

Deutschsprachige Übersetzung der frei zugänglichen (open access) Originalarbeit:

Graessel E, Stemmer R, Eichenseer B, Pickel S, Donath C, Kornhuber J, Luttenberger K:
Non-pharmacological, multicomponent group therapy in patients with degenerative dementia:
a 12-months randomized, controlled trial. BMC Medicine 9 (2011) 129

Eine nicht-medikamentöse, multimodale Gruppentherapie für Patienten mit degenerativer Demenz: eine randomisiert-kontrollierte Studie über 12 Monate

Elmar Graessel*¹, Renate Stemmer², Birgit Eichenseer¹, Sabine Pickel¹, Carolin Donath¹,
Johannes Kornhuber¹, Katharina Luttenberger¹

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

²Katholische Fachhochschule Mainz, Fachbereich Gesundheit und Pflege
Saarstraße 3, D-55122 Mainz

* E-mail: gabriele.schmitt@uk-erlangen.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die gegenwärtig verfügbaren medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren konnten bis heute nur mäßige Effekte bezüglich der Verlangsamung des Fortschreitens der Demenz zeigen. Unser Untersuchungsziel war es, die Auswirkungen einer langfristigen nicht-medikamentösen Gruppenintervention auf die kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten der Menschen mit Demenz im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die die übliche Versorgung erhielt, zu ermitteln.

Methoden: Es wurde eine randomisierte, einfach verblindete Verlaufsstudie im Kontrollgruppen-Design durchgeführt, die 98 Patienten (Verlaufsuntersuchung: n=61) mit primär degenerativer Demenz in fünf Pflegeheimen in Bayern einbezog. Die hoch standardisierte Intervention bestand aus motorischer, alltagspraktischer und kognitiver Aktivierung. Sie wurde von zwei Therapeuten, zwei Stunden am Tag, an sechs Tagen pro Woche, für 12 Monate in Gruppen mit jeweils 10 Personen durchgeführt. Die Kontrollgruppe erhielt die übliche Versorgung. Die kognitiven Fähigkeiten wurden mit dem kognitiven Subtest der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) und die Fähigkeiten zur Durchführung von Alltagsaktivitäten mit dem Erlangen Test of Activities of Daily Living (E-ADL-Test) zu Beginn der Studie (Ausgangsuntersuchung) und nach 12 Monaten (Verlaufsuntersuchung) gemessen.

Ergebnisse: Von den 553 auf Eignung zur Teilnahme an der Studie untersuchten Heimbewohnern waren 119 (21,5%) geeignet und 98 (17,7%) wurden schließlich in die Studie aufgenommen. Nach 12 Monaten zeigte die per protocol(PP)-Analyse (n=61), dass die kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten in der Interventionsgruppe stabil blieben, während sie in der Kontrollgruppe abnahmen (ADAS-Cog: korrigierte Mittelwertsdifferenz: -7,7; 95% Vertrauensbereich: -14,0 bis -1,4; p=0,018; Cohens d=0,45; E-ADL-Test: korrigierte Mittelwertsdifferenz: 3,6; 95% Vertrauensbereichs: 0,7 bis 6,4; p=0,015; Cohens d=0,50). Die Effektstärken der Intervention waren in der Teilgruppe der leicht bis mittelschwer Erkrankten (n=50) größer (ADAS-Cog: Cohens d=0,67; E-ADL-Test: Cohens d=0,69).

Schlussfolgerungen: Eine standardisierte, nicht-medikamentöse, multimodale Gruppenintervention, die in Pflegeheimen durchgeführt wurde, konnte die Abnahme der kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten bei Menschen mit Demenz für mindestens 12 Monate hinauszögern.

Registrierung der Studie: www.isrctn.com (ISRCTN87391496)

Schlüsselwörter: Demenz, nicht-medikamentöse Intervention, Gruppentherapie, RCT, Pflegeheim

Einleitung

Bis heute gibt es keine kausale Therapie für Demenzerkrankungen. Deshalb sollte das Hauptanliegen medikamentöser wie nicht-medikamentöser Therapien sein, das Fortschreiten des Demenzsyndroms zu verlangsamen. Die medikamentöse Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern zeigt zwar Hinweise auf eine günstige Beeinflussung der Kognition und der alltagspraktischen Fähigkeiten¹⁻³, hat aber gleichzeitig häufig eine Reihe von dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen²⁻⁴. Diese und die begrenzten Effektstärken^{3,5} der zurzeit verfügbaren Antidementiva haben zu einem gesteigerten wissenschaftlichen Interesse an nicht-medikamentösen Therapien geführt.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde ein breites Spektrum an nicht-medikamentösen Interventionen zur Behandlung verschiedener Demenzsymptome⁶⁻⁹ entwickelt. Das Spektrum reicht von kognitivem Training¹⁰ über Musiktherapie¹¹ bis hin zu biographischen Ansätzen¹² und sensorischer Anregung^{13,14}. Vor allem kognitives Training wurde in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien (RCT – randomised, controlled trial) untersucht. In einer aktuellen randomisierten Studie¹⁵ mit geringer Stichprobengröße konnte beispielsweise eine signifikante Verbesserung im ADAS-Cog nach sechsmonatigem kognitivem Training festgestellt werden. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nur in der Teilgruppe der Personen mit leichten kognitiven Einschränkungen. In einer weiteren aktuellen RCT-Studie¹⁶ fanden Spector et al. ebenfalls einen signifikanten Effekt eines kognitiven Gruppentrainings, das über 14 Sitzungen hinweg stattfand, auf den Summenwert des ADAS-Cog ($p=0,01$). Meist jedoch handelt es sich bei den aktuellen Therapieansätzen um unimodale Interventionen mit begrenzter Wirksamkeit^{15,17}, sofern sie überhaupt evaluiert wurden. Da die Lebenswelt von selbstständig lebenden Menschen multimodale Anforderungen und Anregungen liefert, sollte auch die Intervention bei eingeschränkter Selbstständigkeit der Menschen mit Demenz auf einem multimodalen Konzept basieren⁴. Dies bestätigt auch eine aktuelle Übersichtsarbeit, die die Wirksamkeit multimodaler Interventionen für Menschen mit Demenz hinsichtlich unterschiedlicher Ergebnisvariablen vergleicht¹⁸. In ihrer Übersichtsarbeit ermittelten die Autoren eine Grad-B-Empfehlung für multimodale Interventionen, um kognitive und alltagspraktische Fähigkeiten zu verbessern. Unter den 179 eingeschlossenen Studien befanden sich nur 13 qualitativ hochwertige Studien zu unterschiedlichen Interventionen (eine für kognitives Training, keine für alltagspraktische Fähigkeiten). Eine multimodale Intervention, die kognitives Training mit motorischen Elementen verknüpfte¹⁹, hatte nur signifikante Effekte auf kognitive Fähigkeiten nach 12 Monaten, jedoch keine signifikanten Effekte auf alltagspraktische Fähigkeiten. In einer weiteren RCT-Studie, die ein Realitätsorientierungstraining mit Erinnerungstherapie kombinierte²⁰, fanden die Autoren einen signifikanten Effekt auf die Kognition direkt nach der Intervention. **MAKS** beinhaltet deshalb drei, unimodal bereits untersuchte therapeutische Komponenten: **M**otorik, **A**lltagspraxis und **K**ognition, kombiniert mit einer **S**pi-

rituellen Einstimmung (z.B. Gespräch über Themen wie Freude oder das Singen eines Kirchenliedes). Der kognitive Teil zielt darauf ab, höhere kognitive Funktionen direkt zu beeinflussen²⁴⁻²⁶, die motorischen Übungen sollten darauf einen indirekten Einfluss haben^{7,21-23}. Mit den alltagspraktischen Übungen wird beabsichtigt, die Abnahme der Selbstständigkeit, welche häufig bei Menschen mit Demenz zu beobachten ist, günstig zu beeinflussen^{27,28}. Um den kausalen Zusammenhang zwischen nicht-medikamentöser Intervention und therapeutischem Effekt nachweisen zu können, ist ein sehr hoher methodischer Standard notwendig: insbesondere RCT-Design, valide Tests für die Ergebnisvariablen, verblindete Testung, Kontrolle sonstiger medikamentöser und nicht-medikamentöser Einflüsse, Erfassung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen („Severe Adverse Events“)²⁹. Die vorliegende Studie versucht, diesen Standards gerecht zu werden.

