

Aus der
Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Gibt es eine Assoziation zwischen chronischer Niereninsuffizienz
und kognitiven Einbußen im Alter?**

Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II

**Is there an association between chronic kidney disease
and cognitive impairment in the elderly?**

An analysis based on the Berlin Aging Study II

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Sara Arewa
aus San Fernando

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
ABSTRAKT	X
1. EINFÜHRUNG.....	1
1.1 Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur in Deutschland	1
1.2 Kognition im Alter	1
1.2.1 Altersbedingter (physiologischer) kognitiver Abbau.....	1
1.2.1.1 Exekutive Funktionen.....	2
1.2.1.2 Aufmerksamkeit	3
1.2.1.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit.....	6
1.2.1.4 Gedächtnis und Lernen.....	6
1.2.1.5 Sprache	10
1.2.1.6 Visuokonstruktive Funktion	11
1.2.2 Mild Cognitive Impairment (MCI).....	12
1.3 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz (CNI).....	13
1.4 CNI als Risikofaktor für MCI – aktueller Forschungsstand	15
1.4.1 Positivergebnisse – Assoziation CNI und MCI/Demenz	15
1.4.2 Negativergebnisse – Assoziation CNI und MCI/Demenz	17
1.5 Neuropsychologische Testbatterie CERAD-Plus	21
1.6 BASE-II	21
1.7 Fragestellung.....	22
2. MATERIAL UND METHODEN	23
2.1 BASE-II: Proband*innen-Rekrutierung.....	23
2.2 BASE-II: Datenerhebung	23
2.3 Beschreibung der Stichprobe.....	25
2.3.1 Auswahl der für die Dissertation relevanten Studienteilnehmer*innen	25
2.3.2 Charakterisierung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht	26
2.4 Messung der Kognition mittels CERAD-Testbatterie.....	28
2.4.1 Allgemeines zum Testablauf.....	28
2.4.2 Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“	29
2.4.3 Fünfzehn Items des Boston Naming Test	30
2.4.4 Mini-Mental-Status-Test.....	30
2.4.5 Wortliste Lernen	31
2.4.6 Figuren Abzeichnen.....	32
2.4.7 Wortliste Abrufen	33

2.4.8	Wortliste Wiedererkennen.....	33
2.4.9	Figuren Abrufen.....	34
2.4.10	Trail Making Test A und B.....	35
2.4.11	Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter	37
2.4.12	Auswertung	37
2.5	Bestimmung der Nierenfunktion.....	38
2.5.1	Laborchemische Bestimmung der Nierenwerte.....	38
2.5.2	Berechnung von eGFR/ACR und Einteilung der Proband*innen	38
2.6	Bestimmung weiterer Einflussgrößen	39
2.7	Statistische Verfahren	40
3.	ERGEBNISSE	41
3.1	Nierenparameter.....	41
3.1.1	Verteilung von Serum-Kreatinin und eGFR.....	41
3.1.2	Verteilung von Albumin und Albumin-Kreatinin-Ratio.....	43
3.2	Einteilung der Stichprobe nach kardiovaskulärem Risiko.....	44
3.3	Überblick über wichtige Charakteristika der Studienpopulation.....	45
3.4	Neuropsychologische Testung.....	47
3.4.1	Verteilung der Ergebnisse im Test „Verbale Flüssigkeit: Kategorie ‚Tiere‘“	48
3.4.2	Verteilung der Ergebnisse im Test „15 Items des Boston Naming Test“.....	50
3.4.3	Verteilung der Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test	50
3.4.4	Verteilung der Ergebnisse im Test „Wortliste Lernen“	51
3.4.5	Verteilung der Ergebnisse im Test „Figuren Abzeichnen“	53
3.4.6	Verteilung der Ergebnisse im Test „Trail Making Test A/B“	54
3.4.7	Verteilung der Ergebnisse im Test „Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter“.....	56
3.4.8	Tabellarischer Überblick über die Ergebnisse der CERAD-Testbatterie.....	57
3.5	Überprüfung des Einflusses weiterer Faktoren auf Ergebnisse der Testbatterie	59
3.5.1	Multiple lineare Regression: Wortliste Savings (WL_Save).....	59
3.5.1.1	Prüfung auf Multikollinearität (WL_Save / Fig_abz)	59
3.5.1.2	Durchführung und Ergebnisse der Regression (WL_Save)	59
3.5.2	Multiple lineare Regression: Figuren Abzeichnen (Fig_abz)	60
3.6	Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse	60
4.	DISKUSSION	62
4.1	Klinische Bedeutung der Studienergebnisse.....	62
4.2	Einordnung der Studienergebnisse in die Literatur	62
4.2.1	Nierenfunktion und exekutive Funktionen	62
4.2.2	Nierenfunktion und Gedächtnis.....	63
4.2.3	Nierenfunktion und Visuokonstruktion.....	64
4.3	Limitationen der Studienarbeit	64
4.3.1	Definition „kognitive Einbußen“	64
4.3.2	Gesundheitszustand der Proband*innen.....	65
4.3.3	Zeitlicher Rahmen	65

4.3.4	Bestimmung der Nierenfunktion.....	66
4.3.5	Statistische Analyse.....	67
4.4	Stärken der Studienarbeit.....	67
4.4.1	Daten auf Grundlage der Berliner Altersstudie II.....	67
4.4.2	Albuminurie als diagnostischer Marker.....	68
4.4.3	Aufbau der Arbeit und wissenschaftliche Praxis.....	68
4.5	Schlussbemerkungen und Ausblick.....	68
	Literaturverzeichnis.....	70
	Eidesstattliche Versicherung.....	83
	Lebenslauf.....	84
	Danksagung.....	85
	Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers.....	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Intelligenzmodell nach Cattell und Horn.....	2
Abbildung 2:	Neuroanatomisches Modell der Aufmerksamkeit.....	5
Abbildung 3:	Gedächtnismodell.....	7
Abbildung 4:	Testing-the-limit-Lernkurve von älteren und jüngeren Proband*innen im Vergleich.....	9
Abbildung 5:	Entwicklung der Kapazität kognitiver Funktionen und neuronaler Plastizität über die Lebensspanne.....	10
Abbildung 6:	Flowchart über die Auswahl der finalen Studienstichprobe.....	26
Abbildung 7:	Altersverteilung der Teilnehmer*innen.....	27
Abbildung 8:	Größe der TN-Altersgruppen nach Geschlecht.....	28
Abbildung 9:	Drei Durchläufe des Tests „Wortliste Lernen“.....	31
Abbildung 10:	Beispielfigur aus dem Untertest „Figuren Abzeichnen“.....	32
Abbildung 11:	Bewertungsblatt mit festgeschriebenen Kriterien für die Tests „Figuren Abzeichnen“ und „Figuren Abrufen“.....	34
Abbildung 12:	Unausgefüllter Trail Making Test A.....	35
Abbildung 13:	Unausgefüllter Trail Making Test B.....	36
Abbildung 14:	Verteilung von Kreatinin im Serum (mg/dl) in der Studienstichprobe.....	41
Abbildung 15:	Verteilungskurve der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) der Studienstichprobe und aufgeteilt nach Geschlecht.....	42
Abbildung 16:	Verteilung der eGFR-Werte der Studienstichprobe in Anlehnung an die KDIGO-Stadieneinteilung zur chronischen Niereninsuffizienz.....	43
Abbildung 17:	Verteilung der Albumin-Kreatinin-Ratio in der Studienstichprobe.....	44
Abbildung 18:	Ergebnisse der Studienstichprobe im Test „Semantische Wortflüssigkeit: Kategorie ‚Tiere‘“.....	49
Abbildung 19:	Erreichte Punktzahlen im Test „Semantische Wortflüssigkeit: Kategorie ‚Tiere‘“ nach Geschlecht.....	49
Abbildung 20:	Erreichte Punktzahlen der Studienstichprobe im CERAD-Untertest „15 Items des Boston Naming Test“.....	50
Abbildung 21:	Verteilung der erreichten Punktzahlen im Mini-Mental-Status-Test.....	51
Abbildung 22:	Erreichte Gesamtpunktzahlen der Studienstichprobe, addiert für alle drei Durchgänge des Tests „Wortliste Lernen“.....	52
Abbildung 23:	Ergebnisse der Durchgänge 1–3 des Tests „Wortliste Lernen“ nach Geschlecht.....	52

Abbildung 24: Verteilung der Ergebnisse im Test „Figuren Abzeichnen“	54
Abbildung 25: Verteilung der Ergebnisse im Trail Making Test A und B (TMT-A und -B) nach Geschlecht.....	55
Abbildung 26: Verteilung der Ergebnisse im Test „Phonematische Wortflüssigkeit: S-Wörter“	56
Abbildung 27: Verteilung der Ergebnisse im Test „Phonematische Wortflüssigkeit: S-Wörter“ nach Geschlecht mit signifikantem Unterschied.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach den KDIGO-Kriterien von 2012.....	13
Tabelle 2:	Übersicht über Studien mit Positivergebnissen zum Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition	19
Tabelle 3:	Übersicht über Studien mit Negativergebnissen zum Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition	20
Tabelle 4:	Übersicht über den Ablauf des 1. Studientages	24
Tabelle 5:	Übersicht über den Ablauf des 2. Studientages	24
Tabelle 6:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienstichprobe der vorliegenden Dissertation.....	25
Tabelle 7:	Kenndaten zu Alter und Geschlecht der Teilnehmer*innen	27
Tabelle 8:	Einteilung der Proband*innen entsprechend ihrer Nierenfunktion	39
Tabelle 9:	Liste der Risikofaktoren zur Evaluierung des kardiovaskulären Profils der Proband*innen.....	39
Tabelle 10:	Kenndaten zu Kreatinin im Serum (mg/dl) nach Geschlecht	41
Tabelle 11:	Kenndaten zur geschätzten glomerulären Filtrationsrate (ml/min/1,73 m ²) nach Geschlecht.....	42
Tabelle 12:	Kenndaten zur Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/g) nach Geschlecht.....	44
Tabelle 13:	Studienstichprobe, betrachtet nach kardiovaskulärem Risiko.....	45
Tabelle 14:	Charakteristika der Studienpopulation, differenziert nach Nierenfunktion.....	45
Tabelle 15:	Charakteristika der Studienpopulation mit normaler Nierenfunktion nach Geschlecht.....	46
Tabelle 16:	Charakteristika der Studienpopulation mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Geschlecht.....	47
Tabelle 17:	Übersicht über die Ergebnisse der CERAD-Testbatterie.....	48
Tabelle 18:	Ergebnisse im CERAD-Test „Wortliste lernen“ nach Geschlecht.	53
Tabelle 19:	Ergebnisse der Tests "Figuren Abzeichnen/Abrufen/Savings" nach Geschlecht.....	54
Tabelle 20:	Ergebnisse der Trail Making Tests A und B (TMT-A/B) und Quotienten beider Variablen (TMT-BA) nach Geschlecht.....	55
Tabelle 21:	Ergebnisse der CERAD-Testbatterie, aufgeteilt nach Nierenfunktion und Geschlecht.....	58
Tabelle 22:	Varianzinflationsfaktoren der an der Regression beteiligten Variablen (abhängige Variable: WL_Save/Fig_abz).....	59

Tabelle 23:	Ergebnis der multiplen linearen Regression für WL_Save, Geschlecht männlich	60
Tabelle 24:	Ergebnis der multiplen linearen Regression für Fig_abz, Geschlecht männlich	60

Abkürzungsverzeichnis

ACR	Albumin-Kreatinin-Ratio
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens
ADNI-EF/Mem	Alzheimer's Disease Neuroimaging Executive Function
ApoE	Apolipoprotein E
ARAS	Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System
ARRIBA	Absolutes und Relatives Risiko sowie Individuelle Beratung in der Allgemein- arztpraxis
BASE	Berliner Altersstudie
BMI	Body Mass Index
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CES-D	Center for the Epidemiologic Study of Depression
CGL	Corpus geniculatum laterale
CI	Konfidenzintervall
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DemTect	Demenzdetektion
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Echokardiographie
EKP	Ereigniskorrelierte Hirnpotenziale
FAS	Full Age Spectrum
GDS	Geriatric Depression Scale
GendAge	Geschlechtssensitive Vorbeugung kardiovaskulärer und metabolischer Krank- heiten bei älteren Erwachsenen in Deutschland
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High Density Lipoprotein
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IL-6	Interleukin 6
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MCI	Mild Cognitive Impairment
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MI	Myokardinfarkt

MMSE	Mini Mental State Exam
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NIA	National Institute on Aging
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pb	Proband*innen
PET	Positronenemissionstomographie
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
Q	Quartil
REGARDS	Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke
RR sys/dis	Blutdruck systolisch/diastolisch
SCr	Serum-Kreatinin
SOEP	Sozio-ökonomisches Panel
TMT	Trail Making Test
TN	Teilnehmer*innen
Z.n.	Zustand nach
VIF	Varianzinflationsfaktor
3MS	Modifizierter Mini-Mental Status

Abstrakt

Einleitung und Fragestellung: Leichte kognitive Einbußen (Mild Cognitive Impairment) und Demenzen jeglicher Art sind Krankheitsbilder mit weltweit steigender Prävalenz. Daher hat die Demaskierung von Risikofaktoren für kognitive Defizite in den letzten Jahrzehnten in der Forschung einen hohen Stellenwert eingenommen. Auch die chronische Niereninsuffizienz wird in der Literatur als negativer Einfluss auf die Kognition diskutiert – bisher mit uneindeutigem Ergebnis. Daher ging die vorliegende Arbeit anhand von Daten der Berliner Altersstudie BASE II (2009–2015), die im Gegensatz zu vielen anderen Studien eine umfangreiche Testung der Kognition mittels der Testbatterie CERAD-Plus umfasst, der Frage nach, ob eine Assoziation zwischen kognitiven Einbußen und chronischer Niereninsuffizienz im Alter besteht.

Methodik: Von 2.287 wurden 1.196 Proband*innen der Berliner Altersstudie BASE II im Alter von 60–84 Jahren ausgewertet. Ihre Nierenfunktion wurde in normal vs. eingeschränkt unterteilt, wobei Proband*innen mit normaler Nierenfunktion eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m² und eine ACR < 30 mg/g und mit eingeschränkter Nierenfunktion eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bzw. eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m² plus eine ACR > 30 mg/g aufwiesen. Die Gruppen wurden anhand ihrer kognitiven Leistung, die mit der 7-teiligen neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus abgebildet wurde, zunächst mittels t-Test verglichen. Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Ausbildungsdauer wurden dann mittels multipler linearer Regression als mögliche Confounder geprüft.

Ergebnisse: Bei den Männern zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Behaltensleistung ($p = 0,02$), der sich nach Kontrolle auf Confounder jedoch nicht bestätigte. Weiter zeigte sich bei den Männern ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und visuokonstruktiver Praxis ($p = 0,04$), der sich nach Kontrolle auf Confounder ebenfalls nicht bestätigte. Es zeichnete sich bei den männlichen Probanden ein Trend im Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und exekutiver Funktion mit einem p-Wert von 0,06 ab.

Zusammenfassung: In dieser Studie konnte kein Zusammenhang zwischen kognitiven Einbußen und chronischer Niereninsuffizienz im Alter gezeigt werden. Allerdings handelte es sich bei der Stichprobe um eine vergleichsweise nierengesunde Klientel, in der ein Großteil der Proband*innen über eine eGFR > 60 ml/min/1,73 m² verfügte (75,2 %). Der Median im Mini-Mental-Status-Test lag bei 29 (28–30), wodurch sich Differenzen in der kognitiven Leistung zwischen den Gruppen nicht ausreichend herausarbeiten ließen, zumal die Studie als Querschnittsstudie gestaltet worden war. Auffällig war, dass sich mögliche Differenzen aufseiten der Männer präsentierten. Dies könnte u. a. einer in der Literatur diskutierten kognitiven Reserve bei Frauen geschuldet sein. Für weitere Aussagen sollten die Daten der zweiten Welle der Erhebungen zu BASE-II (GendAge; 2017–2021) in die Analysen miteinbezogen werden.

Abstract

Introduction: Mild Cognitive Impairment and dementias of all kinds are diseases with a worldwide increasing prevalence. Therefore, research has put a strong focus on discovering risk factors of cognitive deficiency throughout the last decades. Chronic Kidney Disease (CKD) has also been discussed as a risk factor – so far without a definite answer. Using data from the Berlin Ageing Study II (BASE-II) which, unlike many other studies, includes a vast neuropsychological testing battery, namely the CERAD-Plus battery, this study aimed to answer the question whether or not a correlation between CKD and cognitive impairment among elderly humans exists.

Methods: From 2,287 participants the data of 1,196 men and women from the BASE-II study aged between 60 and 84 years were analyzed. Kidney function was rated as normal with an eGFR > 60 ml/min/1.73 m² and an ACR < 30 mg/g and as impaired with an eGFR < 60 ml/min/1.73 m² respectively an eGFR > 60 ml/min/1.73 m² plus an ACR > 30 mg/g. The groups were compared according to their cognitive performance which was displayed by the CERAD-Plus neuropsychological testing battery containing 7 tests. Age, cardiovascular risk factors and level of education were subsequently analysed as possible confounders by means of multiple linear regression.

