

European Journal of Geriatrics

■ EDITORIAL

E. LANG

Dementia – early diagnosis is gaining importance

■ CLINICAL INVESTIGATIONS

J. LEHRNER, J. MALY, A. GLEISS, E. AUFF,
P. DAL-BIANCO

Neuropsychological performance and mild
cognitive impairment subtypes in patients
reporting cognitive problems attending a
memory outpatient clinic

H.J. KOCH, P. HAU, M. KLINKHAMMER-SCHALKE
Age, gender and Karnofsky index as prognostic
factors in malignant WHO grade III and IV
brain tumours

A. KIRCHGATTERER, C. BUNTE, G. ASCHL,
E. FRITZ, P. KNOFLACH

Long-term outcome following insertion of
a percutaneous endoscopic gastrostomy in
geriatric patients compared to younger patients

H. J. HEPPNER, J. T. WAGNER, J. M. BAUER,
C. DRAGONAS, A. S. ESSLINGER, C. C. SIEBER

Invasive nosomycosis in the elderly:
An observation at an ICU with the main focus
on acute geriatric medicine and aspergillosis

■ CASE STUDY

G. RÖHRIG, K. GRIPS, S. GATTENLÖHNER,
H. K. MÜLLER-HERMELINK, R. BÜTTNER,
B. WULLENKORD, G. WUCHERPENNIG,
I. GÜTGEMANN

Large granular lymphocyte leukaemia (LGL)
with gamma delta phenotype and biclonal
T-cell receptor rearrangement associated with
neurological symptoms in a geriatric patient –
a rare case in geriatric oncology

■ CONGRESS REPORT

W. SWOBODA

International forum on disability and
development in Beijing

■ FORUM GERIATRICUM

R. PÜLLEN

Anti-hypertensive treatment in over 80 years
old patients

■ COMMUNICATIONS OF THE DGG, ÖGGG, AND DVGG

■ CONGRESS CALENDAR

2/08

EURO J GER VOL. 10 (2008) No. 2, 53–96

Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG), der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie
und Gerontologie (ÖGGG) und des Dachverbandes der Gerontologischen und Geriatriischen
Gesellschaften Deutschlands e. V. (DVGG) – gerikomm Media GmbH Wiesbaden

THIS JOURNAL IS REGULARLY LISTED IN EXCERPTA MEDICA (EMBASE)

European Journal of Geriatrics

Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG),
der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie (ÖGGG) und des
Dachverbandes der Gerontologischen und Geriatrischen Gesellschaften Deutschlands e.V. (DVGG)

Herausgeber: E. Lang, Erlangen; G. Kolb, Lingen-Ems; I. Füsgen, Velbert

INHALT

EURO J GER. VOL. 10 (2008) No. 2

EDITORIAL

E. LANG

Demenz – Früherkennung immer wichtiger
Dementia – early diagnosis is gaining importance 57

ORIGINALIA / CLINICAL INVESTIGATIONS

J. LEHRNER, J. MALY, A. GLEISS, E. AUFF,
P. DAL-BIANCO

Neuropsychologisches Leistungsprofil von Gedächtnisambulanz-Patienten mit kognitiven Beschwerden
Neuropsychological performance and mild cognitive impairment subtypes in patients reporting cognitive problems attending a memory outpatient clinic 59

H.J. KOCH, P. HAU, M. KLINKHAMMER-SCHALKE

Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index als Prognosefaktoren bei malignen Hirntumoren Grad III und IV WHO
Age, gender and Karnofsky index as prognostic factors in malignant WHO grade III and IV brain tumours 69

A. KIRCHGATTERER, C. BUNTE, G. ASCHL, E. FRITZ,
P. KNOFLACH

Langzeitverlauf nach Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie bei geriatrischen Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten
Long-term outcome following insertion of a percutaneous endoscopic gastrostomy in geriatric patients compared to younger patients 74

H. J. HEPPNER, J. T. WAGNER, J. M. BAUER,
C. DRAGONAS, A. S. ESSLINGER, C. C. SIEBER
Invasive Pilzinfektionen im Alter: Bestandsaufnahme an einer Intensivstation mit dem Schwerpunkt Akutgeriatrie und Aspergillus-Infektionen

Invasive nosomycosis in the elderly: An observation at an ICU with the main focus on acute geriatric medicine and aspergillosis 80

FALLSTUDIE / CASE STUDY

G. RÖHRIG, K. GRIPS, S. GATTENLÖHNER,
H. K. MÜLLER-HERMELINK, R. BÜTTNER,
B. WULLENKORD, G. WUCHERPFENNIG, I. GÜTGEMANN
T-Zell-Leukämie der großen granulierten Leukozyten (LGL) vom $\gamma\delta$ -Phänotyp und biklonales T-Zell-Rezeptor-Rearrangement in Verbindung mit neurologischen Symptomen bei einem geriatrischen Patienten – ein seltener Fall in der geriatrischen Onkologie

Large granular lymphocyte leukaemia (LGL) with $\gamma\delta$ -phenotype and biclonal T-cell receptor rearrangement associated with neurological symptoms in a geriatric patient – a rare case in geriatric oncology 85

FORUM GERIATRICUM

R. PÜLLEN

Antihypertensive Behandlung bei über 80-Jährigen?
Anti-hypertensive treatment of over 80 years old patients? 89

KONGRESSBERICHT / CONGRESS REPORT

W. SWOBODA

International forum on disability and development in Beijing 90

MITTEILUNGEN DER DGG, ÖGGG UND DES DVGG / COMMUNICATIONS OF THE DGG, THE ÖGGG, AND THE DVGG

Ausschreibung Ignatius Nascher Preis der Stadt Wien für Geriatrie 2009

<i>Tendering for the Ignatius Nascher Prize of the town of Vienna for Geriatrics</i>	91
Außerordentliche DVGG-Mitgliederversammlung am 26. Februar in Kassel	
<i>Special DVGG members' meeting in Kassel, February, 26</i>	91
DGG-Personalia: Prof. Lüttje zum Vorsitzenden des Bundesverbandes Geriatrie wiedergewählt	
<i>DGG Personnel: Prof. Lüttje re-elected for President of the Bundesverband Geriatrie</i>	91
Wyeth Pharma fördert Forschung in Rheumatologie	
<i>Wyeth Pharma supports research in rheumatology</i>	92

■ KONGRESSKALENDER / CONGRESS CALENDAR	93
■ EDITORIAL BOARD	94
■ IMPRESSUM / IMPRINT	95
■ HINWEISE FÜR AUTOREN / AUTHORS GUIDELINES	56

✍️ AUTHORS GUIDELINES ✍️

Please address manuscripts of original papers, review articles, case reports and letters in the field of geriatrics in German or English to:

Prof. Dr. med. Erich Lang
Editor-in-Chief
 EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS
 Carl-Korth-Institut, Rathsbergerstr. 10
 D-91054 Erlangen
 E-Mail: ELang@t-online.de

The papers must comply with the requirements on the publication of modern scientific information, and must not have been published or submitted for publication elsewhere.

Original papers or clinical investigations should be no longer than 8 to 10 manuscript pages, review articles about current scientific understanding in a particular field of geriatrics should not be longer than 10 to 12 manuscript pages, including illustrations and bibliography.

Letters as interim scientific communications (2 to 3 manuscript pages, 2 tables or figures) will be given priority.

All texts submitted in English will be checked by an English native speaker.

Manuscripts

Manuscripts should conform to the Uniform Requirements of the International Committee of Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997, 336: 309-315, <http://www.icmje.org/>) For texts in German the new German orthography is binding. Use „Duden: Medizinische Fachausdrücke“ for spelling.

The summary should provide the context or background for the study as well as the studies's purposes and basic procedures, main findings, and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations. The title and key words in German and English must follow the summary.

All manuscripts must be submitted by e-mail (**ELang@t-online.de**). Exceptions will only be made in justifiable cases. The following word processors are accepted:

- *Macintosh*: Mac Write, Microsoft Word, RTF
- *PC*: MS-Word for Windows, Windows-Write, RTF

Enclose illustrations and tables separately with the manuscript. They must be of reproducible quality, numbered, and marked with the name of the author. Please keep the number to a necessary minimum (the upper limit is 6). Avoid repeating data in figures and tables. Summarise the legends with the numbers of the figures on a separate page.

The complete postal address of the author and co-authors (with name written in full and complete titles) must be given at the end of the manuscript. If the co-authors are subordinate to the author, the responsible head of the institution / institute / department must be given in parentheses.

The publisher will ultimately decide upon acceptance after evaluation by reviewers. Upon acceptance, the publisher shall acquire the exclusive rights of publication, translation into foreign languages and reproduction for the statutory copyright period.

In the case of books the bibliography must state; name and initials of the forenames of all authors or of the publisher(s), title, publisher, where published, and year of publication.

Where journals are quoted, the bibliography must state the name and initials of the forenames of all authors, name of the journal (abbreviated according to World Medical Periodicals), year of publication, journal name, volume, issue (in parentheses), and page numbers, including the first and last pages.

All references have to be innumerated in alphabetical order (according to the name of the first author).

Examples:

1. Dromerick A, Reding M: Medical and neurological complications during inpatient stroke rehabilitation. *Stroke*, 1994; 25(2): 358-361.
2. Turell R (Ed): *Diseases of the Colon and Rectum*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1959.

Corrections

The papers will be composed in real-time paging. Major corrections such as deletions or additions that alter the volume are no longer possible during composition.

Editorial

Demenz – frühzeitige Erkennung immer wichtiger

E. LANG

Aufgrund neuer pharmakologischer Therapieoptionen wird die frühzeitige Erkennung von Demenzerkrankungen immer wichtiger, so die Feststellung von *J. Lehrner* und Mitarbeiter, Wien, in ihrem Beitrag zur Charakterisierung des neuropsychologischen Leistungsprofils von Patienten, die kognitive Beschwerden berichten. Dazu untersuchten die Autoren 120 Patienten der Gedächtnisambulanz der Neurologischen Universitätsklinik Wien klinisch und insbesondere ausführlich neuropsychologisch. Eine leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment, MCI) wurde in 83 von 120 Patienten gefunden. Dabei erschien vor allem die Häufigkeitsverteilung von bestimmten Subtypen dieser Störung in einer Gedächtnisambulanz von Bedeutung.

Die Prognose bei malignen Hirntumoren Grad III und IV WHO stand im Mittelpunkt einer Untersuchung von *H. J. Koch*, Aue/Dresden, und Mitarbeitern aus Regensburg. In einer retrospektiven Studie untersuchten sie 221 Gliompatienten, die eine Standardtherapie (Resektion, Radiotherapie, Chemotherapie) erhalten hatten, auf den Einfluss der Variablen Alter, Karnofsky-Index und Geschlecht bezüglich des Überlebens. Sie fanden, dass Patienten mit einem Karnofsky-Index kleiner 90 eine schlechtere Prognose aufwiesen, das mediane Überleben von Patienten älter und jünger als 50 Jahre sich signifikant mit 21,4 bzw. 24 Monaten unterschied. Daraus folgerten die Forscher, dass zwar das Alter per se sich negativ auf das mittlere Überleben auswirkt, dennoch aber auch bei älteren Patienten durch eine Standardtherapie eine relevante Steigerung des Überlebens nach Diagnosestellung erzielt werden könne.

Der Frage nach der Effizienz der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) hinsichtlich ihres Langzeitverlaufs gingen *A. Kirchgatterer* und Mitarbeiter, Wels – Grieskirchen, nach. Sie untersuchten in einer Gruppe über 50-Jähriger im Vergleich zu einer Gruppe über 75-Jähriger die Langzeitfunktion der Sonde, notwendige Interventionen und schließlich Komplikationen und Überleben im Vergleich. In der jüngeren Gruppe standen neurologische aber auch maligne Erkrankungen im Vordergrund, während es sich in der älteren Gruppe vorwiegend (87,5%) um die Indikation bei neurologischen Erkrankungen handelte. Sowohl in der jüngeren als auch in der älteren Patientengruppe wurde eine einwandfreie Funktion der PEG bei 85 % der Patienten ge-

funden. Wenngleich ältere Patienten eine schlechtere Gesamtprognose aufwiesen, rechtfertigte eine 2-Jahres-Überlebensrate von 32 % die Anlage einer PEG.

Auf dem Hintergrund, dass invasive Mykosen eine lebensbedrohliche Komplikation für kritisch kranke Patienten darstellt, nahmen *H. Heppner* und Mitarbeiter, Nürnberg, eine retrospektive Analyse bei 110 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter vor, die auf der Intensivstation aufgenommen worden waren. Die Autoren interessierte vor allem die Gesamtzahl der Pilzisolat, die mikrobiologische Spezifizierung, die Art des Probenmaterials und der Infektion sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung. Am häufigsten waren bei den Untersuchten Hefepilze und hier insbesondere *Candida albicans* und non-*albicans* Spezies vertreten. Darüber hinaus wurde *Aspergillus fumigatus* bei Patienten nachgewiesen, welche die Kriterien für einen septischen Schock erfüllten und zuvor antibiotisch sowie mittels Hydrocortison behandelt worden waren. Die Autoren folgerten aus ihren Untersuchungsergebnissen, dass schwerkranke geriatrische Patienten einer konservativen Intensivstation unter adäquater Sepsistherapie sehr gefährdet sind, an einer komplizierenden Pilzinfektion zu erkranken.

In einer Kasuistik berichten *G. Röhrig* und Mitarbeiter, Bornheim-Merten, Bonn und Würzburg, über einen 68-jährigen Patienten mit einer T-Zell-Leukämie der großen granulierten Leukozyten (LGL), bei dem sich molekulargenetisch ein biallelisches klonales Rearrangement des gamma/delta-T-Zellrezeptors nachweisen lies. Interessanterweise wurde dieser Patient mit Symptomen eines apoplektischen Insultes und begleitender Neuropenie stationär aufgenommen. Die Konstellation einer biklonalen gamma/delta-TCR positiven LGL assoziiert mit einer neurologischen Ausfallssymptomatik, die zunächst als Schlaganfall fehlgedeutet wurde, konnte von den Autoren in der bisherigen Literatur nicht gefunden werden.

E. Lang, Erlangen
Editor in Chief

Originalie / Clinical investigation

Neuropsychological performance and mild cognitive impairment subtypes in patients reporting cognitive problems attending a memory outpatient clinic

J. LEHRNER¹, J. MALY¹, A. GLEISS², E. AUFF¹, P. DAL-BIANCO¹¹University Clinic of Neurology, Medical University of Vienna, Austria²Core Unit of Medical Statistics and Informatics, Medical University of Vienna, Austria

Summary

Background: Early detection of dementia is becoming more and more important due to new pharmacological treatment options. The objectives of this study were to characterize the neuropsychological performance of patients reporting cognitive impairment, and to establish the frequency of mild cognitive impairment (MCI) subtypes in an outpatient memory clinic cohort. Patients who came to the memory outpatient clinic for assessment were included in the study consecutively.

Methods: One hundred and twenty patients were eligible for the study. The patients underwent a clinical examination and completed a battery of standard cognitive tests. The patients scored, on average, within the normal range of cognitive testing. However, up to 30 % of the patients showed impaired performance in single cognitive tests.

Results: Measurements of delayed recall, executive function, semantic verbal fluency and sustained attention showed the highest impairment rates. Mild cognitive impairment (MCI) was found in 83 of the 120 patients; 4 were classified as amnesic single-domain MCI, 26 as amnesic multiple-domain MCI, 18 as non-amnesic single-domain MCI and 35 with non-amnesic multiple-domain MCI.

Conclusion: Our study gives information on the neurocognitive profile and frequency of MCI subtypes in patients reporting cognitive impairment in the setting of a memory clinic.

Key words

mild cognitive impairment subtypes – amnesic mild cognitive impairment – non-amnesic mild cognitive impairment – neuropsychological testing – memory outpatient clinic

Zusammenfassung

Neuropsychologisches Leistungsprofil von Gedächtnisambulanz-Patienten mit kognitiven Beschwerden:

Hintergrund: Die frühzeitige Erkennung von Demenzkrankheiten wird aufgrund von neuen pharmakologischen Therapieoptionen immer wichtiger. Ziel der vorliegenden Studie war die Charakterisierung des neuropsychologischen Leistungsprofils von Patienten, die kognitive Beschwerden berichten und die Erfassung der Häufigkeit von Subtypen der leichten kognitiven Störung (MCI) in einer Kohorte von Patienten einer Gedächtnisambulanz. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die in der Gedächtnisambulanz der Neurologischen Universitätsklinik mit kognitiven Störungen vorstellig wurden.

Methoden: 120 Patienten wurden klinisch untersucht und unterzogen sich einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung. Das kognitive Leistungsvermögen der Patienten lag im Durchschnitt innerhalb der entsprechenden Altersnorm.

Ergebnisse: Bis zu 30 % der Patienten zeigten in einzelnen Testverfahren unterdurchschnittliche Leistungen. Verzögerter Abruf des episodischen Gedächtnisses, exekutive Funktionen, semantische Wortflüssigkeit und geteilte Aufmerksamkeit zeigten die häufigsten Auffälligkeiten. Eine leichte kognitive Störung (MCI) wurde bei 83

von 120 Patienten gefunden; vier Patienten wurden klassifiziert als „amnestische leichte kognitive Störung single domain“, 26 als „amnestische leichte kognitive Störung multiple domain“, 18 als „nicht amnestische leichte kognitive Störung single domain“ und 35 als „nicht amnestische leichte kognitive Störung multiple domain“.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Studie liefert Hinweise in Bezug auf das neurokognitive Profil und die Häufigkeit von MCI Subtypen bei kognitiv beeinträchtigten Patienten in einer Gedächtnisambulanz.

Schlüsselwörter

Subtypen der leichten kognitiven Störung – amnestische leichte kognitive Störung – nicht amnestische leichte kognitive Störung – neuropsychologische Untersuchung – Gedächtnisambulanz

In recent years the advent of new pharmacological treatment options for Alzheimer's Disease (AD) has spurred the interest in diagnosing dementia as early as possible in order to provide early treatment. As a consequence, the concept of mild cognitive impairment (MCI) was developed [29]. MCI applies to a group of individuals who have some cognitive impairment which is, however, not severe enough to constitute dementia, with very slight degrees of functional impairment. Initially, MCI was defined as a clinical condition with memory impairment with or without cognitive impairment in other domains (amnestic multiple-domain MCI vs. amnestic single-domain MCI) implying a pre-AD state, and most research has focused on that clinical entity [2, 27, 30]. However, in the meantime it has become apparent that several clinical subtypes of MCI exist, and the concept of MCI has been expanded to include other types of cognitive impairment beyond memory, taking into account multiple aetiologies or causes of cognitive impairment and dementia in older persons. Thus, a third clinical type of MCI is called non-amnestic multiple-domain MCI involving various degrees of impairment in multiple cognitive domains without memory impairment. A fourth type of MCI is non-amnestic single-domain MCI in which a person has an impairment in a single non-memory cognitive domain. Whereas the amnestic type would likely represent a prodromal form of AD with an annual conversion rate of 10–20 % per year [4, 18, 30], the other subtypes showing impairments in non-memory domains may have a higher likelihood of progressing to non-AD dementia such as vascular dementia, frontotemporal dementia or dementia with Lewy bodies [26, 28].

Because no commonly accepted specific test battery is available, a recent review of MCI which was recently published with recommendations for future research advocated additional research to develop appropriate and sensitive neuropsychological methods [22]. Another recent consensus suggested the development and use of tests capable of detecting dysexecutive syndrome in the preclinical stage of dementia [34].

The objectives of the study were to study the neuropsychological profile of patients attending a memory outpa-

tient clinic but having no diagnosis of dementia using a comprehensive neurocognitive test battery. Additionally, we applied the suggested criteria of MCI subtypes and determined the frequency of the four subtypes in our cohort by using the predetermined specific domains.

METHODS

Subjects

We included 584 elderly participants, classified into two groups: patients with mild cognitive impairment (MCI) and elderly controls (EC). The study protocol was in accordance with the Declaration of Helsinki.

All participants received a complete neurological examination, standard laboratory blood tests and psychometric testing. In most cases a computer tomography (CT) scan or magnetic resonance imaging (MRI) scan of the brain was obtained. Electroencephalogram and single-photon emission computed tomography (SPECT) scans were performed on some patients. In determining significant cerebrovascular disease, both neuroimaging and clinical patient features were used.

The inclusion and exclusion criteria were similar to other studies. Patients were excluded from the study if any of the following conditions applied:

- evidence of stroke as determined by neuroradiologic and clinical examination,
- history of severe head injury,
- current psychiatric diagnosis according to ICD-10 [7] (patients with (sub)-depressive symptoms were, however, included because (sub)-depressive symptoms often occur in elderly patients),
- any medical condition that leads to severe cognitive deterioration including renal, respiratory, cardiac and hepatic disease,
- diagnosis of dementia according to DSM IV [35].

