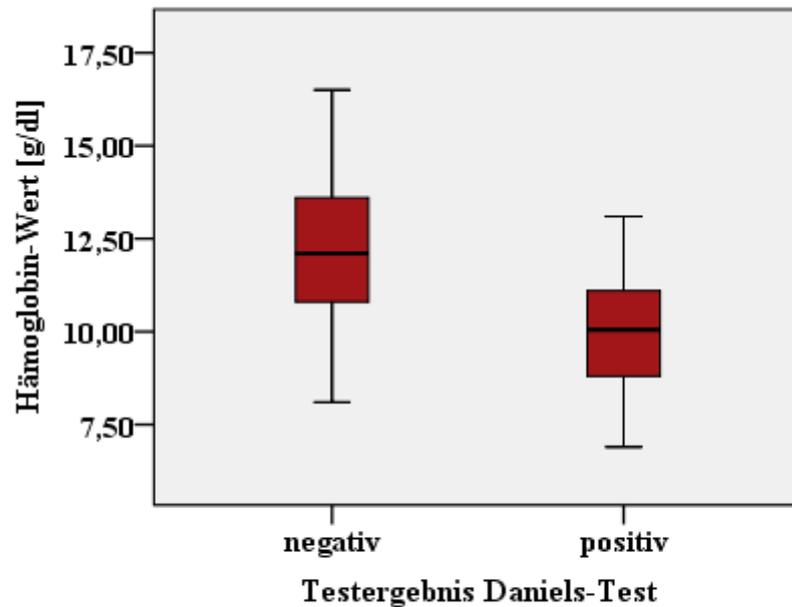


Abb. 12: Outcome in der Esslinger Transferskala und Verteilung der Hämoglobinwerte



**Abb. 13: Outcome im Daniels-Test und Verteilung der Hämoglobinwerte**

Auch für die drei weiteren Tests führten wir die oben beschriebene logistische Regressionsanalyse durch (95 % Konfidenzintervall). Das Odds Ratio für den TUG-Test betrug 1,4 (1,15-1,54) bei einem p-Wert von 0,002. Für die ETS und den Daniels-Test schließlich ergaben sich folgende Ergebnisse: Ein Odds Ratio von 1,6 (1,23-2) für die ETS ( $p < 0,001$ ) und von 1,8 (1,37-2,44) für den Daniels-Test ( $p < 0,001$ ). Daraus ergibt sich, dass mit jedem Abfall des Hämoglobins um eine Einheit die Odds für ein pathologisches Ergebnis in den drei Test in folgendem Maße steigen: um den Faktor

- 1,4 für den TUG-Test
- 1,6 für die ETS
- 1,8 für den Daniels-Test

### 3.2.2 Hämoglobinwerte und geriatrischer Handlungsbedarf

Auch für den Mann-Whitney U-Test zum Vergleich der Hämoglobin-Mediane zwischen den zwei Gruppen mit und ohne geriatrischen Handlungsbedarf zeigte sich ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,001$ ):

- Geriatriischer Handlungsbedarf: Median: 10,8 g/dL; Mittelwert Hämoglobin 10,93 g/dl ( $\pm 2,0$ )
- Kein Handlungsbedarf: Median: 12,6 g/dL; Mittelwert Hämoglobin 12,47 g/dl ( $\pm 1,8$ )

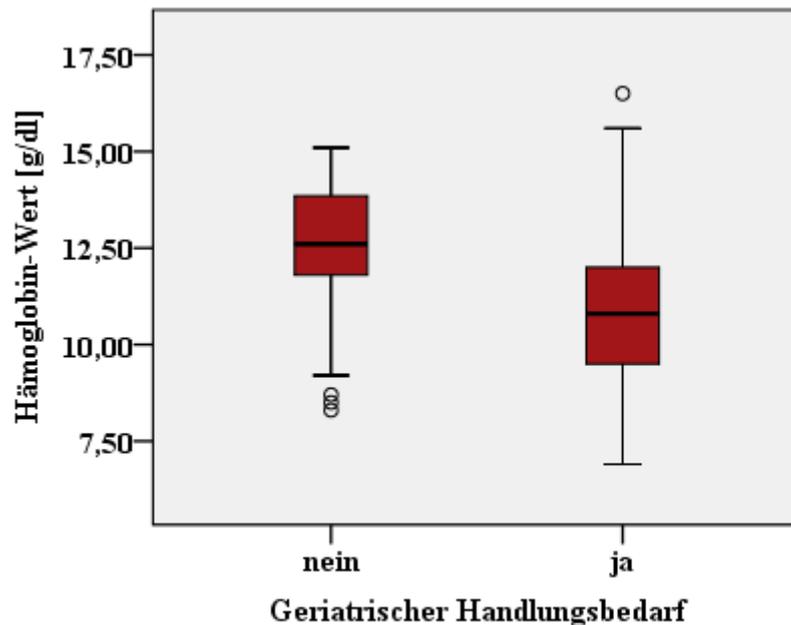


Abb. 14: Geriatriischer Handlungsbedarf und Verteilung der Hämoglobinwerte

Eine logistische Regressionsanalyse (95 % Konfidenzintervall) ergab ein Odds Ratio von 1,51 (1,19-1,92) und damit für jeden Abfall des Hämoglobins um eine Einheit eine 1,5mal höhere Chance für geriatriischen Handlungsbedarf ( $p=0,001$ ).

## 3.3 Anämie

### 3.3.1 Vergleich des Patientenkollektivs hinsichtlich des Merkmals Anämie

Mittels verschiedener statistischer Tests untersuchten wir Unterschiede zwischen den zwei Gruppen der anämischen und nichtanämischen Patienten (siehe Tabelle 4). Schon hier lässt sich erkennen, dass es keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem dichotomen Merkmal der Anämie und dem Alter und Geschlecht der Patienten besteht. Wie schon bei der numerischen Variablen des Hämoglobinwertes ergeben sich statistisch signifikante

Gruppenunterschiede hinsichtlich des Outcome in fünf von sechs Tests des geriatrischen Assessments sowie des durch sie definierten geriatrischen Handlungsbedarfs. Erneut zeigt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis bezüglich des Clock-Tests.

Hinsichtlich der Komorbiditäten zeigen sich signifikante p-Werte für das Vorliegen einer Hyperlipidämie, einer Osteoporose sowie vor allem einer Niereninsuffizienz. 78,3 % der anämischen Patienten wiesen eine Niereninsuffizienz auf. Ebenfalls 78,3 % betrug der Anteil niereninsuffizienter Patienten mit Anämie.

**Tabelle 4:** Unterschiede im Patientenkollektiv bei anämischen und nichtanämischen Patienten

Charakteristika	Anämisch	Nichtanämisch	p-Wert
Alter (Jahre)			
[MW ± SA]	78,2 ± 5,9	77,18 ± 5,4	
[M]	76	76,5	0,516
[Q1]	73	74	
[Q3]	82	80,5	
Altersklassen (Jahre) [n (%)]			0,257
70-75	24 (40)	15 (37,5)	
76-80	14 (23,3)	15 (37,5)	
≥81	22 (36,7)	10 (25)	
Weiblich [n (%)]	35 (58,3)	20 (50)	0,412
Notaufnahmestation [in (%)]	23 (38,3)	27 (67,5)	0,004
Geriatrischer Handlungsbedarf [n (%)]	45 (75)	16 (40)	<0,001
Pathologischer Barthel-Index [n (%)]	51 (85)	25 (62,5)	0,010
Barthel Index [MW ± SA]	56 ± 24,6	76,7 (24,6)	0,001
Pathologischer MMST [n (%)]	37 (61,7)	15 (37,5)	0,018
MMST [MW ± SA]	23,5 ± 5,2	26,1 (4,8)	0,002
Pathologischer Clock Test [n (%)]	37 (63,8)	25 (64,1)	0,975
Clock Test [MW ± SA]	3,3 ± 1,5	2,9 (1,4)	0,211

Charakteristika	Anämisch	Nichtanämisch	p-Wert
Pathologischer TUG-Test [n (%)]	39 (65)	14 (35)	0,003
TUG-Test [MW ± SA]	3,4 ± 1,6	2,4 (1,6)	0,003
Pathologische ETS [n (%)]	32 (53,3)	8 (20)	0,001
ETS [MW ± SA]	1,8 (1,4)	0,7 (1,0)	<0,001
Pathologischer Daniels Test [n(%)]	25 (41,7)	5 (12,8)	0,002
Komorbiditäten [n (%)]			
Kardiovaskuläre Erkrankung	50 (83,3)	31 (77,5)	0,466
Niereninsuffizienz	47 (78,3)	13 (32,5)	<0,001
Tumorerkrankung	30 (50,0)	14 (35,0)	0,139
Erkrankung des muskuloskelettalen Systems	25 (41,7)	19 (47,5)	0,565
Demenz	7 (11,7)	6 (15,0)	0,627
Neurologische Erkrankung	28 (46,7)	12 (30,0)	0,096
Diabetes mellitus	23 (38,3)	9 (22,5)	0,096
Mehr als eine Nebenerkrankung	54 (90,0)	33 (82,5)	0,275
Arterieller Hypertonus	52 (86,7)	33 (82,5)	0,568
Osteoporose	11 (18,3)	1 (2,5)	0,017
Hyperlipidämie	37 (61,7)	15 (37,5)	0,018
Schilddrüsenfehlfunktion	16 (26,7)	10 (25)	0,852

MW ± SA: Mittelwerte ± Standardabweichung. M: Median. Q1: 25. Perzentile. Q3: 75. Perzentile. P-Werte für den  $\chi^2$ -Test (Altersklassen, Weiblich, Notaufnahmestation, Geriatriischer Handlungsbedarf, Pathologisches Outcome in den Tests, Komorbiditäten) oder Mann-Whitney U-Test (Alter, Punktwerte in den Tests). MMST, Mini-Mental-Status-Test; TUG-Test, Timed-up-and-go-Test; ETS, Esslinger Transferskala.

### 3.3.2 WHO-Schweregrade der Anämie

Im Folgenden wird für die folgenden fünf Tests die Verteilung der Punktwerte über die WHO-Schweregradeinteilung der Anämie mittels eines Boxplots veranschaulicht:

- Barthel-Index
- MMST
- Clock-Test
- TUG-Test
- ETS

Weiterhin werden die Verteilung der Anämieschweregrade über den dichotomen Testausgang im Danielstest sowie das Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf anhand eines Balkendiagramms graphisch dargestellt.

Zudem wurden mittels logistischer Regressionsanalyse das Odds Ratio für einen pathologischen Testausgang bzw. geriatrischen Handlungsbedarf bei Veränderung innerhalb der Schweregradeinteilung um einen Grad (im Sinne eines Hämoglobinabfalls) ermittelt (OR=Odds Ratio; KI=Konfidenzintervall). Auch hier zeigt sich die Tendenz, dass eine Verschlechterung innerhalb der WHO-Schweregradeinteilung der Anämie ein pathologisches Ergebnis in den Tests (Ausnahme: der Clock-Test) wahrscheinlicher macht.

**Tabelle 5:** Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse: Überprüfung einer Assoziation zwischen der WHO-Schweregradeinteilung der Anämie und dem Outcome in den Tests

	Signifikanz (p-Wert)	Odds Ratio (adjustiert)	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio
Barthel-Index	0,003	2,44	1,35-4,35
MMST	0,012	1,75	1,14-2,78
Clock-Test	0,646	1,11	0,71-1,75
TUG-Test	<0,001	2,32	1,45-3,70
ETS	<0,001	2,70	1,67-4,54
Daniels-Test	<0,001	3,03	1,72-5,26

### 3.3.2.1 Anämieschweregrade und das Outcome in den Tests

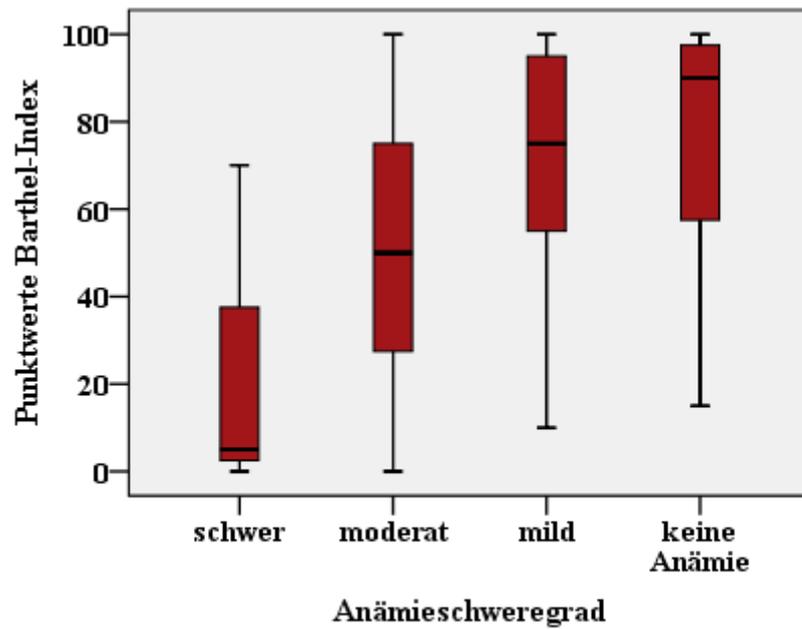


Abb. 15: Punktwertverteilung im Barthel-Index nach Schweregrad der Anämie

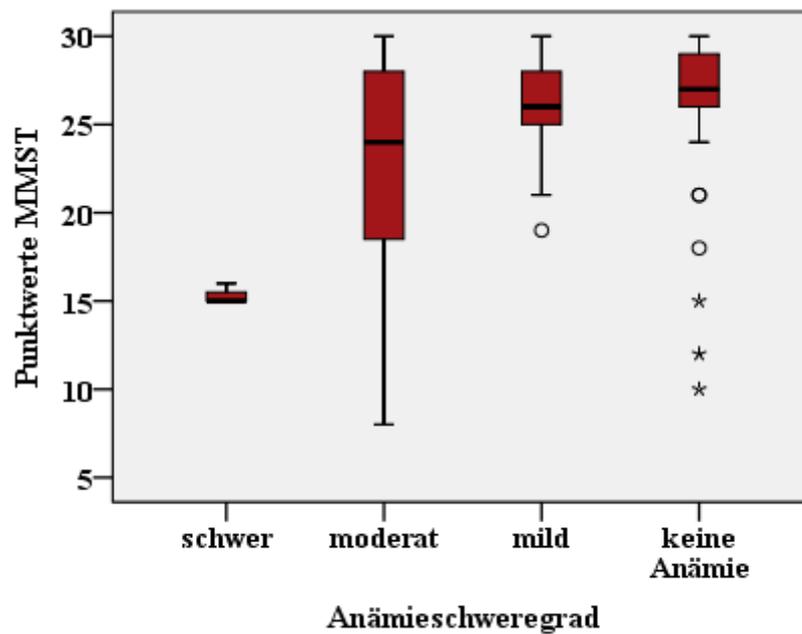


Abb. 16: Punktwertverteilung im MMST nach Schweregrad der Anämie

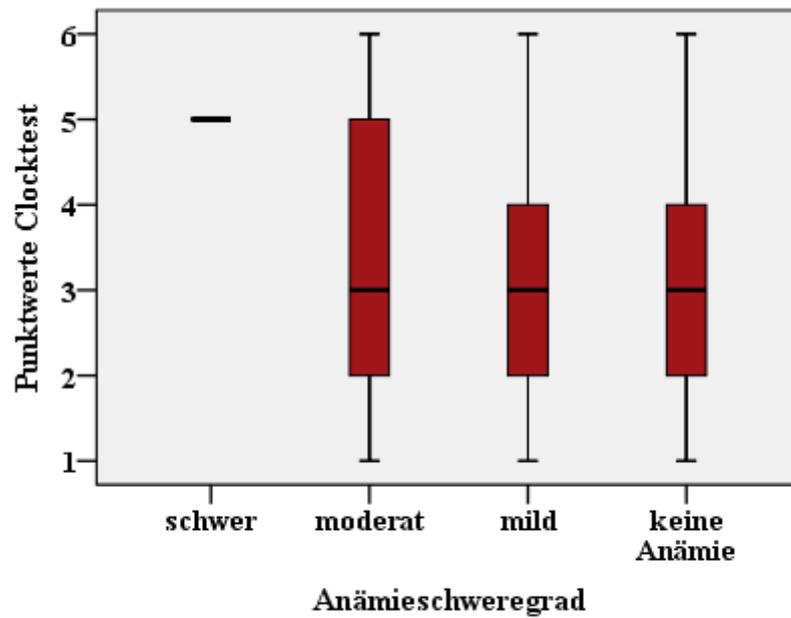


Abb. 17: Punktwertverteilung im Clocktest nach Schweregrad der Anämie

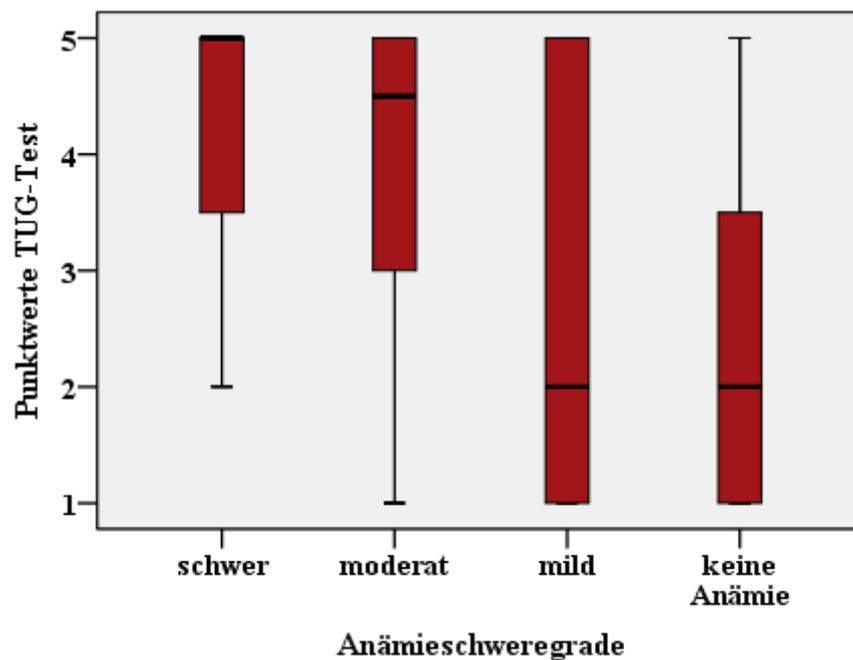


Abb. 18: Punktwertverteilung im TUG-Test nach Schweregrad der Anämie

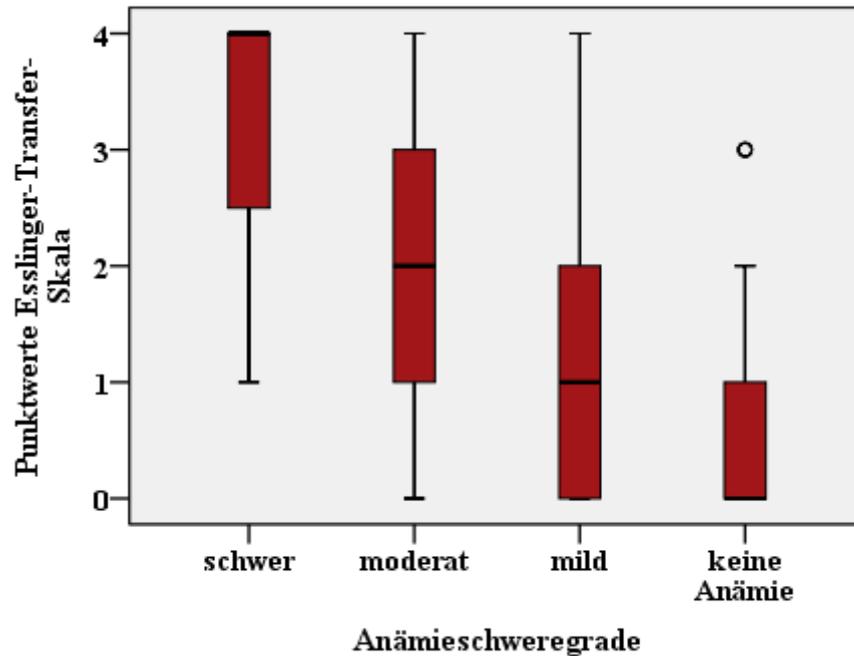


Abb. 19: Punktwertverteilung in der ETS nach Schweregrad der Anämie

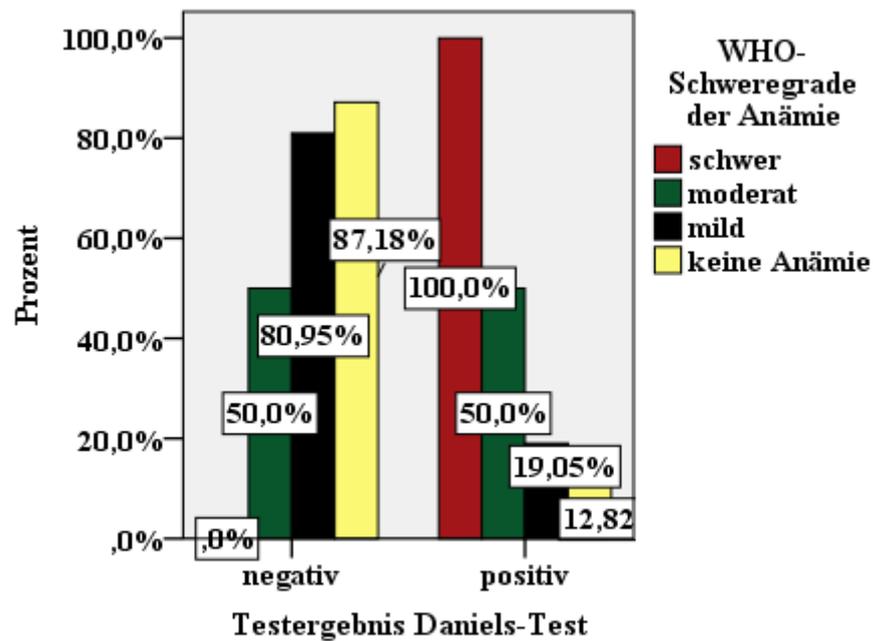


Abb. 20: Verteilung der Anämieschweregrade nach Testausgang im Daniels-Test

### 3.3.2.2 Anämieschweregrade und geriatrischer Handlungsbedarf

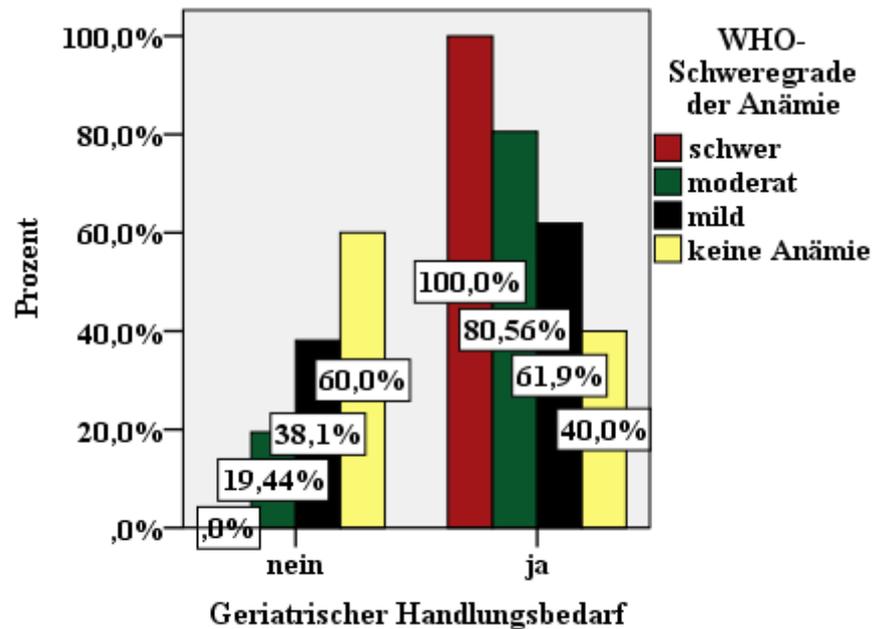


Abb. 21: Verteilung der Anämieschweregrade nach Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf

Die Odds für das Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf bei einer Verschlechterung innerhalb der WHO-Schweregradeinteilung der Anämie um einen Grad erhöhen sich um den Faktor 3,0 (OR: 3,03; 95 % KI: 1,56-4,35;  $p < 0,001$ ).

### 3.3.3 Die Diagnose „Anämie“, das Outcome in den Tests und geriatrischer Handlungsbedarf

In diesem Teil der Arbeit wird zuerst der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und dem Outcome in den Tests zum einen und dem Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf zum anderen über die Ergebnisse einer logistischen Regressionsanalyse statistisch und anhand von Boxplots graphisch dargestellt. In einem zweiten Schritt zeigen wir über eine multivariate logistische Regressionsanalyse, dass das Merkmal „Anämie“ auch nach Einbeziehung verschiedener Komorbiditäten sowie des Alters unabhängig signifikant hinsichtlich einer Assoziation mit dem Merkmal „Geriatrischer Handlungsbedarf“ bleibt. Dazu

ermittelten wir in einem ersten Schritt über eine bivariate Korrelationsanalyse die Kovariablen, die entweder mit dem Merkmal „Anämie“ oder dem Merkmal „Geriatrischer Handlungsbedarf“ statistisch signifikant korrelierten. In einem zweiten Schritt vollzogen wir die multivariate logistische Regressionsanalyse.

### 3.3.3.1 Die Diagnose „Anämie“ und das Outcome in den Tests: Logistische Regressionsanalysen

**Tabelle 6:** Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse: Überprüfung einer Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und dem Outcome in den Tests

	Signifikanz (p-Wert)	Odds Ratio (adjustiert)	95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio
Barthel-Index	0,012	3,40	1,31-8,83
MMST	0,019	2,68	1,17-6,12
Clock-Test	0,975	0,99	0,42-2,30
TUG-Test	0,004	3,45	1,59-7,98
ETS	0,001	4,57	1,81-11,54
Daniels-Test	0,004	4,86	1,67-14,16

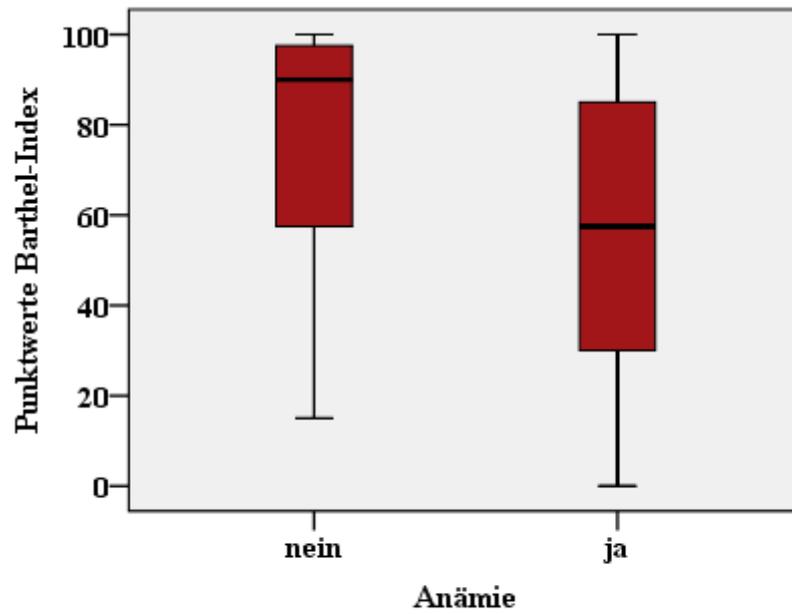


Abb. 22: Verteilung der Punktwerte im Barthel-Index bei anämischen und nichtanämischen Patienten

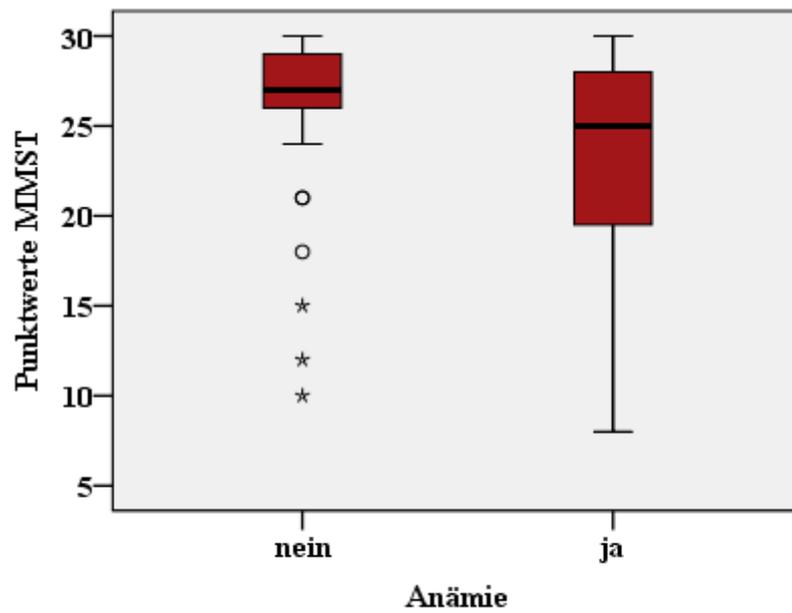


Abb. 23: Verteilung der Punktwerte im MMST bei anämischen und nichtanämischen Patienten

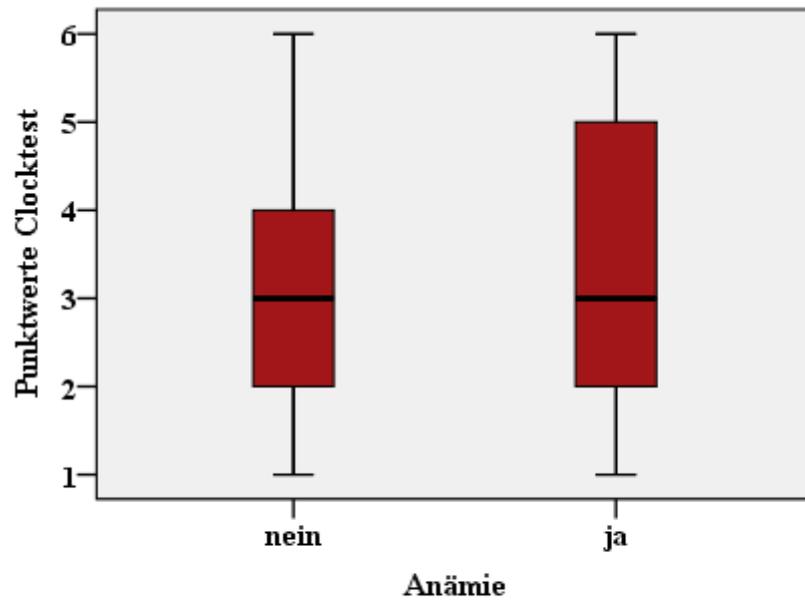


Abb. 24: Verteilung der Punktwerte im Clock-Test bei anämischen und nichtanämischen Patienten

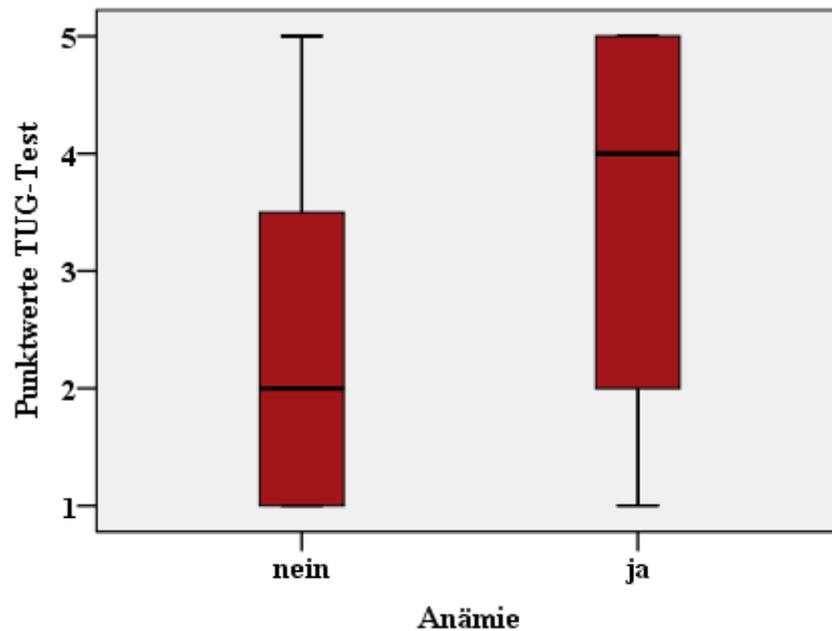


Abb. 25: Verteilung der Punktwerte im TUG-Test bei anämischen und nichtanämischen Patienten

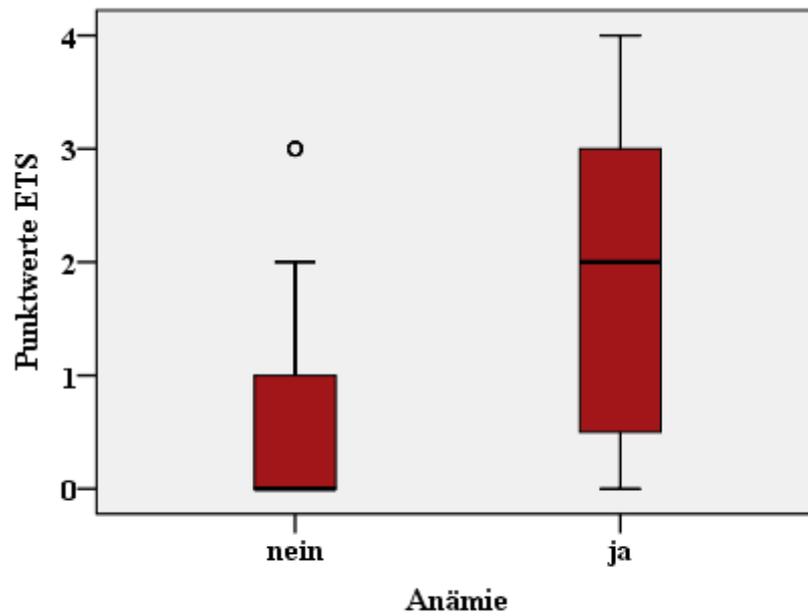


Abb. 26: Verteilung der Punktwerte in der ETS bei anämischen und nichtanämischen Patienten

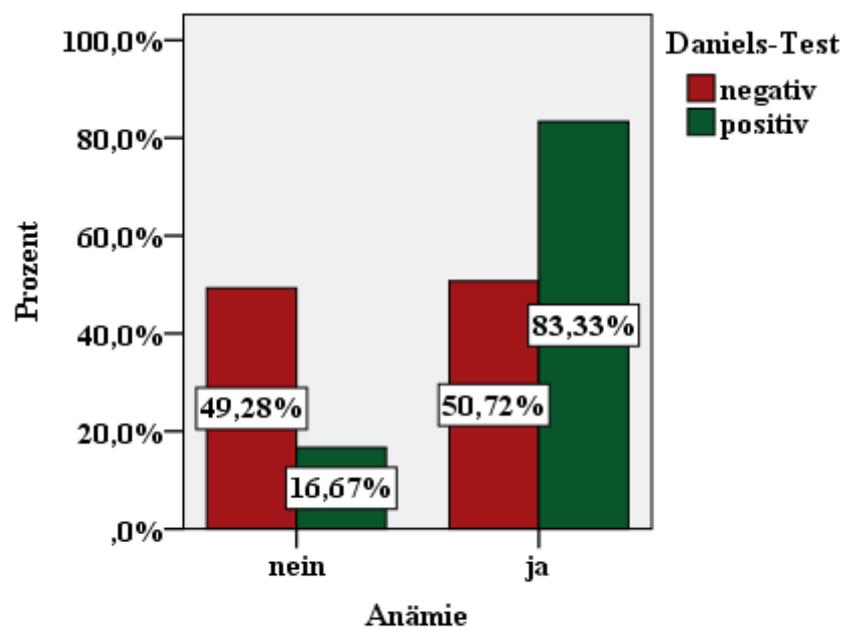


Abb. 27: Testergebnis im Daniels-Test bei anämischen und nichtanämischen Patienten

### 3.3.3.2 Die Diagnose „Anämie“ und geriatrischer Handlungsbedarf: Univariate logistische Regressionsanalyse

Die Odds für das Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf bei einem Patienten mit einer Anämie sind 4,5-mal so hoch wie bei nichtanämischen Patienten (OR: 4,50; 95 % KI: 1,90-10,65;  $p=0,001$ ).