Results: There was a significant correlation between kidney function and memory among the male participants ($p = 0.02$), which, however, was not confirmed after adjustment for confounders. Furthermore, a significant correlation between renal and visuospatial function ($p = 0.04$) among male participants could not be confirmed either after adjustment for confounders. A positive trend in the correlation between kidney function and executive functioning was found between male participants ($p = 0.06$).

Conclusion: This study could not find a correlation between CKD and cognitive impairment. Further analyses from the second wave of the BASE-II study (GendAge) should be performed. However, participants of this study were relatively healthy with a major part of them having an eGFR of > 60 ml/min/1.73 m². Differences in cognitive performance were difficult to show, as the median score in the Mini Mental State Examination was 29 (28–30), the more so as this study was conducted as a cross-sectional one. It was noticeable that all possible differences showed only between the male probands, which could be due to a cognitive reserve which is being discussed for women. For further conclusions data collected by the second study wave of BASE-II (GendAge; 2017–2021) should be included into the analyses.

1. Einführung

1.1 Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur in Deutschland

Der viel besprochene demographische Wandel ist in Deutschland seit vielen Jahren im vollen Gange, sodass sich die für eine Gesellschaft wünschenswerte pyramidenförmige Altersverteilung hierzulande vielmehr in Form einer Urne darstellt. Ursächlich ist die für Industrienationen typische Kombination aus hoher Lebenserwartung und kontinuierlich abnehmenden Geburtenzahlen. Ohne Nettozuwanderung hätte diese Entwicklung seit Ende des „Baby-Booms“ (1946–1964) bzw. seit 1972, seitdem mehr Menschen sterben als geboren werden, einen weitaus drastischeren Verlauf genommen. Das statistische Bundesamt geht davon aus, dass sich die Bevölkerungszahl ohne den positiven Wanderungssaldo, der aus überwiegend jungen Menschen besteht, zwischen 2011 und 2018 um 1,4 Millionen Menschen verringert hätte; entsprechend wäre das Durchschnittsalter gestiegen (1). Zur Veranschaulichung: Der Anteil der über 85-Jährigen stieg von 0,6 % im Jahre 1970 auf 2,7 % im Jahre 2018. Gleichzeitig sank der Anteil der unter 20-Jährigen von 29,7 % (1970) auf 18,4 % (2018) (2). Die Tendenz ist eindeutig. Umso wichtiger ist es für Industrienationen, sich mit dem Altern ihrer Gesellschaft zu befassen und zu verstehen, welche Mechanismen dazu führen, dass Menschen im hohen Lebensalter länger gesund bleiben.

1.2 Kognition im Alter

1.2.1 Altersbedingter (physiologischer) kognitiver Abbau

Ein entscheidender Aspekt subjektiver und objektiver Gesundheit im Alter ist die Kognition, die bekanntermaßen altersbedingten Veränderungen unterliegt. Die Gedächtnisleistung lässt nach und die psychomotorische Geschwindigkeit verlangsamt sich – das sind nur zwei von vielen Beispielen. Mit Kognition sind unterschiedliche Informationsverarbeitungsprozesse gemeint, die sich auf vielfältige Art und Weise systematisieren lassen (3). Eine Art der Systematisierung ist die Beschreibung in Form von kognitiven Domänen, wobei die wichtigsten Domänen Exekutivfunktionen, Sprache, Gedächtnis und Lernen, Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuo-konstruktive Praxis sind (4). Folgende Tendenz hat sich in den letzten Jahrzehnten in der Altersforschung herausgestellt: Auf der fluiden Intelligenz basierende Fähigkeiten weisen ihre höchste Ausprägung im Alter von 20 Jahren auf, Fähigkeiten, die auf der kristallinen Intelligenz hingegen basieren, im Alter zwischen 50 und 70 Jahren (5). Dabei umfasst die fluide Intelligenz nach einem Modell von Cattell und Horn (s. Abbildung 1) die komplexe Fähigkeit zur Problemlösung und die kristalline Intelligenz umfasst erworbenes Faktenwissen und erlernte Strategien (6). Baltes et al. unterscheiden in ihrem daran angelehnten Zwei-Komponenten-Modell aus dem Jahre 1984 die biologisch determinierte „Mechanik“ und die wissensbasierte „Pragmatik“ (7).

Anhand der kognitiven Domänen sollen im Folgenden die Auswirkungen des Alterns auf die Denkleistung beschrieben werden.

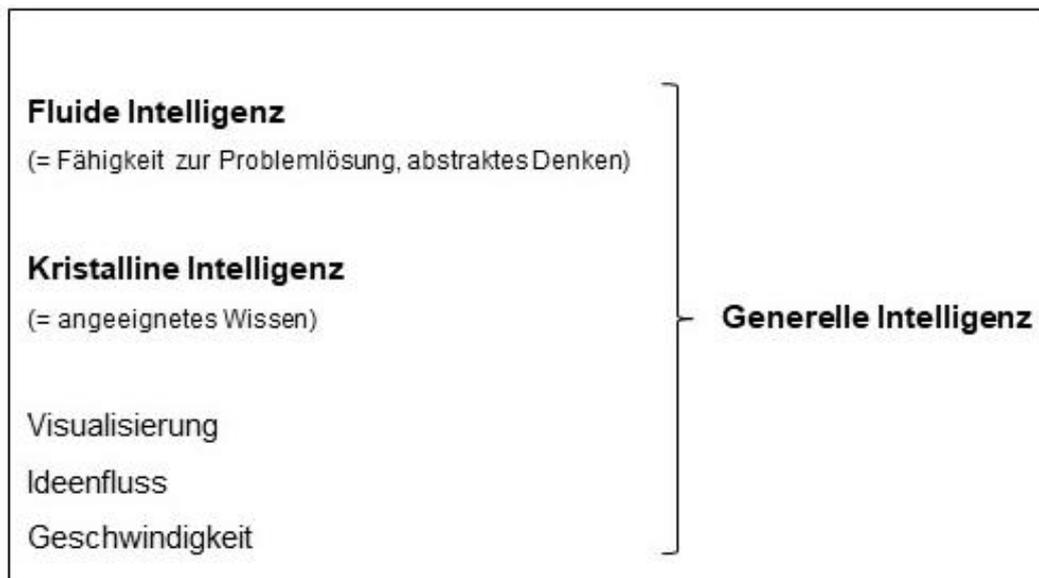


Abbildung 1: Intelligenzmodell nach Cattell und Horn, modifiziert nach Westphal (6,8).

1.2.1.1 Exekutive Funktionen

Cahn-Weiner et al. zufolge stellen die exekutiven Funktionen und ihr Leistungsverlust den wichtigsten Marker für die Abnahme kognitiver Fähigkeiten beim Menschen dar (9). Unter diesem Begriff werden übergeordnete kognitive Prozesse zusammengefasst, die zur Bewältigung komplexer, nicht automatisierter Aufgaben notwendig sind (10). Zu diesen gehören nach Royall et al. folgende Faktoren: Konzeptgenerierung und Regelfindung, Planung, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeitssteuerung und Antwortinhibition (11). Das Arbeitsgedächtnis wird in anderen Arbeiten nicht den Exekutivfunktionen, sondern lediglich dem Gedächtnis zugeordnet (10). All diese Faktoren lassen sich durch neuropsychologischen Tests, die hauptsächlich jeweils einen Faktor abbilden, prüfen (12).

Exekutivfunktionen sind immer dann gefordert und relevant, wenn neue Problemlösestrategien an den Tag gelegt, nicht relevante Informationen gefiltert und beispielsweise auch kurzfristige Neuinformationen in die Handlungsausführung involviert werden müssen. Häufig werden sie daher auch als „kognitives Überwachungssystem“ oder „Supervisory Attentional System“ nach Norman und Shallice (13) bezeichnet. Sie ermöglichen einen fehlerfreien Ablauf zwischen den untergeordneten Funktionen – beispielsweise zwischen der Wahrnehmung der Umwelt und dem Langzeitgedächtnis (14). Bei der seriellen Subtraktion z. B. ist ein exekutiver Kontrollprozess notwendig, um die Zwischenergebnisse im Arbeitsgedächtnis abrufbar zu halten (14).

Als neurobiologisches Korrelat gelten der präfrontale Kortex und seine Verbindungen zu subkortikalen Strukturen – namentlich Thalamus und Basalganglien (12).

Die Läsion des präfrontalen Kortex, aber auch der wichtigen subkortikalen Strukturen geht häufig mit einem Ausfall der koordinierten Handlungsplanung und -ausführung einher. Verschiedene psychiatrische Erkrankungen bieten unterschiedliche Ausprägungen eines sogenannten dysexekutiven Syndroms. Zusammenfassen lassen sich hier auf kognitiver Ebene Störungen der Handlungsplanung und Problemlösefähigkeit sowie unflexibles Verhalten und Perseverationen, erhöhte Ablenkbarkeit, fehlende Struktur im Tagesablauf und Konkretismus, also ein Mangel an Abstraktionsvermögen, durch den beispielsweise Sprichwörter rein wörtlich verstanden werden können. Aber auch Sozialverhalten und Antrieb können durch den Ausfall exekutiver Funktionen betroffen sein (12).

Welche Veränderungen zeigen sich jedoch bei gesunden alten Erwachsenen?

Im Rahmen einer Kompensation altersbedingter degenerativer Prozesse in den okzipitalen Hirnregionen lässt sich bei älteren Proband*innen ein sogenannter „Posterior-Anterior Shift“ beobachten. Im MRT wird eine im Vergleich zu jüngeren Proband*innen gesteigerte Aktivierung des präfrontalen Kortex sichtbar, was sich ebenfalls elektroenzephalographisch (EEG) mit der Beschaffenheit ereigniskorrelierter Hirnpotenziale (EKP) nachweisen lässt (14,15).

Gleichzeitig können die exekutiven Funktionen bereits im mittleren Erwachsenenalter noch vor allen anderen kognitiven Domänen, genauer gesagt ab 45–60 Jahren je nach Geschlecht und Bildung, beeinträchtigt sein, wobei diverse Longitudinalstudien den Abbau als exponentiell voranschreitend beschrieben haben (11,16,17). Frontale Atrophien mit einhergehender Abnahme der Neuronendichte scheinen u. a. nach Raz et al. für diese Entwicklung verantwortlich zu sein (18,19). Des Weiteren konnten Esposito et al. bei gesunden Alten einen verminderten zerebralen Blutfluss im präfrontalen Kortex feststellen (20).

Auf der kognitiven Ebene scheinen u. a. laut Andrés et al. bei der altersbedingten Dysfunktion vor allem Planungsverhalten, Antwortinhibition und das Abstraktionsvermögen von Regeln Einschränkungen aufzuweisen. Darüber hinaus sollen eine Schwächung des Arbeitsgedächtnisses und eine Verlangsamung seiner Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit apparent werden (21,22).

1.2.1.2 Aufmerksamkeit

Aufmerksamkeit meint allgemein die Fähigkeit, das Bewusstsein auf bestimmte Aspekte der Wahrnehmung zu lenken. Nach Zomeren und Brouwer (1994) lässt sie sich in zwei Hauptkomponenten unterteilen: zum einen in die Aufmerksamkeitsselektivität, zum anderen in die Aufmerksamkeitsintensität, welche sich wiederum in andere Faktoren aufgliedern lässt (23).

Die Aufmerksamkeitsselektivität umfasst die selektive/fokussierte, die geteilte und die räumlich-visuelle Aufmerksamkeit. Wie der Name bereits erwarten lässt, bezeichnet die selektive/fokus-

sierte Aufmerksamkeit die Fähigkeit, sich auf eine Sache zu konzentrieren und Unwichtiges auszublenken. Für das Verrichten zweier Aufgaben zur selben Zeit – wie beispielsweise beim Gehen zu telefonieren – wird die geteilte Aufmerksamkeit benötigt. Die visuell-räumliche Aufmerksamkeit beschreibt die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf einen neuen Stimulus zu verschieben, beispielsweise den Fokus vom eigenen Gespräch auf das des Nachbartisches zu verlagern (24,25).

Die Aufmerksamkeitsintensität beleuchtet hingegen die Frage nach Länge und Stärke der Konzentration. Dazu gehört die Aktiviertheit, welche die Kapazität, auf verschiedene Reize zu reagieren, beschreibt und sich aufteilt in tonische und phasische Wachheit. Mit dem Begriff der tonischen Wachheit wird die andauernde, jedoch tageszeitlich schwankende Wachheit charakterisiert. Als phasisch hingegen wird jene Wachheit beschrieben, die eine Erhöhung der Aktivierung durch einen plötzlichen äußeren Reiz bewirkt.

Ein weiterer Aspekt der Aufmerksamkeitsaktivität ist die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit; auf die wird jedoch im Abschnitt 1.2.1.3 gesondert eingegangen. Zuletzt genannt sei der Aspekt der Daueraufmerksamkeit, die die anhaltende Konzentration auf einen ausgewählten Fokus meint, beispielsweise wie bei der Teilnahme an einem Seminar (23).

Als neurobiologisches Korrelat findet sich nach Heilman et al. ein gesamtes Aufmerksamkeitsnetzwerk, das im Rahmen dieser Dissertation nur vereinfacht dargestellt werden soll (26) (s. Abbildung 2). In diesem Netzwerk werden subkortikale (aufsteigendes retikuläres aktivierendes System [ARAS], N. reticularis thalami, basales Vorderhirn) und kortikale (präfrontaler, inferiorparietaler Kortex, Gyrus cinguli) Strukturen miteinander verknüpft (27). Dorsale Fasern des ARAS projizieren vom Pons über den Thalamus zum zerebralen Kortex. Gleichzeitig ziehen ventrale Fasern zum N. reticularis thalami, der wiederum durch deren Aktivierung inhibiert wird, wodurch die Übertragung von Informationen der Sinnesorgane zum Kortex vereinfacht wird (27). Über dieses komplexe Netzwerk kann eine sensorische Information, die zunächst im Thalamus – dem „Tor zum Bewusstsein“ – registriert wird, sukzessive prozessiert werden.

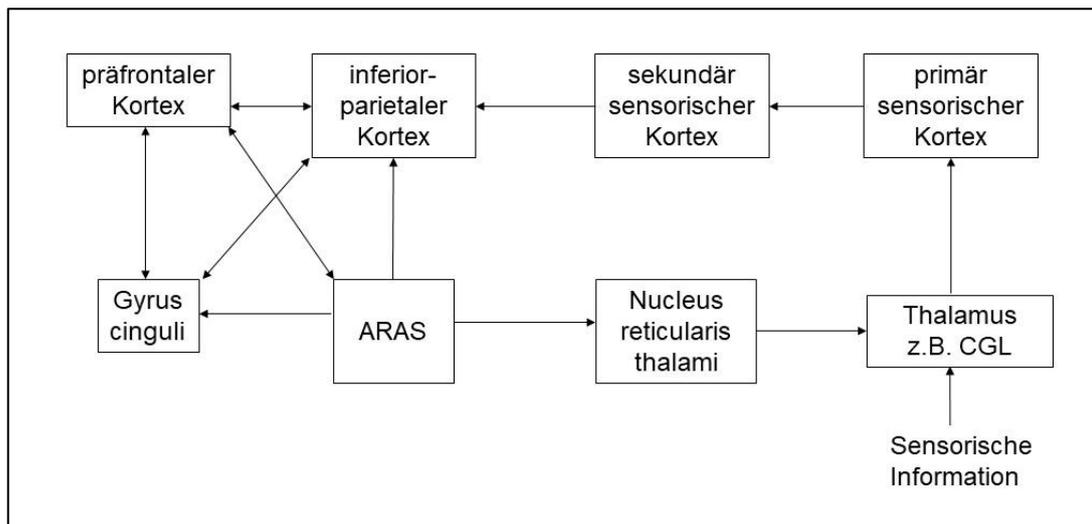


Abbildung 2: Neuroanatomisches Modell der Aufmerksamkeit, modifiziert nach Heilman et al. (26).
 ARAS = Aufsteigendes retikuläres aktivierendes System; CGL = Corpus geniculatum laterale.

Nach diesem Modell ist Aufmerksamkeit das Resultat eines komplexen Zusammenspiels verschiedenster Hirnareale, die untereinander und mit dem Thalamus zur Verarbeitung sensorischer Informationen kommunizieren. An dem Modell wird deutlich, welche Bedeutung die Aufmerksamkeit im gesamten Alltag hat. Denn nur, wenn sensorische Informationen mit Aufmerksamkeit beachtet werden, können sie tatsächlich auch aktiv verarbeitet werden (3).

Wenn eine ältere Person den Eindruck hat, vergesslich geworden zu sein, da sie häufig den Schlüssel oder die Brille verlegt, könnte es sich auch um einen Mangel an Aufmerksamkeit im Moment des Ablegens des jeweiligen Gegenstandes handeln (24).

Besonders die Fähigkeit der geteilten Aufmerksamkeit scheint sich mit dem Alter zu reduzieren, wie eine Studie von Neider et al. (2011) zeigt, in der jüngere und ältere Proband*innen dazu angehalten waren, gleichzeitig zu telefonieren und eine virtuelle Straße zu überqueren (28). Die älteren Proband*innen benötigten insgesamt mehr Zeit für die Erfüllung dieser Doppelaufgabe, da sie ihre Gehgeschwindigkeit reduzieren mussten, um gleichzeitig telefonieren und auf den „Verkehr“ achten zu können. Auch werden über 65-Jährigen mehr Fehler beim Autofahren, z. B. beim Wenden oder Rückwärtsfahren, nachgewiesen als jüngeren Autofahrer*innen (24).