MCI patients

Patients complaining of cognitive problems who came to the memory outpatient clinic between the beginning of 2005 and the end of 2005 for assessment of their cogni-

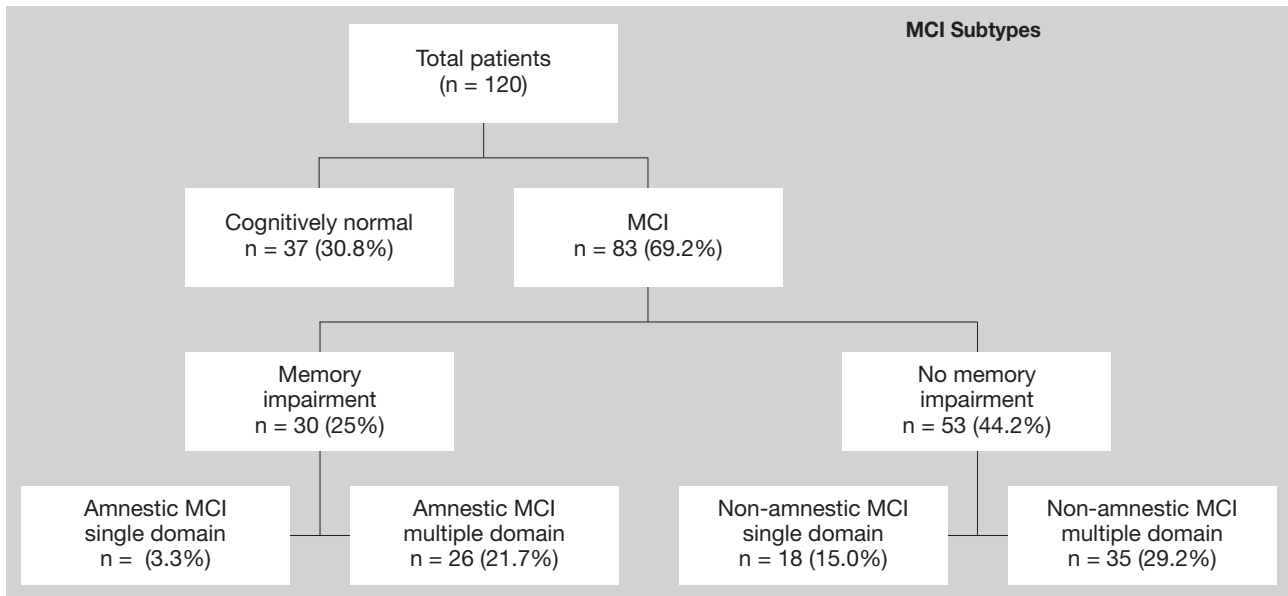


Fig. 1: Flow chart of mild cognitive impairment (MCI) subtypes.

tive disorder were included in the study consecutively. One hundred and fifty-five patients fulfilled the inclusion criteria. Patients were either referred by physicians or were self-referrals. The area of the study was Vienna.

The memory outpatient clinic of the University Clinic of Neurology of the Medical University of Vienna is a well-known research center for memory disorders in Vienna. The clinic serves patients from the Vienna area and most of the patients were referred by physicians. A minority of the patients were self-referrals. The clinic is government-funded and is accessible free of charge for patients within the Austrian health insurance system. Representatives of the memory outpatient clinic regularly inform physicians and the public about scientific programs within the clinic.

For the purpose of this study we excluded MCI patients with invalid measurements due to missing values in cognitive performance tests ($n = 35$), leaving 120 MCI patients for analysis. The mean age of the MCI patients was 67.7 ± 9.0 years. 39.2 % of the patients were male and 60.8 % of the patients were female. The mean number of years of formal schooling was 11.4 ± 3.9 . The median MMSE performance of the patients was 28 (range 24–30).

Elderly controls

Adequate normative data of cognitively normal elderly subjects (n ranging from 122 to 434 for single tests) from the neuropsychological measurements are available and a detailed description of the standardization procedures, norms and validation is published elsewhere [19]. Cognitively normal elderly control subjects of the normative sample were taken from the General Hospital of Vienna inclu-

ding the Department of Neurology. The elderly control subjects underwent a standard medical evaluation and were assessed as being in good health. Criteria for normal function were identified as being similar to those in the Mayo research studies [14, 26]:

- no active neurological or psychiatric disease,
- no psychotropic medication, and
- the subjects may have medical disorders but neither they nor their treatment compromises cognitive function. They were required to have an MMSE score greater than or equal to 27 and a memory score greater than -1.5 standard deviations on the face recognition memory test of the Memory Assessment Clinics (MAC) test battery [6].

The mean age of the elderly controls was 62.0 ± 12.3 years. 32.8 % of the elderly controls were male and 67.2 % of the elderly controls were female. The mean number of years of formal schooling was 12.4 ± 3.9 . The median MMSE performance of the elderly controls was 29 (range 27–30).

Neuropsychological measurements

All participants were subjected to the Vienna Neuropsychological Test Battery (VNTB) that included psychomotor speed, concentration/attention, language, memory and executive functioning domains [17, 18, 19, 20]. Psychomotor speed was assessed using the symbol-counting exercise from the Cerebral Insufficiency test (C.I.) [16] and the Trail Making Test A [32]. The Alters-Konzentrations-Test (AKT) [9], a geriatric cancellation test, the digit symbol subtest of the German WAIS-R [38], the Stroop Test from the NAI Test Battery [25] and the inter-

ference test from the C.I. [16] were applied to assess attention. In order to test language functions, we used verbal fluency exercises and a confrontation naming task [11]. Naming as many animals, supermarket items and tools that came to mind within one minute for each exercise was used to tap semantic verbal fluency. Naming as many words beginning with the letters b, f and l that came to mind within one minute for each exercise was used to tap lexical verbal fluency. The modified Boston Naming Test (mBNT) [24] was used for assessing naming capabilities. Episodic memory was tested using the Verbal Selective Reminding Test (VSRT) [17] which is the Austrian paper-pencil version [36] of the Memory Assessment Clinics (MAC) Grocery List Selective Reminding Test with the subtests of immediate recall, total recall and delayed recall [6, 40]. Executive functions were investigated using the Trail Making Test B and the score difference of the Trail Making Tests A and B [32], the Five-Point Test [31] and the Maze Test from the NAI Test Battery [25]. In addition, participants completed the Geriatric Depression Scale (GDS) and the Beck Depression Inventory (BDI) in order to assess depressive symptoms. Data of depressive symptoms will be presented in a forthcoming publication.

For this study the whole VNTB was used. Cognitive testing for each patient lasted approximately 45 minutes. Testing was performed within one test session. In some cases patients reported fatigue and lack of motivation. As some patients forgot their eyeglasses, cognitive testing could not be performed completely. Both circumstances resulted in missing values. Cognitive function tests were selected to assess a broad range of cognitive abilities commonly affected by AD and other types of dementia. The ability of the VNTB subtests to detect dementia was established in a prior study and we recently published results for sensitivity, specificity, positive and negative predicted value, and found very good discrimination power for the neuropsychological test battery in detecting Alzheimer's disease dementia. Specifically, comparing the predictive accuracy using results from receiver operating characteristics analyses (area under the curve; AUC), we found very good discriminative power for single tests with an area under the curve ranging from 0.79 for the mBNT to 0.99 for the VSRT delayed recall [19].

Procedure

Neurological examination, standard laboratory blood tests and radiological evaluation were performed approximately two weeks prior to neuropsychological testing. After the completion of the evaluation, a consensus committee meeting was held involving the neurologists, neuropsychologists and other study personnel who had evaluated the patients in order to determine the cognitive status of the par-

ticipants. The cognitive status of MCI subtypes was determined according to the Peterson criteria, and the cut-off score used was 1.5 standard deviations below the age and education-corrected norms for the elderly controls [26, 28].

In a first step, the domain structure of the VNTB was investigated empirically in the elderly control sample by means of cluster analysis. Because age, education and gender effects on cognitive variables have been reported in the literature [5], regression-based z-scores using the elderly control sample were calculated for each neuropsychological variable (after appropriate normalizing transformations if necessary, using a multiple linear regression formula with age, education and gender as regressors) [3, 19]. In a subsample of 107 elderly controls, for which results of all sixteen tests were available for the variable clustering procedure, the z-scores of the cognitive variables were clustered into cognitive domains.

The mean age of the elderly control subsample was 61.0 ± 12.5 years. 42.1 % of the elderly control subsample were

Cluster	R ² with own cluster	R ² with next closest
Attention		
AKT	0.49	0.12
Digit-Symbol-Test (WAIS-R)	0.57	0.13
TMTA	0.46	0.20
Stroop (NAI)	0.58	0.18
Symbol counting (C.I.)	0.60	0.22
Interference Test (C.I.)	0.64	0.22
Memory		
Verbal memory immediate recall (VSRT)	0.68	0.03
Verbal memory total recall (VSRT)	0.90	0.10
Verbal memory delayed recall (VSRT)	0.74	0.04
Executive Function shifting capability		
TMTB	0.95	0.32
Difference score TMTB-TMTA	0.95	0.13
Executive Function planning and non-verbal fluency		
Planning (Maze Test - NAI)	0.59	0.04
Non-verbal Fluency (Five Point Test)	0.59	0.06
Language		
Semantic verbal fluency	0.66	0.22
Lexical verbal fluency	0.39	0.07
Boston Naming Test (mBNT)	0.38	0.10
Abbreviations: AKT = Alters-Konzentrations-Test; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised; TMTA = Trail Making Test Version A; TMTB = Trail Making Test Version B; NAI = Nürnberger Alters-Inventar; C.I. = Cerebral Insufficiency Test; VSRT = Verbal Selective Reminding Test; mBNT = modified Boston Naming Test		

Table 1: A variable clustering procedure with 107 healthy controls resulted in a 5-cluster solution.

male and 57.9 % of the elderly control subsample were female. The mean number of years of formal schooling was 12.3 ± 4.3 . The median MMSE performance of the elderly controls was 29 (range 27–30).

The clustering into domains reflects the correlation structure of the z-scores as implemented in “proc varclus” of the software package SAS. The variable clustering procedure revealed a 5-cluster solution for the 16 cognitive variables. Allowing for more than five clusters would result in two single-variable clusters while leaving the other clusters unchanged. See *Table 1* for the 5 clusters with corresponding cognitive variables.

In order to characterize the neuropsychological profile of MCI patients, a z-score for each variable was calculated which indicates the relative degree of impairment from normal in SD units, thereby allowing direct comparison across different cognitive tests. MCI patients were then divided into five groups of patients based on cognitive features:

- cognitively normal patients: z-scores of each of the 5 domains were greater than -1.5 SD,
- amnesic MCI single-domain patients: the z score of at least one memory test was below -1.5 SD, all other z scores were greater than -1.5 SD,

- amnesic MCI multiple domain: the z-score of at least one memory test was below -1.5 SD and at least one other z-score of the remaining tests was below -1.5 SD,
- non-amnesic MCI single-domain patients: there is exactly one domain other than the memory domain where the minimum of the z-scores within this domain was below -1.5 SD,
- non-amnesic MCI multiple-domain patients: at least two tests from different domains other than memory tests below -1.5 SD, respectively.

Statistical methods

Demographic variables are described by means and standard deviations except MMSE scores, which are given as median and range due to the skewed distribution of this variable.

Since the raw values for the majority of the neuropsychological variables are not normally distributed, median and quartiles are given for all of them in order to give a consistent presentation. Z-scores of the neuropsychological test variables are described by mean and standard deviation.

In order to compare the MMSE score and the raw values of each neuropsychological variable between MCI subtypes,

Cluster / neuropsychological variable	raw score median (25 th pctl; 75 th pctl)	z-score \pm SD	number of impaired patients	percentage of impaired patients
Attention				
AKT	32.0 (27.0; 42.0)	-0.30 \pm 1.21	19	15.8
Digit-Symbol Test (WAIS-R)	39.5 (30.0; 47.0)	-0.21 \pm 1.18	22	18.3
TMTA	41.0 (32.5; 54.0)	-0.41 \pm 1.06	24	20.0
Stroop (NAI)	52.0 (43.0; 67.0)	-0.58 \pm 1.09	25	21.1
Symbol counting (C.I.)	18.0 (15.0; 21.0)	-0.15 \pm 1.12	12	10.1
Interference Test (C.I.)	25.0 (21.0; 31.0)	-0.54 \pm 1.05	25	21.0
Memory				
Verbal memory immediate recall (VSRT)	7.5 (6.0; 9.0)	-0.02 \pm 1.06	11	9.2
Verbal memory total recall (VSRT)	46.0 (38.0; 53.0)	-0.34 \pm 0.97	16	13.3
Verbal memory delayed recall (VSRT)	9.0 (7.0; 12.0)	-0.66 \pm 1.27	25	20.8
Executive Function shifting capability				
TMTB	107.0 (78.0; 143.5)	-0.78 \pm 1.27	34	28.3
Difference score TMTB-TMTA	61.0 (35.0; 95.0)	-0.60 \pm 1.33	36	30.3
Executive Function planning and non-verbal fluency				
Planning (Maze Test -NAI)	36.5 (29.0; 45.0)	-0.32 \pm 1.11	9	7.6
Non-verbal Fluency (Five Point Test)	24.5 (18.5; 34.0)	-0.37 \pm 1.25	25	20.8
Language				
Semantic verbal fluency	52.0 (44.0; 61.0)	-0.69 \pm 1.29	28	23.3
Lexical verbal fluency	29.0 (22.0; 37.5)	-0.48 \pm 1.07	20	16.7
Boston Naming Test (mBNT)	14.0 (13.0; 15.0)	-0.18 \pm 1.15	13	10.8
Abbreviations: pctl = ppercentile; AKT = Alters-Konzentrations-Test; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised; TMTA = Trail Making Test Version A; TMTB = Trail Making Test Version B; NAI = Nürnberger Alters Inventar; C.I. = Cerebral Insufficiency Test; VSRT = Verbal Selective Reminding Test; mBNT = modified Boston Naming Test				

Table 2: Raw scores with quartiles and z-scores with standard deviations for each neuropsychological variable and corresponding frequency of patients showing performance below -1.5 SD in total MCI patients sample.

	CN	a-SD MCI	a-MD MCI	non-a-SD MCI	non-a-MD MCI
age	64.3 ± 7.8	63.0 ± 10.2	68.2 ± 10.7	69.4 ± 7.4	70.7 ± 8.6
male/female (percentage)	35.1 / 64.9	25.0 / 75.0	53.9 / 46.1	38.9 / 61.1	34.3 / 65.7
years of formal schooling	12.2 ± 4.2	13.3 ± 5.7	11.8 ± 3.4	10.7 ± 4.6	10.4 ± 3.0
MMSE score: median (range)	29 (25 - 30)	28 (28 - 30)	27 (24 - 29)	28 (26 - 30)	27 (24 - 30)

Abbreviations: CN = Cognitively normal; a-SD MCI = amnesic single-domain MCI; a-MD MCI = amnesic multiple-domain MCI; non-a-MCI SD = non-amnesic single-domain MCI; non-a-MD MCI = non-amnesic multiple-domain MCI

Table 3: Demographic and clinical details of MCI subtypes.

Kruskal-Wallis tests were performed, while for comparing demographic variables (age, years of education) and z-scores of neuropsychological variables one-way ANOVAs were computed. In both cases, uncorrected p-values are given and, for raw values and z-scores, significance after Bonferro-

ni-Holm correction (for 16 neuropsychological variables) is indicated. For the comparison of z-scores (between MCI subtypes) pairwise post-hoc comparisons were performed and corrected for multiplicity using the Tukey-Kramer method, where for each of the 16 neuropsychological variables

Cluster / neuro-psychological variable	CN	a-SD MCI	a-MD MCI	non-a-SD MCI	non-a-MD MCI	
Attention						
AKT*	28.0 (23.0; 31.0)	29.0 (21.5; 35.5)	39.0 (30.0; 45.0)	35.0 (29.0; 42.0)	38.0 (30.0; 56.0)	< 0.001
Digit-Symbol Test (WAIS-R)*	52.0 (41.0; 58.0)	47.5 (36.5; 60.5)	30.0 (27.0; 43.0)	38.5 (32.0; 47.0)	33.0 (25.0; 38.0)	< 0.001
TMTA*	34.0 (27.0; 37.0)	34.0 (20.0; 45.0)	43.5 (35.0; 55.0)	46.5 (40.0; 58.0)	51.0 (41.0; 64.0)	< 0.001
Stroop (NAI)*	43.0 (36.0; 51.0)	49.5 (36.5; 53.5)	67.0 (50.0; 74.0)	49.0 (42.0; 60.0)	59.5 (48.0; 78.0)	< 0.001
Symbol counting (C.I.)*	15.0 (13.0; 18.0)	17.0 (12.5; 19.5)	18.0 (17.0; 21.0)	17.5 (16.0; 19.0)	20.0 (17.0; 26.0)	< 0.001
Interference Test (C.I.)*	21.0(17.0; 24.0)	24.0 (17.5; 27.5)	29.5 (22.0; 34.0)	25.0 (23.0; 27.0)	30.5 (26.0; 35.0)	< 0.001
Memory						
Verbal memory immediate recall (VSRT)*	8.0 (7.0; 10.0)	5.5 (5.0; 9.0)	5.0 (4.0; 6.0)	8.5 (8.0; 9.0)	8.0 (7.0; 10.0)	< 0.001
Verbal memory total recall (VSRT)*	52.0 (46.0; 57.0)	43.0 (35.0; 46.5)	32.0 (28.0; 38.0)	48.5 (44.0; 53.0)	47.0 (39.0; 52.0)	< 0.001
Verbal memory delayed recall (VSRT)*	11.0 (9.0; 13.0)	7.0 (5.0; 10.0)	5.0 (4.0; 7.0)	10.0 (9.0; 13.0)	10.0 (8.0; 11.0)	< 0.001
Executive Function shifting capability						
TMTB*	69.0(57.0; 91.0)	94.5(65.0; 124.5)	128.5(107.0; 145.0)	90.0 (75.0; 109.0)	160.0 (117.0; 187.5)	< 0.001
Difference score						
TMTB-TMTA*	37.0 (27.0; 54.0)	34.0 (22.0; 57.5)	81.5 (63.0; 101.0)	39.0 (34.0; 44.0)	103.0 (66.0; 130.0)	< 0.001
Executive Function planning and non-verbal fluency						
Planning (Maze Test-NAI)*	30.0 (25.0; 38.0)	30.0 (25.5; 47.5)	36.0 (30.0; 43.0)	40.0 (29.0; 49.0)	43.5 (36.0; 63.0)	< 0.001
Non-verbal Fluency (Five Point Test)*	31.0 (25.0; 37.0)	33.0 (29.0; 41.5)	18.5 (15.0; 28.0)	31.0 (22.0; 36.0)	20.0 (15.0; 25.0)	< 0.001
Language						
Semant. verb. fluency*	59.0 (54.0; 68.0)	52.5 (48.0; 67.5)	45.5 (34.0; 52.0)	56.5 (54.0; 61.0)	45.0 (37.0; 52.0)	< 0.001
Lexical verb. fluency*	34.0 (29.0; 43.0)	33.0 (29.5; 341.5)	25.0 (20.0; 37.0)	33.0 (20.0; 41.0)	24.0 (17.0; 29.5)	< 0.001
Boston Naming Test (mBNT)	14.0 (14.0; 15.0)	14.5 (14.0; 15.0)	14.0 (14.0; 15.0)	14.0 (13.0; 15.0)	14.0 (12.0; 14.0)	0.022

Abbreviations: pctl = percentile; AKT = Alters-Konzentrations-Test; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised; TMTA = Trail Making Test Version A; TMTB = Trail Making Test Version B; NAI = Nürnberger Alters Inventar; C.I. = Cerebral Insufficiency Test; VSRT = Verbal Selective Reminding Test; mBNT = modified Boston Naming Test; CN = Cognitively normal; a-SD MCI = amnesic single-domain MCI; a-MD MCI = amnesic multiple-domain MCI; non-a-SD MCI = non-amnesic single-domain MCI; non-a-MD MCI = non-amnesic multiple-domain MCI; * indicates significance of the overall five-group comparison after Bonferro-Holm correction.

Table 4: Raw scores with medians and quartiles for each neuropsychological variable across MCI subtypes.

the overall significance level was set to $0.05/16 = 0.003125$. Thus, the global significance level (for all 16 variables and all pairwise comparisons) is restricted to 0.05. Mean z-score differences that are significant after this kind of correction are indicated. Categorical group differences (male vs. female) were investigated using the Chi² test. All computations were performed using SAS software Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2001).

RESULTS

Raw scores of the cognitive variables are presented as median and quartiles, and the z-score values of the cognitive variables are presented as mean and standard deviation in Table 2 for the total MCI patient sample. For each cognitive variable the frequency of patients showing impaired performance as defined as a performance of 1.5 SD below healthy controls are also reported in Table 2.

Categorizing MCI patients into MCI subtypes revealed the following results. Thirty-seven patients (30.8 %) were categorized as cognitively normal, whereas 83 patients (69.2 %) met the criteria for MCI. MCI patients were subtyped as amnesic single-domain MCI (4 patients), amnesic multiple-domain MCI (26 patients), non-amnesic single-domain MCI (18 patients) and non-amnesic multiple-domain MCI (35 patients), respectively. (See Fig. 1 for details.)

