

Deutschsprachige Übersetzung der frei zugänglichen (open access) Originalarbeit:

Luttenberger K, Hofner, B. & Graessel E

Are the effects of a non-drug multimodal activation therapy of dementia sustainable? Follow-up study 10 months after completion of a randomised controlled trial. BMC Neurology 12 (2012) 151.

Gibt es nachhaltige Therapieeffekte einer nicht-medikamentösen multimodalen Aktivierungstherapie bei Demenz?

Follow-up-Untersuchung 10 Monate nach Beendigung einer RCT-Studie

Katharina Luttenberger*¹, Benjamin Hofner², Elmar Gräbel¹

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Bereich Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen

² Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Waldstraße 6, 91054 Erlangen

* Korrespondenz

E-mail Adressen:

katharina.luttenberger@uk-erlangen.de

benjamin.hofner@imbe.med.uni-erlangen.de

elmar.graessel@uk-erlangen.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Bisher ist wenig über die Nachhaltigkeit nicht-medikamentöser Therapieverfahren bei Demenz bekannt. So gibt es kaum Hinweise, dass Effekte auch über das Ende der Therapie hinaus erhalten bleiben können. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Überprüfung der Nachhaltigkeit eines einjährigen multimodalen Therapieprogramms im Pflegeheim 10 Monate nach Beendigung der systematischen Therapiephase.

Methode: Es wurde eine multizentrische, einfach-verblindete, randomisiert-kontrollierte Verlaufsstudie durchgeführt, an der 139 Bewohnerinnen und Bewohner (Katamnese: n=52) mit primär degenerativer Demenz aus fünf Pflegeheimen in Bayern teilnahmen. Die hoch standardisierte Intervention MAKS bestand aus motorischer Stimulation, Training alltagspraktischer Fähigkeiten und kognitiver Stimulation. Durchgeführt wurde die Intervention von zwei Therapeuten in Gruppen bestehend aus 10 Personen zwei Stunden täglich an 6 Tagen pro Woche für insgesamt 12 Monate. Die Kontrollgruppe erhielt die übliche Versorgung im Pflegeheim. Für die Erfassung der kognitiven Funktionen wurde die kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) verwendet. Die alltagspraktischen Fähigkeiten wurden mit dem Erlanger Alltagsaktivitäten-Test (E-ADL) erhoben. Studienteilnehmer wurden vor Beginn der Intervention, nach 12 Monaten zum Zeitpunkt der Beendigung der systematischen Therapie und erneut 10 Monate später untersucht.

Ergebnisse: Während der Therapiephase konnten Personen der MAKS-Gruppe ihre kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten erhalten, während sie bei den Teilnehmerinnen und Teilnehmern der Kontrollgruppe nachließen. Anschließend verschlechterten sich beide Gruppen sowohl in den alltagspraktischen (Kontrollgruppe $p < 0,001$, MAKS-Gruppe $p = 0,001$) als auch in den kognitiven Fähigkeiten (Kontrollgruppe $p = 0,02$, MAKS-Gruppe $p < 0,001$). Jedoch zeigte ein auf Konfounderadjustiertes multiples Regressionmodell, dass die Kompetenz zur Ausübung alltagspraktischer Tätigkeiten noch 10 Monate nach Therapieende in der MAKS-Gruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe ($H_0: \beta_{\text{MAKS}} + \beta_{\text{MAKS}}^{\text{month } 22} = 0$; $\chi^2 = 3,8568$, $p = 0,0496$). Cohen d für den Gruppenunterschied in den alltagspraktischen Fähigkeiten 10 Monate nach Therapieende beträgt $d = 0,40$, für die kognitiven Fähigkeiten $d = 0,22$.

Schlussfolgerungen: Die multimodale, nicht-medikamentöse Therapie bewirkt eine Stabilisierung der alltagspraktischen Fähigkeiten auch über das Ende der Therapie hinaus. Um einem funktionellen Abbau so lang wie möglich entgegenzuwirken, sollte die Therapie kontinuierlich eingesetzt werden bis sich keine weiteren Verbesserungen für den Patienten

mehr zeigen. Zur Absicherung der Ergebnisse sind Nachfolgestudien mit größerem Stichprobenumfang notwendig.

Einleitung

Die Alzheimer-Demenz wird mit medikamentösen, nicht-medikamentösen Therapien oder kombinierten Ansätzen behandelt. In den letzten Jahren konnten einige Studien die Wirksamkeit von nicht-medikamentösen Therapien zeigen [1]. Meist handelt es sich dabei um unimodale Interventionen, die vor allem auf Kognition oder neuropsychologische Symptome der Demenz abzielen. Dabei ist die Wirksamkeit kognitiver Ansätze am besten belegt [2], jedoch werden die größten Effekte mit multimodalen Verfahren erzielt [3, 4]. Auch Kombinationstherapien aus Acetylcholinesterase-Hemmern und kognitivem Training schneiden häufig besser ab als Arzneimitteltherapie allein [5, 6], wobei auch intensive nicht-medikamentöse Therapien alleine einer reinen Arzneimitteltherapie überlegen scheinen [6].

Allerdings ist über die Nachhaltigkeit entsprechender Therapieangebote bisher wenig bekannt. Während man bei Alzheimer-Patienten, die auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, von einer zwangsläufigen Verschlechterung der kognitiven Leistungen bei Absetzen der Medikation ausgehen muss [7, 8], gibt es erste Hinweise, dass nicht-medikamentöse Therapien möglicherweise eine größere Nachhaltigkeit in Hinblick auf Kognition und Alltagspraxis zeigen [9, 10]. Theoretisch lässt sich diese Annahme dadurch begründen, dass bei nicht-medikamentösen Therapien Fähigkeiten gestärkt werden, die im Alltag weiter angewendet werden können und sich so durch eigenständiges Weitertrainieren selbst aufrechterhalten. Bisher fehlen jedoch methodisch anspruchsvolle Studien zu dieser Hypothese. Ein aktuelles Cochrane-Review [11] zur Wirksamkeit von kognitivem Training fand im Zeitraum bis Ende 2011 15 randomisiert-kontrollierte Studien (RCTs), die den Einschlusskriterien entsprachen. Lediglich 4 davon untersuchten die Wirksamkeit der Intervention nach Ende der Therapie, 3 davon in den ersten 3 Monaten, eine 10 Monate nach Therapieende [5]. Die Autoren fanden 10 Monate nach Beendigung der 8-wöchigen Therapie keine signifikanten Unterschiede mehr bezüglich Kognition (ADAS-cog: $p=0,66$; Standardisierte Mittelwertsdifferenz SMD 0,12 (-0,41; 0,66)) und alltagspraktischen Fähigkeiten (Texas Functional Living Scale: $p=0,12$, SMD 0,43 (-0,30; 0,97)). Alle Patienten erhielten über den gesamten Studienzeitraum Donepezil. Eine Reanalyse der 3 älteren Studien mit 1-bis 3-Monats-follow-up ergab einen signifikanten Effekt für Kognition von $p=0,05$ [11]. Alltagspraktische Fähigkeiten wurden hier nicht untersucht. Obwohl also methodisch anspruchsvolle Nachhaltigkeitsüberprüfungen nicht-medikamentöser Therapien auch aufgrund der möglichen Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem immer wichtiger werden [12], besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

In einer Studie mit verblindetem RCT-Design konnte die Wirksamkeit hinsichtlich kognitiver und alltagspraktischer Fähigkeiten nach einem Therapiezeitraum von 12 Monaten nachgewiesen werden [13, 14]. Die multimodale Aktivierungstherapie für Menschen mit Demenz im Pflegeheim wurde eigens für die Studie entwickelt [15]. Die vorliegende Studie beschäftigt sich nun mit der Frage der Nachhaltigkeit der Therapieeffekte. In der anschließenden Follow-up-Untersuchung 10 Monate nach Beendigung der Therapie wurden alle noch lebenden Patienten mit den gleichen Instrumenten nachuntersucht.