Ein weiteres Experiment von Wöstmann et al. (2015) beweist, wie wichtig fokussierte Aufmerksamkeit für das Hörverständnis ist und dass dies besonders für ältere Menschen ein Problem darstellen kann. Sie ließen eine Kohorte von 20- bis 30-Jährigen und eine Kohorte von 60- bis 70-Jährigen ein Hörspiel hören, in das in unregelmäßigen Abständen in geringerer Lautstärke zwei Zahlen eingespielt wurden. Die Proband*innen mussten nicht nur die Zahlen erkennen, sondern auch die größere der beiden identifizieren. Im EEG war bei den älteren Proband*innen ein vorzeitiger Abfall der Alphawellen-Stärke erkennbar, woraus sich schließen lässt, dass die Fähigkeit zur Fokussierung auf das Gehörte nachlässt (29).

Auch die Daueraufmerksamkeit kann im Alter beeinträchtigt sein, sodass längere Aktivitäten, die eine hohe Konzentration erfordern, frühzeitig zu Erschöpfung führen können (24).

Nach der „Aufmerksamkeits-Belastungs-Hypothese“ von Baltes et al. (1995) müssen gesunde Ältere zur Koordination sensorischer Prozesse mehr Aufmerksamkeit erbringen, während eben diese durch das Altern beeinträchtigt ist, was einem Circulus vitiosus gleichkommt (30). In geringem Maße lässt sich Aufmerksamkeit jedoch auch im Alter trainieren (24).

1.2.1.3 Verarbeitungsgeschwindigkeit

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit wird nach Cattell und Horn (1966) der generellen Intelligenz zugeschrieben und ist ein Maß für die Effizienz verschiedener kognitiver Domänen (3,6,31). Menschen, die über eine höhere Verarbeitungsgeschwindigkeit verfügen, schneiden besser in Intelligenztests und komplexen Arbeitsgedächtnisaufgaben ab (32,33). Nicht nur das Arbeitsgedächtnis, sondern auch sämtliche kognitive Leistungen, die durch das Arbeitsgedächtnis mit Informationen gestützt werden, hängen von der Verarbeitungsgeschwindigkeit ab (34). Nach Salthouse (1996) nimmt sie im Alter ab und beeinträchtigt damit fluide Intelligenz und kognitive Funktionen im Allgemeinen (35). Die Mechanismen der limitierten Zeit und der Simultanität seien dafür verantwortlich. Bei einer Aufgabe mit begrenzter Zeit werde verhindert, dass Aufgabenpunkte innerhalb des Zeitfensters erledigt werden können. Gleichzeitig sei bei unbegrenzter Bearbeitungszeit davon auszugehen, dass abgespeicherte Informationen bereits verloren gegangen seien, wenn sie zur weiteren Bearbeitung einer Aufgabe benötigt werden (36).

Ein neurobiologisches Korrelat für die Verlangsamung der Arbeitsgeschwindigkeit konnte bisher nicht sicher identifiziert werden. Verantwortlich könnten folgende Faktoren sein: eine reduzierte Anzahl simultan aktiver neuronaler Netze aufgrund der zunehmenden Hirnatrophie, eine altersbedingte Abnahme von Dopaminrezeptoren, Dysfunktionen im Nucleus caudatus, die die Verlangsamung von Parkinson-Patient*innen erklären würden (34).

Eine verzögerte Reaktionszeit, eine Verringerung der Lese-/Sprechgeschwindigkeit sowie eine Verzögerung in der Antwortinitiierung können die Folge einer reduzierten Verarbeitungsgeschwindigkeit sein (3).

1.2.1.4 Gedächtnis und Lernen

Gedächtnis und Lernen sind nach der Definition der American Psychological Association (APA) zwei eng miteinander verwandte Konzepte. Während Lernen die Aneignung von Wissen oder Fertigkeiten beschreibt, befähigt die Gedächtnisleistung, das Gelernte zum Ausdruck zu bringen (37).

Das Gedächtnis lässt sich überblickend in drei Entitäten unterteilen: das sensorische, das Kurzzeit-/Arbeits- und das Langzeitgedächtnis (s. Abbildung 3).

Basale sensorische Reize werden für maximal wenige Sekunden im sensorischen Gedächtnis gespeichert, sodass diese je nach Modalität im jeweiligen Kortexareal (bspw. im visuellen Kortex) verarbeitet werden können. Es erfolgt eine fortlaufende Überschreibung mit neuen Informationen.

Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis werden häufig synonym verwendet (38). Jedoch ist das Modell des Arbeitsgedächtnisses eine Weiterentwicklung des Kurzzeitgedächtnismodells von Baddeley und Hitch aus dem Jahre 1974 (39). Im Kurzzeitgedächtnis können je nach Modell 7 ± 2 oder weniger Informationseinheiten oder „Chunks“ passiv gespeichert werden, während sie im Arbeitsgedächtnis manipuliert, zwischengespeichert und wieder abgerufen werden können (40,41). Nach Baddeley und Hitch unterteilt sich das Arbeitsgedächtnis in eine phonologische Schleife zur Verarbeitung akustischer und sprachlicher Informationen und in einen visuell-räumlichen Notizblock zur Verarbeitung visueller Informationen. Der episodische Puffer dient der Verknüpfung der verschiedenen Informationen und die in Kapitel 1.2.1.1 bereits erwähnte zentrale Exekutive priorisiert deren Verarbeitung (38).

Durch Wiederholung und Verarbeitung können Informationen vom Kurzzeit-/Arbeitsgedächtnis ins Langzeitgedächtnis, das wiederum in ein deklaratives und ein nicht deklaratives Gedächtnis unterteilt wird, übergehen. Im deklarativen Teil werden episodische Informationen, wie die Erinnerung an einen zurückliegenden Urlaub, und semantische Informationen, also allgemeines Faktenwissen, gespeichert. Nicht deklarative Informationen umfassen prozedurale Inhalte, wie motorische Abläufe beim Fahrradfahren, das Priming, wodurch ein gerade gehörtes Wort eher verwendet wird, und die Konditionierung, wie sie u. a. durch Pawlow beschrieben wurde.

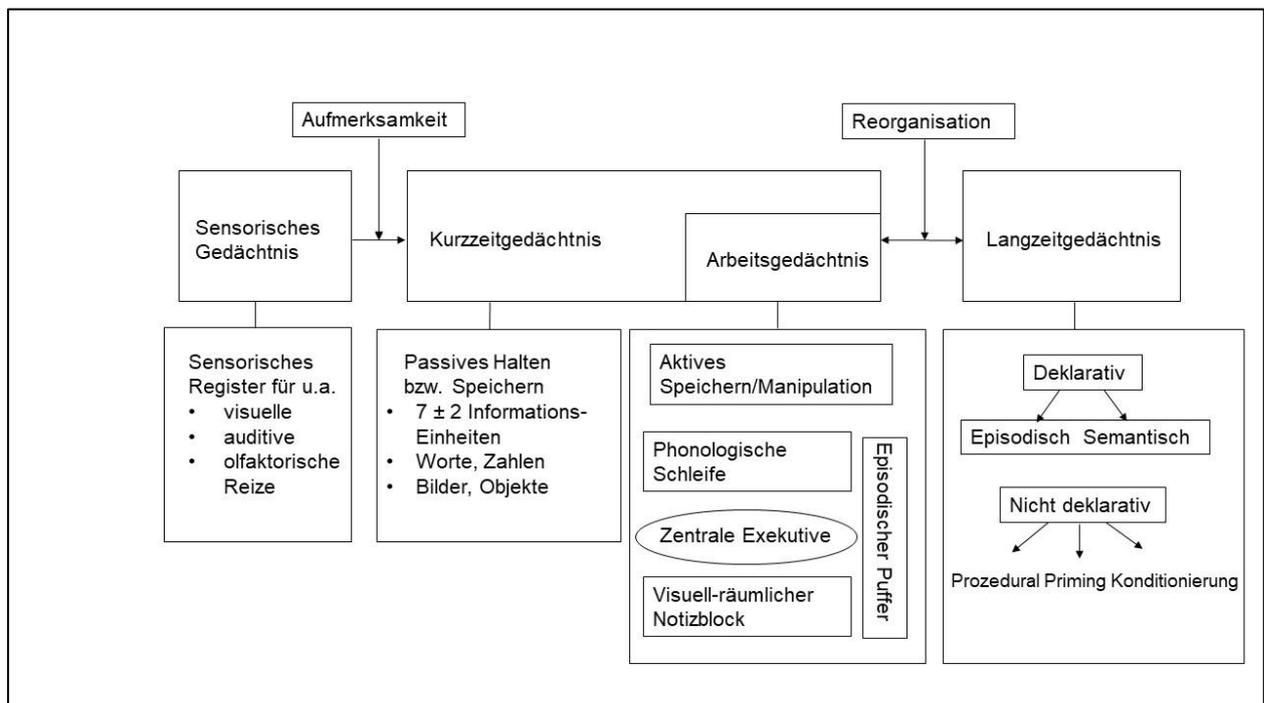


Abbildung 3: Gedächtnismodell, modifiziert nach Atkinson et al. (42) und Baddeley und Hitch (39).

Das Modell in Abbildung 3 zeigt eine Zusammenführung der Gedächtnismodelle nach Atkinson und Baddeley und Hitch. Hauptentitäten sind das sensorische Gedächtnis, das seine Informationen an das Kurzzeitgedächtnis, zu dem auch das Arbeitsgedächtnis gezählt wird, weitergibt. Wenn erforderlich, können die Informationen im Langzeitgedächtnis gespeichert werden.

Das Alter hat vor allem Einfluss auf diejenigen Gedächtnisleistungen, die einen hohes Maß an kognitiver Kapazität erfordern – dazu gehört das Arbeitsgedächtnis, was vor allem bei der Bearbeitung komplexer Spannaufgaben wie dem Lesespannentest (Reading Span Test) evident wird (43). Hierbei werden Proband*innen Sätze, von denen sie sich jeweils das letzte Wort merken sollen, präsentiert. Anschließend müssen sie die Wörter in der ursprünglichen Reihenfolge wiedergeben. Die Größe der Satzgruppen wird gesteigert, bis eine korrekte Wiedergabe der Wörter nicht mehr möglich ist. Eine Studie von van den Noort et al. (2008) zeigte, dass älteren Proband*innen hierbei häufiger Intrusionsfehler unterlaufen, d. h., sie erinnern sich häufiger an Wörter, die nicht in der aktuellen Wortliste aufgeführt worden waren (44).

Nach Park et al. (2013) scheint das Langzeitgedächtnis weniger anfällig für altersbedingte Veränderungen zu sein (5). Gedächtnisinhalte, die auf kristalliner Intelligenz basieren, wie beispielsweise semantisches Wissen, können bis ins hohe Alter gleich gut oder sogar besser memoriert werden (43). Das episodische Gedächtnis, zu dem auch das Quellen- und das autobiographische Gedächtnis gezählt werden, hingegen zeigen deutliche Leistungseinbußen, sodass Inhalte häufig weniger spezifisch sind und zudem positiver bewertet werden (43,45). Nicht deklarative prozedurale Gedächtnisleistungen wie das Fahrradfahren weisen aufgrund ihrer Automatisierung zu meist nur geringe Altersunterschiede auf (46).

Alle bisher genannten Veränderungen bezogen sich auf das retrospektive Gedächtnis, das zum Abrufen von bereits erlebten oder gelernten Inhalten befähigt. Veränderungen des prospektiven Gedächtnisses hingegen, also desjenigen, in dem für die Zukunft geplante Handlungen wie die Einnahme von Medikamenten zu einem bestimmten Zeitpunkt gespeichert werden, sind im Alltag älterer Menschen häufig sehr viel relevanter (47). Nach Park et al. (1997) fällt es älteren Proband*innen häufig schwerer als jüngeren, zeitbasierte, d. h. an eine bestimmte Uhrzeit geknüpfte, Aufgaben zu erledigen, was die Koordination einer notwendigen Medikamenteneinnahme erschwert (48).

Jedoch auch der Vorgang des Lernens über die Lebensspanne bedarf einer besonderen Betrachtung. Allgemein wird angenommen, dass die Lernfähigkeit mit dem Alter abnimmt. Dies ließ sich in verschiedensten Studien belegen. Allerdings gibt es auch im Alter eine Lernkurve, die in abgeschwächter Form dieselbe wie bei jüngeren Proband*innen ist, wie Baltes et al. 1992 in einer Studie mit der Testing-the-limits-Methode zeigten (49) (s. Abbildung 4). Bei dieser Methode wird die maximale kognitive Kapazität geprüft, indem Proband*innen eine spezielle Lernmethode erlernen und anschließend beobachtet wird, wie sich ihr Lernfortschritt in Bezug auf eine Aufgabe

über einen festgelegten Zeitraum entwickelt. Besonders eingeschränkte Lernleistungen zeigen in derartigen Studien hochaltrige Proband*innen (43).

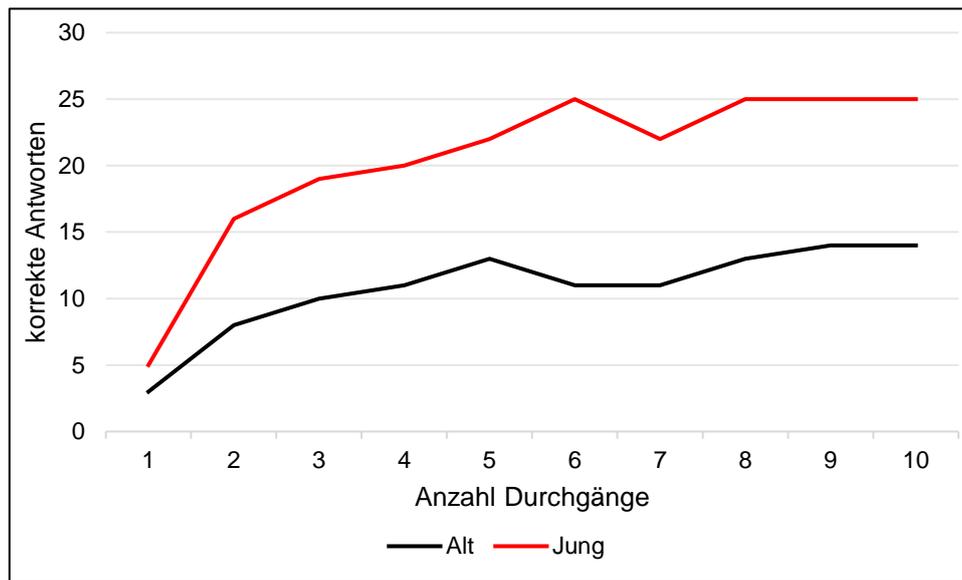


Abbildung 4: Testing-the-limit-Lernkurve von älteren und jüngeren Proband*innen im Vergleich, modifiziert nach Baltes et al. (49): Lernen im Alter lässt sich ebenfalls mit einer Lernkurve beschreiben, die in abgeschwächter Form dieselbe ist wie die jüngerer Menschen.

Auf neuronaler Ebene lässt sich die nachlassende Lernfähigkeit im Alter mit einer sich verändernden neuronalen Plastizität erklären. Zu Beginn des Lebens ist die neuronale Plastizität am größten und voll ausgeprägt, da Neugeborene eine hohe Anpassungsfähigkeit aufweisen müssen. Im Laufe des Lebens nimmt diese immer weiter ab, ähnlich wie die kognitiven Funktionen, mit dem Unterschied, dass Letztere ihren Höhepunkt und ihre vollständige Ausprägung in der Adoleszenz erreichen (50) (s. Abbildung 5). Nichtsdestotrotz können auch Menschen höheren Alters auf Grundlage der noch vorhandenen Plastizität Neues erlernen und so beispielsweise durch einen stattgehabten Schlaganfall eingeschränkte Fähigkeiten zu einem gewissen Teil rehabilitieren.

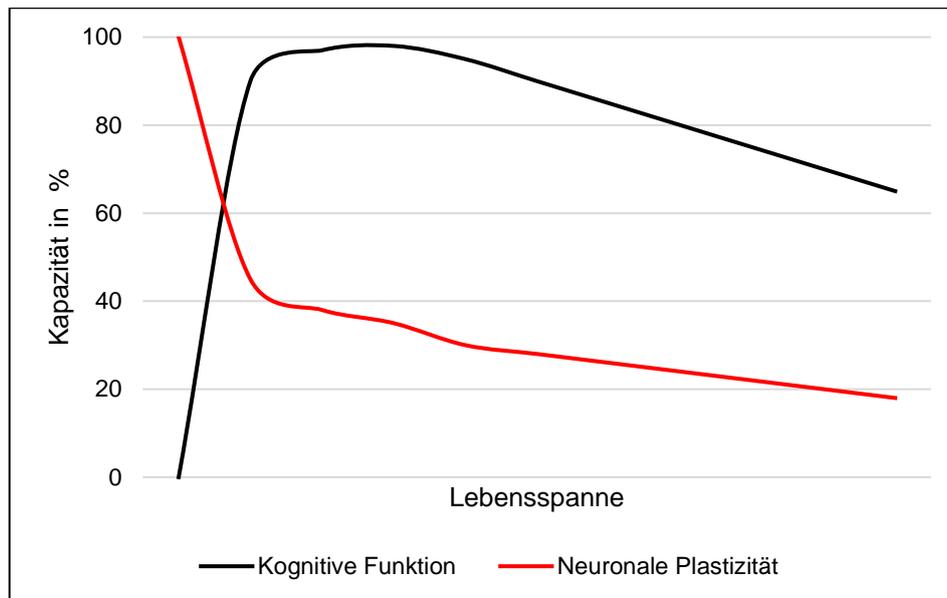


Abbildung 5: Entwicklung der Kapazität kognitiver Funktionen und neuronaler Plastizität über die Lebensspanne, modifiziert nach de Maghalaes et al. (50): Die neuronale Plastizität ist gleich zu Beginn des Lebens voll ausgeprägt, während das für die kognitiven Funktionen erst in der Adoleszenz der Fall ist.