The mean age was significantly different among the MCI subgroups ($p = 0.023$). The median education was not different among the MCI subgroups ($p = 0.224$). The percentage of males/females was not different among the MCI subgroups ($p = 0.510$). However, as expected, a Kruskal-Wallis test revealed a significant group difference for the MMSE score ($p = 0.003$). (See Table 3 for demographic details of MCI subtypes.)

Cluster / neuro-psychological variable	CN	a-SD MCI	a-MD MCI	non-a-SD MCI	non-a-MD MCI	
Attention						
AKT ^a	0.36 ± 0.85	0.14 ± 0.83	-0.67 ± 1.26	-0.30 ± 0.79	-0.77 ± 1.43	< 0.001
Digit-Symbol Test (WAIS-R) ^{a,c}	0.52 ± 0.82	0.15 ± 0.79	-0.85 ± 1.32	0.07 ± 1.05	-0.71 ± 1.06	< 0.001
TMTA ^a	0.23 ± 0.88	0.33 ± 1.35	-0.60 ± 0.90	-0.71 ± 0.92	-0.91 ± 1.03	< 0.001
Stroop (NAI) ^{a,c}	0.06 ± 0.86	-0.04 ± .91	-1.25 ± 1.03	-0.22 ± 0.84	-1.03 ± 1.05	< 0.001
Symbol counting (C.I.) ^a	0.48 ± 0.91	0.35 ± 1.00	-0.37 ± 0.83	0.03 ± 1.00	-0.82 ± 1.22	< 0.001
Interference Test (C.I.) ^{a,c}	0.22 ± 0.76	-0.14 ± 0.99	-0.99 ± 1.12	-0.42 ± 0.80	-1.13 ± 0.86	< 0.001
Memory						
Verbal memory immediate recall (VSRT) ^{c,f,h}	0.14 ± 0.73	-0.64 ± 1.24	-1.12 ± 1.00	0.48 ± 0.74	0.44 ± 0.92	< 0.001
Verbal memory total recall (VSRT) ^{c,d,f,h,i}	0.10 ± 0.71	-1.39 ± 0.48	-1.50 ± 0.85	0.16 ± 0.58	-0.08 ± 0.66	< 0.001
Verbal memory delayed recall (VSRT) ^{c,d,f,h,i}	-0.01 ± 0.86	-1.77 ± 0.99	-2.30 ± 1.10	0.03 ± 0.82	-0.36 ± 0.72	< 0.001
Executive Function shifting capability						
TMTB ^{a,c,e,h}	0.30 ± 0.96	-0.41 ± 1.09	-1.40 ± 0.99	-0.23 ± 0.71	-1.79 ± 0.92	< 0.001
Difference score TMTB-TMTA ^{a,c,e,h}	0.26 ± 1.11	0.40 ± 1.47	-1.25 ± 1.08	0.18 ± 0.95	-1.58 ± 0.94	< 0.001
Executive Function planning and non-verbal fluency						
Planning (Maze Test-NAI) ^a	0.15 ± 0.71	-0.22 ± 0.82	-0.15 ± 0.83	-0.15 ± 0.76	-1.05 ± 1.45	< 0.001
Non-verbal Fluency (Five Point Test) ^{a,c,e,h}	0.31 ± 1.03	0.52 ± 0.49	-1.11 ± 1.26	0.21 ± 0.88	-0.96 ± 1.11	< 0.001
Language						
Semantic verbal fluency ^{a,c,e,h}	0.06 ± 0.80	-0.36 ± 0.86	-1.40 ± 1.25	-0.10 ± 0.85	-1.31 ± 1.41	< 0.001
Lexical verbal fluency ^{a,c}	0.14 ± 0.77	0.00 ± 0.55	-0.76 ± 1.00	-0.29 ± 1.20	-1.09 ± 0.98	< 0.001
Boston Naming Test (mBNT)	0.10 ± 0.83	0.42 ± 0.82	-0.02 ± 1.16	-0.27 ± 1.11	-0.63 ± 1.37	< 0.051
Abbreviations: Pctl = Percentile; AKT = Alters-Konzentrations-Test; WAIS-R = Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised; TMTA = Trail Making Test Version A; TMTB = Trail Making Test Version B; NAI = Nürnberger Alters Inventar; C.I. = Cerebral Insufficiency Test; VSRT = Verbal Selective Reminding Test; mBNT = modified Boston Naming Test; CN = Cognitively normal; a-SD MCI = amnesic single-domain MCI; a-MD MCI = amnesic multiple-domain MCI; non-a-SD MCI = non-amnesic single-domain MCI; non-a-MD MCI = non-amnesic multiple-domain MCI; * indicates significance of the overall five-group comparison after Bonferroni-Holm correction.						

Table 5: Z-scores with means and standard deviations for each neuropsychological variable across MCI subtypes.

The statistical analyses for the raw scores of all neuropsychological variables revealed significant group differences after Bonferroni-Holm correction (all corrected p-values < 0.05) except for the mBNT (See *Table 4* for details). Furthermore, statistical analyses for the z-scores of all neuropsychological variables revealed significant group differences after Bonferroni-Holm correction (all corrected p-values < 0.05) except for the mBNT (See *Table 5* for details).

DISCUSSION

The present study investigated the neurocognitive profile of patients reporting cognitive problems attending a memory outpatient clinic. After assessing the neuropsychological profile by using single tests, we explored the optimal number and content of cognitive domains characterizing the VNTB. Furthermore, we sought to establish the frequency of different MCI subtypes in our cohort.

As in other studies dealing with patients reporting cognitive impairment that was not sufficient for the diagnosis of dementia, our study population also showed a wide variety of neurocognitive impairment patterns [13]. Our patients performed, on average, between -0.02 SD and -0.78 SD below normal on cognitive measures included in the neuropsychological battery. This indicates that there is a wide overlapping with healthy controls. Psychometric testing revealed that up to 30 % of patients showed impaired performance in single neuropsychological tests. High rates of impairment were found for tests tapping executive function (shifting capability – TMTB), language function (semantic verbal fluency), memory (delayed recall – VSRT) and attention (selective attention – Stroop test). Far less impairment was detected by tests tapping immediate verbal memory (immediate recall – VSRT), pure psychomotor speed (symbol counting – C.I.) and naming capabilities (confrontation naming – mBNT).

Delayed verbal memory impairment is an early indicator of AD. Retrospective studies have shown that subtle episodic memory impairments and verbal fluency problems can be detected as early as twenty years before diagnosis [23, 39]. In a prior study of our group, we were able to demonstrate that the measurement of delayed verbal memory, as used in this study, accurately predicted future dementia within two years [18]. Measures of executive functions have been identified as good predictors for future vascular dementia. In particular, shifting capability as measured by the TMT-B has been reportedly documented to predict future vascular dementia [41]. Thus, the pattern of impairment in our patients probably reflects early stages on the way towards dementia [1], but it needs to be established in future longitudinal research.

A large part of our patient sample was outside the normal limits of cognitive testing when a cutoff score of 1.5

standard deviations below elderly controls was used. One important finding of the present study is that roughly more than two-thirds of the patients attending a memory clinic and having no dementia at the time of clinical examination have an abnormal cognitive status. The prevalence of MCI in population-based epidemiological studies was found to range from 3 % to 19 % in the general elderly population, depending on cohort characteristics and the criteria used to define MCI [12, 15, 21, 33]. The much higher prevalence found in our memory clinic cohort can, in all probability, be explained by the fact that patients referred to memory clinics are unlike the general population in that they are seeking medical help for a perceived disorder.

As in the case of most clinical studies, the current study has also some limitations that should be addressed. Due to fatigue, compromised motivation and in some cases patients having forgotten their eyeglasses, not every patient performed each test. The resulting informative missing values may lead to an underestimation (in absolute values) of the corresponding mean z-score and potentially also of its standard deviation. Furthermore, in this study we took the minimum of the specific z-scores within a domain as the summary z-score for this domain, since it is obviously usual to do so (see, e.g. [37]). However, it has to be noted that this procedure has to be applied with care, since adding an additional cognitive test to a domain can thus only decrease (at least cannot increase) a patient's summary score for this domain.

The definition of high-risk populations is of utmost importance. Incidence rates of dementia are highly elevated among cases with mild cognitive impairment compared with the general population, confirming that mild cognitive impairment compromises a high-risk population [10]. The characterization of MCI subtypes is very important because they can help understand the natural progression of patients perceiving problems. MCI subtype analysis in our cohort showed that approximately 3 % of the patients were subtyped as amnesic single-domain MCI, approximately 22 % amnesic multiple-domain MCI, approximately 15 % non-amnesic single-domain MCI and 29 % non-amnesic multiple-domain MCI, respectively. Similar results were obtained in a population-based study [15] indicating that a selective memory impairment is rather rare. Selective non-memory impairments are also found in the elderly population [8] and are much more often encountered in patients reporting cognitive problems in the setting of a memory clinic [10]. The identification of specific MCI subtypes has important practical implications. Because amnesic MCI patients show increased risk of converting to AD this MCI subtype needs to receive close clinical monitoring.

In conclusion, patients reporting cognitive problems and seeking help in a memory outpatient clinic, albeit having no clinical dementia, show a wide range of cognitive impairments. Roughly more than two-thirds of them are diagnosed as MCI on the basis of formal neuropsychological testing with varying frequencies of MCI subtypes. Together with clinical information, this classification will aid the clinician to choose the best treatment option.

Acknowledgements

We would like to thank Arinya Eller for proofreading the manuscript.

References

- Bäckman L, Jones S, Berger AK, Jonsson E, Small BJ (2005) Cognitive impairment in preclinical Alzheimer's Disease: a meta-analysis. *Neuropsychology*: 520-531
- Bäckman L, Jones S, Berger AK, Laukka EJ, Small BJ (2004) Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. *Journal of Internal Medicine* 256: 195-204
- Berres B, Monsch AU, Bernasconi F, Thalmann B, Stahelin H (2000) Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Studies Health Technology and Informatics* 77: 195-195
- Bruscoli M, Lovestone S (2004) Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *International Psychogeriatrics* 16: 129-140
- Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM (2005) A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology* 65: 102-106
- Crook T, Salama M, Gobert J (1986) A computerized test battery for detecting and assessing memory disorders. In: Bes A, Cohn J, Hoyer S, Marc-Vergenes JP, Wisniewski HM (eds) *Senile dementias: Early detection*. John Libbey Eurotext, London-Paris, 79-85
- Dilling H, Mombour W, Schmidt MH (eds) (2000) *Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien*. Huber, Bern
- Fischer P, Jungwirth S, Zehetmayer S, Weissgram S, Hoenigschnabl S, Gelpi E, Krampla W, Tragl KH (2007) Conversion from subtypes of mild cognitive impairment to Alzheimer dementia. *Neurology* 68: 288-291
- Gatterer G (1990) *Alters-Konzentrations-Test (AKT)*. Hogrefe, Göttingen
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Beleville S, Brodaty H, Bennett DA, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B (2006) Mild cognitive impairment. *Lancet* 367: 1262-1270
- Goodglass H, Kaplan, (1983) *The assessment of aphasia and related disorders*. Lea & Fabinger, Philadelphia
- Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H, McDowell I (1997) Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet* 349: 1793-1796
- Grundman M, Petersen RC, Ferris S, et al. (2004) Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer Disease and normal aging. *Archives of Neurology* 61: 59-66
- Ivnik R, Malec JF, Smith GD, et al. (1992) Mayo's older Americans normative studies: WAIS-R, WMS-R and AVLT norms for ages 56 through 97. *Clinical Neuropsychology* 6: 1-104
- Jungwirth S, Weissgram S, Zehetmayer S, Tragl KH, Fischer P (2005) VITA: subtypes of mild cognitive impairment in a community-based cohort at the age of 75. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20: 452-458
- Lehl S, Fischer B (1997) *Kurztest für cerebrale Insuffizienz (c.I.-Test)*. Vless, Ebersberg
- Lehrner J, Gleiß A, Maly J, Auff E, Dal-Bianco P (2006) *Der verbale Selektive Reminding Test (VSRT). Ein Verfahren zur Überprüfung verbaler Gedächtnisfunktionen*. *Neuropsychiatrie* 20: 204-214
- Lehrner J, Gufler R, Guttman G, Maly J, Gleiß A, Auff E, Dal-Bianco P (2005) Annual conversion to Alzheimer's disease among patients with memory complaints attending an outpatient memory clinic: the influence of amnesic mild cognitive impairment and the predictive value of neuropsychological testing. *Wiener Klinische Wochenschrift* 117/18: 629-635
- Lehrner J, Maly J, Gleiß A, Auff E, Dal-Bianco P (2007) The Vienna Neuropsychological Test Battery (VNTB) for detecting dementia – standardization, norms, and validation. *Psychologie in Österreich*: 4 & 5: 358-365
- Lezak MD (1995) *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press, New York
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas CH, Carlson M, Kuller LH (2003) Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the cardiovascular health study cognition study. *Archives of Neurology* 60: 1385-1389
- Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, Barker WW, Duara R (2003) Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology* 61: 438-444
- Masur DM, Sliwinski M, Lipton RB, Blau AD, Crystal H (1994) Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology* 44: 1427-1432
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C (1989) *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's Disease*. *Neurology* 39: 1159-1165
- Oswald WD, Fleischmann UM (1997) *Das Nürnberger-Alters-Inventar*. Hogrefe Verlag, Göttingen
- Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 256: 183-194
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, Ritchie K, Rossor M, Thal LJ, Winblad B (2001) Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 58: 1985-1992
- Petersen RC, Morris J (2005) Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology* 62: 1160-1163
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 56: 303-308
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST (2001) Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). *Neurology* 56: 1133-1142
- Regard M, Strauss E, Knapp P (1982) Children's production on verbal and non-verbal fluency tasks. *Perceptual and Motor Skills* 55: 839-844
- Reitan R (1979) *Trail Making Test (TMT)*. Reitan Neuropsychology Laboratory, Tucson
- Ritchie K, Artero S, Touchon J (2001) Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 56: 37-42

34. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, Arizaga R, Wallin A (2004) Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *Journal of the Neurological Sciences* 226: 81-87
35. Saß H, Wittchen H-U, Zaudig M, Houben I (2003) Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen – Textrevision – DSM-IV-TR. Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen
36. Steiner M (1998) Das alternde Gedächtnis: Grenzen und Perspektiven – Die MAC-Gedächtnisbatterie. In: Diplomarbeit Grund- und Integralwissenschaftliche Fakultät. Universität Wien, Wien
37. Tabert MH, Manly JJ, Liu X, Pelton G, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP (2006) Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer Disease in patients with Mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry* 63: 916-924
38. Tewes U (1994) Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991 (HAWIE-R). Verlag Hans Huber, Bern
39. Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I (2005) Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology* 64: 1853-1859
40. Youngjohn JR, Larrabee, G.J., Crook, T.H., (1991) First-last names and the grocery list selective reminding test: two computerized measures of everyday verbal learning. *Archives of Clinical Neuropsychology* 6: 287-300
41. Zanetti M, Ballabio C, Abbate C, Cutaia C, Vergani C, Bergamaschini L (2006) Mild cognitive impairment subtypes and vascular dementia in community-dwelling elderly people: a 3-year follow-up study. *Journal of the American Geriatrics Society* 54: 580-586

CORRESPONDENCE TO:

MAG. DR. JOHANN LEHRNER,
NEUROLOGISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK,
WÄHRINGERGÜRTEL 18-20,
A-1097 WIEN.
AUSTRIA

E-MAIL: JOHANN.LEHRNER@MEDUNIWIEN.AC.AT

received/eingegangen: 04.12.2007

accepted/angenommen: 08.05.2008

Originalie / Clinical investigation

Alter, Geschlecht und Karnofsky-Index als Prognosefaktoren bei malignen Hirntumoren Grad III und IV WHO

H.J. KOCH¹, P. HAU², M. KLINKHAMMER-SCHALKE³¹Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Helios Klinikum Aue, Germany²Neurologische Universitätsklinik Regensburg im Bezirksklinikum, Regensburg, Germany³Tumorzentrum Regensburg, Germany

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Prognose höhergradiger Gliome ist unverändert schlecht und beträgt für Grad IV-Tumoren im Schnitt weniger als zwei Jahre. Prognostische Faktoren wurden in prospektiven Studien definiert. Allerdings wurde das prognostische Profil älterer Patienten bisher nur retrospektiv und in kleinen Fallserien untersucht.

Methode: In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Daten von 221 Gliompatienten, die eine Standardtherapie (Resektion, Radiatio, Chemotherapie) erhalten hatten, mittels der Kaplan-Meier-Methode und Cox-Regressionsmodellen auf den Einfluss der Variablen Alter, Karnofsky-Index und Geschlecht auf das Überleben untersucht.

Ergebnis: Während das Geschlecht keinen Effekt zeigte, wiesen Patienten mit einem Karnofsky-Index kleiner 90 eine grenzwertig schlechtere Prognose auf. Das mediane Überleben von Patienten älter und jünger als 50 Jahre differierte signifikant mit 21,4 bzw. 24 Monaten, wobei die Prognose bei jungen Erwachsenen und Jugendlichen ebenfalls unter dem Schnitt lag.

Schlussfolgerung: Die Untersuchung belegt, dass das Alter per se sich negativ auf das mediane Überleben auswirkt, wobei allerdings auch bei älteren Patienten durch eine Standardtherapie eine relevante Steigerung des Überlebens nach Diagnosestellung erzielt werden kann.

Schlüsselwörter

Gliom – Überleben – Resektion – Radiatio – Chemotherapie – Alter – Karnofsky-Index

Summary

Age, gender and Karnofsky index as prognostic factors in malignant WHO grade III and IV brain tumours:

Background: The outcome of high-grade gliomas is still unsatisfactory, being on average less than 2 years for grade IV tumours. Prognostic factors have been defined in prospective studies, but those in elderly patients have only been evaluated in retrospective and small prospective series up till now.

Methods: In this dataset the data of 221 patients, who had been treated with a standard treatment (resection, radiotherapy and chemotherapy), were analysed with regard to the influence of gender, Karnofsky index and age on survival using the Kaplan-Meier method and Cox regression models.

Results: Gender did not influence survival substantially, but the prognosis in patients with a Karnofsky index lower than 90 was slightly worse. The survival of patients older or younger than 50 years revealed a significant difference, being 21.5 and 24 months, respectively. However, the prognosis of teenagers and young adults appears to be worse than average, too.

Conclusion: Old age is a risk factor for the outcome of high-grade gliomas. However, standard treatment ameliorates the overall prognosis even in the elderly.

Key words

Glioma – survival – resection – radiation therapy – chemotherapy – age – Karnofsky index

Maligne Gliome WHO Grad III (anaplastisches Astrozytom, Oligoastrozytom, Oligodendrogliom) und WHO Grad IV (Glioblastoma multiforme) machen circa 4 % der Tumoren bzw. etwa 15 bis 20 % der intrakraniellen Tumoren aus [6, 8, 13]. In Bezug auf das Glioblastom sind Männer im Verhältnis 3:2 etwas häufiger betroffen, wobei die Inzidenz ein Maximum zwischen dem vierten und fünften (WHO III) und dem fünften und sechsten Lebensjahrzehnt (WHO IV) aufweist. Glioblastome sind vorwiegend in den Großhirnhemisphären, seltener in den tiefen Mittellinienstrukturen (Schmetterlingsgliome) lokalisiert. Metastasen werden in weniger als 5 % der Fälle beobachtet. Die klinische Symptomatik hängt von der Lokalisation der Raumforderung (Paresen, Sensibilitätsstörungen, Sehstörungen, neuropsychologische Defizite, Wesensänderungen und Psychosyndrome, epileptische Anfälle) und Größe (Hirndrucksymptomatik) der Raumforderung ab. Obwohl der Tumor in den bildgebenden Verfahren – heute in der Regel cMRT – mit einem meist ausgedehnten Ödem gut abgrenzbar ist, muss von einer holozephalen Dissemination der malignen Zellen ausgegangen werden.

Die Standardbehandlung von Glioblastomen oder anaplastischen Astrozytomen besteht – soweit technisch möglich – in der lokalen (niemals mikroskopisch kompletten) Tumoresektion, einer nachfolgenden Radiatio und einer Chemotherapie [1, 8, 13]. Die Überlebenszeit liegt bei Faktoren wie Alter und Allgemein- oder Ernährungszustand ab und liegt bei Grad III-Tumoren bei zirka drei bis vier Jahren [7]. Eine deutlich schlechtere Prognose weisen Glioblastome auf. Carson und Mitarbeiter fanden mediane Überlebenszeiten von Glioblastompatienten zwischen 4,4 Monaten (132 Tage) und 25,7 Monaten (771 Tage); im Mittel überlebten 333 Patienten mit einer Standardtherapie etwa sieben Monate (210 Tage). In einer vor einiger Zeit publizierten prospektiven Studie der EORTC, die Temozolomid als Standardtherapie in der Ersttherapie des Glioblastoms etablierte, betrug die mediane Überlebenszeit 14,6 Monate [12]. Die Prognose älterer Patienten ist im Mittel offensichtlich mit etwa sechs Monaten Überlebenszeit noch deutlich schlechter [4], wobei die meisten Daten aus retrospektiven Analysen von Studien stammen, die nicht altersstratifiziert eingeschlossen wurden. In der nachfolgenden Arbeit soll die Frage der Einflussfaktoren Alter, Karnofsky Performance Scale und Geschlecht auf das Überleben eines Kollektivs höhergradiger Astrozytome charakterisiert werden.