Wir nahmen an, dass Menschen mit Demenz, die an der multimodalen, nicht-medikamentösen MAKs-Intervention teilnehmen, nach 12 Monaten bessere kognitive Leistungen und weniger Einschränkungen in Bezug auf alltagspraktische Fähigkeiten zeigen, als die Personen der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse bezüglich der weiteren in dieser Studie verwendeten Variablen – direkte Pflegezeit, neuropsychiatrische Symptome und funktionale Selbstständigkeit – werden an anderer Stelle berichtet.

Methode

Studiendesign

Wir führten eine randomisierte, einfach verblindete Verlaufsstudie im Kontrollgruppen-Design durch, die die Effektivität einer multimodalen Gruppentherapie (MAKS) auf Menschen mit Demenz in fünf deutschen Pflegeheimen untersuchte. Die Therapie wurde an sechs Tagen in der Woche 12 Monate lang von Dezember 2008 bis Dezember 2009 durchgeführt (Abbildung 1).

Die Stichprobengröße wurde auf der Grundlage vorläufiger Ergebnisse einer Pilot-Studie³⁰ ermittelt. Diese verwendete die gleichen Ergebnisvariablen und konnte eine Effektstärke von 0,67 (Cohens d) für alltagspraktische Fähigkeiten im Vergleich zwischen einer Experimental- und einer Kontrollgruppe nach 6 Monaten aufzeigen. Eine Poweranalyse (einseitige Testung) ergab, dass mit einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ und einer Power von $1-\beta=0,80$ eine Stichprobengröße von 29 Personen in jeder Gruppe (also insgesamt 58 Studienteilnehmer) nötig wäre.

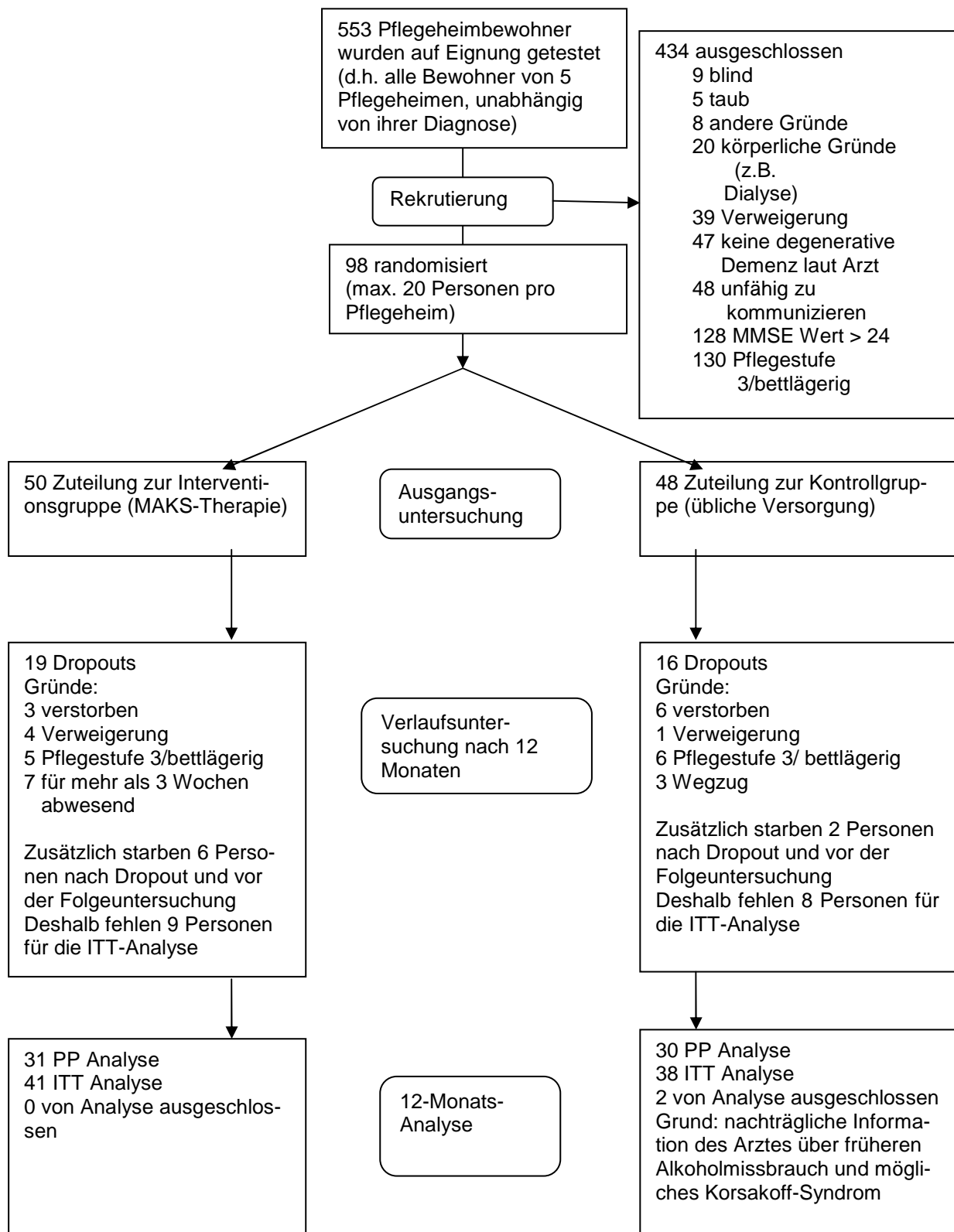
Alle Bewohner (N=553) in fünf Pflegeheimen in Mittelfranken (Bayern) wurden zwischen Oktober und Dezember 2008 auf Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht („gescreeent“). Die Pflegeheime hatten ähnliche Größe (zwischen 100 und 134 Bewohnern) und haben den gleichen Träger, die Diakonie Neuendettelsau. Infolgedessen ähneln sich diese Einrichtungen im Hinblick auf ihr Leitbild, wie auch in ihrem Angebot an „Nicht-MAKS-

Aktivitäten“, die unabhängig von der MAKS-Therapie angeboten wurden. Es galten folgende Einschlusskriterien: das Vorliegen einer primär degenerativen Demenz nach ICD-10 (F00, F03 oder G30), die vom behandelnden Arzt bestätigt wurde; weniger als 24 Punkte im Mini-Mental Status Test (MMST)³¹; und eine schriftliche Einverständniserklärung des Studienteilnehmers oder – falls vorhanden – dessen gesetzlichen Betreuers vor der Ausgangsuntersuchung. Das Formular, sämtliche rechtlichen Bestimmungen und das Studiendesign wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg geprüft. Die Zustimmung erfolgte am 10. Juli 2008 (Registrierungsnummer 3232). Es galten folgende Ausschlusskriterien: vaskuläre (F01) oder sekundäre (F02) Demenz nach ICD-10; das Vorliegen einer anderen neurologisch-psychiatrischen Erkrankung, die die kognitiven Leistungseinbußen erklärt (z.B. Suchterkrankung, schwere Depression, schizophrene Psychose); schwere Pflegebedürftigkeit (d. h. Pflegestufe 3, das ist die höchste Pflegestufe auf der 3-stufigen Einteilung, die in Deutschland zur Errechnung von Ansprüchen gegenüber den Pflegekassen verwendet wird); Taubheit und/oder Blindheit. Die Einnahme von Medikamenten jeglicher Art war weder Ein- noch Ausschlusskriterium.

Aus den 119 geeigneten Heimbewohnern (zwischen 18 und 27 Bewohner pro Pflegeheim) wurden vom Studienleiter eine Woche vor Therapiebeginn 98 Personen auf Therapie- und Kontrollgruppe nach dem Zufallsprinzip verteilt. Für jedes Heim wurde dazu durch ein Computerprogramm eine sogenannte Randomisationsliste erstellt, die jeweils 10 Personen zufällig auf Kontroll- und Therapiegruppe verteilte. In einem Pflegeheim konnten nur 18 geeignete Personen nach dem Zufallsprinzip verteilt werden (10 in die Experimentalgruppe und 8 in die Kontrollgruppe). Personen der Kontrollgruppe erhielten die übliche Versorgung ohne zusätzliche MAKS-Therapie.

Von der Studienzentrale aus wurde weder in die bestehende medikamentöse Versorgung, noch in die pflegerische Versorgung oder in die Inanspruchnahme von Nicht-MAKS-Aktivitäten eingegriffen. Unabhängige Tester, die nicht zum Pflegepersonal gehörten und gegenüber der Zuteilung zu Therapie- und Kontrollgruppe unwissend („verblindet“) waren, erfassten die Ergebnisvariablen vor Therapiebeginn (Ausgangsuntersuchung) und 12 Monate später (Verlaufsuntersuchung nach Therapieende; im Zeitraum von Dezember 2009 bis Januar 2010). Die Daten wurden anonymisiert an die Studienzentrale verschickt.