1.2.1.5 Sprache

Nach einem Vorschlag von Amunts et al. könnte eine Definition von Sprache lauten: „Sprache ist die Fähigkeit, bedeutungshaltige, Regel-basierte [sic] Kombinationen und Verknüpfungen zu bilden und zu analysieren [...] Diese Kapazität wird über verschiedene Kanäle und Modalitäten praktiziert (sprechen, lesen, hören [sic] usw.) und dient der schnellen Kommunikation zwischen Individuen.“ (51) Für die Sprachbearbeitung von Bedeutung sind verschiedene kortikale sowie subkortikale Hirnareale. Die beiden wichtigsten Areale sind die Broca-Region im posterioren Anteil des Gyrus frontalis inferior, bekannt als motorisches Sprachzentrum, und die Wernicke-Region im hinteren Teil des Gyrus temporalis superior, bekannt als sensorisches Sprachzentrum. Andere sprachassoziierte Gebiete sind der primär motorische und prämotorische Kortex für die Artikulation von Sprache, der präfrontale Kortex für verbale Gedächtnisprozesse und subkortikale Kerngebiete wie Basalganglien und Thalamus, deren Relevanz bei Patient*innen mit Aphasie in Studien gezeigt werden konnte (51).

Ein häufiges Problem älterer Menschen sind Wortfindungsstörungen. Wierenga et al. haben herausgefunden, dass die Auswahl, das Abrufen und die Manipulation lexikal-semantischer Informationen altersbedingten Änderungen unterliegen, die sich auf die Fähigkeit zur Wortfindung negativ auswirken (52). Juncos-Rabadan et al. zeigten in einer linguistischen Studie mit 840 Proband*innen, dass alle sprachlichen Ebenen – wie Phonologie, Morphologie, Syntax und Semantik – durch das Alter beeinträchtigt werden, was sie der abnehmenden Aufmerksamkeit und einem Mangel an Inhibition zuschrieben (53). In einer ereigniskorrelierten fMRT-Studie bewiesen Daselaar et

al., dass das Repetitionspriming, also das schnellere Reagieren auf einen Reiz durch ein vorheriges Priming, bei älteren Proband*innen sowohl auf der Ebene der Wahrnehmung als auch auf der semantischen Ebene verlangsamt ist im Vergleich zu jüngeren Proband*innen.

Im Rahmen von Demenzen sind Wortfindungs- und Sprachstörungen im Allgemeinen ein häufiges Phänomen. Während sie bei der Alzheimer-Demenz zwar früh in Erscheinung treten, leiden Betroffene in der Regel zuvor schon unter Gedächtnisstörungen. Bei der Primären Progredienten Aphasie, einem Subtyp der frontotemporalen Demenzen, hingegen treten Wortfindungsstörungen oftmals um einiges früher auf als die typische demenzielle Vergesslichkeit (54). Eine genaue Beobachtung dieser Symptomatik lohnt sich also zur frühen Diagnosestellung einer Primären Progredienten Aphasie, denn im weiteren Verlauf lässt sie sich nur noch schwer von anderen Demenzen unterscheiden.

Da sehr subtile Sprachstörungen auch schon Jahre vor Manifestierung einer Demenz auftreten können, haben Wutzler et al. ein wirkungsvolles Tool – die Anticipatory Proportion – als Marker herausgearbeitet, um gesunde Individuen mit physiologischen Zeichen des Alterns von solchen mit sehr frühen pathologischen Einschränkungen unterscheiden zu können (55). Die Anticipatory Proportion, ursprünglich konzipiert von Dell et al., gibt dabei das Verhältnis zwischen antizipatorischen Sprachfehlern und Preseverationen an (56). Je niedriger sie ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Individuum unter frühen kognitiven Einbußen leidet (55).

1.2.1.6 Visuokonstruktive Funktion

Visuokonstruktive Funktionen sind diejenigen, die einen Menschen befähigen, Formen und Muster zu erkennen und zu reproduzieren wie – im einfachsten Falle – beim Abzeichnen einer Zeichnung. Dazu zählt jedoch auch die Fähigkeit, mehrdimensionale Gebilde zusammensetzen – wie beim Aufbauen eines Regals (57).

Eine klassischerweise eingeschränkte Visuokonstruktion findet sich als Symptom der Alzheimer-Demenz bereits in einem frühem Stadium (58). Die Patient*innen haben Schwierigkeiten bei der Erkennung von Gesichtern, benutzen falsche Gegenstände oder können sich in bekannter Umgebung nicht orientieren. Dies könnte Positronenemissionstomographie(PET)-Studien zufolge an einer Unterbrechung von funktionalem Input von Hippocampus und mittlerem temporalem Kortex, die am meisten von der Alzheimer-Demenz betroffen sind, liegen (59). Ein klassischer Test zur Überprüfung der Visuokonstruktion stellt der Uhrentest nach Shulman et al. aus dem Jahre 1993 dar, bei dem die Proband*innen gebeten werden, eine Uhr mit Ziffern und Zeigern zu zeichnen (60). Standardmäßig sollen die Zeiger so eingezeichnet werden, dass die Uhrzeit „11:10 h“ dargestellt wird. Anhand verschiedener Kriterien (u. a. Darstellung des Ziffernblattes, Schriftbild, Stellung der Zeiger) werden Punkte vergeben, die sich zu einem Score addieren. Maximal sind sechs Punkte erreichbar, \geq drei Punkte gelten als hinweisend auf eine Demenz. Ein anderer Test ist der „Rey-Osterieth Complex Figure“-Test. Bei diesem müssen Proband*innen eine komplexe

Figur zunächst abzeichnen und sie dann nach 3 und 30 Minuten aus dem Gedächtnis zeichnend wieder abrufen. In einer Studie mit Proband*innen im Alter von mehr als 70 Jahren konnten Chiulli et al. zeigen, dass sich das Alter auf alle drei Abschnitte des Tests – also Abzeichnen, unmittelbarer und verzögerter Abruf – nachteilig auswirkt (61).

1.2.2 Mild Cognitive Impairment (MCI)

Neben den physiologischen altersbedingten Veränderungen tritt immer häufiger das Bild des Mild Cognitive Impairment (MCI) oder der leichten kognitiven Einschränkung in Erscheinung. Es wurde 1997 als Begriff von Petersen et al. eingeführt, um Patient*innen zu beschreiben, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz hatten und von einer therapeutischen Intervention profitieren könnten. Kriterien waren die subjektive und objektive Einschränkung des Gedächtnisses (im Verhältnis zum Alter), normales Abschneiden im Test „Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)“, sonstige normale kognitive Funktion und Abwesenheit einer Demenz (62). Heutzutage gibt es viele unterschiedliche Definitionen, je nach Klassifikationssystem (bspw. ICD vs. DSM), nach denen auch andere kognitive Domänen eingeschränkt sein dürfen. Allen gemein jedoch ist, dass die Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten stärker sind, als bei Alter und Bildungsgrad erwartet werden würde, und gleichzeitig jedoch nicht so stark wie bei Demenzerkrankten. Des Weiteren sollten Aktivitäten des täglichen Lebens weitestgehend selbstständig durchführbar sein (63).

Die Betrachtung des MCI als Krankheitsbild ist deshalb von Relevanz, da es eine hohe Prävalenz bei über 60-Jährigen hat – je nach Autor*in und Definition – bis zu 23,5 % und sogar bis zu 29 % bei den über 80-Jährigen (64). Gleichzeitig wird der jährliche Übergang eines MCI zu einer Demenzerkrankung auf 10–20 % geschätzt (63).

Es erscheint somit – im Sinne eines präventiven Ansatzes – sinnvoll, Risikofaktoren für eine MCI-Entwicklung und damit einer eventuellen Demenzerkrankung zu identifizieren und vor allem auch in der hausärztlichen Versorgung zu berücksichtigen.

Als klassische Risikofaktoren gelten hier Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Des Weiteren werden in Studien u. a. Vitamin-B12- und Vitamin-D-Mangel, Hyperhomocysteinämie, Testosteronmangel, subklinische Schilddrüsendysfunktion als weitere Risikofaktoren diskutiert (65). Als neuerer unabhängiger Risikofaktor für kognitiven Abbau wird ebenfalls die chronische Niereninsuffizienz (CNI) diskutiert. Sie soll – neben über allgemein hin bekannte vaskuläre Risikofaktoren wie der Hypertonie hinaus – ihren negativen Einfluss durch Mediatoren wie Hyperhomocysteinämie, Gerinnungsstörungen, Inflammation und Anämie entfalten.

Im nächsten Abschnitt soll zunächst ein kurzer Überblick über die CNI als Erkrankung in Deutschland geboten werden und im weiteren Verlauf der aktuelle Forschungsstand zu CNI als Risikofaktor für MCI beleuchtet werden.

1.3 Epidemiologie der chronischen Niereninsuffizienz (CNI)

Unter einer chronischen nicht dialysepflichtigen Niereninsuffizienz leiden in Deutschland 2–2,5 Millionen Menschen, wenn diese definiert wird ab einer glomerulären Filtrationsrate von unter 60 ml/min/1,73 m² (66). Mit steigendem Alter steigt, wie zu vermuten, auch die Prävalenz, wobei eine Abnahme der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) um 1 ml/min/1,73 m² pro Jahr ab dem 50. Lebensjahr physiologisch ist (66,67). Schaeffner et al. ermittelten in der Berlin Initiative Study mit 610 Proband*innen im Alter > 70 Jahre eine Prävalenz der CNI von 20,7 % unter den 70- bis 79-Jährigen und von 46,6 % bei den über 80-Jährigen (68). Sie bezeichnet den langfristigen Verlust (> 3 Monate) der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion mit nachfolgendem Anstieg von Retentionsparametern wie Harnsäure und Kreatinin (69). Die häufigsten Ursachen sind Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 und Bluthochdruck sowohl in Wohlstandsgesellschaften als auch in Ländern des globalen Südens. Ebenso spielen die Glomerulonephritiden eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese (70). Nach den KDIGO-Kriterien von 2012 wird die CNI zum einen nach der eGFR und zum anderem nach der Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR) bewertet, wobei eine eGFR < 15 ml/min/1,73 m², kombiniert mit einer ACR > 300 mg/g, mit der schlechtesten Prognose aufgrund des sehr stark erhöhten Risikos für eine terminale Niereninsuffizienz und konsekutive kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht (71) (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz nach den KDIGO-Kriterien von 2012 (72).

				Albuminurie-Stadien, Beschreibung und Ausmaß (mg/g)		
				A1	A2	A3
				normaler bis leichter Anstieg < 30	moderater Anstieg, Mikroalbuminurie 30–300	starker Anstieg, Makroalbuminurie >300
GFR-Kategorien, Beschreibung und Ausmaß (ml/min/1,73m ²)	G1	normal oder hoch	≥ 90			
	G2	leichter Abfall	60–89			
	G3a	leichter bis moderater Abfall	45–59			
	G3b	moderater bis starker Abfall	30–44			
	G4	starker Abfall	15–29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

Grün: niedriges Risiko für terminale Niereninsuffizienz und kardiovaskuläre Ereignisse (wenn keine anderen Marker für Niereninsuffizienz vorhanden sind, liegt keine CKD vor); gelb: moderat erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko. CKD = Chronic Kidney Disease; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcome.

Zu den schätzungsweise 2–2,5 Millionen nicht dialysepflichtigen Patient*innen mit CNI kommen laut dem Jahresbericht 2017 der Medical Netcare GmbH zur Qualität der Dialyse für den Gemeinsamen Bundesausschuss u. a. ca. 75.000 Patient*innen hinzu, die regelmäßig in der vertragsärztlichen Versorgung dialysiert werden (73).

Obwohl sich viele Patient*innen mit chronischer Niereninsuffizienz nach einer Studie von König et al. ihrer Erkrankung nicht bewusst sind, spielt sie doch eine nicht unerhebliche Rolle in der hausärztlichen Versorgung, die sich vermehrt mit den Konsequenzen der steigenden Prävalenz von Diabetes und Bluthochdruck auseinandersetzen muss (74). Weltweit sind im Jahre 2017 1,2 Millionen Menschen an chronischer Niereninsuffizienz verstorben, wobei die Zahl in einem Best-Case-Szenario bis 2040 auf 2,2 Millionen, in einem Worst-Case-Szenario auf 4 Millionen pro Jahr steigen soll (75).

Wie bereits angedeutet, ist der Grund für die gesteigerte Mortalität der Anstieg des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Dieses Risiko ist bedingt durch renale Begleiterkrankungen und wirkt sich seinerseits, einem Circulus vitiosus entsprechend, wiederum negativ auf ebendiese aus. Pathogenetisch ursächlich sind vor allem eine vorzeitige Atherosklerose und eine linksventrikuläre Hypertrophie (67). Zu den renalen Begleiterkrankungen zählen neben urämiebedingten Folgen u. a. die renale Anämie, Störungen des Kalzium-Phosphat- und Vitaminstoffwechsels mit konsekutiver renaler Osteodystrophie, die metabolische Azidose, eine Hyperkaliämie und eine gestörte Immunkompetenz (67).

Die in Standardlehrwerken beschriebenen Auswirkungen der chronischen Niereninsuffizienz sind allesamt Auswirkungen auf somatischer Ebene, wobei eine mögliche urämische Enzephalopathie natürlich auch kognitive Auswirkungen hätte. Psyche und Somatik sind unweigerlich miteinander verbunden und so stellt sich auch für Forscher*innen, die sich mit renalen Pathologien befassen, die Frage, ob eine CNI langfristige Auswirkungen auf die Kognition v. a. bei Älteren, der besonders vulnerablen und von CNI am stärksten betroffenen Patient*innengruppe, hätte. Insbesondere da aufgrund der Schmerzlosigkeit der Erkrankung chronische Niereninsuffizienzen im ambulanten Setting häufig erst sehr spät erkannt werden, ist es wichtig, möglichst viele klinische Faktoren zu kennen, die auf das Vorliegen der Erkrankung hinweisen. So könnten Patient*innen mit beginnenden kognitiven Störungen auf das Vorliegen einer Niereninsuffizienz untersucht werden und so eher entsprechend ihrer Grunderkrankung therapiert werden. Mit der eindeutigen Demaskierung der CNI als Risikofaktor für leichte kognitive Beeinträchtigungen wäre wiederum eine weitere veränderbare Ursache für eben diese gefunden und damit auch eine Möglichkeit zur Prävention der Entwicklung einer Demenz.

1.4 CNI als Risikofaktor für MCI – aktueller Forschungsstand

In den letzten 20 Jahren hat sich weltweit ein starkes Forschungsinteresse daran entwickelt, herauszufinden, ob es eine Verbindung zwischen nachlassender Nierenfunktion und der Entwicklung kognitiver Einschränkungen im Alter gibt – nicht zuletzt auch daher rührend, dass neue Möglichkeiten zur Prävention die Vermarktung neuer oder neu gelabelter Medikamente vorantreiben. So gibt es beispielsweise Ansätze der Vitamin-B12-Prophylaxe zur Senkung eines erhöhten Homocysteinspiegels, da diverse Studien, dazugehörig die Framingham-Studie von 2002 mit 1.092 Proband*innen, einen Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und dem Auftreten einer Alzheimer-Demenz oder allgemeinen kognitiven Defiziten aufzeigen konnten (76).