METHODE

Die Daten von 221 Patienten (mittleres Alter: 50,3 Jahre (SD 13,1), Geschlecht: Männer = 135, Frauen = 86) wurden prospektiv in der Krankenakte erfasst und retrospektiv ausgewertet. Alle Patienten (Glioblastom N = 204; Anaplastisches Astrozytom N = 17) wurden lokal reseziert und erhielten nach einer fraktionierten Standardstrahlentherapie (Involved Field, zirka 60 Gray) eine standardisierte Chemotherapie (Procarbazin 60 mg/m² Körperoberfläche pro Tag 7–21 plus CCNU 90 mg/m² Tag 1 plus Vincristin 1,5 mg/m² Tag 14 und 28 in 42 Tagen oder ACNU 90 mg/m² Tag 1 plus VM 26 60 mg/m² Tag 1–3 in 42 Tagen oder Temozolomid 200 mg/m² Tag 1–5 in 28 Tagen). Je nach Verlauf und klinischen Zustand wurden dem Patienten weitere Chemotherapieoptionen im Rezidiv angeboten. Der Karnofsky Performance Status wurde routinemäßig prospektiv bei jeder klinischen Vorstellung (Grad IV-Tumoren alle acht Wochen, bei Grad III-Tumoren alle zwölf Wochen) erfasst und retrospektiv ausgewertet.

Alle Daten wurden deskriptiv ausgewertet und in geeigneter Form dargestellt [14]. Die medianen Überlebenszeit wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode berechnet und die Überlebensfunktion graphisch abgebildet (Kaplan-Meier, 1958). Ergänzend zur medianen Überlebenszeit wurden die 25 %- und 75 %-Perzentilen (Quartile) angegeben. Zum Vergleich der Überlebenszeit von Altersgruppen diente der Log-Rank-Test, wobei p-Werte unter 0,05 als signifikant angesehen wurden. Um den Zusammenhang zwischen den Variablen Karnofsky-Index und Alter (X-Achse, Prädiktoren, Regressor) und der Überlebenszeit (Y-Achse, Kriterium- oder Responsevariable) zu charakterisieren, wurden Cox-Regressionsmodelle (Proportional

Altersklasse [Jahre]	medianes Überleben [Monate/Tage]	unteres Quartil [Monate/Tage]	oberes Quartil [Monate/Tage]
< 30	22,3 / 669	12,0 / 359	36,3 / 1088
30-39	53,1 / 1594	31,0 / 929	66,4 / 1991
40-49	37,9 / 1137	19,2 / 576	63,0 / 1891
50-59	28,1 / 842	16,1 / 483	57,8 / 1735
60-69	24,6 / 737	12,0 / 360	30,1 / 903
> 70	6,1 / 182	3,3 / 99	12,2 / 365

Tab. 1: Medianes Überleben der Patienten in verschiedenen Altersklassen.

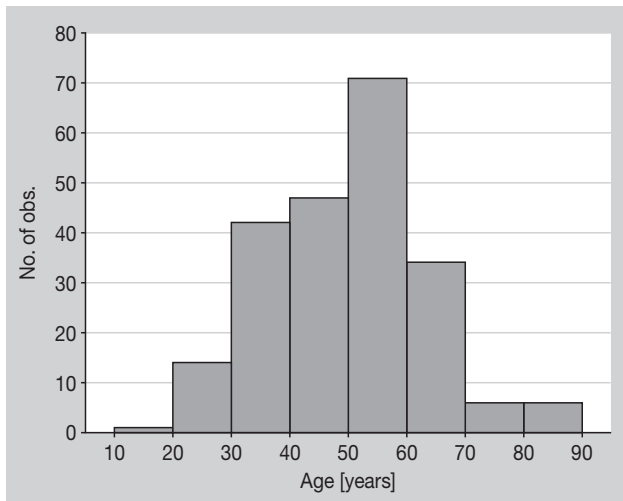


Abb. 1: Altersverteilung des Patientenkollektivs.

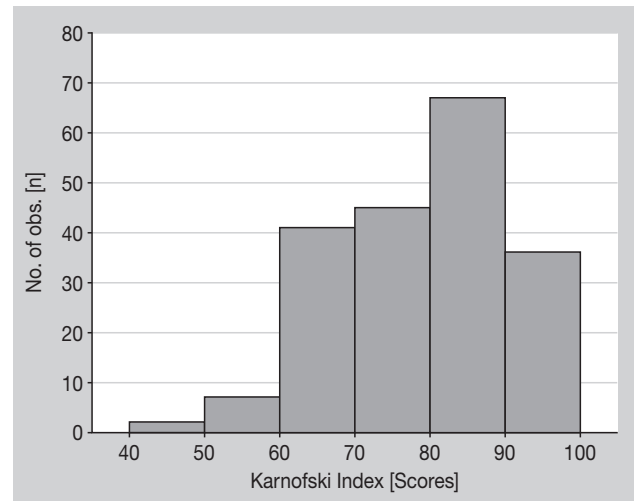


Abb. 2: Verteilung des Karnofsky Performance Scales.

Hazard Model) herangezogen [5]. Vorteil dieses multivariaten Modells ist, dass keine bestimmte Datenstruktur oder Normalverteilung vorausgesetzt wird. Die Beziehung zwischen der Variablen Überleben einerseits und den Variablen Alter- und Karnofsky-Index andererseits ließ sich mittels Regression auf der Basis eines Polynoms zweiten Grades veranschaulichen [14]. In einem weiteren Schritt wurden die Patienten in Altersklassen (< 30, 30–39, 40–49, 50–69, 60–79, > 70) gruppiert, die Überlebenskurven getrennt für jede Altersklasse bestimmt und als Tabelle zusammengefasst. Die Daten wurden mit der kommerziellen Software Statistica (Version 6.0, Statsoft, Tulsa, USA) ausgewertet.

ERGEBNISSE

Die Verteilung der Variablen Alter und Karnofsky-Index sind in den *Abbildungen 1* und *2* wiedergegeben. Die Altersverteilung weist ein Häufigkeitsmaximum zwischen 50 und 60 Jahren auf. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden die weitaus meisten Patienten nach dem Karnofsky-Index – Maximum bei einem Score von 90 – noch als selbständig angesehen. In der multivariaten Regressionsanalyse nach Cox errechnete sich die Variable Alter ($p < 0,05$) mit Abstand als der beste Prädiktor für das Gesamtüberleben im Vergleich zum Karnofsky-Index ($p = 0,33$) oder dem Geschlecht ($p = 0,79$). Die Kaplan-Meier-Kurven für Patient älter und jünger als 50 Jahren (*Abb. 3*) belegen eine signifikant (Log-Rank-Test) schlechtere Prognose der über 50-Jährigen im Vergleich zur jüngeren Population. Das mediane Überleben bei den unter 50-Jährigen betrug 721 Tage (515–984) und bei den unter 50-Jährigen 646 Tage (399–850) entsprechend zirka 24,0 und 21,5 Monate. Berechnete man das Überleben getrennt für verschiedene Altersklassen, wiesen die 30- bis 40-jährigen

Patienten mit einer medianen Überlebenszeit von zirka 1594 Tagen (53 Monate) die beste Prognose auf (*Tab. 1*). Mit zunehmendem Alter nahm die Überlebenszeit kontinuierlich ab, wobei dieser Effekt insbesondere bei hochaltrigen Patienten über 80 Jahre zum Tragen kommt. In Bezug auf das Überleben bei Männern und Frauen fand sich keine signifikante oder klinisch relevante Differenz zwischen den Geschlechtern. Beim Vergleich der Überlebenskurven der Patienten mit hohem Karnofsky-Index (90 bzw. 100) mit Patienten, die bei Diagnosestellung einen Karnofsky-Index unter 90 aufwiesen, erbrachte die Kaplan-Meier-Analyse ein grenzwertiges Ergebnis mit einem p-Wert von 0,08 (*Abb. 4*). Auffallend ist, dass, obwohl die Überlebenskurven sich nicht statistisch signifikant voneinander unterscheiden, Patienten in gutem Allgemeinzustand einen minimalen Vorteil zu haben scheinen.

Abbildung 5 zeigt die Beziehung zwischen der Variablen Überleben als Funktion der Prädiktoren Alter und Karnofsky-Index. Die dreidimensionale Darstellung verdeutlicht die monoton leicht steigende Zunahme des Überlebens als Funktion des Karnofsky-Indexes und den zunächst steigenden dann fallenden („Mexican Hat“-förmigen) Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem Alter.

DISKUSSION

Die mediane Überlebenszeit unseres Kollektivs liegt im oberen Bereich der in der Literatur angegebenen Überlebenszeiten zwischen 21 und 24 Monaten, wobei sicherlich die wenigen anaplastischen Astrozytome die Überlebenskurve marginal nach rechts verschieben. Die in unserer Studie evaluierten Zielprädiktoren für das Überleben, Alter und Karnofsky, beeinflussen die Kriteriumsvariable in unterschiedlicher Art und Weise. Während der Karnofsky-Index, wenn nicht statistisch signifikant, fast quasi-linear monoton

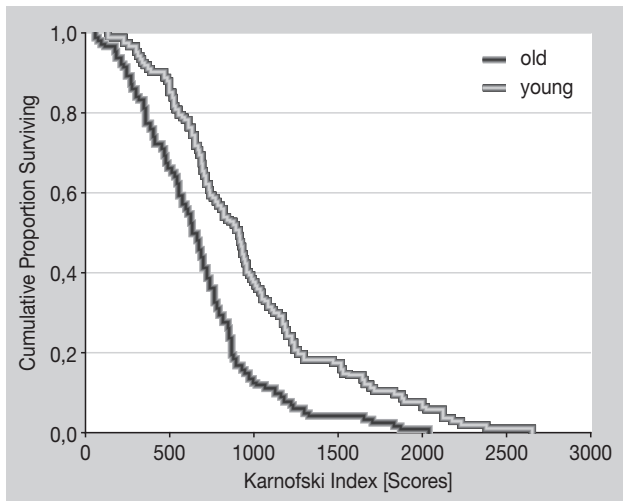


Abb. 3: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten jünger und älter als 50 Jahre zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ($p < 0,05$).

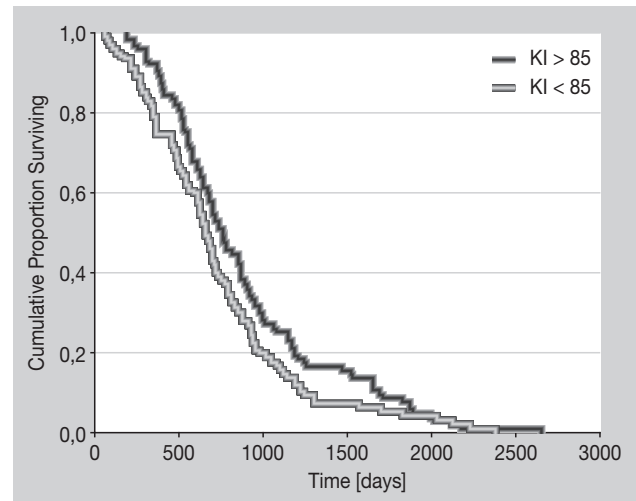


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit einem Karnofsky-Index gleich oder unter 80 bzw. gleich 90 oder darüber ($p = 0,08$).

steigend mit einem besseren Überleben einhergeht, scheint die Prognose im mittleren Alter im Vergleich zu jungen Erwachsenen und älteren Patienten am besten zu sein. Die Prädiktorvariable Alter beeinflusst signifikant die Überlebensfunktion bei höhergradigen Gliomen, wobei die Prognose über alle Altersgruppen hinweg schlecht bleibt.

Brandes und Mitarbeiter [2] weisen in ihrem Review darauf hin, dass eine konsequente Behandlungsstrategie einschließlich Neurochirurgie und Strahlentherapie auch beim älteren Patienten sinnvoll ist, wobei kognitive Störungen als Folge der Strahlentherapie vermehrt auftreten können. Eine

Chemotherapie sollte auch geriatrischen Patienten nicht vorenthalten werden, zumal mit oralen Therapieansätzen wie Temozolomid relativ gut verträgliche Optionen zur Verfügung stehen. Selbst hochaltrige Patienten über 80 Jahre ($N = 20$) profitieren offensichtlich bei ausreichender Lebensqualität von einer kombinierten Behandlungsstrategie mit Überlebenszeiten bis zu 18 Monaten in Abhängigkeit vom Methylierungsstatus der O6-Methyl-Guanin-DNA-Methyltransferase [11]. Subgruppenanalysen von EORTC-Daten deuten allerdings darauf hin, dass Patienten über 60 Jahre mit zunehmendem Alter weniger von der zusätzlichen Gabe von Temozolomid profitieren (persönliche Mitteilung). Mangiola et al. [10] untersuchten über 65-jährige Patienten in Abhängigkeit von den angebotenen Therapialternativen. Je konsequenter alle Therapieverfahren sequentiell eingesetzt wurden, desto besser war die Prognose zwischen zehn und 21 Monaten.

Zusammenfassend bestätigen unsere Ergebnisse einerseits den prädiktiven Wert der Variablen Alter in Bezug auf eine etwas schlechtere Prognose, zeigen aber andererseits auch auf, dass eine sequentielle Behandlung bestehend aus Resektion, Strahlentherapie und Chemotherapie bei älteren Patienten dem aktuellen Literaturstand entsprechend zufriedenstellende Ergebnisse erbringen kann.

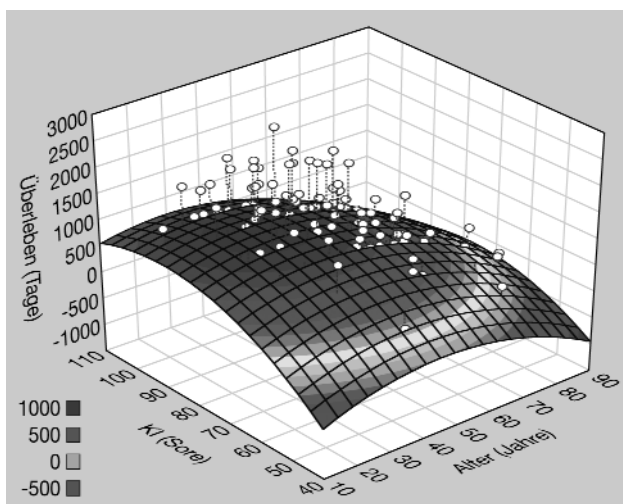


Abb. 5: Dreidimensionale Darstellung (Oberflächen-Plot) der Beziehung zwischen der Variablen Überleben als Funktion der Prädiktorvariablen Alter und Karnofsky-Index auf der Basis eines Polynoms 2. Grades.

Literatur

1. AWMF-Leitlinien Register Nr. 030/099. Gliome. www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/025-024.htm
2. Brandes AA, Compostella A, Blatt V et al.: Glioblastoma in the elderly: current and future trends. Crit Rev Oncol Hematol 60 (2006) 256-266
3. Carson KA, Grossman SA, Fisher JD, Shaw EG: Prognostic factors for survival in adult patients with recurrent glioma enrolled

- onto the new brain tumor therapy CNS consortium phase I and II clinical trials. *J Clin Oncol* 25 (2007) 2601-2606
4. Chamberlain MC, Chalmers L: A pilot study of primary temozolomide chemotherapy and deferred radiotherapy in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82 (2007) 207-209
 5. Cox DR: Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 34 (1972) 187-220
 6. Gatta G, Reni M, Stupp R, Vecht C: Anaplastic astrocytoma in adults. Sate of the Art in Oncology in Europe (2008). www.star-toncology.net/capitoli/interno_capitoli/default.jsp?menu=professional&ID=102&language=eng
 7. Grehl H, Reinhardt F: Checkliste Neurologie. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 2005, pp. 358-380
 8. Hufschmidt A, Lücking CH: Neurologie compact – Für Klinik und Praxis, 4. Aufl.. Thieme, Stuttgart 2006, pp. 190-211
 9. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association* 53 (1958) 457-481
 10. Mangiola A, Maira G, De Bonis P et al.: Glioblastoma multiforme in the elderly: a therapeutic challenge: *J Neurooncol* 76 (2006) 159-163
 11. Piricilli M, Bistazzoni S, Gagliardi FM et al.: Treatment of glioblastoma multiforme in elderly patients. Clinico-therapeutic remarks in 22 patients older than 80 years. *Tumori* 92 (2006) 98-103
 12. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al.: Radiotherapy plus concomittant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (2005) 987-996
 13. Weller M: Neuroonkologie. *Nervenarzt* 74 (2003) 1139-1149
 14. Zar JH: Biostatistical Analysis. 2nd Edition. Prentice Hall Int. Editions. Englewood Cliffs, 1984

FÜR DIE VERFASSER:

DR. MED. DR. RER. NAT. HORST J. KOCH MFPM DCPSA,
 KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE,
 HELIOS KLINIKUM AUE –
 LEHRKRANKENHAUS DER UNIVERSITÄT DRESDEN,
 GARTENSTRASSE 6,
 D-08280 AUE.
 GERMANY
 E-MAIL: HORST.KOCH@HELIOS-KLINIKEN.DE

received/ingegangen: 17.04.2008
 accepted/angenommen: 08.05.2008

Originalie / Clinical investigation

Langzeitverlauf nach Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie bei geriatrischen Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten

A. KIRCHGATTERER, C. BUNTE, G. ASCHL¹, E. FRITZ¹, P. KNOFLACH¹Abteilung für Innere Medizin V und ¹Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen, Austria

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel: Die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) ist die Methode der Wahl zur langfristigen enteralen Ernährung von Patienten mit Schluck- und Ernährungsstörungen. Unser Interesse galt dem Langzeitverlauf nach PEG-Anlage.

Methodik: Alle Patienten, die zwischen Oktober 1999 und September 2000 eine PEG erhielten, wurden in diese prospektive Studie eingeschlossen. Es wurden in Gruppe A (< 75 Jahre) und Gruppe B (> 75 Jahre) Langzeitfunktion, Interventionen, Komplikationen und Überleben analysiert.

Ergebnisse: Gruppe A umfasste 54 Patienten (mittl. Alter 54,5 Jahre), Gruppe B 40 Patienten (mittl. Alter 81 Jahre). Die Indikationen waren in Gruppe A 67 % neurologische und 32 % maligne Erkrankungen, in Gruppe B größtenteils neurologische Erkrankungen (87.5 %). 91 von 94 Patienten (97 %) konnten langfristig oder bis zum Tod nachverfolgt werden. In Gruppe A war bei 46 Patienten (85 %) eine einwandfreie Funktion der PEG gegeben, bei acht Patienten waren Korrekturingriffe erforderlich. Bei 17 Patienten (32 %) konnte die PEG im Verlauf wieder entfernt werden. In Gruppe B war bei 34 Patienten (85 %) eine einwandfreie Funktion der PEG gegeben, bei sechs Patienten waren Interventionen erforderlich. In Gruppe B war im Verlauf keine Entfernung der PEG möglich. Das Überleben nach einem, zwei bzw. fünf Jahren betrug in Gruppe A 74, 62 bzw. 44 % und in Gruppe B 41, 32 bzw. 16 %, der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,002$).

Diskussion: Fünf Jahre nach PEG-Anlage zeigte sich in beiden Altersgruppen eine gute Langzeitfunktion, selten waren Korrekturingriffe erforderlich. Ältere Patienten wiesen eine schlechtere Prognose auf, dennoch rechtefertigte ein 2-Jahres-Überleben von 32 % den Eingriff.

Schlüsselwörter

Enteraler Ernährung – Komplikationen – Langzeitfunktion – perkutane endoskopische Gastrostomie – Überleben

Summary

Long-term outcome following insertion of a percutaneous endoscopic gastrostomy in geriatric patients compared to younger patients:

Objective: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) represents the method of choice in maintaining enteral nutrition in patients with swallowing and nutritional disorders of different etiology. We aimed at assessing the long-term outcome following PEG insertion.

Methods: All patients who received a PEG between October 1999 and September 2000 were included in this prospective study. Long-term functioning, interventions, complications and survival of the patients were analysed in group A (younger than 75 years) and group B (75 years or older).

Anmerkung: die vorliegende Arbeit wurde zum Teil als Poster bei der 60. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (Köln, September 2005) und beim 2. Gemeinsamen Österreichisch-Deutschen Geriatriekongress (Wien, Mai 2007) präsentiert.

Results: In group A (54 patients, mean age 54.5 years) the indications of PEG placement were neurological (67 %) and malignant (32 %) disorders, whereas in group B (40 patients, mean age 81 years) neurological diseases predominated (87.5 %). The majority of patients (91 of 94 patients; 96.8 %) could be followed-up in the long term or until death. In group A the long-term functioning of their PEG was uncomplicated in 46 patients (85 %), and correctional interventions were necessary in 8 patients. Removal of the PEG was possible in 17 patients (32 %) during the further course. In group B uncomplicated long-term functioning was observed in 34 patients (85 %), and interventions were required in 6 patients. Removal of the PEG was not possible in any of the patients of group B. One, two and five-year survival rates amounted to 74, 62 and 44 % in group A, and to 41, 32 and 16 % in group B, respectively, and the difference was statistically significant ($p = 0.002$).