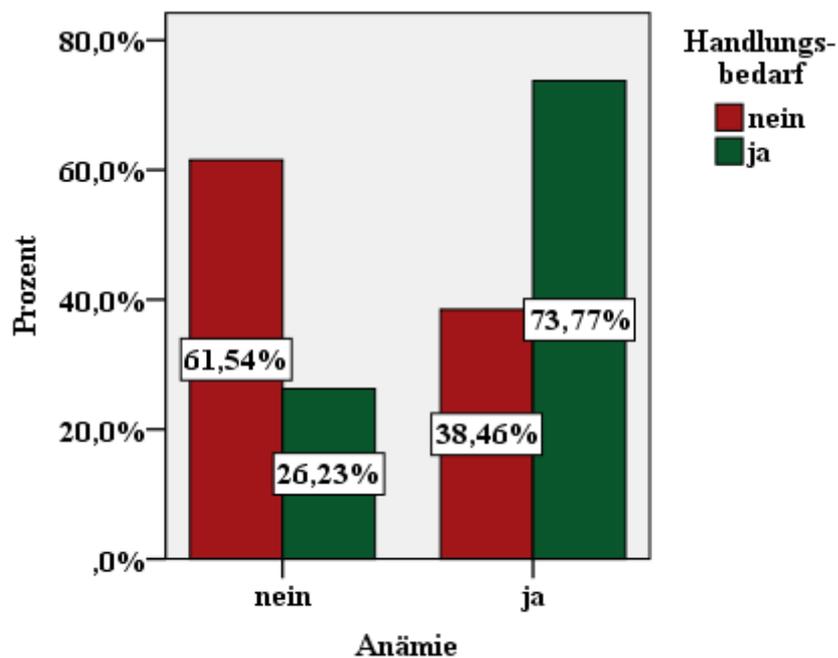


Abb. 28: Prozentuale Häufigkeit von geriatrischem Handlungsbedarf bei anämischen Patienten

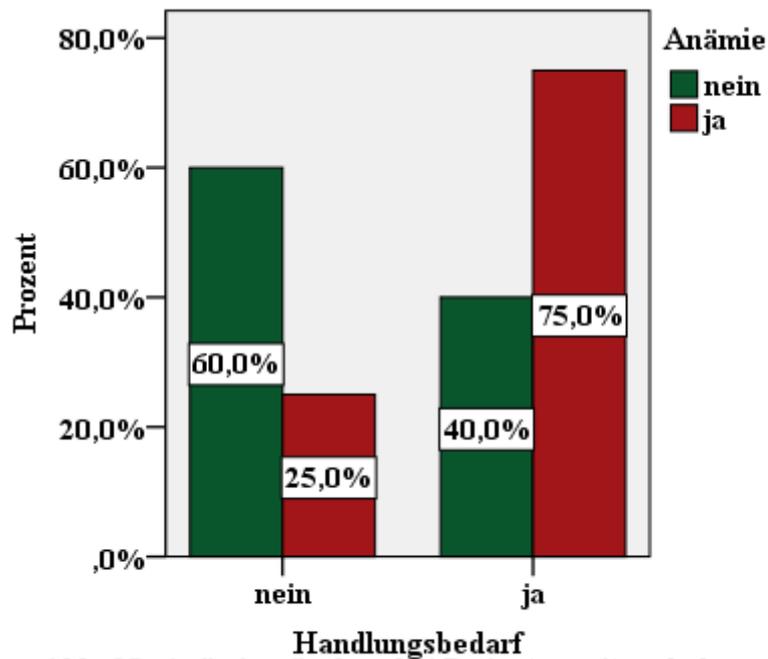


Abb. 29: Anämieprävalenz bei Patienten mit und ohne geriatrischen Handlungsbedarf

### 3.3.3.3 Anämie, Handlungsbedarf und Kovariablen: Multivariate logistische Regressionsanalyse

Wir untersuchten, welche von 13 Kovariablen (12 Nebenerkrankungen sowie das Alter) statistisch signifikant mit dem Vorliegen einer Anämie und/oder geriatrischen Handlungsbedarfs korrelierten

Festgestellt werden konnte, dass die Grunderkrankungen

- Niereninsuffizienz ( $p < 0,001$ )
- Osteoporose und ( $p = 0,017$ )
- Hyperlipidämie ( $p = 0,018$ ) sowie der
- Geriatrische Handlungsbedarf ( $p < 0,001$ )

mit dem Vorliegen einer Anämie korrelierten.

Weiterhin zeigt sich, dass die Kovariablen

- Alter ( $p = 0,007$ )
- Anämie ( $p < 0,001$ )

- Niereninsuffizienz ( $p < 0,001$ )
- Demenz ( $p = 0,013$ )
- Diabetes mellitus ( $p = 0,001$ ) und
- das Vorliegen von mehr als einer Nebenerkrankung ( $p = 0,016$ )

mit dem Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf korrelierten.

Mit diesen Variablen unternahmen wir nun eine mehrschrittige multivariate logistische Regressionsanalyse hinsichtlich einer Assoziation zu dem Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf. In einem ersten Schritt der Analyse stellten sich folgende Variablen als nicht mehr signifikant dar:

- Vorliegen von mehr als einer Nebenerkrankung ( $p = 0,593$ )
- Osteoporose ( $p = 0,314$ )

Mit den verbleibenden 6 Variablen wurde eine finale multivariate logistische Regressionsanalyse unternommen. Das Ergebnis zeigt Tabelle 5.

**Tabelle 7:** Finale multivariate logistische Regressionsanalyse: Einfluss von Anämie und 5 Kovariablen auf den geriatrischen Handlungsbedarf

	<b>Signifikanz (p-Wert)</b>	<b>Odds Ratio (adjustiert)</b>	<b>95%-Konfidenzintervall für das Odds Ratio</b>	<b>n</b>
Alter	0,037	1,13	1,01-1,27	
Niereninsuffizienz	0,007	5,92	1,62-21,67	60
Demenz	0,010	35,67	2,37-535,72	13
Diabetes mellitus	0,001	15,06	2,97-76,27	32
Hyperlipidämie	0,003	0,12	0,29-0,50	52
Anämie	0,034	4,27	1,11-16,34	60

Alle Variablen bleiben in der multivariaten Analyse statistisch signifikant bezogen auf den geriatrischen Handlungsbedarf. Hinsichtlich der Hyperlipidämie zeigt sich ein negativer

Zusammenhang: Das Auftreten von geriatrischem Handlungsbedarf wird weniger wahrscheinlich bei Vorliegen einer Hyperlipidämie.

Das Vorliegen einer Anämie zeigt nach Adjustierung mit anderen Kovariablen weiterhin eine statistisch signifikante unabhängige positive Assoziation mit dem geriatrischen Handlungsbedarf. Patienten mit Anämie weisen demnach im Anschluss an diese Adjustierung 4,3-fach höhere Odds für geriatrischen Handlungsbedarf auf.

## 4. Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methoden

#### 4.1.1 Patienten

Das Patientenkollektiv (n=100) unserer Querschnittsstudie entstammte je hälftig einer Notaufnahmestation sowie einer nephrologisch-allgemeininternistischen Station. Mit dieser Unterteilung des Untersuchungsortes sowie des Einschlusskriteriums des Alters von  $\geq 70$  Jahren beabsichtigten wir, eine für den älteren hospitalisierten Patienten repräsentative Studienpopulation abzubilden. Hierbei ergänzte die zeitlich am Beginn eines Krankenhausaufenthaltes stehende Notaufnahmestation mit ihrem breiten Krankheitsspektrum, der oftmals akuten Symptomatik und relativ weniger Komorbiditäten die internistische Station mit ihren meist chronisch kranken Patienten, einer langen Hospitalisierungsdauer sowie der hohen Anzahl an vergleichsweise schweren Nebenerkrankungen.

Indem wir die nephrologisch-allgemeininternistische Station als Untersuchungsort auswählten, nahmen wir einerseits in Kauf, dass durch die eben beschriebenen Charakteristika dieser Station eine Vielzahl von Störfaktoren die Ergebnisse zur Assoziation von Hb-Werten und Outcome der Patienten im geriatrischen Assessment beeinflusst haben könnten. Dies mag in geringerem Maße auch bei Patienten der Notaufnahmestation eine Rolle gespielt haben, jedoch wiesen gerade die Patienten der internistischen Station viele Komorbiditäten und verstärkt Polypharmazie sowie aufgrund ihres nephrologischen Schwerpunkts oftmals die Diagnose einer chronischen Nierenerkrankung auf (mit all ihren für Anämieprävalenz, Komorbiditäten und funktionelle Kapazität des Patienten relevanten Konsequenzen<sup>116</sup>). Diese möglichen Einflüsse werden bei der Diskussion der Ergebnisse besprochen. Verschwiegen werden soll hierbei allerdings nicht ein Faktor, der die Unterschiede zwischen der Station 15.2 und der NAST abgeschwächt haben mag: aufgrund des spezifischen zeitlichen Settings der Notaufnahmestation haben Wirkungen (allerdings auch Nebenwirkungen) verordneter Therapiemaßnahmen auf die Patienten der NAST hinsichtlich ihrer zur Aufnahme führenden Erkrankung naturgegeben erst kurze Zeit Einfluss genommen, was wiederum bei diesen Teilnehmern das Outcome im Assessment negativ beeinflusst haben könnte.

Andererseits trugen wir bei der Auswahl des Untersuchungsortes aber der Tatsache Rechnung, dass die Anämie, zumal in milder Form, durchaus nicht nur isoliert wirkt, sondern vor allem

auch im Rahmen multifaktorieller Mechanismen und in Interaktion mit Komorbiditäten und geriatrischen Syndromen<sup>109</sup>. Durch diesen Synergismus erhöht sich wiederum das Risiko für negatives Outcome wie *Frailty* und erhöhte Mortalität<sup>97</sup> und auch nicht zuletzt aus diesem Grund erscheinen ältere Patienten besonders vulnerabel für die Konsequenzen niedriger Hb-Werte und hämatopoetischen Stresses<sup>38</sup>.

#### 4.1.2 Das multidimensionale geriatrische Assessment

*Penninx* sagt:

“Especially in old age, an individual often has multiple chronic conditions which may vary in severity. [...] Although individual diseases are important, and our system of modern medicine is often oriented toward the diagnosis and treatment of specific diseases, the consequences of single and multiple diseases can be understood best by an evaluation of the functional status of the patient. This is why, to date, a functional assessment forms the hallmark of geriatric medicine and research.”<sup>354</sup>

Wir bedienen uns eines geriatrischen Assessments zur Detektion von klinischer *Frailty* und geriatrischem Handlungsbedarf und wählten sechs etablierte Tests aus, um mehrere wichtige Domänen des älteren Menschen abbilden zu können. Dabei gingen wir nach *Fried et al.*<sup>185</sup> davon aus, dass *Frailty* über einen aggregierten Verlust physiologischer Reserven in diversen Systemen und getriggert durch äußere Stressoren wie Erkrankungen oder etwa eine Anämie klinisch detektierbar wird durch pathologisches Outcome im funktionellen Assessment. Bei der Anwendung des CGA stellen sich aufgrund fehlender Standardisierung immer auch Fragen hinsichtlich der erforderlichen Komplexität, der Anzahl der Dimensionen und bezüglich möglicher Redundanzen<sup>43</sup>. Zwar gelten zahlreiche Instrumente mittlerweile als etabliert hinsichtlich Validität und Reliabilität, jedoch ist ihre Kombination im Assessment nicht festgelegt und muss daher ein wenig willkürlich erscheinen. Doch auch eine auf einzelne Domänen wie Mobilität oder Kognition sich beschränkende Methode hat in unseren Augen Limitationen, bedeutet eine solche nicht-integrative Herangehensweise doch immer auch Informationsverlust bezüglich komplexer multidimensionaler Pathomechanismen und geriatrischer Syndrome wie *Frailty*. Im Alter haben Defizite in unterschiedlichen Domänen oft dieselben zu Grunde liegenden Ursachen<sup>442</sup>. Als Beispiel sei hier die altersassoziierte Erhöhung von IL-6 genannt<sup>170,388</sup>, die u.a. assoziiert ist mit kognitiven Einschränkungen<sup>317</sup>, Osteoporose<sup>152</sup>

und funktioneller Behinderung<sup>107</sup>. Und auch die Anämie scheint einen multidimensionalen Funktionsverlust zu bedingen<sup>97</sup>, was durch die zahlreichen bereits in der Einleitung genannten Studien zur Assoziation niedriger Hb-Werte mit negativem Outcome in diversen Teilbereichen evident wird.

Wie wir bei der Diskussion der Ergebnisse sehen werden, treten diese Defizite in einer Domäne zudem nicht unabhängig auf, sondern wirken auf andere Domänen zurück, so dass schließlich komplexe pathologische Interaktionen auftreten, die im Sinne eines geriatrischen Syndroms Lebensqualität und Unabhängigkeit bedrohen können. Diese Gefahr lässt sich am besten durch ein geriatrisches Assessment evaluieren. Wir wollten daher nicht auf einen ganzheitlichen Ansatz verzichten und haben die Anämie aus diesem Grund zum einen isoliert hinsichtlich einer Assoziation mit dem Outcome in den jeweiligen Tests dimensionsspezifisch untersucht, zum anderen integrativ hinsichtlich eines Zusammenhang mit geriatrischem Handlungsbedarf. Denn, wie *Inouye et al.* bezüglich geriatrischer Syndrome ausführen:

„Simple linear models linking one cause to one effect are not likely to address these conditions suitably. More-complex models [...] should incorporate multiple potential pathways to the outcome as well as the potential for interaction or synergism between pathways or causes“<sup>235</sup>.

Auch haben wir nicht die Assoziation der Anämie mit allen möglichen Domänen eines geriatrischen Assessment analysiert, sondern Instrumente ausgewählt, die vor allem über Mobilität (TUG-Test, ETS), Kognition (MMST, Clock-Test) und die Kapazitäten in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index) den funktionellen Status indirekt und direkt ermitteln. Der Verzicht auf die Untersuchung der emotionalen Domäne, etwa über die Geriatric Depression Scale, könnte eine Einschränkung hinsichtlich der Ermittlung von geriatrischem Handlungsbedarfs dargestellt haben. Andere manchmal je nach Komplexität im geriatrischen Assessment ermittelten Domänen stellen Polypharmazie, Inkontinenz, Stürze, Substanzmissbrauch oder Ernährungszustand dar. Ihre Inklusion hätte die Detektion von geriatrischem Handlungsbedarf ergänzen können. Dennoch glauben wir, in Anlehnung an die eingangs zitierten Worte von *Penninx*, dass wir über die Evaluierung dieser drei wichtigen Domänen beim älteren Menschen relevante Aussagen treffen können über eine Assoziation der Anämie mit reduzierter Alltagskompetenz, funktionellen Defiziten, *Frailty* und geriatrischem Handlungsbedarf.

### 4.1.3 Die Werkzeuge des Assessments

Bei der Diskussion der Zusammensetzung des geriatrischen Assessments wurden die durch die Instrumente jeweils untersuchten Domänen bereits dargestellt. Sowohl der MMST als auch der Clock-Test stellen kognitive Screening-Tests dar. Dabei deckt der MMST einen breiteren Bereich kognitiver Domänen ab, untersucht jedoch nicht die frontalen exekutiven Funktionen und bildet unzureichend visuell-räumliche Fähigkeiten ab<sup>216</sup>. Diese werden besser durch den Clock-Test evaluiert, der aber keine wirkliche Gedächtniskomponente aufweist<sup>216</sup> und daher als gute Ergänzung zum MMST angesehen wird<sup>68,243</sup>, was die Verwendung von zwei kognitiven Tests begründet. Es hat sich gezeigt, dass der Clock-Test moderate und schwere kognitive Störungen und Demenzen ausreichend gut detektieren kann<sup>114,357</sup>, wohingegen er Defizite aufweist bei milden kognitiven Einschränkungen<sup>114,357,474</sup>. *Connor et al.*<sup>114</sup> zeigten in ihrer Studie zu verschiedenen kognitiven Tests, dass der MMST eine bessere Sensitivität und Spezifität aufweist als Tests, die durch die Lösung einer einzigen Aufgabe charakterisiert sind (wie auch der Clock-Test) und begründeten dies damit, dass der MMST-Score auf der Summation von vielen verschiedenen Aufgaben beruht und daher sensitiver sein könnte hinsichtlich einer größeren Zahl von Störungen.

Auch durch die Verwendung von zwei Tests (TUG-Test und ETS), welche die Mobilität des Patienten abbilden und von einem Index zur Kompetenz in den Aktivitäten des täglichen Lebens (Barthel-Index), der vor allem physische Kapazitäten erfordert, nahmen wir eine gewisse Redundanz in Kauf. Jedoch war uns wichtig, ein möglichst differenziertes dimensionsspezifisches Bild zu ermitteln, da in den Domänen des funktionellen Status (i.e. kognitive und physische Kapazitäten) Subdomänen und Teilleistungsbereiche unterschiedlich wirksam sind. Zudem wirken sowohl Defizite innerhalb einer Domäne (z.B. Gedächtnis- und exekutive Funktion der kognitiven Domäne) als auch Limitationen abgrenzbarer Domänen (etwa Kognition und Mobilität) nicht nur isoliert, sondern vor allem auch erst in der Summe funktionell beeinträchtigend und bedingen als Ausdruck von *Frailty*<sup>40</sup> eine verminderte Lebensqualität<sup>85</sup> und erhöhte Beanspruchung des Gesundheitssystem<sup>203</sup>. So diene die ETS bei der Beurteilung der Mobilität und Autonomie dahingehend als Ergänzung, dass ein pathologisches Ergebnis im TUG-Test durch selbstständige Transferleistungen hinsichtlich des Gesamtergebnisses des Assessments und der Detektion von geriatrischem Handlungsbedarf relativiert werden konnte. Eine gewisse Redundanz ist im Assessment möglicherweise auch entstanden durch eine zweifache Evaluation der Transferleistungen des Patienten durch die ETS sowie als Kategorie des Barthel-Indexes.

Das Assessment wurde schließlich noch ergänzt durch den Daniels-Test als Instrument zur Detektion einer Dysphagie, einem wichtigen mit dem Alter und Komorbiditäten wie Demenz, Schlaganfall und dem Morbus Parkinson assoziierten Problem<sup>436</sup>. Der Schluckakt vereint wichtige neurologische und muskuläre Komponenten und das Vorliegen einer Dysphagie weist durch seine Konsequenzen (Gewichtsverlust, Pneumonie, Mortalität) und seine Assoziation mit *Frailty*<sup>376</sup> und funktionellem Status<sup>77</sup> immer auch auf geriatrischen Handlungsbedarf hin.

#### 4.1.4 Die Ermittlung von Nebenerkrankungen

Die Nebenerkrankungen wurden in vielen Fällen anamnestisch und anhand der Krankenunterlagen identifiziert. Hierdurch mögen noch subklinische oder milde Erkrankungen der Diagnose entgangen sein. Die Ermittlung einer Niereninsuffizienz mittels des Serum-Kreatinins ist bei älteren Patienten problematisch, da eine Abnahme der GFR wegen des altersassoziierten Verlust an Muskelmasse oftmals lange nicht mit einem Anstieg dieses Parameters einhergeht<sup>5</sup>. Daher ist es möglich, dass wir die Prävalenz der Niereninsuffizienz in unserer Studie unterschätzt haben.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1 Allgemeine und stationsspezifische Prävalenz der Anämie

Wir fanden eine mit 60 % im Vergleich zu anderen Studien hohe Prävalenz der Anämie, welche die von *Maraldi et al.*<sup>301</sup> (Prävalenz: 46,8 %; MW Hb: 12,2-12,5 g/dl je nach ATL-Defiziten) und *Mitrache et al.*<sup>315</sup> (Prävalenz: 44 %; MW Hb: 12,6) im geriatrisch-internistischen Krankenhaussetting ermittelten Zahlen noch überstieg und damit eher den von *Landi et al.*<sup>264</sup> (63,1 %) und *Robinson et al.*<sup>372</sup> (59,6 %) für Bewohnern von Pflegeheimen gezeigten Prävalenzraten entsprach. Dies gilt auch für den mittleren Hb-Wert der in den zwei letztgenannten Studien (MW: 11,8<sup>372</sup> und 11,6<sup>264</sup> g/dl respektive) wie auch in unserer Untersuchung (11,5 g/dl) unter 12 g/dl lag. Die von *Maraldi et al.* und *Mitrache et al.* für ihre Studien analysierten Blutproben wurden am Morgen nach der Aufnahme bzw. bei Aufnahme entnommen und waren damit am ehesten vergleichbar mit den Laborwerten der von uns auf der NAST untersuchten Patienten. Diese waren folglich mit einem mittleren Hb-Wert von 12,1 g/dl und einer Prävalenz der Anämie von 46 % den von *Maraldi et al.* und *Mitrache et al.*

untersuchten Studienteilnehmern hinsichtlich ihres hämatologischen Profils ähnlicher als die Patienten der Station 15.2 (Hb: MW=10,9 g/dl, Anämieprävalenz 74 %), welche sogar noch geringere mittlere Hämoglobinwerte als die Bewohner von Pflegeheimen aus den erwähnten Studien aufwiesen. Man darf annehmen, dass diese Unterschiede in der Anämieprävalenz zwischen älteren Krankenhauspatienten und Pflegeheimbewohnern sowie zwischen Patienten der nephrologisch-allgemeininternistischen Station und Patienten der Akutaufnahme Unterschiede hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands und der Anzahl und Schwere von chronischen Grunderkrankungen (und damit des ätiologischen Risikoprofils für eine Anämie) reflektieren, wobei weithin davon ausgegangen wird, dass Bewohner von Pflegeheimen eine erhöhte Krankheitsprävalenz aufweisen<sup>319</sup>.

Die Patienten der Station 15.2 boten darüber hinaus ein Morbiditätsprofil, das bei fast drei Viertel der Teilnehmer durch das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz gekennzeichnet war (gegenüber 46 % bei Patienten der NAST). Dies legt nahe, dass die hohe Anämieprävalenz bei Patienten der Station 15.2, außer durch die durch chronische Erkrankungen verursachte ACI, vor allem renal bedingt war und dadurch auch zu der hohen Gesamtprävalenz der Anämie im Patientenkollektiv führte. Bedenkt man weiterhin, dass durch Verwendung des Serum-Kreatinins zur Identifizierung einer Niereninsuffizienz diese womöglich noch unterschätzt wurde (siehe Diskussion der Methoden), so scheint die renale Anämie in unserer Untersuchung eine wichtige Unterform gewesen zu sein. Diese Beobachtung machten auch schon *Robinson et al.*<sup>372</sup>, die feststellten, dass bei Bewohnern eines Pflegeheims der Grad der CKD eine signifikante Assoziation mit den Hb-Werten aufwies und dieser Effekt bezüglich der Schwere einer Anämie stärker war als etwa der des Alters. 59,6 % der Teilnehmer dieser Studie wiesen die Diagnose einer Anämie und 43,1 % die Diagnose einer CKD auf, wobei Personen mit Niereninsuffizienz signifikant häufiger anämisch waren. Der durch *Robinson et al.* demonstrierte Effekt, dass die Höhe des Hb-Werts eher von der Schwere der Niereninsuffizienz abhängig ist als vom Alter der Patienten, könnte auch erklären, warum in unserer Untersuchung keine eindeutige Assoziation besteht zwischen dem Alter der Patienten und den WHO-Schweregraden der Anämie (Abb. 4) und das Alter auch nicht signifikant mit dem Vorliegen einer Anämie korrelierte. Andere Autoren hingegen fanden in breiter angelegten Studien mit einer um ein Vielfaches größeren Anzahl an Teilnehmern außerhalb eines Krankenhaus- oder Pflegeheimsettings einen klaren Trend zu sukzessiv niedrigeren Hb-Werten mit ansteigendem Alter<sup>133,394</sup>.

Weitere Unterschiede zwischen den Stationen bestanden hinsichtlich des Outcome in den Tests und damit im Assessment. Diese werden bei der Diskussion möglicher den Testergebnissen zu Grunde liegender (anämieassoziiertes und anderer) pathophysiologischer Mechanismen besprochen.

## 4.2.2 Schweregrade der Anämie

Von den anämischen Patienten wiesen 5 % eine schwere (<8 g/dl), 60 % eine moderate (<11-8 g/dl), und 35 % eine milde (<12-11 (♀); <13-11 (♂)) Anämie auf. Dagegen ist die Anämie bei älteren Menschen in Bevölkerungsstudien im Allgemeinen mild<sup>81</sup>. So fanden *Guralnik et al.* in ihrer Studie Hb-Werte von unter 10 g/dl bei weniger als 1 % der Gesamtstudienpopulation (≥65 Jahre)<sup>204</sup>. Bei Bewohnern von fünf Pflegeheimen zeigten *Artz et al.* für diesen niedrigen Hb-Bereich einen Anteil von 11 % der anämischen Patienten<sup>24,26</sup>, wobei terminal kranke und dialysepflichtige Personen von der Studie ausgeschlossen worden waren. Diese Unterschiede hinsichtlich Setting und Ausschlusskriterien sowie das schon besprochene besondere Morbiditätsprofil der Station 15.2 könnte die in unserer Studie beobachtete Verschiebung hin zu tieferen Hämoglobinwerten unter 11 g/dl bei 65 % aller anämischen Patienten erklären.

## 4.2.3 Geschlechtsspezifische Anämieprävalenz

Hinsichtlich der geschlechtsspezifischen Anämieprävalenz wichen unsere Ergebnisse von denen der meisten anderen<sup>204,232,394</sup>, wenn auch nicht aller<sup>58</sup> Studien dahingehend ab, dass wir trotz Anwendung der von der WHO postulierten niedrigeren Grenzwerte für Frauen einen mit 55 % höheren Anteil an weiblichen als männlichen Personen über 70 Jahren mit einer Anämie fanden. Ob dieser Trend der geringen Größe unseres Patientenkollektivs geschuldet ist und sich bei dem Screening einer größeren Studienpopulation umgekehrt hätte oder sich in ihm wiederum das spezifische Morbiditätsprofil vor allem der Patienten der Station 15.2 niederschlägt, welches über bislang unbekannte Mechanismen eine erhöhte Vulnerabilität des weiblichen Geschlechts für eine Anämie bedingen könnte, vermögen wir nicht zu erklären. Wie *Ble et al.*<sup>58</sup> berichten, sind verlässliche Daten zu der Beziehung von Nierenfunktion und Anämie bei älteren Personen limitiert. Zwar fanden zwei Studien einen stärkeren Zusammenhang zwischen abnehmender Nierenfunktion und einer Anämie bei Männern<sup>125,227</sup>. Jedoch waren diese Untersuchungen nicht spezifisch auf ältere Personen ausgerichtet und sie fanden zudem eine allgemein höhere Prävalenz der Niereninsuffizienz bei Frauen über alle Schweregrade. Auch die Ergebnisse der von *Ble et al.* durchgeführten Analyse von Daten aus der *InCHIANTI*-Studie, deren 1005 Teilnehmer 65 Jahre oder älter waren, sind in dieser Hinsicht bemerkenswert, fanden sie doch, dass die Nierenfunktion bei Frauen niedriger war als bei Männern, was sich vor allem hinsichtlich der schweren Formen der Niereninsuffizienz niederschlug: So wiesen 37,8 % der Frauen gegenüber 20 % der Männer eine GFR von 31-60 ml/min auf, während die Prävalenz für

eine GFR <30 ml/min 3,3 % (♀) und 1,8 % (♂) respektive betrug. Sollte tatsächlich ein vor allem im Alter sowie bezüglich schwerer Nierenfunktionsstörungen sich manifestierender Trend zu einer bei Frauen höheren Prävalenz der Niereninsuffizienz bestehen und dieser Effekt stärker sein als der für Männer festgestellte stärkere Zusammenhang zwischen GFR und Hämoglobinwerten, so mag dies die bei unserem durch eine hohes Vorkommen an chronischer Niereninsuffizienz gekennzeichneten Patientenkollektiv höhere Anämieprävalenz bei Frauen erklären. Weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven zum quantitativen und qualitativen Zusammenhang von Niereninsuffizienz und Anämie im Alter erscheinen vor diesem Hintergrund wünschenswert.

#### **4.2.4 Multidimensionaler geriatrischer Handlungsbedarf und dimensionsspezifisches Outcome in den Tests**

Bei 61 % der von uns untersuchten Patienten zeigte sich geriatrischer Handlungsbedarf und zwar häufiger auf der Station 15.2 (68 %) als bei Patienten der NAST (54 %). Diese Zahlen belegen, dass multiple geriatrische Probleme beim älteren hospitalisierten Patienten hochprävalent sind. Diese geriatrischen Probleme (auch *geriatric syndromes*<sup>21,235</sup> oder *geriatric conditions*<sup>75,98,103</sup>) sind nicht Teil des traditionellen Krankheitsmodells<sup>75,98</sup> und werden deshalb außerhalb eines geriatrischen Kontextes oftmals übersehen, und das obwohl ihr Vorliegen auf reduzierte physische und funktionelle Reserven hindeutet<sup>75</sup> und sie, auch in Kombination mit Komorbiditäten<sup>271,384,396</sup>, ein schlechteres Outcome von hospitalisierten Patienten bedingen<sup>21,75,98,385</sup>. Hierzu gehört vor allem auch der Verlust von funktionellen Kapazitäten<sup>103</sup>, der den älteren Menschen zum Teil massiv in den Aktivitäten des täglichen Lebens beschränken kann, zudem *Frailty* anzeigt<sup>40</sup> und mit zunehmender Schwere der Defizite mit einem Verlust der autonomen Lebensführung einhergeht<sup>43</sup>.