Methode

Studiendesign

Wir führten eine Nachuntersuchung 10 Monate nach Beendigung einer randomisierten, kontrollierten, einfach-verblindeten Langzeitstudie durch, die die Wirksamkeit einer multimodalen, nicht-medikamentösen Gruppentherapie, bekannt als MAKS, in fünf deutschen Pflegeheimen untersuchte [13]. Die systematische Therapiephase begann im Dezember 2008 und dauerte 12 Monate. In dieser Zeit erhielt die Therapiegruppe an 6 Tagen pro Woche ein 2-stündiges multimodales Therapieangebot, während die Kontrollgruppe an der Standardversorgung des Heims teilnahm. Vor Beginn der Therapie (Baseline), zum Zeitpunkt der Beendigung der systematischen Therapie (Monat 12) und 10 Monate danach (Monat 22) wurden beide Gruppen hinsichtlich kognitiver und alltagspraktischer Fähigkeiten untersucht.

Stichprobe

Die ursprüngliche Studie enthielt 98 Heimbewohnerinnen und -bewohner mit den folgenden Einschlusskriterien: das Vorliegen einer primär degenerativen Demenz nach ICD-10 (F00, F03 oder G30), die vom behandelnden Arzt bestätigt wurde; weniger als 24 Punkte im Mini-Mental Status Test (MMST) [16]; und eine schriftliche Einverständniserklärung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer oder – falls vorhanden – des gesetzlichen Betreuers vor der Ausgangsuntersuchung.

Das bedeutet, dass alle Heimbewohnerinnen und -bewohner an einer Alzheimer-Demenz oder an einer gemischten Form aus Alzheimer- und vaskulärer Demenz litten. Personen mit einer reinen vaskulären Demenz wurden nicht in die Studie aufgenommen. Von den etwa 400 Heimbewohnerinnen und -bewohnern, die eine Demenz aufwiesen, mussten nur 47 aufgrund einer nicht-degenerativen Demenz laut behandelndem Arzt ausgeschlossen werden (Abbildung 1). Die Stichprobe rekrutierte sich somit aus 90% der Pflegeheimbewohnerinnen und -bewohner mit kognitiven Defiziten. Die Datenerhebungsverfahren, sämtliche rechtliche

Bestimmungen und das Studiendesign wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg geprüft. Die Zustimmung erfolgte am 10. Juli 2008 (Registrierungsnummer 3232).

Zusätzlich wurden folgende Ausschlusskriterien verwendet: vaskuläre (F01) oder sekundäre (F02) Demenz nach ICD-10; das Vorliegen einer anderen neurologisch-psychiatrischen Erkrankung, die die kognitiven Leistungseinbußen erklärt (z.B. Suchterkrankung, schwere Depression, schizophrene Psychose); schwere Pflegebedürftigkeit (d. h. Pflegestufe 3); Taubheit und/oder Blindheit. Die Einnahme von Medikamenten jeglicher Art war weder Ein- noch Ausschlusskriterium (s. Tabelle 1 für eingenommene Medikamente).

Von den 98 Personen mussten 2 aufgrund einer falschen Diagnose ausgeschlossen werden. Weitere 35 erreichten die Ausschlusskriterien während der Interventionsphase. In den 10 Monaten nach Beendigung der Intervention starben 9 Personen. Die Follow-up-Analyse wurde daher mit 52 Personen durchgeführt, von denen 22 zur Kontroll- und 30 zur MAKS-Interventionsgruppe gehörten (s. Tabelle 1).

Teilnehmerinnen und Teilnehmer

Die Anzahl der analysierten Personen bestand jeweils aus der Anzahl verfügbarer Daten zu jedem Messzeitpunkt (Abbildung 1). Alle Personen, die die 12 Monate in der MAKS-Therapie oder in der Kontrollgruppe (übliche Standardversorgung des Pflegeheims) verblieben, wurden bei Beendigung der systematischen Therapie untersucht ($n = 61$) und diejenigen, die 10 Monate später zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung noch am Leben waren, wurden in die Follow-up-Analyse nach insgesamt 22 Monaten einbezogen ($n = 52$).

Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern, die im Verlauf der Studie ausschieden („Dropout“) unterschieden sich in ihren Ausgangsdaten weder in Bezug auf Alter ($p = 0,58$), noch hinsichtlich ihrer kognitiven (MMST: $p = 0,27$; ADAS-cog: $p = 0,14$) oder alltagspraktischen Fähigkeiten (Erlanger Alltagsaktivitäten-Test; E-ADL Test: $p = 0,08$) signifikant von denen, die die Studie beendeten.

Die Merkmale der 52 Personen, die die Studie und die Follow-up-Untersuchung beendeten, sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Durchschnittsalter lag bei 84 Jahren, 82% waren weiblich. Nur 6 der 52 Personen nahmen Antidementiva, je 3 aus Kontroll- und Interventionsgruppe. Der MMST-Wert lag im Durchschnitt bei 15 Punkten.

Interventionsgruppen

MAKS ist eine multimodale Gruppentherapie bestehend aus Aufgaben aus 3 Bereichen – (psycho-)motorische Aktivierung (M), alltagspraktische Tätigkeiten (A) und kognitive

Aktivierung (K). Diese werden von einem kurzen spirituellen Element (S) eingeleitet. Jede Therapieeinheit wurde mit einer solchen etwa 10-minütigen spirituellen Einstimmung eröffnet, die Menschen mit Demenz helfen soll, sich als Teil der Gruppe zu fühlen. Darauf folgten 30 Minuten mit (psycho-)motorischen Übungen. Nach einer 10-minütigen Pause lösten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer 30 Minuten lang verschiedene kognitive Aufgaben. Den Abschluss bildeten Übungen aus dem alltagspraktischen Bereich, die etwa 40 Minuten dauerten [weitere Informationen siehe 13].

Die Personen aus der Kontrollgruppe erhielten die Standardversorgung des jeweiligen Pflegeheims. Es war ihnen freigestellt, an allen angebotenen Nicht-MAKS-Aktivitäten teilzunehmen, wie beispielsweise am Gedächtnistraining, an der Sturzprophylaxe, an der Kochgruppe oder der Beschäftigungstherapie. Teilnehmer der Kontrollgruppe nahmen pro Woche durchschnittlich an zwei dieser Nicht-MAKS-Aktivitäten teil. Auch die Personen der MAKS-Gruppe konnten zusätzlich an diesen Aktivitäten teilnehmen und taten dies im Schnitt einmal wöchentlich. Die Studie beeinflusste in keiner Weise die pharmakologischen Behandlung oder die Pflege der Bewohnerinnen und Bewohner.

Durchführung der Behandlung

Die MAKS-Therapie wurde in jedem Pflegeheim von zwei Therapeutinnen und einer Helferin montags bis samstags von 9.30 Uhr bis 11.30 Uhr in einem Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Die Therapeutinnen waren examinierte Altenpflegerinnen oder gerontopsychiatrische Fachkräfte. Jede Therapiegruppe bestand aus 10 Personen mit Demenz. Von der Studienzentrale erhielten die Therapeutinnen ein standardisiertes Manual, in dem die täglichen Therapieinhalte detailliert vorgegeben waren [15]. Dadurch wurde ein einheitliches Vorgehen der teilnehmenden Pflegeheime garantiert [weitere Informationen siehe 13].

Messverfahren und Datenerhebung

Die kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten der Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden von unabhängigen Untersucherinnen und Untersuchern erfasst, die nicht zum Pflegepersonal gehörten und gegenüber der Zuteilung zu Therapie- und Kontrollgruppe verblindet (d.h. unwissend) waren.

Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden zu drei Zeitpunkten evaluiert: vor Therapiebeginn (Baseline), am Ende der 12-monatigen Therapie (Monat 12) und 10 Monate nach Therapieende (Monat 22), wobei in dieser letzteren Periode alle Personen die Standardversorgung der Pflegeheime erhielten. Die Daten wurden pseudonymisiert an die Studienzentrale verschickt.

Kognitive Fähigkeiten wurden anhand des **ADAS-cog** erfasst [17]. Die Skala reicht von 0 bis 70, wobei höhere Werte für stärkere kognitive Defizite stehen (Cronbach $\alpha = 0,82$; Konstruktvalidität: Korrelation mit MMST $-0,81$).

Mit dem **E-ADL Test** wurden die alltagspraktischen Fähigkeiten gemessen [18]. Dieser Leistungstest erfasst fundamentale Aktivitäten unter standardisierten Bedingungen und enthält Aufgaben wie ein Getränk einschenken, eine Scheibe Brot abschneiden, einen kleinen Schrank öffnen, Hände waschen und eine Schleife binden. Die Punkte reichen von 0 bis 30. Dabei bedeuten höhere Werte eine bessere Fähigkeit, die Aktivitäten auszuführen (Cronbach $\alpha = 0,77$).

Außerdem wurden Alter, Geschlecht, Bildungsgrad, Familienstand und Pflegebedürftigkeit der Teilnehmerinnen und Teilnehmer zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung erhoben. Weiterhin erfasste das Pflegepersonal das Ausmaß depressiver Symptome anhand der Subskala *Stimmung* der **Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER)** [19] (Test-Retest-Reliabilität: $r_{tt} = 0,85$; Korrelation mit der Geriatric Depression Scale: $r_s = 0,63$). Weiterhin wurde der Effekt bestehender medizinischer Diagnosen auf das Sterblichkeitsrisiko unter Verwendung des Charlson Komorbiditäts-Index [20] berechnet. Ein möglicher medikamentöser Einfluss auf die nicht-medikamentöse Intervention wurde durch die Einführung eines Medikamentenscores (sedative bzw. stimulierende Wirkung der gesamten Medikation) (Tabelle 1) kontrolliert.

Statistische Analysen

Die Daten aller Personen, die die 12-monatige erste Interventionsphase entweder in der MAKS- oder der Kontrollgruppe beendeten ($n = 61$), wurden statistisch analysiert. Für die Analyse der Follow-up-Erhebung wurden die Ergebnisvariablen aller Personen erfasst, die die Interventionsphase abgeschlossen hatten und 10 Monate nach Therapieende noch am Leben waren ($n = 52$).

Fehlten mehr als 20% der Items einer ADAS-cog oder im E-ADL Test bei einem Patienten (z.B. weil er oder sie sich weigerte den Test vollständig durchzuführen), wurde der Wert mithilfe des Expectation-Maximization (EM) Algorithmus geschätzt. Für die Follow-up Untersuchung geschah dies in 4 Fällen. Werte von Personen, die in den 10 Monaten nach dem Ende der systematischen Therapie verstarben ($n = 9$), wurden nicht ersetzt. Zum Ende der systematischen Therapie (Monat 12) konnten auf diese Weise 61 komplette Datensätze analysiert werden, bei der Follow-up-Untersuchung 10 Monate danach (Monat 22) waren es noch 52.

Zur Beschreibung des Verlaufs wurden für beide Gruppen t-Tests für abhängige Stichproben zu beiden Zeiträumen berechnet. Dies ist einerseits der 12-monatige Therapiezeitraum (von der Ausgangsuntersuchung bis Monat 12) und andererseits die 10-monatige Follow-up Periode ohne systematische Therapie (von Monat 12 bis Monat 22). Die Überprüfung der Differenzwerte zeigte keine Abweichung von der Normalverteilungsannahme. Als Maß für die Effektstärke wird Cohen d mit gepoolter Standardabweichung [21] berechnet.

Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels einer multiplen Analyse berechnet, um mögliche Störvariablen zu kontrollieren. Berechnet wurden zwei verschiedene multiple lineare gemischte Modelle, eines für die E-ADL-Testwerte und eines für den ADAS-cog-Wert. Für die Analyse wurden die Werte von Monat 12 und Monat 22 um den Wert der Ausgangsuntersuchung bereinigt ($\text{Wert}_{\text{Monat12}} - \text{Wert}_{\text{Baseline}}$ und $\text{Wert}_{\text{Monat22}} - \text{Wert}_{\text{Baseline}}$). Anschließend wurde – sofern möglich – eine Variable gebildet, die die Werte beider Messinstrumente für eine Person integrierte, sowie eine weitere Variable, die den Zeitpunkt der Messung widerspiegelte („Messwiederholung“). Die folgenden unabhängigen Variablen wurden aufgenommen: Interventionsgruppe (MAKS- vs. Kontrollgruppe), Beobachtungszeitpunkt (Monat 12 vs. Monat 22), Alter der Studienteilnehmerin/des -teilnehmers, Medikationsscore, NOSGER Subskala Stimmung, antidementive Medikation und die Interaktion zwischen Interventionsgruppe und Beobachtungszeitpunkt für mögliche Veränderungen der Gruppeneffekte über die Zeit.

Die Variable „Pflegeheim“ wurde als zufälliger Effekt mit in das Modell aufgenommen. Modelldiagnosen zeigten keine substantiellen Abweichungen von den Modellannahmen.

Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit einem individuen-spezifischen Effekt („random slope“) durchgeführt, um mögliche unsystematische Veränderungen über die Zeit hinweg mit einzubeziehen.

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe der Software R [22] und SPSS [23] durchgeführt. P-Werte kleiner 0,05 werden als signifikante Effekte interpretiert.

Ergebnisse

Im Verlauf von 12 Monaten nehmen die kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten der Kontrollgruppe (n = 30) signifikant ab (t-Test für abhängige Stichproben: ADAS-cog: Baseline: $35,6 \pm 14,8$; Monat 12: $40,8 \pm 17,0$ p = 0,039, E-ADL Test: Baseline: $24,3 \pm 5,6$; Monat 12: $21,5 \pm 7,4$; p=0,005), während die MAKS Gruppe (n = 31) unter Einfluss der Therapie stabil bleibt (ADAS-cog: Baseline: $32,6 \pm 11,5$; Monat 12: $32,5 \pm 15,3$; p = 0,99; E-ADL Test: Baseline: $26,6 \pm 5,1$; Monat 12: $26,3 \pm 14,8$; p = 0,72, s. auch [13]). Beide

Gruppen (n = 52) verschlechtern sich signifikant zwischen dem Ende der systematischen Therapie und der Nachuntersuchung nach 10 Monaten (MAKS-Gruppe: ADAS-cog: $40,1 \pm 17,0$, $p = <0,001$; E-ADL Test: $20,9 \pm 10,1$, $p = 0,001$ / Kontrollgruppe: ADAS-cog: $46,9 \pm 18,7$, $p = 0,015$; E-ADL Test: $15,4 \pm 9,4$, $p < 0,001$) (s. Abb. 2 und 3). Cohen d beträgt 10 Monate nach Beendigung der systematischen Therapie immer noch $d = 0,40$ für die alltagspraktischen Fähigkeiten und $d = 0,22$ für die kognitiven Fähigkeiten.

In dem für Störvariablen adjustierten Regressionsmodell mit dem zufälligen Effekt "Pflegeheim" (s. Anhang 1), waren die E-ADL Testwerte der MAKS-Gruppe auch 10 Monate nach dem Ende der systematischen Therapie signifikant höher als die der Kontrollgruppe ($H_0: \beta_{\text{MAKS}} + \beta_{\text{MAKS}_{\text{Monat22}}} = 0$; $\chi^2 = 3,86$, $p = 0,0496$). Die Wirksamkeit der Therapie auf die Ausübung alltagspraktischer Tätigkeiten war nicht nur nachhaltig, sondern stieg sogar im Laufe der Zeit nach dem Ende der systematischen MAKS-Therapie, wie aus der Weiterführung der parallelen gestrichelten Linien im Vergleich zu den durchgezogenen Linien (Modellberechnung) in Abbildung 4 ersichtlich wird.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde, um eine mögliche Autokorrelation zwischen den Messzeitpunkten zu berücksichtigen, zusätzlich ein individuenpezifischer Effekt („random slope“) für den Testzeitpunkt hinzugefügt. In diesem Fall konnte der Effekt der MAKS-Intervention auf alltagspraktische Tätigkeiten 10 Monate nach Therapieende nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden ($\chi^2 = 2,49$, $p = 0,116$).

