

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Der Einfluss anticholinergischer Last auf die kognitive Leistung
geriatrischer Patienten**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Jakob Mailahn

aus Berlin

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
1 Einleitung	11
1.1 Allgemeine Einführung	11
1.2 Anticholinerge Effekte und Nebenwirkungen	11
1.2.1 Periphere anticholinerge Nebenwirkungen	12
1.2.2 Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen	12
1.2.3 Folgen und Probleme anticholinergischer Nebenwirkungen bei älteren Patienten	12
1.3 Anticholinerge Last und wie sie gemessen wird	14
1.3.1 Anticholinerge Aktivität im Serum	15
1.3.2 In vitro Messung der individuellen anticholinergen Medikamentenaktivität	15
1.3.3 Messung der individuellen Medikamentenaffinität zum mAChR	16
1.3.4 Klinische Beurteilung der anticholinergen Last	16
1.4 Anticholinerge Skalen	17
1.4.1 Anticholinergic Burden Classification (ABC)	18
1.4.2 Anticholinergic Drug Scale (ADS)	18
1.4.3 Anticholinergic Risk Scale (ARS)	18
1.4.4 Chews Liste	19
1.4.5 Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS).....	19
1.4.6 Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB).....	19
1.4.7 Anticholinergic Activity Scale (AAS)	20
1.4.8 Anticholinergic Loading Scale (ALS).....	20
1.4.9 Duráns Liste	20
1.4.10 Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)	21
1.5 Die Auswirkungen der anticholinergen Last auf die Kognition.....	23
1.6 Auswirkungen der Reduktion anticholinergischer Last auf die Kognition.....	24
1.7 Zielsetzung und Hypothesen	24
2 Methoden	27
2.1 Studiendesign und Datengewinnung	27
2.2 Patientenkollektiv	27
2.3 Ermittlung der anticholinergen Last	30
2.4 Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe (AAW).....	31

2.5	Neuropsychologische Testverfahren	33
2.5.1	Semantische und phonematische Wortflüssigkeit.....	34
2.5.2	Modifizierter Boston Naming Test	34
2.5.3	Mini-Mental-Status-Test	34
2.5.4	Wortliste Lernen.....	34
2.5.5	Figuren Abzeichnen	35
2.5.6	Wortliste Abrufen und Wortliste Abrufen Savings.....	35
2.5.7	Wortliste Wiedererkennen.....	35
2.5.8	Figuren Abrufen	35
2.5.9	Trail-Making-Tests A und B	35
2.5.10	CERAD-Gesamtscore	36
2.6	Bestimmung von Komorbidität	36
2.7	Fehlende Daten	37
2.8	Statistische Verfahren.....	37
3	Ergebnisse	41
3.1	Demographische Beschreibung der Stichprobe.....	41
3.2	Neuropsychologische Charakterisierung der Diagnosegruppen.....	42
3.3	Anticholinerge Last in den Diagnosegruppen	44
3.4	Anticholinerg exponierte Patienten in den Diagnosegruppen	46
3.5	Einfluss von Kofaktoren auf die globale kognitive Leistung	47
3.6	Einfluss von Kofaktoren auf Einzeltestleistungen der CERAD-Plus.....	48
3.7	Einfluss anticholinerg Last auf die globale kognitive Leistung	49
3.8	Einfluss anticholinerg Last auf Einzeltestleistungen.....	51
3.9	Vergleich anticholinerg Skalen	53
4	Diskussion	54
4.1	Zusammenfassung der Hauptidee	54
4.1.1	Durchschnittliche anticholinerg Last und anticholinerg exponierte Patienten.....	54
4.1.2	Anticholinerg Last und kognitive Gesamtleistung	54
4.1.3	Anzahl anticholinerg Wirkstoffe und Einzeltestleistungen.....	55
4.1.4	Vergleich anticholinerg Skalen	55
4.2	Diskussion der Methoden	55
4.2.1	Studiendesign und Patientenstichprobe.....	55
4.2.2	Anticholinerg Last und anticholinerg Skalen	57
4.2.3	Anzahl anticholinerg Wirkstoffe	58
4.2.4	Neuropsychologische Testverfahren	59
4.2.5	Statistische Methoden	60
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	60

4.3.1	Durchschnittliche anticholinerge Last und anticholinerg exponierte Patienten	60
4.3.2	Einfluss anticholinenger Last auf die globale kognitive Leistung.....	61
4.3.3	Anzahl anticholinenger Wirkstoffe und Einzeltestleistungen.....	63
4.4	Fazit und Ausblick.....	63
5	Anhang	66
5.1	Deskriptive Statistik	66
5.2	Voraussetzungsprüfung für die Regressionsanalyse	71
	Literaturverzeichnis	74
	Eidesstattliche Versicherung	84
	Lebenslauf	85
	Danksagung	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Anticholinerge Nebenwirkungen und deren potenzielle Folgen.....	14
Tabelle 2 - Bestimmungsmethoden anticholinerg Last	17
Tabelle 3 - Anticholinerge Skalen	21
Tabelle 4 - Ein- und Ausschluss von Patienten mit neuropsychiatrischen Vorerkrankungen.....	28
Tabelle 5 - Anticholinerge Wirkstoffe in der Gesamtstichprobe gemäß zehn anticholinergen Skalen	32
Tabelle 6 - 43 Wirkstoffe, die von keiner der zehn Skalen klassifiziert wurden	33
Tabelle 7 - Fehlende Daten der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Diagnosegruppen.....	37
Tabelle 8 - Demographische Beschreibung der Diagnosegruppen	42
Tabelle 9 - Neuropsychologische Charakterisierung der Diagnosegruppen	44
Tabelle 10 - Anticholinerge Last in den Diagnosegruppen.....	45
Tabelle 11 - Einfluss von Kofaktoren auf den CERAD-Gesamtscore	48
Tabelle 12 - Signifikanter Einfluss von Kofaktoren auf Einzeltests der CERAD-Plus	49
Tabelle 13 - Einfluss anticholinerg Last auf den CERAD-Gesamtscore	51
Tabelle 14 - Einfluss der AAW auf Einzeltestverfahren der Batterie CERAD-Plus	53
Tabelle 15 - Kolmogorov-Smirnov-Test in der Gesamtstichprobe	66
Tabelle 16 - Unterschiedsprüfung demographischer Parameter (metrische Variablen).....	67
Tabelle 17 - Unterschiedsprüfung demographischer Parameter (nominalskalierte Variablen) ...	67
Tabelle 18 - Unterschiedsprüfung neuropsychologischer Parameter	68
Tabelle 19 - Unterschiedsprüfung anticholinerg Last	69
Tabelle 20 - Unterschiedsprüfung anticholinerg exponierter Patienten	70
Tabelle 21 - Einfluss demographischer Parameter, sowie der anticholinergen Last und der Diagnosegruppe auf die Ergebnisse des CERAD _{Ges} : statistische Voraussetzungen.....	71
Tabelle 22 - Einfluss der anticholinergen Last, Diagnosegruppe und demographischen Parameter auf die Ergebnisse des CERAD _{Ges} : statistische Voraussetzungen	72
Tabelle 23 - Einfluss der AAW und Diagnosegruppe auf Einzeltestergebnisse: statistische Voraussetzungen	72
Tabelle 24 - Einfluss demographischer Parameter auf Einzeltestergebnisse: statistische Voraussetzungen	73
Tabelle 25 - Einfluss der AAW und demographischer Parameter auf Einzeltestergebnisse der CERAD-Plus: statistische Voraussetzungen	73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - Patientenselektion	30
Abbildung 2 - Anzahl anticholinerg exponierter Patienten in den Diagnosegruppen erfasst durch zehn anticholinerge Skalen und die AAW	46

Abkürzungsverzeichnis

AAW	Anzahl anticholinerger Wirkstoffe
AAS	Anticholinergic Activity Scale
ABC	Anticholinergic Burden Classification
ACB	Anticholinergic Cognitive Burden Scale
ADS	Anticholinergic Drug Scale
AIS	Anticholinergic Impregnation Scale
ALS	Anticholinergic Loading Scale
ARS	Anticholinergic Risk Scale
BNT-15	Modifizierter Boston Naming Test
CCI	Charlson Comorbidity Index
CCI _m	Modifizierter Charlson Comorbidity Index
CERAD _{Ges}	CERAD-Gesamtscore
CERAD-NP	Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CERAD-Plus	Erweiterte Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CrAS	Clinician-Rated Anticholinergic Score
DAT	Demenz vom Alzheimer-Typ
DBI	Drug Burden Index
F-Abrufen	Figuren Abrufen
F-Abzeichnen	Figuren Abzeichnen
M (SD)	Mittelwert (Standardabweichung)
mAChR	Muskarinerge Acetylcholinrezeptoren
MCI	Leichte kognitive Störung (englisch: mild cognitive impairment)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
SAA	Anticholinerge Aktivität im Serum
SCD	Subjektive kognitive Störung (englisch: subjective cognitive decline)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TMT-A/-B	Trail-Making-Test A bzw. Trail-Making-Test B
VIF	Varianzinflationsfaktoren
WF-S-Wörter	Wortflüssigkeit (S-Wörter)
WF-Tiere	Wortflüssigkeit (Tiere)
WL-Abrufen	Wortliste Abrufen
WL-Abrufen Savings	Wortliste Abrufen Savings
WL-Lernen	Wortliste Lernen
WL-Wiedererkennen	Wortliste Wiedererkennen
β	Standardisierter Koeffizient

Zusammenfassung

Einleitung: Die kumulative Wirkung gemeinsam verabreichter anticholinergender Medikamente, gemeinhin als anticholinerge Last bezeichnet, kann vor allem bei älteren Patienten¹ zu kognitiven Einbußen führen. Um diese Last zu messen, wurden verschiedene Skalen entwickelt, die unterschiedliche Zielsetzungen haben und verschiedene Medikamente beinhalten. Es ist weitgehend ungeklärt, welche der Skalen sich am besten zur Darstellung der kognitiven anticholinergen Last eignet. Weiterhin ist unklar, auf welche kognitiven Domänen die anticholinerge Last Einfluss nimmt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zehn anticholinerge Skalen und eine aus den Skalen abgeleitete Zählweise anticholinergender Medikamente hinsichtlich der Auswirkung auf die kognitive Leistung zu vergleichen. Außerdem sollte ermittelt werden, auf welche kognitiven Domänen sich die anticholinerge Last auswirkt.

Methoden: Die Stichprobe setzte sich aus Patienten im Alter von 65 bis 80 Jahren zusammen, die sich zur Abklärung kognitiver Beschwerden in der Gedächtnissprechstunde der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin vorgestellt hatten. Die Daten von 331 Patienten wurden retrospektiv und im Querschnitt untersucht. Je nach Diagnose der Patienten erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen: Patienten mit subjektiver kognitiver Störung, leichter kognitiver Störung und Demenz vom Alzheimer-Typ. Die anticholinerge Last wurde gemäß zehn anticholinergen Skalen für jeden Patienten ermittelt. Außerdem wurden die anticholinergen Medikamente skalenübergreifend gezählt. Die kognitive Leistung der Patienten wurde mittels einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie erfasst. Mithilfe von multiplen linearen Regressionsanalysen erfolgte eine Untersuchung des Einflusses anticholinergender Last auf die globale kognitive Leistung und anschließend auf einzelne kognitive Domänen.

Ergebnisse: Die Erfassung anticholinerg exponierter Patienten (Einnahme mindestens eines anticholinerg wirksamen Medikamentes) reichte je nach Skala von 7,55 bis 45,01%. Zwischen der anticholinergen Last, gemessen durch die zehn Skalen, und der globalen kognitiven Leistung war kein signifikanter Zusammenhang zu beobachten. Lediglich mit der skalenübergreifenden Anzahl anticholinergender Wirkstoffe (AAW) konnte ein signifikanter negativer Einfluss auf die globale kognitive Leistung gezeigt werden. Weiterhin war ein signifikanter negativer Zusammenhang

¹In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit ausschließlich das generische Maskulinum verwendet. Es bezieht sich auf Personen jeden Geschlechts.

zwischen der AAW und den Testleistungen bezüglich der Wortflüssigkeit und des verbalen episodischen Gedächtnisses erkennbar.

Schlussfolgerung: Deckungsgleich zu Literaturbefunden unterschieden sich die anticholinergen Skalen in der vorliegenden Arbeit stark hinsichtlich der Klassifizierung anticholinerg exponierter Patienten. Ferner suggerieren die Ergebnisse der Arbeit, dass ein Zählen anticholinerg Medikamente geeigneter ist, um den Einfluss anticholinerg Medikamente auf kognitive Leistungen zu erfassen, als die Nutzung anticholinerg Skalen. Es sind jedoch Validierungsstudien nötig, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

Abstract

Introduction: The cumulative effect of coadministered anticholinergic drugs (anticholinergic burden) can lead to cognitive impairment, especially in older patients. Various scales have been developed to measure anticholinergic burden. It is still unclear which scale is best suited for measuring the cognitive anticholinergic burden. Furthermore, it is unknown which cognitive domains are affected by anticholinergic burden. The aim of this study was to compare ten anticholinergic scales and the cross-scale number of anticholinergic drugs regarding the influence on cognitive outcomes. Another goal was to determine the cognitive domains affected by anticholinergic burden.

Methods: In this retrospective monocentric study 331 patients aged 65 to 80 years, who were admitted in an outpatient clinic for cognitive disorders, were evaluated. Patients were divided into three groups by diagnosis: subjective cognitive decline, mild cognitive impairment, and Alzheimer's dementia. The anticholinergic burden according to each of the ten scales was determined. In addition, the anticholinergic drugs were counted across scales. Cognitive performance assessment, based on an extensive neuropsychological battery, was used from patient data. Multiple linear regression analyses were used to investigate the influence of anticholinergic burden on global cognitive performance and subsequently on individual cognitive domains.

Results: The number of patients exposed to anticholinergic drugs indicated by each scale varied from 7.5 to 45.0%. No significant relationship was observed between the anticholinergic burden as measured by each of the ten validated scales and global cognitive performance. Only the new cross-scale instrument, number of anticholinergic drugs (NAD), showed a significant negative impact on global cognitive performance. Furthermore, a significant negative association between the NAD and test performance was observed for both verbal fluency and verbal episodic memory.

Conclusion: In accordance with previous studies, the anticholinergic scales classified very different sets of patients as anticholinergic-exposed. The results of this study suggest that simple counting the number of anticholinergic drugs may be a more effective method than using anticholinergic burden scales for predicting the influence of anticholinergic medication on cognitive functioning. However, validation studies are necessary to confirm this result.

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Einführung

Der demographische Wandel betrifft sämtliche Länder der europäischen Union [1] und viele weitere Industriestaaten [2]. In Deutschland ist der Anteil der 67-Jährigen an der Gesamtbevölkerung seit 1990 von 13% auf 19% gestiegen und wird im Jahr 2050 voraussichtlich 27% betragen. Gleichzeitig wird der Anteil der Menschen im Erwerbsalter sinken [3]. Diese Veränderung der Bevölkerungsstruktur führt zu einem erhöhten Auftreten altersspezifischer Erkrankungen sowie zu vermehrter Multimorbidität [4].

Mit diesem gesundheitlichen und strukturellen Wandel nimmt folglich auch die Anzahl der eingenommenen Medikamente pro Patient zu [5]. Eine Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten wird gemeinhin als Polypharmazie bezeichnet, ab zehn Medikamenten wird von einer exzessiven Polypharmazie gesprochen [6]. Von 1995 bis 2010 hat sich die Anzahl der Patienten mit Polypharmazie auf 20% verdoppelt und die Anzahl der Patienten mit exzessiver Polypharmazie auf 6% verdreifacht [7]. Eine Folge der Polypharmazie ist ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen [8, 9]. Diese können bei älteren Patienten zu Einschränkungen des alltäglichen Lebens, Stürzen, Urininkontinenz, Mangelernährung und kognitiven Einbußen führen [10], was zusätzlich mit größeren Kosten für das Gesundheitswesen verbunden ist [11].

Eine Medikamentenklasse, die häufig bei älteren Patienten verschrieben [12] und bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt wird, ist die Klasse der Anticholinergika [13]. So werden Anticholinergika beispielsweise als Spasmolytika, bei obstruktiven Lungenerkrankungen oder zur Behandlung des Morbus Parkinson verwendet [14].

Die Wirkungsweise dieser Medikamente sowie mögliche Nebenwirkungen und deren Folgen werden im nächsten Abschnitt erläutert.

1.2 Anticholinerge Effekte und Nebenwirkungen

Anticholinergika hemmen den Effekt des Neurotransmitters Acetylcholin, indem sie kompetitiv muskarinerge Acetylcholinrezeptoren (mAChR) im zentralen Nervensystem und in der Peripherie blockieren [15]. Die mAChR werden in die Subtypen M1 bis M5 untergliedert [16] und befinden sich in vielen funktionellen Systemen und Organen: M1-Rezeptoren kommen vor allem im Gehirn

vor, speziell im Kortex, Hippocampus und im Striatum [18]. M2-Rezeptoren treten vor allem am Herzen und an der glatten Muskulatur auf [17]. M3-Rezeptoren befinden sich ebenfalls an der glatten Muskulatur und am Auge [17]. M4- und M5-Rezeptoren sind größtenteils im Gehirn verteilt, wobei der M4-Subtyp primär im Striatum und der M5-Subtyp in der Substantia nigra vorkommt [17, 18]. Aufgrund dieser weiten Verbreitung der Rezeptoren kann es durch Anticholinergika zu einer Vielzahl von möglichen Nebenwirkungen kommen [13]. Diese können in periphere und zentrale anticholinerge Nebenwirkungen eingeteilt werden.

1.2.1 Periphere anticholinerge Nebenwirkungen

Periphere anticholinerge Nebenwirkungen entstehen durch die Hemmung der von Acetylcholin gesteuerten Muskelkontraktion und Drüsensekretion [12]. In leichter Ausprägung können sich periphere anticholinerge Nebenwirkungen durch Mundtrockenheit, leichte Pupillendilatation, Miktionsstörungen oder vermindertes Schwitzen äußern [13, 19]. Zu moderaten peripheren Nebenwirkungen werden beispielsweise Akkommodationsstörungen, eine verminderte Peristaltik und Tachykardie gezählt [13]. In schweren Fällen kann es zu einem Glaukom, paralytischen Ileus, Harnverhalt oder Herzrhythmusstörungen kommen [13, 19].

1.2.2 Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen

Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen entstehen durch eine hemmende Wirkung an den mAChR des zentralen Nervensystems (ZNS) durch anticholinerge Wirkstoffe, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren [17]. Beim Prozess des Lernens und der Gedächtnisbildung spielen mAChR (vor allem M1) eine wichtige Rolle [17, 20]. Deshalb kann es durch Anticholinergika zu Konzentrations- und Gedächtnisstörungen kommen [19]. Weitere zentrale anticholinerge Nebenwirkungen reichen von Benommenheit und Verwirrtheit bis hin zu Agitation, Halluzinationen und dem Auftreten eines Delirs [13, 21].

1.2.3 Folgen und Probleme anticholinergischer Nebenwirkungen bei älteren Patienten

Anticholinerge Nebenwirkungen führen bei jungen, gesunden Patienten oft nicht zu schwerwiegenden Einschränkungen [22]. Bei älteren Patienten mit Vorerkrankungen können jedoch selbst leichte anticholinerge Nebenwirkungen zu gravierenden Alltagsbelastungen führen [22, 23]. So kann schon eine häufige Nebenwirkung wie die Mundtrockenheit zu

vermehrten respiratorischen Infekten, einem reduzierten Ernährungsstatus oder Kommunikationsproblemen führen [22].

Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen können vor allem bei älteren Patienten zu Alltagsbeschwerden, einer niedrigeren Lebensqualität und längerfristigen kognitiven Einschränkungen [19] sowie erhöhter Morbidität und Mortalität beispielsweise infolge eines Delirs führen [24]. Für diese mit dem Alter steigende Vulnerabilität gegenüber anticholinergen Nebenwirkungen gibt es verschiedene Gründe: Zum einen geht das Altern mit einem cholinergen Defizit einher [13]. Dieses zeigt sich beispielsweise in einer geringeren Dichte an mAChR und einer verminderten Aktivität der Cholin-Acetyltransferase, einem Enzym, das an der Synthese von Acetylcholin beteiligt ist [13, 25]. Zweitens nimmt die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zu, was einen vermehrten Blutfluss sowie ein Durchtreten von größeren Molekülen zur Folge hat [25, 26].

Ein weiteres Problem besteht darin, dass anticholinerge Nebenwirkungen wie kognitive Einbußen oder Mundtrockenheit sich oftmals über längere Zeit hinweg ausbilden und mit Entwicklungen des normalen Alterns oder altersassoziierten Erkrankungen verwechselt werden können [19, 27].