Die von uns ermittelten Zahlen entsprechen den Ergebnissen anderer Studien, welche die Prävalenz von geriatrischen Problemen sowohl bei hospitalisierten Patienten<sup>21,75,98,103,261,396</sup> als auch bei im eigenen Haushalt lebenden älteren Personen<sup>103,384,385</sup> multidimensional evaluiert haben. Wenn auch Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Domänen und der verwendeten Instrumente bestanden haben, so glichen sich diese Studien doch darin, dass sie ein hohes Vorkommen geriatrischer Syndrome demonstrieren konnten, das in etwa der Prävalenz von Komorbiditäten glich<sup>103</sup>. Patienten (≥65 Jahre) einer allgemeininternistischen Station, die ihm Rahmen einer niederländischen Studie von *Buurman et al.*<sup>75</sup> untersucht worden waren, zeigten im Durchschnitt sechs geriatrische Probleme. Der über den MMST ermittelte kognitive Status

war mit Beeinträchtigungen bei 40,1 % der Patienten seltener pathologisch als bei Teilnehmern unserer Untersuchung (52 %). Dies lässt sich bei einem sogar noch höheren mittleren Alter (78,2 Jahre) in der Studie von *Buurman et al.* am ehesten durch den niedrigeren Cut-off-Wert ( $\leq 24$  Punkte) des MMST erklären, wodurch bei weniger Patienten ein kognitives Defizit diagnostiziert worden sein könnte. Auch fanden wir deutlich mehr Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens als *Buurman et al.* (76 % gegenüber 51 % pathologisches Outcome). Allerdings verwendeten wir mit dem Barthel-Index gegenüber dem Katz ADL Index Score bei *Buurman et al.* ein anderes Instrument und wendeten einen recht rigiden Cut-off-Wert von  $\leq 90$  Punkten für ein pathologisches Outcome an, was die abweichenden Ergebnisse hier zusätzlich zu möglichen Unterschieden hinsichtlich des Gesundheitszustands des Patientenkollektivs erklären könnte. Bezogen auf Defizite der Mobilität decken sich die Ergebnisse unserer Studie (pathologische Ergebnisse im TUG-Test: 53 %) weitestgehend mit denen von *Buurman et al.* (Bewegungseinschränkungen in 58,5 % der Fälle, verbal ermittelt über die Frage „Are you using a walking device?“). Eine taiwanesishe Studie von *Chen et al.*<sup>98</sup> fand neben einer hohen Prävalenz von geriatrischen Problemen auf einer internistischen sowie einer chirurgischen Station ein mit 21,6 % über den MMST ermitteltes niedrigeres Vorkommen von kognitiven Defiziten sowie ein mit 23,8 % über den Barthel-Index abgefragtes deutlich niedrigeres Vorkommen von funktionellen Defiziten bei Patienten des *medical ward* im Vergleich zu unserer internistischen Station 15.2 (pathologischer MMST/ Barthel-Index: 52%/ 82 %). Auch hier dürfte die Erklärung für die Unterschiede in der Prävalenz in den tieferen Cut-off-Werten bei *Chen et al.* begründet liegen (MMST:  $< 20$  Punkte; Barthel-Index:  $< 60$  Punkte). Zahlreiche weitere Studien berichten von einer hohen Prävalenz geriatrischer Probleme bei älteren hospitalisierten Patienten, wobei den Unterschieden zu unseren Ergebnissen wahrscheinlich ebenfalls unterschiedliche Messinstrumente, Cut-off-Werte oder Morbiditätsstatus zu Grunde liegen: So fanden *Lakhan et al.*<sup>261</sup> bei zwei Dritteln der von ihnen untersuchten internistischen Patienten zwischen ein und fünf geriatrische Syndrome (Kognitive Einschränkung, Abhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens, Darm- und Blaseninkontinenz, Dekubitus), wobei ein kognitives (Cognitive Performance Scale) sowie funktionelles (sADL Scale) Defizit bei Aufnahme in 34 % bzw. 60 % und bei Entlassung in jeweils 33 % detektiert wurde. *Sanchez et al.*<sup>396</sup> hingegen zeigten bei älteren Patienten mit akuten kardiologischen Erkrankungen bei 60 % der Teilnehmer mindestens eines von 4 geriatrischen Kardinalsyndromen (*Frailty*, kognitive Einschränkung, schwere funktionelle Abhängigkeit, Depression) und demonstrierten im Vergleich zu unserer Studie hinsichtlich der Defizite von Mobilität (22 %), Kognition (32 %) und funktionellen Kapazitäten (14,7 %) niedrigere Prävalenzen.

Zwar haben die bisher hier diskutierten multidimensional ausgerichteten Studien die in unserer Untersuchung analysierten Domänen teilweise bereits abgebildet, doch sollen im Folgenden die Testergebnisse noch einmal differenzierter dimensionsspezifisch dargestellt und dadurch das Outcome der von uns untersuchten Patienten hinsichtlich der Domänen Kognition, Mobilität, Schluckvermögen und funktioneller Status im Kontext der aktuellen Studienlage besprochen werden.

Die Anämie als möglicher pathophysiologischer Faktor für dimensionsspezifische Defizite als auch für multidimensionalen geriatrischen Handlungsbedarf und *Frailty* wird gesondert in 4.3.5 diskutiert. Hingegen werden wir im Folgenden insbesondere die Niereninsuffizienz besprechen als möglichen, den dimensionsspezifischen Defiziten zu Grunde liegenden, Faktor und Confounder. Dies erachten wir auch vor dem Hintergrund unserer Fragestellung aus dreierlei Gründen für relevant. Zum einen konnten wir für unser Patientenkollektiv eine hohe Prävalenz der Niereninsuffizienz zeigen. Zum anderen wurden bereits durch zahlreiche Studien negative Konsequenzen der Niereninsuffizienz für unterschiedliche Dimensionen des älteren Menschen<sup>13</sup> und auch multidimensionale geriatrische Konzepte wie *Frailty*<sup>16,417</sup> demonstriert. Und schließlich ist die renale Insuffizienz bei älteren Menschen eine nicht seltene Ursache für ein Absinken des Hb-Werts und die negative Auswirkung der reduzierten Nierenfunktion auf die funktionellen Kapazitäten möglicherweise auch durch die Anämie vermittelt. Daher wollten wir zusätzlich ermitteln, ob eine signifikante Assoziation der Anämie mit geriatrischem Handlungsbedarf auch unabhängig von einer eingeschränkten Nierenfunktion bestehen bleiben würde.

#### 4.2.4.1 Kognition

Wir fanden in unserer Untersuchung eine hohe Prävalenz kognitiver Defizite und pathologische Testergebnisse bei Verwendung des MMST und des Clock-Tests in 52 % bzw. 63,9 % der Fälle. Dabei wurde im Clock-Test das Ergebnis als auffällig angesehen, sobald dem Patienten beim Zeichnen von Uhr und Uhrzeit Fehler unterliefen, die über leichte visuell-räumliche Abweichungen hinausgingen. Der MMST wurde unter 27 Punkten als pathologisch erachtet<sup>178</sup>, wobei wir mit diesem Cut-off-Wert bereits leichte kognitive Defizite (26-18 Punkte) als pathologisch definierten. Die höhere Anzahl auffälliger Testausgänge im Clock-Test mutet einerseits eingedenk der beschriebenen niedrigeren Sensitivität für milde kognitive Störungen durch diesen Test<sup>114,357,474</sup> überraschend an. Andererseits konnten *Carlson et al.*<sup>79</sup> in einer longitudinalen Untersuchung älterer Frauen zeigen, dass die bei uns über den Clock-Test abgefragten exekutiven Dysfunktionen den mit diesem Instrument kaum überprüfaren

Gedächtnisstörungen (die wiederum der MMST gut zu detektieren vermag) um etwa drei Jahre vorausgingen, was die höhere Anzahl auffälliger Testresultate des Clock-Tests gegenüber dem MMST erklären könnte.

*Park et al.*<sup>346</sup> legen dar, dass es mit ansteigendem Alter zu einem Verlust kognitiver Funktionen kommt und kognitive Defizite nahezu universell vorhanden sind in der älteren Allgemeinbevölkerung. Für Personen im Alter zwischen 68 und 78 Jahren konnten *Hanninen et al.*<sup>209</sup> bei 26,6 % der Teilnehmer ihrer Studie alterassozierte kognitive Einschränkungen feststellen, während *Graham et al.*<sup>197</sup> für ältere Kanadier mit einem Alter von über 65 Jahren eine Prävalenz kognitiver Defizite von 24,8 % zeigen konnten. Die Prävalenzzahlen für kognitive Störungen steigen deutlich an bei Betrachtung von auf internistischen Stationen hospitalisierten älteren Patienten. So fanden *Boustani et al.*<sup>63</sup> (Tools: *Short Portable Mental Status Questionnaire* und *Confusion Assessment Method*) und *Harwood et al.*<sup>214</sup> (Tool: *The Informant Questionnaire on Cognitive Decline*) Prävalenzen für kognitive Pathologien von 43 und 55 % respektive. Dies entspricht in etwa den bei uns gezeigten Zahlen für den auffälligen Ausgang des MMST (52 %), die sich auf beiden Stationen gleich hoch darstellten.

Wie *Boustani et al.*<sup>63</sup> darlegen, beinhalten kognitive Defizite hospitalisierter Patienten eine Vielzahl von Störungen von milden kognitiven Einbußen über das Delirium bis hin zu schweren Demenzen. Ältere Patienten sind dabei gegenüber im Krankenhaus wirkenden Faktoren wie akuten sowie chronischen Erkrankungen, Medikamenten sowie diagnostischen und therapeutischen Eingriffen für kognitive Beeinträchtigungen und Exazerbationen besonders empfänglich<sup>234</sup>. Zudem können diverse Komorbiditäten kognitive Störungen direkt (Schlaganfall<sup>125</sup>, M. Parkinson<sup>469</sup>) oder indirekt (Diabetes mellitus<sup>288</sup>, Hypertonie<sup>196</sup>, Hyperlipidämie<sup>479</sup>) bedingen.

Die bei uns mit 60 % gehäuft vorkommende Niereninsuffizienz wurde von *Fried et al.*<sup>183</sup> mit Verweis auf Studien von *Shlipak et al.*<sup>415</sup> und *Coresh et al.*<sup>118</sup> für die ältere Allgemeinbevölkerung mit einer Prävalenz von 11-25 % belegt, allerdings wurde bei in den letzten Jahren steigenden Inzidenzen auch Zahlen von bis zu 44 % ermittelt<sup>432</sup>. So könnte eine Ursache für die hohe Prävalenz kognitiver Störungen in unserer Untersuchung zusätzlich zu den genannten Risikofaktoren hospitalisierter Patienten die hohe Prävalenz (60 %) und Schwere der Niereninsuffizienz sein mit ihren direkten und (über durch sie bedingte Komorbiditäten) indirekten Auswirkungen auf diese Domäne. Zahlreiche Studien haben eine Assoziation der Niereninsuffizienz auch schon in milder und moderater Ausprägung mit negativem kognitiven Outcome dokumentiert<sup>161,259,260,269,290,402,480</sup>. *Anderson et al.*<sup>13</sup> postulieren als möglichen Faktor, der dieser Assoziation zu Grunde liegen könnte, zum einen zerebrovaskuläre Erkrankungen, welche bei einer CKD vermehrt vorkommen und sich sowohl klinisch (etwa als Schlaganfall oder vaskuläre Demenz) präsentieren könnten als auch subklinisch zu wirken vermögen<sup>402,403</sup>.

So gibt es zahlreiche vaskuläre Risikofaktoren im Rahmen einer CKD, die einer zerebrovaskulären Erkrankung Vorschub leisten könnten<sup>71</sup>, etwa die arterielle Hypertonie, aber auch Faktoren wie Hyperhomocysteinämie, erhöhte Koagulabilität, Inflammation oder oxidativer Stress<sup>291</sup>. Zum anderen können, wie *Anderson et al.*<sup>13</sup> darlegen, ein dialyseassoziiertes Delirium<sup>325a</sup>, eine Akkumulation urämischer Toxine<sup>290</sup>, sowie die renale Anämie<sup>260,337</sup> zur durch eine CKD bedingten kognitiven Beeinträchtigung führen.

Es hat sich gezeigt, dass eine CKD häufiger zu einer Demenz des vaskulären Typs führt als zu einer Alzheimerdemenz<sup>231,291,402</sup>. Letztere ist durch einen kortikalen Neuronenverlust und Gedächtnisstörungen gekennzeichnet, während sich die vaskuläre Demenz durch ein subkortikales Schädigungsmuster sowie exekutive Dysfunktionen auszeichnet<sup>286,377,378</sup>. Zahlreiche Studien konnten daher auch zeigen, dass bei der CKD Defizite der exekutiven Funktionen dominieren<sup>148,269,359,462</sup>, während Störungen der Gedächtnisfunktionen seltener mit einer CKD assoziiert waren. Auch dies könnte dazu beigetragen haben, dass es in unserem Patientenkollektiv mit seiner hohen Prävalenz der Niereninsuffizienz mehr pathologische Testausgänge im Clock-Test (vor allem exekutive Funktionen) als im MMSE (starke Gedächtniskomponente, kaum exekutive Dimension) gab und der Clock-Test auf der nephrologisch geprägten Station 15.2. sich häufiger auffällig darstellte als auf der NAST.

#### 4.2.4.2 Mobilität

Auch für Mobilitätsdefizite zeigte sich in unserer Untersuchung eine hohe Prävalenz. Dabei fanden wir mit 53 % gegenüber 40 % mehr pathologische Testausgänge im TUG-Test als bei Anwendung der ETS, was aufgrund des höheren Anforderungsprofils des TUG-Tests nicht überrascht. *Shumway-Cook et al.*<sup>422</sup> konnten in einem großen Survey in den USA demonstrieren, dass nur 51 % der Allgemeinbevölkerung über 65 Jahren keinen Mobilitätseinschränkungen unterworfen waren. Zudem vermochten Studien zu zeigen, dass in der älteren Allgemeinbevölkerung Gangstörungen mit einer Prävalenz von über 30 % ein wichtiges Problem darstellen<sup>294,450</sup>. Ein besonders hohes Risiko für physische Behinderung haben dabei hospitalisierte Patienten, wobei akute und chronische Erkrankungen<sup>184a</sup>, aber auch Mangelernährung<sup>452</sup> wichtige ätiologische Faktoren darstellen. *Hirsch et al.*<sup>223</sup> konnten demonstrieren, dass 65 % eines Kollektivs von älteren internistischen Patienten hinsichtlich seiner Kapazitäten vor der Krankenhausaufnahme bereits am 2. Tag im Krankenhaus einen Mobilitätsverlust erfahren hatte, der sich bei 67 % bis zum Tag der Entlassung nicht wieder verbesserte und bei 10 % der Patienten sogar noch einmal verschlechterte.

Wir ermittelten höhere Prävalenzzahlen für Einschränkungen in der Mobilität als eine andere Studie, welche die Gehfähigkeit und Bewegungsautonomie bei hospitalisierten älteren Patienten ermittelte. So fanden *Nair et al.*<sup>326</sup> bei 100 internistischen Patienten ( $\geq 70$  Jahre), dass 37 % der von ihnen in die Studie eingeschlossenen Personen nicht ohne fremde Hilfe zu gehen vermochten. Jedoch ermittelten sie den Mobilitätsstatus anhand von verbal gestellten Fragen an die Patienten. Eine andere Untersuchung demonstrierte bei der Ermittlung der Prävalenz von unterschiedlichen Graden der Mobilität einer älteren hospitalisierten Kohorte, dass ein niedriges Mobilitätsniveau bei Patienten im Krankenhaus häufig vorkommt<sup>69</sup> und fand bei 16 % und 32 % der Teilnehmer starke bzw. immer noch moderate Bewegungseinschränkungen. Dabei wurde ein empirisches Scoringsystem angewandt, das die Bewegungsautonomie des Patienten abschätzte und sowohl die Transferleistung als auch die Gehfähigkeit integrierte. Unterschiede unserer Prävalenzzahlen für Mobilitätsdefizite gegenüber anderen Studien könnten neben methodischen Verschiedenheiten erneut auch in der nephropathischen Färbung unserer Studienpopulation begründet liegen. Wiederholt haben Untersuchungen zeigen können, dass die chronische Niereninsuffizienz mit physischen Defiziten einhergeht<sup>183,213,273,337,380</sup>. *Hartmann et al.*<sup>213</sup> verglichen Patienten mit fortgeschrittenen Nierenerkrankungen, die für eine Nierentransplantation vorgesehen waren mit Patienten, die an anderen chronischen internistischen Erkrankungen litten (etwa COPD, chronische Herzinsuffizienz) hinsichtlich Ganggeschwindigkeit, Griffkraft und weiteren Kriterien der physischen Leistungsfähigkeit. Obwohl die Patientengruppe mit Niereninsuffizienz aufgrund der strengen Auswahlkriterien für eine Nierentransplantation eine Kohorte mit einer eher höheren funktionellen Kapazität unter der Bedingung einer fortgeschrittenen renalen Funktionseinschränkung darstellte, fanden die Autoren, dass sie schwereren physischen Leistungsminderungen unterworfen war als Patienten mit anderen chronischen internistischen Erkrankungen. Und während *Roshanravan et al.*<sup>380</sup> eine ältere hospitalisierte Studienpopulation hinsichtlich einer Assoziation von CKD und physischer Leistungsfähigkeit analysierte und einen starken Zusammenhang zwischen einer renalen Insuffizienz und verminderter Übungskapazität der unteren Extremität mittels TUG-Test und Evaluation der Schrittgeschwindigkeit fanden, führten *Fried et al.*<sup>183</sup> eine Untersuchung zur Inzidenz physischer Defizite bei älteren Patienten mit CKD durch. Dabei zeigte sich bei Patienten mit CKD eine signifikant höhere Rate neu aufgetretener Mobilitätslimitationen beim Gehen und Treppensteigen.

Die Gründe für eine schlechtere physische Leistungsfähigkeit und Mobilitätsdefizite beim älteren Patienten mit CKD sind vielfältig und bedingt durch zunehmende multisystemische Dysregulationen<sup>380</sup>: Klinische und subklinische kardiovaskuläre Begleiterkrankungen<sup>415</sup>, renale Anämie, Inflammation<sup>416</sup> und *Frailty*<sup>254,417,466</sup>, Katabolismus und Sarkopenie<sup>230,254</sup> Enzymdysregulationen des muskulären Energiemetabolismus<sup>113</sup> – dies alles sind CKD-

assoziierte Faktoren, welche die physische Kapazität beeinträchtigen können<sup>147,167,207,260</sup> und auch bei unserer Untersuchung wirksam gewesen sein könnten.

#### 4.2.4.3 Schluckvermögen

Wir fanden in unserer Untersuchung mittels Durchführung des Daniels-Tests bei 30 % der Patienten Hinweise für eine Schluckstörung. Die tatsächliche Prävalenz der Dysphagie in der älteren Allgemeinbevölkerung war lange Zeit auch aufgrund fehlender standardisierter Tests ungeklärt und beträgt, wie *Sura et al.*<sup>436</sup> darlegen, zwischen 13-38 %<sup>73,248,390,405</sup>. Ein hohes Vorkommen von Schluckstörungen zeigten Studien auch bei Patienten akut-geriatriischer Stationen (29 %<sup>268</sup> und 47 %<sup>77</sup> respektive) und Bewohnern eines Pflegeheims<sup>279</sup> (45 %), während bei älteren Patienten einer internistischen Station in einer taiwanesischen Studie eine Dysphagie verbal in 19 % der Fälle ermittelt werden konnte<sup>98</sup>. Es besteht hinsichtlich der Prävalenzzahlen allgemein eine hohe Variabilität, wobei sich ein Trend zu höheren Prävalenzen bei zunehmender Invasivität (verbale Fragen – klinische Observation/ Schlucktests – endoskopische und videofluoroskopische Evaluation) der Tests gezeigt hat. Da wir mit dem (für Schlaganfallpatienten validierten<sup>126</sup>) Daniels-Test hier also eine Mittelstellung einnehmen, ist es möglich, dass sehr subtile mit dem Schluckakt verbundene Pathologien der Detektion entgangen sein mögen. Dennoch weist die von uns ermittelte Prävalenz von 30 % auf eine beträchtliche Relevanz der Dysphagie für den klinischen Alltag hin. Lange Zeit wurden Schluckstörungen vor allem im Zusammenhang mit altersassoziierten Erkrankungen<sup>436</sup> wie dem Morbus Parkinson, Schlaganfällen oder Demenzen gewürdigt und untersucht. *Leder und Suiter*<sup>267</sup> konnten demonstrieren, dass vom Jahre 2000 bis 2007 die Krankenhauseinweisungen vor allem älterer Patienten in Assoziation mit einer Dysphagie jährlich um 20 % angestiegen sind. Altersassoziierte Erkrankungen stellen die Hauptursache für diese Entwicklung dar<sup>436</sup>, doch sind im Allgemeinen multiple Faktoren am Pathomechanismus des gestörten Schluckvorgangs beteiligt<sup>405</sup>. So postulieren Autoren vermehrt die Anerkennung der Dysphagie als geriatriisches Syndrom<sup>376,405</sup>, auch weil gezeigt werden konnte, dass die Dysphagie keiner spezifischen Krankheitskategorie zugeordnet werden kann<sup>405</sup>. Als mit der Dysphagie assoziierte Faktoren sind neben den erwähnten Erkrankungen die Menge<sup>77</sup> und Art<sup>405</sup> der eingenommenen Medikamente beschrieben worden. Subtile neurogene und myogene altersassoziierte Veränderungen<sup>73,102,325,368,369,376,412</sup> mögen den älteren Menschen hierbei im Sinne des *Frailty*-Konzeptes vulnerabler werden lassen hinsichtlich Nebenwirkungen von Medikamenten (Benzodiazepine, Neuroleptika, SSRIs<sup>77,405</sup>) und den Effekten von Komorbiditäten. So konnten *Nagaya et al.*<sup>325</sup> zeigen, dass die Reaktionszeit der submentalen Muskeln älterer Personen

gegenüber denen jüngerer Probanden signifikant verlangsamt war, während *Robbins et al.*<sup>369</sup> einen niedrigeren isometrischen Zungendruck bei älteren Studienteilnehmern im Vergleich zu einer jungen Kontrollgruppe ermittelten. Verschiedene Studien haben demonstriert, dass der isometrische Zungendruck, dem eine entscheidende Funktion beim Schluckvorgang zukommt, bei Patienten mit Dysphagie vermindert ist<sup>73,482</sup>. *Butler et al.* konnten darüber hinaus demonstrieren, dass die isometrische Kraft des hinteren Zungenanteils und die Griffkraft der Hand positiv assoziiert waren. Dies könnte nach Auffassung der Autoren auf einen Zusammenhang reduzierter Zungenkraft mit einem altersassoziierten Verlust an Muskelfunktion hindeuten und ließe die Vermutung zu, dass Aspirationen als Folge einer generalisierten Sarkopenie<sup>370</sup> ein bisher nicht gewürdigtes Problem von *Frailty* darstellen könnten<sup>73</sup>. Eben dies untersuchten *Rofes et al.*<sup>376</sup> und zeigten, dass ältere Patienten mit *Frailty* (nach der Definition von *Fried*<sup>184</sup>) gegenüber einer jüngeren Kontrollgruppe eine signifikant höhere videofluoroskopisch detektierte Dysphagieprävalenz aufwiesen mit hohen Raten an oropharyngealen Bolusrückständen, laryngealen Bolusdurchtritten sowie tracheobronchialen Bolusaspirationen (64 %, 57 % und 17 % respektive). Zudem stellte sich die Symptomatik der Dysphagie bei den Patienten mit *Frailty* als ähnlich schwer dar wie bei in einer anderen Studie von den Autoren<sup>105</sup> untersuchten Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen und schwerer als bei Patienten mit Schlaganfall. *Cabré et al.*<sup>78</sup> konnten demonstrieren, dass eine Dysphagie neben ihrer gezeigten Assoziation mit niedrigem funktionellen Status und geriatrischen Syndromen<sup>76,406</sup> zusätzlich das Risiko für Rehospitalisierungen aufgrund von Pneumonien über einen Zeitraum von 12 Monaten und gesteigerte Mortalität erhöhte und postulieren daher die Dysphagie als Indikator für schlechtes Outcome und *Frailty*.

Trotz einer allgemein höheren Krankheitslast und einem vermehrten Vorkommen neurologischer Erkrankungen zeigten die Patienten der Station 15.2 nicht mehr pathologische Testausgänge als die der NAST (30 % und 31 % respektive). Wir können uns dieses Phänomen durch pathophysiologische Überlegungen nicht erklären und es mag schlicht dem Zufall geschuldet sein. Möglicherweise hat auch eine bisher nicht untersuchte psychologische Komponente gewirkt, die den Patienten in der noch fremden Umgebung einer Notaufnahmestation durch emotionale Erregung vulnerabler für Schluckstörungen werden lässt.

#### 4.2.4.4 Funktioneller Status

Wir fanden in unserer Untersuchung unter Verwendung des Barthel-Indexes (pathologisch bei  $\leq 90$  von 100 Punkten) eine mit 76 % hohe Prävalenz funktioneller Defizite in einer oder mehreren basalen Aktivitäten des täglichen Lebens. Diesen liegen im Allgemeinen vor allem

Defizite der physischen Domäne zu Grunde<sup>191a,202</sup>, jedoch konnten darüber hinaus bereits Assoziationen mit kognitiven Dysfunktionen gezeigt werden<sup>191,200,321,365,455</sup>. Besonders deutlich wird dies, wenn man den Verlust von Alltagsaktivitäten bei dementiellen Patienten analysiert: hier findet mit fortschreitendem Verlauf der Erkrankung ein hierarchischer Verlust der Alltagskompetenz statt<sup>166,334</sup>, der sich zuerst durch Defizite in den instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (Einkaufen Telefonieren etc.) zeigt, später dann auch durch Beeinträchtigungen basaler Funktionen (Barthel-Index). Neben physischen und kognitiven Defiziten gibt es weitere Risikofaktoren für den Verlust funktioneller Selbstständigkeit, etwa das Alter, Komorbiditäten, Polypharmazie und Stürze in der Anamnese<sup>67,120,192,281,455</sup>. Auch für die Dysphagie konnte ein starker Zusammenhang mit dem funktionellen Status in zahlreichen Studien demonstriert werden<sup>77,78,248,376,406</sup>. Darüber hinaus birgt der Krankenhausaufenthalt selbst beträchtliche Risiken für den älteren Patienten, zumal bei Vorliegen von *Frailty*-Symptomen<sup>65</sup>. So nennen *Boyd et al.*<sup>66</sup> in Anlehnung an *Creditor*<sup>121</sup> folgende im Krankenhaus negativ auf die funktionellen Kapazitäten wirkenden Faktoren: Prolongierte Immobilisation, Isolation gegenüber sensorischen Reizen, Desorientiertheit in einer unbekanntem Umwelt, negative Auswirkungen medizinischer Maßnahmen oder reduzierte Nährstoffzufuhr. Folglich hat sich gezeigt, dass es während und nach einer Hospitalisierung oftmals zu einem Verlust funktioneller Kapazitäten kommt<sup>65,66,120,223</sup>, von dem sich ältere Personen oft lange nicht erholen<sup>67</sup> und der mit negativem Outcome<sup>120</sup> wie dem Verlust von Autonomie und Lebensqualität, Re-Hospitalisierung<sup>134</sup>, Institutionalisierung in Pflegeheimen<sup>180</sup>, Ressourcenverbrauch<sup>119</sup> und erhöhter Mortalität<sup>119,233,425</sup> assoziiert ist. Da unsere Untersuchung ein Querschnittsdesign aufweist, können wir keine Aussage zur Dynamik der funktionellen Kapazität im Kontext der Hospitalisierung treffen, sondern lediglich feststellen, dass Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens beim älteren Menschen im Krankenhaus hochprävalent sind. Wie wir schon unter 4.3.4 gezeigt haben, konnten auch andere Studien bereits hohe Prävalenzen hinsichtlich defizitärer basaler Aktivitäten des täglichen Lebens demonstrieren<sup>75,98,261</sup>, wenn auch diese Ergebnisse bezüglich der Anzahl pathologischer Einstufungen unter unseren Werten blieben. Eine israelische Studie von *Zisberg et al.*<sup>489</sup>, die 525 ältere internistische Patienten mit einem Alter von über 70 Jahren unter Verwendung des Barthel-Indexes hinsichtlich ihrer Alltagskompetenz klassifizierte, fand einen mittleren Score-Wert von 75 Punkten, der dem unseren (MW: 76 Punkte) recht genau entspricht. Auch diese Autoren fanden einen Verlust funktioneller Kapazitäten im Verlauf der Hospitalisierung, während *Sleiman et al.*<sup>425</sup> in einer italienischen Studie bei älteren Patienten einer akutergeriatrischen Station zu Beginn und Ende des Krankenhausaufenthaltes noch deutlich niedrigere mittlere Score-Werte (35 und 58 Punkte respektive) als wir zeigen konnten. Allerdings war das Konzept dieser akutergeriatrischen Station speziell auf sehr kranke ältere Patienten mit hoher funktioneller Abhängigkeit ausgerichtet,

wobei die Autoren im Gegensatz zu anderen Studien<sup>65,66,120,223,489</sup> demonstrieren konnten, dass es im Hospitalisierungsverlauf zu einer Verbesserung des funktionellen Status kommen kann. Dies begründeten *Sleiman et al.* mit dem besonderen Konzept einer akutgeriatrischen Station, das auf die Prävention negativer Effekte des Hospitalisierungsprozesses auf den kognitiven und funktionellen Status abzielt. Sie stellen zudem, wie auch *Covinsky et al.*<sup>120</sup>, heraus, dass eine Normalisierung physiologischer Marker (etwa Vitalzeichen, Laborwerte<sup>120</sup>) beim Entlassungstermin nicht immer auch einhergeht mit einer Besserung des funktionellen Status und seiner Indikatoren. *Sonnenblick et al.*<sup>429</sup>, die unter Verwendung eines anderen Barthel-Scores (0-20 Punkte, 20 = maximale Unabhängigkeit) bei der Untersuchung älterer internistischer Patienten ebenfalls ein hohes altersassoziiertes Vorkommen von Abhängigkeiten in den Aktivitäten des täglichen Lebens ermitteln konnten (mittlerer Barthel-Score vor Aufnahme: 13,5 Punkte), folgern hieraus, dass sich die Krankenhäuser der westlichen Welt auf diese durch den demographischen Wandel bedingte steigende Prävalenz funktioneller Defizite einzustellen haben. Angesichts vielversprechender Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zur Effizienz geriatrischer Stationen bei der Erhaltung des funktionellen Status<sup>108,263,391</sup> postulieren die Autoren die Implementierung geriatrischer Strukturen in den Kliniken, ein Konzept, das nun durch den Krankenhausplan 2015 (siehe Einleitung, 1.1.3) aufgegriffen worden ist.

Die hohe Prävalenz funktioneller Defizite in unserer Untersuchung kann auch wegen der zuvor bereits dargestellten hohen (Kognition, Mobilität) bis moderaten (Schluckvermögen) Prävalenz dimensionsspezifischer Defizite, für die allesamt in anderen Studien bereits Assoziationen mit dem funktionellen Status gezeigt worden sind<sup>76,166,191,202</sup>, nicht verwundern. Hier zeigt sich die Bedeutung der ganzheitlichen und multidimensional ausgerichteten geriatrischen Methode, die komplexen Wechselwirkungen und Interdependenzen Rechnung trägt: Ein multisystemischer Verlust physiologischer Reserven und eine daraus folgende erhöhte Vulnerabilität (*Frailty*) lässt sich mittels des geriatrischen Assessments durch Detektion von Defiziten in zahlreichen Domänen (etwa Kognition<sup>371</sup>, Mobilität<sup>184</sup> oder Schluckvermögens<sup>77,406</sup>) phänotypisch als Kompromittierung des funktionellen Status (oder auch klinische *Frailty*) diagnostizieren<sup>185</sup>. Die daraus folgende Behinderung kann wiederum zurückwirken und *Frailty* exazerbieren<sup>185</sup>. Als Beispiel sei hier die Dysphagie genannt: Ältere Menschen mit *Frailty* zeigen oftmals eine generalisierte Sarkopenie und Muskelschwäche<sup>184</sup>. Dies kann über eine schwache Zungenmuskulatur und mangelnde Boluspropulsion für Schluckstörungen disponieren und dadurch ein erhöhtes Aspirationsrisiko sowie Malnutrition bedingen<sup>377</sup>. Die im weiteren Verlauf auf Morbidität, Hospitalisierung und verminderte Nährstoffzufuhr potentiell folgenden funktionellen Behinderungen<sup>77</sup> etwa von Mobilität, Kraft und Ausdauer können dann

rückwirken, Schwäche und Sarkopenie verstärken und dadurch *Frailty* im Sinne eines Teufelskreises potenzieren.