Auch wenn in diesem Fall keine Signifikanz erreicht wurde, zeigten die Effektschätzer dieselbe Struktur wie in Abbildung 4 dargestellt. Das heißt, auch das Modell mit Interaktion deutet darauf hin, dass die Wirksamkeit der Therapie (Monat 12) 10 Monate nach dem Ende der systematischen Therapie (Monat 22) nicht nur fortbestand, sondern sich sogar tendenziell verstärkte.

Wie für die alltagspraktischen Tätigkeiten wurde ein für Störvariablen adjustiertes Modell mit dem zufälligen Effekt "Pflegeheim" verwendet, um die Langzeiteffekte der MAKS-Therapie auf die Kognition zu ermitteln (ADAS-cog; s. Anhang 2). Eine nachhaltige Wirkung der MAKS-Intervention auf die Werte im ADAS-cog konnte nicht festgestellt werden ($H_0: \beta_{\text{MAKS}} + \beta_{\text{MAKS}_{\text{Monat22}}} = 0$; $\chi^2 = 1,15$, $p = 0,282$). Im Gegenteil, wie aus Abbildung 5 ersichtlich wird, nähern sich die beiden Gruppen im Laufe der Zeit langsam an.

Die Sensitivitätsanalyse mit zusätzlichem individuenpezifischem Effekt für den Messzeitpunkt veränderte das Ergebnis nicht (MAKS vs. Kontrolle bei Monat 22: $\chi^2 = 0,88$, $p = 0,347$).

Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, inwiefern eine wirksame 12-monatige multimodale Therapie für Menschen mit Demenz nachhaltige Effekte auf Kognition und alltagspraktische Fähigkeiten 10 Monate nach Beendigung der Therapie hat. Die vorliegende Studie ist damit eine der ersten RCTs, die Nachhaltigkeitseffekte einer nicht-medikamentöser Therapie bei Demenzpatienten näher untersucht.

Die Ergebnisse eines multiplen Regressionsmodells zeigen, dass die positiven Effekte der Gruppentherapie (d.h. Therapie- vs. Kontrollgruppe) auf die Ausführung alltagspraktischer Fähigkeiten tatsächlich nachhaltig sind und sich auch noch 10 Monate nach dem Ende der systematischen Therapie nachweisen lassen. Dieser Effekt bestand auch weiterhin nach Kontrolle für einen zufälligen individualspezifischen Effekt, konnte jedoch nicht statistisch signifikant nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis ist in der Literatur einzigartig. Bisher haben erst zwei randomisierte Studien die Nachhaltigkeit nicht-medikamentöser Therapieverfahren auf Kognition und Alltagspraxis untersucht, beide jeweils in Kombination mit Cholinesterase-Hemmern. Giordano et al. [24] konnten in einer aktuellen Studie an daheim lebenden Menschen mit Demenz zeigen, dass die Erfolge einer Kombinationstherapie aus Cholinesterase-Hemmern und einem 3-wöchigen Realitätsorientierungs-Training (ROT) auch 2 Monate nach der aktiven Interventionsphase noch nachweisbar sind, sofern die Angehörigen das ROT weiterführten. Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten ausschließlich die medikamentöse Behandlung mit Cholinesterase-Hemmern. Die Patienten profitierten dabei jedoch nur im kognitiven Bereich, Auswirkungen auf die alltagspraktischen Fähigkeiten (ADL und IADL) zeigten sich zu keinem Zeitpunkt. Außerdem handelte es sich nicht wirklich um ein Absetzen der Therapie, da sowohl die Medikation in beiden Gruppen beibehalten wurde als auch die Angehörigen angehalten wurden, das ROT ohne externe Anleitung weiter durchzuführen. Es kann angenommen werden, dass die Therapie in einer unsystematischen Form weitergeführt wurde. Ein weiteres Problem dieser Studie ist der kurze Zeitrahmen, da selbst Placeboeffekte bis zu 9 Monate andauern können, wie eine Meta-Analyse von Ito et al. [25] zeigte.

Chapman et al. [5] untersuchten in einer kontrolliert-randomisierten Studie an 54 Menschen mit Demenz die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Donepezil und einer kognitiven Stimulationstherapie auf Kognition, alltagspraktische Fähigkeiten und neuropsychiatrische Symptome. Die Therapie fand einmal wöchentlich über einen Zeitraum von 2 Monaten statt. Die Kontrollgruppe wurde nur mit Donepezil behandelt. In den beiden mit unserer Studie vergleichbaren Ergebnisvariablen (ADAS-cog und der Texas Functional Living Scale TFLS)

fanden die Autoren für beide Gruppen einen signifikanten Fähigkeitsabbau im Verlauf eines Jahres. Effekte auf Kognition oder Alltagspraxis ließen sich in diesen beiden Skalen weder bei Therapieende noch 10 Monate nach Beendigung der Therapie nachweisen. Allerdings zeigte sich im MMST und den Subskalen des Neuropsychiatrischen Inventars (NPI) ein Vorteil der kombinierten Therapie 10 Monate nach Therapieende. Da bereits gezeigt wurde, dass die Wirksamkeit medikamentöser Behandlungen eher weniger als 12 Monate anhält [25], sind die Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe im NPI wohl eher auf die kognitive Stimulation zurückzuführen. Die fehlenden Effekte im ADAS-cog und TFLS dieser Interventionsmaßnahme können auch durch die geringe Intensität (8 Therapieeinheiten in 2 Monaten) begründet werden, die im Vergleich zur MAKStherapie wesentlich weniger intensiv ist (etwa 300 Therapieeinheiten in 12 Monaten).

Andere Studien, die die Nachhaltigkeit nicht-medikamentöser Therapieverfahren untersuchten, beziehen sich meist auf neuropsychologische Symptome der Demenz, wie Stimmung und Verhalten [e.g. 26, 27], oder sind u.a. aufgrund ihrer geringen Stichprobengröße wenig aussagekräftig [9, 10].

In der Hauptanalyse dieser Studie konnte ein Langzeiteffekt der MAKStherapie auf alltagspraktische Fähigkeiten nicht aber auf Kognition nachgewiesen werden. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob Personen, die an Trainings für alltagspraktische Fähigkeiten teilnehmen, ihre Selbstständigkeit länger erhalten können als eine entsprechende Kontrollgruppe. Das wiederum würde bedeuten, dass alltagspraktische Fähigkeiten in einem höheren Ausmaß selbst durchgeführt werden und auf diese Weise automatisch weitertrainiert werden. Dieser Effekt scheint bei den kognitiven Fähigkeiten nur in geringerem Ausmaß vorhanden zu sein, hier verringerte sich der Abstand von Kontroll- und Therapiegruppe in den 10 Monaten nach dem Ende der systematischen Therapie, der Therapieeffekt war multivariat nicht mehr nachweisbar.

Eine nicht-medikamentöse multimodale Therapie bei Demenz scheint also im Vergleich zu einer ausschließlichen Arzneimitteltherapie das Potential für einen über die Dauer der Therapie hinausreichenden Effekt auf die Förderung der Selbstständigkeit im Alltag zu haben – auch, wenn die positive Wirksamkeit auf die kognitiven Funktionen nicht im gleichen Maße anhielt. Da kognitive und alltagspraktische Fähigkeiten in der MAKStherapie während der systematisch durchgeführten Therapie erhalten werden konnten, sollte eine kontinuierlich durchgeführte Therapie beide Bereiche noch länger stabilisieren können.