Die unter 1.2.1 bis 1.2.3 dargestellten zentralen und peripheren anticholinergen Nebenwirkungen und ihre möglichen Konsequenzen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 - Anticholinerge Nebenwirkungen und deren potenzielle Folgen

	Organ/Organsystem	Symptome	potenzielle Folgen
	Auge	Akkommodationsstörungen, Glaukom	Stürze, geringere Alltagskompetenz
	Herz	Tachykardie, Herz- Rhythmusstörungen	Angst, Verschlechterung des Allgemeinzustandes
Periphere anticholinerge Nebenwirkungen	Haut	vermindertes Schwitzen	Hyperthermie
	Gastrointestinaltrakt	Mundtrockenheit, Obstipation	Verschlechterung des Ernährungszustandes
	Harnblase	Miktionsstörungen, Harnverhalt	Inkontinenz, Infektionen
Zentrale anticholinerge Nebenwirkungen	ZNS	Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Agitation, Halluzinationen, Delir	Alltagsschwierigkeiten, kognitive Störungen, Verschlechterung des Allgemeinzustandes, erhöhte Mortalität

1.3 Anticholinerge Last und wie sie gemessen wird

Bei klassischen Anticholinergika wie Atropin, welches beispielsweise zur Akutbehandlung von bradykarden Rhythmusstörungen eingesetzt wird, ist die anticholinerge Wirkung ein gewünschter Effekt für die Therapie [15]. Bei Wirkstoffen wie Amitriptylin steht jedoch eine andere Wirkweise im Vordergrund und die anticholinerge Aktivität ist eine Nebenwirkung [23]. Diese anticholinerge Aktivität tritt als Nebenwirkung außer bei Antidepressiva auch bei anderen an Neurotransmitterrezeptoren wirkenden Arzneimittelgruppen wie Antipsychotika oder nicht verschreibungspflichtigen Antiemetika und Antihistaminika auf [14]. Außerdem weisen auch Arzneimittelgruppen, die nicht primär an Neurotransmitterrezeptoren wirken anticholinerge Effekte auf [12]. Es sind mindestens 600 Wirkstoffe mit einer anticholinergen Wirkung bekannt [22]. Die Prävalenz des Gebrauchs von Medikamenten mit anticholinenger Wirkung ist hoch: So nahmen in einer Studie von Lopez-Matons *et al.* aus dem Jahr 2018 37% von insgesamt 610 älteren Patienten mindestens einen Wirkstoff mit anticholinenger Aktivität [28]. Zwar haben viele anticholinerg wirksamen Medikamente lediglich eine geringe anticholinerge Aktivität, diese kann jedoch in der Summe mit der Aktivität anderer Medikamente zu klinisch relevanten Nebenwirkungen führen [23]. Eine solche kumulative anticholinerge Wirkung mehrerer Wirkstoffe wird als anticholinerge Last bezeichnet [19]. Um die anticholinerge Last eines Patienten zu bestimmen, gibt es vier grundlegende Möglichkeiten, welche in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden.

1.3.1 Anticholinerge Aktivität im Serum

Bei der anticholinergen Aktivität im Serum (englisch: *Serum anticholinergic activity*, SAA) wird mittels eines Radiorezeptorassays der Grad der Medikamentenbindung an den mAChR bestimmt [29, 30]. Dadurch wird auf indirektem Wege die anticholinerge Aktivität der Medikamente eines Patienten quantifiziert. Es wird die kumulative anticholinerge Aktivität aller Wirkstoffe gemessen, die im Serum eines Patienten vorhanden sind [14]. Neben der potenziellen Medikamentenaktivität erfasst das Assay auch die durch Metaboliten verursachte Aktivität sowie die physiologisch vorhandene anticholinerge Aktivität [29].

Die SAA galt lange als Goldstandard zur Erfassung anticholinergischer Last [12]. Diese Methode hat jedoch verschiedene Nachteile. Zum einen wird diskutiert, inwiefern die gemessene periphere SAA im Zusammenhang mit der anticholinergen Aktivität im ZNS steht [12, 31]. Demnach tragen einige Wirkstoffe mit peripherer anticholinergischer Aktivität, welche nicht die Blut-Hirn-Schranke durchtreten, durchaus zur SAA bei [12]. In einer Studie von Mulsant *et al.* aus dem Jahr 2003 wurde zwar ein Zusammenhang zwischen der SAA und kognitiven Defiziten gezeigt [32], in anderen Populationen war dieser Zusammenhang jedoch nicht nachweisbar [33, 34]. Thomas *et al.* schlussfolgern in ihrer Studie aus dem Jahr 2008, dass die SAA ein stärkerer Marker für die periphere als für die zentrale anticholinerge Aktivität sei [34]. Ein weiterer Nachteil der Methode liegt darin, dass sich als Konsequenz auf eine hohe SAA nicht die Möglichkeit bietet, ein bestimmtes Medikament abzusetzen, da kein Rückschluss auf einzelne Wirkstoffe gezogen werden kann [12, 29].

1.3.2 In vitro Messung der individuellen anticholinergen Medikamentenaktivität

Weiterhin besteht die Möglichkeit, die anticholinerge Aktivität einzelner Wirkstoffe mittels eines Radiorezeptorassays *in vitro* zu bestimmen. Auf diesem Wege lassen sich anticholinerge Aktivitäten verschiedener Wirkstoffe miteinander vergleichen [35]. Dabei wird ein Wirkstoff in standardisierter Konzentration durch ein Radiorezeptorassay analysiert und anschließend mit der Aktivität eines stark anticholinergen Wirkstoffs wie Atropin verglichen [29, 35]. Chew *et al.* nutzten diese Methode, um die anticholinerge Aktivität von 107 Wirkstoffen zu bestimmen, die am häufigsten in Langzeitpflegeeinrichtungen verschrieben wurden [36]. Ein Nachteil der Methode ist die Tatsache, dass sie in nur wenigen Laboren verfügbar ist [29]. Außerdem spiegeln die standardisierten Konzentrationen nicht zwangsweise die Konzentrationen wider, welche unter physiologischen Bedingungen vorherrschen [29]. Weiterhin werden die Blut-Hirn-

Schrankengängigkeit und die Dosierung der Wirkstoffe mit dieser Methode nicht berücksichtigt [29].

1.3.3 Messung der individuellen Medikamentenaffinität zum mAChR

Während die zuvor erläuterten Methoden die anticholinerge Last auf indirektem Wege bestimmen, befasst sich diese Methode mit der Messung der direkten Interaktion zwischen Wirkstoffen und dem mAChR. Hierzu wird die Bindung eines radioaktiv markierten muskarinergen Agonisten und des zu untersuchenden Wirkstoffs an den muskarinergen Acetylcholinrezeptor verglichen [37, 38]. Zu den Nachteilen dieser Methode zählen vor allem die fehlende Übertragbarkeit zu In-vivo-Szenarien und die Tatsache, dass die Verteilung der Wirkstoffe, einschließlich der Blut-Hirn-Schrankengängigkeit nicht einbezogen werden [29].

1.3.4 Klinische Beurteilung der anticholinergen Last

Bei der klinischen Beurteilung der anticholinergen Last wird das gesammelte Wissen zur anticholinergen Aktivität von Medikamenten (z.B. Daten zur anticholinergen Aktivität *in vitro*) als Basis genutzt und durch ein klinisches Rating von Experten erweitert [25, 29]. Auf dieser Grundlage entstanden seit Beginn der 2000er Jahre verschiedene Skalen, die die anticholinerge Last von Medikamenten durch numerische Kategorien bewerten. In den meisten Skalen wird eine 0 für keine bekannte anticholinerge Aktivität und eine 3 für eine hohe anticholinerge Aktivität vergeben [23, 39-46].

Der Vorteil dieser Herangehensweise ist, dass die Anwendung von klinischen anticholinergen Skalen im Vergleich zu den in Abschnitten 1.3.1 – 1.3.3 beschriebenen Methoden, relativ unkompliziert und praxisnah ist. Die Skalen erlauben es, die anticholinerge Last von Patienten, die eine sehr unterschiedliche Exposition mit Arzneimitteln haben, in kurzer Zeit abzuschätzen [23, 29].

Jedoch sind die anticholinergen Skalen durch die Einbeziehung subjektiver Erfahrungswerte nicht standardisiert und überdies abhängig von der Erfahrung einzelner Experten mit anticholinergen Medikamenten und deren Nebenwirkungen [29]. So besteht die Möglichkeit, dass eine für Anticholinergika typische Nebenwirkung auch anderen Medikamenten zu Grunde liegen könnte: z.B. Arrhythmien durch β -Adrenorezeptoragonisten [47] oder Obstipation durch Opioid-Analgetika [48]. Es gibt zwischen den Skalen keinen Konsensus über die Definition eines

anticholinergen Medikaments. Zudem erfassen die Skalen sehr unterschiedliche Anzahlen an anticholinergen Wirkstoffen [25, 41]. Auch verfolgen die Autoren der Skalen unterschiedliche Narrative [49]: So geht es einigen Autoren um die Erfassung kognitiver anticholinergischer Last [23], andere fokussieren sich auf periphere anticholinergische Last [43]. Belegt wird die Unterschiedlichkeit der Skalen weiterhin dadurch, dass in mehreren Studien lediglich eine niedrige bis moderate Übereinstimmung zwischen verschiedenen anticholinergen Skalen beobachtet wurde [50, 51].

Ein Überblick über die Bestimmungsmethoden der anticholinergen Last ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 - Bestimmungsmethoden anticholinergischer Last

Methoden	Prinzip	Vorteile	Nachteile
Anticholinergische Aktivität im Serum (SAA)	Radiorezeptorassay aller Wirkstoffe bzw. Metabolite im Patientenserum	Objektivität, Einbeziehung der physiologischen anticholinergen Aktivität und der Aktivität von Metaboliten	Kein Rückschluss auf einzelne Wirkstoffe, keine Einbeziehung der Blut-Hirn-Schrankengängigkeit
<i>In vitro</i> Messung individueller anticholinergischer Aktivität	Radiorezeptorassay eines einzelnen Wirkstoffs im Vergleich zu starkem Anticholinergikum	Objektivität, Ermittlung individueller Medikamentenaktivität	Keine Einbeziehung der Blut-Hirn-Schrankengängigkeit, schlechte Verfügbarkeit, keine Einbeziehung der Dosierung
Individuelle Medikamentenaffinität zum mAChR	Direkte Rezeptor-Interaktion eines Wirkstoffs im Vergleich zu radioaktiv markiertem Rezeptoragonisten	Objektivität, Ermittlung individueller Medikamentenaktivität	Keine Einbeziehung der Blut-Hirn-Schrankengängigkeit, schlechte Verfügbarkeit
Klinische Erfassung anticholinergischer Last	Literaturrecherche zu anticholinergischer Medikamentenaktivität und Bewertung durch ein Expertenteam	Praxisnahe und unkomplizierte Anwendung	Subjektivität, Vereinfachung komplexer pharmakologischer Mechanismen

1.4 Anticholinergische Skalen

Um die anticholinergische Last des Patientenkollektivs dieser Arbeit zu messen, wurden zehn validierte anticholinergische Skalen verwendet. Im Folgenden werden diese Skalen vorgestellt.

1.4.1 Anticholinergic Burden Classification (ABC)

Zur Erstellung der *Anticholinergic Burden Classification* (ABC; [39]) wurden mittels einer Literaturrecherche 27 anticholinerge Wirkstoffe von 372 Patienten ermittelt. Anschließend wurden die Wirkstoffe, je nach anticholinenger Aktivität, mithilfe eines Expertenteams in Kategorien von 0 bis 3 eingeteilt. Für diese Einteilung wurden die Darreichungsform der Wirkstoffe sowie die Passage durch die Blut-Hirn-Schranke berücksichtigt. Des Weiteren konnte ein signifikanter Effekt der mit der Skala geschätzten anticholinergen Last auf die Ergebnisse verschiedener kognitiver Testverfahren beispielsweise zur Erfassung der Reaktionszeit, Aufmerksamkeit oder Wortflüssigkeit gezeigt werden [39].

1.4.2 Anticholinergic Drug Scale (ADS)

Bei der *Anticholinergic Drug Scale* (ADS; [40]) bewertete ein Expertenteam in einer klinischen Studie die Anticholinerge Aktivität von 540 Wirkstoffen aufgrund pharmakologischer Charakteristika und klinischer Erfahrung. Die Autoren klassifizierten 117 Wirkstoffe als anticholinerg. Dabei wurden Abstufungen von 0 (keine Aktivität) bis 3 (hohe Aktivität) gebildet. Die Studie zeigte eine signifikante Assoziation zwischen dem ADS-Score und der SAA [40].

1.4.3 Anticholinergic Risk Scale (ARS)

Für die Erstellung der *Anticholinergic Risk Scale* (ARS; [45]) wurden die 500 am häufigsten verwendeten Medikamente im *Veterans Affairs Boston Healthcare System* untersucht. Die Wirkstoffe wurden abhängig von ihrem anticholinergen Potential eingeteilt. Es wurden 49 Wirkstoffe mittels einer Literaturrecherche, der Bestimmung der Bindungsaffinität der Wirkstoffe für den cholinergen Rezeptor über eine Datenbank, Einbeziehung von Nebenwirkungshäufigkeiten und einer abschließenden Bewertung durch ein Expertenteam als anticholinerg klassifiziert. Die Autoren erstellten eine Skala mit den Abstufungen 0 (begrenzte bis gar keine Aktivität), 1 (moderate Aktivität), 2 (starke Aktivität) und 3 (sehr starke Aktivität). Präparate mit topischer, otologischer und ophthalmischer Anwendung sowie Inhalationspräparate wurden von der Bewertung ausgeschlossen. Weiterhin konnte in der Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen ARS-Score und verschiedenen peripheren und zentralen anticholinergen Nebenwirkungen gezeigt werden [45].

1.4.4 Chews Liste

Bei der Liste von Chew *et al.* [36] wurde die anticholinerge Aktivität von 107 Wirkstoffen, die die Autoren aufgrund ihrer häufigen Verwendung in Langzeitpflegeeinrichtungen auswählten, mit einem Radiorezeptorassay *in vitro* bestimmt. Die Wirkstoffe wurden in verschiedenen Dosierungen auf ihre anticholinerge Aktivität getestet. Anhand dieser wurden die Wirkstoffe in fünf Gruppen eingeteilt: 0 (keine anticholinerge Aktivität), 0/+ (keine oder minimale anticholinerge Aktivität bzw. keine anticholinerge Aktivität im therapeutischen Dosisbereich), + (niedrige anticholinerge Aktivität), ++ (moderate anticholinerge Aktivität), +++ (hohe anticholinerge Aktivität). Es wurden insgesamt 39 Wirkstoffe mit anticholinenger Aktivität identifiziert [36].

1.4.5 Clinician-Rated Anticholinergic Score (CrAS)

Beim *Clinician-Rated Anticholinergic Score* (CrAS; [46]) wurden 269 Wirkstoffe in einer klinischen Studie klassifiziert. Es wurden jene Wirkstoffe der Kohorte ausgeschlossen, die zu einer Klasse ohne bekannte anticholinerge Aktivität gehörten (z.B. Antibiotika, hämatologische Medikamente, Vitamine, Medikamente mit ophthalmischer oder nasaler Anwendung). Im zweiten Schritt wurden die übrigen Wirkstoffe durch drei Experten bewertet. Diese Experten klassifizierten die Wirkstoffe in vier Abstufungen von 0 (kein Effekt) bis 3 (starker Effekt) und bewerteten 60 davon als anticholinerg. Die anticholinerge Last war in der Studie mit niedrigeren Werten in Testverfahren zur Messung der Gedächtnisleistung und der exekutiven Funktion assoziiert [46].

1.4.6 Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)

Die *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB; [23]) wurde von Boustani *et al.* durch eine systematische Literaturrecherche zu Wirkstoffen mit bekannter anticholinenger Aktivität entwickelt. Anschließend wurden diese Wirkstoffe durch ein Team aus Geriatern, Pharmazeuten, Psychiatern und weiteren Experten evaluiert. In der ACB wurden insgesamt 88 Wirkstoffe in drei Kategorien eingeteilt: Ein Score von 1 wurde an Wirkstoffe mit möglicher anticholinenger Aktivität vergeben. Eine Punktzahl von 2 oder 3 erhielten Wirkstoffe mit einer klinisch relevanten anticholinergen Aktivität. Die Unterscheidung zwischen einer 2 oder einer 3 wurde je nach der Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit des Wirkstoffs getroffen. Das Ziel der Skala ist die Erfassung kognitiver anticholinenger Nebenwirkungen [23].

1.4.7 Anticholinergic Activity Scale (AAS)

Die *Anticholinergic Activity Scale* (AAS; [42]) wurde von Ehrhart *et al.* an einer Kohorte von Patienten mit diagnostizierter Parkinson-Krankheit entwickelt. Die AAS basiert auf der Skala von Chew *et al.* und deren Quantifizierung der anticholinergen Last. Die Bewertung der Liste von Chew *et al.* (0, 0/+, +, ++, +++) wurde in eine numerische Skala von 0 bis 4 transformiert. Wirkstoffe, die nicht in Chews Liste, aber im von Ehrhart *et al.* untersuchten Patientenkollektiv vorkamen, wurden durch ein Expertenteam bewertet. Insgesamt klassifizierten die Autoren 29 anticholinerge Wirkstoffe. Ferner wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen AAS-Score und niedrigeren Testwerten im Mini-Mental-Status-Test (MMST) gezeigt [42].

1.4.8 Anticholinergic Loading Scale (ALS)

Bei der *Anticholinergic Loading Scale* (ALS; [44]) wurden 299 Wirkstoffe von 1.112 Patienten anhand der Daten aus Chews Liste und verschiedenen anticholinergen Skalen (ABC, ARS und CrAS) in Kategorien von 0 (kein Effekt) bis 3 (starker Effekt) eingeteilt. Wirkstoffe, die nicht mithilfe der Skalen klassifiziert werden konnten, wurden durch ein Expertenteam bewertet. Dieses bewertete 49 Wirkstoffe als anticholinerg. In der Studie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer beeinträchtigten Exekutivfunktion sowie einer beeinträchtigten Psychomotorik und der Einnahme anticholinergischer Wirkstoffe gefunden [44].

1.4.9 Duráns Liste

Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden von Durán *et al.* [41] die ABC, ADS, Chews Liste, ARS, CrAS, AAS und ALS verglichen und zu einer gemeinsamen Skala zusammengefasst. Sofern es Diskrepanzen zwischen den Bewertungen verschiedener Skalen gab, wurde *Martindale*, ein Nachschlagewerk für Arzneistoffe, als Referenz verwendet. Die insgesamt 205 in den Skalen als anticholinerg gelisteten Wirkstoffe wurden in drei neue Kategorien eingeteilt: 0 (unwahrscheinliche oder keine anticholinerge Aktivität), 1 (niedrige anticholinerge Aktivität), 2 (hohe anticholinerge Aktivität). Insgesamt wurden von Durán *et al.* 92 Wirkstoffe als anticholinerg bewertet [41].

1.4.10 Anticholinergic Impregnation Scale (AIS)

Die *Anticholinergic Impregnation Scale* (AIS; [43]) ist eine Skala von Briet *et al.*, welche die peripheren anticholinergen Effekte von Wirkstoffen misst. Es wurden 128 Wirkstoffe aus einer klinischen Studie, je nach anticholinerg Aktivität in Kategorien von 1 (limitierter oder moderater Effekt) bis 3 (sehr starker Effekt) eingeteilt. Hierzu wurden SAA-Daten aus einer Literaturrecherche sowie Informationen anderer anticholinerg Skalen genutzt. Bisher unbewertete Medikamente klassifizierte ein Expertenteam. In der Studie wurde ein Zusammenhang zwischen einem hohen AIS-Score und der Verschreibung von Medikamenten gegen periphere anticholinerge Nebenwirkungen (Laxantien, Medikamente gegen Mundtrockenheit) festgestellt [43].

In Tabelle 3 wird ein Überblick über die Charakteristika der Skalen gegeben.

Tabelle 3 - Anticholinerge Skalen

Autoren	Skala	Jahr	Land	Anticholinerge Medikamente ¹	Punktzahl	Stufen
Ancelin <i>et al.</i> [39]	ABC	2006	Frankreich	27/n.a. ²	0 – 3	4
Carnahan <i>et al.</i> [40]	ADS	2006	USA	117/540	0 – 3	4
Rudolph <i>et al.</i> [45]	ARS	2008	USA	49/500	0 – 3	4
Chew <i>et al.</i> [36]	Chews Liste	2008	USA	39/107	0, 0+, +, ++, +++	5
Han <i>et al.</i> [46]	CrAS	2008	USA	60/269	0 – 3	4
Boustani <i>et al.</i> [23]	ACB	2008	USA	88/88	1 – 3	3
Ehrt <i>et al.</i> [42]	AAS	2010	Norwegen	29/99	0 – 4	5
Sittironnarit <i>et al.</i> [44]	ALS	2011	Australien	49/299	0 – 3	4
Durán <i>et al.</i> [41]	Duráns Liste	2013	Ecuador	92/205	0 – 2	3
Briet <i>et al.</i> [43]	AIS	2017	Frankreich	128/128	1 – 3	3

¹Anzahl der Wirkstoffe, die von den Autoren als anticholinerg (Score > 0) klassifiziert wurden / insgesamt bewertete Wirkstoffe

²Die Anzahl der von Ancelin *et al.* insgesamt bzw. als nicht anticholinerg klassifizierten Wirkstoffe wurde nicht von den Autoren genannt bzw. jene Wirkstoffe wurden nicht gelistet [39].

Tabelle 3 - Anticholinerge Skalen (Fortsetzung)

Autoren	Skala	Art der Studie	Methode	Endpunkte der Studien
Ancelin <i>et al.</i> [39]	ABC	klinisch, 372 Patienten, Alter > 60 Jahre	gemischt ¹	kognitiv (neuropsychologische Batterie)
Carnahan <i>et al.</i> [40]	ADS	klinisch, 297 Patienten, keine Altersbegrenzung	gemischt ¹	SAA
Rudolph <i>et al.</i> [45]	ARS	klinisch, 117 Patienten, Alter > 65 Jahre	gemischt ¹	anticholinerge Nebenwirkungen (Stürze, Mundtrockenheit, trockene Augen, Schwindel, Verwirrtheit, Obstipation)
Chew <i>et al.</i> [36]	Chews Liste	Laborstudie	in vitro SAA	-
Han <i>et al.</i> [46]	CrAS	klinisch, 544 Patienten, Alter > 65 Jahre	gemischt ¹	kognitiv (Kurzzeitgedächtnis) und Aktivitäten des täglichen Lebens
Boustani <i>et al.</i> [23]	ACB	Review	gemischt ¹	-
Ehrt <i>et al.</i> [42]	AAS	klinisch, 235 Patienten, keine Altersbegrenzung	gemischt ¹	kognitiv (Mini-Mental-Status-Test)
Sittironnarit <i>et al.</i> [44]	ALS	klinisch; 1.112 Patienten, Alter > 60 Jahre	gemischt ¹	kognitiv (neuropsychologische Batterie)
Durán <i>et al.</i> [41]	Durán's Liste	Review	gemischt ¹	-
Briet <i>et al.</i> [43]	AIS	klinisch, 7.278 Patienten, keine Altersbegrenzung	gemischt ¹	periphere anticholinerge Nebenwirkungen (Mundtrockenheit und Obstipation)

¹Literaturrecherche zu vorbekannten Skalen sowie Daten zur anticholinergen Aktivität und Expertenmeinung

1.5 Die Auswirkungen der anticholinergen Last auf die Kognition

Ein Zusammenhang zwischen Medikamenten mit anticholinergem Wirkung und kognitiven Einschränkungen wurde mehrfach belegt [52, 53]. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2015 zeigten Ruxton *et al.*, dass die Einnahme von Medikamenten mit anticholinergem Wirkung mit einem um 45% erhöhten Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung verbunden ist [54]. Außerdem scheint ein Zusammenhang zwischen anticholinergen Medikamenten und einem höheren Risiko für das Auftreten einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu bestehen [55, 56]. Eine Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2019 mit 284.343 Patienten untersuchte diesen Zusammenhang über zehn Jahre hinweg: Es zeigte sich eine Assoziation zwischen der Äquivalenzdosis einer dreijährigen Einnahme eines starken anticholinergen Medikamentes in minimaler therapeutischer Dosis und einer Steigerung des Demenzrisikos um 50% [56].