Abbildung 1. Consort-Flussdiagramm des Studiendesigns



Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Die Tester nahmen vor Beginn der Datenerhebung an zwei Trainingseinheiten mit Schauspielerpatienten teil und sechs Monate später an einer weiteren Schulung. Das beteiligte Pflegepersonal, das aus Therapeuten, Helfern und einem Studienkoordinator pro Pflegeheim bestand, erhielt ebenso eine Schulung zur Datenerhebung. Um die Qualität der in den fünf Pflegeheimen erhobenen Daten zu sichern, wurde das Studiendesign den Koordinatoren detailliert beschrieben. Die Dokumentation der Studienkoordinatoren wurde von Mitarbeitern der Studienzentrale stichprobenartig überprüft. Analog zu Arzneimittelstudien wurden im gesamten Beobachtungszeitraum schwerwiegende unerwünschte Ereignisse („Severe Adverse Events“) erhoben. Diese waren definiert als Sturz mit Verletzungsfolge, Verletzungen anderer Art, die die Inanspruchnahme eines Arztes benötigten, oder Tod. Ein Kontrollgremium („Data Monitoring and Safety Board“) aus vier Experten unterschiedlicher beruflicher Herkunft überwachte die Durchführung der Studie und überprüfte alle drei Monate das Vorliegen schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Durchführung der Behandlung

Die MAKs-Therapie wurde in jedem Pflegeheim von zwei Therapeuten und einem Helfer von Montag bis Samstag von 9:30 Uhr bis 11:30 Uhr in einem Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Die Therapeuten waren Altenpflege-Fachkräfte. Jede Therapiegruppe bestand aus 10 Menschen mit Demenz. Die Therapeuten und Helfer erhielten ein standardisiertes Manual, in dem für jeden Tag zu jeder der 4 Komponenten die Inhalte detailliert vorgegeben waren. Dadurch konnte erreicht werden, dass an jedem Tag die gleichen Aufgaben in jedem der teilnehmenden Pflegeheime durchgeführt wurden. Das Manual wurde speziell für diese Studie von einer an der Studie beteiligten Psychologin entwickelt.

Um die standardisierte Umsetzung des Manuals in den fünf Pflegeheimen zu gewährleisten, wurden die Therapeuten und Helfer vor Beginn der Therapie zweimal ganztägig geschult und nach 4 Monaten einmal nachgeschult. Die Einhaltung der Vorgaben wurde von Teams der Studienzentrale mit drei Kontrollbesuchen pro Heim überprüft. Als zusätzliche Qualitätssicherungsmaßnahme sollten die Therapeuten sämtliche Abweichungen vom Manual dokumentieren. Die Übereinstimmung mit dem Therapiemanual in den fünf Heimen betrug 97,5%.

Die Anwesenheit der Teilnehmer wurde durch die Therapeuten und Studienkoordinatoren in den Heimen dokumentiert. Teilnehmer, die bis zum Schluss an der Intervention partizipierten, fehlten im Schnitt an 3% der Interventionstage. Teilnehmer, die mehr als 50% der Interventionstage nicht anwesend waren, wurden ausgeschlossen.

Intervention

MAKS ist eine multimodale Gruppentherapie bestehend aus Aufgaben aus 3 Bereichen – motorische Aktivierung (M), alltagspraktische Tätigkeiten (A) und Kognition (K). Diese werden von einem kurzen spirituellen Element (S) eingeleitet.

Jede Therapieeinheit wurde mit einer etwa 10-minütigen spirituellen Einstimmung begonnen, die den Menschen mit Demenz helfen sollte, sich als Teil der Gruppe zu fühlen. Sie begann mit einer Begrüßungsrunde gefolgt von einem in der Gruppe gesungenen Kirchenlied oder einem Gespräch über ein wichtiges Thema, wie beispielsweise „Was erfreut mich?“. Darauf folgten ungefähr 30 Minuten mit motorischen Übungen, wie Kegeln, Krocket oder das Balancieren eines Tennisballs auf einer Frisbeescheibe und Weitergabe an den Sitznachbarn. Nach einer 10-minütigen Pause lösten die Teilnehmer ungefähr 30 Minuten lang kognitive Aufgaben. Das Spektrum der kognitiven Aufgaben reichte von „Papier-und-Bleistift“-Übungen (z.B. Wörter im Buchstabenmix erkennen oder das Zusammenfügen von Symbolpaaren) bis zu Aufgaben, die mit dem Beamer an die Wand projiziert wurden und gemeinsam gelöst werden sollten (z.B. Bilderpuzzle). Die MAKS-Therapie ist so angelegt, dass jeder Teilnehmer an seiner Leistungsgrenze üben kann. Hierfür bildeten die Therapeuten drei homogene Gruppen entsprechend dem Leistungsniveau der Menschen mit Demenz (ermittelt über die Testwerte im MMSE) und teilten den Gruppen die entsprechenden kognitiven Aufgaben zu, die in drei Schwierigkeitsgraden vorlagen. Den Abschluss bildeten Übungen im alltagspraktischen Bereich, die etwa 40 Minuten dauerten, wie beispielsweise das Zubereiten eines kleinen Imbisses, sich kreativ beschäftigen (wie das Arbeiten mit Holz, Papier oder anderen Materialien), oder einfache Gartenarbeit erledigen (weitere Beispiele sind als elektronische Datei zu dem englischen Originaltext als „Additional file 1 – Appendix 2 und 3“ über die Homepage der Zeitschrift „BMC Medicine“ verfügbar).

Die Personen der Kontrollgruppe erhielten die übliche Versorgung des jeweiligen Pflegeheims. Es war ihnen freigestellt, an allen Nicht-MAKS-Aktivitäten, die im Heim angeboten wurden, teilzunehmen, wie beispielsweise am Gedächtnistraining, an der Sturzprophylaxe, an der Kochgruppe oder der Beschäftigungstherapie (ein Überblick über alle Nicht-MAKS-Aktivitäten ist als elektronische Datei zu dem englischen Originaltext als „Additional file 1 – Appendix 4“ über die Homepage der Zeitschrift „BMC Medicine“ verfügbar). Personen der Kontrollgruppe nahmen durchschnittlich an zwei dieser Nicht-MAKS-Aktivitäten pro Woche teil. Personen der MAKS-Gruppe war es ebenso freigestellt, zusätzlich zu MAKS an diesen Aktivitäten teilzunehmen. Sie nahmen diese Angebote im Schnitt einmal pro Woche wahr.

Ergebnisvariablen

Die zwei Ergebnisvariablen der vorliegenden Analyse, kognitive und alltagspraktische Fähigkeiten, wurden von geschulten, vom Heim unabhängigen Testern erhoben (Psychologiestu-

denen im letzten Jahr), die hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet waren. Während der Untersuchung, die im Zimmer des jeweiligen Heimbewohners stattfand, waren nur der Bewohner und der Tester, und wenn nötig eine Pflegeperson, anwesend. Um die kognitiven Fähigkeiten zu messen, verwendeten die Tester die kognitive Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale³² (ADAS-Cog). Die Spannweite reicht von 0 bis 70 Punkten, höhere Punktwerte stehen dabei für größere Defizite (Cronbach $\alpha=0,82$; Korrelation mit MMSE $r=-0,81$)³². Um die alltagspraktischen Fähigkeiten der Menschen mit Demenz zu erfassen, wurde der Erlangen Test of Activities of Daily Living³³ (E-ADL-Test) verwendet. Dieser misst in der Form eines psychometrischen Leistungstests unter standardisierten Bedingungen grundlegende alltagspraktische Fähigkeiten von Menschen mit Demenz (ein Getränk einschenken, ein Brot bestreichen und schneiden, eine Schleife binden, ein Schränkchen öffnen und Händewaschen). Die Spannweite reicht von 0 bis 30 Punkten. Je höher der Summenwert, desto größer ist die alltagspraktische Kompetenz ($\alpha=0,77$). Der E-ADL-Test wurde im Pflegeheim validiert; der Zusammenhang mit der Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER) beträgt $-0,60$ ³³.

Weitere Variablen

Die Studienkoordinatoren erfassten das Alter, das Geschlecht, den Bildungsgrad, den Familienstand und die Pflegebedürftigkeit der Teilnehmer zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung. Mit der Subskala „Stimmung“ des NOSGER beurteilte das Pflegepersonal depressive Symptome der Menschen mit Demenz zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung (NOSGER-Stimmung Wiederholungstest-Reliabilität: 0,85; Korrelation mit der Geriatric Depression Scale: $r_s=0,63$).