Die Einschränkung der vorliegenden Studie liegt in der begrenzten Fallzahl. Nach 22 Monaten blieb eine relativ kleine Stichprobe von 52 Patienten übrig, die auch durch die hohe Sterberate in dem untersuchten Altersspektrum bedingt ist. Die kleine Fallzahl ist wahrscheinlich auch die Ursache dafür, dass das Modell in der Sensitivitätsanalyse mit „random slope“ für die alltagspraktischen Fähigkeiten keine Signifikanz mehr erreichte, zumal die Streuung der E-ADL Testwerte über Zeit anstieg (Abbildung 2).

Weiterhin beschränkt sich der Gültigkeitsbereich auf Personen mit degenerativer Demenz wie Alzheimer-Demenz oder gemischte Formen der Demenz. Die Wirkung auf Personen mit vaskulärer Demenz wurde nicht untersucht.

Eine weitere Einschränkung besteht in der Verwendung des ADAS-cog als Messinstrument zur Erfassung von Kognition. Für den ADAS-cog wurden keine Paralleltestversionen für Wiederholungstestungen verwendet. Die nachgewiesenen Stabilisierungseffekte könnten daher prinzipiell auch auf Übungseffekte und nicht die Anwendung der Therapie zurückzuführen sein. Jedoch würde ein solcher Effekt gleichermaßen in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe zu erwarten sein. Die verschiedenen Verläufe zwischen den Gruppen können also nicht durch Übungseffekte erklärt werden. Insgesamt sind Nachfolgestudien mit einem deutlich höheren Stichprobenumfang, einem längeren Follow-up Zeitraum und sensitiveren Testitems notwendig, um die hier gezeigten Ergebnisse zu verifizieren.

Eine Stärke der Studie ist das konsequente RCT-Design während der Therapiephase. Die vorliegende Studie ist somit unseres Wissens nach die erste, die die Nachhaltigkeit einer ausschließlich nicht-medikamentös durchgeführten Therapie bei Demenz nach Beendigung der aktiven Therapiephase untersuchte. Die elaborierte Methodik zeigt sich auch darin, dass alle abhängigen Variablen verblindet durch Testung erhoben wurden und nicht wie häufig üblich durch Fremdbeurteilung.

Zusammenfassung

An anderer Stelle konnte bereits gezeigt werden, dass sich mit der intensiven multimodalen MAKs-Therapie sowohl kognitive als auch alltagspraktische Einschränkungen im Rahmen einer degenerativen Demenz wirksam behandeln lassen, wobei die Effektstärken für Personen mit leichter bis moderater Demenz am höchsten sind [13].

Diese Studie über die Langzeiteffekte einer nicht-medikamentösen Therapie zeigte, dass bei Wegfall der systematischen nicht-medikamentösen Förderung für alltagspraktische Fähigkeiten eher eine Tendenz zum „Selbsterhalt“ besteht als für kognitive Fähigkeiten.

Folglich sollten intensive multimodale Therapien so früh wie möglich begonnen werden, um die noch vorhandenen Fähigkeiten von Menschen mit Demenz zu erhalten. Dabei ist es wichtig, Therapien kontinuierlich einzusetzen, um so nicht nur die alltagspraktischen, sondern auch die kognitiven Fähigkeiten – und damit auch die Selbstständigkeit von Menschen mit Demenz – so lang wie möglich zu erhalten. Zukünftige Forschung zu diesem Thema mit größeren Stichproben, noch längeren Nachbeobachtungs-Zeiträumen und anderen Ergebnisvariablen sollten durchgeführt werden, um die Ergebnisse dieser Studie zu stützen.

Referenzen

1. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C, Spector A, Fazio S, Bond J, Kivipelto M, Brodaty H, Rojo JM, Collins H, Teri L, Mittelman M, Orrell M, Feldmann HH, Muñoz R: **Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010, **30**(2):161-178.
2. Ballard C, Khan Z, Clack H, Corbett A: **Nonpharmacological treatment of Alzheimer disease.** *The Canadian Journal of Psychiatry* 2011, **56**(10):589-595.
3. Gräbel E, Wiltfang J, Kornhuber J: **Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, **15**(3):115-125.
4. NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence]: **Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care.** *National Institute for Health and Clinical Excellence, Social Care Institute for Excellence: NICE clinical guideline* London: 2007, **11**:1-56.
5. Chapman SB, Weiner MF, Rackley A, Hynan LS, Zientz J: **Effects of cognitive-communication stimulation for Alzheimer's disease patients treated with donepezil.** *J Speech Lang Hear Res* 2004, **47**(5):1149-1163.
6. Requena C, Maestu F, Campo P, Fernandez A, Ortiz T: **Effects of cholinergic drugs and cognitive training on dementia: 2-year follow-up.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **22**(4):339-345.
7. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD: **Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease.** *Arch Neurol* 2001, **58**(3):427-433.
8. Johannsen P, Salmon E, Hampel H, Xu Y, Richardson S, Qvitzau S, Schindler R: **Assessing therapeutic efficacy in a progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease.** *CNS Drugs* 2006, **20**(4):311-325.
9. Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR: **Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease.** *Neuropsychology* 2002, **15**:538-547.
10. Zanetti O, Zanieri G, Di Giovanni G, De Vreese LP, Pezzini A, Metitieri T, Trabucchi M: **Effectiveness of procedural memory stimulation in mild Alzheimer's disease patients: A controlled study.** *Neuropsychol Rehabil* 2001, **11**(3/4):263-272.
11. Woods B, Aguirre EP, Spector A, Orrell M: **Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia.** *Cochrane Database Syst Rev* 2012(2):CD005562.
12. Waldemar G, Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, Keiding N, Rishøj S, Siersma V, Sørensen LV, Vogel A: **The Danish Alzheimer Intervention Study: Rationale, Study Design and Baseline Characteristics of the cohort.** *Neuroepidemiology* 2011, **36**(1):52-61.
13. Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, Luttenberger K: **Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia: a 12-month randomised, controlled trial.** *BMC Medicine* 2011, **9**(1):129.
14. Luttenberger K, Donath C, Uter W, Graessel E: **Effects of multimodal nondrug therapy on dementia symptoms and need for care in nursing home residents with degenerative dementia: a randomized-controlled study with 6-month follow-up.** *J Am Geriatr Soc* 2012, **60**(5):830-840.
15. Eichenseer B, Graessel E (eds.): *Aktivierungstherapie für Menschen mit Demenz - motorisch - alltagspraktisch - kognitiv - spirituell [MAKS: Activation therapy for persons with dementia]*. München: Elsevier; 2011.

16. Folstein M, Folstein S, McHugh P: **"Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975, **12**(3):189-198.
17. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: **A new rating scale for Alzheimer's disease.** *Am J Psychiatry* 1984, **141**(11):1356-1364.
18. Graessel E, Viegas R, Stemmer R, Küchly B, Kornhuber J, Donath C: **The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients.** *Int Psychogeriatr* 2009, **21**(1):103-112.
19. Spiegel R, Brunner C, Ermini-Fünfschilling D, Monsch A, Notter M, Puxty J, Tremmel L: **A new behavioral assessment scale for geriatric out- and in-patients: the NOSGER (Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients).** *Am J Geriatr Psychiatry* 1991, **39**(4):339-347.
20. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C: **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.** *J Chron Dis* 1987, **40**(5):373-383.
21. Hedges LV, Olkin I: *Statistical methods for meta-analysis.* New York: Academic Press; 1985
22. R Development Core Team: **R: A language and environment for statistical computing,** Vers. 2.14.1. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2011. <http://www.R-project.org>
23. IBM: **IBM SPSS Statistics 19,** Vers. 19. New York: SPSS, Inc., an IBM company, 2010. <http://www-01.ibm.com/software/de/analytics/spss/>
24. Giordano M, Dominguez LJ, Vitrano T, Curatolo M, Ferlisi A, Di Prima A, Belvedere M, Barbagallo M: **Combination of intensive cognitive rehabilitation and donepezil therapy in Alzheimer's disease (AD).** *Arch Gerontol Geriatr* 2010, **51**(3):245-249.
25. Ito K, Ahadiéh S, Corrigan B, French J, Fullerton T, Tensfeldt T: **Disease progression meta-analysis model in Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2010, **6**(1):39-53.
26. Guetin S, Portet F, Picot MC, Pommie C, Messaoudi M, Djabelkir L, Olsen AL, Cano MM, Lecourt E, Touchon J: **Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009, **28**(1):36-46.
27. Graff MJ, Vernooij-Dassen M, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WH, OldeRikkert MG: **Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: a randomized controlled trail.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007, **62**(9):1002-1009.
28. McGill R, Tukey JW, Larsen WA: **Variations of box plots.** *The American Statistician* 1978, **32**:12-16.