Im Jahre 2020 ist ein von der Lancet Commission herausgegebener systematischer Review zum Thema „Demenzvorbeugung, -therapie und -versorgung (Dementia prevention, intervention, and care)“ erschienen. Darin werden neun modifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung von Demenz vorgestellt (77). Da die leichte kognitive Einschränkung mittlerweile als mögliche Vorstufe der Demenz, v. a. vom Alzheimer-, aber auch vom vaskulären Typ, gehandelt wird und die Grenzen zwischen beiden Erkrankungen oftmals verschwimmen, ergibt es Sinn, Risikofaktoren für Demenz ebenfalls als mögliche Risikofaktoren für leichte kognitive Beeinträchtigungen zumindest in Betracht zu ziehen (78–80). In dem Review wurden ein niedriger Ausbildungsgrad, Bluthochdruck, Hörverlust, Rauchen, Übergewicht, Depression, mangelnde körperliche Aktivität, Diabetes und mangelnde soziale Kontakte genannt. Mit dem neuen Bericht aus dem letzten Jahr kamen drei neue Risikofaktoren hinzu: übermäßiger Alkoholkonsum, Schädel-Hirn-Trauma und Luftverschmutzung (77). Die chronische Niereninsuffizienz wurde in diese Liste der Prädiktoren nicht aufgenommen und auch nicht diskutiert, obwohl es bereits eine große Zahl an Querschnitts- und Longitudinalstudien, auch zusammengefasst in Metaanalysen, gibt, die einen Zusammenhang zwischen ebendieser und leichten kognitiven Störungen und/oder Demenz belegen (81–83). Grund dafür könnte sein, dass die Forschungslage dazu dennoch uneindeutig ist, da auch einige Studien mit Negativergebnissen publiziert worden sind (84–86). In den beiden nachfolgenden Unterkapiteln sollen einige ausgewählte Studien zu diesem Thema im Hinblick auf Positiv- und Negativergebnisse genauer betrachtet werden. Da, wie bereits erwähnt, der Übergang zwischen MCI und Demenz in der Literatur, aber auch in der Klinik ein fließender ist, sind für diese Dissertation auch Studien beleuchtet worden, die sich mit dem Zusammenhang zwischen CNI und der Entstehung von Demenz befassen. Die Übersichten wurden in Anlehnung an ein systematisches Review von Etgen et al. aus dem Jahre 2012 erstellt und mit eigenen Recherchen (beendet November 2020) weiter ausgeführt (87).

1.4.1 Positivergebnisse – Assoziation CNI und MCI/Demenz

Für diese Arbeit wurden sieben Studien aus den Jahren 2004–2019 (s. Tabelle 2) ausgewählt, da sie konzeptionell mit der für diese Dissertation durchgeführte Studie sehr gut vergleichbar sind.

Die Recherche erfolgte mit der Datenbank PubMed. Es handelte sich sowohl um Querschnitts- als auch um Längsschnittstudien mit einer Follow-up-Zeit von 2–6 Jahren. Die 284 bis 242.349 untersuchten Proband*innen waren im Durchschnitt zwischen 62 und 84 Jahren alt. Das jeweilige Outcome der Studien (kognitive Einbußen, MCI oder Demenz) wurde mit entsprechenden Tests und Kriterien bewertet, wobei die einfachste Testung in der Durchführung des Mini Mental State Exam (MMSE) und die komplexeste in der Durchführung einer Batterie mit 22 Tests bestand. Zur Baseline bestehende kognitive Einschränkungen stellten ein allgemeines Ausschlusskriterium dar. Für die meisten Studien wurde entweder die Modification of Diet in Renal Disease Equation (MDRD-Formel) oder die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation (CKD-EPI-Formel) verwendet, um die eGFR zu berechnen. Lediglich eine verwendete inverses Serum-Kreatinin als Maßstab zur Bewertung der Nierenfunktion. In allen Fällen wurden eine oder mehrere Untergruppen mit CKD im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe (zumeist mit eGFR > 60 ml/min/1,73 m²) betrachtet, wobei keine/r der Proband*innen eine Nierenersatztherapie zum Zeitpunkt der Studie erhielt. Alle Studien konnten einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Nierenfunktion und dem Auftreten von kognitiven Einbußen herstellen.

Seliger et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie ein um 37 % gesteigertes Risiko für das Auftreten einer Demenz-Diagnose bei erhöhten Serum-Kreatinin-Werten (88). Das gesteigerte Risiko für das Auftreten einer vaskulären Demenz (OR 1,94; 95 % CI = 1,28–2,93) zeigte sich vor allem bei Proband*innen mit guter bis sehr guter Gesundheit, nicht aber bei Proband*innen in schlechteren Gesundheitszuständen.

2005 führten Kurella et al. ebenfalls eine Retrospektivanalyse durch, die jedoch als Längsschnittstudie angelegt war (89). Kognitive Einbußen wurden dann diagnostiziert, wenn der Testscore des modifizierten Mini-Mental Status (3MS) unter 80 lag bzw. wenn es ein Rückgang von > 5 Punkten nach 2 und 4 Jahren gab bei einem 3MS-Score > 80. Vor allem in der Gruppe der Proband*innen mit einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² wurde ein starker positiver Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition evident; in dieser Gruppe war der Rückgang der Scores um 2 Punkte höher als in der Gruppe mit einer eGFR von 45–60 ml/min/1,73 m². Ein Zusammenhang zwischen Baseline-eGFR und -Score konnte jedoch nicht gezeigt werden. In der sehr breit angelegten retrospektiven Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study von 2008 fanden ebenfalls Kurella et al. vergleichbare Ergebnisse (90). Hier wurden kognitive Einbußen bei einem Testergebnis im 6-Item-Screener von ≤ 4 diagnostiziert. Nicht nur hatten Proband*innen mit einer schlechteren Nierenfunktion ein höheres Risiko für kognitive Einbußen, auch führte unter den Proband*innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ein Rückgang der eGFR um 10 ml/min/1,73 m² zu einem Anstieg des Risikos für kognitive Einbußen um 11 %. Ein Jahr später konnten Elias et al. in einer weiteren retrospektiven Studie die bisher genannten Ergebnisse genauer aufschlüsseln, indem sie eine breite Testbatterie zur Evaluation der unterschiedlichen Domänen verwendeten (91). Sie fanden neben einem global gesteigerten Risiko von 97 %, ein um 88 % bzw. 83 % gesteigertes Risiko für den Rückgang visuokonstruktiver Fähigkeiten bzw. der

Merkfähigkeit und exekutiver Funktionen. Mit ihrer retrospektiven Studie von 2016 fügten Torres et al. hinzu, dass bei ihren Proband*innen mit Niereninsuffizienz diese Fähigkeiten dezent („modestly“) eingeschränkt waren, wohingegen die Sprache schwerwiegende Einschränkungen zeigte (92). Als dezent bzw. schwerwiegend galten Einschränkungen, wenn Testergebnisse um eine bzw. zwei Standardabweichungen vom Mittelwert differierten.

Auch bei hochaltrigen Proband*innen konnte ein Zusammenhang zwischen Nierenfunktions- und kognitiven Einbußen gezeigt werden, u. a. 2017 durch Bai et al. mit ihrer prospektiven Studie mit Proband*innen im Durchschnittsalter von $83,5 \pm 2,6$ Jahren (93). Die Kognition wurde mit dem MMSE bewertet und eine Abnahme der Fähigkeiten ab einer Abnahme des Scores um 1,645 Punkte diagnostiziert.

Eine lediglich schwache Assoziation konnten Hiramatsu et al. mit ihrer prospektiven Studie 2017 zeigen, obwohl sie über eine sehr große Studienstichprobe verfügten (81). Diese Studie weicht vom Setting der anderen Studien ab, da keine kognitiven Tests von den Studienleiter*innen durchgeführten wurden. Stattdessen wählten sie Patient*innen mit der Diagnose Demenz aus einer bereits existierenden Datenbank für ihre Analysen aus. Da jene Studie jedoch zu den aktuelleren gehört, wurde sie in die Auswahl mit aufgenommen.

1.4.2 Negativergebnisse – Assoziation CNI und MCI/Demenz

Negativergebnisse zum Thema „Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und kognitiven Einbußen“ fanden sich in der PubMed-Recherche seltener als Positivergebnisse, sodass für die Studienübersicht lediglich fünf repräsentative Studien ausgewählt wurden (s. Tabelle 3). Auch bei diesen Quer- und Längsschnittstudien mit einer maximalen Follow-up-Zeit von bis zu sieben Jahren lagen zur Baseline-Erhebung bei den Proband*innen keine kognitiven Störungen vor. 889 bis 7.839 Proband*innen nahmen an den Untersuchungen teil; diese waren im Schnitt zwischen 62 und 84 Jahre alt.

Slinin et al. führten 2008 eine prospektive Längsschnittstudie mit einer großen Probandenzahl durch (94). Als kognitive Einbuße wurde ein Ergebnis im 3MS < 80 bzw. ein Rückgang um > 5 Punkte im Längsschnitt definiert. Für den TMT-B galt ein Grenzwert von 1,5 Standardabweichungen bzw. von einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwerts im Längsschnitt. In unkorrigierten Analysen hatten Männer mit einer eGFR < 45 bzw. von 45–60 ml/min/1,73 m² ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kognitiver Einschränkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis ließ sich jedoch weitestgehend durch Unterschiede in Alter, Ethnien und Bildung erklären ($p = 0,427$ [3MS] bzw. $0,891$ [TMT-B]). Kurella et al. verwendeten ebenfalls den 3MS in ihrer Querschnittsanalyse von 2011 mit einem Cut-off von 1,5 Standardabweichungen (95). Sie verglichen drei Subgruppen mit der Kontrollgruppe mit einer eGFR > 60 ml/min/1,73 m² (s. Tabelle 3). Sie fanden nach Korrektur für einen Großteil der Bias-Faktoren zunächst ein um 47 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung kognitiver Einbußen bei einer eGFR von 45–

59 ml/min/1,73 m². Dieser Zusammenhang blieb jedoch nicht bestehen, nachdem Hämoglobin in die Kalkulationen miteinbezogen wurde. Eine Anämie könnte jedoch auch als Mediator zwischen CNI und kognitiven Einschränkungen gesehen werden (95).

Ein interessantes Ergebnis erzielten Helmer et al. mit ihrer Studie von 2011, in der sie nicht nur die eGFR, sondern auch die Albumin-Kreatinin-Ratio zur Bewertung der Nierenfunktion heranzogen (s. Tabelle 3). Sie fanden zwar keinen Zusammenhang zwischen der eigentlichen Höhe der eGFR bzw. der ACR und der kognitiven Funktion. Jedoch fanden sie Hinweise auf eine Assoziation zwischen der Schnelligkeit des Rückgangs der eGFR und der Entstehung von Demenzen vom vaskulären Typ innerhalb der ersten 4 Jahre ihrer Untersuchung (RR = 5,35 [1,76–16,3]). Die Studie wird in Bezug auf die vorliegende Dissertation dennoch als Negativergebnis gewertet, da kein Zusammenhang zwischen CNI und kognitiven Einbußen gezeigt werden konnte.

In der prospektiven Sydney Memory and Ageing Study wurden Risikofaktoren für Demenz wie Depressionen, männliches Geschlecht, Hyperhomocysteinämie, koronare Herzkrankheit, Arthritis, niedriger Gesundheitszustand neben der Nierenfunktion untersucht (86). Die Nierenfunktion stellte sich in dieser Untersuchung jedoch nicht als Risikofaktor heraus.

Gupta et al. untersuchten in ihrer Studie von 2020 die eGFR sowohl aufgeteilt in vier Gruppen (s. Tabelle 3) als auch in Subgruppen in Zehnerschritten (84). Zur Bewertung der Kognition wurden eigens für die ADNI-Studie (s. Tabelle 3) entwickelte Testbatterien verwendet, mit denen vornehmlich die exekutiven Funktionen und das Gedächtnis getestet wurden. Keine der eGFR-Einteilungen zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Nierenfunktion und Kognition ging mit einem signifikanten Ergebnis einher ($p = 0,56–0,88$).

Insgesamt lässt sich sagen, dass die aktuelle Studienlage ein sehr heterogenes Bild präsentiert und die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition noch nicht eindeutig beantwortet worden ist.

Tabelle 2: Übersicht über Studien mit Positivergebnissen zum Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition.

Studie	Anzahl Pb	Alter [Jahre]	Follow-up [Jahre]	Kognitive Testung	Berechnung Nierenfunktion + Einteilung Gruppen	Outcome	Bias-Faktoren	Ergebnisse in Odds Ratio mit Konfidenzintervall
Seliger et al., 2004 (88): Cardiovascular Health Cognition Study	3.349	77	6	Kognitive Testbatterie für Demenz	Inverses Kreatinin/ Moderate CNI = SCr $\geq 1,3$ mg/dl für Frauen, $\geq 1,5$ für Männer vs. SCr $< 1,3/1,5$	Demenz	Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht, Bildung, KHK, Schlaganfall, Hypertonus, Diabetes, Rauchen, ApoE-Genotyp	OR 1,37 (1,06–1,78)
Kurella et al., 2005 (89): Health and Aging Body Composition Study	3.034	74	2; 4	Modifizierter Mini-Mental Status (3MS)	MDRD-Formel zur Berechnung GFR CNI = eGFR < 60 mit 2 Untergruppen (eGFR 45–59 und < 45) vs. eGFR > 60	MCI	Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildung, Diabetes, Medikamente, Hypertonus, Hyperlipidämie, CRP, IL-6, Hämatokrit, KHK, Schlaganfall	OR 1,32 (1,03–1,69) bei eGFR 45–59; OR 2,43 (1,38–4,29) bei eGFR < 45
Kurella Tamura et al., 2008 (90): REGARDS Study	23.405	65	Querschnittsstudie	6-Item-Screener	MDRD CNI = eGFR < 60 vs. eGFR > 60	MCI	Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildung, Region, KHK, Schlaganfall, Depression, Hypertonus, Diabetes, Hyperlipidämie, BMI, Rauchen	OR 1,23 (1,06–1,43)
Elias et. al., 2009 (91): Maine-Syracuse Longitudinal Study	923	63	Querschnittsstudie	Testbatterie mit 17 Tests über 4 Domänen	MDRD CNI = eGFR < 60 vs. eGFR > 60	MCI	Alter, Geschlecht, Bildung, Ethnie, Hypertonus, Diabetes, BMI, Hyperlipidämie, Rauchen, Schlaganfall	OR 1,97 (1,25–3,19) für globale Funktion
Torres et al., 2016 (92): Maine-Syracuse Study	898	62	Querschnittsstudie	Batterie mit 22 Tests	CKD-EPI CNI = eGFR < 60 vs. eGFR > 60	MCI	Alter, Geschlecht, Bildung, Ethnie, Diabetes, RR Sys, BMI, Rauchen, HDL, Schlaganfall, CRP	OR 1,68–2,16 je nach Domäne
Bai et al., 2017 (93): Hypertension in the Very Elderly Trial	284	84	durchschnittlich 3	MMSE	MDRD eGFR 30–59 vs. eGFR > 60	Kognitive Einbußen	Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, kardiovaskuläre Erkrankung, RR Dis, Cholesterin	OR 4,03 (1,09–13,81)
Hiramatsu et al., 2019 (81)	242.349	75	durchschnittlich 3	----	CKD-EPI CNI = eGFR < 60 über 3 Monate vs. eGFR > 60	Demenz	u. a. Alter, Geschlecht, Ethnie, sozioökonomischer Status, Rauchen, BMI, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen	OR 1,12 (1,08–1,16) für Diagnose Demenz ab 6 Monaten Follow-up

eGFR, angegeben in ml/min/1,73 m²; Odds Ratio (OR), angegeben mit 95 % Konfidenzintervall (CI); Pb = Proband*innen; SCr = Serum-Kreatinin, KHK = Koronare Herzkrankheit; BMI = Body Mass Index; ApoE = Apolipoprotein E, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; CRP = C-reaktives Protein; IL-6 = Interleukin 6; REGARDS = Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; ADNI-EF/Mem = Alzheimer's Disease Neuroimaging Executive Function /Memory; RR Sys/Dis = Blutdruck diastolisch/systolisch; MI = Myokardinfarkt; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

Tabelle 3: Übersicht über Studien mit Negativergebnissen zum Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition.