Das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit wurde anhand einer dreistufigen Skala (Pflegestufe) eingeschätzt, die in Deutschland zur Regelung der Ansprüche an die Pflegeversicherung verwendet wird. Die Pflegestufe beschreibt das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit von 1 (leicht pflegebedürftig) bis 3 (schwer pflegebedürftig). Jeder Pflegeheimbewohner in Deutschland kann von den Pflegekassen entsprechend eingestuft werden. Die Pflegekassen sind ein wesentliches Element des deutschen Pflegeversicherungssystems. Sie wird von geschulten, von der Pflegeversicherung unabhängigen Gutachtern ermittelt. Die Einstufung richtet sich nach der körperlichen Pflegebedürftigkeit.

Zusätzlich wurde der Effekt jeglicher vorheriger medizinischer Diagnosen auf die Sterblichkeitsrate unter Verwendung des Charlson Komorbiditäts-Indexes³⁴ berechnet.

Der potentielle unsystematische Einfluss medikamentöser und nicht-medikamentöser Maßnahmen auf die Ergebnisvariablen wurde standardisiert als Medikamentenscore (sedative/stimulierende Effekte jeglicher Arzneimittel, die zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung verordnet waren) und als Teilnahmescore (Teilnahme an regelmäßig stattfindenden, Nicht-

MAKS-Aktivitäten des Pflegeheims während der Interventionsphase) erfasst. Veränderungen in der Medikation der Teilnehmer während des Untersuchungszeitraums wurden ebenfalls erfasst, kamen aber nur in 16% aller Verschreibungen vor und wurden deshalb nicht in die Analyse mit einbezogen (für weitere Information s. Tabellen 1 und 2 am Ende des Textes).

Studienteilnehmer

Alle in die Studie eingeschlossenen Personen waren Deutsche. Zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe (Tabelle 1). Nur 13 Menschen mit Demenz (13.5%) bekamen Antidementiva zu Studienbeginn. Die ausgeschlossenen Heimbewohner (n = 434; zu den Gründen siehe Abbildung 1) besaßen ein durchschnittliches Alter von 83,1 Jahren und 77% waren weiblich. Somit unterschieden sie sich kaum von den Studienteilnehmern hinsichtlich Alter und Geschlecht (siehe Tabelle 1). Von den 98 letztendlich in die Studie eingeschlossenen Personen, erfüllten 35 die Dropout-Kriterien während der 12-monatigen Intervention (Tod, Bettlägerigkeit, Pflegestufe 3, Wegzug, weniger als 50% Teilnahme, Krankenhausaufenthalt von mindestens 3 Wochen Dauer, Verweigerung der Therapie/Studienteilnahme): 16 in der Kontrollgruppe und 19 in der Interventionsgruppe. Das Ausscheiden aus der Studie verteilte sich mit 2 bis 4 Dropouts pro Monat über den gesamten Interventionszeitraum, mit Ausnahme der Monate 7 und 10, in denen es keine Dropouts gab, und des Monats 12 mit 7 Dropouts. Zusätzlich wurden zwei weitere Personen ausgeschlossen, da sie eine falsche Diagnose erhalten hatten (siehe Abbildung 1). Es gab keine Unterschiede zwischen den Pflegeheimen bezüglich Alter, Geschlecht, Familienstand, MMSE-Testergebnis, der Einnahme von Antidementiva oder den Werten im Charlson Index (siehe Tabelle 1). Es gab allerdings signifikante Unterschiede zwischen den Pflegeheimen bezüglich des Bildungsgrads der Studienteilnehmer und der Testwerte im E-ADL-Test und im ADAS-Cog zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung. Diese Unterschiede wurden in der Regressionsanalyse kontrolliert.

Statistische Analysen

Studienplanung und Auswertung der Ergebnisse wurden zusammen mit dem Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt. Gemäß dem Studienprotokoll wurde die Studienhypothese durch die per-protocol(PP)-Analyse mit denjenigen Studienteilnehmern getestet, bei denen im Therapiezeitraum von 12 Monaten kein Ausschluss-Grund auftrat. Als Sensitivitätsanalyse wurde eine intention-to-treat(ITT)-Analyse mit denjenigen durchgeführt, die zu Studienbeginn randomisiert auf die Studiengruppen aufgeteilt worden waren, und nach 12 Monaten, am Ende der Studie, noch am Leben waren. Generell wurde versucht, bei allen Studienteilnehmern, die nach 12 Monaten (n=79) am Leben waren, die Ergebnisvariablen zu erheben. Falls mehr als 20% der I-

tems im ADAS-Cog oder im E-ADL-Test fehlten (z.B. wegen nicht vorhandener Testbarkeit oder wegen frühzeitigen Abbruchs), wurde der Summenwert nach dem EM-Algorithmus berechnet („imputiert“). Dabei wurden die Variablen zur Berechnung verwendet, die den größten Anteil der Varianz der zu imputierenden Variablen erklärten. Dies waren unter anderem immer der Ausgangswert und die Gruppenzuteilung. Werte für Studienteilnehmer, die während des Studienzeitraums verstarben, wurden nicht imputiert. Unter diesen Bedingungen war eine Imputation in der ITT-Analyse in 10% der Fälle notwendig und in keinem der Fälle bei der PP-Analyse. Gruppenunterschiede zwischen den Pflegeheimen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test oder Chi²-Test analysiert. Gruppenunterschiede in der Ausgangsuntersuchung wurden entweder mit dem Chi²-Test oder mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht (Tabelle 1). Zunächst testeten wir Unterschiede zwischen Ausgangs- und Verlaufsuntersuchung für jede Gruppe einzeln mittels t-Test für abhängige Stichproben (ADAS-Cog) und mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für nicht-parametrische Daten (E-ADL-Test). Die korrigierten Mittelwertsdifferenzen der Ergebnisvariablen wurden mit 95%-Vertrauensbereich angegeben. Als Maß für die Effektstärke wurde Cohens d mit gepoolter Standardabweichung³⁵ berechnet. Wir definierten einen Behandlungserfolg als eine Stabilisierung oder Verbesserung der Testwerte im Vergleich zu den Ausgangswerten. Diese Definition bildete die Basis zur Berechnung der „number needed to treat“ für die beiden Testwerte (NNT: Anzahl der Personen, die mit der MAKS-Therapie anstelle der Vorgehensweise in der Kontrollgruppe behandelt werden müssen, damit ein zusätzlicher Behandlungserfolg erzielt wird). Außerdem wurden multiple lineare Regressionsanalysen mit dem Wert des ADAS-Cog und des E-ADL-Tests zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten als abhängige Variable durchgeführt. Die unabhängigen Variablen wurden durch die Enter-Methode in die Regressionsgleichung aufgenommen. Bei einer Fallzahl von 61 Studienteilnehmern in der PP-Analyse sollte nach Altman³⁶ die Anzahl der berücksichtigten unabhängigen Variablen die Quadratwurzel der Stichprobengröße nicht übersteigen. Um ein sparsames Auswertungsmodell zu erzielen, wurden zusätzlich zu dem Ausgangswert der jeweiligen Ergebnisvariable und der Gruppenvariable (MAKS-Gruppe versus Kontrollgruppe) nur die Variablen eingeschlossen, die ausreichende Varianz in der Stichprobe boten (mindestens 10% der Fälle pro Gruppe bei dichotomen Variablen) oder die nicht multikollinear ($r > 0,5$) mit dem Ausgangswert der jeweiligen Ergebnisvariable im Zusammenhang standen. Es resultierte ein Regressionsmodell mit 8 unabhängigen Variablen, die das Altman-Kriterium erfüllten. Die statistischen Analysen wurden mit PASW Statistics 18.0 und mit einem festgesetzten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ durchgeführt. Alle Analysen waren zweiseitig. Als explorative Analyse berechneten wir Cohens d für die Subgruppe der Personen mit leichter oder mittelschwerer Demenz, operationalisiert nach dem MMSE-Wert (leichte Demenz: 18-23; mittelschwere Demenz: 10-17; schwere Demenz < 10).

Als Sensitivitätsanalyse im Fall von Zentrumsunterschieden verwendeten wir eine „mixed-model“-Analyse mit Pflegeheim als Zufallseffekt und Gruppe als „allocation“ sowie einer Reihe von Adjustierungsvariablen (Stimmung, Wert zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung, Antidementiva, Medikamentenscore, Teilnahmescore, Geschlecht und Alter) als feste Faktoren.