Tabellen

Tabelle 1. Stichprobencharakteristika der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der Follow-up-Untersuchung (n = 52)

	MAKS-Gruppe (n = 30)	Kontroll-Gruppe (n = 22)	Gesamt (n = 52)
Alter, Mittelwert (SD)	84,1 (5,02)	84,64 (5,45)	84,33 (5,16)
Weiblich, n (%)	27 (90,0)	16 (72,7)	43 (82,7)
Ausbildung, n (%)			
abgebrochen	4 (13,3)	2 (9,1)	6 (11,5)
Grund/Hauptschule	21 (70,0)	16 (72,7)	37 (71,2)
Realschule	4 (13,3)	1 (4,5)	5 (9,6)
Abitur	0 (0)	1 (4,5)	1 (1,9)
Studium	1 (3,3)	2 (9,1)	3 (5,8)
Familienstand, n (%)			
Verheiratet	2 (6,7)	5 (22,7)	7 (13,5)
Verwitwet	22 (73,3)	16 (72,7)	38 (73,1)
Geschieden	0 (0)	1 (4,5)	1 (1,9)
Ledig	6 (20,0)	0 (0)	6 (11,5)
MMST, Mittelwert (SD)	15,57 (4,83)	14,14 (5,45)	14,96 (5,1)
NOSGER Subskala	10,43 (3,13)	9,41 (2,99)	10,0 (3,08)
Stimmung, Mittelwert (SD)			
Charlson-Index^a, Mittelwert (SD)	0,95 (1,34)	1,0 (1,34)	0,97 (1,33)
Antidementiva ja, n (%)	3 (10,0)	3 (13,6)	6 (11,5)
Medikamentenscore^b, Mittelwert (SD)	-1,57 (1,81)	-1,82 (1,87)	-1,67 (1,82)

Abkürzungen: SD= Standardabweichung, MMST = Mini-Mental Status Test; NOSGER = Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients.

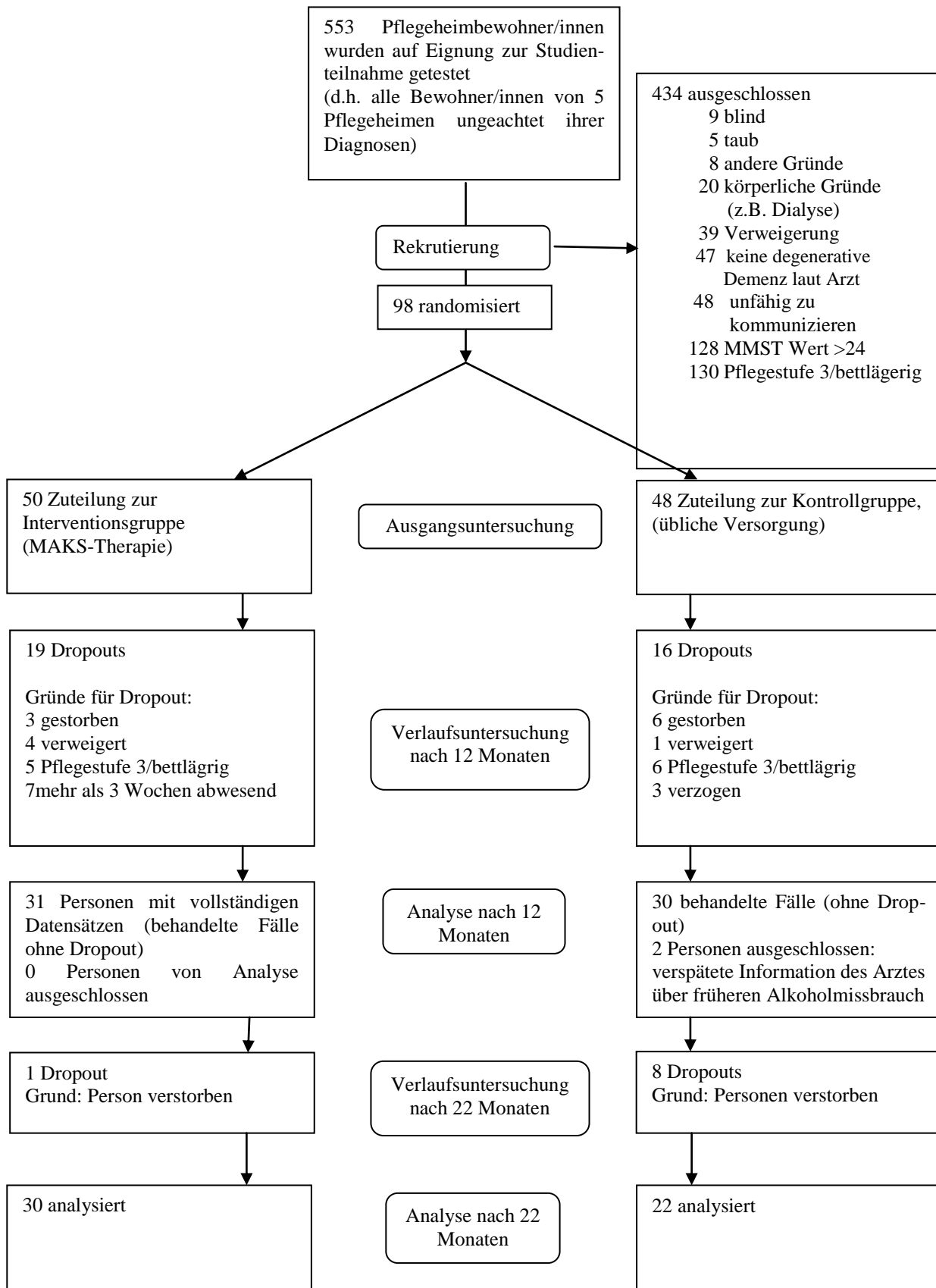
^a Charlson-Komorbiditätsindex: Wert für den Schweregrad aller Komorbiditäten zusätzlich zur Demenz-Diagnose. Beschreibt die Auswirkung auf die Überlebensrate. Jeder Erkrankung wird ein Wert bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zugeordnet. Die