Das hohe Vorkommen funktioneller Defizite in unserer Studienpopulation mit ihrer recht großen Anzahl renal insuffizienter Patienten könnte die auch schon für Mobilität und Kognition dargestellten Assoziationen mit einer eingeschränkter Nierenfunktion reflektieren. Ein Zusammenhang von Niereninsuffizienz und funktionellem Status wurde bereits durch zahlreiche Studien demonstriert<sup>64,115,183</sup>. Darüber hinaus ist die CKD mit *Frailty* assoziiert<sup>116,254,417,466</sup>, so dass funktionelle Defizite auch auf dem Boden eines Synergismus von geriatrischem Syndrom und Komorbidität entstanden sein könnten. So konnten *Johansen et al.*<sup>239</sup> in einer nicht auf ältere Personen beschränkten Analyse von Dialysepatienten bei etwa zwei Dritteln der Teilnehmer die Diagnose *Frailty* stellen, wobei dies die Prävalenzzahlen vorheriger Studien zu *Frailty* in der älteren Allgemeinbevölkerung um ein Vielfaches übertraf<sup>184,476</sup>. *Frailty* trat in dieser Untersuchung durchaus auch bei jüngeren Personen unter Nierenersatztherapie auf, wobei die Autoren davon ausgehen, dass Personen mit terminaler Niereninsuffizienz vorzeitigen Alterungsprozessen unterworfen sind, die durch mit funktionellen Defiziten assoziierten und bei dialysepflichtigen Patienten hochprävalenten Mediatoren wie Inflammation, oxidativem Stress und Endokrinopathien (Wachstumshormon- und Testosteronmangel) vermittelt sind. *Cook*<sup>116</sup> betont, dass ältere Patienten mit Niereninsuffizienz ein klassisches Beispiel sind „[...] for a frail population in which age-related changes in physiology, high symptom burden from comorbidity, polypharmacy, and geriatric syndromes often coexist with disability in day-to-day functions“. Entsprechend vermochten auch *Shlipak et al.*<sup>417</sup> zu zeigen, dass das Vorliegen einer Niereninsuffizienz bei älteren ( $\geq 65$  Jahre) Patienten der Cardiovascular Health Study mit 1,8-fach höheren Odds für *Frailty* vergesellschaftet war und postulieren als mögliche vermittelnde Faktoren zwischen CKD und *Frailty* das Vorliegen erhöhter proinflammatorische Zytokine, eines erniedrigten Hbs und einer Dyslipidämie. Eine andere Bevölkerungsstudie (*NHANES III*)<sup>466</sup> konnte die Assoziation zwischen allen Stadien der CKD und *Frailty* bestätigen, wobei die Autoren subklinische vaskuläre Pathologien als wichtigen Mediator vermuten.

Wie *Cook*<sup>116</sup> in Bezug auf *Gill et al.*<sup>193</sup> und *Hardy et al.*<sup>210</sup> darlegt, ist *Frailty* bei älteren Personen in Studien außerhalb eines explizit nephrologischen Settings mit einem Übergang zu schwereren Graden funktioneller Defizite assoziiert. Neben *Frailty* gibt es andere im Rahmen einer Niereninsuffizienz denkbare Faktoren für Defizite in den Aktivitäten des täglichen Lebens. *Shlipak et al.*<sup>417</sup> fanden zwar auch einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer CKD und funktionellen Defiziten, jedoch blieb dieser nicht mehr signifikant nach einer Adjustierung mit Komorbiditäten. *Schnelle et al.*<sup>400</sup> vermochten zu demonstrieren, dass ältere Pflegeheimbewohner mit einer CKD und Anämie eine höhere Abhängigkeit in den Aktivitäten

des täglichen Lebens aufwiesen als nicht anämische Teilnehmer mit einer CKD. Neben *Frailty*, Komorbiditäten und Anämie diskutieren *Bowling et al.*<sup>64</sup> als weitere mögliche Faktoren, die negativ auf den funktionellen Status von älteren Patienten mit einer CKD wirken könnten: Elektrolyt- und pH-Wertverschiebungen, Hyperphosphatämie, Störungen des Knochenstoffwechsels oder Neuropathien. Diese Autoren konnten in ihrer Untersuchung älterer selbstständig lebender Patienten zeigen, dass die CKD auch nach Adjustierung mit dem Hb-Wert eine signifikante Assoziation mit einer Verschlechterung in den basalen und instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens aufwies. Auch *Cook und Jassal*<sup>115</sup> fanden bei dialysepflichtigen älteren Personen eine Prävalenz von 95 % für funktionelle Defizite und dabei insbesondere ein hohes Vorkommen von Mobilitätsproblemen mittels des TUG-Tests, während *Lo et al.*<sup>285</sup> bei ebenfalls dialysepflichtigen älteren Patienten in einer kleinen Pilotstudie eine hohe Inzidenz von Behinderungen in den iATL und bATL im Verlaufe einer Hospitalisierung ermitteln konnten.

Zusammenfassend lässt sich also eine hohe Prävalenz von *Frailty* und funktionellen Defiziten bei Patienten mit CKD konstatieren. Darauf deutet auch die von uns gezeigte signifikante Assoziation von CKD und geriatrischem Handlungsbedarf hin. Vor dem Hintergrund unserer Fragestellung und in Überleitung zur Diskussion des Zusammenhangs von Anämie und geriatrischem Handlungsbedarf stellt sich also die Frage, ob hinsichtlich der komplexen Wechselwirkungen zwischen *Frailty*, Komorbiditäten und funktionellen Defiziten Faktoren ermittelt werden können, die diesen Interdependenzen zu Grunde liegen, Übergänge zu schwereren Graden funktioneller Behinderung vermitteln und dadurch geriatrischen Handlungsbedarf anzeigen können. *Fried et al.*<sup>185</sup> diskutieren als einen möglichen Pathomechanismus erhöhte Level proinflammatorischer Zytokine<sup>458</sup>. Und auch die Anämie, als Folge oder auch unabhängig von Inflammation wird von diversen Autoren<sup>27,95,274</sup> als Mediator postuliert. Im Folgenden werden wir die in unserer Studie ermittelten Assoziationen zwischen der Höhe des Hb-Wertes sowie der Diagnose „Anämie“ und dem Outcome in den dimensionsspezifischen Tests diskutieren.

## **4.2.5 Niedrige Hb-Werte und die Diagnose „Anämie“ – Assoziationen mit schlechtem Outcome in den Tests und geriatrischem Handlungsbedarf**

Wir haben in unserer Untersuchung signifikante Assoziationen zwischen dem Vorliegen einer Anämie, der Zuordnung zur Schweregradeinteilung der Anämie gemäß WHO und der Höhe des Hb-Wertes einerseits und den aus den Test ermittelten Defiziten in den Domänen Mobilität, Kognition (hier zeigten nur die Ergebnisse des MMST einen signifikanten Zusammenhang, nicht aber die des Clock-Tests), Schluckvermögen und funktioneller Status sowie dem Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf andererseits ermittelt. Im Folgenden werden wir diese Zusammenhänge vor dem Hintergrund des aktuellen Wissensstandes zuerst dimensionsspezifisch und schließlich ganzheitlich im Hinblick auf *Frailty*, Behinderung und geriatrischen Handlungsbedarf diskutieren.

### **4.2.5.1 Anämie und Kognition**

Wir fanden bei Patienten mit pathologischen Ergebnissen im MMST und Clock-Test respektive niedrigere mittlere Hb-Werte (11,1 g/dl und 11,4 g/dl) als bei Teilnehmern ohne detektiertes kognitives Defizit (12,0 g/dl und 11,8 g/dl). Dabei zeigte sich jedoch in der logistischen Regressionsanalyse nur der Zusammenhang zwischen der Höhe des Hämoglobins und dem dichotomen MMST-Resultat als signifikant. Dieselbe Feststellung lässt sich treffen für die Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie sowie der Schweregradeinteilung der Anämie und den Testausgängen (logistische Regressionsanalyse). Auch hier zeigte sich nur der Zusammenhang mit dem MMST als signifikant. Anämische Patienten wiesen gegenüber nichtanämischen Teilnehmern sowohl schlechtere Ergebnisse im MMST (23,5 gegenüber 26,1 Punkte) als auch im Clock-Test (3,3 gegenüber 2,9 Punkten) auf. Ein gewisser Trend zu einer schlechteren Performance im Clock-Test lässt sich also erkennen und ein schwacher Zusammenhang wird auch in einer bivariaten Korrelationsanalyse zwischen den numerischen Variablen des Hämoglobinwertes und den Punktwerten des Clock-Tests als signifikant bestätigt. Bereits andere Untersuchungen haben den Zusammenhang zwischen einer Anämie und kognitiven Kapazitäten bei älteren Personen untersucht<sup>23,32,96,99,128,287,331,407,438,484,485</sup>. Dabei besteht hinsichtlich des Studiendesigns, der verwendeten Screening-Instrumente sowie der untersuchten kognitiven Domänen eine große Heterogenität, jedoch fand die überwiegende Mehrheit wie auch wir eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und zumindest

Teildefiziten in der kognitiven Domäne. Nur in der Studie von *Chen et al.*<sup>99</sup> offenbarte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des Hämoglobins und kognitivem Status. In dieser Untersuchung gesunder chinesischer Männer (mittleres Alter: 86 Jahre) wurden von den anderen Studien abweichende Screening-Instrumente verwandt, so dass Unterschiede zu unseren und anderen Ergebnissen außer in demographischen und klinischen Verschiedenheiten auch in der Auswahl der Tests begründet sein könnten. Keine der genannten Studien nutzte den Clock-Test zum Screening auf kognitive Defizite, während in sieben Untersuchungen<sup>23,32,287,299,331,438,484</sup> der MMST oder seine erweiterte Form mit meist tieferen Cut-off-Werten angewandt wurde. Während *Zakai et al.*<sup>484</sup> in einer longitudinalen Untersuchung den Verlust kognitiver Kapazitäten bei sinkenden Hb-Werten für Männer sowie bei Entwicklung einer Anämie für Frauen ermitteln konnten, nutzten *Lucca et al.*<sup>287</sup> in einer Untersuchung älterer Personen mit milder Anämie den MMST als Ergänzung zu anderen kognitiven Tests zur differenzierten Abbildung von kognitiven Subdomänen. Zwar zeigten Teilnehmer mit milder Anämie schlechtere Leistungen in allen kognitiven Tests, doch waren die Unterschiede mit Ausnahme der „selektiven Aufmerksamkeit“ nach Adjustierung mit demographischen und klinischen Confoundern nicht länger signifikant. Auch andere Studien untersuchten die Assoziation zwischen der Anämie und kognitiven Subdomänen. So fanden *Shah et al.*<sup>407</sup> einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigen Hämoglobinwerten und Defiziten im semantischen Gedächtnis und der Wahrnehmungsgeschwindigkeit, jedoch nicht mit dem episodischen Gedächtnis, dem Arbeitsgedächtnis und den visuell-räumlichen Fähigkeiten. Gerade letztere sind neben exekutiven Funktionen besonders wichtig für das Zeichnen einer Uhr im Clock-Test<sup>218</sup>, so dass diese fehlende Assoziation mit visuell-räumlichen Funktionen den bei uns gezeigten nichtsignifikanten Zusammenhang zwischen Anämie und Outcome im Clock-Test erklären könnte. Eine fehlende Assoziation von Höhe des Hämoglobinwertes und exekutiven Funktionen ist vor dem Hintergrund bisheriger Forschungsergebnisse<sup>96,128,312,407-409</sup> als Ursache für die bei uns gezeigten Unterschiede zwischen MMST und Clock-Test hinsichtlich eines Zusammenhangs mit einer Anämie unwahrscheinlich. Denn wie wir auch bei der Diskussion der Demenzen sehen werden, scheint der Einfluss niedriger Hb-Werte auf kognitive Defizite vor allem einem vaskulären Muster der kognitiven Beeinträchtigung zu folgen, welches wiederum vor allem durch exekutive Defizite gekennzeichnet ist<sup>399</sup>. In der Studie von *Shah et al.*<sup>407</sup> beinhalteten die Tests, die eine signifikante Assoziation zur Anämie aufwiesen, auch eine exekutive Komponente. Auch *Chaves et al.*<sup>96</sup> konnten einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer milden Anämie und exekutiven Dysfunktionen (mittels des Trail Making Test A und B) nachweisen. Dass der TMT-A auch visuell räumliche Fähigkeiten abrufen, scheint den Ergebnissen von *Shah et al.*<sup>407</sup> und unserer Untersuchung zu widersprechen. Jedoch ist das

Outcome im TMT-A auch von der Motorgeschwindigkeit abhängig<sup>195</sup>, so dass der Einfluss der Anämie auch durch diese kognitive Subdomäne vermittelt sein könnte.

Die Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und der Inzidenz und Prävalenz von manifesten Demenzen und Demenztypen wurde von einigen Studien bereits erforscht. Dabei konnten *Atti et al.*<sup>34</sup> zeigen, dass anämische ältere Personen mit initial gutem kognitivem Status ein zweifach höheres Risiko für die Entwicklung einer Demenz (vaskulär oder AD) nach drei Jahren aufwiesen als Patienten ohne Anämie. Während zwei weitere Studien<sup>47,409</sup> einen expliziten Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und der Inzidenz der Alzheimerdemenz feststellen konnten, vermochten *Hong et al.*<sup>224</sup> in einer aktuellen Studie einen solchen Zusammenhang hinsichtlich der Inzidenz der Demenz ohne Berücksichtigung von Subtypen zu demonstrieren. *Milward et al.*<sup>312</sup> hingegen zeigten in einer retrospektiven Querschnittsstudie eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und dem einer vaskulären Demenz (jedoch nicht dem einer Alzheimerdemenz). Schließlich konnte bei verstorbenen Patienten ohne klinische Demenz auch ein Zusammenhang zwischen niedrigen Hb-Werten und neuropathologisch diagnostizierten chronischen makroskopischen subkortikalen Infarkten demonstriert werden, jedoch nicht mit anderen altersassoziierten Neuropathologien<sup>409</sup>. All diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse lassen dennoch, folgt man einer Argumentation von *Atti et al.*<sup>34</sup>, ein grundsätzlich gleiches pathophysiologisches Muster erkennen. Diese Autoren postulieren in Bezug auf zunehmende Evidenz durch Forschungsergebnisse<sup>127,228,245,265</sup>, dass vaskuläre Demenz wie auch der Morbus Alzheimer dieselben Risikofaktoren aufweisen und ein vaskulärer Pathomechanismus beiden Demenzformen zu Grunde liegt. *Shah et al.*<sup>408</sup> diskutieren hinsichtlich der Assoziation von Anämie und Alzheimerdemenz einen vaskulären Charakter der kognitiven Defizite (keine Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses) und *Milward et al.*<sup>312</sup> führen in Bezug auf die vaskuläre Demenz aus, dass der Assoziation der Anämie mit vaskulären zerebralen Pathologien ein biologisch plausibler Mechanismus zu Grunde liegt: ein pathologischer Synergismus von niedrigen Hämoglobinwerten (und damit reduzierter zerebraler Sauerstoffversorgung) und gestörter kompensatorischer zerebraler Blutflussregulation aufgrund einer Vaskulopathie. Von *Shah et al.*<sup>409</sup> wird hier explizit der Zusammenhang zwischen Hyperintensitäten der weißen Substanz (WMH) im MRT (als Ausdruck chronischer ischämischer Demyelinisierung) mit subkortikalen makroskopischen Infarkten einerseits<sup>100,378,386,460</sup> und zwischen WMH mit dem Vorliegen einer Anämie<sup>236</sup> andererseits dargelegt. Dabei soll der Anämie nach Auffassung der Autoren eine Mediatorrolle zukommen und das durch sie bedingte hypoxische Milieu die Konversion von subtotal ischämischen demyelinisierten Arealen zu manifestem Infarktgewebe beschleunigen. *Inzitari et al.*<sup>236</sup> konnten demonstrieren, dass weder eine Anämie noch niedrige Hb-Werte isoliert betrachtet eine

Assoziation mit einer Progression von Hyperintensitäten der weißen Substanz aufwiesen. Jedoch bewirkte bei bereits hypertensiven Patienten das zusätzliche Vorliegen einer Anämie im Sinne eines Synergismus einen signifikanten Zusammenhang mit einer Verschlechterung der WMH über einen Zeitraum von fünf Jahren, so dass die Autoren die WMHs bei Patienten mit hohem Blutdruck als Vermittler der Assoziation von Anämie und kognitiven Störungen postulieren. *Inzitari et al.* weisen zudem darauf hin, dass ein hoher Blutdruck (der wiederum renal bedingt sein kann) sowohl einen starken Risikofaktor für eine Progression von WMH darstellt als auch die Nieren schädigen kann, womit sie auch eine Erklärung dafür geben, weshalb die Nierenfunktion den stärksten Einfluss aller Kovariablen auf die Assoziation zwischen Anämie und Verschlechterung der WMH bei Patienten mit Hypertension zeigte. Ferner legen die Autoren in Bezug auf Studien von *Abramson et al.*<sup>3</sup> und *Vlagopoulos et al.*<sup>453</sup> dar, dass das Vorliegen einer Anämie bei Patienten mit CKD mit der Inzidenz von Schlaganfällen assoziiert ist.

Der Verweis auf diese Studien soll zeigen, dass die Anämie beim älteren Menschen nicht nur möglicherweise unabhängige vaskuläre Effekte auf den kognitiven Status hat, sondern vor allem synergistisch beeinträchtigend wirkt mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren (Diabetes mellitus, Hypertension, Hyperlipidämie) und Erkrankungen (Niereninsuffizienz, WMH, CHF). Dabei mag die hohe Prävalenz von Anämie (60 %), Niereninsuffizienz (60 %), Hyperlipidämie (52 %), arteriellem Hypertonus (85 %) und kardiovaskulären Erkrankungen (81 %) in unserer Untersuchung sich im Sinne einer bevorzugt vaskulären Genese kognitiver Störungen ausgewirkt haben und damit zum einen die höhere Anzahl pathologischer Ergebnisse im Clock-Test mit seiner exekutiven Komponente gegenüber dem MMST erklären. Zum anderen könnte die hohe vaskuläre Morbidität einen starken Confounder-Effekt auf die Assoziation der Anämie und die Ergebnisse im Clock-Test dargestellt haben<sup>362,398</sup>, so dass nichtanämische Patienten aufgrund ihres kardiovaskulären Profils dennoch exekutive Defizite aufgewiesen haben könnten. Die chronische Niereninsuffizienz könnte sich auf die exekutiven Funktionen auswirken, bevor eine renale Anämie eingetreten ist und so als Störfaktor in unserer Studie gewirkt haben. Zusätzlich könnten neben bereits diskutierten Ursachen für eine fehlende Assoziation von Hb-Werten und Outcome im Clock-Test auch die geringe Größe des Patientenkollektivs bei hoher Variabilität der Testergebnisse bewirkt haben, dass sich bei einem gewissen Trend zu einer solchen Assoziation keine Signifikanz herausgebildet hat.

Es bestehen neben einer Potenzierung des vaskulären Effekts weitere Gründe für die bei uns vor allem mittels des MMST festgestellten kognitiven Defizite und ihre Assoziation zur Anämie in einem Patientenkollektiv mit einer hohen Prävalenz an Niereinsuffizienz. So kann eine Anämie die kognitiven Funktionen im Rahmen einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung verschlechtern, indem durch den bei niedrigen Hb-Werten kompensatorisch erhöhten Blutfluss ins Gehirn auch

vermehrt urämische Toxine anfluten<sup>303</sup>. Zudem hat, wie *Hong et al.*<sup>224</sup> und *Inzitari et al.*<sup>236</sup> darlegen, das bei niereninsuffizienten Patienten vermindert produzierte Hormon EPO nicht nur einen Effekt auf die Hämatopoese, sondern wirkt zudem über zerebrale EPO-Rezeptoren<sup>30,215</sup> neuroprotektiv<sup>86,87</sup> bei Hypoxie und Ischämie<sup>49,296,338</sup> sowie im Rahmen der Alzheimerdemenz<sup>276,435</sup>, was einen direkten Einfluss niedriger Hb-Werte auf die Hirnfunktion vortäuschen könnte.

Weiterhin könnte bei Patienten mit Substratmangelanämien ein von der Anämie unabhängiger Effekt durch beeinträchtigte, von Eisen<sup>481</sup> oder Vitamin B12<sup>318</sup> abhängige, zentralnervöse Funktionen gewirkt haben. Schließlich wies unsere Studie ein Querschnittsdesign auf und definitive Aussagen über Kausalitäten und die Richtung des Zusammenhangs können nicht sicher getroffen werden. So könnte der Assoziation auch eine verminderte Nahrungsaufnahme bei kognitiv eingeschränkten Personen zu Grunde liegen<sup>395</sup>, denn Malnutrition wurde als Risikofaktor für eine Anämie beschrieben<sup>315,363</sup>. *Hong et al.*<sup>224</sup> weisen zudem darauf hin, dass die Anämie auch nur ein Zeichen für einen schlechten Gesundheitszustand sein könnte, der bei *Song et al.*<sup>428</sup> zusätzlich zu traditionellen Risikofaktoren als aggregierte Summe von Defiziten mit dem Risiko für eine Demenz assoziiert gewesen ist und als Confounder in der Risikoevaluation des kognitiven Status wirken mag.

Die in unserer und anderen Studien festgestellte Assoziation von Anämie und kognitiven Defiziten können zahlreiche weiter denkbare Pathomechanismen zu Grunde liegen. So mögen Symptome der Anämie wie Kopfschmerzen, Konzentrationsverlust<sup>485</sup> und Schwindel<sup>443</sup> das Outcome in den kognitiven Test beeinflusst haben<sup>199,304</sup>. Ein weiteres Symptom der Anämie ist Fatigue<sup>277</sup> und sie kann sowohl in verminderte physische als auch kognitive Kapazitäten münden<sup>162</sup>. Auch für das Delirium wurde in zwei Studien<sup>242,302</sup> eine Assoziation zur Anämie ermittelt, wobei eine Hypoxie in Folge des verminderten Hämoglobins als ursächlich diskutiert wird. *Balducci*<sup>44</sup> postuliert in Bezug auf Studien zur Anämie bei malignen Erkrankungen eine verstärkte Wirkung und erhöhte Nebenwirkungsrate von zirkulierenden nicht an Erythrozyten gebundenen Wirkstoffen von antineoplastischen Medikamenten bei Patienten mit niedrigem Hb, was wiederum auch bei anderen Medikamente eine Rolle spielen<sup>221</sup> und einem Delirium Vorschub leisten könnte.

Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und Depressivität demonstrieren<sup>339,440,445</sup>. Zudem ist seit langem bekannt, dass ältere Menschen mit Depression schlechtere Ergebnisse in kognitiven Tests erzielen als nichtdepressive Altersgenossen<sup>74,327,413</sup>, so dass kognitive Defizite im Rahmen einer Anämie zum Teil auch durch diesen Zusammenhang vermittelt sein könnten.

*Zamboni et al.*<sup>485</sup> weisen mit Bezug auf *Rosano et al.*<sup>379</sup> darauf hin, dass in der geriatrischen Forschung vermehrt Evidenzen für eine starke Assoziation der physischen und kognitiven

Domänen entstanden sind und postulieren hinsichtlich dieser Beziehung die Anämie als Mediator. *Atkinson et al.*<sup>32</sup> konnten demonstrieren, dass neben dem Rauchen auch die Anämie einen zukünftigen kombinierten physischen und kognitiven Funktionsverlust anzeigen kann. Auch wurde ein Einfluss in beide Richtungen gezeigt: dem in zahlreichen Untersuchungen demonstrierten Effekt der Kognition auf physische Kapazitäten<sup>33,437</sup> werden wir in der Diskussion des Zusammenhangs von Anämie und Mobilität in 4.3.5.2 begegnen. Jedoch erklären andere Studien zusätzlich die körperliche Leistungsfähigkeit und Fitness als wichtigen Prädiktor für kognitive Defizite<sup>55,198,464</sup>. Über verschiedene Mechanismen mag auch in unserer Untersuchung die Anämie über ihre bereits gezeigte Assoziation mit physischen Kapazitäten<sup>89,93,300,350</sup> auch auf die kognitiven Domänen gewirkt haben. So legen *Chaves et al.*<sup>96</sup> dar, dass anämische ältere Personen über die negative Wirkung von niedrigen Hb-Werten auf die physische Funktion eine schlechtere aerobe Fitness aufweisen könnten und dass sie dies (über den in Studien gezeigten negativen Effekt von vermindertem aeroben Training auf den kognitiven Status<sup>111,258</sup>) für kognitive Defizite disponieren könnte.

Niedrige Hb-Werte könnten sich in unserem durch eine hohe Prävalenz an kardiovaskulären Begleiterkrankungen gekennzeichneten Patientenkollektiv auch negativ auf kognitive Funktionen ausgewirkt haben durch eine bereits in anderen Studien dargestellte Exazerbation von Komorbiditäten, etwa einer Herzinsuffizienz<sup>164,275,310</sup>. Durch diesen Synergismus aus Pumpversagen und anämiebedingter Hypoxie könnte die Kognition sowohl direkt als auch indirekt (über die Potenzierung der skizzierten Beeinträchtigung der körperlichen Leistungsfähigkeit<sup>300</sup>) negativ beeinflusst werden.

Wichtige Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und mentalen Defiziten haben wir auch durch Studien erhalten, welche die Effekte einer Anämiekorrektur mittels rHu-EPO untersucht haben<sup>303,305,342,356</sup> und ein deutlich besseres kognitives Outcome (EEG, MMSE, Clock-Test) für Patienten mit rHu-EPO-Therapie ermitteln konnten.

#### 4.2.5.2 Anämie und Mobilität

Auch hinsichtlich des Outcomes im TUG-Test und der ETS fanden wir niedrigere mittlere Hb-Werte in den Patientengruppen mit auffälligen Testergebnissen (TUG-Test: 10,9 g/dl; ETS: 10,5 g/dl) gegenüber Teilnehmern ohne Mobilitätsdefizite oder mangelhafte Transferleistung (TUG-Test und ETS jeweils: 12,2 g/dl). Die logistischen Regressionsanalysen ergaben signifikante Assoziationen zwischen Anämie, Anämieschweregraden sowie Höhe der Hb-Werte und den dichotomen Testausgängen. Anämische Patienten wiesen gegenüber nichtanämischen

Teilnehmern bei Betrachtung der mittleren Punktwerte schlechtere Ergebnisse im TUG-Test (3,4 gegenüber 2,4) und in der Einstufung mittels ETS (1,8 gegenüber 0,7) auf.

Eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Anämie und physischen Defiziten konnte bereits durch einige Studien demonstriert werden<sup>93,349,350,440</sup>, wobei hierfür zahlreiche Pathomechanismen diskutiert werden, die in unterschiedlich starker Ausprägung auch in unserer Studienpopulation gewirkt haben könnten. Schwäche, Müdigkeit und Fatigue, welche bei älteren Personen häufig anzutreffen sind<sup>277</sup>, werden nicht selten durch eine Anämie bedingt<sup>162,163</sup> und können, wie *Chaves*<sup>97</sup> darlegt, Mobilitätsdefizite und Behinderung zur Folge haben<sup>35</sup>. Dabei besteht nach *Evans*<sup>162</sup> eine enge Beziehung zwischen dem Hämoglobin und VO<sub>2</sub>max (maximale aerobe Kapazität, also die maximale Kapazität des gesamten kardiorespiratorischen Systems und der Muskeln, Sauerstoff zu konsumieren), wobei höhere Hb-Level mit einer gesteigerten VO<sub>2</sub>max und damit einer erhöhten submaximalen Übungskapazität einhergehen. *Evans* führt weiter aus, dass bei erniedrigtem VO<sub>2</sub>max (etwa durch eine Anämie) die meisten Aktivitäten des täglichen Lebens bereits eine Intensität erfordern, die den anaeroben Schwellenwert überschreite. Ab dieser Schwelle (60 % der VO<sub>2</sub>max) übertreffe die Laktatproduktion den Laktatverbrauch und der Laktatspiegel im Blut steige an, was eine Erhöhung der Respirations- und Herzfrequenz und schließlich Fatigue zur Folge habe. Daher, so *Evans*, sei es ersichtlich, weshalb bei diesen Patienten die meisten körperlichen Aktivitäten zu einer überwältigenden Sensation von Fatigue führen würden. *Agnihotri et al.*<sup>9</sup> konnten in der ersten Studie, die den Effekt einer rHu-EPO-Therapie in einer Studienpopulation der älteren Allgemeinbevölkerung untersuchte, eine signifikante Assoziation zwischen der Anämiekorrektur durch rHu-EPO und einer Verbesserung von Fatigue sowie Lebensqualität ermitteln. Keine Unterschiede fanden die Autoren jedoch hinsichtlich der Mobilitätsdefizite im TUG-Test, wobei dies u.a. mit der fehlenden Sensitivität des Tests für Mobilitätsveränderungen, einer hohen Prävalenz nichtadjustierter bewegungsrelevanter Komorbiditäten sowie der hypothetischen Existenz einer Chronologie der Effekte einer Anämiekorrektur (mit einem späteren Effekt auf körperliche Funktionen) begründet wurde. Hingegen konnte ein positiver Einfluss auf funktionelle Kapazitäten durch rHu-EPO-Therapie im Rahmen einer Niereninsuffizienz bei dialysepflichtigen Patienten eindeutig belegt werden<sup>162</sup>. Eine neuere Untersuchung konnte zudem sowohl eine Verlängerung der Gehstrecke im 6-Minuten-Geh-Test als auch eine Erhöhung des VO<sub>2</sub>max unter kardiopulmonaler Anstrengung bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz nach dreimonatiger Therapie mit rHu-EPO demonstrieren<sup>110</sup>.

*Chaves*<sup>97</sup> legt weiterhin dar, dass ältere Menschen mit Anämie Fatigue subjektiv oft deshalb nicht wahrnehmen, weil sie im Sinne einer verhaltensbezogenen Dekonditionierung (i.e. Verlust von Fitness) ihre spontanen physischen Aktivitäten reduzieren. Hierdurch würde zwar die Fatigue in den Hintergrund treten, langfristig jedoch weiterer Dekonditionierung mit Abnahme

der aeroben Kapazität und Sarkopenie (sowie weiteren Symptomen von *Frailty*) Vorschub geleistet werden.

*Maraldi et al.*<sup>301</sup> nennt weitere Gründe für Dekonditionierung bei anämischen Patienten. So führt eine Anämie häufig zu Schwindel und die daraus entstehende Unsicherheit ist mit funktioneller Behinderung<sup>8,443</sup> und Stürzen<sup>308</sup> assoziiert, während Kopfschmerz, Konzentrationsverlust und Depression nach Auffassung der Autoren die Therapieadhärenz und Bewegungsmotivation negativ beeinflussen könnten. Verminderte Mobilisation sowie Bettruhe münden wiederum in einem weiteren Verlust der aeroben Kapazität<sup>162</sup>.

Ein weiteres Erklärungsmodell für den Zusammenhang von Anämie und physischen Defiziten hat sich aus Ergebnissen der *InCHIANTI*-Studie ergeben. *Cesari et al.*<sup>89</sup> haben dabei gezeigt, dass bei älteren Personen die Höhe des Hämoglobins mit Veränderungen der Fett- und Muskelmasse assoziiert ist und dass die Muskelkraft in Gegenwart einer Anämie abnimmt. Nach Auffassung der Autoren soll für die Reduktion von Muskelkraft und Muskeldichte u.a. ein direkter Effekt der durch die Anämie bedingten muskulären Hypoxie verantwortlich sein<sup>141</sup>, der sich sowohl quantitativ (Muskelmasse) als auch qualitativ (Volumendichte der Mitochondrien, Aktivitätsverminderung der meisten oxidativen Enzyme) auswirkt<sup>88</sup>. *Cesari et al.* legen weiterhin dar, dass solche funktionellen Veränderungen der Skelettmuskulatur durch hypoxische Zustände bereits bei Patienten mit COPD und obstruktiver Schlafapnoe ermittelt werden konnten<sup>292,397</sup> und postuliert somit einen von Fatigue und Schwäche unabhängigen Pathomechanismus. Zudem weisen die Autoren auf erhöhte proinflammatorische Zytokine und einen Mangel an Testosteron als wichtige mit einer Anämie im Alter assoziierten Phänomene hin<sup>170,172</sup>, die ihrerseits einen negativen Effekt auf Muskelkraft und -masse<sup>168,229,252,313</sup> und somit die körperliche Leistungsfähigkeit und Mobilität<sup>90,167,351</sup> haben können. Zumindest inflammatorische Mechanismen könnten in unserer Studienpopulation mit ihrer hohen kardiovaskulären<sup>20</sup> und nephrologischen<sup>230,254</sup> Krankheitslast im Sinne eines Confounders, aber auch synergistisch mit niedrigen Hb-Werten oder über die Anämie als Mediator auf körperliche Kapazitäten gewirkt haben.