Ergebnisse

In der Ausgangsuntersuchung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienteilnehmern, die später ausschieden („Dropout“) (n=35), und den Studienteilnehmern, die die 12 Monate beendeten („completers“: C) (n=61) bezüglich Alter (Mittelwert Dropout: 85,5 Jahre; Mittelwert C: 84,9 Jahre; p=0,58): Geschlecht (Dropout: 86% weiblich; C: 82% weiblich; p=0,64); MMST-Wert (Mittelwert Dropout: 13,8; Mittelwert C: 15,1; p=0,27) oder Pflegestufe (Dropout/C: keine Pflegestufe: 3%/13%; Pflegestufe 1: 51%/49%; Pflegestufe 2: 45%/38%; p=0,24).

Zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten blieben die Werte der Ergebnisvariablen in der Interventionsgruppe stabil: t-Test für abhängige Stichproben beim ADAS-Cog (Mittelwert Ausgangsuntersuchung: 32,6; SD: 11,5; Mittelwert Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten: 32,5; SD: 15,3; p=0,99); Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test beim E-ADL-Test (Ausgangsuntersuchung: 26,6; SD: 5,1; Verlaufsuntersuchung: 26,3; SD: 5,4; p=0,71). Im Gegensatz dazu zeigte sich bei der Kontrollgruppe eine Verschlechterung in beiden Maßen und zwar einen Anstieg im Testwert des ADAS-Cog (Ausgangsuntersuchung: 35,6; SD: 14,8; Verlaufsuntersuchung: 40,8; SD: 17,0; p=0,039) und einen Abfall im Testwert des E-ADL-Test (Ausgangsuntersuchung: 24,3; SD: 5,6; Verlaufsuntersuchung: 21,5; SD: 7,4; p=0,002). Die NNT beträgt 4,0 für den ADAS-Cog und 5,5 für den E-ADL-Test. Die adjustierten Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden Gruppen in der primären PP-Analyse (n=61) waren -7,7 Punkte (95% Vertrauensbereich -14,0 bis -1,4; p=0,018) für den ADAS-Cog und 3,6 Punkte (95% Vertrauensbereich 0,7 bis 6,4; p=0,014) für den E-ADL-Test.

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass die Teilnahme an MAKs ein signifikanter Prädiktor sowohl für die kognitiven als auch für die alltagspraktischen Fähigkeiten nach 12 Monaten war (Tabelle 2). Beide Regressionsmodelle waren mit $p < 0,001$ signifikant. Der Wert der Ergebnisvariablen zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung ist in beiden Regressionsgleichungen ein signifikanter Prädiktor für den jeweiligen Wert in der Verlaufsuntersuchung. Für den ADAS-Cog resultierte ein weiterer signifikanter Prädiktor (p=0,03): je häufiger an anderen aktivierenden Angeboten in den Pflegeheimen teilgenommen wurde, desto besser waren die kognitiven Fähigkeiten nach 12 Monaten. Alter, Geschlecht, NOSGER-Stimmung, die Einnahme von Antidementiva und der Einfluss der Medikation auf psychomotorische Aktivität (Medikamentenscore) hatten keine prädiktive Aussagekraft.

In der PP-Analyse (n=61) erreichten die Effektstärken der MAKS-Therapie mittlere Stärken für die Kognition (d=0,45) und für die alltagspraktischen Fähigkeiten (d=0,50). In der ITT-Analyse (n=79) waren die entsprechenden Werte d=0,33 und d=0,23. Bei isolierter Betrachtung der Personen mit leichter bis mittelschwerer Demenz (MMSE 10 bis 23) vergrößern sich die Effektstärken in der PP-Analyse (n=50) auf d=0,67 für ADAS-Cog und d=0,69 für E-ADL-Test. In der ITT-Analyse (n=63) vergrößern sich die Effektstärken auf d=0,50 für ADAS-Cog und auf d = 0,35 für E-ADL-Test.

Die Analyse mit Gemischten Modellen, adjustiert für Pflegeheimzugehörigkeit sowie einer Reihe weiterer Faktoren, zeigte einen signifikanten Einfluss der Gruppenteilnahme auf den ADAS-Cog (p=0,008) und den E-ADL-Test (p=0,008).

In der gesamten Stichprobe (n=96) gab es in den 12 Monaten 67 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 43 Stürze mit Verletzungsfolge (MAKS: 19; Kontrollgruppe: 24); 7 schwere Verletzungen anderer Art (MAKS: 3; Kontrollgruppe: 4); 17 Todesfälle (MAKS: 9; Kontrollgruppe: 8).

Diskussion

Die MAKS-Therapie hatte bei Menschen mit Demenz in den fünf Pflegeheimen, die an der Studie teilnahmen, einen signifikanten Effekt auf die kognitiven und alltagspraktischen Fähigkeiten nach 12 Monaten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit üblicher Versorgung. MAKS stellte sich als einfach durchführbare Therapie heraus und wurde von den Studienteilnehmern gut angenommen und akzeptiert, was sich in der niedrigen Anzahl an Fehltagen zeigt. Die Behandlung mit Cholinesterasehemmern beziehungsweise Memantine, die weder Ein- noch Ausschlusskriterium der Studie darstellte, war nur bei 13 Personen (13,5%) zu beobachten und hatte vielleicht deshalb keine eigene Vorhersagekraft für die Ergebnisvariablen. Die Effektstärken von MAKS waren bei den Studienteilnehmern der Interventionsgruppe bezüglich Kognition im gleichen Bereich wie die entsprechenden Effektstärken der Cholinesterasehemmer und bezüglich der alltagspraktischen Fähigkeiten etwa doppelt so groß⁴. In der ITT-Analyse fielen die Effektstärken geringer aus, was darauf beruht, dass ein Viertel der Studienteilnehmer die Therapie nicht in vorgesehener Intensität erhalten hatte und/oder bei der Abschlussuntersuchung nicht mehr getestet werden konnte (Dropout). In der Therapiegruppe waren die Effektstärken bei Menschen mit leichter und mittelschwerer Demenz deutlich höher als bei Personen mit schwerer Demenz. Als Konsequenz sollte die MAKS-Therapie bei der zuletzt genannten Personengruppe nicht angewendet werden, so lange nicht Studien mit größerer Stichprobenzahl vorliegen.

Wir haben eine systematische Literaturrecherche nach vergleichbaren multimodalen, nicht-medikamentösen RCT-Studien durchgeführt, deren primäre Zielgruppe Menschen mit Demenz waren und nicht deren pflegende Angehörige. Wir haben keine methodisch elaborier-

ten Studien gefunden, die im Pflegeheim durchgeführt wurden. Jedoch bei zuhause lebenden Menschen mit Demenz gibt es Studien mit verschiedenartigen Kombinationen nicht-medikamentöser Therapien. Onor et al.³⁷ untersuchten beispielsweise die Wirksamkeit von kombinierter kognitiver und alltagspraktischer Therapie. Diese Studie konnte allerdings, womöglich wegen einer zu geringen Stichprobengröße, keine signifikanten Effekte in den Ergebnisvariablen Kognition, alltagspraktische Fähigkeiten (ADL) und instrumentelle ADL (IADL) nachweisen. Eine weitere Studie, die eine kombinierte Intervention aus kognitiven und motorischen Elementen verwendete, zeigte bei intensiver Anwendung (103 Sitzungen) mit einer ähnlichen Stichprobengröße (n=84) wie in der vorliegenden Studie einen signifikanten Effekt im ADAS-Cog in der Verlaufsuntersuchung nach 6 Monaten („verblindete“ Tester)¹⁹. Allerdings wurden keine Effektstärken angegeben und die Effekte nach 12 Monaten wurden kaum beschrieben. Ein signifikanter Effekt auf die alltagspraktischen Fähigkeiten konnte nicht gezeigt werden. Die an Demenz erkrankten Studienteilnehmer waren alle mit Acetylcholinesterasehemmern vorbehandelt. Gitlin et al.³⁸ untersuchten die Wirksamkeit einer multimodalen, nicht-medikamentösen Intervention im häuslichen Umfeld auf die alltagspraktischen Fähigkeiten der Menschen mit Demenz und auf weitere Variablen. Die Interventionsgruppe (n=102 Paare von Menschen mit Demenz und ihre Angehörigen) erhielten bis zu 10 ergotherapeutische Sitzungen, die darauf abzielten, die Belastung durch Umweltfaktoren zu reduzieren und die Fähigkeiten der pflegenden Angehörigen zu verbessern. Die Therapeuten identifizierten Stärken und Schwächen der Menschen mit Demenz und schulten die Angehörigen darin, die häusliche Umfeld und die Kommunikation zu verbessern. Zusätzlich wurden gesundheitsbezogene Daten erhoben und daraus resultierende Empfehlungen an die Angehörigen weitergegeben, um diese mit dem behandelnden Arzt besprechen zu können. Die Kontrollpaare (n=107) erhielten bis zu drei Anrufe von Mitarbeitern der Studie sowie Informationsmaterial. Nach vier Monaten konnten signifikante Effekte auf die funktionale Abhängigkeit in der Interventionsgruppe gefunden werden. Cohens d betrug 0,21, hauptsächlich auf Grund von Verbesserungen im IADL-Bereich. Dieser Effekt konnte nach neun Monaten nicht mehr nachgewiesen werden. Die Ergebnisvariablen waren Beurteilungen der Angehörigen, die von verblindeten Interviewern erfasst wurden. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die im häuslichen Bereich durchgeführten Studien nur mäßige Effekte der multimodalen Interventionen nachweisen konnten. Dies könnte einerseits an der Therapieart, der zu geringen „Dosis“ oder andererseits am Mangel an verblindeten Testungen liegen. Da die Interventionen in keiner der gefundenen Studien die Therapiezeit überdauernde Effekte aufweisen konnten, wählten wir die PP-Analyse als unsere primäre Untersuchungsstrategie. Die vorliegende Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Eine Einschränkung ist die Fallzahl von 61 Studienteilnehmern in der PP-Analyse. Diese liegt im Vergleich zu anderen nicht-medikamentösen multimodalen RCTs, bei denen sie zwischen 32³⁷ und 209³⁸ liegt, im