Auch zwischen der anticholinergen Last und kognitiver Beeinträchtigung wurde mehrfach eine Assoziation beobachtet. So deuteten die Ergebnisse zweier systematischer Reviews auf einen Zusammenhang zwischen anticholinergem Last und verschiedenen kognitiven Endpunkten hin [57, 58]. In einer großen Datenbankstudie mit 89.579 Patienten aus dem Jahr 2017 wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ACB-Score und dem MMST gezeigt [59]. Ebenfalls 2017 beobachteten Mayer *et al.* einen negativen Einfluss der anticholinergen Last, gemessen durch neun anticholinerge Skalen auf den MMST. Dieser Einfluss war allerdings schwach ausgeprägt ($r < -0,2$) [60].

Ein systematisches Review von verschiedenen Reviews (2018) zeigte jedoch, dass zwar eine größere Anzahl von Studien einen Zusammenhang zwischen anticholinergem Last und kognitiver Leistung nachwies, dass aber Studien, die keinen Zusammenhang beobachteten, deutlich mehr Patienten betrachteten (58.082 vs. 17.666 Patienten) [49]. Ferner wurden von Studie zu Studie unterschiedliche Testverfahren verwendet, um die kognitive Leistung zu messen [58]. Es ist weitgehend unklar, auf welche kognitiven Domänen die anticholinerge Last besonderen Einfluss hat. In einigen Studien wird von einer negativen Auswirkung der anticholinergen Last auf die globale kognitive Leistung [59, 61, 62], das Gedächtnis [46] oder die Exekutivfunktion [63] berichtet. Sittironnarit *et al.* beobachteten dagegen in ihrer Studie einen negativen Einfluss der anticholinergen Last vor allem auf Psychomotorik und Exekutivfunktionen, jedoch nicht auf Gedächtnis, globale Kognition und Wortflüssigkeit [44].

1.6 Auswirkungen der Reduktion anticholinergischer Last auf die Kognition

Der zumindest teilweise belegte negative Einfluss anticholinergischer Last auf die kognitive Leistung suggeriert, dass das Absetzen von anticholinergischen Medikamenten zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung führen könnte. In einer randomisierten kontrollierten Studie von Kersten *et al.* aus dem Jahr 2013 konnte jedoch durch eine Reduktion des ADS-Scores nach vier und acht Wochen keine Verbesserung der kognitiven Leistung festgestellt werden [64]. Ebenfalls 2013 untersuchten Yeh *et al.* in einer Studie den Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistung (gemessen durch den MMST) und einer Reduktion des CrAS-Scores: Nach zwölf Wochen zeigte sich keine Verbesserung der kognitiven Leistung bei Patienten mit einem reduzierten CrAS-Score [65].

1.7 Zielsetzung und Hypothesen

Wie in Abschnitt 1.5 erläutert, besteht kein endgültiger Konsensus über die negative Auswirkung anticholinergischer Last auf die Kognition. Auch lässt sich durch eine Reduktion der anticholinergischen Last zumindest über einen Beobachtungszeitraum von zwölf Wochen keine Verbesserung der kognitiven Leistung erzielen. Diese Tatsachen rühren möglicherweise daher, dass bisher keine standardisierte anticholinergische Skala existiert [57]. Die anticholinergischen Skalen unterscheiden sich teilweise stark voneinander und setzen unterschiedliche Schwerpunkte. Einige Autoren fokussierten sich auf die Abbildung peripherer anticholinergischer Last (z.B. AIS [43]), anderen Autoren ging es um das Erfassen kognitiver anticholinergischer Last (z.B. ACB [23]). Ein Beispiel für die Erfassung allgemeiner anticholinergischer Last ist die ARS: Diese ist für zentrale sowie periphere Endpunkte validiert [45]. Ein weiterer Unterscheidungspunkt der Skalen ist die Anzahl der Wirkstoffe, die als anticholinerg klassifiziert wurden [41]. So erfasst die ABC lediglich 27 Wirkstoffe mit anticholinergem Effekt [39], die AIS hingegen zählt 128 anticholinergische Wirkstoffe [43].

Auf der anderen Seite werden verschiedene Testverfahren angewendet, um die kognitive Leistung zu messen [58], die jeweils unterschiedliche kognitive Domänen widerspiegeln. Dies erschwert weiterhin eine Aussage über einen Zusammenhang zwischen der anticholinergischen Last und der Kognition.

Demnach lauteten die allgemeinen Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Hat die anticholinerge Last eine negative Auswirkung auf die kognitive Leistung?
2. Unterscheiden sich die kognitiven Domänen hinsichtlich ihrer Abhängigkeit von der anticholinergen Last?
3. Welche anticholinerge Skala eignet sich am besten, um die zentrale anticholinerge Last zu messen?

In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen anticholinenger Last, gemessen durch zehn validierte anticholinerge Skalen sowie ein aus den Skalen synthetisiertes Instrument, und den aggregierten Testleistungen in einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie bestand. Dies wurde an den Daten einer Patientenstichprobe untersucht, die je nach Diagnose der Patienten in drei Gruppen aufgeteilt war: subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT). Im nächsten Schritt sollte spezifiziert werden, in welchen kognitiven Domänen der Einfluss der anticholinergen Last primär erkennbar war. Der Vergleich der anticholinergen Skalen orientierte sich an zwei Faktoren, die zur Unterschiedlichkeit der Skalen beitragen: Zum einen variieren die Skalen in ihrer Schwerpunktsetzung bezüglich der Erfassung peripherer, kognitiver oder allgemeiner anticholinenger Last. Weiterhin kategorisieren die Skalen eine unterschiedliche Anzahl von Wirkstoffen als anticholinerg.

Auf Grundlage der allgemeinen Fragestellungen und dem aktuellen Stand der Literatur wurden die drei folgenden Hypothesen formuliert:

Einfluss der anticholinergen Last auf die kognitive Leistung

Hypothese 1: Die anticholinerge Last, gemessen durch zehn anticholinerge Skalen und einer aus den Skalen synthetisierten Zählweise der anticholinergen Wirkstoffe, hat eine negative Auswirkung auf die kognitive Leistung.

Vergleich der anticholinergen Skalen

Hypothese 2: Mit anticholinergen Skalen, die einen kognitiven Fokus setzen, lässt sich die negative Auswirkung der anticholinergen Last auf die kognitive Leistung besser abbilden als mit Skalen, die einen peripheren Fokus setzen.

Hypothese 3: Mit anticholinergen Skalen, die eine größere Anzahl an Wirkstoffen abdecken, lässt sich der negative Einfluss auf die kognitive Leistung besser darstellen als mit anticholinergen Skalen, die weniger Wirkstoffe erfassen.

Einfluss der anticholinergen Last auf einzelne kognitive Domänen

Bezüglich des Einflusses der anticholinergen Last auf einzelne kognitive Domänen wurde aufgrund der divergenten Literaturbefunde keine gerichtete Hypothese formuliert, sondern dieser explorativ untersucht.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Datengewinnung

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie. Es wurden Daten von Patienten ausgewertet, die sich zwischen den Jahren 2006 und 2018 in der Gedächtnissprechstunde der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig Krankenhaus in Berlin zur Abklärung von Gedächtnisbeschwerden vorgestellt hatten. Die Medikamentenlisten, neuropsychologischen Testbögen, Anamnesedaten, Informationen zu Alter, Bildung und Geschlecht sowie Labordaten wurden den Patientenakten entnommen. Die Informationen zu Diagnosen, die in der Gedächtnissprechstunde vergeben wurden, entstammen den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensuskonferenz unter Beteiligung von klinischen Neuropsychologen, Fachärzten für Psychiatrie, Ergotherapeuten und Sozialarbeitern. Alle Patientendaten wurden in Exceltabellen festgehalten. Sämtliche Tests und Untersuchungsverfahren, deren Ergebnisse in dieser Arbeit zur Analyse genutzt wurden, gehörten zum routinemäßigen diagnostischen Ablauf der Gedächtnissprechstunde.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (EA1/255/18).

2.2 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden die Daten von 1.191 Patienten evaluiert. Der Patientenausschluss erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen keine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt wurde oder keine aktuelle bzw. vollständige Medikamentenanamnese vorlag. Des Weiteren wurden lediglich deutsche Muttersprachler eingeschlossen, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse der neuropsychologischen Testung durch die Sprachkenntnisse zu vermeiden.

Es wurde eine Altersbegrenzung von 65 bis 80 Jahren festgelegt. Ältere Patienten wurden ausgeschlossen, um die somatische Komorbidität der Stichprobe und damit ihren Einfluss als Störfaktor auf die kognitive Testleistung der Patienten zu verringern [66]. Weiterhin steigt mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit eines als *terminal decline* bezeichneten Phänomens. Darunter versteht man eine nichtlineare Abnahme der kognitiven Leistung vor dem

Lebensende [67]. Patienten unter 65 Jahren wurden ausgeschlossen, um Homogenität hinsichtlich der Diagnose der Patienten zu schaffen. Bei diesen Patienten wurde bei Vorliegen einer Alzheimer-Krankheit die Diagnose der Alzheimer-Demenz vom frühen Typ vergeben. Zwischen dieser Form und der Alzheimer-Demenz vom späten Typ sind erhebliche Unterschiede im Verlauf der Erkrankung sowie hinsichtlich neuropsychologischer Einschränkungen dokumentiert [68]. Eine Altersbegrenzung garantierte weiterhin das Vorliegen einer einheitlichen neuropsychologischen Testbatterie, da diese nur für Patienten im mittleren und höheren Alter normiert ist [69] und bei jüngeren Patienten andere Testverfahren Verwendung finden.

Im zweiten Schritt wurden die Patienten auf Ebene der Diagnosen und Vorerkrankungen selektiert. Hierbei schlossen wir Patienten, bei denen in der Gedächtnissprechstunde eine andere Demenzform als die Demenz vom Alzheimer-Typ festgestellt wurde sowie Patienten, deren Diagnose zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht feststand, aus. Es wurde angestrebt, dass die Daten ein möglichst naturalistisches Bild des Patientenkollektivs der Gedächtnissprechstunde darstellten. Patienten mit strukturellen neurologischen Vorerkrankungen und Intelligenzminderung wurden jedoch a priori ausgeschlossen, um die neuropsychologischen Daten nicht zu verzerren.

Eine detaillierte Übersicht des Ein- und Ausschlusses von Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Vorerkrankungen zeigt Tabelle 4. Der Prozess der Patientenselektion wird in Abbildung 1 illustriert.

Tabelle 4 - Ein- und Ausschluss von Patienten mit neuropsychiatrischen Vorerkrankungen

Strukturelle neurologische Vorerkrankungen (Ausschluss)	n	Neuropsychiatrische Vorerkrankungen (Einschluss)	n
Schlaganfall/TIA	40	Depression	63
Hirntumor	7	Alkohol- oder Medikamentenabhängigkeit	16
Normaldruckhydrozephalus	3	Angststörung	8
Intrakranielle Blutung	5	Depression und Angst gemischt	6
Enzephalopathie	2	Organisch affektive Störung	2
Schädelhirntrauma	2	Wahnhafte Störung	1
Enzephalitis	1	Schlafstörungen	1
Multiple Sklerose	1	Schizophrenie	1
		Idiopathische Epilepsie	1
Gesamt	61	Gesamt	99

Letztendlich wurden 331 Patienten eingeschlossen. Um den Einfluss kognitiver Beeinträchtigung exakter zu erfassen und in späteren Modellen dafür adjustieren zu können, erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Diagnosegruppen mit aufsteigender kognitiver Beeinträchtigung. Diese Gruppen werden im Folgenden vorgestellt.

Patienten mit subjektiver kognitiver Störung (SCD)

Bei der subjektiven kognitiven Störung (englisch: subjective cognitive decline, SCD) berichten Patienten über selbst erlebte kognitive Beschwerden, die jedoch in einer neuropsychologischen Testung nicht objektiviert werden [70]. Weiterhin stellt die SCD einen Risikofaktor für das Auftreten einer Demenz vom Alzheimer-Typ dar [71].

Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI)

Die Bezeichnung leichte kognitive Störung (englisch: mild cognitive impairment, MCI) beschreibt kognitive Einbußen, welche in vielen Fällen einen Übergang zwischen Veränderungen des Alterns und einer Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) darstellen [72]. Nichtsdestotrotz ist die MCI ätiologisch heterogen, da ihr neben degenerativen beispielsweise auch vaskuläre Ursachen zugrunde liegen können [73]. Patienten mit einer leichten kognitiven Störung erreichen in neuropsychologischen Testverfahren Ergebnisse unterhalb der Norm, leiden jedoch nicht unter Einschränkungen des alltäglichen Lebens [74].

Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist mit 50 bis 60% die häufigste Form der Demenzerkrankungen [75]. Sie ist durch einen progredient fortschreitenden Verlauf gekennzeichnet [75]. Klinisch ist die Erkrankung mit einer Einschränkung des Gedächtnisses, einer Abnahme der Urteilsfähigkeit bzw. des Denkvermögens oder einer Störung des Erlebens und Verhaltens verbunden [76]. Weiterhin gehen diese Veränderungen mit einer deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung einher [75, 76]. Bei der DAT kommt es zum Auftreten von intrazellulären Aggregationen aus hyperphosphoreliertem Tau-Protein (Neurofibrillen) und extrazellulären Ansammlungen von β -Amyloid Peptiden (Plaques) zugrunde [75, 76]. Es entsteht ein Verlust von Synapsen und Neuronen [75]. Die Neuropsychologie der DAT ist anfangs vor

allem durch Neugedächtnisstörungen gekennzeichnet [77]. Im weiteren Verlauf kommt es zu Einschränkungen der Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit und Praxis [77].

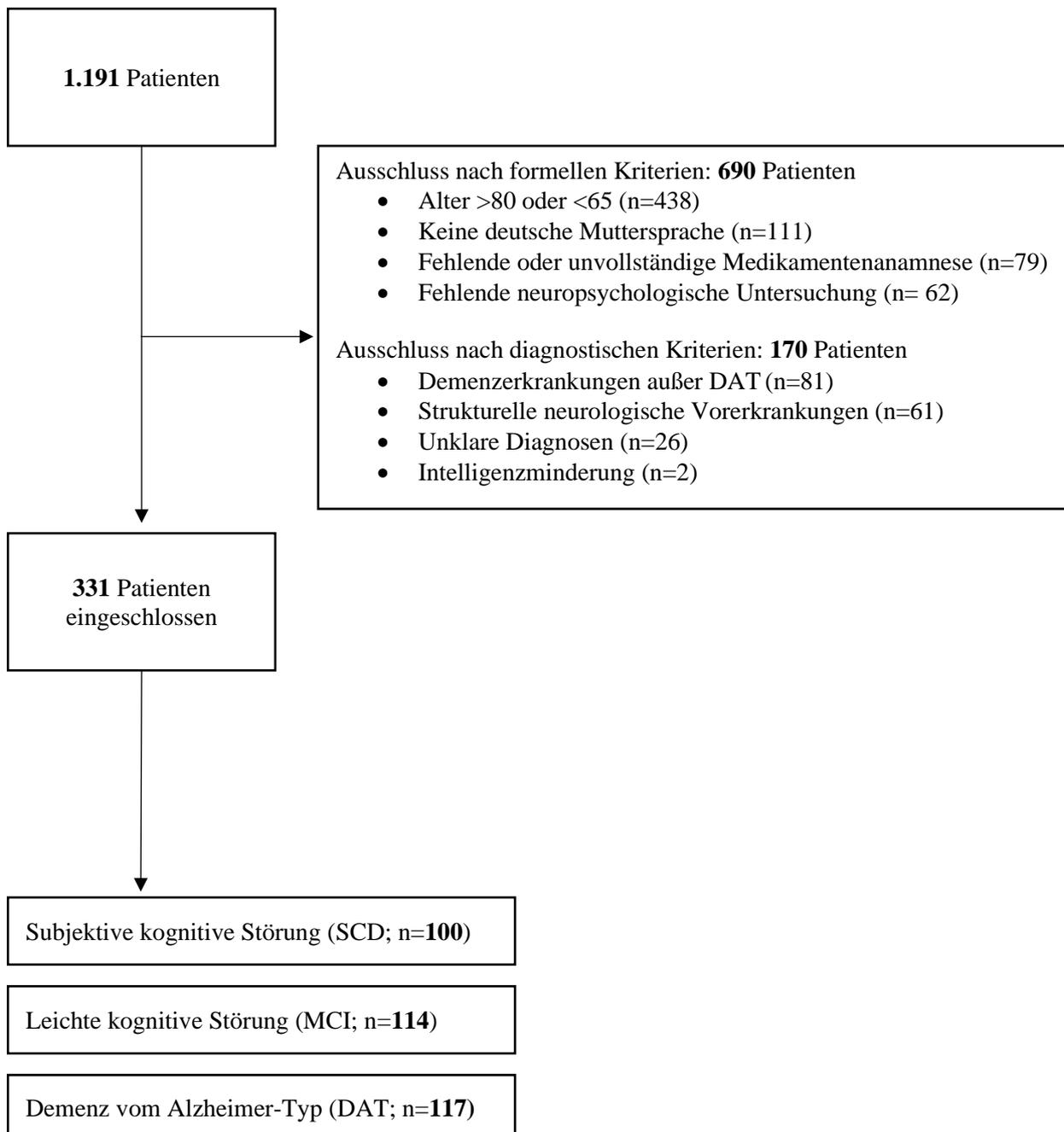


Abbildung 1 - Patientenselektion

2.3 Ermittlung der anticholinergen Last

Anticholinerge Skalen, die in dieser Arbeit zur Errechnung der anticholinergen Last genutzt wurden, kamen bereits in Abschnitt 1.4 zur Sprache.

Für die Ermittlung der anticholinergen Last wurde eine Liste aller Wirkstoffe der Patienten erstellt. Die anticholinerge Last wurde gemäß der zehn Skalen bestimmt und für jeden Patienten summiert, um eine Gesamtlast zu erhalten [23, 36, 39-46]. Für die Skala von Chew *et al.* [36] wurden die einzelnen Abstufungen (0, 0/+, +, ++, +++) in eine Zahlenfolge von 0 bis 3 übersetzt. Den Wirkstoffen mit einer Wertung von 0/+ wurde eine 0 zugeordnet, da diese in der Studie von Chew *et al.* nur ab einer supratherapeutischen Dosis anticholinerge Effekte zeigten [36].

2.4 Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe (AAW)

Es hat sich gezeigt, dass zwischen den anticholinergen Skalen große Unterschiede hinsichtlich der einzelnen erfassten Wirkstoffe und Wirkstoffanzahlen herrschen. Weiterhin haben die Skalen unterschiedliche Zielsetzungen und sind für verschiedene Endpunkte validiert. Um die Informationen der Skalen zusammenzufassen und möglichst viele Wirkstoffe zu erfassen, wurden die anticholinergen Wirkstoffe skalenübergreifend gezählt. Die Ausprägung der anticholinergen Last gemäß den Skalen wurde hierbei außer Acht gelassen. Es wurde jeder Wirkstoff mitgezählt, das von mindestens einer Skala als anticholinerg (d.h. Score > 0) bewertet wurde. Eine ähnliche Zählweise wurde bereits in anderen Studien verwendet, umfasste dort jedoch nur fünf [78] bzw. zwei Skalen [79].

Da die vorliegende Arbeit auf die Erfassung zentraler anticholinergischer Last abzielte, exkludierten wir jene Wirkstoffe, die ausschließlich in der Liste von Briet *et al.*, einer Skala mit einem Schwerpunkt auf peripheren anticholinergen Wirkungen, bewertet wurden [43]. Dies betraf die Wirkstoffe *Duloxetine*, *Solifenacin* und *Tropium*. Obwohl *Solifenacin* und *Tropium* Anticholinergika sind, treten diese nur moderat (*Solifenacin*) bzw. nicht (*Tropium*) durch die Blut-Hirn-Schranke hindurch. Im Fall von *Solifenacin* scheinen trotz der Passage des Wirkstoffs durch die Blut-Hirn-Schranke keine zentralen Nebenwirkungen vorzukommen [80, 81].

Wirkstoffe, die in der skalenübergreifenden Zählweise anticholinergischer Wirkstoffe berücksichtigt wurden, werden in Tabelle 5 gezeigt. Eine Übersicht von Wirkstoffen, die von keiner der zehn Skalen bewertet wurden, befindet sich in Tabelle 6.