Conclusions: Excellent long-term functioning of the PEG was observed during the 5 years following insertion, and correctional interventions were seldom necessary. Although the prognosis for geriatric patients was worse, the 2-year survival rate of 32 % justified placement of a PEG.

Key words

Complications – enteral nutrition – long-term function – percutaneous endoscopic gastrostomy – survival

Seit der Erstbeschreibung 1980 [12, 21] hat die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) weltweit Akzeptanz erlangt. Sie ist die Methode der Wahl zur Langzeiternährung von Patienten mit inadäquater Nahrungsaufnahme unterschiedlicher Ursache [19]. Die endoskopische Anlage ist der nasogastralen Sonde oder der chirurgischen Gastrostomie vorzuziehen [20, 9] und grundsätzlich als sicher anzusehen, allerdings sind während des Entscheidungsprozesses mögliche Komplikationen zu bedenken, vor allem bei geriatrischen Patienten [2].

Der Verlauf nach PEG-Anlage wird in der Literatur unterschiedlich berichtet mit sehr schlechter Prognose [11], aber auch zufriedenstellendem Überleben bei vielen Patienten [22]. Das Ziel unserer prospektiven Studie war die Beurteilung des Langzeitverlaufs nach PEG-Anlage, wobei Funktion, Austausch oder Entfernung sowie Komplikationen von Interesse waren. Besondere Aufmerksamkeit sollte auch dem Überleben geriatrischer Patienten gewidmet werden.

PATIENTEN UND METHODEN

Die Studie schloss alle konsekutiven Patienten ein, die zwischen 1. Oktober 1999 und 30. September 2000 an der Abteilung für Innere Medizin I eine PEG erhielten (die Autoren Andreas Kirchgatterer und Christian Bunte waren zu diesem Zeitpunkt an dieser Abteilung tätig). Seit Januar 2008 sind die Abteilungen für Innere Medizin I und Innere Medizin V dem Klinikum Wels-Grieskirchen zugehörig, dem größten Krankenhaus des Bundeslandes Oberösterreich mit 1350 systemisierten Betten an vier Standorten.

Die PEG-Anlage wurde nur bei entsprechendem Einverständnis und/oder eindeutiger medizinischer Indikation vorgenommen. Eine antibiotische Prophylaxe erfolgte nicht zwingend, da zu Studienbeginn nicht zweifelsfrei

geklärt war, ob diese Maßnahme Wundinfekte ausreichend verhindern kann. Zur Sedierung wurde Midazolam verabreicht, während des Eingriffs wurde der Patient mittels Pulsoxymeter überwacht. Im Rahmen der Endoskopie des oberen Gastrointestinaltrakts („Gastroskopie“) erfolgte die PEG-Anlage unter sterilen Bedingungen nach der Fandurchzugsmethode durch zwei Ärzte, wobei der Senior der beiden im Mittel neun Jahre Endoskopieerfahrung aufwies, die Assistenz erfolgte durch zwei Schwestern.

Es wurde ein PEG-Set der Firma Fresenius verwendet (Freka® PEG-Set, 15 Charrière; Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland). Nach der Anlage wurden die Patienten bzw. deren Angehörige in der Anwendung der Sondenkost unterwiesen.

Die prospektive Analyse der Patienten umfasste Indikationsstellung und alle Kurzzeit- und Langzeitkomplikationen, weiters das Überleben der Patienten (in zwei Altersgruppen) und die Langzeitfunktion der PEG. Falls ein Austausch notwendig war, wurde entweder das gleiche System, eine Gastrotube oder ein Button verwendet (Freka®-GastroTube oder Freka®-Button, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland oder FloCare® Gastrostomy Tube, Nutricia HealthCare S.A.; Châtel-St-Denis, Schweiz).

In Gruppe A betrug das Alter unter 75 Jahre, in Gruppe B 75 Jahre oder älter. Eine prospektive Datenbank wurde zum Zeitpunkt der PEG-Anlage geschaffen. Weiters wurden Krankengeschichten evaluiert und Angehörige oder Hausärzte kontaktiert, falls erforderlich, um das Überleben zum Zeitpunkt März 2005 zu berechnen. Der Langzeitverlauf wurde entweder bis zum Tod, bis zur Entfernung der PEG-Sonde oder bis März 2005 analysiert.

Die Mittelwertberechnung erfolgte auf bekannte Weise, und Unterschiede zwischen den Gruppen wurden

mittels Student-t-Test oder Chi²-Test berechnet. Ein p-Wert < 0,05 galt als statistisch signifikant. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit der Kaplan-Meier-Methode und der Vergleich der Überlebenskurven mit dem Log-Rank-Test analysiert.

RESULTATE

Es wurden im Untersuchungszeitraum 94 Patienten (53 Frauen, 41 Männer, mittleres Alter 65,4 Jahre) zur PEG-Anlage zugewiesen. 54 Patienten waren jünger als 75 Jahre (Gruppe A, mittleres Alter 54,5 Jahre, 23 Frauen), es hatten zwei Drittel eine neurologische Erkrankung als Indikation. 40 Patienten waren 75 Jahre oder älter (Gruppe B, mittleres Alter 81 Jahre, 30 Frauen), wobei 87,5 % wegen einer neurologischen Erkrankung zugewiesen wurden. *Tabelle 1* zeigt die Charakteristika beider Patientengruppen. In Gruppe B überwogen weibliche Patienten und neurologische Indikationen, der Unterschied im Vergleich zu Gruppe A war diesbezüglich signifikant (p < 0,01 bzw. p < 0,05; Chi²-Test).

Die Resultate des Kurzzeitverlaufes dieser 94 Patienten beschrieben wir bereits in einer früheren Publikation [4]. Unter Verwendung eines definierten Wund-Scores [13] zeigte sich, dass sieben Patienten eine milde, 18 Patienten eine klinisch relevante und drei Patienten eine schwere Wundinfektion erlitten. Eine Antibiotika-Prophylaxe kam bei 63 % der Patienten zur Anwendung und konnte Wund-

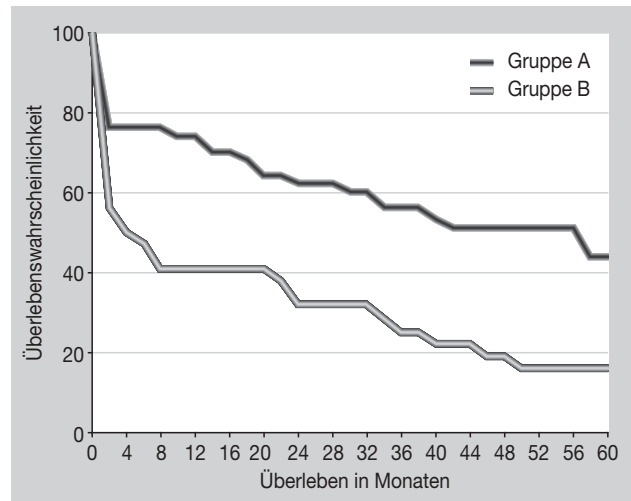


Abb. 1: Analyse des Überlebens nach PEG-Anlage in Gruppe A (< 75 Jahre; N = 54) und Gruppe B (> 75 Jahre; N = 40); Überleben in Monaten; p = 0,002 (Log-Rank-Test).

infektionen bei einem Viertel dieser Patienten nicht verhindern. Die 30-Tage-Mortalität betrug 20,2 % in der ganzen Studienpopulation.

Die Beurteilung des Langzeitverlaufs war bei 91 Patienten (96,8 %) möglich, und nur bei drei Patienten aus Gruppe B gab es keine über zwei Monate hinausgehende Nachbeobachtung.

In Gruppe A hatten 46 Patienten (85,2 %) eine unkomplizierte Langzeitfunktion ihrer PEG, Interventionen waren bei acht Patienten (14,8 %) notwendig, davon war bei vier Patienten wegen Materialermüdung der Austausch der PEG erforderlich (im Mittel nach 41 Monaten). Ein Patient (74 Jahre) erlitt ein akutes Abdomen vier Tage nach Anlage der PEG, bei der Laparotomie zeigte sich eine PEG-assoziierte Peritonitis. Dieser Patient verstarb 17 Tage später an einem Rechtsherzversagen. Ein anderer Patient (54 Jahre) entwickelte ein Ulcus ventriculi neun Monate nach der PEG-Anlage, wobei das Ulkus den PEG-Kanal erfasste und zu einer fatalen Peritonitis führte. Bei 17 Patienten in Gruppe A (31,5 %) war nach im Mittel 11,8 Monaten bei wiedererlangter oraler Ernährung die Entfernung der PEG möglich (elf Patienten mit neurologischer Indikation und sechs Patienten mit Karzinom).

In Gruppe B hatten 34 Patienten (85 %) eine unkomplizierte Langzeitfunktion ihrer PEG, Interventionen oder Komplikationen ereigneten sich bei sechs Patienten (15 %). Ein Patient verstarb am Tag 17 nach PEG-Anlage wegen eines Abszesses im Bereich des Stichkanals mit nachfolgender Sepsis. Bei zwei Patienten mit Demenz war ein Ersatz der PEG nach ungewollter Entfernung und bei zwei Patienten ein Wechsel auf Gastrotube bzw. Button notwendig. Bei einem Patienten war nach 23 Monaten die

Patienten eigenschaften	Gruppe A* (N = 54)	Gruppe B* (N = 40)
Männer	31 (57,4 %)	10 (25 %)
Mittleres Alter (Jahre)	54,5	81,0
Altersbereich (Jahre)	1 – 74	75 – 92
Neurologische Erkrankung	36 (66,7 %)	35 (87,5 %)
Schlaganfall	12	19
Demenz	3	12
Schädel-Hirn-Trauma	10	0
Parkinson Syndrom	1	3
Apallisches Syndrom**	3	0
Andere ***	7	1
Maligne Erkrankung	17 (31,5 %)	4 (10 %)
Andere	1 (1,9 %)	1 (2,5 %)

* Prozentangaben in Klammer
 ** Apallisches Syndrom nach Reanimation
 *** Dysphagie wegen mentaler Retardierung, multipler Sklerose und amyotropher Lateralsklerose

Tab. 1: Charakteristika der Patienten in Gruppe A (< 75 Jahre) und Gruppe B (> 75 Jahre) zum Zeitpunkt der PEG-Anlage.

Ereignisse nach PEG-Anlage	Gruppe A* (N = 54)	Gruppe B* (N = 40)
Unkomplizierte Langzeitfunktion	46 (85,2 %)	34 (85 %)
Interventionen und Komplikationen	8 (14,8 %)	6 (15 %)
Austausch wegen Materialermüdung	4	-
Austausch wegen unbeabsichtigter Entfernung	1	2
Entfernung wegen Peritonitis	1	-
Abszess gefolgt von fataler Sepsis	-	1
Wechsel auf „Gastric button“	1	1
Wechsel auf „Gastric tube“	-	1
Operation eines „Buried bumper“	-	1
PEG-assoziiertes Magenulkus	1	-
* Prozentsätze in Klammern		

Tab. 1: Verlauf nach PEG-Anlage unkomplizierte Funktion, Interventionen und Komplikationen bei 94 Patienten.

operative Korrektur eines sogenannten „Buried Bumper“, dem Problem einer in die Magenschleimhaut eingewachsenen inneren Halteplatte, erforderlich. Die Entfernung war im Langzeitverlauf nie möglich, da keiner der älteren Patienten eine ausreichende orale Nahrungsaufnahme wiedererlangte (siehe *Tab. 2*).

Die Mortalität nach 30 Tagen war 18,5 % in Gruppe A und 22,5 % in Gruppe B, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die mittlere Überlebenszeit betrug 30,5 Monate in Gruppe A und 15,6 Monate in Gruppe B. Das Überleben nach ein, zwei bzw. fünf Jahren betrug in Gruppe A 74 %, 62 % bzw. 44 % und in Gruppe B 41 %, 32 % bzw. 16 %, der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,002$). Der Unterschied der beiden Überlebenskurven erreichte nach sechs Monaten statistische Signifikanz (Log-Rank-Test; $p = 0,002$). Während der gesamten Nachbeobachtung starben 30 Patienten in Gruppe A (55,5 %) und 31 Patienten in Gruppe B (77,5 %). In beiden Gruppen war die Grunderkrankung, die zur PEG-Anlage führte, die führende Todesursache, auch wurde jeweils ein PEG-assoziiertes Todesfall beobachtet.

DISKUSSION

Die PEG-Anlage ist die bevorzugte Methode für die langfristige enterale Ernährung, und ihre Sicherheit und Effektivität sind in einer zweijährigen Nachbeobachtung gut dokumentiert [17].

Patientenalter und Überleben nach PEG-Anlage wurden in mehreren Publikationen intensiv diskutiert, wobei ältere Patienten (über 75 Jahre) zumeist eine schlechtere Prognose aufwiesen, es wurde sogar eine sechsmonatige Überlebensrate unter 40 % berichtet [5, 14]. Lediglich *Fisman* und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Mortalität nach PEG-Anlage nicht mit höherem Lebensalter ansteigt [11]. Das Ziel unserer Analyse war, die Relation zwischen Patientenalter und Überleben zu untersuchen, wobei die Patienten in zwei Gruppen unterteilt wurden (jünger oder älter als 75 Jahre).

Nur wenige Publikationen berichten ein mehr als dreijähriges Follow-up, sodass unsere Studie neue und bedeutsame Informationen über einen fünfjährigen Verlauf bietet unter Einschluss geriatrischer Patienten (über 75 Jahre). Eine weitere Stärke der vorliegenden Studie ist der Einschluss aller konsekutiven Patienten über einen Zeitraum von zwölf Monaten (ohne Selektionsbias), wobei innerhalb dieses Zeitraumes weder das Ärzteteam noch Entscheidungsprozesse oder Anlagetechnik eine Änderung erfuhren.

Die 30-Tage-Mortalität von 20 % im Gesamtkollektiv ist zwar beachtenswert, aber innerhalb der publizierten Daten von 8 bis 28 % [22, 23, 24, 15].

Unsere Daten zeigen eine exzellente Langzeitfunktion in beiden Altersgruppen, da die PEG-Sonde bei 85 % der Patienten ohne technisches Problem bzw. ohne Unterbrechung der enteralen Ernährung bis zum Tode oder dem Ende der Studie verwendet werden konnte. Diese Rate der permanenten Funktion wird in der aktuellen Literatur nur spärlich berichtet, jedoch hat die lange Funktionsdauer der PEG-Sonde enorme praktische Relevanz, da weitere Interventionen emotionalen Stress für die Patienten und ihre Angehörigen und finanzielle Belastungen für die Kostenträger darstellen würden.

Bei drei Patienten (3.2 %) musste die PEG wegen unbeabsichtigter Entfernung (demenzbedingt) ersetzt werden. Ein Austausch wegen Materialermüdung war nur bei einer Minderheit der Patienten notwendig (4.2 %). Dieses Problem trat somit deutlich seltener auf als in der Literatur (13–36 %) bisher berichtet, wobei Silikonkatheter schlechter abschnitten als Polyurethankatheter [6, 25]. Unsere Rate an „Buried Bumper“ entsprach mit 1 % den publizierten Daten [7].

Obwohl die PEG-Anlage als sicher und einfach durchführbar eingestuft wird, muss dennoch die Möglichkeit einer schwerwiegenden Komplikation, die mit 1–4 % anzusetzen ist, im Vorfeld bedacht werden [16]. Leider kam es in unserer Analyse zu zwei fatalen Komplikationen nach PEG-Anlage (2.1 %). Eine Patientin verstarb zweieinhalb Wochen nach Anlage an einer Sepsis bei lokalem Abszess und bei einem Patienten entwickelte sich ein Magenulkus

an der PEG-Eintrittsstelle neun Monate nach Anlage, das zu Perforation und letaler Peritonitis führte. Letzterer Verlauf stellt sicher eine Rarität dar, da unseres Wissens bisher keine vergleichbare Kasuistik berichtet wurde.

Die Entfernung der PEG war, wie erwartet, nur bei Patienten unter 75 Jahren möglich, da ältere Patienten die ausreichende Schluckfähigkeit nicht mehr wiedererlangten. Zu erwähnen ist in diesem Zusammenhang eine norwegische Studie, die eine Rate der PEG-Entfernung von 20 % bei Schlaganfallpatienten über 75 Jahren berichtete [14]

Die wesentliche neue Information unserer Studie von 94 konsekutiven (und nicht selektierten) Patienten ist die Darstellung des Langzeitverlaufs nach PEG-Anlage, nachdem Analysen eines 5-Jahres-Überlebens bisher nur extrem selten berichtet wurden oder methodische Einschränkungen aufwiesen wie retrospektives Design oder längere Einschlussperioden mit Heterogenität in Bezug auf Material oder Anlagetechnik [11, 17, 3, 10, 8, 1]. Der Nachweis einer Überlebensrate von 62, 56 und 44 % nach zwei, drei oder fünf Jahren bei Patienten unter 75 Jahren stellt eine wichtige Information für Patienten und deren Betreuungspersonen dar. Die Prognose geriatrischer Patienten war signifikant schlechter, dennoch rechtfertigte eine Überlebensrate von 32 bzw. 25 % nach zwei bzw. drei Jahren die PEG-Anlage. Auch wenn nur eine Minderheit der geriatrischen Patienten aufgrund ihrer Komorbiditäten fünf Jahre nach PEG-Anlage noch am Leben war, sind diese Daten günstiger als in einer rezenten Meta-Analyse, in der die Mehrheit der älteren Patienten bereits das erste Jahr nach PEG-Anlage nicht überlebte [18].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass unsere Studie von 94 konsekutiven Patienten eine unkomplizierte Langzeitfunktion der PEG bei der Mehrheit der Patienten zeigt und neue klinische Daten im Hinblick auf das Langzeitüberleben nach PEG-Anlage präsentiert. Auch wenn die prozedurale Morbidität und Mortalität vor der Anlage zu bedenken ist und die nicht geringe Kurzzeit-Mortalität eine Konsequenz der Grunderkrankung darstellt, sind wir dennoch überzeugt, dass unsere Daten die jahrelange Nützlichkeit der PEG, auch bei geriatrischen Patienten, belegen.

Literatur

1. Abuksis G, Mor M, Plaut S, Fraser G, Niv Y: Outcome of percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): comparison of two policies in a 4-year experience. *Clinical Nutrition* 2004; 23: 341-346.
2. Abuksis G, Mor M, Segal N, Fraser G, Niv Y: Percutaneous endoscopic gastrostomy: high mortality in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 128-132.
3. Amann W, Mischinger HJ, Berger A, Rosanelli G, Schweiger W, Werkgartner G, Fruhwirth J, Hauser H: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). 8 years of clinical experience in 232 patients. *Surg Endosc* 1997; 11: 741-744.
4. Aschl G, Kirchgatterer A, Allinger S, Hinterreiter M, Hubner D, Kranewitter W, Stadler B, Wimmer L, Knoflach P: Indications and complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Wien klin Wochenschr* 2003; 115: 115-120.
5. Bannerman E, Pendlebury J, Phillips F, Ghosh S: A cross-sectional and longitudinal study of health-related quality of life after percutaneous gastrostomy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1101-1109.
6. Blacka J, Donoghue J, Sutherland M, Martincich I, Mitten-Lewis S, Morris P, Meredith G: Dwell time and functional failure in percutaneous endoscopic gastrostomy tubes: a prospective randomized-controlled comparison between silicon polymer and polyurethane percutaneous endoscopic gastrostomy tubes. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 875-882.
7. Braden B, Brandstaetter M, Caspary WF, Seifert H: Buried bumper syndrome: treatment guided by catheter probe US. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 747-751.
8. Cortez-Pinto H, Pinto Correia A, Camilo ME, Tavares L, Carneiro de Moura M: Long-term management of percutaneous endoscopic gastrostomy by a nutritional support team. *Clinical Nutrition* 2002; 21: 27-31.
9. Cosentini EP, Sautner T, Gnant M, Winkelbauer F, Teleky B, Jakesz R: Outcomes of surgical, percutaneous endoscopic, and percutaneous radiologic gastrostomies. *Arch Surg* 1998; 133: 1076-1083.
10. Finocchiaro C, Galletti R, Rovera G, Ferrari A, Todros L, Vuolo A, Balzola F: Percutaneous endoscopic gastrostomy: a long-term follow-up. *Nutrition* 1997; 13: 520-523.
11. Fisman DN, Levy AR, Gifford DR, Tamblyn R: Survival after percutaneous gastrostomy among older residents of Quebec. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 349-353.
12. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ: Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Paediatr Surg* 1980; 15: 872-875.
13. Gossner L, Keymling J, Hahn EG, Ell C: Antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): a prospective randomized clinical trial. *Endoscopy* 1999; 31: 119-124.
14. Ha L, Hauge T: Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) for enteral nutrition in patients with stroke. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 962-966.
15. Lang A, Bardan E, Chowery Y, Sakhini E, Fidler HH, Bar-Meir S, Avidan B: Risk factors for mortality in patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endoscopy* 2004; 36: 522-526.
16. Löser C, Aschl G, Hébuterne X, Mathus-Vliegen EMH, Muscaritoli M, Niv Y, Rollins H, Singer P, Skelly RH: ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition - Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutrition* 2005; 24: 848-861.
17. Löser C, Wolters S, Fölsch UR: Enteral long-term nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 210 patients. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2549-2557.
18. Mitchell SL, Tetroe JM: Survival after percutaneous endoscopic gastrostomy placement in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55: M735-739.
19. Nicholson FB, Korman MG, Richardson MA: Percutaneous endoscopic gastrostomy: a review of indications, complications, and outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 21-25.
20. Park RHR, Allison MC, Lang J, et al.: Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia. *BMJ* 1992; 304: 1406-1409.
21. Ponsky JL, Gauderer MWL: Percutaneous endoscopic gastrostomy: a nonoperative technique for feeding gastrostomy. *Gastrointest Endosc* 1981; 27: 9-11.
22. Rimon E, Kagansky N, Levy S: Percutaneous endoscopic gastrostomy: evidence of different prognosis in various patient subgroups. *Age Ageing* 2005; 34: 353-357.