Des Weiteren kann die Anämie Mobilität und körperliche Leistungsfähigkeit durch pathophysiologische hämodynamische und hormonelle Kompensationsmechanismen negativ beeinflussen<sup>256,310,424</sup>. Dazu gehören arterielle Vasodilatation<sup>12</sup> und als Kompensation eine Aktivierung des RAAS mit vermehrter Salz- und Flüssigkeitsretention<sup>11</sup> und erhöhter Ausschüttung von Katecholaminen (denen auch eine direkt kardiotoxische Wirkung innewohnt<sup>401</sup>). All dies bedingt eine erniedrigte Nachlast und eine erhöhte Vorlast sowie positiv chronotrope und inotrope Effekte und damit ein erhöhtes Herzminutenvolumen<sup>310</sup>. Langfristig kann sich eine exzentrische linksventrikuläre Hypertrophie entwickeln, die vor allem bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz<sup>176,423</sup> (hier erfolgt zusätzlich ein Remodelling der großen

Arterien mit Wandverdickung, konsekutiver Blutdruckerhöhung sowie weiterer Hypertrophie des linken Ventrikels<sup>310</sup>) in einer chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit und erhöhter Mortalität münden kann<sup>10,225,246,300</sup>. Eine italienische Studie<sup>300</sup> vermochte zu demonstrieren, dass eine Anämie bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein Prädiktor für die Entwicklung von körperlichen Defiziten ist, wobei auch hier von den Autoren eine bereits in anderen Studien gezeigte Assoziation von niedrigen Hb-Werten mit verringertem VO<sub>2</sub>max bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz<sup>246</sup> und konsekutiver Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit<sup>56</sup> diskutiert wird.

Schließlich mag sich der von uns aufgezeigte Zusammenhang zwischen Anämie und kognitiven Defiziten auch in physischen Domänen niedergeschlagen haben. Die von *Chaves et al.*<sup>96</sup> demonstrierte Assoziation von Anämie und exekutiven Funktionen etwa könnte funktionelle Defizite zur Folge haben, die sich auch im Outcome des TUG-Tests und der ETS niedergeschlagen haben. So konnte von *Atkinson et al.*<sup>33</sup> gezeigt werden, dass sowohl globale kognitive als auch exekutive Dysfunktionen zu einer Verlangsamung der Schrittgeschwindigkeit führen, während *Ble et al.*<sup>59</sup> eine Assoziation zwischen exekutiven Einschränkungen und schlechterer Performance in einem 7-Meter-Gehtest mit Hindernissen fanden. *Tabbarah et al.*<sup>437</sup> konnten demonstrieren, dass kognitive Defizite sowohl mit Einschränkungen bei der Ausübung neuartiger und eine erhöhte Aufmerksamkeit erfordernder Bewegungsübungen (etwa Balancieren, Ein-Bein-Stand) als auch mit Limitationen von Routinehandlungen (etwa wiederholtes Aufstehen, Gehen) assoziiert waren und folgern, dass der Kognition eine integrale Rolle in der effizienten Ausführung der meisten körperlichen Aufgaben zukommt und sie biologische (Kraft, Bewegung) und nichtbiologische (Verhalten, soziale Domänen) Systeme koordiniert.

Jene vielfältigen Interdependenzen mit Komorbiditäten, Inflammation und geriatrischen Problemen, über die eine Anämie die körperliche Leistungsfähigkeit einzuschränken vermag, könnten auch in unserem Patientenkollektiv zu der hohen Prävalenz an Mobilitätsdefiziten beigetragen haben. So konnten *Odden et al.*<sup>337</sup> demonstrieren, dass bei Patienten mit einer KHK das Vorliegen einer Niereninsuffizienz und einer Anämie sowohl additiv als auch jeweils unabhängig mit körperlichen Limitationen und einer reduzierten Übungskapazität assoziiert waren. Darüber hinaus stimmen unsere Ergebnisse mit den Daten der *EPESE-Studie*<sup>349</sup> sowie der *WHAS I/II-Studie*<sup>93</sup> insofern überein, als dass auch diese Untersuchungen signifikante Assoziationen zwischen niedrigen Hb-Werten und schlechteren physischen Kapazitäten ermitteln konnten

### 4.2.5.3 Anämie und Schluckvermögen

Nach unserem Wissensstand bietet unsere Untersuchung auch dahingehend neue Ergebnisse, dass es noch keine Studien zu einem Zusammenhang zwischen Anämie und Dysphagie gegeben hat. Wir fanden mittels logistischer Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen niedrigen Hb-Werten ( $p < 0,001$ ) bzw. dem Vorliegen sowie dem Schweregrad einer Anämie ( $p = 0,004$  und  $p < 0,001$  respektive) und über den Daniels-Test ermittelten Schluckstörungen.

Am leichtesten fällt es, diesen Zusammenhang unter Berücksichtigung des *Frailty*-Konzepts sowie im Hinblick auf die synergistischen Effekte niedriger Hb-Werte mit bestimmten Komorbiditäten zu erklären. So ist eine Dysphagie häufig im Rahmen von Demenzen zu beobachten<sup>436</sup> und eine Assoziation von Anämie mit unterschiedlichen Demenzformen konnte bereits in einigen Studien gezeigt werden<sup>224,312,408</sup>. Auch könnte in unserem Patientenkollektiv aufgrund einer hohen Prävalenz der Niereninsuffizienz und eines ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofils niedrige Hb-Werte im Sinne eines Synergismus ein hohes Vorkommen an klinischen und subklinischen zerebralen Insulten<sup>3,236,453</sup> bewirkt haben, welche wiederum die Verbindung zu einer neurologisch bedingten Dysphagie darstellen mögen<sup>436</sup>.

Zusätzlich könnte eine Anämie hinsichtlich des starken Zusammenhangs von Dysphagie und *Frailty*<sup>376</sup> als Stressor wirken, so dass Personen mit einer erhöhten Vulnerabilität durch den Verlust physiologischer Reserven (also etwa qualitative und quantitative neurogene oder myogene Veränderungen) hierdurch ein erhöhtes Risiko für Schluckstörungen und Aspiration aufweisen. Dies wird ersichtlich am Beispiel der Sarkopenie: die von *Cesari et al.*<sup>89</sup> demonstrierte Assoziation von niedrigen Hb-Werten mit reduzierter Muskelkraft und –dichte könnte, zumal bei schon bestehender Sarkopenie, auch die Funktion der für den Schluckvorgang benötigten Muskeln beeinträchtigen, deren Kraft mit der Funktion anderer Muskeln des Körpers korreliert<sup>73</sup>.

Weit davon entfernt, aus diesen neuen Ergebnissen einen kausalen Zusammenhang ableiten zu können, deutet doch vieles darauf hin, dass die Auswirkungen der Anämie im Rahmen von Pathologien des Schluckvorgangs bisher unterschätzt wurden und ihr, vor allem vor dem Hintergrund des *Frailty*-Konzepts, eine möglicherweise wichtige Rolle zukommt. Mindestens sollte das gleichzeitige Vorliegen einer Anämie und Dysphagie eine erhöhte Wachsamkeit des therapeutischen Teams zeitigen, das sich hier im Sinne einer Aspirationsprävention Morbidität und Mortalität reduzieren lassen könnten.

#### 4.2.5.4 Anämie und der funktionelle Status

Nach Vergegenwärtigung der bisherigen Diskussion kann es nicht verwundern, dass wir bei gezeigten Assoziationen von niedrigen Hb-Werten mit kognitiven und körperlichen Defiziten auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anämie (sowie der Anämieschweregrade und der Hb-Werte) und funktionellen Limitationen in den basalen Aktivitäten des täglichen Lebens fanden, stellt Alltagskompetenz doch eine Integration physischer und kognitiver Kapazitäten dar. Patienten mit pathologischem Barthel-Index wiesen deutlich niedrigere mittlere Hb-Werte auf (11, g/dl gegenüber 12,8 g/dl) und anämische Patienten zeigten schlechtere mittlere Punktwerte im Barthel-Index als Teilnehmer mit normwertigem Hb (56 gegenüber 77 Punkten).

Unsere Ergebnisse stehen damit im Widerspruch zu drei Studien, die keinen Zusammenhang zwischen der Anämie und Limitationen in den Aktivitäten des täglichen Lebens finden konnten<sup>132,237,287</sup>. Jedoch rekrutierte sich sowohl bei *Ishine et al.*<sup>237</sup> als auch bei *Lucca et al.*<sup>287</sup> die jeweilige Studienpopulation aus der Allgemeinbevölkerung, was gegenüber unserem hospitalisierten Patientenkollektiv starke Unterschiede hinsichtlich der Komorbiditäten und der Akutsymptomatik bedeutete. Zudem waren bei *Lucca et al.* Personen mit einem Alter von über 84 Jahren sowie mit Demenzen und schweren Grunderkrankungen im Vorfeld ausgeschlossen worden. Die Bedeutung des Morbiditätsstatus im Kontext der Anämie und ihrer Assoziation zu funktionellen Defiziten wird dann ersichtlich, wenn man sich die Interpretation der Ergebnisse durch *Den Elzen et al.*<sup>132</sup> vor Augen führt. Die Autoren fanden keinen signifikanten unabhängigen Zusammenhang der Anämie mit funktionellen Limitationen mehr nach Adjustierung mit Komorbiditäten und ziehen als Erklärung zwei Möglichkeiten in Betracht: zum einen könnten die Komorbiditäten einen Confounder darstellen, zum anderen aber auch der wichtige erste Schritt auf dem Pfad zu funktioneller Behinderung, wobei dann der Anämie die Rolle des Mediators („intermediate step“) zukommen könnte und es durch die Adjustierung zu einer Unterschätzung der wahren Assoziation zwischen Anämie und funktionellem Status gekommen sein könnte<sup>132</sup>.

Unsere Ergebnisse stimmen hingegen überein mit einigen anderen Studien, die eine signifikante Assoziation der Anämie mit Limitationen in den Aktivitäten des täglichen Lebens zeigen konnten<sup>36,45,438,440</sup>. Während *Thein et al.*<sup>440</sup> bei ambulanten älteren Patienten nur die instrumentellen ATLS untersuchte und einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Anämie und negativem Outcome ermittelte, fanden zwei Untersuchungen im Setting von Pflegeheimen<sup>36,438</sup> sowie eine koreanische Studie<sup>45</sup> mit einem Patientenkollektiv aus der älteren Allgemeinbevölkerung auch Assoziationen der Anämie mit den basalen ATLS. *Mancuso et*

al.<sup>299</sup> schließlich konnten demonstrieren, dass bei älteren hospitalisierten Patienten mit Lungenkrebs, die sich einer Chemotherapie unterzogen, das Vorliegen einer Anämie mit Limitationen der basalen, wenn auch nicht der instrumentellen ATLS verbunden war.

#### **4.2.5.5 Anämie und klinische *Frailty*: ein relevanter Zusammenhang für geriatrischen Handlungsbedarf**

Wir beabsichtigten mit unserer Untersuchung die Assoziation von Hämoglobinwerten und der Anämie einerseits und multidimensionalen funktionellen Defiziten als Ausdruck klinischer *Frailty* und sich daraus ergebendem geriatrischen Handlungsbedarf andererseits zu evaluieren. Geriatrischer Handlungsbedarf wurde diagnostiziert bei drei oder mehr auffälligen Ergebnissen in den Tests des CGA und bildet in unseren Augen den klinischer Phänotyp eines mehrere Domänen übergreifenden Verlustes physiologischer Reserven und einer verminderten Resistenz gegenüber Stressoren<sup>185</sup>, kurzum *Frailty*, ab. Wir führten die Studie in einem Milieu durch, das zum einen *per se* schon aufgrund der zur Krankenhausaufnahme führenden Morbidität und das hohe Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs durch eine erhöhte Vulnerabilität gekennzeichnet ist. Zum anderen sieht sich der Patient im Kontext von Morbidität und Hospitalisierung einer Akkumulation von Stressoren gegenüber, die u.a. sein funktionelles Outcome gefährden.

Als einen solchen Stressor haben wir die Anämie vermutet und daher ihren Zusammenhang mit den aggregierten Defiziten der bereits diskutierten Domänen untersucht. Wir fanden mittels logistischer Regressionsanalysen eine signifikante Assoziation der Anämie und ihrer Schweregrade sowie der Hämoglobinwerte mit geriatrischem Handlungsbedarf. Die Odds für geriatrischen Handlungsbedarf erhöhen sich bei jedem Abfall des Hb-Werts um eine Einheit um den Faktor 1,5 und bei einer Verschlechterung innerhalb der WHO-Schweregradeinteilung der Anämie um einen Grad um den Faktor 3,0. Patienten mit geriatrischem Handlungsbedarf wiesen im Mittel einen Hb-Wert von 10,9 g/dl auf gegenüber einem Wert von 12,5 g/dl bei Patienten mit weniger als 3 Defiziten in den Tests. Der signifikante Zusammenhang ( $p=0,001$ ) in der univariaten logistischen Regressionsanalyse zwischen dem Vorliegen einer Anämie und geriatrischem Handlungsbedarf schließlich war durch 4,5-mal höhere Odds für geriatrischen Handlungsbedarf bei anämischen Patienten gekennzeichnet.

Um eine Adjustierung hinsichtlich möglicher Confounder dieser Assoziation zu vollziehen, führten wir eine bivariate Korrelationsanalyse zwischen 12 Komorbiditäten und dem Alter (Kovariablen) einerseits und dem Vorliegen einer Anämie sowie geriatrischen Handlungsbedarf andererseits durch. Jene Kovariablen, die eine signifikante Korrelation mit der Anämie oder

Handlungsbedarf aufwiesen, führten wir zusammen mit der Variable „Anämie“ einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse hinsichtlich eines Zusammenhangs mit geriatrischem Handlungsbedarf zu. Dabei zeigten wenig überraschend das Alter sowie schwere chronisch-progrediente und mit vielen Komplikationen und funktionellen Einschränkungen verbundene Morbiditäten wie die Niereninsuffizienz, die Demenz und der Diabetes mellitus einen unabhängigen signifikanten Zusammenhang mit dem Vorliegen von geriatrischem Handlungsbedarf. Auch die Hyperlipidämie war signifikant assoziiert mit schlechterem Outcome in mehreren Domänen, jedoch war dieser Zusammenhang negativer Natur, d.h. bei Vorliegen einer Hyperlipidämie verringert sich die Wahrscheinlichkeit von geriatrischem Handlungsbedarf. Dies mag im ersten Moment paradox anmuten, sind Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie doch seit langem als kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt. Jedoch legen *Morley et al.*<sup>320</sup> dar, dass niedrige Serum-Cholesterol-Level bei älteren Personen exzellente Marker für *Frailty* darstellen, spiegeln sie doch sowohl Malnutrition als auch Zytokinexzess wider. So war eine Hypocholesterinämie in verschiedenen Studien mit *Frailty*<sup>458</sup>, schlechtem Gesundheitszustand<sup>364,454</sup>, Mortalität<sup>465</sup> sowie kognitiven und körperlichen Defiziten<sup>364</sup> assoziiert, wobei jedoch die Richtung des Zusammenhangs noch unklar ist<sup>364</sup>. Schließlich blieb auch die Anämie nach Adjustierung mit den genannten Kovariablen unabhängig signifikant mit geriatrischem Handlungsbedarf assoziiert ( $p=0,034$ ). Die Chance für geriatrischen Handlungsbedarf erhöht sich demnach bei Vorliegen einer Anämie um den Faktor 4,3. So lässt sich feststellen, dass die Signifikanz des Zusammenhangs von Anämie und geriatrischem Handlungsbedarf zwar schwächer wird nach Adjustierung mit den Kovariablen, vermutlich, weil Confounder-Effekte, etwa der Niereninsuffizienz, die sowohl mit einer Anämie als auch mit geriatrischem Handlungsbedarf assoziiert ist, demaskiert wurden. Jedoch scheint auch weiterhin ein unabhängiger Effekt der Anämie auf multidimensionalen Funktionsverlust zu bestehen, der sich nicht durch wichtige Komorbiditäten oder das Alter erklären lässt. Zudem sollte hinsichtlich der multivariaten Analyse eingedenk der schon von *den Elzen et al.*<sup>132</sup> geäußerten Einschränkungen die Möglichkeit einer Über-Adjustierung nicht ignoriert werden. Sollte die Anämie als Mediator von Niereninsuffizienz und anderen Komorbiditäten sowie von inflammatorischen Dysregulationen fungieren und multidimensionale pathophysiologische Auswirkungen zeitigen, so hätten wir den tatsächlichen Effekt der Anämie durch die Adjustierung artifiziell abgeschwächt. Dasselbe gilt für synergistische Effekte, wie sie etwa hinsichtlich kognitiver Defizite durch eine bei Anämie kompensatorisch gesteigerte zerebrale Durchblutung mit vermehrter Anflutung urämischer Toxine<sup>303</sup> gezeigt werden konnte. Für die von uns aufgezeigte Assoziation von Anämie und multidimensionalen Defiziten können verschiedene mögliche Mechanismen diskutiert werden, die auch nebeneinander gewirkt haben mögen. Zum einen spricht der auch nach Adjustierung weiterhin bestehende signifikante

Zusammenhang von Anämie und geriatrischem Handlungsbedarf für einen unabhängigen negativen Effekt der Anämie auf funktionelle Kapazitäten des älteren Menschen. Wir haben in den vorhergehenden Abschnitten bereits diskutiert, in welcher Weise niedrige Hb-Werte diesen Effekt durch diverse pathophysiologische Mechanismen vermitteln könnten und auch einige longitudinale Untersuchungen<sup>128,353,484</sup> zum Zusammenhang der Anämie mit inzidentellen Defiziten sowie mit Mortalität als auch Studien zu den Auswirkungen einer EPO-Therapie<sup>9,303,305</sup> verleihen dieser Erklärung Plausibilität. Unsere Untersuchung wies ein Querschnittsdesign auf und konnte daher nicht die Richtung der ermittelten Assoziation bestimmen. So ist es auch denkbar, dass etwa kognitive Defizite oder eine Dysphagie über verminderte Nahrungsaufnahme und Malnutrition zu Substrat- und Eiweißmangel geführt haben, der wiederum eine Anämie bedingt haben könnte. Hier wären weitere Studien mit longitudinaler Ausrichtung hilfreich, um die Richtung des Zusammenhangs von Anämie und multidimensionalem Funktionsverlust zu bestimmen.

Ein weiteres wichtiges und nicht weniger plausibles Erklärungsmodell betrifft die Einordnung der Anämie als Mediator in ein dynamisches pathophysiologisches Modell von Krankheit und Behinderung sowie ihre Interaktionen mit anderen pathologischen Faktoren im Sinne eines Synergismus. Diese geriatrische Herangehensweise bricht mit strikt linearen Erklärungsmodellen von Ursache und Wirkung und schafft Raum für die Anerkennung der Reziprozität und Multidimensionalität von pathophysiologischen Mechanismen. Vieles spricht dafür, dass die Einordnung der Anämie in ein solches komplexeres Modell der Realität am ehesten gerecht werden könnte. So beschreibt *Cook*<sup>116</sup> in einem Versuch, die Rolle der CKD in ein solches Modell einzuordnen, den Einfluss von altersassoziierten Veränderungen, Krankheiten oder Medikamentenwirkungen auf einen Zahnradmechanismus, wobei die einzelnen Räder etwa durch *Frailty* (nach der Definition von Fried<sup>184</sup>), geriatrische Syndrome (wie etwa Stürze, kognitive Defizite oder Inkontinenz) und negatives Outcome (wie körperliche Behinderung, Hospitalisierung oder Mortalität) repräsentiert werden. Dabei kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluss der genannten Variablen die Interaktionen der Räder moduliert. Neben der CKD<sup>115,116,183,417</sup> und dem proinflammatorischen Status des älteren Menschen<sup>152,167</sup>, scheint die Anämie als eine solche Variable *Frailty* und multidimensionalen Funktionsverlust zu bedingen, wobei die Assoziationen dieser Variablen untereinander sowie mit *Frailty* sich bereits in zahlreichen Studien als signifikant herausgestellt haben<sup>154,417</sup>. Die Anwendung eines solchen Modells bei älteren Patienten würde dann voraussetzen, der Diagnose einer Anämie im Sinne von geriatrischem Handlungsbedarf die Erhebung weiterer Laborparameter (etwa GFR, IL-6) sowie bestenfalls ein geriatrisches Assessment folgen zu lassen, um eine möglichst differenzierte diagnostische Einschätzung pathophysiologischer Mechanismen und Interaktionen sowie manifester geriatrischer Probleme zu erhalten, die eine

Prognose hinsichtlich des Outcomes und die Erstellung eines multidimensionalen Behandlungsplans erlaubte.

Eine letzte Erklärungsmöglichkeit schließlich ist, dass die Anämie lediglich einen Marker für andere Komorbiditäten und einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand darstellt. Wir können diese Möglichkeit nicht sicher ausschließen, da wir nur für einige, wenn auch wichtige Komorbiditäten adjustiert haben. So bleibt mit *Chaves* in Bezug auf die aufgezeigte Studienlage zu sagen:

„The consistent replication of biologically plausible, temporally related, independent, strong, dose-responsive associations by observational studies in different settings provide strong, though not conclusive, empirical support for the notion of a causal relationship between anemia and adverse functional outcomes in older adults.”<sup>97</sup>

Nur mit einer randomisierten klinischen Studie, die Komorbiditäten und andere Confounder systematisch ausschließt, könnten wir eine definitive Aussage hinsichtlich der Kausalität von Anämie und funktionellem Outcome erlangen. *Ferrucci und Balducci* fordern angesichts dieser Ungewissheit:

„Addressing this question is critical for geriatric research. Since prevention and management of disability is a major goal of geriatric medicine, the possibility that anemia is one of the few potentially reversible causes of disability in older persons is particularly appealing.”<sup>174</sup>

Unsere Studie hat einige Stärken. So waren wir in der Lage, durch die Verwendung von validierten Tests und Indices eine differenzierte Einschätzung über den funktionellen Status der Patienten zu erhalten, die weit über die Sensitivität der Auswertung von Krankenunterlagen oder der Angaben reiner Fragebögen hinausgeht. Darüber hinaus konnten wir durch die Unterteilung des Patientenkollektivs bezüglich des Untersuchungsortes in zwei grundlegend verschiedenen Settings (periphere Station und NAST) ein recht differenziertes Bild hinsichtlich des älteren hospitalisierten Patienten erstellen.

Unsere Studie hat auch Schwächen. Neben den bereits genannten Limitationen einer Beobachtungsstudie mit Querschnittsdesign (fehlende Aussage über die Richtung des Zusammenhangs, begrenzte Adjustierung von Komorbiditäten) war die Größe unserer Studienpopulation gering, so dass Effekte durch den Zufall nicht völlig auszuschließen sind. Zudem konnten mögliche zeitliche Veränderungen der funktionellen Defizite im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes nicht gemessen werden. Vor allem die Inklusion und Adjustierung

inflammatorischer Marker hätte die Ergebnisse ergänzen können und die Assoziation zwischen Anämie und funktionellen Defiziten womöglich abgeschwächt. Auch sollten unsere Ergebnisse nicht auf ältere nicht-hospitalisierte Personen generalisiert werden.

Trotz dieser Limitationen trägt unsere Studie zur bestehenden Literatur bei. Sie beschreibt die Prävalenz der Anämie einer älteren hospitalisierten Population und weist eine starke Assoziation zu multidimensionalem Funktionsverlust und dadurch ein hohes Maß an geriatrischem Handlungsbedarf bei anämischen Patienten nach. Auch bisher nicht untersuchte Domänen wie das Schluckvermögen weisen einen Zusammenhang mit niedrigen Hb-Werten auf. Die gezeigten Assoziationen sollten in größeren, möglichst randomisierten Studien bestätigt werden, bevor angesichts möglicher thromboembolischer Risiken Untersuchungen zu den Effekten einer Anämiekorrektur mit rHuEPO bei älteren hospitalisierten Patienten in Erwägung gezogen werden. Auch Studien, die den Zusammenhang und die Interaktionen von Niereninsuffizienz, Inflammation und Anämie im Spannungsfeld von *Frailty* und funktionellen Defiziten bei älteren Personen untersuchen, erscheinen uns von hoher Relevanz.

Unsere Ergebnisse besitzen wichtige Implikationen für das Gesundheitssystem. Bei hoher Prävalenz der Anämie und signifikanten Assoziationen zu funktionellen Defiziten sollte vor dem Hintergrund der demografischen Entwicklung an einer intensiveren Erforschung der Anämie und ihrer Auswirkungen beim älteren Patienten gelegen sein. Dies könnte zum einen die skizzierten umfangreicheren Folgestudien implizieren. Zum anderen sollte die Schaffung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Anämie im Alter vorangetrieben werden, was angesichts nachgewiesener hoher Kosten der Anämie bei älteren Patienten<sup>156,272,333</sup> nicht zuletzt auch ökonomisch sinnvoll erscheint. Schließlich denken wir, dass der Hb-Wert als Parameter des Standardlabors jedes hospitalisierten älteren Patienten sich angesichts der gezeigten Assoziationen mit funktionellen Defiziten hervorragend eignen könnte als Marker für geriatrischen Handlungsbedarf im Rahmen eines im Krankenhausplan 2015 vorgesehenen obligaten geriatrischen Screenings in deutschen Krankenhäusern.

## 5. Zusammenfassung

Erst in den letzten Jahren hat sich durch die Ergebnisse zahlreicher Studien zur Prävalenz der Anämie und ihrer Auswirkungen beim älteren Menschen ein neuer Wissensstand etabliert, der zu einer beginnenden Sensibilisierung für diesen medizinisch wie gesellschaftlich relevanten pathophysiologischen Komplex in Wissenschaft und Klinik beigetragen hat. Dabei hat sich das Bild der Anämie von dem einer reinen Begleiterscheinung von Alter und Krankheit gewandelt zu dem eines im Alter hochprävalenten Phänomens mit signifikanter Assoziation zu negativem Outcome in zahlreichen Bereichen<sup>93,128,339,483</sup> und relevanten Implikationen für eine alternde Gesellschaft.

Bedingt durch den demographischen Wandel verändert sich das Spektrum der Erkrankungen sowie unsere Wahrnehmung des kranken älteren Menschen. Vermehrt wird sich das Gesundheitssystem mit multimorbiden älteren Patienten und komplexen Krankheitsbildern und Syndromen wie *Frailty* konfrontiert sehen. Diese Patienten kennzeichnen oftmals ein multidimensionaler Funktionsverlust sowie eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber Stressoren<sup>184</sup>, zu denen auch der Krankenhausaufenthalt<sup>66</sup> gehören kann. Sie profitieren daher von einer möglichst frühen Identifizierung sowie Eingliederung in integrativ ausgerichtete geriatrische Strukturen, die der Komplexität und den besonderen Bedürfnisse dieser Patienten gerecht werden<sup>108,263,391</sup>. Dieser Problematik Rechnung trägt der neu entwickelte Krankenhausplan 2015 in NRW, welcher unter anderem ein geriatrisches Screening bei Patienten über 75 Jahren in den Kliniken dieses Bundeslandes vorsieht. Hierfür wichtig sind auch Screening-Parameter, die mit *Frailty* und multidimensionalen Defiziten assoziiert sind und somit geriatrischen Handlungsbedarf anzeigen.

Vor diesem Hintergrund sowie angesichts kaum vorhandener Daten zur Prävalenz der Anämie beim älteren Patienten in Deutschland und noch immer fehlender Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Anämie im Alter stellte es unser Ziel dar, diese im Hinblick auf ihre Relevanz und Konsequenzen weiter zu erforschen. Dabei beabsichtigten wir einmal zu analysieren, ob es sich bei der Anämie um ein in Deutschland bei hospitalisierten älteren Patienten häufiges Phänomen handelt. Zum anderen wollten wir die Auswirkungen der Anämie hinsichtlich verschiedener Domänen untersuchen, um so mit einem möglichst umfassenden Ansatz zu ermitteln, ob durch das Vorliegen einer Anämie geriatrischer Handlungsbedarf entsteht.

Geriatrischer Handlungsbedarf wurde diagnostiziert bei mindestens drei pathologischen Ergebnissen in den Tests des geriatrischen Assessments, welches kognitive, körperliche und funktionelle Kapazitäten sowie die Schluckfähigkeit abbildete. Unser Patientenkollektiv entstammte je hälftig einer Notaufnahmestation sowie einer peripheren nephrologisch-

allgemeininternistischen Station und wies eine hohe Prävalenz an renalen und kardiovaskulären Komorbiditäten auf. Wir fanden ein hohes Vorkommen der Anämie von 60 %, wobei diese bei fast zwei Dritteln der Patienten durch Hb-Werte zwischen 8 und <11 g/dl gekennzeichnet und damit als moderat nach WHO-Schweregradeinteilung zu bezeichnen war. Es zeigte sich zudem, dass multidimensionale Defizite und damit geriatrischer Handlungsbedarf bei 61 % der Patienten auftraten, was die beträchtliche Relevanz geriatrischer Probleme im Alltag einer deutschen Klinik und die Dringlichkeit des neuen Krankenhausplans unterstreicht.

Wir führten logistische Regressionsanalysen durch und fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Anämie und den Ergebnissen in fünf von sechs Tests des Assessments sowie dem aus den Testergebnissen detektierten geriatrischen Handlungsbedarf. So zeigte sich, dass die Odds für geriatrischen Handlungsbedarf bei anämischen Patienten 4,5-mal höher waren als bei nichtanämischen Personen. Das Vorliegen einer Anämie blieb auch nach Adjustierung wichtiger Komorbiditäten sowie des Alters unabhängig mit geriatrischem Handlungsbedarf assoziiert. Auch die Höhe des Hb-Wertes als numerische Variable war mit negativem Outcome assoziiert. Hier ergab die logistische Regressionsanalyse für einen Abfall des Hb-Wertes um eine Einheit 1,5-fach höhere Odds für geriatrischen Handlungsbedarf.

Für den Zusammenhang der Anämie mit geriatrischem Handlungsbedarf kommen verschiedene Erklärungsansätze in Frage, wobei wir mit unserer Beobachtungsstudie mit Querschnittsdesign keine definitive Aussage zu Kausalität und Richtung des Zusammenhangs treffen können. Wir haben drei wichtige und medizinisch plausible Interpretationsmöglichkeiten hinsichtlich dieser Assoziation diskutiert, die durchaus auch gemeinsam und additiv gewirkt haben mögen. Hierzu gehört erstens ein direkter negativer Einfluss der Anämie auf funktionelle Kapazitäten des älteren Menschen. Auch könnten niedrige Hb-Werte reziprok und synergistisch gewirkt haben im Verbund mit anderen pathologischen Zuständen wie einem proinflammatorischen Milieu oder einer Einschränkung der Nierenfunktion. Für beide Interpretationsansätze haben wir in der Diskussion unserer Ergebnisse vielfältige pathophysiologische Erklärungsmodelle besprochen. Schließlich besteht auch die Möglichkeit, dass die Anämie lediglich einen Marker für andere Komorbiditäten und einen schlechten allgemeinen Gesundheitszustand dargestellt hat, da wir nur für einige Kovariablen eine Adjustierung vorgenommen haben.

Diesen Einschränkungen hinsichtlich Kausalität und Richtung des Zusammenhangs sollte in zukünftigen longitudinalen und randomisierten klinischen Studien begegnet werden. Zudem sollte angesichts der sich aus der hohen Prävalenz der Anämie und ihrer Assoziation mit multidimensionalen Defiziten ergebenden Relevanz dieser Problematik die Entwicklung von Leitlinien zur Anämie im Alter forciert werden.