Tabelle 5 - Anticholinerge Wirkstoffe in der Gesamtstichprobe gemäß zehn anticholinergen Skalen

Alprazolam ^{1,4,6,7,9,10}	Fentanyl ^{1,4,8,10}	Opipramol ⁹
Amitriptylin ¹⁻¹⁰	Fluoxetin ^{3-8,10}	Oxybutynin ^{1-6,8-10}
Atenolol ^{1,7,10}	Furosemid ^{1,4,5,9}	Oxycodon ^{4,6-8,10}
Azathioprin ^{4,10}	Hydrocortison ^{1,4,10}	Paroxetin ^{1-8,10}
Baclofen ^{2,7,8,10}	Imipramin ^{1,2,4,6-10}	Pramipexol ^{2,10}
Benazepril ⁷	Isosorbiddinitrat ^{1,4,10}	Prednisolon ^{4,10}
Bisacodyl ⁶	Lansoprazol ⁵	Promethazin ^{1,2,4,8,10}
Bupropion ^{1,7,10}	Levodopa ^{2,10}	Quetiapin ^{1-3,5,7,8,10}
Captopril ^{1,4,10}	Lithium ^{3,6,8,10}	Ranitidin ^{1-8,10}
Carbamazepin ^{1,4,7,8,10}	Loperamid ^{1,2,4,6-8,10}	Risperidon ^{1,2,6-8,10}
Celecoxib ⁶	Metformin ⁶	Sertralin ^{4,7,10}
Cetirizin ^{2,6,7,8,10}	Methylprednisolon ^{4,10}	Sumatriptan ⁶
Citalopram ^{3,5,6,8,10}	Metoclopramid ^{2,6,7,10}	Theophyllin ^{1,4-6,8-10}
Clonazepam ^{4,6,8,10}	Metoprolol ^{1,7,10}	Tramadol ^{4,6-8,10}
Diazepam ^{1,4-8,10}	Mirtazapin ^{2,3,8,10}	Trazodon ^{1,2,7,8,10}
Digitoxin ^{4,5,8}	Morphin ^{1,4,7,8,10}	Triamteren ^{1,4,10}
Diltiazem ^{4,10}	Naratriptan ⁶	Trimipramin ^{1,4,5,8-10}
Dipyridamol ^{1,4}	Nifedipin ^{1,4,10}	Valproat ^{4,10}
Doxepin ^{1,3-8,10}	Nortriptylin ^{1-5,7,8,10}	Venlafaxin ^{6,7}
Escitalopram ^{3,6}	Olanzapin ^{1-5,7,8,10}	

(1) ACB, (2) ARS, (3) Chews Liste, (4) ADS, (5) AAS, (6) ALS, (7) CrAS, (8) Duráns Liste, (9) ABC, (10) AIS

Tabelle 6 - 43 Wirkstoffe, die von keiner der zehn Skalen klassifiziert wurden

Wirkstoffe	n ¹	Wirkstoffe	n ¹
Phenprocoumon	20	Alphaliponsäure	1
Formoterol	9	Bemetizid	1
Nebivolol	7	Celiprolol	1
Agomelatin	6	Ciclesonid	1
Metamizol	6	Dabigatran	1
Pregabalin	6	Dihydralazin	1
Nitrendipin	5	Dronedaron	1
Alfuzosin	4	Fenoterol	1
Letrozol	3	Fesoterodin	1
Propiverin	3	Flupentixol	1
Sulpirid	3	Imatinib	1
Bezafibrat	2	Indacaterol	1
Denosumab	2	Molsidomin	1
Dutasterid	2	Oxaceprol	1
Ibandronsäure	2	Piretanid	1
Lormetazepam	2	Rivaroxaban	1
Nitropenta	2	Rotigotin	1
Sitagliptin	2	Tafluprost	1
Thiamazol	2	Tapentadol	1
Tilidin	2	Trastuzumab	1
Zoledronsäure	2	Ursodeoxycholsäure	1
Aliskiren	1	Vildagliptin	1

¹Anzahl der Patienten, die die Wirkstoffe einnahmen

2.5 Neuropsychologische Testverfahren

Die kognitive Leistung des Patientenkollektivs wurde mithilfe der Testbatterie CERAD-Plus erfasst. Es handelt sich hierbei um eine Erweiterung der neuropsychologischen Batterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD-NP; [69]), die bei der Demenzdiagnostik international angewandt wird. Sie ist durch eine kurze Testdauer gekennzeichnet, untersucht dennoch eine Vielzahl kognitiver Domänen [82].

Da die CERAD-NP weitestgehend kortikale Funktionen erfasst, wurden durch die *Memory Clinic* des Universitätsspitals Basel im Rahmen der Übersetzung ins Deutsche drei Testverfahren hinzugefügt, die vor allem exekutive, subkortikale und frontale Funktionen prüfen: die *Trail Making Tests A* und *B* sowie ein Test zur Bestimmung der phonematischen

Wortflüssigkeit [69, 83]. Hieraus entstand die Testbatterie CERAD-Plus, bestehend aus insgesamt elf Subtests, die im Folgenden vorgestellt werden.

2.5.1 Semantische und phonematische Wortflüssigkeit

Bei den Tests zur Wortflüssigkeit wird der Patient angehalten, in einer Minute möglichst viele Begriffe einer bestimmten Kategorie zu nennen. Die Kategorien können semantischer (z.B. Tiere) oder phonematischer (z.B. Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S) Natur sein. Es wird die Anzahl korrekter Antworten ohne Wiederholungen gezählt. Anhand dieser Verfahren werden die Exekutivfunktion, Sprachproduktion und das semantische Gedächtnis überprüft [69, 84].

2.5.2 Modifizierter Boston Naming Test

Der *Modifizierte Boston Naming Test* (BNT-15) ist eine Kurzfassung des *Boston Naming Test* und enthält 15 von insgesamt 60 Items des Originals. Der Patient bekommt nacheinander 15 Objekte in Form von Strichzeichnungen vorgelegt und muss diese benennen. Mit dem *Modifizierten Boston Naming Test* werden die Fähigkeit zur visuellen Wahrnehmung und die Wortfindung getestet [69, 82].

2.5.3 Mini-Mental-Status-Test

Der *Mini-Mental-Status-Test* (MMST) ist ein klinisch etabliertes Screening-Instrument zur Erfassung des globalen kognitiven Status eines Patienten. Im MMST werden anhand von 30 Punkten die Domänen Orientierung, Sprache, Konzentration, Visuokonstruktion und Gedächtnis beurteilt [69, 85].

2.5.4 Wortliste Lernen

Die *Wortliste Lernen* hat das Ziel, die verbale Lernfähigkeit zu messen. Es werden zehn unzusammenhängende Wörter in drei Durchgängen in unterschiedlicher Reihenfolge vom Patienten laut vorgelesen. Nach jedem Durchgang soll der Patient die Wörter wiederholen. Die maximale Punktzahl beträgt zehn Punkte pro Durchgang [69, 82].

2.5.5 Figuren Abzeichnen

Im Testverfahren *Figuren Abzeichnen* werden dem Patienten nacheinander vier geometrische Figuren in aufsteigender Schwierigkeit gezeigt, die jeweils abgezeichnet werden sollen. Hierbei werden vor allem visuokonstruktive Fähigkeiten geprüft. Die Maximalpunktzahl beträgt elf Punkte [69, 86].

2.5.6 Wortliste Abrufen und Wortliste Abrufen Savings

Bei der Aufgabe *Wortliste Abrufen* geht es darum, die Begriffe der *Wortliste Lernen* abzurufen. Es wird damit das verbale episodische Gedächtnis getestet und es können maximal zehn Punkte erreicht werden. Anschließend kann aus dem Testergebnis des dritten Durchgangs der *Wortliste Lernen* und dem Ergebnis der abgerufenen Wörter die *Wortliste Abrufen Savings* berechnet werden. Letztere wird als Prozentwert angegeben und stellt die relative Menge von Begriffen dar, welche über das Verzögerungsintervall behalten wurden [69, 82].

2.5.7 Wortliste Wiedererkennen

Beim Test *Wortliste Wiedererkennen* werden dem Patienten die zehn Wörter der *Wortliste Lernen* zusammen mit zehn Distraktoren präsentiert. Für jedes richtig erkannte Wort sowie jeden korrekt identifizierten Distraktor gibt es einen Punkt, insgesamt maximal 20 Punkte. Mit dieser Aufgabe sollen vor allem Abruf- und Speicherfunktionen geprüft werden [69, 82].

2.5.8 Figuren Abrufen

Mit dem Subtest *Figuren Abrufen* soll das nonverbale Gedächtnis beurteilt werden. Der Patient wird gebeten, die Figuren aus der Aufgabe *Figuren Abzeichnen* erneut aus dem Gedächtnis zu zeichnen [69].

2.5.9 Trail-Making-Tests A und B

Der Patient erhält bei den *Trail-Making-Tests* einen Testbogen, auf dem Kreise aufgezeichnet sind, die Zahlen (TMT-A) bzw. Buchstaben und Zahlen (TMT-B) enthalten. Diese Kreise sollen in aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge miteinander verbunden werden. Für beide Testverfahren wird die Zeit in Sekunden bis zur Komplettierung der Aufgabe gemessen. Im Teil A

werden vor allem die Bereiche der Visuomotorik und visuellen Verarbeitungsgeschwindigkeit evaluiert, im Teil B zusätzlich das Arbeitsgedächtnis und die Exekutivfunktion [69, 87].

2.5.10 CERAD-Gesamtscore

Zusätzlich zu den Einzeltests wurde ein Gesamtscore nach Chandler *et al.* [88] berechnet. Dieser stellt einen Index der globalen kognitiven Leistung der Stichprobe dar. Zu diesem Zweck wurden die Ergebnisse der Einzeltestverfahren *Wortflüssigkeit (Tiere)*, *Modifizierter Boston Naming Test*, *Wortliste Lernen*, *Figuren Abzeichnen*, *Wortliste Abrufen* und *Wortliste Wiedererkennen* addiert. Da die *Wortflüssigkeit (Tiere)* keinen Maximalpunktwert hat, wurde diese zur Berechnung der Gesamtpunktzahl auf einen Maximalwert von 24 Punkten begrenzt. Außerdem wurde nach Chandler *et al.* bei der Aufgabe *Wortliste Wiedererkennen* die Anzahl der genannten Distraktoren von den richtigen Begriffen subtrahiert, wofür maximal zehn Punkte vergeben wurden. Damit hat der CERAD-Gesamtscore (CERAD_{Ges}) einen Maximalwert von 100 Punkten [88].

2.6 Bestimmung von Komorbidität

Das Vorliegen einer neuropsychiatrischen Vorerkrankung (siehe Tabelle 4) wurde als dichotome Variable kodiert. Zudem wurde die Gesamtmorbidität der Patienten ermittelt. Hierfür wurde anhand von Anamneseinformationen und Labordaten der *Charlson Comorbidity Index (CCI)* bestimmt. Der CCI umfasst Herz- und Kreislauferkrankungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, Demenz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Kollagenosen, Lebererkrankungen, Diabetes mellitus, Hemiplegie, chronische Niereninsuffizienz sowie neoplastische Erkrankungen. Da alle Informationen retrospektiv aus Patientenakten extrahiert wurden, war eine Modifikation des CCI erforderlich. Normalerweise werden beim CCI für eine Lebererkrankung je nach Ausprägung 0, 1 oder 3 Punkte vergeben [89]. Diese Abstufung wurde auf die Werte 0 und 1 gekürzt. Zusätzlich wurden folgende Laborwerte der Patienten miteinbezogen: Bei Vorliegen einer dreifachen Erhöhung mindestens einer Transaminase oder der Gamma-GT wurde ein Punkt für eine Lebererkrankung vergeben.

2.7 Fehlende Daten

Nicht bei allen Patienten lagen vollständige Daten der CERAD-Plus-Testbatterie vor. Der CERAD_{Ges} wurde ausschließlich bei Patienten bestimmt, bei denen keine Einzeltestwerte fehlten, die zur Errechnung erforderlich waren. Zudem fehlten bei einigen Patienten Laborparameter oder die somatische Anamnese. In diesen Fällen wurde kein *Modifizierter Charlson Comorbidity Index* (CCI_m) ermittelt (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 - Fehlende Daten der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Diagnosegruppen

Parameter		Gesamtkollektiv n=331	Diagnosegruppen		
			SCD n=100	MCI n=114	DAT n=117
CCI _m	n	9	2	4	3
CERAD _{Ges}	n	7	3	4	0
Wortflüssigkeit (Tiere)	n	3	2	1	0
Wortflüssigkeit (S-Wörter)	n	53	12	15	26
Modifizierter Boston Naming Test	n	1	1	0	0
MMST	n	5	2	2	1
Wortliste Lernen	n	2	1	1	0
Wortliste Abrufen	n	2	1	1	0
Wortliste Abrufen Savings	n	2	1	1	0
Wortliste Wiedererkennen	n	2	1	1	0
Figuren Abzeichnen	n	4	2	2	0
Figuren Abrufen	n	4	2	2	0
TMT-A	n	18	1	3	14
TMT-B	n	62	4	10	48

2.8 Statistische Verfahren

Zur statistischen Berechnung wurde das Programm *IBM SPSS Statistics 25* für *Microsoft Windows* (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) verwendet. Im Folgenden werden die einzelnen Schritte der statistischen Analyse dargestellt.

Auswahl der Statistischen Tests

Vor jeder Analyse wurden deren statistische Voraussetzungen getestet. Ein Überblick über die Ergebnisse der Voraussetzungsprüfung findet sich im Anhang. Sofern die Voraussetzungen

gegeben waren, wurden parametrische Verfahren angewandt. Für alle folgenden Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von $p=0,050$ festgelegt. Alle Analysen erfolgten zweiseitig.

Da in die in dieser Arbeit verwendeten anticholinergen Skalen sowie die AAW unseres Wissens nach noch nicht in Kombination mit der Testbatterie CERAD-Plus und dem CERAD_{Ges} untersucht wurden, hat diese Studie den Charakter einer Pilotstudie. Daher erfolgte keine Adjustierung des Alphafehlers.

Demographische Beschreibung der Diagnosegruppen

Zunächst wurden in den drei Diagnosegruppen (SCD, MCI, DAT) für die Parameter Alter, Bildungsjahre, Medikamentenanzahl und *Modifizierter Charlson Comorbidity Index* Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Die Geschlechterverteilung, der Anteil von Patienten mit Polypharmazie sowie die Häufigkeit neuropsychiatrischer Vorerkrankungen wurden bestimmt. Im nächsten Schritt folgte eine Unterschiedsprüfung dieser Parameter. Unterschiede in der Geschlechterverteilung, Verteilung von neuropsychiatrischen Vorerkrankungen und dem Anteil der Patienten mit Polypharmazie wurden mittels Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Sofern diese auf signifikante Unterschiede hindeuteten, folgte die Durchführung exakter Fisher-Tests. Für sämtliche metrischen Parameter wurde zunächst ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt, da die statistische Voraussetzung einer Normalverteilung für parametrische Verfahren nicht gegeben war. Darauffolgend wurde als Post-Hoc-Test ein Mann-Whitney-U-Test verwendet, um die einzelnen Gruppen paarweise zu vergleichen.

Neuropsychologische Charakterisierung der Diagnosegruppen

Zur neuropsychologischen Charakterisierung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen der Einzelergebnisse der Batterie CERAD-Plus sowie des CERAD_{Ges} berechnet. Da keine Normalverteilung der Daten vorlag, wurden anschließend analog zum vorherigen Abschnitt Kruskal-Wallis-Tests durchgeführt. Weiterhin erfolgten die Paarvergleiche mittels Mann-Whitney-U-Tests.

Anticholinerge Last in den Diagnosegruppen

Die anticholinerge Last gemäß der zehn Skalen und die Anzahl der anticholinergen Medikamente wurden in den Diagnosegruppen durch Mittelwerte, Standardabweichung, Minimal- sowie

Maximalwerte beschrieben. Da bezüglich der anticholinergen Last keine Normalverteilung vorlag, erfolgten an dieser Stelle ebenfalls nichtparametrische Verfahren zur Unterschiedsprüfung der Gruppen.

Anticholinerg exponierte Patienten

Als anticholinerg exponierte Patienten wurden jene Patienten gezählt, welche gemäß einer bestimmten anticholinergen Skala mindestens ein anticholinerg wirksames Medikament einnahmen. Die Häufigkeiten dieser Patienten wurden für jede Skala errechnet und anschließend unter Einsatz von Chi-Quadrat-Tests zwischen den Diagnosegruppen verglichen.

Zusammenhang zwischen anticholinenger Last und globaler kognitiver Leistung

Für die folgenden Analysen wurden lineare Regressionsmodelle genutzt. Dafür erfolgte zunächst die Prüfung von vier statistischen Voraussetzungen der multiplen linearen Regression:

- Die Unabhängigkeit der Residuen wurde mittels Durbin-Watson-Statistik getestet.
- Das Vorhandensein von Multikollinearität wurde durch Varianzinflationsfaktoren (VIF) ausgeschlossen.
- Zur Prüfung der Residuen auf Homoskedastizität erfolgte ein Breusch-Pagan-Test.
- Die Normalverteilung der Residuen wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnow-Test kontrolliert.

Da es bei Heteroskedastizität der Residuen zu verzerrten Standardfehlern und fehlerhaften Signifikanztests kommen kann, wurden in einem solchen Fall die Methode heteroskedastizitätsrobuster Standardfehler (White-Schätzer) genutzt, um die Regressionen zu berechnen [90]. Bei einer Nichtnormalverteilung der Residuen wurden die Regressionen durchgeführt, da die Methode der linearen Regression ausreichend stabil gegenüber einer Nichtnormalverteilung ist [91].

Um für potenzielle Störfaktoren adjustieren zu können, wurde zunächst der Zusammenhang zwischen demographischen Parametern (Alter, Bildungsjahre, Medikamentenanzahl, CCI_m, Geschlecht, neuropsychiatrische Vorerkrankungen) und Ergebnissen des CERAD_{Ges} durch eine multiple lineare Regression ermittelt.

Der Einfluss anticholinergischer Last auf die Testleistung des CERAD_{Ges} wurde ebenfalls mit der multiplen linearen Regressionsanalyse errechnet. Im ersten Schritt dieser Regression wurde für die Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe adjustiert. Da es sich bei der Diagnosegruppe um eine nominale Variable handelt, wurde die Gruppenzugehörigkeit in Dummy-Variablen umkodiert und eine Dummy-Regression durchgeführt. Im zweiten Schritt wurde zusätzlich für demographische Parameter adjustiert, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Testleistungen des CERAD_{Ges} gezeigt hatten.

Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last und Einzeltestleistungen der CERAD-Plus

Die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen anticholinergischer Last und den Testleistungen der Batterie CERAD-Plus erfolgte analog zum letzten Abschnitt. Durch eine multiple lineare Regressionsanalyse wurde ermittelt, zwischen welchen demographischen Parametern ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu Einzeltestergebnissen der CERAD-Plus-Testbatterie bestand. Im Anschluss wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last und kognitiver Testleistung auf Einzeltestebene bestimmt². Hierbei wurde zunächst nur für die Diagnosegruppenzugehörigkeit und ferner auch für weitere demographische Parameter adjustiert, die einen signifikanten Effekt auf die Einzeltestleistungen gezeigt hatten.

Vergleich anticholinergischer Skalen

Sofern anticholinergische Skalen einen signifikanten Einfluss auf die Testergebnisse des CERAD_{Ges} zeigten, sollten sie mittels *Corrtest2*, eines online verfügbaren Programm zum Vergleich von Korrelationen, gegenübergestellt werden [92].

²Diese Analyse erfolgte lediglich für jene anticholinergen Skalen, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Testleistung des CERAD_{Ges} gezeigt hatten.

3 Ergebnisse

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der Voraussetzungsprüfungen und der Unterschiedsprüfungen der deskriptiven Statistik finden sich in Abschnitt 5.1 (Tabelle 15 – 20), die Voraussetzungsprüfungen für die Regressionsanalysen in Abschnitt 5.2 des Anhangs (Tabelle 21 – 25).

3.1 Demographische Beschreibung der Stichprobe

In Tabelle 8 werden die demographischen Charakteristika der drei Diagnosegruppen einander gegenübergestellt. Die Parameter Alter, Bildung, *Modifizierter Charlson Comorbidity Index* (CCI_m) und Anzahl der insgesamt vom Patienten eingenommenen Wirkstoffe werden durch Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt, die Geschlechterverteilung sowie die Verteilung neuropsychiatrischer Vorerkrankungen mittels Häufigkeiten beschrieben.

Zwischen den Diagnosegruppen bestanden statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Bildung und des CCI_m. Hinsichtlich des Alters belegte der Kruskal-Wallis-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen. Im paarweisen Vergleich verwiesen Mann-Whitney-U-Tests darauf, dass Patienten der DAT-Gruppe im Durchschnitt weniger Bildungsjahre absolviert hatten und einen höheren CCI_m erreichten als die Patienten der SCD- oder MCI-Gruppe. Zwischen letzteren beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, der Bildung sowie des CCI_m. Die Unterschiede bezüglich des CCI_m entstanden jedoch dadurch, dass im CCI_m ein Punkt für eine Demenz vergeben wurde. Nach einer Exklusion dieses Kriteriums waren die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht signifikant. Betreffend die Anzahl der insgesamt vom Patienten eingenommenen Wirkstoffe zeigte ein Kruskal-Wallis-Test, dass keine signifikanten Kontraste zwischen den Diagnosegruppen bestanden.

Der Chi-Quadrat-Test und nachfolgende exakte Fisher-Tests belegten, dass neuropsychiatrische Vorerkrankungen in der SCD- und der MCI-Gruppe signifikant häufiger vorkamen als in der DAT-Gruppe. Bezüglich des Geschlechts und des Anteils der Patienten mit Polypharmazie war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu beobachten.

Tabelle 8 - Demographische Beschreibung der Diagnosegruppen

Demographische Parameter	Diagnosegruppen			Signifikante Kontraste (p<0,050)	
	SCD	MCI	DAT		
	n=100	n=114	n=117		
Alter ¹	M (SD)	72,98 (4,32)	72,86 (4,52)	74,15 (3,68)	Nicht signifikant
Bildung ²	M (SD)	13,92 (2,91)	13,58 (2,72)	12,69 (2,53)	SCD = MCI > DAT
CCI _m	M (SD)	3,97 (1,43)	3,99 (1,55)	4,95 (1,46)	SCD = MCI < DAT
CCI _m ohne Demenz	M(SD)	3,97 (1,43)	3,99 (1,55)	3,96 (1,47)	Nicht signifikant
Anzahl der Wirkstoffe	M (SD)	5,00 (3,36)	4,78 (2,93)	4,03 (2,66)	Nicht signifikant
Polypharmazie ³	%	52,00	49,12	42,74	Nicht signifikant
Geschlecht	w / m	56 / 44	53 / 61	72 / 45	Nicht signifikant
Neuropsychiatrische Vorerkrankungen ⁴	%	33,00	38,60	18,80	SCD = MCI > DAT

¹Angaben in Jahren

²Summe der Dauer der Schulzeit und der Dauer der Ausbildung bzw. des Studiums in Jahren

³Patienten mit > 5 Wirkstoffen

⁴Siehe Abschnitt 2.2, Tabelle 1

3.2 Neuropsychologische Charakterisierung der Diagnosegruppen

Die neuropsychologischen Testleistungen der Diagnosegruppen sind in Tabelle 9 dargestellt. Die Ergebnisse der jeweiligen Testverfahren in den Diagnosegruppen werden durch Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben.