Studie	Anzahl Pb	Alter [Jahre]	Follow-up [Jahre]	Kognitive Testung	Berechnung Nierenfunktion + Einteilung Gruppen	Outcome	Bias-Faktoren	Ergebnisse in Odds Ratio mit Konfidenzintervall
Slinin et al., 2008 (94)	5.929 Männer	74	5	3MS, TMT-B	MDRD Milde CNI = eGFR 45–59, moderat = eGFR < 45 vs. eGFR > 60	Kognitive Einbußen	Alter, Bildung, Ethnie, Gesundheitsstatus, ADL, Alkohol, Diabetes, Hypertonus, KHK, Schlaganfall, BMI, pAVK	Kein Risiko für kognitive Einbußen nach Korrektur für Bias-Faktoren
Tamura et al., 2011 (95): The Chronic Renal Insufficiency Cohort Study	3591	58	Querschnitts-studie	MMSE	MDRD CNI = eGFR < 60 (Subgruppen: < 30/30–45/45–60/> 60)	Kognitive Einbußen	u. a. Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildung, Schlaganfall, Diabetes, Hypertonus, Rauchen, Hypercholesterinämie, KHK, pAVK, Hämoglobin	Kein gesteigertes Risiko für kognitive Einbußen nach Korrektur für Bias-Faktoren
Helmer et al., 2011 (96): The 3C Study	7.839	73	2; 4; 7	MMSE, Demenz-Diagnostik nach DSM-IV	CKD-EPI CNI = eGFR < 60 (2 Subgruppen: 45–60 u. < 45) vs. eGFR > 60 ACR < 30 vs. ACR > 30	Kognitive Einbußen, Demenz	Alter, Geschlecht, Bildung, ApoE4-Genotyp, Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankung, Schlaganfall, Dyslipidämie, Diabetes, Rauchen, BMI	Kein Zusammenhang zw. Risiko MCI/Demenz und niedriger eGFR; jedoch Zusammenhang zw. Schnelligkeit der eGFR-Abnahme und Auftreten vaskulärer Demenz
Lipnicki et al., 2013 (86): Sydney Memory and Ageing Study	889	79	2	u. a. Demenz-Diagnostik nach DSM-IV	MDRD Erniedrigte Nierenfunktion bei eGFR < 60	MCI, Demenz	u. a. Alter, Geschlecht, Hypertonus, KHK, MI, Diabetes, mentale/körperliche Aktivität, Sozialkontakte, Gesundheitszustand, Rauchen	Kein Zusammenhang zw. kognitiven Einbußen jeglicher Domänen und reduzierter eGFR
Gupta et al., 2020 (84): Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort	1.181	74	Querschnitts-studie	ADNI-EF, ADNI-Mem	CKD-EPI/MDRD Gruppen: eGFR < 45, 45–60, 61–90, > 90 + eGFR in 10er-Schritten	MCI, Demenz	Alter, Geschlecht, Ethnie, Bildung, BMI	Kein Zusammenhang zw. niedriger eGFR und schlechteren Testergebnissen in allen Subgruppen

eGFR, angegeben in ml/min/1,73 m²; Odds Ratio (OR), angegeben mit 95 % Konfidenzintervall (CI); Pb = Proband*innen; SCr = Serum-Kreatinin, KHK = Koronare Herzkrankheit; BMI = Body Mass Index; ApoE = Apolipoprotein E, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease; CRP = C-reaktives Protein; IL-6 = Interleukin 6; REGARDS = Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke; CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit; ADNI-EF/Mem = Alzheimer's Disease Neuroimaging Executive Function /Memory; RR Sys/Dis = Blutdruck diastolisch/systolisch; MI = Myokardinfarkt; DSM = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

1.5 Neuropsychologische Testbatterie CERAD-Plus

Für die vorliegende Dissertation ist eine umfangreiche Testbatterie zur Bewertung des kognitiven Zustandes von Proband*innen einer berlinweiten Studie, der Berliner Altersstudie II (s. Kapitel 1.6), verwendet worden. Ursprung und Konzept werden im Folgenden kurz erläutert.

1986 wurde in den USA das Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) durch das National Institute on Aging (NIA) gegründet, um standardisierte Prozeduren zur Evaluation und Diagnose von Patient*innen mit Alzheimer-Demenz zu entwickeln. Hierfür wurden 1.094 Patient*innen und 463 Nichtdemenz Erkrankte von 24 Alzheimer-Forschungszentren und anderen universitären Programmen rekrutiert. Mit standardisierten diagnostischen Kriterien und Instrumenten wurden die CERAD-Teilnehmer*innen zur Baseline und danach jährlich (bis zu sieben Jahren) untersucht, um den natürlichen Progress der Alzheimer-Demenz zu beobachten (97). Unterstützt wurden die klinischen Diagnosen mittels Obduktionen der Gehirne verstorbener Proband*innen, sofern dies möglich war. Die Diagnose konnte in 87 % der obduzierten Fälle bestätigt werden.

Die von Morris et al. entwickelte Testbatterie besteht aus acht Teilaufgaben und bildet bei guter Validität und Ökonomie diejenigen kognitiven Domänen ab, die spezifisch bei Alzheimer-Demenz Defizite zeigen (98). Mittlerweile wird das Instrument aufgrund seines breiten Spektrums standardmäßig zur neuropsychologischen Testung nicht nur in den USA, sondern auch in vielen anderen Ländern, darunter Bulgarien, China, Italien, Japan, Polen, Russland und Deutschland, verwendet (97). Im Jahre 2000 wurde die Batterie durch die Memory Clinic der Geriatriischen Universitätsklinik Basel erstmalig ins Deutsche übersetzt und an einer Stichprobe von 614 gesunden älteren Proband*innen normiert (99). Im weiteren Verlauf wurden der Batterie zwei weitere Tests hinzugefügt, daher der Name CERAD-Plus, s. Kapitel 2.4.

1.6 BASE-II

BASE-II ist die Folgestudie der Berliner Altersstudie BASE und wurde u. a. mit dem Ziel ins Leben gerufen, prognostische Faktoren zu identifizieren, anhand derer individuelle Verläufe im Alterungsprozess besser antizipiert werden können. Es handelt sich um eine multidisziplinäre und multiinstitutionelle Kooperation zwischen der Charité, der Humboldt Universität, dem Max-Planck-Institut, dem Sozio-ökonomischen Panel (SOEP) am deutschen Institut für Wirtschaftsordnung und den Universitäten zu Lübeck und Tübingen. In einer ersten Welle (zwischen 2009 und 2015) wurden in Form einer Querschnittsuntersuchung Fragestellungen aus den Bereichen Geriatrie und Innere Medizin sowie Immunologie, Psychologie, Genetik, Soziologie und Ökonomie bei 2.200 Teilnehmer*innen bearbeitet.

Das Projekt wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Ethikkommission des Max-Planck-Instituts für Bildungsforschung genehmigt und finanziell vom Bundesministerium für Bildung und Forschung¹ unterstützt.

Proband*innen von BASE-II wurden u. a. mittels der CERAD-Testbatterie untersucht.

1.7 Fragestellung

Wie in Kapitel 1.4 deutlich wurde, gibt es bereits weitreichende Erkenntnisse zum Thema Niere und Kognition. Der größte Teil der diesbezüglichen Arbeiten stammt jedoch nicht aus Deutschland und auch nicht aus dem europäischen Raum und kann damit nur eingeschränkt auf die hiesige Bevölkerung übertragen werden.

Des Weiteren wurden in vielen Studien lediglich grobe Messinstrumente zur Evaluierung der kognitiven Performance verwendet; diese lassen wenig Rückschlüsse auf die Beeinträchtigung einzelner kognitiver Domänen zu, sodass hier weiterhin Daten erhoben werden sollten, die in Metaanalysen in einen größeren Kontext gesetzt werden können.

Aus Sicht ambulanter Versorger*innen ist von besonderem Interesse, ob sich eine Verbindung zwischen einer Einschränkung der Nierenfunktion und nachlassender Kognition auch bei denjenigen älteren Patient*innen sehen lässt, die noch keine schwerwiegenden kognitiven Einschränkungen haben und sich weitestgehend selbstständig versorgen, da gerade diese Patient*innen-Klientel im ambulanten Setting sehr häufig vertreten ist. Auch hierfür liegen besonders im deutschen Raum noch zu wenig Daten vor, um zu einer umfassenden Schlussfolgerung zu kommen. In Zeiten genderorientierter Medizin ist es auch wünschenswert, dass die Frage beleuchtet wird, ob es einen geschlechtsspezifischen Unterschied gibt.

Folgende Frage wird durch das Dissertationsprojekt beantwortet:

Gibt es bei den älteren Proband*innen der BASE-II-Studie einen Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz und kognitiven Einbußen?

¹ Förderkennzeichen 16SV5537/16SV5837/16SV5538/16SV5536K/01UW0808/01UW0706

2. Material und Methoden

2.1 BASE-II: Proband*innen-Rekrutierung

Die Rekrutierung der Teilnehmer*innen (TN) der BASE-II-Studie erfolgte u. a. über einen bereits vorhandenen Proband*innen-Pool für neurokognitive Studien des Max-Planck-Instituts. Zum größeren Teil aber handelte es sich bei dem Kollektiv um ein Convenience Sample, das u. a. durch Aufrufe in Zeitungen und der Bahn und Poster und Postkarten im öffentlichen Raum rekrutiert worden ist (100).

Folgende Ausschlusskriterien wurden in den Aufrufen genannt (modifiziert nach Spira [(100)]):

1. Rauchen von > 10 Zigaretten/Tag
2. Körpergewicht > 120 kg
3. Zustand nach (Z.n.) Myokardinfarkt oder Schlaganfall
4. Tragen eines Herzschrittmachers oder Defibrillators
5. Leiden am Parkinson-Syndrom
6. Z.n. Operationen an Herz, Kopf oder zentralen Gefäßen
7. Teilnahme an ähnlichen Studien vor weniger als zwei Jahren

Alle BASE-II-TN waren zeitgleich auch TN des SOEP-Surveys. In diesem deutschlandweiten Survey werden seit 1984 über 30.000 bevölkerungsrepräsentative Personen mittels Interviews und Fragebögen sozioökonomisch erfasst (101). Durch das Abgleichen der Angaben der BASE-II-TN mit den SOEP-Daten konnte festgestellt werden, ob die aus BASE-II gewonnenen Informationen ebenfalls bevölkerungsrepräsentativ (in Bezug auf die Altersgruppe) waren.

Die Erhebungen für die zweite Welle der Studie – GendAge – zu geschlechtssensitiver Vorbeugung kardiovaskulärer und metabolischer Krankheiten bei älteren Erwachsenen in Deutschland begannen 2017 und endeten 2021 (102).

2.2 BASE-II: Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte an zwei Studientagen. Die TN wurden so ausgewählt, dass keine*r von ihnen Medikamente nahm, die die Gedächtnisfunktion beeinflussten. Ebenso wenig lagen schwerwiegende neurologische oder psychiatrische Funktionsstörungen oder Kopfverletzungen in der Vergangenheit vor. Die Proband*innen waren normalsichtig oder besaßen zur Korrektur ihrer Sehkraft eine entsprechende Sehhilfe.

Zwischen den beiden Studientagen lag ein siebentägiges Intervall. Medizinisch wurden die Proband*innen von einer Studienärztin oder einem Studienarzt bzw. von geschulten Doktorand*innen untersucht (100).

Am ersten Tag wurden dabei u. a. eine ausführliche Anamnese, ein funktioneller Status und ein körperlicher Befund erhoben. Am zweiten Tag standen laborchemische Untersuchungen von u. a. Nüchternblut und Urin sowie apparative Diagnostik wie Echokardiographie und Spirometrie im Mittelpunkt.

Die neuropsychologischen Testungen wurden am ersten Studientag nach der medizinischen Untersuchung von speziell geschulten Psycholog*innen durchgeführt und erfolgten in Gruppen von vier bis sechs Individuen (100). Sie umfassten neben der eingangs beschriebenen CERAD-Testbatterie weitere Tests zur Lern- und Gedächtnisfunktion, Aufmerksamkeitsspanne, Verarbeitungsgeschwindigkeit und zu exekutiven Funktionen. Die Proband*innen wurden nach einem standardisierten Protokoll instruiert. Des Weiteren wurden sie gebeten, Fragebögen zu ihrer subjektiven Einschätzung von Gesundheit und Wohlbefinden auszufüllen und zwischen den Studientagen einen Bewegungsgurt zu tragen, der den Grad körperlicher Aktivität maß.

Tabelle 4 und Tabelle 5 geben einen Überblick über die an beiden Tagen durchgeführten Untersuchungen.

Tabelle 4: Übersicht über den Ablauf des 1. Studientages, modifiziert nach Spira (100).

Ablauf	Inhalt
Aufklärungsgespräch	Allgemeine Studieninformation, Ablauf der Studientage
Ärztliche Anamnese	Aktuelle Anamnese, vegetative Anamnese, Substanzanamnese, Familienanamnese, Medikamentenanamnese, Voroperationen
Medizinische Versorgung	Krankenhausaufenthalte, (haus-)ärztliche Kontakte, Versicherungsstatus
Funktioneller Status	Barthel-Index, Tinetti-Test, Timed Up and Go, ADL
Körperlicher Befund	Internistischer und neurologischer Status
Neuropsychologische Testung	DemTect, MMSE, GDS, CERAD, erweitertes Assessment
Fragebögen	Erfassung der subjektiv empfundenen Lebensqualität

ADL = Activities of Daily Living; DemTect = Demenzdetektion; MMSE = Mini Mental State Exam; GDS = Geriatric Depression Scale; CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.

Tabelle 5: Übersicht über den Ablauf des 2. Studientages, modifiziert nach Spira (100).

Ablauf	Inhalt
Laborchemische Untersuchungen	Blutentnahmen (nüchtern um 8 Uhr und nach Trinken einer Glukoselösung um 10 Uhr (oGTT)), Urinprobe
Anthropometrische Parameter	Körpergewicht, Körpergröße, Digitometrie, Photodokumentation
Kardiovaskuläre Untersuchung	Ruhe-EKG, Langzeit-EKG
Pulmonale Untersuchung	Spirometrie, Pulsoxymetrie
Weitere Untersuchungen	Audiometrie, Visusprüfung

oGTT = oraler Glukosetoleranztest; EKG = Echokardiographie.

2.3 Beschreibung der Stichprobe

2.3.1 Auswahl der für die Dissertation relevanten Studienteilnehmer*innen

Von den insgesamt 2.200 Personen, die an der Studie teilnahmen, waren 1.600 zwischen 60 und 84,6 Jahre und 600 zwischen 20 und 30 Jahre alt (103). Da sich die vorliegende Studie auf den Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Kognition im Alter konzentrieren sollte, wurden die jüngeren Proband*innen für diese Fragestellung nicht berücksichtigt. Gleichzeitig lagen für die ältere Kohorte als Puffer Daten von mehr TN vor, als für BASE-II tatsächlich benötigt worden waren, sodass diese Kohorte für die vorliegende Studie aus insgesamt 1.687 Proband*innen bestand.

Die in Tabelle 6 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien wurden angewandt, um die finale Studienstichprobe zu ermitteln.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienstichprobe der vorliegenden Dissertation.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter > 60 Jahre	Einverständniserklärung nicht vorliegend
	Unvollständige Daten: u. a. bezüglich Anamnese, Laborwerten (z. B. Kreatinin u. Albumin), CERAD-Ergebnissen
	GDS \geq 6

CERAD = Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; GDS = Geriatric Depression Scale.

Die Ausschlusskriterien ergaben sich vor allem aus der Notwendigkeit, dass alle für die Studie benötigten Variablen vollständig vorliegen mussten. Dazu gehörten eine dokumentierte Einverständniserklärung, relevante anamnestische Angaben (u. a. in Bezug auf Krankheiten, Substanzanamnese und körperlicher Aktivität) sowie Labor- und Testergebnisse. Zu den benötigten Laborergebnissen zählten beispielsweise Albumin und Kreatinin zur Berechnung der Nierenfunktion sowie der HbA1c zur Evaluierung, ob zum Zeitpunkt der Erhebung ein Diabetes mellitus (Typ 2) als möglicher Bias-Faktor vorlag. Kernstück der Testergebnisse stellten die Daten der CERAD-Testbatterie dar. Von nicht geringer Bedeutung waren jedoch ebenfalls Resultate aus der Erhebung der Geriatric Depression Scale (GDS) – einem Instrument zum Screening auf Depression im Alter –, da Depressionen sich oftmals als Pseudodemenz darstellen und somit die Studienergebnisse hätten verzerren können (104). Aus diesem Grund wurden alle Proband*innen mit einem GDS-Score > 6 (Cut-off für das mögliche Vorliegen einer Depression) nicht in die finale Studienstichprobe aufgenommen.

Abbildung 6 stellt im Flowchart den Auswahlprozess der Kohorte dar. Schlussendlich konnten die Daten von 1.196 Proband*innen für die Dissertation verwendet werden.

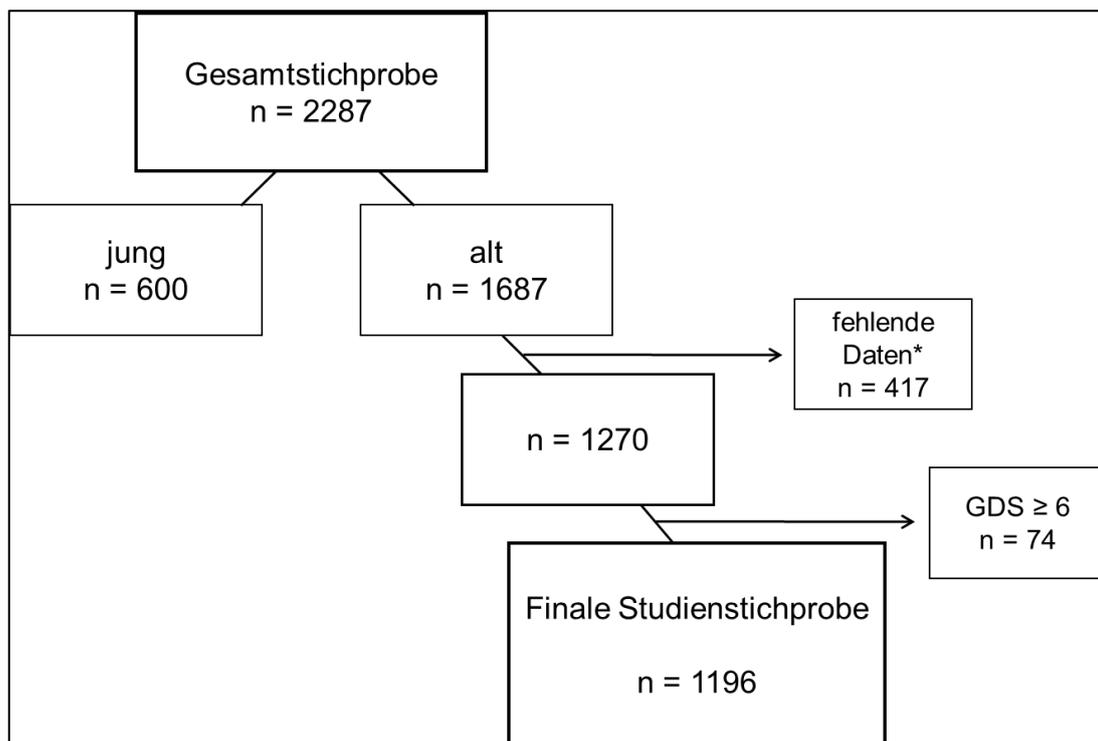


Abbildung 6: Flowchart über die Auswahl der finalen Studienstichprobe.
 *fehlende Daten: Einverständniserklärung, Anamnese (zu Diabetes, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall), anthropometrische Daten (BMI), Laborwerte (Albumin, Kreatinin, HbA1c, Nüchternblutglukose), Ergebnisse CERAD und GDS.