mittleren Bereich, sollte in Wiederholungsstudien jedoch erhöht werden. Eine weitere Einschränkung dieser Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe mit Placebo-Therapie. In Anbetracht der zahlreichen Nachteile einer nicht-medikamentösen Placebo-Therapie finden wir, dass das Heranziehen einer Kontrollgruppe, die die gewöhnliche Pflege erhielt, angemessen war, vor allem wenn man bedenkt, dass wir keiner der beiden Gruppen Einschränkungen hinsichtlich der Teilnahme oder Weiterführung von medikamentösen oder nicht-medikamentösen Behandlungen auferlegt haben. Allen Personen der Kontrollgruppe war es beispielsweise erlaubt, weiterhin an den regulär vom Pflegeheim angebotenen Nicht-MAKS-Aktivitäten teilzunehmen, was sie durchschnittlich zweimal die Woche taten. Da die Teilnahme an diesen Aktivitäten freiwillig war, kann der signifikante Effekt auf die Kognition in der Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten entweder auf die fördernde Wirkung dieser Aktivitäten zurückzuführen sein oder auf Stichprobeneffekte. Weiterhin sind die Behandlungseffekte der MAKS-Therapie ohne Zweifel nicht nur auf die spezifischen, sondern möglicherweise auch auf unspezifische Faktoren zurückzuführen, wie zum Beispiel auf die gesteigerte Aufmerksamkeit, die den Menschen mit Demenz entgegengebracht wurde. Allerdings konnte bis heute keine Studie nachweisen, dass bloße, den Menschen mit Demenz entgegengebrachte Aufmerksamkeit, wie es beispielsweise in der Validationstherapie praktiziert wird, signifikante Verbesserungen in der Kognition bewirken kann³⁹. Deshalb scheint es unwahrscheinlich, dass die Effekte der MAKS-Therapie ausschließlich auf einer stärkeren Intensität und Dauer der den Personen der Interventionsgruppe entgegengebrachten Aufmerksamkeit beruhen.

Außerdem sind einige Stärken der Studie zu nennen. Abgesehen von einigen wenigen Ausnahmen (wie der Ausschluss bettlägeriger Heimbewohner) spiegeln die von uns gewählten Ein- und Ausschlusskriterien die klinische Realität der Menschen mit Demenz in Pflegeheimen wider. Im Gegensatz zu vielen anderen nicht-medikamentösen Interventionsstudien in dieser Personengruppe wurden in unserer Studie weder Personen mit einem geringen MMST-Wert noch solche mit neuropsychiatrischen Symptomen, wie herausfordernden Verhaltensweisen, ausgeschlossen. Eine weitere Stärke der Studie ist die konsequente Standardisierung der MAKS-Therapie durch Manualisierung, sodass ein sehr hoher Grad an Übereinstimmung bei multizentrischem Design erzielt werden konnte. Neben der mehrfachen Schulung der Therapeuten wurden weitere Qualitätssicherungsmaßnahmen für alle an der Durchführung der Studie beteiligten Personengruppen ergriffen. Stärken in der Methodik waren die Erhebung aller Ergebnisvariablen durch externe, verblindete Tester. Außerdem wurden medikamentöse und nicht-medikamentöse Einflussvariablen in der multivariaten Analyse berücksichtigt sowie relevante schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Menschen mit Demenz erleben immer wieder ihre Einschränkungen hinsichtlich einer dem Alter angemessenen „Teilhabe am Leben“ auf Grund ihrer Krankheit, insbesondere als Pfl-

geheimbewohner. Diese Einschränkungen betreffen vor allem soziale Interaktion, Kommunikation, Kognition und alltagspraktische Tätigkeiten. Die MAKS-Therapie zielt darauf ab, diese Teilhabe den noch zur Verfügung stehenden Ressourcen entsprechend wieder herzustellen und ist deshalb durch Multimodalität, Regelmäßigkeit und Schwierigkeitsgradabstufung gekennzeichnet.

Auf Grund der Standardisierung der MAKS-Therapie und der Publikation eines Praxishandbuchs⁴⁰, ist die Therapie leicht zu implementieren und erfordert vom Therapeuten nur geringe Einarbeitungszeit. In der vorliegenden Studie wurde die MAKS-Therapie in intensiver Form angewandt.

Bei zwei Therapeuten, die 10 Personen behandeln, liegen die Therapiekosten unter 10 Euro pro Tag und Person und sind somit immer noch im Bereich der Kosten einer Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern. Geringfügig höhere Kosten erscheinen gerechtfertigt, zumal die nicht-medikamentöse Therapie keine Nebenwirkungen zeigt und wenigstens genauso effektiv ist wie eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern. In Zukunft wären Studien wünschenswert, die sowohl die Kosten als auch mögliche Einsparungen durch eine Stabilisierung der Fähigkeiten der Menschen mit Demenz untersuchen.

Im deutschen Gesundheitssystem sind beispielsweise sogenannte zusätzliche Betreuungsleistungen für die Pflege von Menschen mit Demenz vorgesehen. Ziel sollte es sein, diese Fördermöglichkeiten in einer Weise zu verwenden, dass der Demenzpatient den bestmöglichen Nutzen aus ihnen ziehen kann. Abhängig vom Gesundheitssystem gibt es verschiedene Arten von Fördermöglichkeiten, Menschen mit Demenz zu unterstützen oder ihnen zu helfen, sich in den Alltag zu integrieren. Es erscheint vielversprechend, nicht-medikamentöse Therapien in angemessener Weise in der Versorgung von Menschen mit Demenz zu verwenden.

Schlussfolgerungen

Die MAKS-Therapie hält die kognitiven sowie alltagspraktischen Fähigkeiten und damit die Selbstständigkeit von Menschen mit Demenz im Pflegeheim über mindestens 12 Monate stabil, und zwar ohne Nebenwirkungen. Zukünftige Studien sollten größere Stichproben beinhalten, mehr Messzeitpunkte umfassen, um festzustellen, ab wann die Wirkung einsetzt, und über einen längeren Untersuchungszeitraum durchgeführt werden, um herauszufinden, ob die beobachtete Stabilisierung für 12 Monate auch über einen noch längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden kann, und ob es nach Beendigung der Therapie anhaltende Effekte gibt. Weiterhin wäre es wichtig, mit standardisierten Messinstrumenten zu untersuchen, ob es mit Hilfe der MAKS-Therapie zu Verbesserungen der Lebensqualität kommt.

Schließlich sollte in zukünftigen Studien ermittelt werden, ob es irgendwelche kumulativen Effekte mit Antidementiva gibt, und ob eine angepasste Form der MAKs-Therapie eventuell auch positive Effekte bei zuhause lebenden Menschen mit Demenz hat.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Die vorliegende Studie wurde vom Bundesministerium für Gesundheit finanziert (LT-Demenz-44-059).

Rolle des Sponsors: Das Bundesministerium für Gesundheit war weder an der Konzeption und Durchführung der Studie beteiligt, noch am Erheben, Analysieren und Interpretieren der Daten, oder am Vorbereiten, Überarbeiten und Genehmigen des Manuskripts. Die Forscher handelten vollständig unabhängig vom Sponsor.