Abschließend bleibt zu sagen, dass der Hb-Wert als Parameter des Standardlabors jedes hospitalisierten älteren Patienten sich angesichts der gezeigten Assoziationen mit funktionellen Defiziten hervorragend eignen könnte als Marker für geriatrischen Handlungsbedarf im Rahmen eines im Krankenhausplan 2015 vorgesehenen obligaten geriatrischen Screenings in deutschen Krankenhäusern.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Aapro MS, Cella D, Zagari M (2002). Age, anemia, and fatigue. *Semin Oncol.* 29 (3 Suppl 8): 55-9
2. Aapro MS, Dale DC, Blasi M, Sarokhan B, Ahmed F, Woodman RC (2006). Epoetin alfa increases hemoglobin levels and improves quality of life in anemic geriatric cancer patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 14 (12): 1184-94
3. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W (2003). Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int.* 64 (2): 610-5
4. Adamson JW (2007). The Anemia of Chronic Inflammation. In: Balducucci L, Ersler WB, Bennett JM (ed). *Anemia in the Elderly.* 1st ed. New York: Springer, p. 51-59
5. Adamson JW (2008). Renal disease and anemia in the elderly (2008). *Semin Hematol.* 45 (4): 235-41
6. Adamson JW (2009). Hyporesponsiveness to erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease: the many faces of inflammation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 16 (2): 76-82
7. Agarwal N, Prchal JT (2008). Erythropoietic agents and the elderly. *Semin Hematol.* 45 (4): 267-75
8. Aggarwal NT, Bennett DA, Bienias JL, Mendes de Leon CF, Morris MC, Evans DA (2000). The prevalence of dizziness and its association with functional disability in a biracial community population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 55 (5): M288-92
9. Agnihotri P, Telfer M, Butt Z, Jella A, Cella D, Kozma CM, Ahuja M, Riaz S, Akamah J (2007). Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. *J Am Geriatr Soc.* 55 (10): 1557-65
10. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ (2001). Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 38 (4): 955-62
11. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC (1993). Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J.* 70 (4): 357-62
12. Anand IS, Chandrashekar Y, Wander GS, Chawla LS (1995). Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol.* 25 (6): 1402-7
13. Anderson S, Halter JB, Hazzard WR, Himmelfarb J, Horne FM, Kaysen GA, Kusek JW, Nayfield SG, Schmader K, Tian Y, Ashworth JR, Clayton CP, Parker RP, Tarver ED, Woolard NF, High KP (2009). Prediction, progression, and outcomes of chronic kidney disease in older adults. *J Am Soc Nephrol.* 20 (6): 1199-209

14. Andrès E, Noel E, Abdelghani MB (2003). Vitamin B(12) deficiency associated with chronic acid suppression therapy. *Ann Pharmacother.* 37 (11): 1730
15. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF (2004). Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ.* 171 (3): 251-9
16. Andrès E, Federici L, Serraj K, Kaltenbach G (2008). Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med.* 19 (7): 488-93
17. Andrès E, Serraj K, Federici L, Vogel T, Kaltenbach G (2013). Anemia in elderly patients: New insight into an old disorder. *Geriatr Gerontol Int.* 13 (3): 519-27
18. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton LJ 3rd (1994). Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo Clin Proc.* 69 (8): 730-5
19. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd (1997). Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc.* 45 (7): 825-31
20. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, Teixeira MM, Hellewell PG, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ (1999). Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 20 (9): 683-93
21. Anpalahan M, Gibson SJ (2008). Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Intern Med J.* 38 (1): 16-23
22. Archbold RA, Balami D, Al-Hajiri A, Suliman A, Liew R, Cooper J, Ranjadayalan K, Knight CJ, Deaner A, Timmis AD (2006). Hemoglobin concentration is an independent determinant of heart failure in acute coronary syndromes: cohort analysis of 2310 patients. *Am Heart J.* 152 (6): 1091-5
23. Argyriadou S, Vlachonikolis I, Melisopoulou H, Katachanakis K, Lionis C (2001). In what extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a cross-sectional study in Greece. *BMC Fam Pract.* 2: 5
24. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Gravenstein S, Lechich A, Silverstone F, Finnigan S, Janowski MC, McCamish MA, Ershler WB (2004). Prevalence of anemia in skilled-nursing home residents. *Arch Gerontol Geriatr.* 39 (3): 201-6
25. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Bidenbender R, Lechich A, Silverstone F, McCamish MA, Dai J, Keller E, Ershler WB (2004). Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 52 (3): 423-7
26. Artz AS (2007). Anemia in Long-Term Care. In: Balducucci L, Ershler WB, Bennett JM (ed). *Anemia in the Elderly.* 1st ed. New York: Springer, p. 75-92
27. Artz AS (2008). Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol.* 45 (4): 261-6
28. Artz AS, Thirman MJ (2011). Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 66 (8): 925-32

29. Artz AS, Besa EC (2013). Anemia in Elderly Persons. Medscape.  
<http://emedicine.medscape.com/article/1339998-overview> (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
30. Assaraf MI, Diaz Z, Liberman A, Miller WH, Jr, Arvanitakis Z, Li Y, Bennett DA, Schipper HM (2007). Brain erythropoietin receptor expression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol.* 66 (5): 389-98
31. Astor BC, Muntner P, Eustace JA, Coresh J (2002). Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 162 (12). 1401-8
32. Atkinson HH, Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, Fried LP, Guralnik JM, Williamson JD (2005). Predictors of combined cognitive and physical decline. *J Am Geriatr Soc.* 53 (7): 1197-202
33. Atkinson HH, Rosano C, Simonsick EM, Williamson JD, Davis C, Ambrosius WC, Rapp SR, Cesari M, Newman AB, Harris TB, Rubin SM, Yaffe K, Satterfield S, Kritchevsky SB (2007). Cognitive function, gait speed decline, and comorbidities: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 62 (8): 844-50
34. Atti AR, Palmer K, Volpato S, Zuliani G, Winblad B, Fratiglioni L (2006). Anemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly. *Neurobiol Aging.* 27 (2): 278-84
35. Avlund K, Rantanen T, Schroll M (2006). Tiredness and subsequent disability in older adults: The role of walking limitations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 61 (11): 1201-5
36. Bailey RA, Reardon G, Wasserman MR, McKenzie RS, Hord RS (2012). Association of anemia with worsened activities of daily living and health-related quality of life scores derived from the Minimum Data Set in long-term care residents. *Health Qual Life Outcomes.* 10: 129
37. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH (2001). Hematopoietic growth factors in the older cancer patient. *Curr Opin Hematol.* 8 (3): 170-87
38. Balducci L (2003). Anemia, cancer, and aging. *Cancer Control.* 10 (6): 478-86
39. Balducci L (2003). Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc.* 51 3 (Suppl): S2-9
40. Balducci L, Extermann M (2004). Assessment of the older patient with cancer. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M (ed). *Comprehensive Geriatric Oncology.* 2nd ed. London: Taylor & Francis, p. 223-235
41. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH (2005). Hemopoiesis and aging. *Cancer Treat Res.* 124: 109-34
42. Balducci L, Ershler WB, Krantz S (2006). Anemia in the elderly – clinical findings and impact on health. *Crit Rev Oncol Hematol.* 58 (2): 156-65
43. Balducci L, Beghe C (2008). From fitness to frailty: toward a nosologic classification of the older aged person. In: Balducci L, Ershler W, de Gaetano G. *Blood Disorders in the Elderly.* 1st ed. Cambridge. Cambridge University Press, p. 39-54

44. Balducci L (2008). Consequences of chronic anemia in the older person. In: Balducci L, Ershler W, de Gaetano G (ed). *Blood Disorders in the Elderly*. 1st ed. Cambridge. Cambridge University Press, p. 192-202
45. Bang SM, Lee JO, Kim YJ, Lee KW, Lim S, Kim JH, Park YJ, Chin HJ, Kim KW, Jang HC, Lee JS (2013). Anemia and activities of daily living in the Korean urban elderly population: results from the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Ann Hematol*. 92 (1): 59-65
46. Baylis C, Schmidt R (1996). The aging glomerulus. *Semin Nephrol*. 16 (4): 265-76
47. Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ 3rd (1997). Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol*. 7 (3): 219-24
48. Beghé C, Wilson A, Ershler WB (2004). Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 116 (Suppl 7A): 3S-10S
49. Belayev L, Khoutorova L, Zhao W, Vigdorichik A, Belayev A, Busto R, Magal E, Ginsberg MD (2005). Neuroprotective effect of darbepoetin alfa, a novel recombinant erythropoietic protein, in focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 36 (5): 1071-6
50. Belperio PS, Rhew DS (2004). Prevalence and outcomes of anemia in individuals with human immunodeficiency virus: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 116 Suppl 7A: 27S-43S
51. Benson K, Balducci L, Aapro M (2007). Anemia and Cancer. In: Balducci L, Ershler WB, Bennett JM (ed). *Anemia in the Elderly*. 1st ed. New York: Springer, p. 99-113
52. Berliner N (2013). Anemia in the elderly. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 124: 230-7
53. Berns JS (2007). Anemia due to Chronic Kidney Disease in the Elderly. In: Balducci L, Ershler WB, Bennett JM (ed). *Anemia in the Elderly*. 1st ed. New York: Springer, p. 61-73
54. Beutler E, Waalen J (2006). The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 107 (5): 1747-50
55. Bherer L, Erickson K, Liu-Ambrose T (2013). Physical Exercise and Brain Functions in Older Adults. *Journal of Aging Research* 2013: 8 pages
56. Binder EF, Birge SJ, Spina R, Ehsani AA, Brown M, Sinacore DR, Kohrt WM (1999). Peak aerobic power is an important component of physical performance in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 54 (7): M353-6
57. Blanc B, Finch CA, Hallberg L et al. (1968). Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser*. 405: 1-40
58. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, Ferrucci L (2005). Renal function, erythropoietin, and anemia in older persons: the InCHIANTI study. 165 (19): 2222-7
59. Ble A, Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, Maraldi C, Fellin R, Ferrucci L (2005). Executive function correlates with walking speed in older persons: the InCHIANTI study. *J Am Geriatr Soc*. 53 (3): 410-5

60. Bloem BR, Steijns JA, Smits-Engelsman BC (2003). An update on falls. *Curr Opin Neurol.* 16 (1): 15-26
61. Bosco Rde M, Assis EP, Pinheiro RR, de Queiroz LC, Pereira LS, Antunes CM (2013). Anemia and functional capacity in elderly Brazilian hospitalized patients. *Cad Saude Publica.* 29 (7): 1322-32
62. Boulton C, Boulton LB, Morishita L, Dowd B, Kane RL, Urdangarin CF (2001). A randomized clinical trial of outpatient geriatric evaluation and management. *J Am Geriatr Soc.* 49 (4): 351-9
63. Boustani M, Baker MS, Campbell N, Munger S, Hui SL, Castelluccio P, Farber M, Guzman O, Ademuyiwa A, Miller D, Callahan C (2010). Impact and recognition of cognitive impairment among hospitalized elders. *J Hosp Med.* 5 (2): 69-75
64. Bowling CB, Sawyer P, Campbell RC, Ahmed A, Allman RM (2011). Impact of chronic kidney disease on activities of daily living in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 66 (6): 689-94
65. Boyd CM, Xue QL, Simpsons CF, Guralnik JM, Fried LP (2005). Frailty, hospitalization, and progression of disability in a cohort of disabled older women. *Am J Med.* 118 (11): 1225-31
66. Boyd CM, Xue QL, Guralnik JM, Fried LP (2005). Hospitalization and development of dependence in activities of daily living in a cohort of disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 60 (7): 888-93
67. Boyd CM, Ricks M, Fried LP, Guralnik JM, Xue QL, Xia J, Bandeen-Roche K (2009). Functional decline and recovery of activities of daily living in hospitalized, disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *J Am Geriatr Soc.* 57 (10): 1757-66
68. Brodaty H, Moore CM (1997). The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry.* 12 (6): 619-27
69. Brown CJ, Friedkin RJ, Inouye SK (2004). Prevalence and outcomes of low mobility in hospitalized older patients. *J Am Geriatr Soc.* 52 (8): 1263-70
70. Brüünsgaard H, Pedersen BK (2003). Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 23 (1). 15-39
71. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA (2013). Cognitive Disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol.* 24 (3): 353-63
72. Bundesarbeitsgemeinschaft klinisch-geriatrischer Einrichtungen e.V. (2002). Hamburger Einstufungsmanual zum Barthel-Index. Version 1.0. Berlin: Bundesverband Geriatrie. [http://www.bv-geriatrie.de/Dokumente/Hamburger%20Manual\\_11\\_2004.pdf](http://www.bv-geriatrie.de/Dokumente/Hamburger%20Manual_11_2004.pdf) (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
73. Butler SG, Stuart A, Leng X, Wilhelm E, Rees C, Williamson J, Kritchevsky SB (2011). The relationship of aspiration status with tongue and handgrip strength in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 66 (4): 452-8

74. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, Zmuda MD, Bhalla R, Meltzer CC, Pollock BG, Reynolds CF 3rd, Becker JT (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 61 (6): 587-95
75. Buurman BM, Hoogerduijn JG, de Haan RJ, Abu-Hanna A, Lagaay AM, Verhaar HJ, Schuurmans MJ, Levi M, de Rooij SE (2011). Geriatric conditions in acutely hospitalized older patients: prevalence and one-year survival and functional decline. *PloS One*. 6 (11): e26951
76. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Palomera E, Pallarés R (2008). Functional status as a risk factor for mortality in very elderly patients with pneumonia. *Med Clin (Barc)*. 131 (5): 167-70
77. Cabré M, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P (2010). Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Ageing*. 39 (1): 39-45
78. Cabré M, Serra-Prat M, Force L, Almirall J, Palomera E, Clavé P (2013). Oropharyngeal Dysphagia is a Risk Factor for Readmission for Pneumonia in the Very Elderly Persons: Observational Prospective Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. [Epub ahead of print]
79. Carlson MC, Xue QL, Zhou J, Fried LP (2009). Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 64 (1): 110-7
80. Carmel R (1995). Malabsorption of food cobalamin. *Baillieres Clin Haematol*. 8 (3): 639-55
81. Carmel R (2001). Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev*. 15 (1): 9-18
82. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D (2001). Association of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. *Am J Gastroenterol*. 96 (1): 63-70
83. Carmel R (2008). Nutritional anemias and the elderly. *Semin Hematol*. 45 (4): 225-43
84. Casale G, Bonora C, Migliavacca A, Zurita IE, de Nicola P (1981). Serum ferritin and ageing. *Age Ageing*. 10 (2): 119-22
85. Cella D (1998). Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol*. 26 (3 Suppl 7): 43-6
86. Cerami A, Brines M, Ghezzi P, Cerami CJ (2001). Effects of epoetin alfa on the central nervous system. *Semin Oncol*. 28 (2 Suppl 8): 66-70
87. Cerami A, Brines M, Ghezzi P, Cerami C, Itri LM (2002). Neuroprotective properties of epoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant*. 17 Suppl 1: 8-12
88. Cerretelli P (1992). Muscle energetics and ultrastructure in chronic hypoxia. *Respiration*. 59 Suppl 2: 24-9
89. Cesari M, Penninx BW, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, Atkinson H, Onder G, Pahor M, Ferrucci L (2004). Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 59 (3): 249-54

90. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, Guralnik JM, Ferrucci L (2004). Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59 (3): 242-8
91. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Penninx BW, Bartali B, Russo R, Cherubini A, Woodman R, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L (2005). Bone density and hemoglobin levels in older persons: results from the InCHIANTI study. *Osteoporos Int.* 16 (6): 691-9
92. Chalmers KA, Knuiman MW, Divitini ML, Bruce DG, Olynyk JK, Milward EA (2012). Long-term mortality risks associated with mild anemia in older persons: the Busselton Health Study. *Age Ageing.* 41 (6): 759-64
93. Chaves PH, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP (2002). Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 50 (7): 1257-64
94. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP (2004). What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc.* 52 (11): 1811-6
95. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, Woodman RC, Ferrucci L, Guralnik JM, Fried LP (2005). Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 60 (6): 729-35
96. Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Semba R, Fried LP (2006). Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc.* 54 (9): 1429-35
97. Chaves PH (2008). Functional outcomes of anemia in older adults. *Semin Hematol.* 45 (4): 255-60
98. Chen CC, Yen CJ, Dai YT, Wang C, Huang GH (2011). Prevalence of geriatric conditions: a hospital-wide survey of 455 geriatric inpatients in a tertiary medical center. *Arch Gerontol Geriatr.* 53 (1): 46-50
99. Chen HH, Yeh HL, Tsai SJ (2012). Associations of lower hemoglobin levels with depression, though not with cognitive performance, in healthy elderly men. *Psychiatry Clin Neurosci.* 66 (4): 367-9
100. Chen X, Wen W, Anstey KJ, Sachdev PS (2009). Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample. *Neurology.* 73 (4): 266-72
101. Chen Z, Thomson CA, Aickin M, Nicholas JS, Van Wyck D, Lewis CE, Cauley JA, Bassford T (2010). The relationship between incidence of fractures and anemia in older multiethnic women. *J Am Geriatr Soc.* 58 (12): 2337-44
102. Chernoff R (2014). *Geriatric nutrition.* 4th ed. Jones & Bartlett Learning: Burlington
103. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS (2007). Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med.* 147 (3): 156-64

104. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H, Sherliker P, Birks J, Whitlock G, Breeze E, Scott JM (2004). Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing*. 33 (1): 34-41
105. Clavé P, de Kraa M, Arreola V, Girvent M, Farré R, Palomera E, Serra-Prat M (2006). The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther*. 24 (9): 1385-94
106. Coban E, Timuragaoglu A, Meriç M (2003). Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol*. 110 (1): 25-8
107. Cohen HJ, Pieper CF, Harris T, Rao KM, Currie MS (1997). The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 52 (4): M201-8
108. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, Carnes M, Hamdy RC, Hsieh F, Phibbs C, Courtney D, Lyles KW, May C, McMurtry C, Pennypacker L, Smith DM, Ainslie N, Hornick T, Brodtkin K, Lavori P (2002). A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med*. 346 (12): 905-12
109. Cohen HJ (2003). Anemia in the elderly: Clinical impact and practical diagnosis. *J Am Geriatr Soc*. 51 (3 Suppl): S1
110. Cohen RS, Karlin P, Yushak M, Mancini D, Maurer MS (2010). The effect of erythropoietin on exercise capacity, left ventricular remodeling, pressure-volume relationships, and quality of life in older patients with anemia and heart failure with preserved ejection fraction. *Congest Heart Fail*. 16 (3): 96-103
111. Colcombe S, Kramer AF (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 14 (2): 125-30
112. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V (1988). The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud*. 10 (2): 61-3
113. Conjard A, Ferrier B, Martin M, Caillette A, Carrier H, Baverel G (1995). Effects of chronic renal failure on enzymes of energy metabolism in individual human muscle fibers. *J Am Soc Nephrol*. 6 (1): 68-74
114. Connor DJ, Seward JD, Bauer JA, Golden KS, Salmon DP (2005). Performance of three clock scoring systems across different ranges of dementia severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 19 (3): 119-27
115. Cook WL, Jassal SV (2008). Functional dependencies among the elderly on hemodialysis. *Kidney Int*. 73 (11): 1289-95
116. Cook WL (2009). The intersections of geriatrics and chronic kidney disease: frailty and disability among older adults with kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 16 (6): 420-9
117. Cooper C (1997). The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*. 103 (2A): 12S-17S

118. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS (2003). Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 41 (1): 1-12
119. Covinsky KE, Justice AC, Rosenthal GE, Palmer RM, Landefeld CS (1997). Measuring prognosis and case mix in hospitalized elders. The importance of functional status. *J Gen Intern Med.* 12 (4): 203-8
120. Covinsky KE, Palmer RM, Fortinsky RH, Counsell SR, Stewart AL, Kresevic D, Burant CJ, Landefeld CS (2003). Loss of independence in activities of daily living in older adults hospitalized with medical illnesses: increased vulnerability with age. *J Am Geriatr Soc.* 51 (4): 451-8
121. Creditor MC (1993). Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med.* 118 (3): 219-23
122. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR (2006). Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 107 (10): 3841-6
123. Cullis JO (2011). Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol.* 154 (3): 289-300
124. Cumming RG, Mitchell P, Craig JC, Knight JF (2004). Renal impairment and anaemia in a population-based study of older people. *Intern Med J.* 34 (1-2): 20-3
125. Cumming TB, Marshal RS, Lazar RM (2013). Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke.* 8 (1): 38-45
126. Daniels SK, McAdam CP, Brailey K, Foundas AL (1997). Clinical assessment of swallowing and prediction of dysphagia severity. *Am J Speech Lang Pathol.* 6: 17-24
127. de la Torre JC (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke.* 33 (4): 1152-62
128. Deal JA, Carlson MC, Xue QL, Fried LP, Chaves PH (2009). Anemia and 9-year domain-specific cognitive decline in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc.* 57 (9): 1604-11
129. DemenzNetz Aachen e.V. Testverfahren für den Einsatz in der Arztpraxis: Barthel-Index <http://www.demenznetz-aachen.de/assets/dokumente/MMST.pdf> (Zuletzt abgerufen am 24.11.2013)
130. DemenzNetz Aachen e.V. Testverfahren für den Einsatz in der Arztpraxis: Mini-Mental Status Test <http://www.demenznetz-aachen.de/assets/dokumente/MMST.pdf> (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
131. DemenzNetz Aachen e.V. Testverfahren für den Einsatz in der Arztpraxis: Uhrentest <http://www.demenznetz-aachen.de/assets/dokumente/Uhrentest.pdf> (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
132. den Elzen WP, Willems JM, Westendorp RG, de Craen AJ, Assendelft WJ, Gusseklo J (2009). Effect of anemia and comorbidity on functional status and mortality in old age: results from the Leiden 85-plus Study. *CMAJ.* 181 (3-4): 151-7

133. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ (2006): Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 119 (4): 327-34
134. Depalma G, Xu H, Covinsky KE, Craig BA, Stallard E, Thomas J 3rd, Sands LP (2013). Hospital readmission among older adults who return home with unmet need for ADL disability. *Gerontologist.* 53 (3): 454-61
135. DESTATIS Statistisches Bundesamt (2009). Bevölkerung Deutschland bis 2060 – 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile)  
(Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
136. DESTATIS Statistisches Bundesamt (2010). Demografischer Wandel in Deutschland – Heft 1 – Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklung im Bund und in den Ländern  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungsHaushaltentwicklung5871101119004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungsHaushaltentwicklung5871101119004.pdf?__blob=publicationFile) (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
137. DESTATIS Statistisches Bundesamt (2010). Demografischer Wandel in Deutschland – Heft 2 – Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/KrankenausbehandlungPflegebeduerftige5871102109004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/KrankenausbehandlungPflegebeduerftige5871102109004.pdf?__blob=publicationFile)  
(Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
138. Dewulf G, Gouin I, Pautas E, Gaussem P, Chaïbi P, Andreux JP, Siguret V (2004). Myelodysplastic syndromes diagnosed in a geriatric hospital: morphological profile in 100 patients. *Ann Biol Clin (Paris).* 62 (2): 197-202
139. Dharmarajan TS, Avula S, Norkus EP (2006). Anemia increases risk for falls in hospitalized older adults: an evaluation of falls in 362 hospitalized, ambulatory, long-term care, and community patients. *J Am Med Dir Assoc.* 7 (5): 287-93
140. Dharmarajan TS, Pankratov A, Morris E, Qurashi S, Law G, Phillips S, Jaspal P, Donepudi I, Norkus EP (2008). Anemia: its impact on hospitalizations and length of hospital stay in nursing home and community older adults. *J Am Med Dir.* 9 (5): 354-9
141. Dodd SL, Powers SK, Brooks E, Crawford MP (1985). Effects of reduced O<sub>2</sub> delivery with anemia, hypoxia, or ischemia on peak VO<sub>2</sub> and force in skeletal muscle. *J Appl Physiol.* 74 (1): 186-91
142. Dong X, Mendes de Leon C, Artz A, Tang Y, Shah R, Evans D (2008). A population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 63 (8): 873-8
143. Doni L, Perin A, Manzione L, Gebbia V, Mattioli R, Speranza GB, Latini L, Iop A, Bertetto O, Ferrà F, Pugliese P, Tralongo P, Zaniboni A, Di Costanzo F (2011). The impact of anemia on quality of life and hospitalisation in elderly cancer patients undergoing chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 77 (1): 70-7

144. Drewnowski A, Shultz JM (2001). Impact of aging on eating behaviours, food choices, and health status. *J Nutr Health Aging*. 5 (2): 75-9
145. Dumble M, Moore L, Chambers SM, Geiger H, Van Zant G, Goodell MA, Donehower LA (2007). The impact of altered p53 dosage on hematopoietic stem cell dynamics during aging. *Blood*. 109 (4): 1736-42
146. Eisenstaedt R, Penninx BW, Wodman RC (2006). Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev*. 20 (4): 213-26
147. Elbaz A, Ripert M, Tavernier B, Février B, Zureik M, Gariépy J, Alperovitch A, Tzourio C (2005). Common carotid artery intima-media thickness, carotid plaques, and walking speed. *Stroke*. 36 (10): 2198-202
148. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA (2009). Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant*. 24 (8): 2446-52
149. Ellegala DB, Alden TD, Couture DE, Vance ML, Maartens NF, Laws ER Jr (2003). Anemia, testosterone, and pituitary adenoma in men. *J Neurosurg*. 98 (5): 974-7
150. Ellis G, Whitehead MA., O'Neill D, Langhorne P, Robinson D (2011). Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 7
151. Endres HG, Wedding U, Pittrow D, Thiem U, Trampisch HJ, Diehm C (2009). Prevalence of anemia in elderly patients in primary care: impact on 5-year mortality risk and differences between men and women. *Curr Med Res Opin*. 25 (5): 1143-58
152. Ershler WB, Keller ET (2000). Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 51: 245-70
153. Ershler WB, Artz AS, Kandahari MM (2001). Recombinant erythropoietin treatment of anemia in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 49 (10): 1396-7
154. Ershler WB (2003). Biological interactions of aging and anemia: a focus on cytokines. *J Am Geriatr Soc*. 51 (3 Suppl): S18-21
155. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J, Taub DD, Brant LJ, Ferrucci L, Longo DL (2005). Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc*. 53 (8): 1360-5
156. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R (2005). Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health*. 8 (6): 629-38
157. Ershler WB (2008). Treatment of late-life anemia. In: Balducci L, Ershler W, de Gaetano G. *Blood Disorders in the Elderly*. 1st ed. Cambridge. Cambridge University Press, p. 214-222
158. Eschbach JW (1990). The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int*. 35 (1): 134-48
159. Espinoza S, Walston JD (2005). Frailty in older adults: insights and interventions. *Cleve Clin J Med*. 72 (12): 1105-12
160. Esteban-Santillan C, Praditsuwan R, Ueda H, Geldmacher DS (1998). Clock drawing test in very mild Alzheimer's Disease. *J Am Geriatr Soc*. 46: 1266-1269

161. Etgen T, Sander D, Chonchol M, Briesenick C, Poppert H, Förstl H, Bickel H (2009). Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant.* 24 (10): 3144-50
162. Evans WJ (2002). Physical function in men and women with cancer. Effects of anemia and conditioning. *Oncology (Williston Park).* 16 (9 Suppl 10): 109-15
163. Evans WJ, Lambert CP (2007). Physiological basis of fatigue. *Am J Phys Med Rehabil.* 86 (1 Suppl): S29-46
164. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW (2003). Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 107 (2): 223-5
165. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA (1992). Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood.* 79 (8): 1987-94
166. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Emir B, Mastey V, Subbiah P (2003). Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect on caregiver burden. *J Am Geriatr Soc.* 51 (6): 737-44
167. Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, Tracy RP, Corti MC, Cohen HJ, Penninx B, Pahor M, Wallace R, Havlik RJ (1999). Serum IL-6 level and the development of disability in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 47 (6): 639-46
168. Ferrucci L, Penninx BW, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, Leveille SG, Fried LP, Md JM (2002). Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels. *J Am Geriatr Soc.* 50 (12): 1947-54
169. Ferrucci L, Windham BG, Fried LP (2005). Frailty in older persons. *Genus.* 61 (1): 39-53
170. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, Guralnik JM, Longo DL (2005). The origins of age-related proinflammatory state. *Blood.* 105 (6): 2294-9
171. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, Chaves PH, Ershler WB, Longo DL (2005). Proinflammatory state and circulating erythropoietin level in persons with and without anemia. *Am J Med.* 118 (11): 1288
172. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, Valenti G, Ershler WB, Guralnik JM, Longo DL (2006). Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med.* 166 (13): 1380-8
173. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A, Ruggiero C, Ershler WB, Longo DL (2007). Unexplained anemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of proinflammatory markers. *Br J Haematol.* 136 (6): 849-55.
174. Ferrucci L, Balducci L (2008). Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. *Semin Hematol.* 45 (4): 242-9
175. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV, Sun K, Woddman RC, Andrews NC, Cotter RJ, Ganz T, Nemeth E, Longo DL (2010). Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood.* 115 (18): 3810-6

176. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE (1996). The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *28* (1): 53-61
177. Folstein MF, Folstein SE., McHugh PR (1975). „Mini-Mental-State“: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* *12*: 189-198
178. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (2001). Mini-Mental State Examination user's guide. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources
179. Fonseca R, Rajkumar SV, White WL, Tefferi A, Hoagland HC (1998). Anemia after orchiectomy. *Am J Hematol.* *59* (3): 230-3
180. Fortinsky RH, Covinsky KE, Palmer RM, Landefeld CS (1999). Effects of functional status changes before and during hospitalization on nursing home admission of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* *54* (10): M521-6
181. Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H (2008). Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. *Age Ageing.* *37* (2): 173-8
182. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* *908*: 244-54
183. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, Chertow GM, Green C, Ding J, Harris T, Newman AB (2006). Chronic kidney disease and functional limitation in older people: health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* *54* (5): 750-6
- 184(a). Fried LP, Guralnik JM (1997). Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc.* *45* (1): 92-100
184. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* *56* (3): M146-56
185. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* *59* (3): 255-63
186. Fries JF (1980). Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med.* *303*: 130-5
187. Ganz T (2003). Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* *102* (3): 783-88
188. Ganz T, Olbina G, Girelli D, Nemeth E, Westermann M (2008). Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood.* *112* (10): 4292-7
189. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC (1983). Iron status and anemia in the elderly: new findings and a review of previous studies. *J Am Geriatr Soc.* *31* (7): 389-99
190. Giagounidis A, Fenaux P, Mufti GJ, Muus P, Platzbecker U, Sanz G, Cripe L, Von Lilienfeld-Toal M, Wells RA (2008). Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol.* *87* (5): 345-52

- 191(a). Gill TM, Williams CS, Tinetti ME (1995). Assessing risk for the onset of functional dependence among older adults: the role of physical performance. *J Am Geriatr Soc.* 43 (6): 603-9
191. Gill TM, Williams CS, Richardson ED, Tinetti ME (1996). Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 51 (6): M283-8
192. Gill TM, Williams CS, Tinetti ME (1999). The combined effects of baseline vulnerability and acute hospital events on the development of functional dependence among community-living older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 54 (7): M377-83
193. Gill TM, Allore HG, Hardy SE, Guo Z (2006). The dynamic nature of mobility disability in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 54 (2): 248-54
194. Gill TM, Gahbauer EA, Allore HG, Han L (2006). Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med.* 166 (4): 418-23
195. Golden C, Espe-Pfeifer P, Wachslar-Felder J (2002). *Neuropsychological Interpretation of Objective Psychological Tests.* 1st ed. Springer: New York
196. Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK (2013). High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 61 (1): 67-73
197. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, MacDowell I (1997). Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet.* 349 (9068): 1793-6
198. Gregory SM, Parker B, Thompson PD (2012). Physical Activity, Cognitive Function, and Brain Health: What Is the Role of Exercise Training in Prevention of Dementia? *Brain Sci.* 2 (4): 684-708
199. Gresty MA, Golding JF (2009). Impact of vertigo and spatial disorientation on concurrent cognitive tasks. *Ann N Y Acad Sci.* 1164: 263-7
200. Grigsby J, Kaye K, Baxter J, Shetterly SM, Hamman RF (1998). Executive cognitive abilities and functional status among community-dwelling older persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 46 (5): 590-6
201. Gruenberg EM (1977). The failures of success. *Milbank Mem Fund Q Health Soc.* 55 (1): 3-24
202. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB (1995). Lower-extremity function in persons of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 332 (9): 556-61
203. Guralnik JM, Alexih L, Branch LG, Wiener JM (2002). Medical and long-term care costs when older persons become more dependent. *Am J Public Health.* 92 (8): 1244-5
204. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Wodman RC (2004). Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 104 (8): 2263-8
205. Guralnik JM, Ershler WB, Schrier SL, Picozzi VJ (2005). Anemia in the elderly: a public health crisis in hematology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 528-32