Die Einzeltestverfahren der CERAD-Plus werden in den anschließenden Tabellen (ausgenommen im Anhang) folgendermaßen abgekürzt:

- WF-Tiere: *Wortflüssigkeit (Tiere)*

- WF-S-Wörter: *Wortflüssigkeit (S-Wörter)*
- BNT-15: *Modifizierter Boston Naming Test*
- MMST: *Mini-Mental-Status-Test*
- WL-Lernen: *Wortliste Lernen*
- WL-Abrufen: *Wortliste Abrufen*
- WL-Abrufen Savings: *Wortliste Abrufen Savings*
- WL-Wiedererkennen: *Wortliste Wiedererkennen*
- F-Abzeichnen: *Figuren Abzeichnen*
- F-Abrufen: *Figuren Abrufen*
- TMT-A: *Trail-Making-Test A*
- TMT-B: *Trail-Making-Test B*

Bezüglich aller Testergebnisse gab es erwartungsgemäß signifikante Leistungsunterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen. Auf Ebene der Paartestung erreichten die Patienten der DAT-Gruppe bezüglich aller Testverfahren die geringste Leistung³. Die Patienten der MCI-Gruppe erzielten in sämtlichen Testverfahren mit Ausnahme der Aufgabe *Figuren Abzeichnen* schwächere Testergebnisse als die Patienten der SCD-Gruppe. Hinsichtlich der Aufgabe *Figuren Abzeichnen* zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der SCD- und der MCI-Gruppe.

³Bei den Trail-Making-Tests wird die Zeit in Sekunden gemessen, demnach sprechen an dieser Stelle größere Werte für eine geringere Leistung.

Tabelle 9 - Neuropsychologische Charakterisierung der Diagnosegruppen

Testverfahren ¹	Diagnosegruppen			Signifikante Kontraste (p<0,050)
	SCD	MCI	DAT	
	n=100	n=114	n=117	
CERAD _{Ges} ¹	83,13 (8,96)	75,71 (8,63)	56,03 (11,55)	SCD > MCI > DAT
WF-Tiere ¹	21,87 (5,39)	18,62 (5,47)	12,74 (4,89)	SCD > MCI > DAT
WF-S-Wörter ¹	13,64 (4,22)	12,33 (5,32)	10,01 (4,58)	SCD > MCI > DAT
BNT-15 ¹	14,41 (1,12)	14,13 (1,02)	12,67 (2,32)	SCD > MCI > DAT
MMST ¹	27,98 (2,09)	27,21 (1,97)	22,78 (3,74)	SCD > MCI > DAT
WL-Lernen ¹	21,37 (4,1)	19,01 (3,33)	13,2 (4,2)	SCD > MCI > DAT
WL-Abrufen ¹	7,54 (1,83)	5,62 (1,99)	1,99 (1,98)	SCD > MCI > DAT
WL-Abrufen Savings ¹	89,4 (17,15)	23,8 (21,99)	34,89 (30,66)	SCD > MCI > DAT
WL-Wiedererkennen ¹	19,63 (0,75)	19,13 (1,12)	16,53 (2,51)	SCD > MCI > DAT
F-Abzeichnen ¹	9,82 (0,92)	9,7 (0,98)	8,93 (1,65)	SCD = MCI > DAT
F-Abrufen ¹	8,33 (1,95)	6,97 (2,2)	3,15 (2,47)	SCD > MCI > DAT
TMT-A ¹	52,14 (18,63)	59,74 (23,31)	90,95 (58,48)	SCD < MCI < DAT
TMT-B	117,08 (54,99)	156,89 (79,61)	238,99 (107,05)	SCD < MCI < DAT

¹Dargestellt durch Mittelwerte (Standardabweichungen)

3.3 Anticholinerge Last in den Diagnosegruppen

Tabelle 10 zeigt die anticholinerge Last gemäß den zehn validierten Skalen und die Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe durch Mittelwerte und Standardabweichungen. Außerdem werden Minimal- und Maximalwerte der anticholinergen Last in der Stichprobe angegeben.

Die Skalen werden in den anschließenden Tabellen und Abbildungen folgendermaßen abgekürzt:

- ABC: *Anticholinergic Burden Classification*
- ADS: *Anticholinergic Drug Scale*
- ARS: *Anticholinergic Risk Scale*
- CrAS: *Clinician-Rated Anticholinergic Score*

- *ACB: Anticholinergic Cognitive Burden Scale*
- *AAS: Anticholinergic Activity Scale*
- *ALS: Anticholinergic Loading Scale*
- *AIS: Anticholinergic Impregnation Scale*
- *AAW: Anzahl anticholinergere Wirkstoffe*

Kruskal-Wallis-Tests belegten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen bezüglich der anticholinergen Last, gemessen durch die zehn Skalen und die Anzahl der anticholinergen Wirkstoffe. Sämtliche Skalen maßen eine gemittelte anticholinerge Last von kleiner eins in den drei Diagnosegruppen. Der höchste Maximalwert der anticholinergen Last (Score=9) wurde mit der AIS erreicht.

Tabelle 10 - Anticholinerge Last in den Diagnosegruppen

Anticholinerge Skalen	Diagnosegruppen	Min- Max	Signifikante Kontraste			
			SCD n=100	MCI n=114	DAT n=117	(p<0,050)
ABC	M (SD)	0,21 (0,77)	0,29 (0,98)	0,21 (0,76)	0 – 6	Nicht signifikant
ADS	M (SD)	0,41 (0,98)	0,47 (1,03)	0,32 (0,81)	0 – 7	Nicht signifikant
ARS	M (SD)	0,24 (0,94)	0,29 (0,98)	0,23 (0,67)	0 – 8	Nicht signifikant
Chews Liste	M (SD)	0,25 (0,61)	0,34 (0,93)	0,38 (0,86)	0 – 5	Nicht signifikant
CrAS	M (SD)	0,47 (0,88)	0,63 (1,07)	0,41 (0,9)	0 – 6	Nicht signifikant
ACB	M (SD)	0,49 (1,16)	0,65 (1,23)	0,45 (0,96)	0 – 8	Nicht signifikant
AAS	M (SD)	0,31 (0,81)	0,39 (1,14)	0,42 (1,08)	0 – 6	Nicht signifikant
ALS	M (SD)	0,42 (0,78)	0,54 (1,01)	0,4 (0,79)	0 – 6	Nicht signifikant
Duráns Liste	M (SD)	0,32 (0,93)	0,31 (0,72)	0,26 (0,59)	0 – 8	Nicht signifikant
AIS	M (SD)	0,81 (1,33)	0,91 (1,31)	0,66 (1,01)	0 – 9	Nicht signifikant
AAW ¹	M (SD)	0,78 (0,95)	0,86 (0,89)	0,73 (0,79)	0 – 5	Nicht signifikant

3.4 Anticholinerg exponierte Patienten in den Diagnosegruppen

Abbildung 2 illustriert die Anzahl anticholinerg exponierter Patienten und deren Verteilung in den Diagnosegruppen. Auf der x-Achse sind die anticholinergen Skalen dargestellt und die y-Achse repräsentiert die Anzahl anticholinerg exponierter Patienten in den Diagnosegruppen.

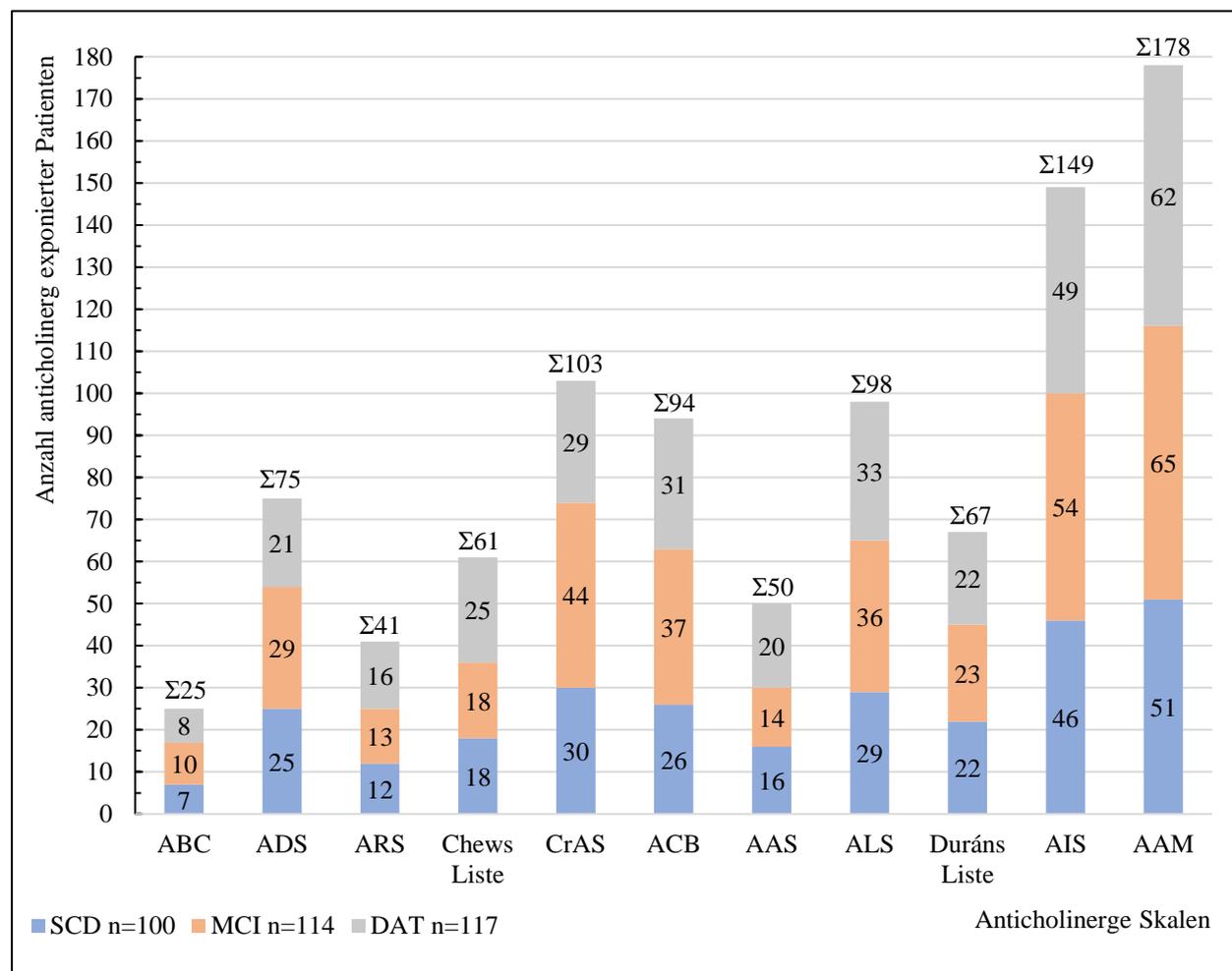


Abbildung 2 - Anzahl anticholinerg exponierter Patienten in den Diagnosegruppen erfasst durch zehn anticholinerge Skalen und die AAW

Die Anzahl anticholinerg exponierter Patienten in der Gesamtstichprobe gemäß den zehn validierten anticholinergen Skalen reichte von 25 (7,55%, ABC) bis 149 Patienten (45,01%, AIS); mit der AAW wurden die meisten exponierten Patienten klassifiziert (n=178, 53,77%). Bezogen auf alle Skalen ergaben Chi-Quadrat-Tests keine signifikanten Unterschiede der anticholinerg exponierten Patienten zwischen den Diagnosegruppen.

3.5 Einfluss von Kofaktoren auf die globale kognitive Leistung

Der Zusammenhang zwischen potenziellen demographischen Einflussfaktoren (Alter, Bildung, CCI_m, Diagnosegruppe, Geschlecht und neuropsychiatrische Vorerkrankungen) und dem CERAD-Gesamtscore (CERAD_{Ges}) wurde mit Hilfe einer multiplen linearen Regression ermittelt.

Vor der Regressionsanalyse wurde eine Voraussetzungsprüfung durchgeführt, welche folgende Ergebnisse lieferte: Die Residuen waren unabhängig, Varianzinflationsfaktoren sprachen für fehlende Multikollinearität und der Breusch-Pagan-Test verwies auf keine Homoskedastizität der Residuen. Aufgrund dessen wurde die Regression mit Hilfe der Methode heteroskedastizitätsrobuster Standardfehler durchgeführt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine Normalverteilung der Residuen an.

Mit Tabelle 11 wird der Zusammenhang zwischen demographischen Kofaktoren und der Testleistung des CERAD_{Ges} gezeigt. Es sind die standardisierten Koeffizienten (β) sowie die p-Werte der jeweiligen Kofaktoren angegeben. Erstere stehen für den relativen Anteil des Kofaktors an der Erklärung der Zielvariablen (CERAD_{Ges}) und sind durch die Standardisierung miteinander vergleichbar. Außerdem zeigen sie durch das Vorzeichen eine Richtung des Effekts an.

Das Gesamtmodell war statistisch signifikant ($F(8,306)=67,843$, $p<0,001$). Das Alter hatte einen signifikanten negativen Einfluss auf den CERAD_{Ges}, d.h. ein höheres Alter war mit einer geringeren Testleistung assoziiert. Der Zusammenhang zwischen Bildungsniveau und dem CERAD_{Ges} war signifikant und positiv. Ein höheres Bildungslevel ging dementsprechend mit einer höheren Testleistung einher. Die Zugehörigkeit zu den Diagnosegruppen MCI und DAT hatte naturgemäß einen statistisch signifikanten und vergleichsweise starken Einfluss auf die Ergebnisse des CERAD_{Ges}, da die neuropsychologische Testleistung ausschlaggebend für die Zuordnung in die Diagnosegruppen war.

Aufgrund des signifikanten Einflusses des Alters und Bildungsniveaus auf die Testleistung des CERAD_{Ges} wurde im späteren Modell für diese Parameter sowie die Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe adjustiert.

Die Anzahl der insgesamt vom Patienten eingenommenen Wirkstoffe, der CCI_m, das Geschlecht sowie das Vorliegen neuropsychiatrischer Vorerkrankungen zeigten keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Testleistung des CERAD_{Ges}.

Tabelle 11 - Einfluss von Kofaktoren auf den CERAD-Gesamtscore

Kofaktoren	β^1	p-Wert
Alter	-0,119	0,002
Bildung	0,199	< 0,001
Anzahl der Wirkstoffe	-0,021	0,576
CCI _m	-0,026	0,534
Geschlecht	-0,048	0,176
Diagnosegruppe MCI ²	-0,224	< 0,001
Diagnosegruppe DAT ²	-0,807	< 0,001
Neuropsychiatrische Vorerkrankungen ³	-0,018	0,611

¹Standardisierter Koeffizient

²Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe umgewandelt in Dummy-Variable

³Siehe Abschnitt 2.2, Tabelle 1

3.6 Einfluss von Kofaktoren auf Einzeltestleistungen der CERAD-Plus

Der Einfluss von Kofaktoren auf Einzeltestleistungen der CERAD-Plus wurde analog zur Vorgehensweise in Abschnitt 3.5 ermittelt.

Vor der Regressionsanalyse wurden deren statistische Voraussetzungen geprüft. In einigen Fällen war keine Homoskedastizität der Residuen gegeben. Deswegen wurde die Methode heteroskedastizitätsrobuster Standardfehler verwendet, um die Regressionen durchzuführen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test ergab eine Normalverteilung bezüglich folgender Testverfahren: *Wortflüssigkeit (S-Wörter)*, *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Abrufen Savings* und *Figuren Abrufen*.

In Tabelle 12 wird ein Überblick über jene Kofaktoren gegeben, die einen statistisch signifikanten Einfluss auf Einzeltestleistungen der CERAD-Plus gezeigt hatten. Für jedes Testverfahren als Zielvariable wurde eine Regression mit demographischen Kofaktoren als unabhängige Variablen durchgeführt. Alle Modelle waren statistisch signifikant.

Für alle Ergebnisse der Testverfahren bis auf den Modifizierten Boston Naming Test hatte die Bildung einen signifikanten Effekt. Die Zugehörigkeit zur DAT-Gruppe zeigte einen signifikanten Einfluss auf alle Testleistungen, die Zugehörigkeit zur MCI-Gruppe auf alle Testleistungen außer

die der *Wortflüssigkeit (S-Wörter)*, des *Modifizierten Boston Naming Test* und der Aufgabe *Figuren Abzeichnen*. Das Alter der Patienten hatte einen signifikanten Effekt auf die Ergebnisse folgender Testverfahren: *Modifizierter Boston Naming Test*, *Wortliste Lernen*, *Wortliste Wiedererkennen*, *Figuren Abzeichnen*, *Figuren Abrufen*.

Die Anzahl der insgesamt vom Patienten eingenommenen Wirkstoffe und das Vorliegen neuropsychiatrischer Vorerkrankungen hatten auf keine der Testleistungen einen statistisch signifikanten Einfluss.

Tabelle 12 - Signifikanter Einfluss von Kofaktoren auf Einzeltests der CERAD-Plus

Testverfahren (Zielvariable)	Demographische Kofaktoren							
	Alter	Bildung	Geschlecht	Anzahl Med. ¹	CCI _m	NP-VE ²	MCI ³	DAT ³
WF-Tiere		×					×	×
WF-S-Wörter		×	×					×
BNT-15 ⁴	×							×
MMST ⁴		×					×	×
WL-Lernen	×	×	×				×	×
WL-Abrufen		×					×	×
WL-Abrufen Savings ⁴		×					×	×
WL-Wiedererkennen ⁴	×	×			×		×	×
F-Abzeichnen ⁴	×	×						×
F-Abrufen	×	×					×	×
TMT-A ⁴		×					×	×
TMT-B ⁴		×					×	×

¹Anzahl der insgesamt vom Patienten eingenommenen Wirkstoffe

²Neuropsychiatrische Vorerkrankung (Abschnitt 2.2, Tabelle 4)

³Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe umgewandelt in Dummy-Variable

⁴Regression durchgeführt mit heteroskedastizitätsrobusten Standardfehlern

3.7 Einfluss anticholinergischer Last auf die globale kognitive Leistung

Der Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last, gemessen durch die validierten anticholinergen Skalen sowie die AAW, und dem CERAD_{Ges} wurde mittels multipler linearer Regressionen ermittelt.

Die Voraussetzungsprüfungen wurden für jede der Regressionen durchgeführt und erbrachten folgende Ergebnisse: Die Residuen waren in jedem Fall unabhängig, Varianzinflationsfaktoren sprachen für fehlende Multikollinearität, der Breusch-Pagan-Test verwies für keine der Regressionen auf Homoskedastizität der Residuen. Aufgrund dessen wurde die Methode heteroskedastizitätsrobuster Standardfehler genutzt, um die Regressionen zu berechnen. Der Kolmogorov-Smirnov-Test belegte eine Normalverteilung der Residuen für die Daten der ALS, AIS und der Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe.

Mit Tabelle 13 wird der Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last und dem CERAD_{Ges} dargelegt. Für jede Skala und die Anzahl der anticholinergen Wirkstoffe (AAW) wurden zwei multiple lineare Regressionen durchgeführt. Im ersten Analyseschritt wurde lediglich für die Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe adjustiert. Im zweiten Analyseschritt wurden zusätzlich das Alter und Bildungsniveau in die Regressionen miteinbezogen. Um die Anteile der anticholinergen Last, gemessen durch die unterschiedlichen Skalen, an der Erklärung des Ergebnisses des CERAD_{Ges} miteinander vergleichen zu können, sind in der Tabelle neben p-Werten ebenfalls standardisierte Koeffizienten aufgeführt.

Zwischen der anticholinergen Last und der Testleistung des CERAD_{Ges} wurde, adjustiert für die Diagnosegruppe, durch keine der zehn Skalen ein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen. Nach einer weiteren Adjustierung für Alter und Bildungsniveau blieben diese Zusammenhänge statistisch nicht signifikant. Lediglich mittels der AAW konnte ein signifikanter sowie negativer Einfluss der anticholinergen Last auf den CERAD_{Ges} gezeigt werden: Je größer die Anzahl der anticholinergen Wirkstoffe, desto geringer war die Testleistung.

Der standardisierte Koeffizient nimmt typischerweise Werte zwischen 0 und 1 bei einem positiv bzw. 0 und -1 bei einem negativ gerichteten Zusammenhang an [93, 94]. Je größer der Koeffizient von 0 entfernt ist, desto größer der relative Effekt [95]. Daher ist der Einfluss der AAW auf die Testleistung im CERAD_{Ges} mit einem standardisierten Koeffizienten von $\beta = -0,105$ als gering anzusehen. Nach einer anschließenden Adjustierung für Alter und Bildungsniveau blieb dieser Zusammenhang signifikant.