Mitwirkung der Autoren

Alle Autoren hatten vollen Zugang zu allen Daten der Studie. Konzeption und Design: EG, CD, JK, RS. Datenerhebung: EG, KL, BE. Analyse und Interpretation der Daten: EG, CD, SP, JK. Kritische Revision des Manuskripts: Alle Autoren. Statistische Analysen: EG, KL, SP. Organisation der Finanzierung: EG, RS, CD. Administrative, technische und materielle Unterstützung: RS, BE, EG, JK.

Danksagung

Wir möchten allen an dieser Studie Beteiligten danken, insbesondere den Studienteilnehmern, den Leitern der teilnehmenden Pflegeheime, den Mitarbeitern der Pflegeheime, den Therapeuten und den Testern. Für die Finanzierung sind wir dem Bundesministerium für Gesundheit dankbar. Außerdem möchten wir Matthew D. Gaskins für die sprachliche Überarbeitung der englischen Fassung des Manuskripts danken. Wichtige Mitwirkende waren: Prof. Dr. Wolfgang Uter (Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Universität Erlangen-Nürnberg) und sein Team, die die statistischen Analysen beaufsichtigt haben. Pfarrer Friedrich Müller, ehemaliger Direktor der Abteilung Altenpflege der Diakonie Neuendettelsau, der beim Design und der Umsetzung der Studie mitwirkte. Dr. Christine Fiedler, Priv.-Doz. Dr. Richard Mahlberg, Hans-Dieter Mückschel und Priv.-Doz. Dr. Martin Radespiel-Tröger, die als Mitglieder des Data Monitoring and Safety Board die Studie überwachten.

Literaturverzeichnis

1. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K: **Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis** *JAMA* 2003, **289**(2):210-116.
2. Loy C, Schneider L: **Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD001747.
3. Birks J: **Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD005593.
4. NICE [National Institute for Health and Clinical Excellence]: **Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care** *NICE clinical guideline* 2007, **11**:1-56.
5. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, Logsdon RG, Buchner DM, Barlow WE, Kukull WA, LaCroix AZ, McCormick W, Larson EB: **Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomized controlled trial** *JAMA* 2003, **290**(15):2015-2022.
6. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW: **Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: a randomized trial of a nonpharmacological intervention** *J Am Geriatr Soc* 2010, **58**(8):1465-1474.
7. Luijpen MW, Scherder E, Van Someren EJ, Swaab D, Sergeant JA: **Nonpharmacological interventions in cognitively impaired and demented patients – a comparison with cholinesterase inhibitors** *Rev Neurosci* 2003, **14**:343-368.
8. Coelho FG, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, Stella F: **Systematized physical activity and cognitive performance in elderly with Alzheimer's dementia: a systematic review** *Rev Bras Psiquiatr* 2009, **31**(2):163-170.
9. Altman D, Schulz K, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche P, Lang T: **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration** *Ann Intern Med* 2001, **134**(8):663-694.
10. Clare L, Woods R, Moniz-Cook E, Orrell M, Spector A: **Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia** *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003260.
11. Vink AC, Birks J, Bruinsma MS, Scholten RJPM: **Music therapy for people with dementia** *Cochrane Database Syst Rev* 2004(4):CD003477.
12. Woods B, Spector AE, Jones CA, Orrell M, Davies SP: **Reminiscence therapy for dementia** *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):DC001120.
13. Holt FE, Birks TPH, Thorgrimsen LM, Spector AE, Wiles A, Orrell M: **Aroma therapy for dementia** *Cochrane Database Syst Rev* 2003(3):CD0031510.
14. Hansen VN, Jørgensen T, Ørtenblad L: **Massage and touch for dementia** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004989.
15. Buschert VC, Friese U, Teipel SJ, Schneider P, Merensky W, Rujescu D, Moller HJ, Hampel H, Buerger K: **Effects of a newly developed cognitive intervention in amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a pilot study** *Journal of Alzheimer's Disease* 2011, **25**(4):679-694.

16. Spector A, Orrell M, Woods B: **Cognitive Stimulation Therapy (CST): effects on different areas of cognitive function for people with dementia** *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, **25**(12):1253-1258.
17. Gräsel E, Wiltfang J, Kornhuber J: **Non-drug therapies for dementia: an overview of the current situation with regard to proof of effectiveness** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003, **15**(3):115-125.
18. Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, Del Ser T, Woods B, Beck C, Auer S, Lai C *et al*: **Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010, **30**(2):161-178.
19. Olazarán J, Muñoz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, Serrano P, Navarro E, García de la Rocha ML, Frank A *et al*: **Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease** *Neurology* 2004, **63**(12):2348-2353.
20. Tadaoka E, Kanagawa K: **A randomized controlled trial of a group care program for community-dwelling elderly people with dementia** *Japan Journal of Nursing Science* 2004, **1**(1):19-25. DOI: 10.1111/j.1742-7924.2004.00006.x
21. Heyn P, Abreu B, Ottenbacher K: **The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis** *Arch Phys Med Rehabil* 2004, **85**:1694-1704.
22. Teri L, Logsdon RG, McCurry SM: **Exercise interventions for dementia and cognitive impairment: the Seattle Protocols** *J Nutr Health Aging* 2008, **12**(6):391-394.
23. Helbostad JL: **Physical training for nursing home residents - has it any effect?** *Tidsskr Nor Laegeforen* 2005, **125**(9):1195-1197.
24. Sitzer D, Twamley E, Jeste D: **Cognitive Training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of literature** *Acta Psychiatr Scand* 2006, **114**:75-90.
25. Yu F, Rose KM, Burgener SC, Cunningham C, Buettner LL, Beattie E, Bossen AL, Buckwalter KC, Fick DM, Fitzsimmons S *et al*: **Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia** *J Gerontol Nurs* 2009, **35**(3):23-29.
26. Acevedo A, Loewenstein DA: **Nonpharmacological cognitive interventions in aging and dementia** *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007, **20**(4):239-249.
27. Esther M, Steultjens J, Dekker J, Bouter L, Jellema S, Bakker E, van den Ende C: **Occupational therapy for community dwelling elderly people: a systematic review** *Age Ageing* 2004, **33**(5):453-460.
28. Steultjens EM, Dekker J, Bouter LM, Leemrijse CJ, van den Ende CH: **Evidence of the efficacy of occupational therapy in different conditions: an overview of systematic reviews** *Clin Rehabil* 2005, **19**(3):247-254.
29. Chan A-W, Altman D: **Epidemiology and reporting of randomised trials published in PubMed journals** *Lancet* 2005, **365**(9465):1159-1162.
30. Pickel S, Gräßel E, Luttenberger K: **Wirksamkeit eines beschäftigungstherapeutischen Gruppenangebots bei degenerativen Demenzen: eine kontrollierte Verlaufsstudie im Pflegeheim [Efficacy of an occupational group therapy in degenerative dementias: A controlled study in a nursing home setting].** *Psychiatr Prax* 2011, **38**(8):389-396.

31. Folstein M, Folstein S, McHugh P: **"Mini-Mental State": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975, **12**(3):189-198.
32. Ihl R, Weiher G: **ADAS Alzheimer's disease assessment scale, German adaption**, 2nd edn. Weinheim: Beltz Test GmbH; 1999.
33. Graessel E, Viegas R, Stemmer R, KÜchly B, Kornhuber J, Donath C: **The Erlangen Test of Activities of Daily Living: first results on reliability and validity of a short performance test to measure fundamental activities of daily living in dementia patients** *Int Psychogeriatr* 2009, **21**(1):103-112.
34. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C: **A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation** *J Cron Dis* 1987, **40**(5):373-383.
35. Hedges LV, Olkin I: **Statistical methods for meta-analysis**. New York: Academic Press; 1985.
36. Altman D: **Practical Statistics for Medical Research**. London: Chapman&Hall; 1991.
37. Onor M, Trevisiol M, Negro C, Alessandra S, Saina M, Aguglia E: **Impact of a multimodal rehabilitative intervention on demented patients and their caregivers** *Am J Alzheimers Dis Other Dem* 2007, **22**(4):261-272.
38. Gitlin L, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW: **A biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers: the COPE randomized trial** *JAMA* 2010, **304**(9):983-991.
39. Neal M, Barton Wright P: **Validation therapy for dementia** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3):1-2.
40. Eichenseer B, Gräßel E (eds.): **Aktivierungstherapie für Menschen mit Demenz - motorisch - alltagspraktisch - kognitiv - spirituell [MAKS: Activation Therapy for Persons with Dementia]**. München: Elsevier; 2011.