206. Hamer M, Molloy GJ (2009). Cross-sectional and longitudinal associations between anemia and depressive symptoms in the English Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc.* 57 (5): 948-9
207. Hamerman D (1999). Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med.* 130 (11): 945-50
208. Hanada T, Yoshimura A (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 13 (4-5): 413-21
209. Hanninen T, Koivisto K, Reinikainen KJ, Helkala EL, Soininen H, Mykkänen L, Laakso M, Riekkinen PJ (1996). Prevalence of ageing-associated cognitive decline in an elderly population. *Age Ageing.* 25 (3): 201-5
210. Hardy SE, Dubin JA, Holford TR, Gill TM (2005). Transitions between states of disability and independence among older persons. *Am J Epidemiol.* 161 (6): 575-84
211. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH (2007). Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol.* 82 (11): 996-1000
212. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH Jr, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R (1999). Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 106 (5): 506-12
213. Hartmann EL, Kitzman D, Rocco M, Leng X, Klepin H, Gordon M, Rejeski J, Berry M, Kritchevsky S (2009). Physical function in older candidates for renal transplantation: an impaired population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 4 (3): 588-94
214. Harwood DM, Hope T, Jacoby R (1997). Cognitive impairment in medical inpatients. I: Screening for dementia – is history better than mental state? *Age Ageing.* 26 (1): 31-5
215. Hasselblatt M, Ehrenreich H, Sirén AL (2006). The brain erythropoietin system and its potential for therapeutic exploitation in brain disease. *J Neurosurg Anesthesiol.* 18 (2): 132-8
216. Hatfield CF, Dudas RB, Dening T (2009). Diagnostic tools for dementia. *Maturitas.* 63 (3): 181-5
217. Heaney ML, Golde DW (1999). Myelodysplasia. *N Engl J Med.* 340 (21): 1649-60
218. Heinik J, Solomesh I, Raikher B, Lin R (2002). Can clock drawing help to differentiate between dementia of the Alzheimer's type and vascular dementia? A preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 17 (8): 699-703
219. Herndorn JG, Helmick CG, Sattin RW, Stevens JA, DeVito C, Wingo PA (1997). Chronic medical conditions and risks of fall injury events at home in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 45 (6): 739-43
220. Herold G und Mitarbeiter (2012): *Innere Medizin.* Gerd Herold: Köln
221. Hinderling PH (1997). Red blood cells: a neglected compartment in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacol Rev.* 49 (3): 279-95
222. Hiramoto JS, Katz R, Peralta CA, Ix JH, Fried L, Cushman M, Siscovick D, Palmas W, Samak M, Shlipak MG (2012). Inflammation and coagulation markers and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 60 (2): 225-32

223. Hirsch CH, Sommers L, Olsen A, Mullen L, Winograd CH (1990). The natural history of functional morbidity in hospitalized older persons. *J Am Geriatr Soc.* 38 (12): 1296-303
224. Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S, Ferrucci L, Metti AL, Patel KV, Yaffe K (2013). Anemia and risk of dementia in older adults: findings from the Health ABC study. *Neurology.* 81 (6): 528-33
225. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J (2002). Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 39 (11): 1780-6
226. Howden CW (2000). Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 30 (1): 29-33
227. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan CG (2002). Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 13 (2): 504-10
228. Iadecola C, Gorelick PB (2003). Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke.* 34 (2): 335-7
229. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM (2002). Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 57 (12): M772-7
230. Ikizler TA (2008). Nutrition, inflammation and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 17 (2): 162-7
231. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MM (2008). Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke.* 39 (1): 55-61
232. Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto MR, Baggio MB, Jimenez G, Bizzotto MG, Enzi G (1994). Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people living at home: some results of an Italian multicentric study. *Aging (Milano).* 6 (2): 81-9
233. Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT, Hughes JS, Horwitz RI, Concato J (1998). Importance of functional measure in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA.* 279 (15): 1187-93
234. Inouye SK (2006). Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 354 (11): 1157-65
235. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA (2007). Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 55 (5): 780-91
236. Inzitari M, Studenski S, Rosano C, Zakai NA, Longstreth WT Jr, Cushman M, Newman AB (2008). Anemia is associated with the progression of white matter disease in older adults with high blood pressure: the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc.* 56 (10): 1867-72
237. Ishine M, Wada T, Akamatsu K, Cruz MR, Sakagami T, Kita T, Matsubayashi K, Okumiya K (2005). No positive correlation between anemia and disability in older people in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 53 (4): 733-4
238. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL (1999). The definition of anemia in older persons. *JAMA.* 281 (18): 1714-7

239. Johansen KL, Chertow GM, Jin C, Kutner NG (2007). Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 18 (11): 2960-7
240. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA (1992). Prevalence and causes of anemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology.* 38 (1-2): 111-7
241. Joosten E, Ghesquiere B, Linthoudt H, Krekelberghs F, Dejaeger E, Boonen S, Flamaing J, Pelemans W, Hiele M, Gevers AM (1999). Upper and lower gastrointestinal evaluation of elderly inpatients who are iron deficient. *Am J Med.* 107 (1): 24-9
242. Joosten E, Lemiengre J, Nelis T, Verbeke G, Milisen K (2006). Is anaemia a risk factor for delirium in an acute geriatric population? *Gerontology.* 52 (6): 382-5
243. Juby A, Tench S, Baker V (2002). The value of clock drawing in identifying executive cognitive dysfunction in people with a normal Mini-Mental State Examination score. *CMAJ.* 167 (8): 859-64
244. Kalache A, Aboderin I, Hoskins I (2002). Compression of morbidity and active ageing: key priorities for public health policy in the 21st century. *Bull World Health Organ.* 80: 243-4
245. Kalaria RN, Ballard C (1999). Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 13 Suppl 3: S115-23
246. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma S, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD (2003). Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol.* 91 (7): 888-91
247. Kanapuru B, Artz AS, Ershler WB (2007). Erythropoietin Deficiency and Late-Life Anemia. In: Balducucci L, Ershler WB, Bennett JM (ed). *Anemia in the Elderly.* 1st ed. New York: Springer, p. 115-127
248. Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I (2004). Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia.* 19 (4): 266-71
249. Keller CR, Odden MC, Fried LF, Newman AB, Angleman S, Green CA, Cummings SR, Harris TB, Shlipak MG (2007). Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int.* 71 (3): 239-44
250. Keller ET, Chang C, Ershler WB (1996). Inhibition of NFkappaB through maintenance of IkappaBalpha levels contributes to dihydrotestosterone-mediated repression of the interleukin-6 promoter. *J Biol Chem.* 271 (42): 26267-75
251. Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW (2007). Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem.* 53 (4): 620-8
252. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich M, Judge JO (2003). Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 58 (5): M436-40

253. Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N (2001). Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *J Am Geriatr Soc.* 49 (9): 1226-8
254. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD (2013). Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 24 (3): 337-51
255. Knight K, Wade S, Balducci L (2004). Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review. *Am J Med.* 116 Suppl 7A: 11S-26S
256. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM (2003). The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med.* 114 (2): 112-9
257. Kosiborod M, Krumholz HM, Jones PG, Pitt B, Spertus JA (2008). The relationship between anemia, change in hematocrit over time and change in health status in patients with heart failure after myocardial infarction. *J Card Fail.* 14 (1): 27-34
258. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A (1999): Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature.* 400 (6743): 418-9
259. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, Satterfield S, Ayonayon H, Yaffe K (2005). Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* 16 (7): 2127-33
260. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, Messé SR, Sehgal AR, Kusek J, DeSalvo KB, Cornish-Zirker D, Cohan J, Seliger SL, Chertow GM, Go AS (2011). Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6 (2): 248-56
261. Lakhan P, Jones M, Wilson A, Courtney M, Hirdes J, Gray LC (2011). A prospective cohort study of geriatric syndromes among older medical patients admitted to acute care hospitals. *J Am Geriatr Soc.* 59 (11): 2001-8
262. Lam LCW, Chiu HFK, Ng KO, Chan C, Chan WF, Li SW, Wong M (1998). Clock-face drawing, reading and setting test in the screening of dementia in Chinese elderly adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 53 (6): P353-357
263. Landefeld CS, Palmer RM, Kresevic DM, Fortinsky RH, Kowal J (1995). A randomized trial of care in a hospital medical unit especially designed to improve the functional outcomes of acutely ill older patients. *N Engl J Med.* 332 (20): 1338-44
264. Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, Onder G (2007). Anemia status, hemoglobin concentrations, and mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc.* 8 (5): 322-7
265. Launer LJ (2002). Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Res Rev.* 1 (1): 61-77
266. Lawrence VA, Silverstein JH, Cornell JE, Pederson T, Noveck H, Carson JL (2003). Higher Hb level is associated with better early functional recovery after hip fracture repair. *Transfusion.* 43 (12): 1717-22

267. Leder SB, Suiter DM (2009). An epidemiologic study on aging and dysphagia in the acute care hospitalized population: 2000-2007. *Gerontology*. 55 (6): 714-8
268. Lee A, Sitoh YY, Lieu PK, Phua SY, Chin JJ (1999). Swallowing impairment and feeding dependency in the hospitalised elderly. *Ann Acad Med Singapore*. 28 (3): 371-6
269. Lee JJ, Chin HJ, Byun MS, Choe JY, Park JH, Lee SB, Choi EA, Chae DW, Kim KW (2011). Impaired frontal executive function and predialytic chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 59 (9): 1628-35
270. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK (2004). Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 44 (3): 541-6
271. Lee PG, Cigolle C, Blaum C (2009). The co-occurrence of chronic diseases and geriatric syndromes: the health and retirement study. *J Am Geriatr Soc*. 57 (3): 511-6
272. Lefebvre P, Duh MS, Buteau S, Bookhart B, Mody SH (2006). Medical costs of untreated anemia in elderly patients with predialysis chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 17 (12): 3497-502
273. Leikis MJ, McKenna MJ, Petersen AC, Kent AB, Murphy KT, Leppik JA, Gong X, McMahon LP (2006). Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 (3): 488-95
274. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J (2002). Serum interleukin-6 and haemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 50 (7): 1268-71
275. Lewis BS, Karkabi B, Jaffe R, Yuval R, Flugelman MY, Halon DA (2005). Anaemia and heart failure: statement of the problem. *Nephrol Dial Transplant*. 20 Suppl 7: vii3-6
276. Li G, Ma R, Huang C, Tang Q, Fu Q, Liu H, Hu B, Xiang J (2008). Protective effect of erythropoietin on beta-amyloid-induced PC12 cell death through antioxidant mechanisms. *Neurosci Lett*. 442 (2): 143-7
277. Liao S, Ferrell BA (2000). Fatigue in an older population. *J Am Geriatr Soc*. 48 (4): 426-30
278. Lin RJ, Evans AT, Chused AE, Unterbrink ME (2013). Anemia in general medical inpatients prolongs length of stay and increases 30-day unplanned readmission rate. *South Med J*. 106 (5): 316-20
279. Lin LC, Wu SC, Chen HS, Wang TG, Chen MY (2002). Prevalence of impaired swallowing in institutionalized older people in taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 50 (6): 1118-23
280. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH (1994). Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr*. 60 (1): 2-11
281. Lindenberger EC, Landefeld CS, Sands LP, Counsell SR, Fortinsky RH, Palmer RM, Kresevic DM, Covinsky KE (2003). Unsteadiness reported by older hospitalized patients predicts functional decline. *J Am Geriatr Soc*. 51 (5): 621-6
282. Lipschitz DA, Mitchell CO, Thompson C (1981). The anemia of senescence. *Am J Hematol*. 11 (1). 47-54

283. Lipschitz DA, Udupa KB, Milton KY, Thompsen CO (1984). Effect of age on hematopoiesis in man. *Blood*. 63 (3): 502-9
284. Lipsitz LA (2002). Dynamics of stability: the physiologic basis of functional health and frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 57 (3): B115-25
285. Lo D, Chiu E, Jassal SV (2008). A prospective pilot study to measure changes in functional status associated with hospitalization in elderly dialysis-dependent patients. *Am J Kidney Dis*. 52 (2): 956-61
286. Looi JC, Sachdev PS (1999). Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 53 (4): 670-9
287. Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, Tallone MV, Detoma P, Giacomini A, Clerico M, Tempia P, Guala A (2008). Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the "Health and Anemia" study. *PLoS One*. 3 (4): e1929
288. Luchsinger JA (2012). Type 2 diabetes and cognitive impairment: linking mechanisms. *J Alzheimers Dis*. 30 Suppl 2: S185-98
289. Macciò A, Madeddu C (2012). Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia*. 563251
290. Madan P, Kalra OP, Agarwal S, Tandon OP (2007). Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 22 (2): 440-4
291. Madero M, Gul A, Sarnak MJ (2008). Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 21 (1): 29-37
292. Mador MJ, Bozkanat E (2001). Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2 (4): 216-24
293. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L (2006). Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 61 (6): 575-84
294. Mahlkecht P, Kiechl S, Bloem BR, Willeit J, Scherfler C, Gasperi A, Rungger G, Poewe W, Seppi K (2013). Prevalence and burden of gait disorders in elderly men and women aged 60-97 years: a population-based study. *PloS One*. 8 (7): e69627
295. Mahoney, FI, Barthel, D (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*. 14 (2): 56-61
296. Maiese K, Li F, Chong ZZ (2005). New avenues of exploration for erythropoietin. *JAMA*. 293 (1): 90-5
297. Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB (2008). Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol*. 45 (4): 250-4
298. Malgor LA, Valsecia M, Vergés E, De Markowsky EE (1998). Blockade of the in vitro effects of testosterone and erythropoietin on Cfu-E and Bfu-E proliferation by pretreatment of the donor rats with cyproterone and flutamide. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 48 (2): 99-105

299. Mancuso A, Migliorino M, De Santis S, Saponiero A, De Marinis F (2006). Correlation between anemia and functional/cognitive capacity in elderly lung cancer patients treated with chemotherapy. *Ann Oncol.* 17 (1): 146-50
300. Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Onder G, Pedone C, Woodman RC, Fellin R, Pahor M (2006). Anemia, physical disability, and survival in older patients with heart failure. *J Card Fail.* 12 (7): 533-9
301. Maraldi C, Volpato S, Cesari M, Cavalieri M, Onder G, Mangani I, Woodman RC, Fellin R, Pahor M (2006). Anemia and recovery from disability in activities of daily living in hospitalized older persons. *J Am Geriatr Soc.* 54 (4): 632-6
302. Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH (1998). The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med.* 105 (5): 380-4
303. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, Carr CR, Harper R, Schweitzer SV, Nissenson AR (1991). rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int.* 39 (1): 155-63
304. Martins IP, Gil-Gouveia R, Silva C, Maruta C, Oliveira AG (2012). Migraine, headaches, and cognition. *Headache.* 52 (10): 1471-82
305. Massa E, Madeddu C, Lusso MR, Gramignano G, Mantovani G (2006). Evaluation of the effectiveness of treatment with erythropoietin on anemia, cognitive functioning and functions studied by comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients with anemia related to cancer chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 57 (2): 175-82
306. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB (1990). Inhibition of human colony-forming-unit erythroid by tumor necrosis factor requires accessory cells. *J Clin Invest.* 86 (2): 538-41
307. Means RT Jr, Dessypris EN, Krantz SB (1992). Inhibition of human colony-forming units erythroid by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. *J Cell Physiol.* 150 (1): 59-64
308. Menant JC, Wong A, Sturnieks DL, Close JC, Delbaere K, Sachdev PS, Brodaty H, Lord SR (2013). Pain and anxiety mediate the relationship between dizziness and falls in older people. *J Am Geriatr Soc.* 61 (3): 423-8
309. Merchant AA, Roy CN (2012). Not so benign haematology: anemia of the elderly. *Br J Haematol.* 156 (2): 173-5
310. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM (2000). Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant.* 15 Suppl 3: 14-8
311. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL (1990). Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med.* 322 (24): 1689-92
312. Milward EA, Grayson DA, Creasey H, Janu MR, Brooks WS, Broe GA (1999). Evidence for association of anaemia with vascular dementia. *Neuroreport.* 10 (11): 2377-81
313. Mitch WE, Goldberg AL (1996). Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med.* 335 (25): 1897-905

314. Mitlyng BL, Singh JA, Furne JK, Ruddy J, Levitt MD (2006). Use of carbon monoxide measurements to assess erythrocyte survival in subjects with chronic disease. *Am J Hematol.* 81 (6): 432-8
315. Mitrache C, Passweg JR, Libura J, Petrikos L, Seiler WO, Gratwohl A, Stähelin HB, Tichelli A (2001). Anemia: an indicator for malnutrition in the elderly. *Ann Hematol.* 80 (5): 295-8
316. Moldawer LL, Copeland EM 3rd (1997). Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options. *Cancer.* 79 (9): 1828-39
317. Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, Lucke J, Stott DJ, Ford I, Jukema JW, Westendorp RG, de Craen AJ (2013). Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study. *J Intern Med.* 274 (1): 77-85
318. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D (2012). Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr.* 24 (4): 541-56
319. Moore KL, Boscardin WJ, Steinman MA, Schwartz JB (2012). Age and sex variation in prevalence of chronic medical conditions in older residents of U.S. nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 60 (4): 756-64
320. Morley JE, Perry HM 3rd, Miller DK (2002). Editorial: Something about frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 57 (11): M698-704
321. Moritz DJ, Kasl SV, Berkman LF (1995). Cognitive functioning and incidence of limitations in activities of daily living in an elderly community sample. *Am J Epidemiol.* 141 (1): 41-9
322. Moscinski LC (2004). Hematopoiesis and aging. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M (ed). *Comprehensive Geriatric Oncology.* 2nd ed. London: Taylor & Francis, p. 427-441
323. Morley JE, Perry HM 3rd, Miller DK (2002). Editorial: Something about frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 57 (11): M698-704
324. Morley JE, Kim MJ, Haren MT (2005): Frailty and hormones. *Rev Endocr Metab Disord.* 6 (2): 101-8
- 325(a). Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, Hochhalter HK, Miller WA, Li Q, Zaun D, Collins AJ, Kane R, Foley RN (2007). Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidn Dis.* 50 (2): 270-8
325. Nagaya M, Sumi Y (2002). Reaction time in the submental muscles of normal older people. *J Am Geriatr Soc.* 50 (5): 975-6
326. Nair B, O’Dea I, Lim L, Thakkinstian A (2000). Prevalence of “geriatric syndromes” in a tertiary hospital. *Australas J Ageing.* 19 (2): 81-84
327. Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Zmuda MD, Houck PR, Reynolds CF 3rd (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med.* 30 (3): 679-91
328. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T (2003). Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 101 (7): 2461-3

329. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T (2004). IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 113 (9): 1271-6
330. Nemeth E, Ganz T (2009). The Role of Heparin in Iron Metabolism. *ActaHaematol.* 122 (2-3): 78-86)
331. Ng TP, Feng L, Niti M, Yap KB (2008). Albumin, haemoglobin, BMI and cognitive performance in older adults. *Age Ageing.* 37 (4): 423-9
332. Nissenson AR, Goodnough LT, Dubois RW (2003). Anemia: not just an innocent bystander? *Arch Intern Med.* 163 (12): 1400-4
333. Nissenson AR, Wade S, Goodnough LT, Knight K, Dubois RW (2005). Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm.* 11 (7): 565-74
334. Njegovan V, Hing MM, Mitchell SL, Molnar FJ (2001). The hierarchy of functional loss associated with cognitive decline in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 56 (10): M638-43
335. Norris RJ (1992). Medical costs of osteoporosis. *Bone.* 13 Suppl 2: S11-6
336. Nybo H, Petersen HC, Gaist D, Jeune B, Andersen K, McGue M, Vaupel JW, Christensen K (2003). Predictors of mortality in 2,249 nonagenarians – the Danish 1905-Cohort Survey. *J Am Geriatr Soc.* 51 (10): 1365-73
337. Odden MC, Whooley MA, Shlipak MG (2004). Association of chronic kidney disease and anemia with physical capacity: the heart and soul study. *J Am Soc Nephrol.* 15 (11): 2908-15
338. Olsen NV (2003). Central nervous system frontiers for the use of erythropoietin. *Clin Infect Dis.* 37 Suppl 4: S323-30
339. Onder G, Penninx BW, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B, Gori AM, Pahor M, Ferrucci L (2005). Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 60 (9): 1168-72
340. Onem Y, Terekeci H, Kucukardali Y, Sahan B, Solmazgöl E, Senol MG, Nalbant S, Sayan O, Top C, Oktenli C (2010). Albumin, hemoglobin, body mass index, cognitive and functional performance in elderly persons living in nursing homes. *Arch Gerontol Geriatr.* 50 (1): 56-9
341. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L (2005). Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 26 (21): 2232-7
342. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA, Savin M, Jones M, Royall D, George M, Von Hoff D (2005). Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer.* 5 (6): 439-46
343. Osterweil D, Martin M, Syndulko K (1995). Predictors of skilled nursing placement in a multilevel long-term-care facility. *J Am Geriatr Soc.* 43 (2): 108-12
344. Pang WW, Schrier SL (2012). Anemia in the elderly. *Curr Opin Hematol.* 19 (3): 133-40

345. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD (2002). Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood*. 100 (2): 474-82
346. Park HL, O'Connell JE, Thomson RG (2003). A systematic review of cognitive decline in the general elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry*. 18 (12): 1121-34
347. Patel KV (2008). Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 45 (4): 210-7
348. Patel KV, Guralnik JM (2008). Epidemiology of anemia in older adults. In: Balducci L, Ershler W, de Gaetano G. *Blood Disorders in the Elderly*. 1st ed. Cambridge. Cambridge University Press, p. 11-20
349. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M (2003). Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med*. 115 (2): 104-10
350. Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, Guralnik JM, Ferrucci L (2004). Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength. *J Am Geriatr Soc*. 52 (5): 719-24
351. Penninx BW, Kritchevsky SB, Newman AB, Nicklas BJ, Simonsick EM, Rubin S, Nevitt M, Visser M, Harris T, Pahor M (2004). Inflammatory markers and incident mobility limitations in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 52 (7): 1105-13
352. Penninx BW, Pluijm SM, Lips P, Woodman R, Miedeman K, Guralnik JM, Deeg DJ (2005). Late-life anemia is associated with increased risks of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc*. 53 (12): 2106-11
353. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM (2006). Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 61 (5): 474-9
354. Penninx BW (2007). Anemia and Physical Health Decline in Old Age. In: Balducci L, Ershler WB, Bennett JM (ed). *Anemia in the Elderly*. 1st ed. New York: Springer, p. 129-140
355. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ (2011). Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood*. 117 (10): 2800-6
356. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenson AR (1999). Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis*. 33 (6): 1122-30
357. Pinto E, Peters R (2009). Literature Review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 27 (3): 201-13
358. Podsiadlo D, Richardson S (1991). The Timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 39: 142-148
359. Post JB, Jegede AB, Morin K, Spungen AM, Langhoff E, Sano M (2010). Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. *Nephron Clin Pract*. 116 (3): c247-55
360. Pressemeldung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (2013). Vorbild NRW: Krankenhausplan stellt Weichen für eine bessere Versorgung älterer Patienten.

- [http://www.dggeriatrie.de/images/stories/pdf/130802\\_PM\\_Krankenhausplan\\_NRW\\_2015.pdf](http://www.dggeriatrie.de/images/stories/pdf/130802_PM_Krankenhausplan_NRW_2015.pdf)  
(Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
361. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL (2011). Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis.* 46 (2): 159-65
  362. Pugh KG, Kiely DM, Milberg WP, Lipsitz LA (2003). Selective impairment of frontal-executive cognitive function in african americans with cardiovascular risk factors. *J Am Geriatr Soc.* 51 (10): 1439-44
  363. Ramel A, Jonsson PV, Bjornsson S, Thorsdottir I (2008). Anemia, nutritional status, and inflammation in hospitalized elderly. *Nutrition.* 24 (11-12): 1116-22
  364. Ranieri P, Rozzini R, Franzoni S, Barbisoni P, Trabucchi M (1998). Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res.* 24 (2): 169-79
  365. Reed BR, Jagust WJ, Seap JP (1989). Mental status as a predictor of daily function in progressive dementia. *Gerontologist.* 29 (6): 804-7
  366. Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, Sthoeger ZM (2002). Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 162 (4): 445-9
  367. Riva E, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A, Tallone MV, Detoma P, Giacomini A, Clerico M, Tempia P, Guala A, Fasolo G, Lucca U (2009). Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study. *Haematologica.* 94 (1): 22-8
  368. Robbins J, Hamilton JW, Lof GL, Kempster GB (1992). Oropharyngeal swallowing in normal adults of different ages. *103 (3): 823-9*
  369. Robbins J, Levine R, Wood J, Roecker EB, Luschei E (1995). Age effects on lingual pressure generation as a risk factor for dysphagia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 50 (5): M257-52
  370. Robbins J, Langmore S, Hind JA, Erlichman M (2002). Dysphagia research in the 21st century and beyond: proceedings from Dysphagia Experts Meeting, August 21, 2001. *J Rehabil Res Dev.* 39: 543-8
  371. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA (2013). Frailty and cognitive impairment – A review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev.* 12 (4): 840-851
  372. Robinson B, Artz AS, Culleton B, Critchlow C, Sciarra A, Audhya P (2007). Prevalence of anemia in the nursing home: contribution of chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 55 (10): 1566-70
  373. Rockey DC, Cello JP (1993). Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 329 (23). 1691-5
  374. Röhrig G, Schulz RJ (2012). Anemia in the elderly. Urgent need for guidelines. *Z Gerontol Geriatr.* 45 (3): 182-5
  375. Röhrig G, Schulz RJ (2013). Anemia in the elderly. *Z Gerontol Geriatr.* 46 (2): 167-74

376. Rofes L, Arreola V, Romea M, Palomera E, Almirall J, Cabré M, Serra-Prat M, Clavé P (2010). Pathophysiology of oropharyngeal dysphagia in the frail elderly. *Neurogastroenterol Motil.* 22 (8): 851-8
377. Román GC, Royall DR (1999). Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 13 Suppl 3: S69-80
378. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, Pantoni L, Chui HC (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol.* 1 (7): 426-36
379. Rosano C, Simonsick EM, Harris TB, Kritchevsky SB, Brach J, Visser M, Yaffe K, Newman AB (2005). Association between physical and cognitive function in healthy elderly: the health, aging and body composition study. *Neuroepidemiology.* 24 (1-2): 8-14
380. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, Ikin TA, Himmelfarb J, Katze LI, Kestenbaum B (2013). Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 24 (5): 822-30.
381. Ross SD, Fahrback K, Frame D, Scheye R, Connelly JE, Glaspy J (2003). The effect of anemia treatment on selected health-related quality-of-life domains: a systematic review. *Clin Ther.* 25 (6): 1786-805
382. Rossi DJ, Bryder D, Weissman IL (2007). Hematopoietic stem cell aging: mechanism and consequence. *Exp Gerontol.* 42 (5): 385-90
383. Rossi DJ, Jamieson CH, Weissman IL (2008). Stem cells and the pathway to aging and cancer. *Cell.* 132 (4): 681-96
384. Rosso AL, Eaton CB, Wallace R, Gold R, Stefanick ML, Ockene JK, Michael YL (2011). Combined impact of geriatric syndromes and cardiometabolic diseases on measures of functional impairment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 66 (3): 349-54
385. Rosso AL, Eaton CB, Wallace R, Gold R, Stefanick ML, Ockene JK, Curb JD, Michael YL (2013). Geriatric syndromes and incident disability in older women: results from the women's health initiative observational study. *J Am Geriatr Soc.* 61 (3): 371-9
386. Rost NS, Rahman RM, Biffi A, Smith EE, Kanakis A, Fitzpatrick K, Lima F, Worrall BB, Meschia JF, Brown RD Jr, Brott TG, Sorensen AG, Greenberg SM, Furie KL, Rosand J (2010). White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes. *Neurology.* 75 (19): 1670-7
387. Rothstein G (2003). Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 51 (3 Suppl): S22-6
388. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA (1998). Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 53 (1): M20-6
389. Roubenoff R (2003). Catabolism of aging: is it an inflammatory process? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 6 (3): 295-9

390. Roy N, Stemple J, Merrill RM, Thomas L (2007). Dysphagia in the elderly: preliminary evidence of prevalence, risk factors, and socioemotional effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 116 (11): 858-65
391. Rubenstein LZ, Josephson KR, Wieland GD, English PA, Sayre JA, Kane RL (1984). Effectiveness of a geriatric evaluation unit. A randomized clinical trial. *N Engl J Med.* 311(26): 1664–1670
392. Rubenstein LZ (2004). Joseph T. Freeman award lecture: comprehensive geriatric assessment: from miracle to reality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 59(5): 473–477
393. Runge M, Rehfeld G (1995). *Geriatrische Rehabilitation im Therapeutischen Team.* 1st ed. Stuttgart: Thieme
394. Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, Cohen HJ (1992). Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc.* 40 (5): 489-96
395. Salva A, Andrieu S, Fernandez E, Schiffrin EJ, Moulin J, Decarli B, Guigoz Y, Vellas B (2009). Health and nutritional promotion program for patients with dementia (NutriAlz Study): design and baseline data. *J Nutr Health Aging.* 13 (6): 529-37
396. Sánchez E, Vidán MT, Serra JA, Fernández-Avilés F, Bueno H (2011). Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older patients with acute cardiac diseases. *Heart.* 97 (19): 1602-6
397. Sauleda J, García-Palmer FJ, Tarraga S, Maimó A, Palou A, Agustí AG (2003). Skeletal muscle changes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Respir Med.* 97 (7): 804-10
398. Saxton J, Ratcliff G, Newman A, Belle S, Fried L, Yee J, Kuller L (2000). Cognitive test performance and presence of subclinical cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Neuroepidemiology.* 19 (6): 312-9
399. Scherder, E (2011). *Aging and Dementia: Neuropsychology, Motor Skills, and Pain.* 1st ed. VU University Press: Amsterdam
400. Schnelle J, Osterweil D, Globe D, Sciarra A, Audhya P, Barlev A (2009). Chronic kidney disease, anemia, and the association between chronic kidney disease-related anemia and activities of daily living in older nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 10 (2): 129-6
401. Schrier RW, Abraham WT (1999). Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 341 (8): 577-85
402. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller LH (2004). Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol.* 15 (7): 1904-11
403. Seliger SL, Longstreth WT Jr, Katz R, Manolio T, Fried LF, Shlipak M, Stehman-Breen CO, Newman A, Sarnak M, Gillen DL, Bleyer A, Siscovick DS (2005). Cystatin C and subclinical brain infarction. *J Am Soc Nephrol.* 16 (12): 3721-7

404. Semba RD, Ricks MO, Ferrucci L, Xue QL, Chaves P, Fried LP, Guralnik JM (2007). Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: the Women's Health and Aging Study I. *Aging Clin Exp Res.* 19 (4): 259-64
405. Serra-Prat M, Hinojosa G, López D, Juan M, Fabr e E, Voss DS, Calvo M, Marta V, Rib o L, Palomera E, Arreola V, Clav e P (2011). Prevalence of oropharyngeal dysphagia and impaired safety and efficacy of swallow in independently living older persons. *J Am Geriatr Soc.* 59 (1): 186-7
406. Serra-Prat M, Palomera M, Gomez C, Sar-Shalom D, Saiz A, Montoya JG, Navajas M, Palomera E, Clav e P (2012). Oropharyngeal dysphagia as a risk factor for malnutrition and lower respiratory tract infection in independently living older persons: a population-based prospective study. *Age Ageing.* 41 (3): 376-81
407. Shah RC, Wilson RS, Tang Y, Dong X, Murray A, Bennett DA (2009). Relation of hemoglobin to level of cognitive function in older persons. *Neuroepidemiology.* 32 (1): 40-6
408. Shah RC, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA (2011). Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis. *Neurology.* 77 (3): 219-26
409. Shah RC, Schneider JA, Leurgans S, Bennett DA (2012). Association of lower hemoglobin level and neuropathology in community-dwelling older persons. *J Alzheimers Dis.* 32 (2): 579-86
410. Shahidi NT (1973). Androgens and erythropoiesis. *N Engl J Med.* 289 (2): 72-80
411. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD (2004). Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J.* 25 (12): 1021-8
412. Shaw DW, Cook IJ, Gabb M, Holloway RH, Simula ME, Panagopoulos V, Dent J (1995). Influence of normal aging on oral-pharyngeal and upper esophageal sphincter function during swallowing. *Am J Physiol.* 268 (3 Pt 1): G389-96
413. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, Gersing K, Pieper C, Welsh-Bohmer K, Steffens DC, Doraiswamy PM (2006). Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry.* 60 (1): 58-65
414. Shinar, D, Gross, CR, Bronstein, KS, Licara-Gehr, EE, Eden, DT, Cabrera, AR, Fishman IG, Roth AA, Barwick JA, Kunitz SC (1987). Reliability of the Activities of Daily Living Scale and its use in telephone interview. *Arch Phys Med Rehabil.* 68: 723-728
415. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM (2002). Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int.* 62 (3): 997-1004
416. Shlipak MG, Fried LF, Crump C, Bleyer AJ, Manolio TA, Tracy RP, Furberg CD, Psaty BM (2003). Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. *Circulation.* 107 (1): 87-92

417. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, Song X, Siscovick D, Fried LP, Psaty BM, Newman AB (2004). The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 43 (5): 861-7
418. Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, Rifkin D, Sarnak MJ (2009). Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 20 (12): 2625-30
419. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA (1993). Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 8: 487-496
420. Shulman KI (2000). Clock-drawing: Is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry.* 15: 548-561
421. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M (2000). Predicting the probability of falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther.* 80 (9): 896-903
422. Shumway-Cook A, Ciol MA, Yorkston KM, Hoffman JM, Chan L (2005). Mobility limitations in the Medicare population: prevalence and sociodemographic and clinical correlates. *J Am Geriatr Soc.* 53 (7): 1217-21
423. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD (1989). Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 36 (2): 286-90
424. Silverberg DS, Iaina A, Wexler D, Blum M (2001). The pathological consequences of anaemia. *Clin Lab Haematol.* 23 (1): 1-6
425. Sleiman I, Rozzini R, Barbisoni P, Morandi A, Ricci A, Giordano A, Trabucchi M (2009). Functional trajectories during hospitalization: a prognostic sign for elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 64 (6): 659-63
426. Smith DL (2000). Anemia in the elderly. *Am Fam Physician.* 62: 1565-72
427. Smrzova J, Balla J, Bárány P (2005). Inflammation and resistance to erythropoiesis-stimulating agents – what do we know and what needs to be clarified? *Nephrol Dial Transplant.* 20 Suppl 8: viii 2-7
428. Song X, Mitnitski A, Rockwood K (2011). Nontraditional risk factors combine to predict Alzheimer disease and dementia. *Neurology.* 77 (3): 227-34
429. Sonnenblick M, Raveh D, Gratch L, Yinnon A (2007). Clinical and demographic characteristics of elderly patients hospitalised in an internal medicine department in Israel. *Int J Clin Pract.* 61 (2): 247-54
430. Steensma DP, Tefferi A (2007). Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc.* 82 (8): 958-66
431. Stenvinkel P (2001). The role of inflammation in the anemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 16 Suppl 7: 36-40
432. Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bombback AS, Brown WW, Burrows NR, Jurkowitz CT, McFarlane SI, Norris KC, Shlipak M, Whaley-Connell AT, Chen SC, Bakris GL, McCullough PA (2010). Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the

- United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 55 (3 Suppl 2): S23-33
433. Sullivan MD, Kempen GI, Van Sonderen E, Ormel J (2000). Models of health-related quality of life in a population of community-dwelling Dutch elderly. *Qual Life Res.* 9 (7): 801-10
434. Sun WH, Keller ET, Stebler BS, Ershler WB (1998). Estrogen inhibits phorbol ester-induced I kappa B alpha transcription and protein degradation. *Biochem Biophys Res Commun.* 244 (3): 691-5
435. Sun ZK, Yang HQ, Pan J, Zhen H, Wang ZQ, Chen SD, Ding JQ (2008). Protective effects of erythropoietin on tau phosphorylation induced by beta-amyloid. *J Neurosci Res.* 86 (13): 3018-27
436. Sura L, Madhavan A, Carnaby G, Crary MA (2012). Dysphagia in the elderly: management and nutritional considerations. *Clin Interv Aging.* 7: 287-98
437. Tabbarah M, Crimmins EM, Seeman TE (2002). The relationship between cognitive and physical performance: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 57 (4): M228-35
438. Terekeci HM, Kucukardali Y, Onem Y, Eriksi AA, Kucukardali B, Sahan B, Sayan O, Celik S, Gulec M, Sanisoglu YS, Nalbant S, Top C (2010). Relationship between anaemia and cognitive functions in elderly people. *Eur J Intern Med.* 21 (2): 87-90
439. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G, Nobili A, Tallone MV, Detoma P, Giacomini P, Clerico M, Tempia P, Savoia L, Fasolo G, Ponchio L, Della Porta MG, Riva E (2010). Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study. *Haematologica.* 95 (11): 1849-56
440. Thein M, Ershler WB, Artz AS, Tecson J, Robinson BE, Rothstein G, Liede A, Gylys-Colwell I, Lu ZJ, Robbins S (2009). Diminished quality of life and physical function in community-dwelling elderly with anemia. *Medicine (Baltimore).* 88 (2). 107-14
441. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G (2003). Unrecognized Anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care.* 26 (4): 1164-9
442. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT (1995). Shared risk factors for fall, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA.* 273 (17): 1348-53
443. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM (2000). Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med.* 132 (5): 337-44
444. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc.* 40 (9): 922-35
445. Umegaki H, Yanagawa M, Endo H (2011). Association of lower hemoglobin level with depressive mood in elderly women at high risk of requiring care. *Geriatr Gerontol Int.* 11 (3): 262-6
446. Urdangarin CF (2000). Comprehensive geriatric assessment and management. In: Kane RL, Kane RA. *Assessing older persons.* 1st ed. New York: Oxford University Press, p. 384-405

447. U.S. Food and Drug Administration (2013). Information on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp) <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109375.htm> (Zuletzt abgerufen am 12.0.2013)
448. Van Puyvelde K, Cytryn E, Mets T, Beyer I (2009). Anemia in the elderly. *Acta Clin Belg.* 64 (4): 292-302
449. Vanasse GJ, Berliner N (2010). Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2010: 271-5
450. Verghese J, LeValley A, Hall CB, Katz MJ, Ambrose AF, Lipton RB (2006). Epidemiology of gait disorders in community-residing older adults. *J Am Geriatr Soc.* 54 (2): 255-61
451. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Werner MH, Harris TB (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA.* 282 (22): 2131-5
452. Vivanti A, Ward N, Haines T (2011). Nutritional status and associations with falls, balance, mobility and functionality during hospital admission. *J Nutr Health Aging.* 15 (5): 388-91
453. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ (2005). Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 16 (11): 3403-10
454. Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, Palmieri E, Fellin R (2001). The inverse association between age and cholesterol level among older patients: the role of poor health status. *Gerontology.* 47 (1): 36-45
455. Volpato S, Onder G, Cavalieri M, Guerra G, Sioulis F, Maraldi C, Zuliani G, Fellin R (2007). Characteristics of nondisabled older patients developing new disability associated with medical illnesses and hospitalization. *J Gen Intern Med.* 22 (5): 668-74
456. Waalen J, von Löhneysen K, Lee P, Xu X, Friedman JS (2011). Erythropoietin, GDF15, hepcidin and testosterone levels in a large cohort of elderly individuals with anemia of known and unknown cause. *Eur J Haematol.* 87 (2): 107-16
457. Wade, DT, Hower, RL (1987). Functional abilities after stroke: measurement, natural history, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry,* 50: 177-182
458. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation system with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 162 (20): 2333-41
459. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP (2006). Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/ National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 54 (6): 991-1001
460. Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, Starr J (2003). Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke.* 34 (3): 806-12

461. Weber JP, Walsh PC, Peters CA, Spivak JL (1991). Effect of reversible androgen deprivation on hemoglobin and serum immunoreactive erythropoietin in men. *Am J Hematol.* 36 (3): 190-4
462. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, Price LL, Griffith JL, Rosenberg I, Levey AS, Folstein MF, Sarnak MJ (2009). Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis.* 53 (3): 438-47
463. Weiss G, Goodnough LT (2005). Anemia of chronic diseases. *N Engl J Med.* 352 (10): 1011-23
464. Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 292 (12): 1454-61
465. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG (1997). Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet.* 350 (9085): 1119-23
466. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, K Tamura M, Chertow GM (2009). Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med.* 122 (7): 664-71
467. Willems JM, den Elzen WP, Vlasveld LT, Westendorp RG, Gussekloo J, de Craen AJ, Blauw GJ (2012). No increased mortality risk in older persons with unexplained anemia. 41 (4): 501-6
468. Willems JM, de Craen AJ, Nelissen RG, van Luijt PA, Westendorp RG, Blauw GJ (2012). Haemoglobin predicts length of hospital stay after hip fracture surgery in older patients. *Maturitas.* 72 (3): 225-8
469. Williams-Gray CH, Foltynie T, Lewis SJ, Barker RA (2006). Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs.* 20 (6): 477-505
470. Wilson A, Reyes E, Ofman J (2004). Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 116 Suppl 7A: 44S-49S
471. Wilson A, Yu HT, Goodnough LT, Nissenson AR (2004). Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 116 Suppl 7A: 50S-57S
472. Wilson JF (2004). Frailty – and its dangerous effects – might be preventable. *Ann Intern Med.* 141 (6): 489-92
473. Witte DL (1991). Can serum ferritin be effectively interpreted in the presence of the acute-phase response? *Clin Chem.* 37 (4): 484-5
474. Woodford HJ, George J (2007). Cognitive assessment in the elderly: a review of clinical methods. *QJM.* 100 (8): 469-84
475. Woodman R, Ferrucci L, Guralnik J (2005). Anemia in older adults. *Curr Opin Hematol.* 12 (2): 123-8
476. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunnder RL, Masaki K, Murray A, Newman AB (2005). Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc.* 53 (8): 1321-30
477. World Health Organization (2011). Institutional Repository for Information Sharing: Haemoglobin Concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85839/3/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf) (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)

478. World Medical Association (2008). Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.  
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> (Zuletzt abgerufen am 24.09.2013)
479. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D (2002). Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol.* 59 (3): 378-84
480. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, Le Blanc P, Kusek JW, Sehgal AR, Cohen D, Anderson C, Appel L, Desalvo K, Ojo A, Seliger S, Robinson N, Makos G, Go AS (2010). Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 58 (2): 338-45
481. Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, Ariogul S (2012). Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Health Aging.* 16 (3): 220-4
482. Yoshida M, Kikutani T, Tsuga K, Utanohara Y, Hayashi R, Akagawa Y (2006). Decreased tongue pressure reflects symptom of dysphagia. *Dysphagia.* 21 (1). 61-5
483. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M (2005). A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 165 (19): 2214-20
484. Zakai NA, French B, Arnold AM, Newman AB, Fried LF, Robbins J, Chaves P, Cushman M (2013). Hemoglobin decline, function, and mortality in the elderly: the cardiovascular health study. *Am J Hematol.* 88 (1): 5-9
485. Zamboni V, Cesari M, Zuccalà G, Onder G, Woodman RC, Maraldi C, Ranzini M, Volpato S, Pahor M, Bernabei R (2006). Anemia and cognitive performance in hospitalized older patients: results from the GIFA study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 21 (6): 529-34
486. Zauber NP, Zauber AG (1987). Hematologic data of healthy very old people. *JAMA.* 257 (16): 2181-4
487. Zeyfang A, Hagg-Grün U, Nikolaus T (2008). *Basiswissen Medizin des Alterns und des alten Menschen.* 1st ed. Springer: Heidelberg
488. Zilinski J, Zillmann R, Kaul I, Benzing T, Schulz RJ, Röhrig G (2011). Entwicklung eines Screening-Instrumentes zum Erfassen geriatrischen Handlungsbedarfs im klinischen Alltag bei älteren Patienten mit Anämie. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie.* 44 (Suppl 1): 38
489. Zisberg A, Shadmi E, Sinoff G, Gur-Yaish N, Srulovici E, Admi H (2011). Low mobility during hospitalization and functional decline in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 59 (2): 266-73

## **7. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Zwischen – und Teilergebnisse der vorliegenden Studie wurden auf den Kongressen „Leben ist Bewegen“ (Bad Bramstedt, 22. – 24. September 2011), „Altersforschung: Transnational und translational“ (Bonn, 12. – 15. September 2012) sowie auf dem 119. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (Wiesbaden, 06. – 09. April 2013) in Form von Postern vorgestellt. Zudem wurde anlässlich der Posterpräsentation in Bad Bramstedt ein Abstract in der Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie veröffentlicht<sup>488</sup>.

## 8. Anhang

### 8.1 Graphikanhang

#### 8.1.1 Altersverteilung

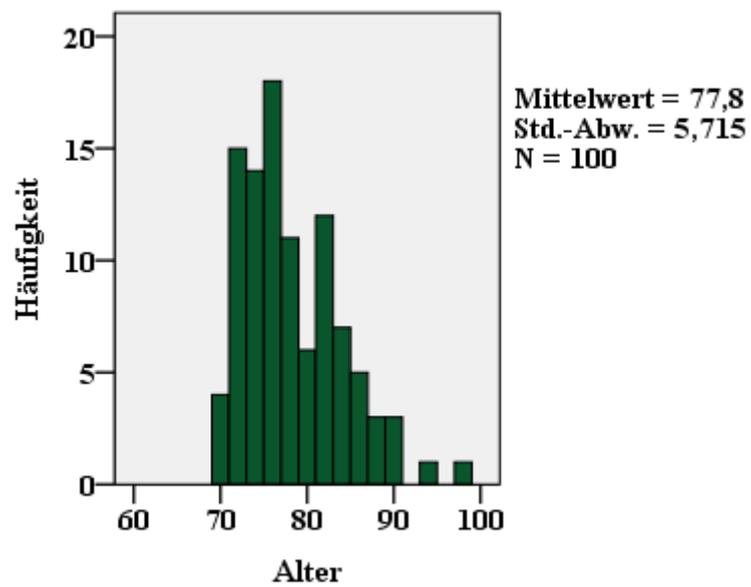


Abb. 30: Verteilung des Alters im Patientenkollektiv

### 8.1.2 Hämoglobinverteilung

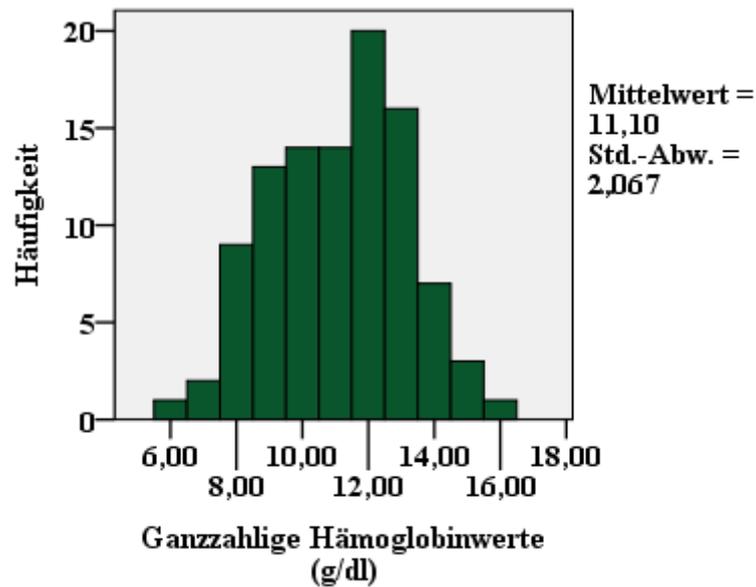


Abb.31: Verteilung der Hämoglobinwerte (ganzzahlig)

### 8.1.3 Barthel-Index

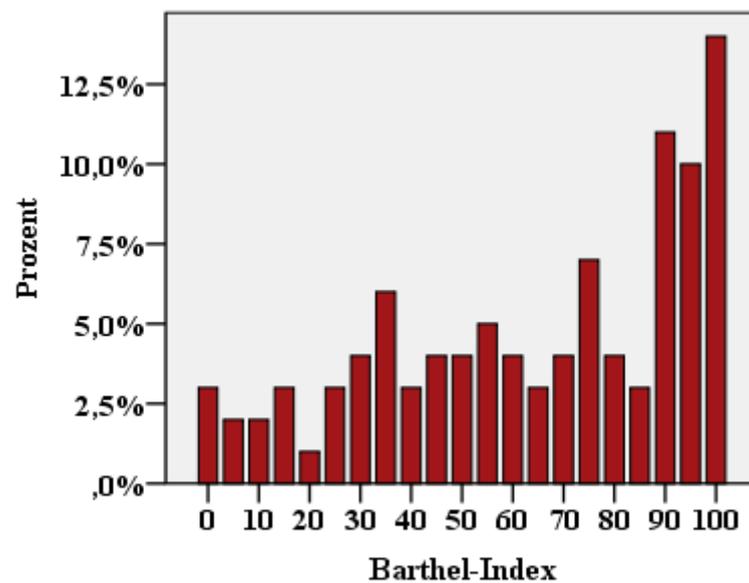


Abb. 32: Die Punktwertverteilung des Barthel-Index

### 8.1.4 MMST

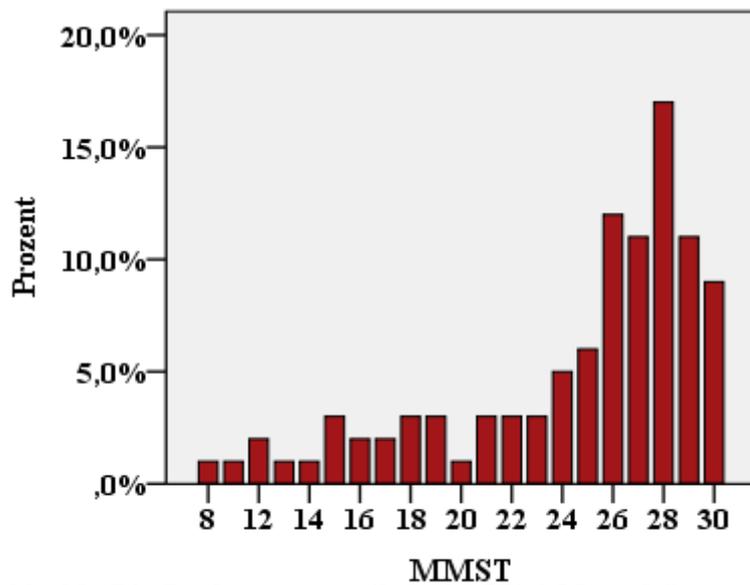


Abb. 33: Die Punktwertverteilung im Mini-Mental-Status-Test

### 8.1.5 Clock-Test

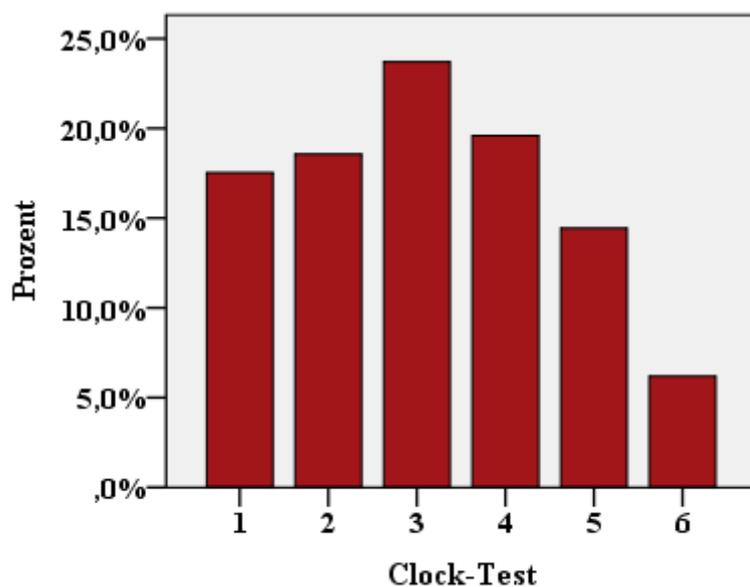


Abb. 34: Die Punktwertverteilung im Clock-Test

### 8.1.6 TUG-Test

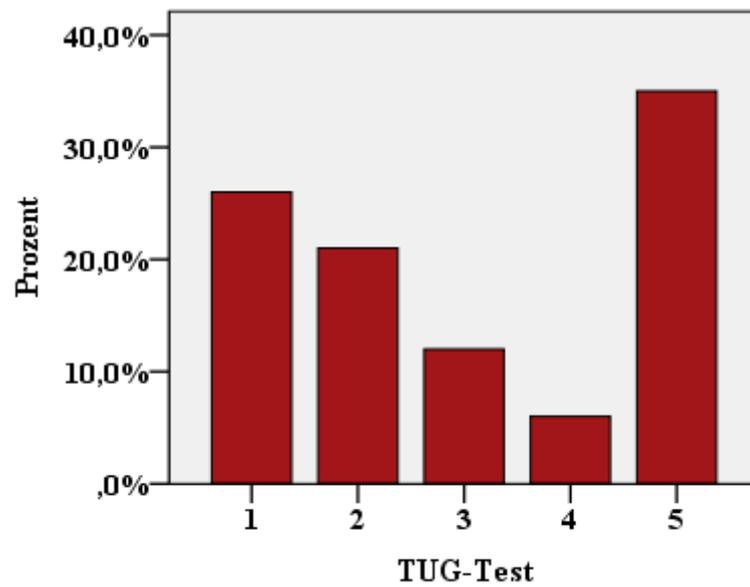


Abb. 35: Die Punktwertverteilung im TUG-Test

### 8.1.7 ETS

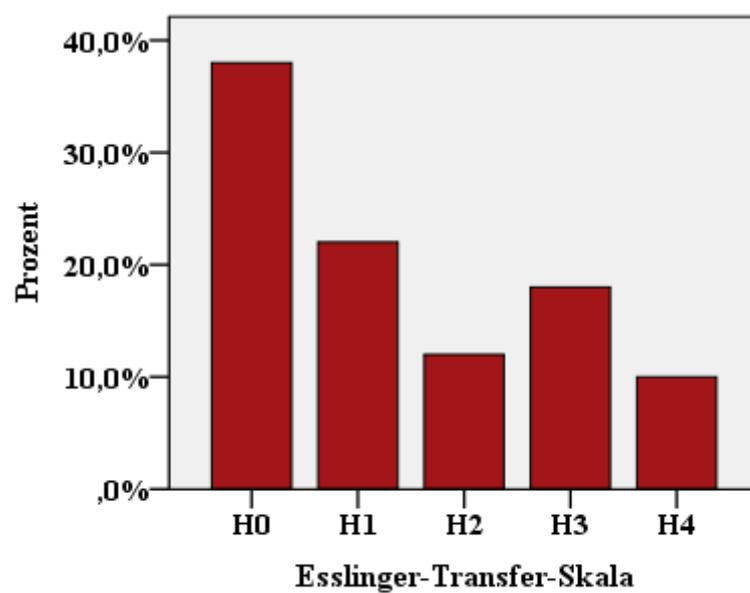


Abb. 36: Die Punktwertverteilung in der ETS

### 8.1.8 Daniels-Test

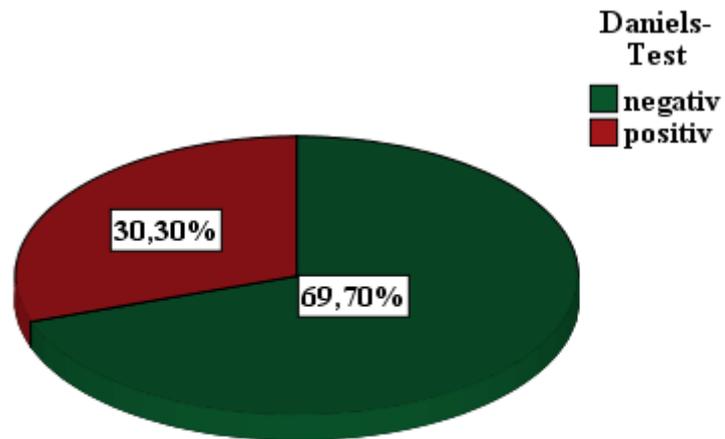


Abb. 37: Testergebnisse im Daniels-Test

## 8.2 Assessmentbögen

### 8.2.1 Barthel-Index

#### 2. Alltagspraktische Fertigkeiten

**Barthel-Index** (mod. nach Mahoney und Barthel, 1965)

Beurteilen Sie die Fähigkeiten des Patienten innerhalb der letzten ein bis zwei Tage.

##### Essen

Unabhängig, isst selbstständig, benutzt Geschirr und Besteck	10 Punkte
Braucht etwas Hilfe, z. B. beim Fleisch- oder Brotschneiden	5 Punkte
Nicht selbstständig, auch wenn o. g. Hilfe gewährt wird	0 Punkte

##### Bett-(Roll-)Stuhl-Transfer

Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit	15 Punkte
Geringe Hilfe oder Beaufsichtigung erforderlich	10 Punkte
Erhebliche Hilfe beim Transfer; Lagewechsel Liegen-Sitz selbstständig	5 Punkte
Nicht selbstständig, auch wenn o. g. Hilfe gewährt wird	0 Punkte

##### Waschen

Unabhängig beim Waschen von Gesicht u. Händen, Kämmen u. Zähneputzen	5 Punkte
Nicht selbstständig bei o. g. Tätigkeiten	0 Punkte

##### Toilettenbenutzung

Unabhängig in allen Phasen der Tätigkeit (inkl. Reinigung)	10 Punkte
Benötigt Hilfe, z. B. wegen unzureichenden Gleichgewichtes oder bei Kleidung, Reinigung	5 Punkte
Nicht selbstständig, auch wenn o. g. Hilfe gewährt wird	0 Punkte

##### Baden

Unabhängig bei Voll- oder Duschbad in allen Phasen der Tätigkeit	5 Punkte
Nicht selbstständig bei o. g. Tätigkeit	0 Punkte

##### Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren

Unabhängig beim Gehen über 50 m, Hilfsmittel erlaubt, nicht Gehwagen	15 Punkte
Geringe Hilfe oder Überwachung erforderlich, kann mit Hilfsmitteln 50 m gehen	10 Punkte
Nicht selbstständig beim Gehen, kann aber Rollstuhl selbstständig bedienen, auch um Ecken und an einen Tisch heranfahren, Strecke mindestens 50 m	5 Punkte
Nicht selbstständig beim Gehen oder Rollstuhlfahren	0 Punkte

##### Treppensteigen

Unabhängig bei der Bewältigung einer Treppe (mehrere Stufen)	10 Punkte
Benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen	5 Punkte
Nicht selbstständig, kann auch mit Hilfe nicht Treppe steigen	0 Punkte

##### An- und Auskleiden

Unabhängig beim An- und Auskleiden (ggf. auch Korsett oder Bruchband)	10 Punkte
Benötigt Hilfe, kann aber 50 % der Tätigkeit selbstständig durchführen	5 Punkte
Nicht selbstständig, auch wenn o. g. Hilfe gewährt wird	0 Punkte

##### Stuhlkontrolle

Ständig kontinent	10 Punkte
Gelegentlich inkontinent, maximal 1x/Woche	5 Punkte
Häufiger/ständig inkontinent	0 Punkte

##### Urinkontrolle

Ständig kontinent	10 Punkte
Gelegentlich inkontinent, maximal 1x/Tag	5 Punkte
Häufiger/ständig inkontinent	0 Punkte

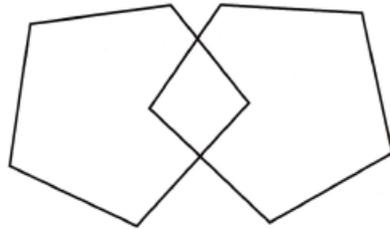
**Gesamtpunktzahl:** \_\_\_\_\_

Quelle: Demenz-Netz Aachen<sup>129</sup>

## 8.2.2 MMST

<b>Mini-Mental Status Test (MMST)</b>		
Name _____	Datum _____	Score _____
<b>A. Orientierung</b>		Score
<i>Zeit</i> (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr	①
	2. Jahreszeit	①
	3. Datum	①
	4. Wochentag	①
	5. Monat	①
<i>Ort</i> (z. B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat	①
	7. Bundesland	①
	8. Stadt/Ortschaft	①
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	①
	10. Stockwerk	①
Summe (max. 10):		<input type="text"/>
<b>B. Merkfähigkeit</b>		
<i>Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort). Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).</i>	1. >Auto<	①
	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
Summe (max. 3):		<input type="text"/>
<b>C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit</b>		
Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler gegeben.	1. >93<	①
	2. >86<	①
	3. >79<	①
	4. >72<	①
	5. >65<	①
ODER		
Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R	1. O	①
	2. I	①
	3. D	①
	4. A	①
	5. R	①
Summe (max. 5):		<input type="text"/>
<b>D. Erinnerungsfähigkeit</b>		
<i>Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.</i>	1. >Auto<	①
	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
Summe (max. 3):		<input type="text"/>
<b>E. Sprache</b>		
<i>Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.</i>	1. Armbanduhr	①
	2. Bleistift	①
<i>Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen</i>	3. „Sie leiht ihm kein Geld mehr“	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen.</i>	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“	①
	5. „Falten Sie es in der Mitte“	①
	6. „Legen Sie es auf den Boden“	①
<i>Der Untersucher bittet den Patienten,</i>	7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen	①
<i>Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,</i>	8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite).	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).</i>	9. Nachzeichnen (Rückseite)	①
Summe (max. 9):		<input type="text"/>
<b>Gesamtsumme bitte oben eintragen</b>		

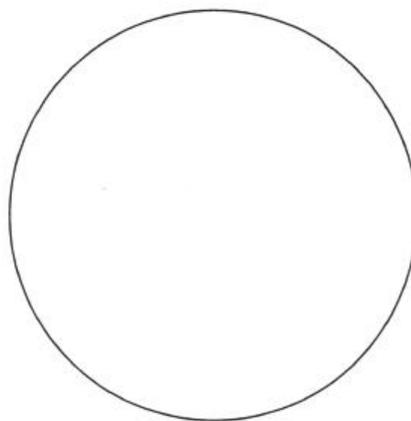
Bitte schließen Sie die Augen!



Quelle: Demenz-Netz Aachen<sup>130</sup>

### 8.2.3 Clock-Test

Name: _____
Datum: _____
Score <small>(nach Shulman 1993):</small> <input type="text"/>

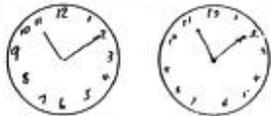
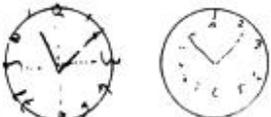
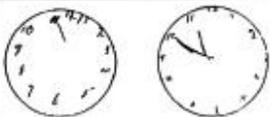
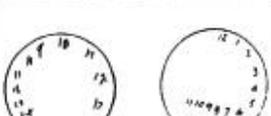


### Der Uhren-Test (modifiziert nach *Shulman 1993*)

Anweisungen zur Durchführung:

1. Geben Sie dem Patienten ein Blatt Papier mit einem vorgezeichneten Kreis. Zeigen Sie ihm, wo oben und unten ist.
2. Geben Sie dem Patienten folgende Anweisung: "Dies soll eine Uhr sein. Ich möchte Sie bitten, in diese Uhr die fehlenden Ziffern zu schreiben. Zeichnen Sie danach die Uhrzeit '10 nach 11' ein."
3. Machen Sie sich Notizen zur Ausführung der gestellten Aufgabe (Reihenfolge, Korrekturen etc.).
4. Bewerten Sie die angefertigte Zeichnung gemäß der untenstehenden Kriterien. Notieren Sie den Score zusammen mit Datum und Namen des Patienten auf dem Zeichenblatt.
5. Der validierte Cut-Off zur Unterscheidung zwischen Normalbefund einerseits und kognitiver Beeinträchtigung im Sinne einer evtl. vorliegenden Demenz andererseits liegt zwischen 2 und 3. Anders ausgedrückt: Ein Score von  $\geq 3$  Punkten ist als pathologisch anzusehen.

Bewertung (1 = ohne Fehler, 6 = keine Uhr erkennbar)

Score	Beschreibung	Beispiele
1	<b>"perfekt"</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziffern 1 - 12 richtig eingezeichnet</li> <li>• Zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen</li> </ul>	
2	<b>leichte visuell-räumliche Fehler</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abstände zwischen Ziffern nicht gleichmäßig</li> <li>• Ziffern außerhalb des Kreises</li> <li>• Blatt wird gedreht, so daß Ziffern auf dem Kopf stehen</li> <li>• Pat. verwendet Linien ("Speichen") zur Orientierung</li> </ul>	
3	<b>Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nur ein Zeiger</li> <li>• "10 nach 11" (o. ä.) als Text hingeschrieben</li> <li>• keine Uhrzeit eingezeichnet</li> </ul>	
4	<b>Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so daß ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unregelmäßige Zwischenräume</li> <li>• Ziffern vergessen</li> <li>• Perverser: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12</li> <li>• Rechts-Links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn)</li> <li>• Dysgraphie - keine lesbare Darstellung der Ziffern</li> </ul>	
5	<b>Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt</li> </ul>	
6	<b>keinerlei Darstellung einer Uhr (cave: Ausschluß Depression / Delir !)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen</li> <li>• keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr</li> <li>• Pat. schreibt Wort oder Name</li> </ul>	

Literatur:

1. Shulman KI, Shedletsky R, Silver IL. The challenge of time: Clock-drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986, 1: 135-140.
2. Shulman KI, Gold DP et al. Clock-Drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993, 8:487-496.
3. Brodaty H, Moore CM. The Clock Drawing Test for dementia of the Alzheimer's type: a comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997, 12:619-627.

Quelle: Demenz-Netz Aachen<sup>131</sup>

## 8.3 Einverständniserklärung

**Projekt: Entwicklung eines Screening Instrumentes zur Erfassung geriatrischen Handlungsbedarfs im klinischen Alltag.**

*Ich bin mit der Durchführung der Assessmentuntersuchungen einverstanden:*

- 1. Mini-Mental State Test (MMST) = Test auf Merkfähigkeit (Dauer: ca 10 Minuten)*
- 2. Uhrentest = Test auf räumliche Vorstellungskraft (Dauer: ca 5 Minuten)*
- 3. Timed-up-go-Test = Test auf Gehfähigkeit (Dauer: ca 10 Minuten)*
- 4. Daniels-Test = Test auf Schluckstörungen (Dauer: ca 5 Minuten)*

Köln, den \_\_\_\_\_

Patientenname: \_\_\_\_\_

Patientenunterschrift: \_\_\_\_\_

Untersuchername: \_\_\_\_\_

Untersucherunterschrift: \_\_\_\_\_

## **9. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.