Tabelle 13 - Einfluss anticholinerger Last auf den CERAD-Gesamtscore

Anticholinerge Skalen	Regression adjustiert für Diagnosegruppe		Regression adjustiert für Diagnosegruppe, Alter und Bildung	
	β^1	p-Wert	β^1	p-Wert
ABC ²	-0,002	0,953	0,039	0,230
ADS ²	-0,007	0,849	0,015	0,658
ARS ²	0,001	0,970	0,009	0,752
Chews Liste ²	-0,013	0,723	-0,010	0,782
CrAS ²	-0,040	0,302	-0,019	0,576
ACB ²	-0,038	0,384	-0,018	0,627
AAS ²	-0,011	0,777	0,005	0,883
ALS ²	-0,050	0,218	-0,028	0,452
Duráns Liste ²	-0,010	0,830	-0,012	0,735
AIS ²	-0,036	0,383	-0,025	0,467
AAW ²	-0,105	0,009	-0,077	0,030

¹Standardisierter Koeffizient

²Regression durchgeführt mit heteroskedastizitätsrobusten Standardfehlern

Für die AAW ergab sich im ersten Analyseschritt folgende Regressionsgleichung:

$$CERAD_{Ges} = 84,561 - 1,821 * AAW - 7,262 * \text{Diagnosegruppe MCI} - 27,212 * \text{Diagnosegruppe DAT}$$

Nach der Adjustierung für Alter und Bildungsniveau lautete die Regressionsgleichung folgendermaßen:

$$CERAD_{Ges} = 99,311 - 1,328 * AAW - 7,024 * \text{Diagnosegruppe MCI} - 25,414 * \text{Diagnosegruppe DAT} - 0,411 * \text{Alter} + 1,071 * \text{Bildung}$$

3.8 Einfluss anticholinerger Last auf Einzeltestleistungen

Im letzten Schritt wurde der Zusammenhang zwischen der AAW und Einzeltestleistungen der CERAD-Plus getestet. Da die anticholinerge Last, gemessen durch die zehn validierten Skalen, keinen Einfluss auf die Testleistung des CERAD_{Ges} gezeigt hatte, wurden die folgenden Testungen nicht für die validierten Skalen durchgeführt.

Vor der Regressionsanalyse wurden deren Voraussetzungen geprüft. Für einige Testverfahren war keine Homoskedastizität der Residuen nachweisbar, weswegen die Methode heteroskedastizitätsrobuster Standardfehler verwendet wurde, um diese Regressionen durchzuführen. Mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde eine Normalverteilung der Residuen für die Regressionen mit den Zielvariablen *Wortflüssigkeit (Tiere)*, *Wortflüssigkeit (S-Wörter)*, *Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen* und *Figuren Abrufen* nachgewiesen.

Tabelle 14 zeigt die Zusammenhänge zwischen der AAW und den Einzeltestergebnissen der CERAD-Plus. Hierfür wurden für jedes Testverfahren als abhängige Variable zwei Regressionsanalysen durchgeführt. Im ersten Schritt wurde lediglich für die Diagnosegruppe adjustiert. Im zweiten Schritt wurden neben der Diagnosegruppe auch Kofaktoren eingeschlossen, die in Abschnitt 3.6 einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse der jeweiligen Einzeltestverfahren gezeigt hatten. Alle Modelle waren statistisch signifikant.

Im ersten Schritt konnte ein statistisch signifikanter und negativer Zusammenhang zwischen der AAW und den Ergebnissen der Testverfahren *Wortflüssigkeit (Tiere)*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Abrufen Savings* und *Wortliste Wiedererkennen* gezeigt werden. Trendwerte ($p < 0,1$) waren bezüglich des Testverfahrens *Wortflüssigkeit (S-Wörter)*, des MMST und TMT-B vorhanden.

Im zweiten Analyseschritt blieb der Einfluss der AAW auf die Ergebnisse der *Wortflüssigkeit (Tiere)* und der *Wortliste Abrufen Savings* signifikant. Hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen AAW und Testleistungen der *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Wiedererkennen* und des TMT-B waren Trendwerte erkennbar.

Sämtliche signifikanten Effekte der AAW auf die Einzeltestleistungen der CERAD-Plus sind aufgrund der Größenordnungen der standardisierten Koeffizienten als vergleichsweise schwach anzusehen.

Tabelle 14 - Einfluss der AAW auf Einzeltestverfahren der Batterie CERAD-Plus

Testverfahren (Zielvariable)	Regression adjustiert für Diagnosegruppe		Regression adjustiert für Diagnosegruppe und weitere Kofaktoren ¹	
	β^2	p-Wert	β^2	p-Wert
WF-Tiere	-0,155	0,001	-0,140	0,002
WF-S-Wörter	-0,100	0,083	-0,081	0,143
BNT-15 ³	-0,073	0,168	-0,068	0,191
MMST ³	-0,078	0,079	-0,064	0,129
WL-Lernen	0,009	0,830	0,032	0,418
WL-Abrufen	-0,074	0,037	-0,062	0,077
WL-Abrufen Savings ³	-0,109	0,007	-0,098	0,012
WL-Wiedererkennen ³	-0,136	0,004	-0,093	0,061
F-Abzeichnen ³	-0,088	0,101	-0,055	0,282
F-Abrufen ³	-0,053	0,173	-0,024	0,376
TMT-A ³	0,056	0,234	0,042	0,373
TMT-B ³	0,106	0,054	0,089	0,094

¹Siehe Tabelle 12

²Standardisierter Koeffizient

³Regression durchgeführt mit heteroskedastizitätsrobusten Standardfehlern

3.9 Vergleich anticholinerger Skalen

Da mittels keiner der zehn anticholinerger Skalen ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Ergebnisse des CERAD_{Ges} erkennbar war (siehe Abschnitt 3.7), wurde auf einen Vergleich von Korrelationswerten mit dem Programm *Corrtest2* [92] verzichtet.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Folgenden werden die Hauptergebnisse der Arbeit zusammengefasst und in Bezug auf die in Abschnitt 1.7 aufgestellten Hypothesen bewertet.

4.1.1 *Durchschnittliche anticholinerge Last und anticholinerg exponierte Patienten*

Die durchschnittliche anticholinerge Last in den drei Diagnosegruppen war, gemessen durch alle Skalen, jeweils gering ausgeprägt (Score < 1) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Diagnosegruppen. Demgegenüber variierte die Erfassung anticholinerg exponierter Patienten durch die Skalen stark. Von den validierten Skalen wurden mit der *Anticholinergic Burden Classification* (ABC) die wenigsten (7,55%), mit der *Anticholinergic Impregnation Scale* (AIS) die meisten Patienten (45,01%) als anticholinerg exponiert eingeordnet. Mittels der Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe (AAW) wurde naturgemäß die größte Anzahl an Patienten als anticholinerg exponiert klassifiziert (53,77%).

4.1.2 *Anticholinerge Last und kognitive Gesamtleistung*

Durch multiple Regressionsanalysen konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last, gemessen durch zehn validierte anticholinerge Skalen, und der Testleistung im CERAD-Gesamtscore (CERAD_{Ges}) beobachtet werden. Nach einer Adjustierung für die Parameter Alter und Bildungsniveau blieb der Zusammenhang weiterhin nicht signifikant. Lediglich durch die AAW war eine signifikante negative Auswirkung auf die Ergebnisse des CERAD_{Ges} erkennbar. Eine höhere Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe war dabei mit einer geringeren Testleistung assoziiert. Diese Assoziation war jedoch schwach ausgeprägt. Nach einer Adjustierung für die Parameter Alter und Bildungsniveau war dieser Zusammenhang weiterhin statistisch signifikant, wenngleich schwächer ausgeprägt. Die in Abschnitt 1.7 formulierte Hypothese kann also dahingehend angenommen werden, dass ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last und kognitiver Testleistung bestand. Dieser Zusammenhang war jedoch nur durch eine aus den Skalen synthetisierte Zählweise anticholinergischer Wirkstoffe messbar.

4.1.3 Anzahl anticholinergter Wirkstoffe und Einzeltestleistungen

Auf Ebene der Einzeltestverfahren der CERAD-Plus ließ sich eine Assoziation der AAW mit den Leistungen in verschiedenen Testverfahren beobachten. Dies war der Fall für die Testleistungen der Aufgaben *Wortflüssigkeit (Tiere)*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Abrufen Savings* und *Wortliste Wiedererkennen*. Sämtliche dieser Zusammenhänge waren negativ gerichtet und schwach ausgeprägt. Eine größere AAW ging folglich mit geringeren Einzeltestleistungen einher. Nach einer Adjustierung für demographische Parameter, die in vorangegangenen Analysen einen signifikanten Einfluss auf die jeweiligen Einzeltestleistungen gezeigt hatten, blieben die Assoziationen zwischen AAW und den Aufgaben *Wortflüssigkeit (Tiere)* und *Wortliste Abrufen Savings* signifikant. Auch diese Zusammenhänge waren negativ gerichtet und die Effektstärken schwach ausgeprägt. Wie in Abschnitt 1.7 dargelegt, wurden diese Zusammenhänge aufgrund divergenter Literaturbefunde nicht gerichtet untersucht.

4.1.4 Vergleich anticholinergter Skalen

Aufgrund der in Abschnitt 4.1.2 erläuterten Ergebnisse wurde auf einen statistischen Vergleich der Skalen verzichtet. Folglich kann über die in Abschnitt 1.7 formulierten Hypothesen unter dem Punkt *Vergleich der Skalen* keine Aussage getroffen werden.

4.2 Diskussion der Methoden

Im Folgenden sollen die Methoden dieser Arbeit kritisch diskutiert sowie ihre Stärken und Schwächen aufgezeigt werden. Es soll eruiert werden, inwiefern die Methoden dieser Arbeit zur Beantwortung der Fragestellungen dienen können.

4.2.1 Studiendesign und Patientenstichprobe

Die Patientendaten wurden retrospektiv und im Querschnitt untersucht. Daher waren keinerlei Verlaufsdaten der Patienten vorhanden. Zum einen ist unklar, über welchen Zeitraum hinweg die Patienten ihre gelisteten Medikamente einnahmen. Weiterhin ist nicht bekannt, ob die Patienten zuvor andere Medikamente mit potenziellen kognitiven Auswirkungen einnahmen oder ob vor der Erfassung der Daten Medikamente mit anticholinergter Wirkung abgesetzt wurden. Eine weitere Limitation liegt darin, dass die Dosierungen der Medikamente unbekannt waren. Dies führte dazu,

dass lediglich dosisunabhängige Instrumente zur Erfassung der anticholinergen Last genutzt wurden. Augenscheinlich hängt die Stärke einer anticholinergen Belastung auch von der Dosis des eingesetzten Wirkstoffs ein, so dass diese eine wertvolle Zusatzinformation ist [36, 96]. Trotzdem ist es gerade für die praktische Anwendung anticholinerg Skalen wichtig, die anticholinerge Last auch ohne Dosiswirkung der Wirkstoffe untersuchbar zu machen: Im klinischen Alltag sollte die Bewertung der anticholinergen Last mittels einer Skala zeitökonomisch möglich sein, und eine Nutzung von dosisbasierten Instrumenten würde zusätzliche Zeit kosten [58]. Weiterhin wäre die Rechnung mit letzteren fehleranfälliger.

Um die Homogenität der Stichprobe sowie die Verwendung einer einheitlichen kognitiven Testbatterie zu gewährleisten, wurde eine Altersbegrenzung von 65 bis 80 Jahren festgelegt. Das durchschnittliche Bildungsniveau der Stichprobe war vergleichsweise hoch: In der Gesamtstichprobe betrug es 13,4 Jahre. Dennoch war ein breites Spektrum an Bildungsbereichen in der Stichprobe repräsentiert. Um für das Bildungsniveau als potenziellen Störfaktor zu adjustieren, wurde dieses in die Regressionsanalysen eingeschlossen, sofern es in vorgegangenen Analysen einen signifikanten Einfluss auf die kognitiven Endpunkte gezeigt hatte.

Die Auswahl der Stichprobe erfolgte nach zwei Zielen: Einerseits sollte eine Gruppe vulnerabler Personen, und zwar ältere Patienten mit subjektiven oder objektivierbaren kognitiven Störungen untersucht werden. Andererseits sollte sich das Ausmaß der kognitiven Einbußen möglichst auf einem quantitativen Kontinuum ohne qualitative Unterschiede befinden. Aus diesem Grund erfolgte eine Beschränkung auf Patienten mit subjektiver kognitiver Störung (SCD), leichter kognitiver Störung (MCI) und Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) unter Ausschluss von Patienten mit strukturellen neurologischen Erkrankungen, die die neuropsychologischen Daten verzerrt hätten.

Neurologische Nebendiagnosen ohne strukturelle Hirnschädigung sowie psychiatrische Vorerkrankungen wurden im Kollektiv belassen, um ein noch möglichst naturalistisches Bild einer psychiatrischen Gedächtnissprechstunde widerzuspiegeln. Außerdem wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen jener neuropsychiatrischen Vorerkrankungen und den kognitiven Endpunkten geprüft, sowie in den statistischen Analysen ggf. für diese adjustiert.

Die Einteilung der Patienten in die drei Diagnosegruppen erfolgte auf Basis der Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz unter Berücksichtigung der Laborbefunde, eigen- und fremdanamnestischer Angaben, des ausführlichen psychopathologischen Befundes, bildgebender

Verfahren und einer neuropsychologischen Leistungsuntersuchung. Die Patienten der DAT-Gruppe erfüllten die Kriterien einer klinisch wahrscheinlichen Demenz vom Alzheimer-Typ gemäß des *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (NIA-AA, [97]). Da die Daten im Querschnitt untersucht wurden, ist es möglich, dass in Einzelfällen die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ in einer längerfristigen Beobachtung revidiert worden wäre. Jedoch hat sich gezeigt, dass die klinisch gestellten Diagnosen in den meisten Fällen valide und hochgradig konkordant mit neuropathologischen Korrelaten sind [98]. Hinsichtlich der MCI-Gruppe ist die ätiologische Heterogenität der Diagnose zu erwähnen. Es können neben degenerativen auch beispielsweise traumatische oder vaskuläre Ursachen zu Grunde liegen [73]. Aufgrund dessen kann nicht ausgeschlossen werden, dass einige Patienten mit einer leichten kognitiven Störung im Übergangsstadium zu einer DAT oder einem anderen Demenz-Syndrom waren [72]. Die Patienten der SCD-Gruppe stellten sich mit subjektiven kognitiven Beschwerden in der Gedächtnissprechstunde vor. Auch hier besteht die Möglichkeit, dass einige Patienten sich trotz normwertiger kognitiver Leistungstestung im Vorstadium einer Alzheimer-Demenz oder einer anderen Demenzform befanden [99]. Jedoch berücksichtigt die Gruppenzuordnung den Status der Patienten zum Zeitpunkt der kognitiven Testung, weshalb die zuletzt genannten Punkte hinsichtlich der MCI- und SCD-Gruppe in einer Querschnittsuntersuchung nicht ins Gewicht fallen. Weiterhin sprechen die signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Neuropsychologie für die Unterschiedlichkeit der drei Gruppen.

Eine weitere Limitation bezüglich der Patientenstichprobe ist das gelegentliche Fehlen einzelner neuropsychologischer Testdaten. Hinsichtlich der meisten neuropsychologischen Testverfahren traf dies jedoch lediglich auf die Daten einiger weniger Patienten zu. Einzig die Daten der *Wortflüssigkeit (S-Wörter)*, des TMT-A und TMT-B fehlten bei mehr als jeweils zehn Patienten in der Gesamtstichprobe. Ferner war der CERAD_{Ges} in seltenen Fällen nicht ermittelbar (siehe Abschnitt 2.7).

4.2.2 Anticholinerge Last und anticholinerge Skalen

Es wurden zehn validierte Skalen verwendet, um die anticholinerge Last zu messen [23, 36, 39-46]. Instrumente, die die Dosierung der Medikamente einbeziehen, wie beispielsweise der Drug Burden Index (DBI; [100]), wurden nicht genutzt, da in der Stichprobe keine Medikamentendosierungen bekannt waren. Der DBI ist ein Instrument mit dem Ziel die Effekte anticholinerges sowie sedativer Wirkstoffe zu messen, das 2007 von Hilmer *et al.* in einer

klinischen Studie konzipiert wurde [100]. Die anticholinerge Last wird im Gegensatz zu den nichtdosisbezogenen Skalen durch eine Gleichung errechnet, die die Dosierung und die Frequenz der Medikamenteneinnahme miteinbezieht [100]. Jedoch haben nichtdosisbezogene Skalen, wie im letzten Abschnitt erwähnt, gegenüber dem DBI den Vorteil, dass ihre Anwendung im Klinikalltag zeitökonomisch vorteilhafter und unkomplizierter ist [58].

Ein limitierender Faktor anticholinerg Skalen liegt darin, dass diese die anticholinerge Last als linear steigende Größe begreifen [12]. Die Wirkung der einzelnen anticholinergen Medikamente ist jedoch nicht als proportional anzusehen, wodurch ein nichtlinearer Zusammenhang wahrscheinlicher erscheint [12, 58].

Wie in vorangegangenen Abschnitten erläutert, unterscheiden sich die Skalen in ihrer Schwerpunktsetzung sowie der Anzahl der als anticholinerg klassifizierten Wirkstoffe. Ein möglicher Grund hierfür ist die länderspezifische Erstellung und Validierung der Skalen [43, 58]. So wurden die ACB, ARS, CrAS und Chews Liste in den USA entwickelt [23, 36, 45, 46], was zur Folge hatte, dass in diese Skalen Wirkstoffe integriert wurden, die nicht im europäischen Markt vorkommen. Ein Beispiel dafür ist das Antihistaminikum *Meclozin*, das unter anderem in der ARS als sehr starkes Anticholinergikum bewertet [45], in Deutschland jedoch seit 2007 nicht mehr vermarktet wird [101]. Von den insgesamt 260 in der Stichprobe eingenommenen Wirkstoffen, wurden lediglich sieben (ABC) bis 147 Wirkstoffe (ADS) in den Skalen bewertet.

4.2.3 Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe

Das Ziel des skalenübergreifenden Zählens anticholinergischer Wirkstoffe war es, die Informationen der anticholinergischen Skalen zu integrieren und dabei möglichst viele Wirkstoffe zu erfassen. Auch Dauphinot *et al.* zählten in ihrer Studie die Wirkstoffe mit anticholinergischer Wirkung auf eine skalenübergreifende Art [78]. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit verwendeten die Autoren jedoch nur fünf Skalen (ADS, ARS, ACB, Chews Liste und CrAS) [78]. Auch in einer Studie von Egberts *et al.* wurden die anticholinergischen Wirkstoffe, die in der ACB, ARS und Chews Liste inkludiert waren, gezählt [102]. Diese Zählung wurde jedoch für jede Skala einzeln durchgeführt [102]. Bostock *et al.* verwendeten eine skalenübergreifende Zählweise, die Wirkstoffe der ARS und des Drug Burden Index miteinbezog [79]. Im Unterschied dazu wurden in der vorliegenden Arbeit die anticholinergischen Wirkstoffe aus neun anticholinergischen Skalen gezählt. Wirkstoffe, die ausschließlich in der Skala von Briet *et al.* [43] vorkamen, wurden

ausgeschlossen, da diese Skala einen klaren Fokus auf die Ermittlung peripherer anticholinerges Last legt.

Ein Nachteil des skalenübergreifenden Zählens ist das Wegfallen der quantitativen Bewertung der Wirkstoffe. Die Informationen der Skalen werden zusammengefasst und simplifiziert. Gleichzeitig hat dies den Vorteil einer einfacheren und schnelleren Anwendung im klinischen Alltag. Limitierend ist die Tatsache, dass es in der Gesamtstichprobe 43 Wirkstoffe gab, die von keiner der validierten Skalen bewertet wurden. Allerdings wurde der Großteil dieser Wirkstoffe lediglich von wenigen Patienten eingenommen. Der am häufigsten eingenommene nichtklassifizierte Wirkstoff war Phenprocoumon (n=20). Aufgrund des Nebenwirkungsprofils des Wirkstoffs ist jedoch nicht zu erwarten, dass dieser anticholinerge Aktivität besitzt [103]. Weiterhin wurden 36 von 43 fehlenden Wirkstoffen von weniger als fünf und 23 Wirkstoffe von lediglich einem Patienten eingenommen (siehe Tabelle 6).

Weiterhin könnte angenommen werden, dass das Zählen der anticholinergen Wirkstoffe keine Zusatzinformation zur Betrachtung der Gesamtzahl der insgesamt eingenommenen Wirkstoffe hätte. Jedoch hatte die Anzahl der vom Patienten insgesamt eingenommenen Wirkstoffe keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Testleistung. Dies ist insofern von Bedeutung, dass eine Polypharmazie (Einnahme von fünf oder mehr Wirkstoffen) bei fast der Hälfte der Gesamtstichprobe auftrat.

4.2.4 Neuropsychologische Testverfahren

Zum Messen der kognitiven Leistung wurde die CERAD-Plus eingesetzt. Diese ist eine Erweiterung der CERAD-NP, einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie, die zahlreiche kognitive Domänen abbildet [83]. Die CERAD-NP ist ein valides Instrument zur neuropsychologischen Abklärung und Diagnose von Demenzerkrankungen [104]. Weiterhin ist mit der CERAD-NP eine gute Unterscheidung zwischen Patienten mit SCD, MCI und DAT möglich [105, 106]. Um die globale kognitive Leistung zu erfassen, wurde ein additiver Gesamtscore der CERAD-NP nach Chandler *et al.* genutzt [88]. Der CERAD_{Ges} stellt eine valide Möglichkeit dar, die globale Kognition, die in der CERAD-Plus erfasst wird, innerhalb einer Punktzahl darzustellen. So hat sich gezeigt, dass sich mit dem CERAD-Gesamtscore besser als mit dem *Mini-Mental-Status-Test* (MMST) zwischen gesunden Probanden und Patienten mit einer leichten kognitiven Störung unterscheiden lässt [107]. Jedoch ist nicht jeder Einzeltest der

CERAD-Plus im Gesamtscore inkludiert. So sind die Testverfahren, welche der CERAD-NP durch von Schmid *et al.* hinzugefügt wurden (*Wortflüssigkeit (S-Wörter)*, *Trail Making Test A*, *Trail Making Test B*; [83]) nicht im CERAD_{Ges} enthalten [88]. Weiterhin werden im Gesamtscore nach Chandler *et al.* weder die Aufgabe *Figuren Abrufen* noch der MMST berücksichtigt [88]. Jedoch sind durch die Inklusion der Testaufgabe *Fluency (Tiere)* sowie der Wortlisten-Aufgaben (*Wortliste Lernen*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Wiedererkennen*) die trennschärfsten Verfahren der Testbatterie im Gesamtscore enthalten [104, 108]. Zugleich sind dies Testverfahren, die mit Ausnahme von Einzelfällen für die gesamte Stichprobe vorlagen.