23. Sanders DA, Carter MJ, D'Silva JD, James G, Bolton RP, Bardhan KD: Survival analysis in percutaneous endoscopic gastrostomy feeding: a worse outcome in patients with dementia. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1472-1475.
24. Sanders DA, Carter MJ, D'Silva JD, James G, Bolton RP, Willemse PJ, Bardhan KD: Percutaneous endoscopic gastrostomy: a prospective audit of the impact of guidelines in two district general hospitals in the United Kingdom. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2239-2245.
25. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I, Tassinari D, Ceccotti P, Abbasciano V: Longevity of silicone and polyurethane catheters in long-term enteral feeding via percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 853-856.

FÜR DIE VERFASSER:

PRIM. DR. ANDREAS KIRCHGATTERER,
ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN V MIT
GASTROENTEROLOGIE UND AKUTGERIATRIE,
KLINIKUM WELS-GRIESKIRCHEN,
WAGNLEITHNERSTR. 27,
A-4710 GRIESKIRCHEN, AUSTRIA.

E-MAIL: ANDREAS.KIRCHGATTERER@KLINIKUM-WEGR.AT

received/eingegangen: 10.02.2008

accepted/angenommen: 13.03.2008

Originalie / Clinical investigation

Invasive nosomycosis in the elderly: An observation at an ICU with the main focus on acute geriatric medicine and aspergillosis

H. J. HEPPNER¹, J. T. WAGNER¹, J. M. BAUER¹, C. DRAGONAS¹, A. S. ESSLINGER², C. C. SIEBER¹¹Klinikum Nürnberg Nord, Medizinische Klinik 2 / Intensivstation 39 E, Lehrstuhl Innere Medizin V-Geriatric, FAU-Erlangen-Nürnberg, Germany²Betriebswirtschaftliches Institut, WiSo-Fakultät FAU-Erlangen-Nürnberg, Germany

Summary

Introduction: Invasive mycosis is life-threatening for critically ill patients. A change to non-albicans species has been observed in the rising incidence of fungal infections – predominantly *Candida albicans* – and there has been a noticeable increase in infections with pulmonary *Aspergillus fumigatus*. If the risk of invasive fungal infections in critically ill elderly patients in intensive care units is assessed, these infections can be identified early and treated appropriately, and they will have fewer complications. A delay in starting antifungal treatment is associated with significantly higher mortality and healthcare costs.

Methods: During the cross-sectional analysis, a total of 110 patients (65 years and older) who were consecutively admitted to the ICU were included. All isolated samples were collected and fungal seeding was specified. The isolates were subdivided into sample type, species infective focus, and age and gender distribution. Special attention was paid to those patients who were suffering from an infection with *Aspergillus fumigatus* in connection with sepsis therapy.

Results: Yeast fungus isolates were most frequently found, mainly *Candida albicans*, followed by non-albicans species. Additionally, several isolates of *Aspergillus fumigatus* were found in patients fulfilling the criteria of septic shock in the run-up to treatment and medicated with calculated broad-spectrum antibiotics and hydrocortisone therapy.

Conclusion: Critically ill geriatric patients in ICU with severe sepsis or septic shock who are being treated with broad-spectrum antibiotics and hydrocortisone have a high risk of suffering pulmonary or invasive nosomycosis and infections with *Aspergillus fumigatus*. Early risk assessment and consistent antifungal therapy according to the current clinical status of the patient is necessary.

Key words

elderly – intensive care – nosomycosis – fungal infection – *Aspergillus fumigatus*

Zusammenfassung

Invasive Pilzinfektionen im Alter: Bestandsaufnahme an einer Intensivstation mit dem Schwerpunkt Akutgeriatrie und Aspergillus-Infektionen:

Hintergrund: Invasive Mykosen stellen eine lebensbedrohliche Komplikation für kritisch kranke Patienten dar. Im Rahmen der stetigen Zunahme von Pilzinfektionen – vornehmlich *Candida albicans* – zeigt sich ein Wechsel zu den Non-albicans-Spezies mit einem auffälligen Anstieg von Infektionen mit *Aspergillus fumigatus*. Durch ein rechtzeitiges Erkennen der Infektionsfaktoren können geriatrische, schwerstkranke Patienten einer Intensivstation, die ein hohes Risiko für eine Pilzinfektion tragen, frühzeitig identifiziert und adäquat behandelt werden, denn ein verzögerter Beginn der antimykotischen Therapie führt zu einer signifikant höheren Sterblichkeit und deutlich höheren Behandlungskosten.

Methode: In einer retrospektiven Analyse wurden 110 Patienten im Alter von 65 Jahren und älter, die auf der Intensivstation aufgenommen wurden, eingeschlossen. Erfasst wurden die Gesamtzahl der Pilzisolat, die mikrobiologische Spezifizierung, die Art des Probenmaterials und der Infektion, sowie die Alters- und Geschlechtsverteilung. Besonderes Augenmerk galt den Patienten, die im Zusammenhang mit einer Sepsistherapie an einer Infektion mit *Aspergillus fumigatus* litten.

Ergebnisse: Hefepilze waren am häufigsten vertreten, führend *Candida albicans* gefolgt von den Non-*albicans*-Spezies. Zusätzlich wurde *Aspergillus fumigatus* bei Patienten nachgewiesen, welche die Kriterien für einen septischen Schock erfüllten und im Vorfeld mit einer kalkulierten antibiotischen Initialtherapie und Hydrocortison behandelt worden waren.

Schlussfolgerung: Es lässt sich darstellen, dass schwerkranke geriatrische Patienten einer konservativen Intensivstation unter adäquater Sepsistherapie sehr gefährdet sind, an einer invasiven Pilzinfektion komplikativ zu erkranken. Ein frühzeitiges Erfassen des Risikos und die am klinischen Status des Patienten ausgerichtete antimykotische Therapie sind von großer Bedeutung.

Schlüsselworte

Ältere Patienten – Intensivstation – Nosomykose – Pilzinfektion – *Aspergillus fumigatus*

Although *Candida* spp. are commensal organisms in healthy individuals, they can cause infections with high mortality in immunocompromised patients [3], and invasive mycosis is life-threatening for critically ill patients [5]. With the incidence of fungal infections – predominantly *Candida albicans* – which is still on the increase, a change to non-*albicans* spp., such as *C. glabrata*, *C. tropicalis* or *C. krusei*, has been observed. Fungal disease is increasingly triggering severe infections and sepsis [4, 10], and there is a noticeable rise in infections with invasive *Aspergillus fumigatus*. The answer, therefore, in our geriatric patients is clearly not to make compromises. Patients in intensive care units (ICU) have a high risk of suffering from fungal infection, and thus early detection is necessary in order to start appropriate therapy. Systemic and invasive mycosis is life-threatening for critically ill patients, and rapid action is imperative [8]. As the correct identification of the pathogen can be difficult and takes a lot of time, treatment of an instable, critically ill patient should not be withheld until microbiological results have been obtained [13]. It is important to initiate therapy as soon as possible. A delay in starting antifungal treatment is associated with significantly higher mortality and healthcare costs [18].

Critically ill geriatric patients in ICU with severe sepsis or septic shock who are being treated with broad-spectrum antibiotics and hydrocortisone have a high risk of suffering superinfections [16] or pulmonary or invasive nosomycosis. By assessing the invasive fungal infections of critically ill elderly patients in intensive care units, patients at risk could be identified early, be treated appropriately, and have fewer complications [6]. So we decided whether there was a connection between the run-up to treatment and the appearance of nosomycosis.

MATERIALS AND METHODS

The observation was performed at a university-affiliated urban teaching hospital: the Nuremberg Clinic, during a 3-year period. It is a cross-sectional analysis of 6296 patient records in the years 2004, 2005 and 2006 at a 10-bed intensive care unit with the main focus on acute geriatric medicine.

PATIENTS AND ISOLATES

All isolated samples of patients (65 years and older) who were consecutively admitted to the ICU during the observation period were collected and fungal seeding was specified. The isolates were subdivided into sample type, species infective focus, and age and gender distribution. Special attention was paid to those patients who were suffering from an infection with *Aspergillus fumigatus* in connection with sepsis therapy. In this group ICU and hospital mortality was also recorded.

RESULTS

During the observation a total of 110 patients (mean age 78.5 years) were included. 279 isolates were collected and specified. Separated into age-clusters, 45 % (n =

year	gender		total
	male	female	
2004	18	7	25
2005	17	20	37
2006	32	16	48
total	67	43	110

Tab. 1: Gender ratio (overall).

Specimen type	C.albicans	C.glabrata	C.tropicalis	C.krusei	C.guilliermondii	C.parapsilosis	C.kefry	C.dubliniensis	total
BL*	91	15	14	3	2		2		127
TS**	72	17	12	1	2		6	1	111
bloodstream	9		2						11
catheter (i.v.)	2	3							5
stool	2	3							5
urine	9	6	2			1			18
smear	1	1							2
total	186	45	30	4	4	1	8	1	279

*bronchoscopic lavage, **tracheal secretion

Table 2: Distribution of the Candida species and the clinical samples; values are given in n.

50) of the patients were 65–75 years old, 33 % (n = 36) 76–85 years old and 22 % (n = 24) older than 85 years. The male/female ratio was 67/43 (Table 1). Yeast fungus was found most frequently with 279 detections, of which *Candida albicans* was most prominent with 186 detections. The non-albicans species were separated into 45 isolates of *Candida glabrata*, 30 isolates of *Candida tropicalis*, 8 isolates of *Candida kefry*, 4 isolates of *Candida krusei*, 4 isolates of *Candida guilliermondii* and 1 isolate of *Candida parapsilosis* and *Candida dubliniensis* (Table 2). The predominant part was extracted via bronchial lavage (n = 127, 46 %) and tracheal aspiration (n = 111, 44 %). 41 (15 %) isolates were found in bloodstream samples, urine, stool and mucosal swabs (Table 2). Additionally, 20 isolates of *Aspergillus fumigatus* were found in 12 patients, 5 (42 %) of whom were female and 7 (58 %) male (Table 3). The samples were extracted by bronchial lavage (n = 9; 45 %) and tracheal aspiration (n = 11; 55 %). Eleven of those patients fulfilled the criteria of septic shock in the run-up to treatment and were medicated with calculated broad-spectrum antibiotics including hydrocortisone therapy. Most detections of *Aspergillus fumigatus* were found in 2005 with 14 isolates in 7 patients. In 2004 there were 2 isolates of *Aspergillus fumigatus* in 2 patients, in 2005 14 isolates in

year	gender		total
	male	female	
2004	1	1	2
2005	5	2	7
2006	1	2	3
total	7	5	12

Table 3: gender ratio (*Aspergillus fumigatus*)

7 patients and in 2006 4 isolates in 3 patients (Table 4). Eight of those patients died during hospitalisation. ICU mortality was 50 % in 2004, 57 % in 2005 and 33 % in 2006. Hospital mortality was 50 % in 2004, 71 % in 2005 and 66 % in 2006 (Table 5). The patients, who were premedicated with broad-spectrum antibiotics and systemic hydrocortisone (12 mg/h over 7 days) [1] and had newly occurring fever were treated with antifungal agents [7]. Micro-organism identification was carried out and, depending on the results, therapy was adjusted [15] if necessary. The underlying diseases noted for the patients were pneumonia, chronic renal failure, chronic heart failure, chronic obstructive lung disease, cerebrovascular disease, and diabetes mellitus, as was to be expected in a geriatric patient group. The majority of patients did not have a haematological malignancy.

DISCUSSION

As already shown in different studies, *C. albicans* is also prominent in nosomycosis in critically ill patients, but the non-albicans species are on the increase [14]. For elderly patients a higher incidence of non-albicans fungaemia in advanced age was also shown [9]. Over the last few years

age / years	65-75	76-85	> 85	total isolates	TS*	BL**
2004	0	2	0	2	2	
2005	6	4	4	14	8	6
2006	1	0	3	4	1	3
total isolates	7	6	7	20	11	9

* tracheal secretion, ** bronchoscopic lavage.

Table 4: Isolates of *Aspergillus fumigatus* in lung fluid.

mortality	ICU	normal ward	total		LOS	ICU	normal ward	total
2004	1 (50 %)	0	1 (50 %)		2004	10	10,5	20,5
2005	4 (57 %)	1 (14 %)	5 (71 %)		2005	19,4	3,3	22,7
2006	1 (33 %)	1 (33 %)	2 (66 %)		2006	18,3	4,7	23
total	6 (50 %)	2 (17 %)	8 (67 %)					

Table 5: Mortality rates in invasive aspergillosis and average length of stay in days (LOS) in ICU; values given in n and %.

invasive aspergillosis has emerged as a severe infection in neutropenic patients [17]. Current advances in medicine have shown a risk increase for pulmonary or disseminated aspergillosis in severely immunocompromised patients [2]. In the present study there was a clearly higher number of detections for *Aspergillus fumigatus* in the ICU patients over all age groups in 2005. These patients were being treated for septic shock with broad-spectrum antibiotics and systemic hydrocortisone [1] if catecholamines were required. In this group of patients the incidence of nosomycosis, especially of *Aspergillus fumigatus*, seemed to increase in line with these therapeutic options. Increasing episodes of superinfections, including new sepsis and septic shock, have meanwhile been pointed out in several studies [16]. We observed a relationship between appropriate sepsis therapy and the incidence of aspergillosis in our elderly patients. Pre-existing chronic obstructive pulmonary disease was also a risk factor for invasive aspergillosis [11, 12]. In 2006, if the clinical situation deteriorated, most of the patients with appropriate sepsis therapy as described were treated empirically with antifungal agents [8], but not always effectively. In the literature it has been confirmed that a delay in starting antifungal treatment until microbiological results have been received is associated with a higher mortality rate of critically ill and even instable patients [13].

Considering this knowledge and the clinical situation of the patients, with early systemic antifungal therapy the incidence of *Aspergillus fumigatus* was clearly lower in the following year. At that time we used the strategy of a patient-based approach to apply therapy [6]. Patients premedicated with broad-spectrum antibiotics and systemic hydrocortisone [1] showed more newly occurring fever. Haemodynamic lability, the need for catecholamines, and problems with mechanical ventilation were indicators for treating the patients with antifungal agents [7]. Hence, the mortality and prevalence of isolating non-albicans spp. decreased in ICU patients. The conclusion from this is that critically ill geriatric patients in ICU should be classified early regarding their risk of nosomycosis and their symptoms treated accordingly. It is a matter of retrospective analysis and it is still not clear whether this is the only reason for the decrease in nosomycosis in the elder-

ly. Further data are necessary to confirm that this is more than a trend in avoiding severe fungal infections in geriatric critically ill patients.

CONCLUSION

Geriatric critically ill patients in ICU with severe sepsis have a high risk of suffering pulmonary or invasive nosomycosis or superinfections with *Aspergillus fumigatus*. If clinical symptoms confirm the suspicion of nosomycosis, antifungal therapy must start immediately [13] and highly efficiently [8]. In accordance with the current clinical status of the patient, targeted empirical therapy has to be started [6, 15]. With an early classification of the risk and the resulting antifungal therapy, the frequency of this severe complication can be reduced. This means lower mortality and healthcare costs.

Acknowledgement

The authors carried out the trial without any sponsoring. During the observation there was no conflict of interest for the authors.

References

1. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert BE, Francois B, Korach JM, Chapellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troché G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288 (7): 862-871
2. Bulpa BA, Dive AM, Garrino MG, Delos MA, Gonzales MR, Evrard PA, Glupczynski Y, Installe EJ: Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27: 59-67
3. Comert F, Kulah C, Akta E, Eroglu O, Ozlu N: Identification of *Candida* species isolated from patients in intensive care unit and in vitro susceptibility to fluconazole for a 3-year period. *Mycoses* 2006; 50: 52-57
4. Heinzel S: Invasive Pilzinfektionen: Rasch und effektiv therapieren. *AMT-Express* 2007; 103: 1-2
5. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, Ribaud P, Thiebaut A, Cordonnier C: Treatment of invasive *Candida* and invasive *Aspergillus* infections in adult haematological patients. *EJC* 2007 (5): 49-59
6. Hoehl R: New therapeutical options for pulmonary fungal infections in non-neutropenic ICU-patients. *Mycoses* 2003; 46 Suppl 2: 15-20
7. Karthaus M, Cornely OA: Treatment options in candidaemia. *Mycoses* 2007; 50: 44-49
8. Kumar A: ICAAC Chicago, 2007, Poster K-2174

9. Malani A, Hmoud J, Chiu L, Carver PL, Bielaczyc A, Kauffman CA: *Candida glabrata* fungemia: experience in a tertiary care center. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 1, 41 (7): 975-981
10. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M: The epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003; 348: 1546-1554
11. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E: Invasive Aspergillosis in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (2): 205-216
12. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peretmans WE, Van Wijngaerden E: Invasive Aspergillosis in Critically Ill Patients without Malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-625
13. Morell M, Fraser VJ, Koleff HM: Delaying the Empiric Treatment of *Candida* Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640-3645
14. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP, and SCOPE participant group: National surveillance of nosocomial blood stream infections due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 30: 121-129
15. Spellberg BJ, Filler SG, Edwards JE Jr.: Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006 15; 42 (2): 244-251
16. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10, 358(2):1111-124.
17. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Benett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious diseases Society of America. *Clin Inf. Dis* 2000; 30: 696-709
18. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett L, Reimer G, Parmigiani G, Reller LB: The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteraemia and fungemia in adults. *Clin Inf Dis* 1997; 24: 584-602

CORRESPONDENCE TO:

OA DR. MED. HANS JÜRGEN HEPPNER,
 KLINIKUM NÜRNBERG NORD,
 MEDIZINISCHE KLINIK 2 / INTENSIVSTATION 39 E,
 LEHRSTUHL INNERE MEDIZIN V-GERIATRIE,
 FAU ERLANGEN-NÜRNBERG,
 PROF.-E.-NATHANSTR. 1,
 D-90419 NÜRNBERG.
 GERMANY
 E-MAIL: HEPPNER@KLINIKUM-NUERNBERG.DE

received/eingegangen: 23.02.2008
 accepted/angenommen: 08.05.2008

Kasuistik / Case report

Large granular lymphocyte leukaemia (LGL) with gamma delta phenotype and biclonal T-cell receptor rearrangement associated with neurological symptoms in a geriatric patient – a rare case in geriatric oncology

G. RÖHRIG¹, K. GRIPS³, S. GATTENLÖHNER⁴, H. K. MÜLLER-HERMELINK⁴, R. BÜTTNER², B. WULLENKORD¹, G. WUCHERPFENNIG¹, I. GÜTGEMANN

¹Krankenhaus zu Heiligen Familie, Zentrum für Altersmedizin, Bornheim-Merten, Germany

²Institut für Pathologie, Universität Bonn, Germany

³Praxis für Hämatologie, Bonn, Germany

⁴Institut für Pathologie, Universität Würzburg, Germany

Summary

We report on a geriatric patient with large granular lymphocyte leukaemia (LGL) with biallelic clonal rearrangement of the gamma delta T-cell receptors ($\gamma\delta$ TCR) and surface expression of CD3, CD57 and $\gamma\delta$ TCR. Interestingly, the patient presented with stroke and neutropenia. This report illustrates that $\gamma\delta$ TCR+ LGL may be biclonal and may present with neurological symptoms, and emphasises the importance of haemato-oncological diagnostics in geriatric patients. To our knowledge, no similar case has been reported so far.