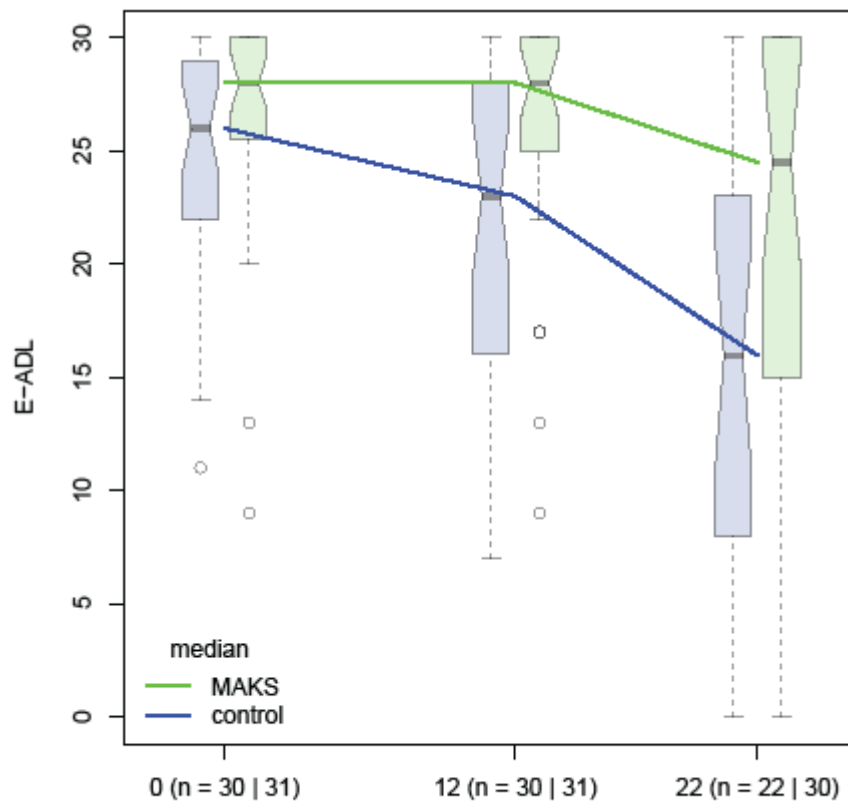
Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu sterben erhöht sich mit dem Ansteigen des Indexwertes von 12% (Index = 0) auf 85% (Index ≥ 5).

^b Medikamentenscore: Mittelwert der sedierenden/aktivierenden Wirkung aller von einer Studienteilnehmerin bzw. einem Studienteilnehmer eingenommenen Medikamente. Alle zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung verabreichten Medikamente wurden von 2 unabhängigen Pharmakologen der Universität Erlangen-Nürnberg (Klinische Pharmakologie) in Bezug auf ihre sedierende oder aktivierende Wirkung eingeschätzt. Dabei wurde eine 5-stufige Skala von -2 (stark sedierend), -1 (sedierend), 0 (weder sedierend noch aktivierend), 1 (aktivierend) bis 2 (stark aktivierend) verwendet.

Abbildungen

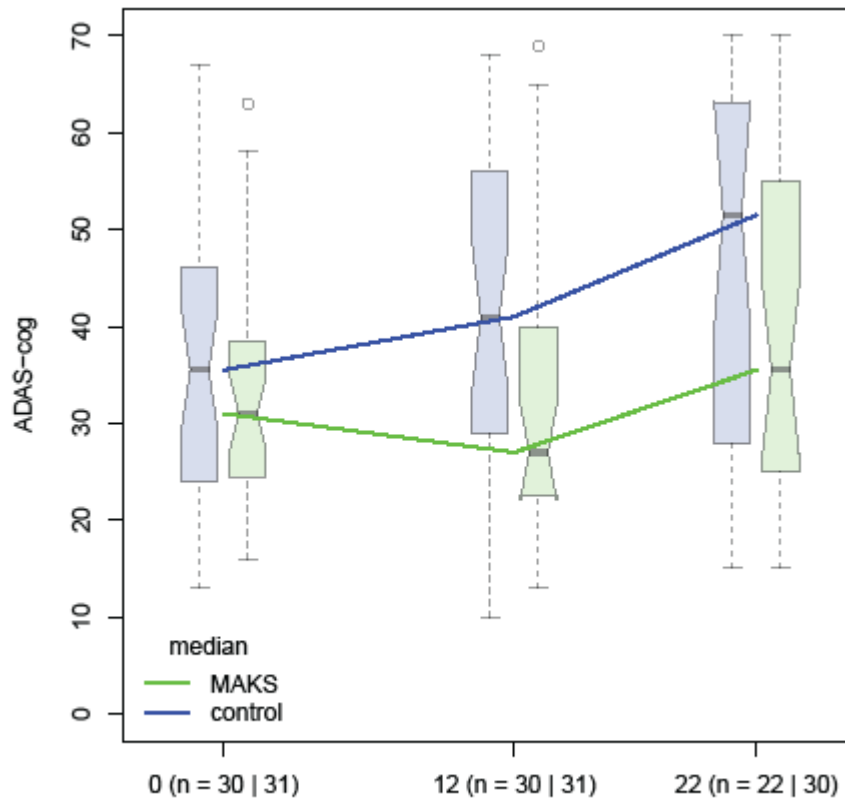
Abbildung 1 Consort-Flussdiagramm des Studiendesigns





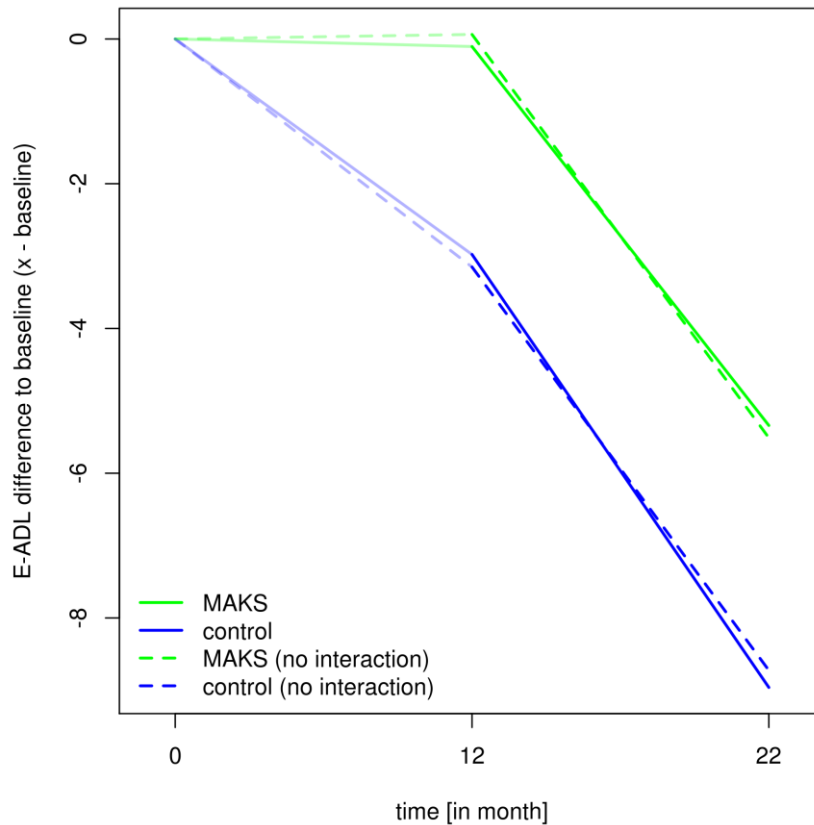
MAKS = MAKS-Gruppe; control = Kontrollgruppe

Abbildung 2 Median der E-ADL-Testwerte in MAKS- und Kontrollgruppe über die Zeit zusammen mit den entsprechenden gekerbten (notched) Boxplots. Niedrige Werte bedeuten größere Defizite. Die Boxplots geben die Verteilung der Rohdaten wieder. Sich nicht überschneidende notches (Einkerbungen) sind ein (grober) Indikator für signifikant unterschiedliche Mediane [siehe 28].