4.2.5 Statistische Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Vielzahl kognitiver Endpunkte und anticholinerger Skalen untersucht. Dies bringt das statistische Problem des multiplen Testens mit sich [109]. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, einen Fehler erster Art zu begehen [110]. Es gibt verschiedene Korrekturmöglichkeiten, um dieser sogenannten Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken [109]. Jedoch steigt durch derartige Korrekturen wiederum die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers zweiter Art - also der Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese anzunehmen, obwohl die Alternative korrekt wäre [111]. Im konkreten Fall der vorliegenden Arbeit bestünde durch eine Korrektur des Alphafehlers eine hohe Wahrscheinlichkeit, potenzielle Zusammenhänge zwischen anticholinerger Last und kognitiven Testleistungen zu übersehen. Deshalb wurde bewusst darauf verzichtet. Weiterhin wurden die zehn in der vorliegenden Arbeit verwendeten anticholinerger Skalen in vorherigen Studien noch nicht in Kombination mit den kognitiven Testverfahren der CERAD-Plus untersucht, weshalb die vorliegende Arbeit den Charakter einer Pilotstudie besitzt.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie kritisch diskutiert und mit den Befunden in der Literatur verglichen.

4.3.1 Durchschnittliche anticholinerge Last und anticholinerg exponierte Patienten

Die durchschnittliche anticholinerge Last, die durch die validierten Skalen gemessen wurde, ist als gering einzuordnen. In einer Studie von Cossette *et al.* aus dem Jahr 2017 war die durchschnittliche

Last der Stichprobe ebenfalls gering (Durchschnittsscore < 1) ausgeprägt, wenngleich hier lediglich die ACB zur Messung genutzt wurde [112]. Dauphinot *et al.* beobachteten 2017 in ihrer Studie ebenfalls niedrige Durchschnittswerte der anticholinergen Last, gemessen durch fünf Skalen (ADS, ARS, ACB, Chews Liste, CrAS) [78].

In der vorliegenden Arbeit war die Prävalenz der Nutzung anticholinergischer Wirkstoffe dagegen hoch. So klassifizierten sechs der zehn Skalen mehr als 20%, die AAW über 50% der Stichprobe als anticholinerg exponierte Patienten. Der Befund einer hohen Prävalenz anticholinergischer Exposition findet sich ebenfalls in der Literatur [28, 113] und verdeutlicht ein weiteres Mal den Stellenwert der Problematik anticholinergischer Last bei älteren Patienten.

Weiterhin ließ sich eine große Spannbreite der Klassifizierung anticholinerg exponierter Patienten zwischen den unterschiedlichen Skalen beobachten, was die Unterschiedlichkeit der Skalen demonstriert. Ähnliche Ergebnisse wurden ebenfalls in anderen Studien beobachtet: So reichte die Häufigkeit anticholinerg exponierter Patienten in einer Studie von Mayer *et al.* aus dem Jahr 2017, in der neun Skalen verglichen wurden, von 9 % (ABC) bis 31% (ACB) [60]. Die Studie von Dauphinot *et al.* aus dem Jahr 2017 zeigte ein ähnliches Ergebnis mit einer Spannweite von 17,12% (ARS) bis 39,75% (ACB) der Häufigkeit anticholinerg exponierter Patienten [78].

4.3.2 Einfluss anticholinergischer Last auf die globale kognitive Leistung

Ein statistisch signifikanter Einfluss auf die Testleistung des CERAD_{Ges} und damit auf die globale kognitive Leistung war mittels der verwendeten validierten Skalen nicht erkennbar. Dieses Ergebnis deckt sich teilweise mit anderen Studien, die ebenfalls keine Assoziation zwischen der anticholinergen Last, jeweils gemessen durch die ARS [79] und ADS [114], sowie der kognitiven Leistung zeigten. Auch in der Studie von Dauphinot *et al.*, in der die anticholinerge Last mittels ADS, ARS, ACB, Chews Liste und CrAS gemessen wurde, war lediglich der Zusammenhang zwischen der, durch die CrAS gemessenen Last, und der kognitiven Leistung signifikant [78]. Damit bestätigt sich die Schlussfolgerung von Welsh *et al.*, dass der Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last und kognitiver Leistung nicht derart bewiesen sei, wie andere Autoren suggerierten [49].

Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis ist die im Allgemeinen niedrig ausgeprägte durchschnittliche anticholinerge Last der Stichprobe. Es ist denkbar, dass die durchschnittliche Last der Patienten zu gering war, als dass eine Assoziation zur kognitiven Leistung sichtbar würde.

Jedoch war in der Studie von Dauphinot *et al.* die Durchschnittslast, gemessen durch fünf Skalen, ebenfalls gering ausgeprägt - trotzdem war ein signifikanter Zusammenhang zwischen der durch die CrAS gemessenen Last und der kognitiven Leistung erkennbar [78]. In letztgenannter Studie war jedoch keine Altersbegrenzung festgelegt. Außerdem wurden, in Abgrenzung zur vorliegenden Arbeit, Patienten mit strukturellen neurologischen Erkrankungen in der Stichprobe belassen [78].

Ein weiterer Grund für die fehlende Assoziation zwischen der, durch die Skalen gemessenen Last, und der kognitiven Leistung könnte im Design der vorliegenden Arbeit liegen. So waren, wie im Abschnitt 4.2.1 angesprochen, keine Informationen über die Dauer der Medikation und die Dosierungen der Medikamente vorhanden. Neben stichprobenspezifischen Gründen ist auch die Messweise der Skalen eine denkbare Möglichkeit für dieses Ergebnis. In der Funktionsweise der anticholinergen Skalen wird angenommen, dass die anticholinerge Last eine linear steigende Größe sei [25, 58]. Jedoch sei es unwahrscheinlich, dass die anticholinerge Aktivität verschiedener Medikamente im Sinne eines 0:1:2:3-Verhältnisses verlaufe [12, 57]. Ein weiterer Faktor, der zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit beigetragen haben könnte, ist die Tatsache, dass viele Skalen (z.B. ADS, ARS, CrAS) für den Arzneimittelmarkt der USA konzipiert worden sind und damit nicht den Gebrauch von anticholinergen Medikamenten in Deutschland widerspiegeln (siehe Abschnitt 4.2.2).

Der zweite Teil des Ergebnisses der vorliegenden Arbeit war, dass lediglich die Anzahl der anticholinergen Wirkstoffe einen signifikanten, schwach ausgeprägten Einfluss auf den CERAD_{Ges} zeigte. Auch in einer Studie von Mayer *et al.*, in der die Auswirkung der anticholinergen Last, gemessen durch neun Skalen auf den MMST untersucht wurde, war der Einfluss der anticholinergen Last gering ausgeprägt [60].

In der Studie von Dauphinot *et al.* wurde, ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, ein signifikanter Zusammenhang zwischen der skalenübergreifenden Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe (gemessen durch ADS, ARS, ACB, Chews Liste und CrAS) und der kognitiven Leistung, gemessen durch den MMST, gezeigt [78]. Auch Egberts *et al.* zählten in ihrer Studie die anticholinergen Wirkstoffe, was jedoch für jede von drei Skalen (ACB, ARS und Chews Liste) einzeln durchgeführt wurde [102]. Die Autoren beobachteten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe (klassifiziert durch die ARS) und dem Auftreten eines Delirs [102].

In einer Studie von Bostock *et al.* wurden ebenfalls die anticholinergen Wirkstoffe gezählt. Dies geschah skalenübergreifend über die ARS und den DBI [79]. Es wurde im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit keine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl anticholinergere Wirkstoffe und der kognitiven Leistung beobachtet [79]. Diese Diskrepanz könnte darin begründet sein, dass die Autoren lediglich die Informationen aus zwei anticholinergen Skalen zum Zählen der anticholinergen Wirkstoffe verwendeten.

4.3.3 Anzahl anticholinergere Wirkstoffe und Einzeltestleistungen

Eine größere Anzahl anticholinergere Wirkstoffe war mit signifikant geringeren Testwerten in den Aufgaben *Wortflüssigkeit (Tiere)*, *Wortliste Abrufen*, *Wortliste Abrufen Savings* und *Wortliste Wiedererkennen* assoziiert. Nach einer Adjustierung für demographische Kofaktoren waren die Zusammenhänge zwischen der AAW und den Ergebnissen der Aufgaben *Wortflüssigkeit (Tiere)* und *Wortliste Abrufen Savings* signifikant. Die Aufgabe *Wortflüssigkeit (Tiere)* spiegelt vor allem die kognitiven Domänen der Exekutivfunktion, Sprachproduktion und des semantischen Gedächtnisses wider [69, 84]. Die Aufgabe *Wortliste Abrufen Savings* ist wiederum ein Prädiktor für das verbale episodische Gedächtnis [69, 82]. Dies steht im Einklang mit Theorien, dass das anticholinerge Transmittersystem vor allem mit dem Lernen und der Gedächtnisbildung zusammenhänge [17, 20]. Weiterhin haben die Aufgabe *Wortflüssigkeit (Tiere)* und die Wortlistenaufgaben eine besondere prädiktive Bedeutung für die Demenzdiagnostik [104].

Wie in der Einleitung erläutert, ist der Literaturstand zur Auswirkung anticholinergere Last auf spezielle kognitive Domänen äußerst divergent. So gibt es Studien, in denen ein Zusammenhang zwischen der anticholinergere Last und vergleichbaren Domänen wie in der vorliegenden Arbeit, beispielsweise dem Gedächtnis [46] und der Exekutivfunktion [63] gezeigt wurde. Ebenso finden sich Studien, in denen kein signifikanter Zusammenhang zwischen anticholinergere Last und dem Gedächtnis gezeigt wurde [44, 115]. Dies demonstriert die Notwendigkeit der weiteren Untersuchung der Auswirkung anticholinergere Last auf spezielle kognitive Domänen.

4.4 Fazit und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnten eine hohe Prävalenz von Polypharmazie und eine große Häufigkeit anticholinerg exponierter Patienten beobachtet werden, was deckungsgleich zu Literaturbefunden ist. Dieses Ergebnis belegt die Bedeutung einer rationalen Verschreibung von

Medikamenten in einer alternden Gesellschaft. Die große Spannweite der Häufigkeiten anticholinerg exponierter Patienten, die durch die Skalen erfasst werden, spiegelt die Heterogenität der anticholinergen Skalen wider, über die in der Literatur Konsens herrscht. Es scheint, als erfassten verschiedene anticholinerge Skalen unterschiedliche Endpunkte besser als andere [60]. Aufgrund dessen erscheint es wichtig, diese, für bestimmte Skalen passenden Endpunkte, durch weitere Forschung herauszuarbeiten. Weiterhin bieten die anticholinergen Skalen für das Klinikpersonal keine Alternativen im Falle des Absetzens eines anticholinergen Medikamentes [58]. Es bestünde die Möglichkeit, nach einer Evaluation der anticholinergen Last eines Patienten den Empfehlungen der PRISCUS-Liste zu folgen, welche Alternativen zu anticholinerg wirksamen Medikamenten nennt [116].

Anhand der Tatsache, dass lediglich mittels der AAW eine Assoziation zwischen anticholinergischer Last und kognitiver Leistung gezeigt werden konnte, ließe sich die Hypothese aufstellen, dass ein skalenübergreifendes Zählen anticholinergischer Wirkstoffe sinnvoller wäre als eine Bewertung mittels validierter anticholinergischer Skalen. Dies ist jedoch im Kontext der Limitationen der vorliegenden Arbeit und ihrer Methoden zu sehen. Aufgrund dessen sind prospektive, longitudinale und gerichtete Studien notwendig, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu validieren. Weiterhin ist es wichtig, die Ergebnisse im Rahmen der divergenten Literatur zu betrachten, die zum Zusammenhang zwischen anticholinergischer Last und Kognition besteht.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl anticholinergischer Wirkstoffe und verschiedenen kognitiven Domänen aufgezeigt. Dies gilt für Exekutivfunktion, Wortflüssigkeit und Gedächtnis. Auch diese Assoziationen zwischen der anticholinergen Last und einzelnen kognitiven Domänen müssten detaillierter und systematischer in weiteren Studien untersucht werden.

Eine potenzielle Verbesserung der skalenübergreifenden Zählweise bestünde im Einschluss von Wirkstoffen, die noch nicht in anticholinergen Skalen klassifiziert wurden. Eine Datenbankstudie von Nevado-Holgado *et al.* aus dem Jahr 2016 untersuchte den statistischen Zusammenhang zwischen 368 Wirkstoffen und kognitiver Leistung an 502.647 Patienten [117]. So gibt es Wirkstoffe, zwischen denen in letztgenannter Studie ein Zusammenhang zu einer geringeren kognitiven Leistung bestand, die jedoch in den meisten anticholinergen Skalen nicht klassifiziert wurden. Es zeigte sich beispielsweise ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme des Antiepileptikums *Topiramate* und einer geringeren kognitiven Leistung [117]. Jedoch wird *Topiramate* in der ADS als Wirkstoff ohne bekannte anticholinerge Aktivität klassifiziert [40], in

Chews Liste als Wirkstoff mit keiner oder geringer anticholinerger Aktivität gelistet [36] und in den anderen Skalen nicht bewertet.

Abschließend lässt sich sagen, dass der Umgang mit anticholinergen Medikamentennebenwirkungen in den kommenden Jahren und Jahrzehnten durch den demographischen Wandel immer wichtiger werden wird. Ferner bleibt fraglich, ob die validierten anticholinergen Skalen eine passende Methode darstellen, um anticholinerge Last adäquat abzubilden.

5 Anhang

5.1 Deskriptive Statistik

Prüfung der Normalverteilung

Da für keinen der in Tabelle 15 aufgeführten Parameter eine Normalverteilung gegeben war, wurde auf Levene-Tests zur Prüfung der Varianzhomogenität der Gruppen verzichtet.

Tabelle 15 - Kolmogorov-Smirnov-Test in der Gesamtstichprobe

Parameter	Teststatistik	p-Wert
Alter	0,105	<0,001
Bildung	0,130	<0,001
CCI _m	0,228	<0,001
Anzahl der Wirkstoffe	0,100	<0,001
CERAD _{Ges}	0,078	<0,001
Wortflüssigkeit (Tiere)	0,060	0,006
Wortflüssigkeit (S-Wörter)	0,062	0,012
BNT-15	0,264	<0,001
MMST	0,194	<0,001
Wortliste Lernen	0,069	0,001
Wortliste Abrufen	0,101	<0,001
Wortliste Abrufen Savings	0,101	<0,001
Wortliste Wiedererkennen	0,243	<0,001
Figuren Abzeichnen	0,205	<0,001
Figuren Abrufen	0,135	<0,001
TMT-A	0,171	<0,001
TMT-B	0,139	<0,001
ABC	0,535	<0,001
ADS	0,438	<0,001
ARS	0,491	<0,001
Chews Liste	0,471	<0,001
CrAS	0,390	<0,001
ACB	0,399	<0,001
AAS	0,491	<0,001
ALS	0,403	<0,001
Duráns Liste	0,450	<0,001
AIS	0,291	<0,001
AAW	0,278	<0,001

Unterschiedsprüfung zwischen den Diagnosegruppen

Tabelle 16 - Unterschiedsprüfung demographischer Parameter (metrische Variablen)

Parameter	Globaltest ¹		Paarweiser Test ²	
	Prüfgrößen	p-Wert	Diagnosegruppen ³	p-Wert
Alter	$\chi^2(2)=5,707$	0,058	nicht durchgeführt	
Bildung	$\chi^2(2)=11,635$	0,003	SCD, MCI	0,332
			SCD, DAT	0,001
			MCI, DAT	0,013
Anzahl der Wirkstoffe	$\chi^2(2)=4,452$	0,108	nicht durchgeführt	
CCI _m	$\chi^2(2)=36,596$	<0,001	SCD, MCI	0,808
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
CCI _m ohne Demenz	$\chi^2(2)=0,159$	0,924	nicht durchgeführt	

¹Kruskal-Wallis-Test

²Mann-Whitney-U-Tests

³Subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

Tabelle 17 - Unterschiedsprüfung demographischer Parameter (nominalskalierte Variablen)

Parameter	Globaltest ¹		Paarweiser Test ²	
	Prüfgrößen	p-Wert	Diagnosegruppen ³	p-Wert
Polypharmazie	$\chi^2(2)=1,990$	0,370	nicht durchgeführt	
Geschlecht	$\chi^2(2)=5,376$	0,068	nicht durchgeführt	
Neuropsychiatrische Vorerkrankungen	$\chi^2(2)=11,443$	0,003	SCD, MCI	0,476
			SCD, DAT	0,019
			MCI, DAT	0,001

¹Chi-Quadrat-Test

²Exakter Fischer-Test

³Subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

Tabelle 18 - Unterschiedsprüfung neuropsychologischer Parameter

Parameter	Globaltest ¹		Paarweiser Test ²	
	Prüfgrößen	p-Wert	Diagnosegruppen ³	p-Wert
CERAD-Gesamtscore	$\chi^2(2)=190,004$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Wortflüssigkeit (Tiere)	$\chi^2(2)=116,181$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Wortflüssigkeit (S-Wörter)	$\chi^2(2)=25,670$	<0,001	SCD, MCI	0,013
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	0,006
BNT-15 ⁴	$\chi^2(2)=57,448$	<0,001	SCD, MCI	0,003
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
MMST	$\chi^2(2)=142,371$	<0,001	SCD, MCI	0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Wortliste Lernen	$\chi^2(2)=144,526$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Wortliste Abrufen	$\chi^2(2)=192,884$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Wortliste Savings	$\chi^2(2)=156,393$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Wortliste Wiedererkennen	$\chi^2(2)=137,392$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001

¹Kruskal-Wallis-Test²Mann-Whitney-U-Tests³Subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)⁴Modifizierter Boston Naming Test

Tabelle 18 - Unterschiedsprüfung neuropsychologischer Parameter (Fortsetzung)

Parameter	Globaltest ¹		Paarweiser Test ²	
	Prüfgrößen	p-Wert	Diagnosegruppen ³	p-Wert
Figuren Abzeichnen	$\chi^2(2)=22,150$	<0,001	SCD, MCI	0,295
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
Figuren Abrufen	$\chi^2(2)=157,555$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
TMT-A	$\chi^2(2)=46,477$	<0,001	SCD, MCI	0,004
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001
TMT-B	$\chi^2(2)=75,457$	<0,001	SCD, MCI	<0,001
			SCD, DAT	<0,001
			MCI, DAT	<0,001

¹Kruskal-Wallis-Test²Mann-Whitney-U-Tests³Subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)**Tabelle 19 - Unterschiedsprüfung anticholinergischer Last**

Parameter	Globaltest ¹		Paarweiser Test ²	
	Prüfgrößen	p-Wert	Diagnosegruppen ³	p-Wert
ABC	$\chi^2(2)=0,395$	0,821	nicht durchgeführt	
ADS	$\chi^2(2)=2,192$	0,334	nicht durchgeführt	
ARS	$\chi^2(2)=0,218$	0,897	nicht durchgeführt	
Chews Liste	$\chi^2(2)=1,080$	0,583	nicht durchgeführt	
CrAS	$\chi^2(2)=5,044$	0,080	nicht durchgeführt	
ACB	$\chi^2(2)=1,810$	0,405	nicht durchgeführt	
AAS	$\chi^2(2)=0,837$	0,658	nicht durchgeführt	
ALS	$\chi^2(2)=0,685$	0,710	nicht durchgeführt	
Duráns Liste	$\chi^2(2)=0,193$	0,895	nicht durchgeführt	
AIS	$\chi^2(2)=1,537$	0,464	nicht durchgeführt	
AAW	$\chi^2(2)=1,222$	0,543	nicht durchgeführt	

¹Kruskal-Wallis-Tests²Mann-Whitney-U-Tests³Subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

Tabelle 20 - Unterschiedsprüfung anticholinerg exponierter Patienten

Parameter	Globaltest ¹		Paarweiser Test ²	
	Prüfgrößen	p-Wert	Diagnosegruppen ³	p-Wert
ABC	$\chi^2(2)=0,372$	0,830	nicht durchgeführt	
ADS	$\chi^2(2)=2,297$	0,317	nicht durchgeführt	
ARS	$\chi^2(2)=0,294$	0,863	nicht durchgeführt	
Chews Liste	$\chi^2(2)=1,213$	0,545	nicht durchgeführt	
CrAS	$\chi^2(2)=5,221$	0,073	nicht durchgeführt	
ACB	$\chi^2(2)=1,414$	0,493	nicht durchgeführt	
AAS	$\chi^2(2)=1,133$	0,568	nicht durchgeführt	
ALS	$\chi^2(2)=0,341$	0,843	nicht durchgeführt	
Duráns Liste	$\chi^2(2)=0,342$	0,843	nicht durchgeführt	
AIS	$\chi^2(2)=0,759$	0,684	nicht durchgeführt	
AAW	$\chi^2(2)=0,821$	0,663	nicht durchgeführt	

¹Kruskal-Wallis-Tests

²Mann-Whitney-U-Tests

³Subjektive kognitive Störung (SCD), leichte kognitive Störung (MCI), Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT)

5.2 Voraussetzungsprüfung für die Regressionsanalyse

Für sämtliche Regressionen wurde vor der Analyse mittels Varianzinflationsfaktoren (VIF) auf das Vorliegen von Multikollinearität getestet. Zur besseren Übersichtlichkeit wurde auf die Darstellung der Ergebnisse dieser Testungen verzichtet. Für alle Regressionen war aufgrund der VIF das Vorliegen von Multikollinearität unwahrscheinlich.