Key words

large granular lymphocyte leukaemia – LGL – gamma-delta T-cell – T-cell receptor – TCR – neurological symptoms – geriatric oncology

Zusammenfassung

T-Zell-Leukämie der großen granulierten Leukozyten (LGL) vom gamma/delta-Phänotyp und biklonales T-Zell-Rezeptor-Rearrangement in Verbindung mit neurologischen Symptomen bei einem geriatrischen Patienten – ein seltener Fall in der geriatrischen Onkologie:

Wir berichten von einem 68-jährigen geriatrisch-onkologischen Patienten mit T-Zell-Leukämie der großen granulierten Leukozyten (LGL), bei welchem sich molekulargenetisch ein biallelisches klonales Rearrangement des gamma/delta-T-Zellrezeptors ($\gamma\delta$ TCR) nachweisen ließ, verbunden mit einer Expression von CD3, CD57 und $\gamma\delta$ -TCR. Interessanterweise stellte sich der Patient mit einem apoplektischen Insult und begleitender Neutropenie vor. Der vorliegende Fallbericht zeigt die seltene Konstellation einer biklonalen $\gamma\delta$ -TCR-positiven LGL assoziiert mit neurologischer Ausfallsymptomatik und unterstreicht die Bedeutung einer eingehenden hämato-onkologischen Diagnostik bei geriatrischen Patienten. In der gesichteten Literatur fand sich kein vergleichbarer Fall.

Schlüsselwörter

T-Zell-Leukämie der großen granulierten Leukozyten – LGL – gamma-delta-T-Zelle – T-Zell-Rezeptor – TCR – neurologische Symptome – geriatrische Onkologie

In contrast to $\alpha\beta$ T-cells, human $\gamma\delta$ T-cells form only a small part of the circulating blood cells (1–5 %) [10]. They are mainly localised in epithelial-rich tissues and in the splenic red pulp, where they represent up to 30 % of the T-cell population [3, 4, 14]. Although their precise function is not yet completely understood, they are claimed to have the abilities of natural killer cells and thus appear to be early effectors of immune response by providing first-line defence in the epithelial or epidermal tissues [1, 2, 10, 23].

T-cell malignancies associated with $\gamma\delta$ T-cell receptors (TCR) are rare, and $\gamma\delta$ T-cell lymphoma usually occurs at extranodal sites such as the skin, subcutaneous tissue, intestine and nasal region, and as a distinct entity in the spleen and liver. Hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma presents without lymphadenopathy and shows a peculiar sinusoidal pattern of infiltration of the liver, spleen and bone marrow by monomorphic, medium-sized tumour cells expressing $\gamma\delta$ TCR [7, 12, 11, 17]. Expression of the $\gamma\delta$ TCR in cases of large granular lymphocyte leukaemia (LGL) is extremely rare, as most of the T-LGLs derive from $\alpha\beta$ T-cells [5, 18, 19, 20].

We present a rare case of T-LGL derived from $\gamma\delta$ T-cells with blood and bone marrow involvement, neutropenia and neurological symptoms of cerebral stroke in a geriatric patient. Interestingly, the case showed a biallelic clonal rearrangement of the T-cell receptors.

CASE

The authors present the case of a 68-year-old geriatric oncological patient who was admitted to hospital because of symptoms of incomplete left-sided hemiparesis and walking difficulties. The symptoms started a few days before admission.

The geriatric assessment revealed a reduced mini-mental status examination (MMSE) score of 25 (of 30 points) based on deficiencies in concentration and attention. To improve concentration abilities an ergotherapeutic memory training programme was initiated. The patient further took part in group training to optimise and maintain the abilities of daily living (ADL).

Physiotherapeutic analysis revealed slight walking impairment (TUG, timed up and go test: 13 sec) and co-ordination problems of the left arm and hand. Therefore intense physiotherapeutic treatment was given to optimise body control and the motor abilities of the left arm and hand.

The applied geriatric depression scale (GDS) resulted in 0 points and gave no indication of depressive alterations.

Analysis of co-morbidity revealed arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with pulmonary emphysema associated with continued smoking.

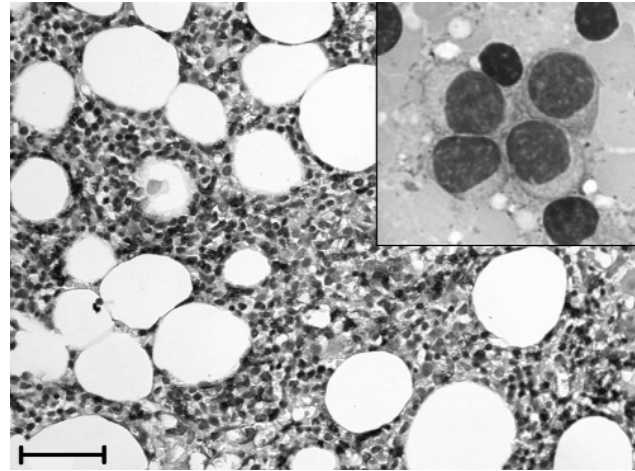


Fig. 1: Bone marrow biopsy (anti-CD57, DAB, scale bar: 50 μ m) and aspirate (May Grünwald Giemsa) with interstitial infiltrates of medium sized atypical lymphocytes with abundant cytoplasm and cytoplasmic granules.

Besides the left-sided incomplete hemiparesis with weakness in the left arm and the left leg associated with hyperreflexia, physical examination revealed no further pathological findings, especially no enlargement of the liver, spleen or peripheral lymph nodes.

The patient did not report any weight loss, sweating or fever attacks. He was feeling physically fit and had not suffered any infectious diseases within the last few months. With regard to cerebrovascular risk factors, in addition to arterial hypertension the patient affirmed heavy abuse of nicotine and regular abuse of alcohol.

A CT scan revealed a small ischaemic lesion of about 10 mm in the right brain hemisphere without signs of bleeding. The neurological symptoms were minor and had disappeared by discharge under intense ergotherapeutic and physiotherapeutic treatment.

During the patient's stay in hospital blood tests showed a reduced white blood cell count of 3000/ μ l based on a reduced number of neutrophils of 531/ μ l (17.7 %), a lymphocytosis of 2181/ μ l (72.7 %), monocytes of 471/ μ l (15.7 %), basophils of 39/ μ l (1.3 %), eosinophilic cells of 42/ μ l (1.4 %); haemoglobin was 14.5 g/dl and the platelet count 179 $\times 10^9$ /l. Serum electrophoresis showed a slightly elevated level of the beta globulin fraction (14.3 %) and the alpha-1-globulin fraction (3.5 %). Beta-2-microglobulin was slightly elevated at 2.6 mg/l. The lactate dehydrogenase level was normal as were the liver and kidney values. The pathological white blood cell counts persisted in control samples. The peripheral blood and bone marrow smears showed atypical lymphocytes with cytoplasmic granules (*Fig. 1*). The bone marrow biopsy revealed an interstitial infiltrate of monomorphic, medium-sized atypical T-lymphocytes ex-

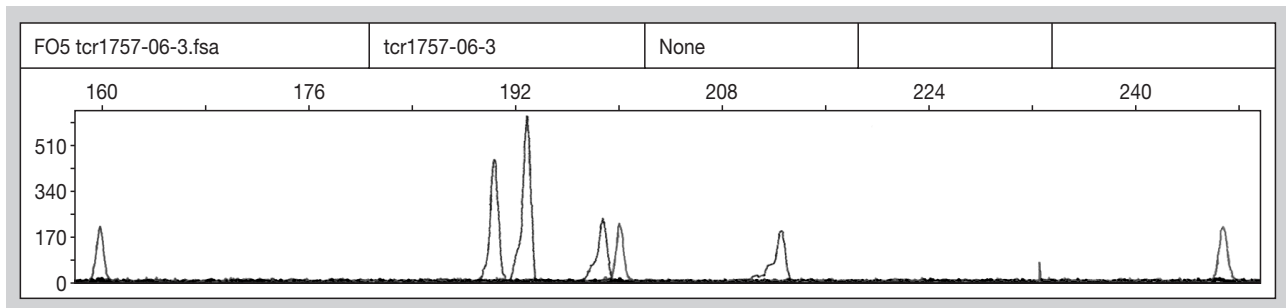


Fig. 2: Capillary electrophoresis pattern after nested-PCR analysis with gamma TCR specific primers showing two prominent peaks (blue).

pressing CD3, CD45RO, CD57 (*Fig. 1*), but no expression of CD56. Infiltrates were associated with an increase in reticular fibres. Flow cytometry of the peripheral blood showed 39 % atypical T-cells (49 % of all T-cells) with expression of the $\gamma\delta$ TCR and positivity for the T-cell antigens CD2, CD3, CD5dim, CD7 and dim CD8. As observed in the bone marrow, these cells were CD57 positive and CD56 negative, supporting the diagnosis of T-LGL.

Molecular genetic analysis by semi-nested multiplex polymerase chain reaction (PCR) of the bone marrow revealed a biallelic clonal rearrangement of the TCR gamma chain (*Fig. 2*).

Based on the histological, cytological, immunophenotypic and molecular genetic findings, T-cell large granular lymphocyte leukaemia (T-LGL) was diagnosed. After remission of the neurological symptoms the patient was discharged. Repeated controls of the peripheral blood samples showed an improvement in the white blood cell count. Due to disease stability and the lack of clinical symptoms, no therapeutic intervention was necessary, and close follow-up for possible disease progression was recommended.

DISCUSSION

Large granular lymphocyte (LGL) leukaemia of the T-cell type is recognised as a distinct entity by the World Health Organization (WHO) Classification [15]. Most cases of LGL of the T-cell type reveal a phenotype of CD3+, CD4-, CD8+, TCR $\alpha\beta$ + expression by flow cytometry [16]. The immunophenotype of the present case shows positivity for the gamma/delta TCR and CD2, CD3, CD5dim, CD7 and CD57, while the cells were negative for CD4, CD8 and CD56, consistent with LGL with a $\gamma\delta$ TCR expression rather than cutaneous or hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma [19]. Other cases of LGL associated with a $\gamma\delta$ TCR phenotype [6, 20, 21, 22] have been described, however biallelic TCR rearrangement was not seen in any of the cases analysed.

Clinical association of this very rare malignant haematological disease with neurological symptoms of a cerebral

stroke in a geriatric patient has not been observed in the literature. This is the first geriatric oncological case of a patient suffering from $\gamma\delta$ T-cell-derived LGL presenting at a hospital with symptoms of a cerebral stroke. Due to the lack of data direct causality cannot be confirmed. However, it has been shown in previous studies with mice that ethanol has inhibitory effects on the immune system: the cellular immune response to human viral protein is altered [13], natural killer cells (NK) are inhibited in their cytolytic activity [9] and show a lower cytolytic activity against lymphoma targets [8]. The geriatric assessment revealed co-morbidity and cardiovascular risk factors: the combined abuse of nicotine and alcohol associated with arterial hypertension represent several causal cardiovascular risk factors for cerebral stroke. However, the alcohol intake may also have led to a decreased immunological anti-tumour response and an increased risk of developing haematopoietic malignancies. As the pathogenesis of T-LGL is still unknown, the association of this rare disease with immunosuppressive states may need to be investigated by epidemiological studies especially considering geriatric patients.

The present case emphasises the importance of considering haemato-oncological diseases in geriatric patients presenting with a more “common” geriatric morbidity and only minor haematological changes.

T-LGL leukaemias have been postulated to follow an indolent course. However, the natural history and genetic basis of rare forms such as $\gamma\delta$ TCR+ LGL are less well studied. For a better understanding of the clinical features and pathogenesis of the heterogeneous group of LGLs, especially in the field of geriatric oncology, studies like this case provide useful information.

References

1. Bluestone JA, Khattri R, Sciammas R et al. TCR gamma delta cells: a specialized T-cell subset in the immune subset. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995; 11: 307-353
2. Boismenu R, Havran WL. An innate view of $\gamma\delta$ T cells. *Curr Opin Immunol* 1997; 9: 57-63

3. Bordessoule D, Gaulard P, Mason DY. Preferential localization of human lymphocytes bearing $\gamma\delta$ T-cell receptors to the red pulp of the spleen. *J Clin Pathol* 1990; 43: 461-464
4. Bucy RP, Chen CL, Cooper MD. Tissue localization and CD8 accessory molecule expression of T gamma delta cells in humans. *J Immunol* 1989; 142: 3045-3049
5. De Wolf-Peeters C, Achten R. $\gamma\delta$ T-cell lymphomas: A homogeneous entity? *Histopathology* 2000; 36: 294-305
6. Falcao RP, Voltarelli JC, Simoes BP et al. Malignant T gamma/delta lymphoproliferative with natural killer lytic activity. *Am J Hematol* 1992; 41: 128-31
7. Farcet JP, Gaulard P, Marolleau JP et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: sinusoidal/sinusoidal localization of malignant cells expressing the T-cell receptor $\gamma\delta$. *Blood* 1990; 75: 2213-2219
8. Gallucci RM, Meadows GG. Ethanol consumption reduces the cytolytic activity of lymphokine-activated killer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; Apr;19(2): 402-409.
9. Gallucci RM, Pfister LJ, Meadows GG. Effects of ethanol consumption on enriched natural killer cells from C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; Jun 18 (3): 625-631.
10. Gaulard P, Belhadj K, Reyes F. $\gamma\delta$ T-cell lymphomas. *Sem Hematol* 2003; 40 (3): 233-243
11. Gaulard P, Bourquelot P, Karnavos P, et al.: Expression of the $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T-cell receptors in 57 cases of peripheral T cell lymphomas. Identification of a subset of $\gamma\delta$ T-cell lymphomas. *Am J Pathol* 1990; 137: 617-628
12. Gaulard P, Zafrani ES, Mavier P et al.: Peripheral T-cell lymphoma presenting as predominant liver disease. A report of 3 cases. *Hepatology* 1986; 6: 864-868,
13. Geissler M, Gesien A, Wands JR: Chronic ethanol effects on cellular immune responses to hepatitis B virus envelope protein: an immunologic mechanism for induction of persistent viral infection in alcoholics. *Hepatology* 1997; Sep; 26 (3): 764-770.
14. Groh V, Porcelli S, Fabbi M et al.: Human lymphocytes bearing t-cell receptor $\gamma\delta$ are phenotypically diverse and evenly distributed throughout the lymphoid system. *J Exp Med* 1989; 169: 1277-1294
15. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al.: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting Airline House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-3840
16. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al.: A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-1392
17. Kanavos P, Farcet JP, Gaulard P et al.: Recombinative events of the T-cell antigen receptor delta gene in peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Invest* 1991; 87: 666-672.
18. Loughran TP: Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993; 82: 1-4
19. Saito T, Kazuto T, Jun Murakami et al.: Granular lymphocytic leukemia derived from $\gamma\delta$ T-cell expressing cytotoxic molecules. *Leukemia research* 2001; 25: 259-261.
20. Saito T, Matsuno Y, Tanosaki R, et al.: $\gamma\delta$ -T-cell neoplasms: A clinicopathologic study of 11 cases. *Ann Oncol* 2002; 13: 1792-1798
21. Sun T, Cohen NS, Marino J et al. CD3+, CD4-, CD8-large granular T-cell lymphoproliferative disorder. *Am J Hematol* 1991; 37: 173-178
22. Vie H, Chevalier S, Garand R et al. Clonal expansion of lymphocytes bearing the $\gamma\delta$ -T-cell receptor in a patient with large granular lymphocyte disorder. *Blood* 1989; 74: 285-290
23. Williams N. T-cells on the mucosal frontline. *Science* 1998; 280: 198-200.

CORRESPONDENCE TO:

DR. MED. GABRIELE RÖHRIG,
 INNERE MEDIZIN, GERIATRIE, RETTUNGSWESEN
 HANS-CLOOS-STR. 118,
 D-53121 BONN.
 GERMANY
 E-MAIL: GABI_ROEHRIG@HOTMAIL.COM

received/eingegangen: 04.12.2007

accepted/angenommen: 08.05.2008

Forum geriatricum

Antihypertensive Behandlung bei über 80-Jährigen?

Eine antihypertensive Therapie senkt bei älteren Patienten mit arterieller Hypertonie die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls. Jedoch schwächt sich die Korrelation zwischen Bluthochdruck und der Inzidenz eines Schlaganfalls mit zunehmendem Alter ab. So war es unklar, ob auch bei hochbetagten Patienten mit arterieller Hypertonie das Auftreten eines Schlaganfalls verhindert werden kann. Zum Einfluss einer antihypertensiven Therapie auf die Gesamtmortalität in dieser Altersgruppe gab es widersprüchliche Annahmen.

Die prospektive randomisierte Placebo-kontrollierte HYVET-Studie (Hypertension in the very elderly) untersuchte 3845 Patienten aus vier Kontinenten mit einem Mindestalter von 80 Jahren. Das Durchschnittsalter der zu 60 % weiblichen Patienten betrug 83 Jahre, der älteste Patient war 105 Jahre alt. Patienten mit einem systolischen Blutdruck von 160 mmHg oder mehr erhielten entweder das Diuretikum Indapamid in einer Dosis von 1,5 mg/d oder ein Placebo. Wenn der systolische Blutdruck nicht unter 150 mmHg gesenkt werden konnte, wurde der ACE-Hemmer Perindopril (Dosis 2 oder 4 mg/d) oder ein Placebo hinzugefügt. Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten eines Schlaganfalls (tödlich und nicht-tödlich). Ausgeschlossen waren u. a. Patienten mit einer Demenz, mit einem Kreatininwert von $> 1,7$ mg/dl und mit einer Herzinsuffizienz, die eine antihypertensive Medikation erforderte, sowie pflegeabhängige Personen. Die Studie wurde vom Hersteller der eingesetzten Präparate und von der British Heart Foundation finanziert.

Ergebnisse

Nach zweijähriger Behandlung lag der im Sitzen gemessene Blutdruck in der Verumgruppe 15,0/6,1 mm Hg niedriger als in der Placebogruppe. Nur bei etwa 25 % der Patienten reichte die alleinige Gabe des Diuretikums; die restlichen drei Viertel der Studienteilnehmer benötigten die kombinierte Gabe von Diuretikum und ACE-Hemmer. In der Verumgruppe ereigneten sich 51 Schlaganfälle, in der Placebogruppe 69. Diese relative Risikoreduktion um 30 % war statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$). Hingegen erreichte die Reduktion der Gesamtmortalität unter hypertensiver Therapie sehr wohl eine statistische Signifikanz: Sie konnte relativ um 21 % gesenkt werden ($p = 0,02$). Die Rate tödlicher Schlaganfälle konnte um 39 % gesenkt werden ($p = 0,05$), die Rate an Todesfällen infolge kardiovaskulärer Ursache um 23 % ($p = 0,06$). Besonders eindrucksvoll war die Reduktion von Herzinsuffizienz (tödlich und nicht-tödlich): sie konnte um 64 % vermindert werden ($p < 0,001$). Die Therapie war

sehr gut verträglich. Die Zahl ernsthafter unerwünschter Ereignisse lag in der Placebogruppe signifikant höher als in der Verumgruppe (448 versus 358, $p = 0,001$). Insgesamt wurden allerdings nur fünf Ereignisse der Studienmedikation zugeschrieben. Der Nutzen der Therapie zeichnete sich bereits im ersten Jahr der Therapie ab.

Diskussion

Diese große multizentrische Studie konnte zeigen, dass eine antihypertensive Therapie auch bei hochbetagten Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft das Risiko tödlicher Schlaganfälle und die Gesamtmortalität senken konnte. Die Risikoreduktion tödlicher Schlaganfälle zeichnete sich bereits ab in einer vorangegangenen Pilotstudie mit denselben Medikamenten und in einer Metaanalyse. Die Reduktion der Gesamtmortalität ist dagegen ein neuer und ein unerwarteter Befund. Sie führte zum vorzeitigen Abbruch der Studie. Auf der Basis dieser Studie müssen 40 Patienten zwei Jahre behandelt werden, um einen Todesfall zu verhindern. Damit ist die vorliegende Studie eine der wenigen Untersuchungen, die eine Senkung der Mortalität unter antihypertensiver Behandlung nachweisen konnte.

Kommentar

Aus geriatrischer Sicht ist die Konzentration auf die Gruppe der > 80 -Jährigen als sehr positiv zu bewerten. Welche große Studie hat schon > 100 -jährige Patienten eingeschlossen? Allerdings repräsentieren die Hochdruckpatienten dieser Studie nicht den typischen geriatrischen Patienten. Wenn Demenz und Pflegeabhängigkeit Ausschlusskriterien sind, wird klar, dass es eher die chronologisch Hochbetagten und nicht die biologisch Hochbetagten sind, denen diese Untersuchung galt.

Die Ergebnisse der Studie ermuntern, rüstige Hochbetagte mit systolischem Blutdruck > 160 mmHg antihypertensiv zu behandeln, gerade vor dem Hintergrund der guten Verträglichkeit der hier eingesetzten Medikamente. Die Frage, ob eine antihypertensive Therapie dem klassischen geriatrischen Patienten mit seiner Multimorbidität und ADL-Einschränkung hilft, kann auch diese Studie nicht beantworten.

*PD Dr. Rupert Püllen,
Frankfurt a.M., Deutschland*

Literatur

Beckett NS et al: Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008, 358: 1887-1898

Kongressbericht

„International Forum on Disability and Development“ in Beijing

In der Peking University fand vom 10. bis 12. Dezember 2007 das „International Forum on Disability and Development – Caring, Participation and Action“ statt bei dem die Ergebnisse des „Second China Sample Survey on Disability“ (CSSD) vorgestellt wurden.