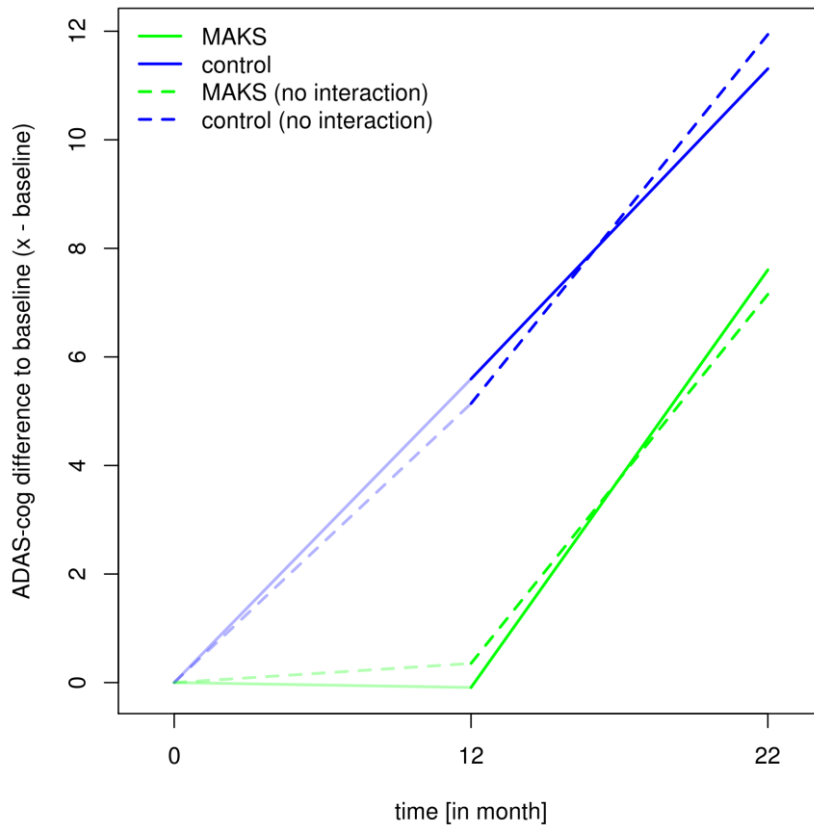
MAKS = MAKS-Gruppe; control = Kontrollgruppe

Abbildung 3 Median ADAS-cog-Testwerte in MAKS- und Kontrollgruppe über die Zeit zusammen mit den entsprechenden gekerbten (notched) Boxplots. Höhere Werte bedeuten größere Defizite. Die Boxplots geben die Verteilung der Rohdaten wieder. Sich nicht überschneidende notches (Einkerbungen) sind ein (grober) Indikator für signifikant unterschiedliche Mediane [siehe 28].



MAKS = MAKS-Gruppe; control = Kontrollgruppe; no interaction = ohne Interaktionsterm; time (in months) = Zeit (in Monaten); E-ADL difference to baseline = E-ADL Differenz zur Ausgangsuntersuchung

Abbildung 4 Geschätzte Veränderung der E-ADL-Testwerte verglichen mit der Ausgangsuntersuchung bei Verwendung eines gemischten Modells. Höhere Werte stehen für eine bessere Fähigkeit Alltagsfähigkeiten auszuüben. Die durchgezogenen Linien repräsentieren Wirksamkeitsschätzungen (Effektschätzer) eines Modells mit einem Interaktionsterm für Messzeitpunkt und Interventionsgruppe, d.h. der Gruppeneffekt kann über die Zeit variieren. Die gestrichelten Linien stehen für ein Modell ohne Interaktion. In diesem Fall bleibt der Gruppeneffekt konstant (wie die parallelen gestrichelten Linien von Monat 12 zu Monat 22 verdeutlichen).



MAKS = MAKS-Gruppe; control = Kontrollgruppe; no interaction = ohne Interaktionsterm; time (in months) = Zeit (in Monaten); ADAS-cog difference to baseline = ADAS-cog Differenz zur Ausgangsuntersuchung

Abbildung 5 Geschätzte Veränderung der ADAS-cog-Testwerte verglichen mit der Ausgangsuntersuchung bei Verwendung eines gemischten Modells. Höhere Werte stehen für größere Defizite. Die durchgezogenen Linien repräsentieren Wirksamkeitsschätzungen (Effektschätzer) eines Modells mit einem Interaktionsterm für Messzeitpunkt und Interventionsgruppe, d.h. der Gruppeneffekt kann über die Zeit variieren. Die gestrichelten Linien stehen für ein Modell ohne Interaktion. In diesem Fall bleibt der Gruppeneffekt konstant (wie die parallelen gestrichelten Linien von Monat 12 zu Monat 22 verdeutlichen).

Anhang

Tabelle 1 Effektschätzer eines gemischten Modells mit E-ADL-Testergebnis als abhängige Variable und “Pflegeheim” als zufälligem Effekt. Die Differenz zwischen MAKS- und Kontrollgruppe 10 Monate nach dem Ende der systematischen Therapie wird durch die Kombination aus Gruppen- und Interaktionseffekt bestimmt ($\beta_{\text{MAKS}} + \beta_{\text{MAKS}_{\text{Monat22}}}$).

	Unstandardisiertes β (95% CI)	t-Wert	p-Wert
Gruppe (Kontrolle = 0 vs. MAKS = 1) *	2,87 (-0,44, 6,19)	1,70	0,093
Messzeitpunkt (Monat 12 = 0 vs. Monat 22 = 1)	-5,98 (-9,53, -2,44)	-3,31	0,001
Alter	0,01 (-0,23, 0,25)	0,07	0,943
Geschlecht (weiblich = 0 vs. männlich = 1)	-0,09 (-3,40, 3,22)	-0,05	0,957
Medikationsscore	0,04 (-0,67, 0,76)	0,12	0,908
NOSGER, Stimmung	-0,45 (-0,86, -0,03)	-2,12	0,037
Einnahme von Antidementiva	-2,07 (-6,18, 2,05)	-0,98	0,327
Interaktion Gruppe und Messzeitpunkt (MAKS für Monat 22 = 1) †	0,75 (-4,04, 5,53)	0,31	0,760
(Intercept)	1,00 (-20,40, 22,39)	0,09	0,927

* MAKS-Therapie hat einen günstigen Effekt, d.h. sie erhöht die E-ADL-Testwerte (bessere ADL-Fähigkeiten);

† Nach 22 Monaten wird dieser Effekt durch den günstigen Effekt der Interaktion noch verstärkt.

Tabelle 2 Effektschätzer eines gemischten Modells mit ADAS-cog-Testergebnis als abhängige Variable und “Pflegeheim” als zufälligem Effekt. Die Differenz zwischen MAKS- und Kontrollgruppe 10 Monate nach dem Ende der systematischen Therapie wird durch die Kombination aus Gruppen- und Interaktionseffekt bestimmt ($\beta_{\text{MAKS}} + \beta_{\text{MAKS}_{\text{Monat22}}}$).

	Unstandardisiertes β (95% CI)	t-Wert	p-Wert
Gruppe (Kontrolle = 0 vs. MAKS = 1) ‡	-5.68 (-11,90, 0,53)	-1,79	0,076
Messzeitpunkt (Monat 12 = 0 vs. Monat 22 = 1)	5,72 (-0,91, 12,34)	1,69	0,094
Alter	0,32 (-0,13, 0,77)	1,38	0,170
Geschlecht (weiblich = 0 vs. männlich = 1)	-0,20 (-6,47, 6,08)	-0,06	0,951
Medikationsscore	-0,72 (-2,06, 0,62)	-1,06	0,294
NOSGER, Stimmung	0,75 (-0,03, 1,52)	1,89	0,062
Einnahme von Antidementiva	2,29 (-5,42, 9,99)	0,58	0,562
Interaktion Gruppe und Messzeitpunkt (MAKS für Monat 22 = 1) §	1,98 (-6,97, 10,92)	0,43	0,665
(Intercept)	-30,34 (-70,70, 10,02)	-1,47	0,144

‡ MAKS-Therapie hat einen günstigen Effekt, d.h. sie reduziert den ADAS-cog-Testwert (geringere kognitive Beeinträchtigung).

§ Nach 22 Monaten wird dieser Effekt durch den ungünstigen Effekt der Interaktion gemindert.