Tabelle 21 - Einfluss demographischer Parameter, sowie der anticholinergen Last und der Diagnosegruppe auf die Ergebnisse des CERAD_{Ges}: statistische Voraussetzungen

Regression ¹ unabhängige Variablen	Voraussetzungen		
	Unabhängigkeit der Residuen ²	Normalverteilung der Residuen ³ p-Wert	Homoskedastizität der Residuen ⁴ p-Wert
demographische Parameter ⁵	2,009	0,200	< 0,001
ABC ⁶	2,014	0,008	0,001
ADS ⁶	2,014	0,012	0,001
ARS ⁶	2,015	0,007	0,001
Chews Liste ⁶	2,012	0,013	0,001
CrAS ⁶	2,019	0,043	0,001
ACB ⁶	2,017	0,034	0,001
AAS ⁶	2,012	0,012	0,001
ALS ⁶	2,014	0,083	0,001
Duráns Liste ⁶	2,014	0,013	0,001
AIS ⁶	2,014	0,200	0,001
AAW ⁶	1,996	0,200	< 0,001

¹Zielvariable: CERAD_{Ges}

²Durbin-Watson-Statistik

³Kolmogorov-Smirnov-Test

⁴Breusch-Pagan-Test

⁵Alter, Bildung, CCI_m, Geschlecht, neuropsychiatrische Vorerkrankungen, Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe (SCD, MCI, DAT)

⁶Zusätzliche unabhängige Variable: Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe (SCD, MCI und DAT)

Tabelle 22 - Einfluss der anticholinergen Last, Diagnosegruppe und demographischen Parameter auf die Ergebnisse des CERAD_{Ges}: statistische Voraussetzungen

Regression ¹ unabhängige Variablen	Voraussetzungen		
	Unabhängigkeit der Residuen ²	Normalverteilung der Residuen ³ p-Wert	Homoskedastizität der Residuen ⁴ p-Wert
ABC ⁵	1,981	0,028	<0,001
ADS ⁵	1,969	0,061	<0,001
ARS ⁵	1,967	0,051	<0,001
Chews Liste ⁵	1,962	0,053	<0,001
CrAS ⁵	1,966	0,050	<0,001
ACB ⁵	1,965	0,034	<0,001
AAS ⁵	1,969	0,053	<0,001
ALS ⁵	1,960	0,050	<0,001
Duráns Liste ⁵	1,963	0,064	<0,001
AIS ⁵	1,963	0,029	<0,001
AAW ⁵	1,947	0,014	<0,001

¹Zielvariable: CERAD_{Ges}²Durbin-Watson-Statistik³Kolmogorov-Smirnov-Test⁴Breusch-Pagan-Test⁵Zusätzliche unabhängige Variablen waren: Alter, Bildungsniveau und Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe (SCD, MCI, DAT)**Tabelle 23 - Einfluss der AAW und Diagnosegruppe auf Einzeltestergebnisse: statistische Voraussetzungen**

Regression ¹ Zielvariable	Voraussetzungen		
	Unabhängigkeit der Residuen ²	Normalverteilung der Residuen ³ p-Wert	Homoskedastizität der Residuen ⁴ p-Wert
WF-Tiere	2,033	<0,001	0,367
WF-S-Wörter	2,193	0,200	0,918
BNT-15	2,109	<0,001	<0,001
MMST	1,957	<0,001	<0,001
WL-Lernen	1,859	<0,001	0,317
WL-Abrufen	1,905	0,007	0,651
WL-Abrufen Savings	1,898	0,071	<0,001
WL-Wiedererkennen	2,114	<0,001	<0,001
F-Abzeichnen	2,132	<0,001	<0,001
F-Abrufen	2,100	0,066	0,007
TMT-A	2,000	<0,001	<0,001
TMT-B	1,917	<0,001	<0,001

¹unabhängige Variablen AAW und Diagnosegruppe (SCD, MCI und DAT)²Durbin-Watson-Statistik³Kolmogorov-Smirnov-Test⁴Breusch-Pagan-Test

Tabelle 24 - Einfluss demographischer Parameter auf Einzeltestergebnisse: statistische Voraussetzungen

Regression ¹ Zielvariable	Voraussetzungen		
	Unabhängigkeit der Residuen ²	Normalverteilung der Residuen ³ p-Wert	Homoskedastizität der Residuen ⁴ p-Wert
WF-Tiere	2,072	0,012	0,382
WF-S-Wörter	2,308	0,200	0,608
BNT-15	2,126	<0,001	<0,001
MMST	1,948	<0,001	<0,001
WL-Lernen	1,813	0,200	0,360
WL-Abrufen	1,872	0,200	0,317
WL-Abrufen Savings	1,878	0,091	<0,001
WL-Wiedererkennen	2,101	<0,001	<0,001
F-Abzeichnen	2,109	<0,001	<0,001
F-Abrufen	2,145	0,200	0,100
TMT-A	1,993	<0,001	<0,001
TMT-B	1,956	<0,001	<0,001

¹unabhängige Variablen: demographische Parameter²Durbin-Watson-Statistik³Kolmogorov-Smirnov-Test⁴Breusch-Pagan-Test**Tabelle 25 - Einfluss der AAW und demographischer Parameter auf Einzeltestergebnisse der CERAD-Plus: statistische Voraussetzungen**

Regression ¹ Zielvariable	Voraussetzungen		
	Unabhängigkeit der Residuen ²	Normalverteilung der Residuen ³ p-Wert	Homoskedastizität der Residuen ⁴ p-Wert
WF-Tiere	2,039	0,004	0,334
WF-S-Wörter	2,228	0,200	0,523
BNT-15	2,070	<0,001	<0,001
MMST	1,958	<0,001	<0,001
WL-Lernen	1,818	0,200	0,294
WL-Abrufen	1,856	0,200	0,908
WL-S-Wörter	1,881	0,027	<0,001
WL-Wiedererkennen	2,060	<0,001	<0,001
F-Abzeichnen	2,086	<0,001	0,001
F-Abrufen	2,099	0,200	0,029
TMT-A	2,005	<0,001	<0,001
TMT-B	1,943	<0,001	<0,001

¹unabhängige Variablen: AAW und weitere demographische Parameter (siehe Tabelle 12)²Durbin-Watson-Statistik³Kolmogorov-Smirnov-Test⁴Breusch-Pagan-Test

Literaturverzeichnis

1. Eurostat. Population structure and ageing. 2019. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing#The_share_of_elderly_people_continues_to_increase. [20.07.2019].
2. United Nations – Department of Economic and Social Affairs. Population Division (2019): World Population Prospects: The 2019 Revision. 2019. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf. [20.07.2019].
3. Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. 2019. Available from: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>. [20.07.2019].
4. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2010;53(5):417-26.
5. Kristensen RU, Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Wimberley T, Waldemar G. Changes in the Prevalence of Polypharmacy in People with and without Dementia from 2000 to 2014: A Nationwide Study. Journal of Alzheimer's Disease. 2019(Preprint):1-12.
6. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. BMC geriatrics. 2017;17(1):230.
7. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995–2010. BMC medicine. 2015;13(1):74.
8. Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2010;19(9):901-10.
9. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations – the elderly. British journal of clinical pharmacology. 2015;80(4):796-807.
10. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Expert opinion on drug safety. 2014;13(1):57-65.
11. Akazawa M, Imai H, Igarashi A, Tsutani K. Potentially inappropriate medication use in elderly Japanese patients. The American journal of geriatric pharmacotherapy. 2010;8(2):146-60.
12. Nishtala PS, Salahudeen MS, Hilmer SN. Anticholinergics: theoretical and clinical overview. Expert opinion on drug safety. 2016;15(6):753-68.

13. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs & aging*. 1993;3(4):335-48.
14. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert opinion on drug safety*. 2011;10(5):751-65.
15. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, P. R. m-Cholinrezeptor-Antagonisten (Parasympatholytika, neurotrope Spasmolytika). In: *Arzneimittelwirkungen (10 Aufl)*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013:337-41.
16. Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacological reviews*. 1998;50(2):279-90.
17. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, De Groat WC, Fryer AD, Kay G, Laties A, Nathanson NM, Pasricha PJ. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *British journal of pharmacology*. 2006;148(5):565-78.
18. Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Progress in Brain Research*. 145: Elsevier; 2004:59-66.
19. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2000;93(9):457-62.
20. Hasselmo ME. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current opinion in neurobiology*. 2006;16(6):710-5.
21. Lieberman III JA. Managing anticholinergic side effects. Primary care companion to the *Journal of clinical psychiatry*. 2004;6(suppl 2):20.
22. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11-4.
23. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-20.
24. Saxena S, Lawley D. Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgraduate medical journal*. 2009;85(1006):405-13.
25. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014;114(2):151-9.
26. Popescu BO, Toescu EC, Popescu LM, Bajenaru O, Muresanu DF, Schultzberg M, Bogdanovic N. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *Journal of the neurological sciences*. 2009;283(1-2):99-106.

27. Peters NL. Snipping the thread of life: antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Archives of internal medicine*. 1989;149(11):2414-20.
28. Lopez-Matons N, Conill Badell D, Obrero Cusido G, Gil Saladie D, Padros Selma J, Martin-Lopez A. Anticholinergic drugs and cognitive impairment in the elderly. *Medicina clinica*. 2018;151(4):141-4.
29. Rudd KM, Raehl CL, Bond C, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2005;25(11):1592-601.
30. Tune L, Coyle JT. Serum levels of anticholinergic drugs in treatment of acute extrapyramidal side effects. *Archives of general psychiatry*. 1980;37(3):293-7.
31. Cox EA, Kwatra SG, Shetty S, Kwatra MM. Flaws in the serum anticholinergic activity assay: implications for the study of delirium. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(9):1707-8.
32. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Archives of general psychiatry*. 2003;60(2):198-203.
33. Lampela P, Lavikainen P, Garcia-Horsman JA, Bell JS, Huupponen R, Hartikainen S. Anticholinergic drug use, serum anticholinergic activity, and adverse drug events among older people: a population-based study. *Drugs & aging*. 2013;30(5):321-30.
34. Thomas C, Hestermann U, Kopitz J, Plaschke K, Oster P, Driessen M, Mundt C, Weisbrod M. Serum anticholinergic activity and cerebral cholinergic dysfunction: an EEG study in frail elderly with and without delirium. *BMC neuroscience*. 2008;9:86.
35. Tune L, Carr S, Hoag E, Cooper T. Anticholinergic effects of drugs commonly prescribed for the elderly: potential means for assessing risk of delirium. *The American journal of psychiatry*. 1992;149(10):1393-4.
36. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(7):1333-41.
37. Snyder SH, Yamamura HI. Antidepressants and the Muscarinic Acetylcholine Receptor. *JAMA Psychiatry*. 1977;34(2):236-9.
38. Richelson E, Nelson A. Antagonism by antidepressants of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1984;230(1):94-102.

39. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2006;332(7539):455-9.
40. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *Journal of clinical pharmacology*. 2006;46(12):1481-6.
41. Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(7):1485-96.
42. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(2):160-5.
43. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, Corneloup M, Vaillau JL. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie*. 2017;72(4):427-37.
44. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, Hilmer S, Lautenschlager NT, Maruff P, Masters CL, Martins RN, Rowe C, Szoeki C, Ellis KA. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2011;31(3):173-8.
45. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Archives of internal medicine*. 2008;168(5):508-13.
46. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(12):2203-10.
47. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, P. R. Herzrhythmusstörungen und Antiarrhythmika. In: *Arzneimittelwirkungen (10 Aufl)*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013:552-60.
48. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Menzel S, P. R. Opioid-Analgetika. In: *Arzneimittelwirkungen (10 Aufl)*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2013:218-28.
49. Welsh TJ, van der Wardt V, Ojo G, Gordon AL, Gladman JRF. Anticholinergic Drug Burden Tools/Scales and Adverse Outcomes in Different Clinical Settings: A Systematic Review of Reviews. *Drugs & aging*. 2018;35(6):523-38.
50. Naples JG, Marcum ZA, Perera S, Gray SL, Newman AB, Simonsick EM, Yaffe K, Shorr RI, Hanlon JT. Concordance Between Anticholinergic Burden Scales. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(10):2120-4.

51. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2013;13(1):17-24.
52. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, Schubert CC, Munger S, Fick D, Miller D, Gulati R. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clinical interventions in aging*. 2009;4:225-33.
53. Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M. Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2009;30(2):87-92.
54. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80(2):209-20.
55. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, Ancelin ML. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Archives of internal medicine*. 2009;169(14):1317-24.
56. Coupland CAC, Hill T, Dening T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *Anticholinergic Drug Exposure and the Risk of Dementia*. *JAMA internal medicine*. 2019;179(8):1084-93.
57. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC geriatrics*. 2015;15:31.
58. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs & aging*. 2015;32(10):835-48.
59. Pfistermeister B, Tumena T, Gassmann KG, Maas R, Fromm MF. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. *PloS one*. 2017;12(2):e0171353.
60. Mayer T, Meid AD, Saum KU, Brenner H, Schottker B, Seidling HM, Haefeli WE. Comparison of Nine Instruments to Calculate Anticholinergic Load in a Large Cohort of Older Outpatients: Association with Cognitive and Functional Decline, Falls, and Use of Laxatives. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2017;25(5):531-40.
61. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in

the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(8):1477-83.

62. Wu YH, Wang CJ, Hung CH, Chen LY, Lin MH, Wang PN, Chen LK. Association between using medications with anticholinergic properties and short-term cognitive decline among older men: A retrospective cohort study in Taiwan. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17 Suppl 1:57-64.

63. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, Gao S, Boustani M, Crane PK, Petersen RC, Jack CR, Jagust WJ, Aisen PS, Weiner MW, Saykin AJ. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA neurology*. 2016;73(6):721-32.

64. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2013;68(3):271-8.

65. Yeh YC, Liu CL, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Potential benefits of reducing medication-related anticholinergic burden for demented older adults: a prospective cohort study. *Geriatrics & gerontology international*. 2013;13(3):694-700.

66. Aarts S, van den Akker M, Tan FES, Verhey FRJ, Metsemakers JFM, van Boxtel MPJ. Influence of multimorbidity on cognition in a normal aging population: a 12-year follow-up in the Maastricht Aging Study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2011;26(10):1046-53.

67. Wilson RS, Beckett LA, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Terminal decline in cognitive function. *Neurology*. 2003;60(11):1782-7.

68. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, Garcia-Eulate MR, Arbizu J, Riverol M. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia*. 2018;33(4):244-53.

69. Memory Clinic Basel (Hrsg.). CERAD-Plus: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. Basel:2005.

70. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Ch  telat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(6):844-52.

71. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):439-51.

72. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*. 2014;275(3):214-28.
73. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183-94.
74. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H, Cummings JL, de Leon M, Feldman H, Ganguli M, Hampel H, Scheltens P, Tierney MC, Whitehouse P, Winblad B. Mild cognitive impairment. *The Lancet*. 2006;367(9518):1262-70.
75. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9533):387-403.
76. Förstl H, Kurz A, Hartmann T. Alzheimer-Demenz. In: Förstl H, editor. *Demenzen in Theorie und Praxis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011:47-72.
77. Peña-Casanova J, Sánchez-Benavides G, de Sola S, Manero-Borrás RM, Casals-Coll M. Neuropsychology of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*. 2012;43(8):686-93.
78. Dauphinot V, Mouchoux C, Veillard S, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P. Anticholinergic drugs and functional, cognitive impairment and behavioral disturbances in patients from a memory clinic with subjective cognitive decline or neurocognitive disorders. *Alzheimer's research & therapy*. 2017;9(1):58.
79. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Therapeutic advances in drug safety*. 2013;4(6):235-45.
80. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(7):701-20.
81. Pagoria D, O'Connor RC, Guralnick ML. Antimuscarinic drugs: review of the cognitive impact when used to treat overactive bladder in elderly patients. *Current urology reports*. 2011;12(5):351-7.
82. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery. *Neurology*. 1994;44(4):609.
83. Schmid NS, Ehrensperger MM, Berres M, Beck IR, Monsch AU. The Extension of the German CERAD Neuropsychological Assessment Battery with Tests Assessing Subcortical, Executive and Frontal Functions Improves Accuracy in Dementia Diagnosis. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2014;4(2):322-34.

-
84. Rosen WG. Verbal fluency in aging and dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1980;2(2):135-46.
85. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
86. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *The American journal of psychiatry*. 1984;141(11):1356-64.
87. Tischler L, Petermann F. Trail making test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*. 2010;58(1):79-81.
88. Chandler MJ, Lacritz LH, Hynan LS, Barnard HD, Allen G, Deschner M, Weiner MF, Cullum CM. A total score for the CERAD neuropsychological battery. *Neurology*. 2005;65(1):102-6.
89. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.
90. Hayes AF, Cai L. Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: An introduction and software implementation. *Behavior research methods*. 2007;39(4):709-22.
91. Lumley T, Diehr P, Emerson S, Chen L. The importance of the normality assumption in large public health data sets. *Annual review of public health*. 2002;23(1):151-69.
92. Preacher KJ. Calculation for the test of the difference between two dependent correlations with one variable in common [Computer software]. 2002. Available from: quantpsy.org/corrttest/corrttest.htm.
93. Deegan J. On the Occurrence of Standardized Regression Coefficients Greater Than One. *Educational and Psychological Measurement*. 1978;38(4):873-88.
94. Langer W. Einführung in die Grundlagen der Regressionsanalyse 2002/2003. Available from: <https://langer.sozioologie.uni-halle.de/methoden4/pdf/regform2.pdf>. [14.09.2019].
95. Nimon KF, Oswald FL. Understanding the Results of Multiple Linear Regression: Beyond Standardized Regression Coefficients. *Organizational Research Methods*. 2013;16(4):650-74.
96. McEvoy JP, Freter S. The dose-response relationship for memory impairment by anticholinergic drugs. *Comprehensive psychiatry*. 1989;30(2):135-8.
97. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease:

Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7(3):263-9.

98. Kosunen O, Soininen H, Paljärvi L, Heinonen O, Talasniemi S, Riekkinen Sr PJ. Diagnostic accuracy of Alzheimer's disease: A neuropathological study. *Acta Neuropathologica*. 1996;91(2):185.

99. Lin Y, Shan PY, Jiang WJ, Sheng C, Ma L. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2019;40(1):41-9.

100. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Archives of internal medicine*. 2007;167(8):781-7.

101. Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie. Meclozin. 2018. Available from: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/meclozin/>. [10.08.2019].

102. Egberts A, van der Craats ST, van Wijk MD, Alkilabe S, van den Bemt P, Mattace-Raso FUS. Anticholinergic drug exposure is associated with delirium and postdischarge institutionalization in acutely ill hospitalized older patients. *Pharmacology research & perspectives*. 2017;5(3):e00310.

103. Rote Liste. Phenprocoumon acis® 3 mg Tabletten. 2019. Available from: <https://www.rote-liste.de/suche/praep/25035/Phenprocoumon%20acis%20%203%20mg%20Tabletten>. [15.08.2019].

104. Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie (Dissertation). Basel: Universität Basel; 2002.

105. Karrasch M, Sinervä E, Grönholm P, Rinne J, Laine M. CERAD test performances in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;111(3):172-9.

106. Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J. [Mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an investigation of the CERAD-NP test battery]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2005;73(10):568-76.

107. Paajanen T, Hänninen T, Tunnard C, Mecocci P, Sobow T, Tsolaki M, Vellas B, Lovestone S, Soininen H. CERAD neuropsychological battery total score in multinational mild cognitive impairment and control populations: the AddNeuroMed study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010;22(4):1089-97.

108. Sotaniemi M, Pulliainen V, Hokkanen L, Pirttilä T, Hallikainen I, Soininen H, Hänninen T. CERAD-neuropsychological battery in screening mild Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2012;125(1):16-23.

109. Bender R, Lange S, Ziegler A. Multiples testen. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(S 01):e26-e9.
110. Beck-Bornholdt H-P, Dubben H-H. Multiple Signifikanztests und ihre Bedeutung bei der Beurteilung von Resultaten. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2000;176(8):344-9.
111. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7139):1236-8.
112. Cossette B, Bagna M, Sene M, Sirois C, Lefebvre GP, Germain O, Morais JA, Gaudreau P, Payette H. Association Between Anticholinergic Drug Use and Health-Related Quality of Life in Community-Dwelling Older Adults. *Drugs & aging*. 2017;34(10):785-92.
113. Turro-Garriga O, Calvo-Perxas L, Vilalta-Franch J, Blanco-Silvente L, Castells X, Capella D, Garre-Olmo J. Measuring anticholinergic exposure in patients with dementia: A comparative study of nine anticholinergic risk scales. *International journal of geriatric psychiatry*. 2018;33(5):710-7.
114. Drag LL, Wright SL, Bieliauskas LA. Prescribing practices of anticholinergic medications and their association with cognition in an extended care setting. *Journal of Applied Gerontology*. 2012;31(2):239-59.
115. Papenberg G, Backman L, Fratiglioni L, Laukka EJ, Fastbom J, Johnell K. Anticholinergic drug use is associated with episodic memory decline in older adults without dementia. *Neurobiology of aging*. 2017;55:27-32.
116. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51.
117. Nevado-Holgado AJ, Kim C-H, Winchester L, Gallacher J, Lovestone S. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ open*. 2016;6(11):e012177.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jakob Mailahn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der Einfluss anticholinergischer Last auf die kognitive Leistung geriatrischer Patienten (The influence of anticholinergic burden on cognitive performance of geriatric patients) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben und ohne die diese Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Zunächst gilt großer Dank Prof. Dr. med. Reinhold Kreutz für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Dr. med. Dipl.-Psych. Thomas Riemer bedanken, der mich stets mit einer exzellenten Betreuung, produktiven Gesprächen und aufmunternden Worten begleitet hat.

Des Weiteren gilt mein herzlicher Dank Prof. Dr. med. Felix Bempohl, der meine Arbeit durch seine Unterstützung und Gedanken geprägt hat.

Laura Herzer möchte ich meinen besonderen Dank dafür aussprechen, dass sie mir zu jeder Zeit für Fragen, kluge Denkanstöße und Treffen zur Seite stand. Nora Karara und Ulrike Kronberg danke ich für die Unterstützung und Ratschläge.

Meiner Familie danke ich für die Anregungen zur sprachlichen Gestaltung der Dissertation und weiterhin für ihre Ermutigungen und ihren Zuspruch während des Studiums.