Bei einer repräsentativen Stichprobe von 2,5 Mio. Personen in 770 000 chinesischen Haushalten wurde in den Jahren 2005 und 2006 die Prävalenz von körperlichen oder geistigen Behinderungen untersucht. Dabei fanden sich bei 6,34 % der Bevölkerung eine oder mehrere Behinderungen. Bei einer Gesamtbevölkerung von 1,309 Mrd. Menschen im Jahr 2005 ergaben die Hochrechnungen, dass derzeit in China ca. 82,9 Mio. Menschen mit Behinderungen leben.

Die Zahl behinderter Menschen hat sich gegenüber 1987 aufgrund des Bevölkerungswachstums und der veränderten Altersstruktur deutlich erhöht. Im Jahr 1987 waren 8,5 % der Bevölkerung über 60 Jahre alt, im Jahr 2005 bereits 11 %. Von den Menschen mit Behinderung waren 53,2 % (44,16 Mio.) über 60 Jahre alt (davon 37,5 Mio über 65 Jahre). Besondere Probleme bei der Betreuung behinderter älterer Menschen ergeben sich dadurch, dass 75 % in ländlichen Gegenden wohnen und zum Beispiel 73 % der älteren Frauen über 70 Jahre Analphabeten sind

(43 % der erwachsenen Behinderten sind Analphabeten). Das Einkommen von Haushalten in ländlichen Gebieten liegt derzeit bei durchschnittlich 2300 Euro/Jahr. Bei 27,7 % der von Behinderungen Betroffenen und dabei vor allem bei den Älteren bestand aktueller Rehabilitationsbedarf.

China ist nach den Ergebnissen des CSSD das Land mit der weltweit größten Population behinderter älterer Menschen, die das Land zukünftig vor große Herausforderungen stellen wird. Die Probleme, die Lebensqualität der älteren Menschen zu erhalten und Behinderungen zu vermeiden oder deren Beginn hinauszuzögern sind daher grundsätzlich ähnlich wie in Europa gegeben. Um Lösungsmöglichkeiten aufzuzeigen wurden den ca. 300 interessierten Teilnehmern aus China und Hongkong in einem Plenarvortrag die Strukturen der geriatrischen Versorgung in Deutschland vorgestellt. Insbesondere wurde auf die Vorteile und Chancen der geriatrischen Rehabilitation eingegangen. Auf die Notwendigkeit und die Möglichkeiten einer kontinuierlichen nationalen oder regionalen Evaluation der Prozess- und Ergebnisqualität wurde dabei hingewiesen.

*Dr. W. Swoboda
Nürnberg, Deutschland*

Mitteilungen der DGG / ÖGGG / DVGG

Ignatius Nascher Preis der Stadt Wien für Geriatrie 2009

Der Förderpreis in Höhe von 3635 Euro wird für eine besondere wissenschaftliche Arbeit oder ein innovatives, evaluiertes und erfolgreiches Projekt aus dem Bereich der Geriatrie (Gesundheitsförderung, Prävention, Diagnostik, Therapie, Rehabilitation oder Langzeitpflege) vergeben.

Einreichfrist: 15. Dezember 2008

Einreichort und Information:

Ludwig Boltzmann Institut für Angewandte Gerontologie,
Prim. Dr. *Katharina Pils*, SMZ-Sophienspital,
Apollogasse 19, 1070 Wien,
E-mail: ilse.howanietz@wienkav.at

Einreichunterlagen:

1. Ein abgeschlossenes Projekt inklusive Projektevaluation oder Publikation in einem renommierten wissenschaftlichen Journal
2. Ein formloses Bewerbungsschreiben um die Verleihung des Preises.
3. Lebenslauf

Das Ansuchen kann sowohl von einer Einzelperson, von einem Team oder von einer Institution gestellt werden. Habilitationsschriften, sowie Arbeiten, die bereits mit einem an-

deren Preis honoriert wurden, sind von der Einreichung ausgeschlossen. Das Ansuchen, der Lebenslauf und die Projektdarstellung/Publikation sind in zweifacher Ausfertigung vorzulegen. Die Arbeiten sind in deutscher oder englischer Sprache einzureichen.

Die Projektzusammenfassung ist in deutscher und englischer Sprache vorzulegen und sollte wie folgt strukturiert sein (500– 1000 Worte):

1. Ziel der vorgelegten Arbeit
2. Patienten, Methode und Design
3. Ergebnisse
4. Diskussion
5. Zusammenfassung

Der eingereichten Arbeit ist eine Erklärung des Autors/Antragstellers beizulegen, dass alle an dem Zustandekommen der Arbeit beteiligten wissenschaftlichen Mitarbeiter in der Liste der Autoren bzw. in Danksagungen genannt werden.

Die Preisverleihung findet im Rahmen des vierten gemeinsamen Österreichisch-Deutschen Geriatriekongresses (6. bis 9. Mai 2009) in Wien statt.

■ AUSSERORDENTLICHE DVGG-MITGLIEDERVERSAMMLUNG AM 26. FEBRUAR IN KASSEL

Am 26. Februar 2008 fand in Kassel eine außerordentliche Mitgliederversammlung statt. Im Folgenden die wichtigsten Ergebnisse:

1. Der Dachverband DVGG wird sich aktiv mit Workshops und einem eigenen Stand am 9. Deutschen Seniorentag in Leipzig beteiligen. Workshops sind geplant zu den Themen „Lässt sich Alzheimer hinauszögern und damit verhindern?“ und „Zähne ein Leben lang – Infos und Informationen rund um die Mundgesundheit“.
2. Der Dachverband beschloss den Aufbau einer Datenbank mit alterstypischen Normdaten, da solche in vielen Bereichen nicht vorliegen.
3. Der Dachverband beschloss, im Rahmen einer Satzungsänderung den bisherigen etwas sperrigen Titel zu ändern in „Dachverband der gerontologischen und geriatrischen Gesellschaften Deutschlands e.V.“. Gleichzeitig wurde der § 4,2 modifiziert und lautet nun „Ordentliches Mitglied kann jede gemeinnützige deutsche

wissenschaftlich orientierte gerontologisch bzw. geriatrisch tätige Gesellschaft werden“.

4. Die nächste ordentliche Mitgliederversammlung findet am 4.11.2008 in Frankfurt statt

Prof. W. Oswald

■ DGG-PERSONALIA: PROF. LÜTTJE ZUM VORSITZENDEN DES BUNDESVERBANDES GERIATRIE WIEDERGEWÄHLT

Auf der Mitgliederversammlung anlässlich der Jahrestagung der Bundesarbeitsgemeinschaft Klinisch-Geriatriischer Einrichtungen vom 9. bis 10.4.2008 in Hamburg wurde Prof. Dr. *Dieter Lüttje* – einstimmig – zum Vorsitzenden wiedergewählt. Im Rahmen einer Satzungsänderung erfolgte die Umbenennung der Bundesarbeitsgemeinschaft in den „Bundesverband Geriatrie“. Damit ist Prof. *Lüttje* der erste Vorsitzende des neuen Bundesverbandes Geriatrie. Die Namensänderung soll zum Ausdruck bringen, dass sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich die Sache der Geriatrie durch den Bundesverband vertreten wird.

Prof. Dr. Dr. Kolb

Mitteilungen der DGG / ÖGGG / DVGG

Wyeth Pharma fördert Forschung in der Rheumatologie

Bereits zum zweiten Mal schreibt die Fa. Wyeth Pharma in diesem Jahr eine Forschungsförderung Rheumatologie in Höhe von 200 000 Euro aus. Das Unternehmen unterstützt damit Forschungsprojekte in rheumatologischen Indikationen.

Bis zum 1. Juli 2007 können deutsche Forschergruppen ihre Projekte zur Blockade des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen einreichen. Die Auswahl der Projekte erfolgt durch unabhängige internationale Experten.

Sicherheit und Wirksamkeit biologischer Therapien wurden seit Einführung des ersten und bislang einzigen TNF-alpha-Rezeptors Etanercept in die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) dokumentiert. Wesentliche Grundlagen zur Wirksamkeit und Sicherheit der TNF-Blockade sind trotzdem nicht ausreichend untersucht worden, molekularbiologische und genetische Grundlagen für Primär- oder Sekundärversagen sind weitgehend ungeklärt. Mit der Forschungsförderung Rheumatologie unterstützt Wyeth Pharma daher Forschungsprojekte zur Blockade des Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) in der Behandlung rheumatischer Erkrankungen wie der RA, der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA), der Ankylosierenden Spondylitis und der Psoriasis-Arthritis.

Zur unabhängigen Jury der Forschungsförderung Rheumatologie zählen Prof. *Maxime Dougados*, Paris, Frankreich; Prof. *Paul Emery*, Leeds, UK; Prof. *Lars Klareskog*, Stockholm, Schweden und Dr. *Nicola Ruperto*, Genua, Italien.

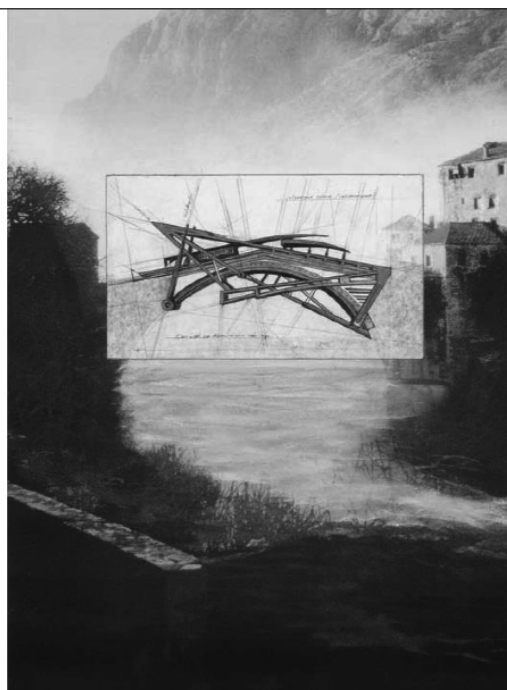
Bewerbungen sind bevorzugt in elektronischer Form mit ausgefülltem Formular, einem formlosen Anschreiben, einer formlosen Zusammenstellung der Sach- und Personalkosten des Projektes sowie Lebenslauf und Publikationsverzeichnis in englischer Sprache an Dr. Simianer zu richten. E-Mail: SimianS@wyeth.com

Eingereichte Projekte dürfen während des laufenden Verfahrens nicht anderen Fördermaßnahmen unterliegen oder angeboten wer-

den. Alle Bewerber werden im September 2008 über den Ausgang des Verfahrens informiert.

Die Vergabe der Wyeth Forschungsförderung Rheumatologie 2008 wird auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) stattfinden.

Die Förderung wurde zusätzlich zur Forschungsförderung Rheumatologie auch für den Bereich Dermatologie ausgeschrieben. Das Fördervolumen der Initiative 2008 beträgt insgesamt 300 000 Euro.



10. Wiener Internationaler | 17. Deutscher | 49. Österreichischer | 4. gemeinsamer Österreichisch-Deutscher

Geriatrikongress

Alter Mensch – neue Technologien

Kongresspräsidentin
Prim. Dr. Katharina Pils
Kongressbüro

Ilse Howanietz, Apollogasse 19, A-1070 Wien
Tel. +43-1-52103-5770, Fax +43-1-52103-5779
E-Mail: ilse.howanietz@wientkuvall.at
Internet: www.wirk.at/geriatrikongress
www.geriatrie-online.at

6.–9. Mai 2009
Congress Center,
Messe Wien



Kongresskalender / Congress Calender

■ GERIATRIE / GERONTOLOGIE

Kopenhagen, Dänemark: 03.–06.09.2008

5. Kongress European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS)

Thema: Geriatric medicine in a time of generational shift. Osteoporose, Gesundheitstrends in der älteren Bevölkerung, metabolisches Syndrom, Krebs

Informationen und Anmeldung:

ICS A/S Copenhagen, P.O.Box 41 – Strandvejen 169 – 171 – DK 2900 Hellerup

Fax: + 45 70 23 78 88

www.eugms2008.org

Hannover, Deutschland: 17.–19.09.2008

44. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V.

Thema: Versorgungspraxis, Versorgungsforschung, Gesundheitspolitik

Information und Anmeldung:

Institut für Sozialmedizin, Frau E. Busch, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

Tel.: +49 / 511 / 532 – 80 76

Fax: +49 / 511 / 532 – 53 47

E-Mail: dgsmphannover@mh-hannover.de

www.mh-hannover.de/dgsmph2008.html

Wiesbaden, Deutschland: 25.–27.09.2008

7. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin

Thema: Palliative Versorgung im Spiegel des politischen und gesellschaftlichen Diskurses, Palliative Versorgungsketten und Modelle

Information und Anmeldung:

Kongressmanagement, Karl-Liebknecht-Str. 17-21, 99423 Weimar

Tel.: +49 / 36 43 / 246 98 – 0

Fax: +49 / 36 43 / 246 98 – 31

E-Mail: info@dgpkongress2008.de

www.dgpkongress2008.de

Mannheim, Deutschland: 06.10.–10.10.2008

Fallseminare Palliativmedizin nach dem Curriculum der Bundesärztekammer (Modul 2),

Universitätsklinikum Mannheim, Koordination: PD Dr. Adelheid Weiss

Information und Anmeldung:

Agaplesion Akademie Heidelberg, Anja Schubert, Rohrbacher Str.14, 69126 Heidelberg

Tel.: +49 / 62 21 319 – 16 31

Fax: +49 / 62 21 319 – 16 35

E-Mail: info@agaplesion-akademie.de

Erfurt, Deutschland: 09.–11.10.2008

5. Kongress der Deutschen Alzheimer Gesellschaft

Thema: Selbsthilfe Demenz

„Aktiv für Demenzkranke“

E-Mail: alzheimer@ctw-kongress.de

www.ctw-kongress.de/alzheimer

Graz, Österreich: 23.–25.10.2008

Internat. Kongress: Psychisch krank – Wohin im Alter?

E-Mail: kongress@miteinander-leben.at

www.miteinander-leben.at

Potsdam, Deutschland: 03. – 06.12.2008

Gemeinsamer Kongress der DGG/ÖGGG/DGGG

Thema: Was heißt hier Altern? Altern verhindern, Mechanismen des Altern, Autonomie und Abhängigkeit, Demenz

Informationen und Anmeldung: Kongressmanagement

Reiner Münster, Geschäftsstelle der DGG und gerikomm Media GmbH

Tel. +49 6122 - 70 52 36

Fax +49 6122 - 70 76 98

E-Mail: reiner.muenster@t-online.de

Heidelberg, Deutschland: 30.03.–03.04.2009

Fallseminare Palliativmedizin nach dem Curriculum der Bundesärztekammer (Modul 3)

Information und Anmeldung:

Agaplesion Akademie Heidelberg, Anja Schubert, Rohrbacher Str.14, 69126 Heidelberg

Tel.: +49 / 62 21 319-1631

Fax: +49 / 62 21 319-1635

E-Mail: info@agaplesion-akademie.de

Paris, Frankreich: 05.–09.07.2009

19th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics

E-Mail: bforette@noos.fr

HERAUSGEBERSCHAFT – EDITORIAL BOARD

Editor in chief

E. Lang, Erlangen (D)

Associate Editors:

G. Kolb, Lingen/Ems (D)
(responsible for the German Society
of Geriatrics)

I. Füsgen, Velbert-Nevigés (D)

Editorial board

C. Benz, München (D)
E. Beregi, Budapest (H)
W. Bernard, Düsseldorf (D)
F. Böhmer, Wien (A)
T. v. der Cammen, Rotterdam (NL)
T.I. Diepgen, Heidelberg (D)
T. Frühwald, Wien (A)
G. Gaßmann, Erlangen (D)
D. Grob, Zürich (CH)
B. Grubeck-Loebenstein, Innsbruck (A)
H. Gutzmann, Berlin (D)
K. Hager, Hannover (D)
R. Hardt, Mainz (D)
L. Hegyi, Bratislava (SLO)
H. W. Heiss, Freiburg (D)
R.D. Hirsch, Bonn (D)
B.J. Höltmann, Grevenbroich (D)
K.M. Koeppen, Berlin (D)
O.V. Korkuschko, Kiew (UA)
A. Kurz, München (D)
C. Lucke, Isernhagen (D)
F. Müller- Spahn, Basel (CH)
H.G. Nehen, Essen (D)
I. Nitschke, Leipzig (D)
P. Oster, Heidelberg (D)
L. Pientka, Bochum (D)
P. Pietschmann, Wien (A)
K. Pils, Wien (A)
W. von Renteln-Kruse, Hamburg (D)
W. Reuter, Leipzig (D)
E. Rütger Göttingen (D)
A. Ruiz-Torres, Madrid (E)
J. Schulz, Berlin (D)
J. Schulze, Dresden (D)
U. Schwantes, Berlin (D)
F.W. Schwartz, Hannover (D)
W.O. Seiler, Basel (CH)
C. Sieber, Nürnberg (D)

E. Steinhagen-Thiessen, Berlin (D)

K.H. Tragl, Wien (A)

Senior Editors

H. Häfner, Mannheim (D)
E. Müller, Norderstedt (D)
W. Ries, Leipzig (D)
G. Schlierf, Heidelberg (D)
R.M. Schütz, Lübeck (D)
H.B. Stähelin, Basel (CH)
R. Willvonseder, Wien (A)

Junior Editors

F. Bopp-Kistler, Zürich (CH)
M. Bruchez, Sierre (F)
Ph. Chassagne, Rouen (F)
E. Dejaeger, Leuven (B)
D. Felsenberg, Berlin (D)
R. Kressig, Thonex (CH)
A. Kwetkat, München (D)
D. Lüttje, Osnabrück (D)
R. Mucbe, Ulm (D)
H.J. Naurath, Neumünster (D)
H.D. Pfisterer, Heidelberg (D)
R. Püllen, Velbert (D)
G. Stoppe, Göttingen (D)
A. Welz-Barth, Wuppertal (D)

IMPRESSUM

**EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS –
EUROPÄISCHE ZEITSCHRIFT FÜR GERIATRIE**
Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie,
der Österreichischen Gesellschaft für
Geriatrie und Gerontologie und des
Dachverbandes der Gerontologischen und
Geriatrischen Wissenschaftlichen Gesellschaften
Deutschlands e. V. (DVGG)

Herausgeber:

Prof. Dr. med. Erich Lang
(presserechtlich verantwortlich)
Carl-Korth-Institut
Rathsberger Straße 10
D-91054 Erlangen
Tel.: +49/91 31/89 84 96
Fax: +49/91 31/20 68 95

Prof. Dr. Dr. med. Gerald Kolb, Lingen-Ems
(für die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie)
St. Bonifatius Hospital, Geriatriische Abteilung
Wilhelmstr. 13
D-49808 Lingen
Tel.: +49/5 91/9 10 15 01
Fax: +49/5 91/9 10 12 90

Prof. Dr. med. Ingo Füsgen, Velbert

Redaktion:

Dr. rer. biol. hum. Ina Schicker, Füssen

Herstellung:

Sabine Löffler (verantwortlich)

Verlag:

gerikomm Media GmbH Wiesbaden,
Winzerstr. 9,
65207 Wiesbaden.
Tel.: +49/61 22/70 52 36
Fax: +49/61 22/70 76 98
Geschäftsführer: Reiner Münster

Anzeigen:

Reiner Münster (verantw. für den Anzeigenteil,
Anschrift wie Verlag),
Tel.: +49/61 22/70 52 36
Fax: +49/61 22/70 76 98
Z. Zt. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 1 vom
01.09.1999
Anzeigenschluss: drei Wochen vor Erscheinen.



Deutsche Gesellschaft
für Geriatrie e.V.



Hinweis:

Die in dieser Zeitschrift angegebenen Dosierungen, vor allem von Neuzulassungen, sollten in jedem Fall mit den Beipackzetteln der verwendeten Medikamente verglichen werden.

Erscheinungsweise:

**EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS –
EUROPÄISCHE ZEITSCHRIFT FÜR GERIATRIE**
erscheint viermal jährlich bei der
gerikomm Media GmbH, Wiesbaden.

Vertrieb / Abonnement:

Bestellung beim Buch- und Zeitschriftenhandel
oder beim gerikomm Media-Aboservice
(Anschrift wie Verlag),
Tel.: +49/5 11/58 15 84
Fax: +49/5 11/58 32 84

Bezugspreise:

- Einzelheft 13 Euro.
- Jahresbezugspreis: 38 Euro,
für Studenten/AiP (gegen Nachweis): 28 Euro,
alles jeweils zuzüglich Versandkosten und MwSt.

Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für
Geriatrie ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag
enthalten.

Bezugszeit: Das Abonnement gilt zunächst für
ein Jahr. Es verlängert sich um jeweils ein Jahr,
wenn die Kündigung nicht bis drei Monate vor
Ablauf des Abonnements im Verlag vorliegt.
Aufnahme in Lesezirkel nur mit Zustimmung des
Verlages. Bei höherer Gewalt und Streik besteht
kein Anspruch auf Ersatz.

Gerichtsstand und Erfüllungsort: Wiesbaden.

Druck:

Verlag Gödicke Druck und Consulting,
Carl-Zeiss-Str. 24, 30966 Hemmingen.
Tel.: +49/511/41 02 89-0
Fax: +49/511/41 65 77

© gerikomm Media GmbH 2008

ISSN 1439-1147