Table 1. Stichprobenbeschreibung (Ausgangsuntersuchung, n=96)

	MAKS-Gruppe (n=50)	Kontroll- gruppe (n=46)	Gesamt (n=96)	Test auf Gruppenunterschiede		Test auf Zentrumsunterschiede ^f		
				χ^2	t ^e	p	χ^2	p
Alter, Mittelwert (SD)	84,5 (4,5)	85,7 (5,7)	85,1 (5,1)		1,19	0,24	4,91	0,30
Frauen, n (%)	44 (88,0)	36 (78,3)	80 (83,3)	1,64		0,20	5,84	0,21
Schulbildung, n (%)				3,85		0,43	14,08	0,01
abgebrochen	5 (10,9)	9 (20,9)	14 (15,7)					
Haupt-/Realschule	39 (84,7)	30 (69,8)	69 (77,5)					
Gymnasium	2 (4,3)	3 (7,0)	5 (5,6)					
Studium	0 (0,0)	1 (2,3)	1 (1,1)					
Familienstand, n (%)				5,25		0,15	2,62	0,62
verheiratet	4 (8,0)	9 (19,6)	13 (13,5)					
verwitwet	40 (80,0)	34 (73,9)	74 (77,1)					
geschieden	0 (0)	1 (2,2)	1 (1,0)					
ledig	6 (12,0)	2 (4,3)	8 (8,3)					
MMSE-Wert, Mittelwert (SD)	15,4 (5,4)	13,8 (5,4)	14,6 (5,4)		-1,45	0,15	1,68	0,79
NOSGER depression, Mittelwert (SD)	10,6 (3,1)	9,9 (3,0)	10,3 (3,1)		-1,07	0,29	5,03	0,29
Pflegestufe^a, n (%)				4,63		0,10	4,56	0,34
Keine	7 (14,0)	2 (4,3)	9 (9,4)					
1	27 (54,0)	21 (45,7)	48 (50,0)					
2	16 (32,0)	23 (50,0)	39 (40,6)					
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)					
Charlson-Index^b, Mittelwert (SD)	1,1 (1,6)	1,1 (1,6)	1,1 (1,4)		-0,31	0,76	7,35	0,12
Antidementiva^c ja, n (%)	9 (18,0)	4 (8,7)	13 (13,5)	1,80		0,18	5,48	0,24
Medikamentenscore^d Mittelwert (SD)	-1,4 (1,7)	-1,5 (1,7)	-1,5 (1,7)		-0,11	0,91	0,93	0,92
ADAS-Cog, Mittelwert (SD)	33,5 (13,1)	38,0 (14,4)	35,6 (13,8)		1,60	0,11	12,11	0,02
E-ADL-Test, Mittelwert (SD)	25,9 (5,4)	23,7 (5,9)	24,7 (5,7)		-1,62	0,10	9,69	0,05

Abkürzungen: MMSE, Mini-Mental State Examination; NOSGER depression, Subskala Stimmung des Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients; ADAS-Cog, Alzheimers Disease Assessment Scale, kognitive Subskala; E-ADL-Test, Erlangen Test of Activities of Daily Living;

^a Die Pflegestufe beschreibt das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit: keine (keine Pflegestufe), 1 (mäßige Pflegebedürftigkeit), 2 (hohe Pflegebedürftigkeit) und 3 (sehr hohe Pflegebedürftigkeit). Diese Skala wird in Deutschland zur Regelung der Ansprüche an die Pflegeversicherungen verwendet. Vereinfacht ausgedrückt erhalten diejenigen Personen die Pflegestufe 1, die regelmäßige Unterstützung bei der Alltagsbewältigung und Haushaltsführung von mindestens 1,5 Stunden täglich benötigen, Personen mit einem täglichen Unterstützungsbedarf von mindestens 3 Stunden erhalten Pflegestufe 2 und Personen mit einem täg-

lichen Unterstützungsbedarf von 5 oder mehr Stunden erhalten die Pflegestufe 3. Die Pflegestufe wird über den Medizinischen Dienst der Krankenkassen ermittelt, der von den Pflegeversicherungen dazu beauftragt wird. Die Pflegeversicherungen sind wichtiger Bestandteil des deutschen Pflegeversicherungssystems.

^b Charlson-Komorbiditätsindex: Wert für den Schweregrad aller Komorbiditäten zusätzlich zur Demenz-Diagnose. Beschreibt die Auswirkung auf die Überlebensrate. Jeder Erkrankung wird ein Wert bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zugeordnet. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb eines Jahres zu sterben erhöht sich mit dem Ansteigen des Indexwertes von 12% (Index = 0) auf 85% (Index ≥ 5).

^c Antidementivagabe während des Interventionszeitraumes: Interventionsgruppe: 3-mal AChE-Hemmer, 7-mal Memantine, 1 Patient bekam beides; Kontrollgruppe: 2-mal AChE-Hemmer, 2-mal Memantine.

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

^e df = 94.

^f mit Kruskal-Wallis oder Pearson χ^2 mit df = 5.

Tabelle 2. Multiple Regressionsanalyse mit ADAS-Cog und E-ADL-Test als abhängige Variablen (PP-Analyse, n=61)

Unabhängige Variable ^a	ADAS-Cog			E-ADL-Test		
	Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten			Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten		
	Unstandardisiertes β (95% Vertrauensbereich)	t	p-Wert	Unstandardisiertes β (95% Vertrauensbereich)	t	p-Wert
Testwert^b der Ausgangsuntersuchung	0,82 (0,59-1,05)	7,14	<0,001	0,80 (0,54-1,06)	6,23	<0,001
Gruppe (Kontroll- vs. MAKS-Gruppe)	-7,67 (-13,97--1,37)	-2,44	0,018	3,57 (0,72-6,42)	2,52	0,015
Alter	0,13 (-0,47-0,73)	0,43	0,67	0,08 (-0,19-0,35)	0,58	0,57
Geschlecht	1,02 (-6,90-8,94)	0,26	0,80	0,91 (-2,64-4,46)	0,51	0,61
Medikamentenscore^c	-0,38 (-2,14-1,39)	-0,43	0,67	-0,02 (-0,81-0,77)	-0,05	0,96
NOSGER Stimmung^d	0,80 (-0,23-1,82)	1,56	0,13	-0,14 (-0,59-0,31)	-0,63	0,53
Teilnahmescore^e	-0,07 (-0,14--0,01)	-2,22	0,03	0,01 (-0,02-0,04)	0,82	0,42
Einnahme von Antidementiva^f	-5,96 (-16,42-4,51)	-1,14	0,26	0,76 (-3,91-5,43)	0,33	0,74

p-Werte < 0,05 fett

Abkürzungen: ADAS-Cog, Alzheimers Disease Assessment Scale, kognitive Subskala; E-ADL-Test, Erlangen Test of Activities of Daily Living; PP, per protocol; NOSGER, Nurses' Observation Scale of Geriatric Patients.

^a Ausgeschlossen wegen zu geringer Varianz: Bildungsniveau (93% mit Haupt-/Realschule oder weniger), ausgeschlossen wegen Multikollinearität ($r \geq 0,50$ mit ADAS-Cog zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung und/oder E-ADL Test zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung): Pflegestufe (0,76 mit ADAS-Cog; 0,56 mit E-ADL Test), Charlson-Index (0,52 mit ADAS-Cog); MMSE (0,71 mit ADAS-Cog; 0,56 mit E-ADL Test).

^b ADAS-Cog zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung, wenn ADAS-Cog zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten als abhängige Variable E-ADL-Test zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung, wenn E-ADL-Test zum Zeitpunkt der Verlaufsuntersuchung nach 12 Monaten als abhängige Variable.

^c Sedierende (<0) oder aktivierende (>0) Wirkung oder Nebenwirkung der verabreichten Medikamente.

^d NOSGER Subskala Stimmung bestehend aus 5 Items zu Depression, die auf einer Skala von 1 (immer) bis 5 (nie) bewertet werden konnten. Der Summenwert reicht von 5 (keine Störung) bis 25 (maximale Störung).

^e Summe aller Nicht-MAKS-Aktivitäten des Pflegeheims, die regelmäßig angeboten wurden und an denen die Bewohner freiwillig teilnehmen konnten. Der Wert wurde während des Interventionszeitraums wöchentlich vom Pflegepersonal erhoben. Beispiele für derartige Aktivitäten sind Singstunde oder körperliches Training zur Verringerung des Sturzrisikos. Jede Aktivität, an der der Bewohner teilnahm, wurde mit einem Punkt bewertet.

^f Einnahme von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE) oder Memantine