2.3.2 Charakterisierung der Stichprobe nach Alter und Geschlecht

Das Alter der Proband*innen (TN) zeigte eine normale Verteilung (s. Abbildung 7) und lag durchschnittlich bei 68,5 Jahren. Die insgesamt 597 Probanden der Kohorte waren 60,2–80,5 Jahre alt, die 599 Probandinnen 61,3–84,6 Jahre. Diese im Geschlechterverhältnis sehr homogene Distribution spiegelte sich ebenfalls in den isoliert betrachteten Altersdurchschnitten wider: Die Männer waren im Mittel nur 0,5 Jahre älter als die Frauen (68,8 bzw. 68,3 Jahre, s. Tabelle 7).

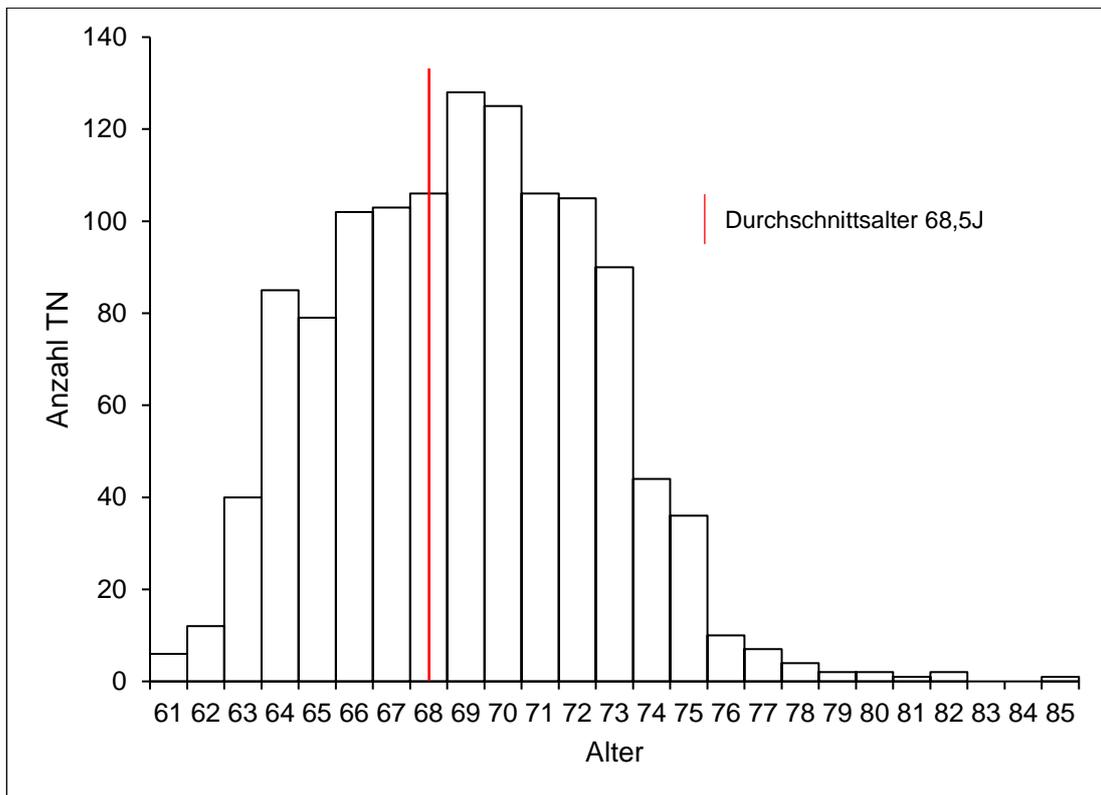


Abbildung 7: Altersverteilung der Teilnehmer*innen (TN): Das Alter der Teilnehmer*innen verteilte sich normal. Das Durchschnittsalter lag bei 68,5 Jahren, markiert durch die rote Linie.

Tabelle 7: Kenndaten zu Alter und Geschlecht der Teilnehmer*innen: minimales, maximales und durchschnittliches Alter mit Standardabweichung (SD) der Proband*innen.

TN	Min (Jahre)	Max (Jahre)	Mittelwert (SD)
m	60,2	80,5	68,8 (3,62)
w	61,3	84,6	68,3 (3,43)
gesamt	60,2	84,6	68,5 (3,53)

Jeweils die Hälfte aller männlichen und aller weiblichen Proband*innen war zwischen 65 und 69,9 Jahren alt, was mit der Unterteilung der Kohorte in Altersgruppen in Fünf-Jahres-Schritten deutlich wurde. Es gab mit 113 weiblichen bzw. 104 männlichen weniger junge Proband*innen (60- bis 64-Jährige) und noch weniger hochbetagte (80- bis 84-Jährige) – hier fanden sich lediglich 3 weibliche TN bzw. sogar nur einer männlicher. Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung der Teilnehmer*innen in 5-Jahres-Gruppen, aufgeteilt nach Geschlecht, um o. g. Aussagen zu veranschaulichen.

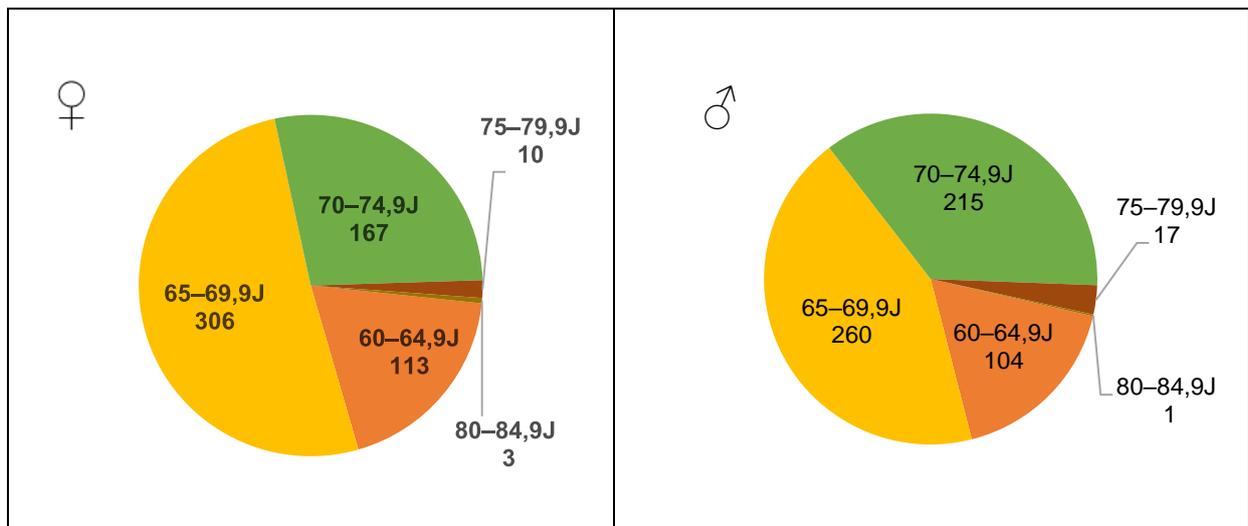


Abbildung 8: Größe der TN-Altersgruppen nach Geschlecht: Ca. die Hälfte aller Proband*innen waren zwischen 65 und 69,9 Jahre alt, die kleinste Gruppe war die der 80- bis 84,9-Jährigen.

2.4 Messung der Kognition mittels CERAD-Testbatterie

2.4.1 Allgemeines zum Testablauf

Das erweiterte neuropsychologische Assessment fand am Ende des ersten Studientages statt und dauerte maximal 45 Minuten. Es wurde von speziell für diese Untersuchung geschulten Psycholog*innen mit allen Proband*innen der älteren Stichprobe durchgeführt. Die Daten von 1.196 dieser älteren Proband*innen – im weiteren Verlauf Studienstichprobe oder Studienpopulation genannt – wurden für diese Arbeit ausgewertet.

Alle Untertests mussten in einer festgelegten Abfolge absolviert werden. Die Versuchsleiter*innen sollten die Proband*innen stets ermutigen, Aufgaben zu beenden, waren dabei jedoch dazu angehalten, die Teilnehmenden nicht unter Druck zu setzen und ihnen keine Antworten zu suggerieren. Ziel-Domänen, Ablauf und Bewertung der einzelnen Untertests werden im Folgenden entsprechend der festgelegten Testabfolge besprochen. Als Quelle für diesen und die folgenden Abschnitte diente der über die Dissertation von Aebi C. (2002) zugängliche Fragebogen der Baseler Memory Clinic samt Instruktionen (105). Die Schreibweise der jeweiligen Testnamen – bspw. „Figuren Abzeichnen“ – wurde unkorrigiert übernommen.

2.4.2 Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“

Ziel-Domänen

- Sprachliche Fähigkeiten
 - Exekutive Funktionen
 - Kognitive Flexibilität
-

Ablauf

„Ich werde Ihnen eine Kategorie nennen und möchte, dass Sie, so schnell Sie können, alle Dinge aufzählen, die in diese Kategorie gehören. Wenn ich zum Beispiel ‚Kleidungsstücke‘ sage, können Sie ‚Hemd‘, ‚Krawatte‘ oder ‚Hut‘ usw. aufzählen. Können Sie mir weitere Kleidungsstücke nennen?“

Instruktionen

Anschließend sollen zwei weitere Wörter von den Proband*innen genannt werden. Bei unpassender, falscher oder keiner Antwort korrigierten die Testenden entsprechend bzw. wiederholten sie die Instruktion. Waren diese Versuche erfolglos, wurde die Aufgabe beendet und mögliche Ursachen eruiert. Andernfalls wurde mit der Kategorie „Tiere“ fortgefahren:

„Gut! Ich möchte Sie nun bitten, Dinge aufzuzählen, die zu einer anderen Kategorie gehören, nämlich zur Kategorie ‚Tiere‘. Sie haben eine Minute Zeit. Sind Sie bereit? Bitte beginnen Sie!“

Die Testzeit betrug lediglich 60 Sekunden. Die Proband*innen wurden im Falle einer Pause vor Ablauf der Zeit dazu ermutigt fortzufahren bzw. erneut instruiert, wofür sie jedoch keinen zeitlichen Zuschlag erhielten.

Bewertung

Die Protokollierung der Antworten erfolgte eingeteilt in 15-Sekunden-Intervalle, wobei der Punktwert der Proband*innen sich aus der Summe korrekter Nennungen aus allen Intervallen bildete. Alles, was lebendig und weder Pflanze noch Mineral darstellte, wurde als korrekt gewertet; Ausnahmen bildeten Repetitionen und Eigennamen.

2.4.3 Fünfzehn Items des Boston Naming Test

Ziel-Domänen

- Sprachliche und visuelle Wahrnehmungsleistungen
-

Ablauf

Die Aufgabe bestand darin, fünfzehn in schwarz/weiß stilisierte und in drei Schwierigkeitsgraden vorgelegte Alltagsgegenstände zu benennen.

Instruktionen

„Nun werde ich Ihnen einige Bilder zeigen. Bitte sagen Sie mir, wie diese Dinge heißen.“

Beim Demonstrieren des Bildes: „Wie ist der Name dieses Gegenstandes?“ oder „Wie heißt das?“

Alle Angaben – auch inkorrekte – wurden notiert, wobei die Proband*innen für jedes Bild eine maximale Antwortzeit von zehn Sekunden erhielten. Konnten die Proband*innen innerhalb dieser Zeit nicht antworten, wurde zum nächsten Item übergegangen. Kurzfristig und spontan korrigierte Fehlantworten wurden als richtig bewertet. Das Anbieten semantischer oder phonematischer Hilfen war nicht erlaubt. Lediglich eine unspezifische Hilfestellung bei zu allgemeinen Antworten war gestattet.

Bewertung

Der Score – maximal 15 Punkte – bildete sich aus der Summe aller korrekten Benennungen.

2.4.4 Mini-Mental-Status-Test

Der Mini-Mental-Status-Test wurde nicht im Rahmen der CERAD-Batterie erhoben, sondern bereits zuvor als Screening-Verfahren. Der Vollständigkeit halber sollen Bedeutung und Ablauf kurz erläutert werden.

Der Test erlaubt eine erste Orientierung bei globalen kognitiven Störungen und enthält 22 Items in Form von Fragen, Rechenaufgaben, Schreiben eines Satzes und Kopieren einer Zeichnung.

Bewertung

Für die korrekte Bearbeitung werden maximal bis zu 30 Punkte vergeben, wobei im Bereich von 25–30 Punkten wahrscheinlich keine Demenz vorliegt.

Bei jüngeren Patienten oder Patienten mit hohem Ausbildungsgrad können bereits bei einem Wert von 28 Punkten Auffälligkeiten bestehen.

2.4.5 Wortliste Lernen

Ziel-Domänen

- Neugedächtnisbildung verbaler Inhalte
- Eingeschränkte Hemmungsmechanismen (gemessen über Intrusionen)

Ablauf

Den Proband*innen wurden hintereinander in drei Durchläufen jeweils zehn zu lernende Wörter in unterschiedlicher Reihenfolge, die im Anschluss abgerufen werden sollten, präsentiert (s. Abbildung 9). Nach jedem Durchlauf wurden sie gebeten, die Wörter wiederzugeben, wobei die Reihenfolge der Wörter nicht relevant war.

Instruktionen

„Ich werde Ihnen zehn Wörter zeigen. Lesen Sie bitte jedes Wort laut vor, wenn ich es Ihnen zeige. Danach werde ich Sie bitten, alle diese zehn Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen.“

Zwischen den gezeigten Wörtern bestand ein Abstand von zwei Sekunden; nach den jeweiligen Durchläufen hatten die Proband*innen maximal 90 Sekunden Zeit, um sich an die Wörter zu erinnern. Nach einer Aufgabe zur Distraction mussten die Proband*innen die Wörter aus dem Gedächtnis abrufen.

Bewertung

Aus der Summe der korrekt erinnerten Wörter pro Durchgang ergab sich der Punktewert, wobei insgesamt maximal 30 Punkte erreicht werden konnten. Ebenfalls wurde die Supraspanne (die Reproduktionsleistung nach dem ersten Durchgang) notiert und die Anzahl der Intrusionen aufsummiert. Des Weiteren wurde die Behaltensleistung berechnet, indem der Quotient aus frei abgerufenen und im dritten Durchlauf erinnerten Wörtern mit 100 multipliziert wurde.

————— Nummerieren Sie jedes Wort so, wie es erinnert wurde —————

Kann nicht lesen	1. Durchgang	2. Durchgang	3. Durchgang
<input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Hütte <input type="checkbox"/>	Arm <input type="checkbox"/>	Strand <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Königin <input type="checkbox"/>	Butter <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Stange <input type="checkbox"/>	Karte <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Motor <input type="checkbox"/>	Gras <input type="checkbox"/>	Brief <input type="checkbox"/>

Abbildung 9: Drei Durchläufe des Tests „Wortliste Lernen“: Den TN wurden drei Mal zehn zu lernende Wörter in unterschiedlicher Reihenfolge präsentiert. Nach jedem Durchlauf wurden sie gebeten, die Wörter wiederzugeben.

2.4.6 Figuren Abzeichnen

Ziel-Domänen

- Visuokonstruktive Fähigkeiten
 - Allgemeine konstruktive Praxis
-

Ablauf

Die TN wurden dazu angehalten, so sorgfältig wie möglich vier vorgelegte Figuren, Kreis (s. Abbildung 10), Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel, abzuzeichnen. Dafür hatten sie maximal zwei Minuten Zeit. Um sowohl mildere als auch fortgeschrittenere Beeinträchtigungen detektieren zu können, nahmen die Figuren in ihrer Komplexität zu.

„Hier ist ein Kreis. Bitte zeichnen Sie ihn so genau wie möglich direkt darunter ab.“

Instruktionen

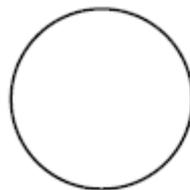


Abbildung 10: Beispielfigur aus dem Untertest „Figuren Abzeichnen“: Die TN mussten den Kreis so genau wie möglich abzeichnen. Die angefertigte Skizze wurde nach vorgegebenen Kriterien bewertet (s. Abbildung 11).

Wurde die Anweisung nicht verstanden, durfte sie von den Untersucher*innen wiederholt werden. Innerhalb des angegebenen Zeitrahmens war es den Proband*innen erlaubt, Zeichnungen zu korrigieren oder sie erneut zu beginnen.

Bewertung

Es zählte die letzte oder die von den Proband*innen als korrekt eingestufte Zeichnung. Anhand vorgegebener Kriterien (s. Abbildung 11) wurden Punkte für die Skizzen vergeben; insgesamt waren maximal 11 Punkte erreichbar.

2.4.7 Wortliste Abrufen

Ziel-Domänen

- Gedächtnisleistung (freier Abruf von gelerntem verbalem Material)
 - Exekutive Kontrollfunktionen (Intrusionen)
-

Ablauf

Aufgabe war es, innerhalb von 90 Sekunden die bereits gelernten Wörter der Wortliste (nach der Verzögerung durch die Aufgabe zur konstruktiven Praxis) noch einmal abzurufen.

Instruktionen

„Vor wenigen Minuten habe ich Sie gebeten, eine Liste von 10 Wörtern zu lernen, die Sie eins nach dem anderen von verschiedenen Kärtchen vorgelesen haben. Jetzt möchte ich Sie bitten, sich an diese Wörter zu erinnern und möglichst viele dieser 10 Wörter aufzuzählen.“

Bewertung

Die Summe aller korrekten Antworten (maximal zehn) ergab den Punktwert. Intrusionen wurden ebenfalls berücksichtigt.

2.4.8 Wortliste Wiedererkennen

Ziel-Domänen

- Gedächtnisleistung (Profit von der Rekognition im Vergleich zum freien Abruf)
-

Ablauf

Von 20 präsentierten Wörtern sollten zehn als bereits gelernt und zehn als Distraktoren erkannt beziehungsweise verworfen werden.

Instruktionen

„Als Nächstes werde ich Ihnen eine Reihe von auf Kärtchen geschriebenen Wörtern zeigen. Einige davon sind Wörter, die Sie auf der früheren Liste schon gesehen haben, und einige sind Wörter, die ich Ihnen noch nicht gezeigt habe. Ich möchte Sie bitten, mir diejenigen Wörter zu nennen, die Sie auf der früheren Liste bereits gesehen haben, und welche dieser Wörter neu sind.“

Die Antworten wurden entsprechend auf dem Antwortblatt notiert.

Bewertung

Insgesamt konnten für diese Aufgabe 20 Punkte erreicht werden, wenn die Proband*innen alle Wörter korrekt wiedererkannten bzw. zurückwiesen.

2.4.9 Figuren Abrufen

Ziel-Domänen

- Gedächtnisleistung (figurales Gedächtnis)

Ablauf

Nachdem die Tests zur Wortliste als Verzögerungsintervall dienten, bekamen die Teilnehmer*innen die Aufgabe, die vier Figuren aus der Prüfung der konstruktiven Praxis frei abzurufen.

Instruktionen

„Vor einiger Zeit habe ich Ihnen auf separaten Blättern einige Zeichnungen gezeigt. Sie mussten sie sich ansehen und dann auf dem gleichen Blatt Papier abzeichnen. Erinnern Sie sich noch an diese Figuren? Ich möchte Sie nun bitten, diese Figuren aus dem Gedächtnis auf dieses Blatt Papier zu zeichnen.“

Bewertung

Jede angefertigte Skizze wurde anhand festgelegter Richtlinien bewertet (s. Abbildung 11).

5. Figuren Abzeichnen		Falsch	Richtig
Figur 1: 'Kreis'			
a) geschlossener Kreis (Lücken \leq 3 Millimeter)		0	1
b) annähernd kreisförmig		0	1
Figur 2: 'Rhombus'			
a) vier Seiten vorhanden		0	1
b) geschlossene Linien (Lücken \leq 3 Millimeter)		0	1
c) Seiten alle etwa gleich lang		0	1
Figur 3: 'Rechtecke'			
a) beide Figuren haben vier Seiten		0	1
b) überschneidende Rechtecke sehen dem Original ähnlich		0	1
Figur 4: 'Würfel'			
a) Figur ist dreidimensional		0	1
b) Frontseite korrekt orientiert (egal ob links- oder rechtsorientiert)		0	1
c) innere Linien sind korrekt gezeichnet		0	1
d) die gegenüberliegenden Seiten sind parallel (innerhalb 10°)		0	1
Total richtig:	Figur 1 ('Kreis')		<input type="checkbox"/>
	Figur 2 ('Rhombus')		<input type="checkbox"/>
	Figur 3 ('Rechtecke')		<input type="checkbox"/>
	Figur 4 ('Würfel')		<input type="checkbox"/>

Abbildung 11: Bewertungsblatt mit festgeschriebenen Kriterien für die Tests „Figuren Abzeichnen“ und „Figuren Abrufen“.

2.4.10 Trail Making Test A und B

Ziel-Domänen

- (Geteilte) Aufmerksamkeit
- Psychomotorische Geschwindigkeit
- Exekutive Funktionen (Fähigkeit zum Regelwechsel)

Trail Making Test A (TMT-A)

Ablauf

Gefordert wurde hier, dass zufällig angeordnete Zahlen zwischen 1 und 25 von den Proband*innen in aufsteigender Reihenfolge ohne Absetzen des Stiftes miteinander verknüpft wurden (s.

Abbildung 12). Parallel wurde die Zeit gestoppt.

Instruktionen

„Bitte verbinden Sie alle Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge. Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich ein und entfernen Sie den Bleistift nicht vom Papier! Hier ist ihr Anfang. Los!“

Bei Fehlern mussten die Proband*innen sofort darauf aufmerksam gemacht werden, sodass sie ihre Fehler korrigieren konnten. Nach drei Minuten wurde der Test abgebrochen.

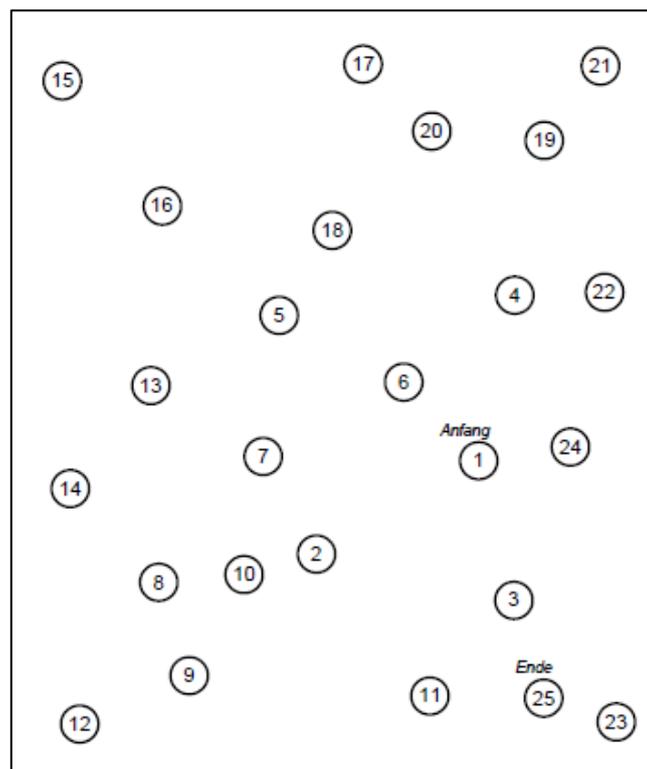


Abbildung 12: Unausgefüllter Trail Making Test A: Die Zahlen von 1–25 waren in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Die Bearbeitungszeit in Sekunden sowie die Anzahl der Fehler wurden notiert.

Trail Making Test B (TMT-B)

Ablauf

Die Aufgabe lautete, die Zahlen und Buchstaben so schnell wie möglich ohne Absetzen des Stiftes abwechselnd in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verknüpfen (s. Abbildung 13). Zuvor erhielten die TN eine kurze Übung zur Aufgabe; wenn sie diese begriffen hatten, folgte der eigentliche Test.

„Erinnern Sie sich daran, dass Sie zuerst eine Zahl, dann einen Buchstaben, dann wieder eine Zahl, dann wieder einen Buchstaben usw. verbinden müssen. Halten Sie die Reihenfolge ein und lassen Sie keine Kreise aus. Zeichnen Sie die Linien so schnell wie möglich ein, ohne den Bleistift vom Blatt zu nehmen. Hier ist ihr Anfang. Los!“

Instruktionen

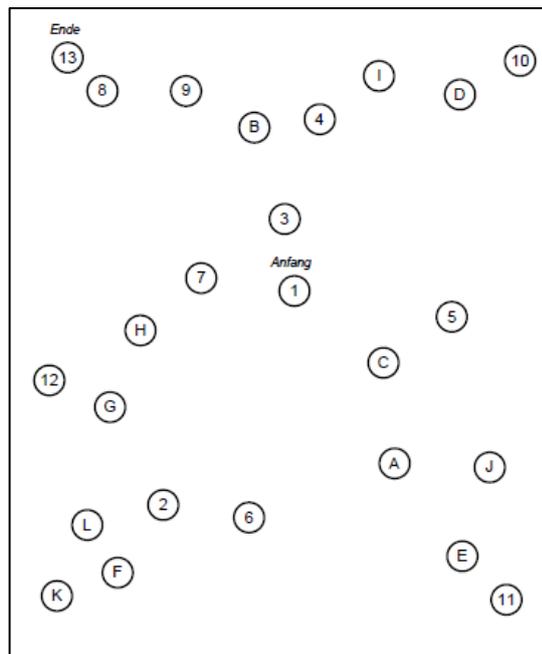


Abbildung 13: Unausgefüllter Trail Making Test B: Zahlen und Buchstaben waren so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden, bei Fehlern wurde zur Korrektur aufgefordert.

Bewertung

Notiert wurden ebenfalls Bearbeitungszeit in Sekunden und Anzahl der Fehler. Des Weiteren konnte ein Quotient aus der Bearbeitungszeit von TMT-A und TMT-B gebildet werden, der die Fähigkeit zum Regelwechsel abbildet.

2.4.11 Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

Ziel-Domänen

- Sprachliche Fähigkeiten
 - Exekutive Funktionen
 - Kognitive Flexibilität
-

Ablauf

Die Untersuchten erhielten eine Minute Zeit, um so viele mit „S“ beginnende Wörter wie möglich aufzuzählen.

Instruktionen

„Jetzt bitte ich Sie, so viele Wörter wie nur möglich aufzuzählen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen. Es dürfen Wörter aller Wortarten sein (Hauptwörter, Verben usw.) Nicht erlaubt sind

1. *Namen von Personen*
2. *Geografische Namen*
3. *Nummern*
4. *Dasselbe Wort in verschiedenen Formen oder mit verschiedenen Endungen wie zum Beispiel bitten, bat, bittend. Zudem sind Stammergeänzungen untersagt, z. B. Biene, Bienenstich, Bienenhonig.*

Ich möchte Sie nun bitten, so viele Wörter wie möglich aufzuzählen, die mit dem Buchstaben S beginnen. Sie haben eine Minute Zeit. Sind Sie bereit? Los!“

Bei einer Pause von mehr als 15 Sekunden wurden die Instruktionen wiederholt, wofür jedoch kein Zeitzuschlag gewährt wurde.

Bewertung

Der Summenscore ergab sich aus allen korrekten Antworten.

2.4.12 Auswertung

Da es bei der CERAD-Testbatterie keinen Gesamtscore gibt, wurde jeder Test einzeln ausgewertet. Mittels entsprechendem Excel-Add-on am PC konnte eine nach Alter, Geschlecht und Bildung normierte Auswertung in Form eines Profilblattes erstellt werden. Zudem wurde ein z-Wert für jeden Untertest und Zusatzergebnisse wie die Anzahl der Intrusionen und die Quotienten aus TMT-A und TMT-B gebildet; dieser stellte eine Vergleichbarkeit zwischen den Leistungen der Untersuchten und auch zwischen den Tests her.

2.5 Bestimmung der Nierenfunktion

Zur Bestimmung der Nierenfunktion wurden die zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit bereits vorliegenden Laborwerte verwendet. Dazu gehörten zum einen Kreatinin im Serum zur Berechnung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) und zum anderen Kreatinin und Albumin im Urin zur Berechnung der Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR).

2.5.1 Laborchemische Bestimmung der Nierenwerte

Wie für die meisten Laborparameter der BASE-II wurde das Blut für die Kreatininbestimmung am ersten Untersuchungstag nach ca. achtstündiger Fastenphase abgenommen und im weiteren Verlauf an das in Berlin ansässige Labor 28 verschickt. Bei Einsendung nach dem Entnahmetag mussten die Vollblutröhrchen für ca. 10 Minuten bei 3.000 Umdrehungen zentrifugiert werden, sodass der Überstand als Serum abpipettiert und verschickt werden konnte (106).

Des Weiteren hatten die Proband*innen am ersten Untersuchungstag einen Morgenurin abgegeben, aus dem u. a. Kreatinin und Albumin bestimmt wurden.

Kreatinin im Serum und Urin werden im Labor 28 enzymatisch mit dem Testkit CREP2 der Firma Roche auf der Cobas-Plattform gemessen. Die Analyse von Albumin erfolgt hingegen turbidimetrisch mittels immunologischem Trübungstest, ebenfalls mit einem Roche-Testkit (Eigename: ALBT2) auf der Cobas-Plattform.

2.5.2 Berechnung von eGFR/ACR und Einteilung der Proband*innen

Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate wurde mit der Full Age Spectrum Equation (FAS-Gleichung) (ab Alter > 40 J., s. u.) berechnet (107), da diese sich v. a. für ältere Patient*innen in der jüngeren Forschung als überlegenes Verfahren erwiesen hat (74,107):

$$\text{FAS} - \text{eGFR} = \frac{107,3}{\left(\frac{\text{Scr}}{\text{Q}}\right)} \times 0,988^{(\text{Alter}-40)}.$$

Die Albumin-Kreatinin-Ratio berechnete sich mit folgender Formel:

$$\frac{\text{Albumin im Urin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{l}}\right) \times 100}{\text{Kreatinin im Urin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)}.$$

Die Proband*innen wurden nun entsprechend ihrer eGFR und ihrer ACR in Proband*innen mit guter und beeinträchtigter Nierenfunktion unterteilt (s. Tabelle 8); die Orientierung erfolgte dabei an den Kriterien der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome).

Tabelle 8: Einteilung der Proband*innen entsprechend ihrer Nierenfunktion.

Normale Nierenfunktion	Eingeschränkte Nierenfunktion
eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² + ACR < 30 mg/g	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² oder eGFR > 60 ml/min/1,73 m ² + ACR > 30 mg/g

eGFR = glomeruläre Filtrationsrate; ACR = Albumin-Kreatinin-Ratio.

2.6 Bestimmung weiterer Einflussgrößen

In die Analysen wurden weitere Größen miteinbezogen, um zu prüfen, ob ein eventuell gefundener Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition tatsächlich durch andere Faktoren, die einen Einfluss auf das Outcome haben (Bias-Faktoren), zu erklären ist. Als weitere Einflussgrößen wurden festgelegt:

- Alter
- Anzahl der Bildungsjahre
- Kardiovaskuläres Risiko (normal/erhöht)

Das Geschlecht wurde nicht als Einflussfaktor miteinbezogen, da die Korrelation zwischen Nierenfunktion und Kognition im Vorfeld getrennt für Männer und Frauen getestet wurde (s. Kapitel 2.7). Wie im weiteren Verlauf beschrieben, flossen in die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos einige Faktoren mit ein.

In Anlehnung an für den deutschen Sprachraum gängige Scores (PROCAM [(108)]/ARRIBA-Herz [(109)]) zur Evaluierung des kardiovaskulären Risikoprofils wurden die Proband*innen eingeteilt in eine Gruppe mit normalem und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko.

Tabelle 9 zeigt die berücksichtigten Faktoren mit den jeweiligen Kriterien zur Einordnung in die Gruppen. In Anbetracht des hohen Alters der Proband*innen reichte bereits ein zutreffendes Kriterium (Dyslipidämie, Diabetes, positive Rauchanamnese, kardiovaskuläre Erkrankung) zur Zuordnung in die Gruppe „erhöhtes kardiovaskuläres Risiko“ aus.

Tabelle 9: Liste der Risikofaktoren zur Evaluierung des kardiovaskulären Profils der Proband*innen.

Risikofaktor	Kriterien
Dyslipidämie	Gesamtcholesterin > 200 mg/dl HDL < 40 mg/dl LDL > 116 mg/dl Triglyceride < 150 mg/dl
Diabetes	HbA1c ≥ 7 %
Rauchanamnese	Aktives Rauchen zum Zeitpunkt der Befragung
(Z.n.) kardiovaskuläre(r) Erkrankung	Z.n. Herzinfarkt, Schlaganfall oder bestehende(r) Hypertonus, KHK, pAVK

HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein; HbA1c = glykosiliertes Hämoglobin; KHK = koronare Herzkrankheit; pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit.

2.7 Statistische Verfahren

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 25 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Mittels absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Mittelwert und Standardabweichung bei normalverteilten bzw. Median und 1. und 3. Quartil bei nicht normalverteilten Variablen wurden die Daten deskriptiv dargestellt.

In einer explorativen Analyse wurden mittels t-Test die Korrelationen zwischen Nierenfunktion und den einzelnen Untertests der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus untersucht. Die Analysen für Männer und Frauen erfolgten getrennt.

Der t-Test wurde ausnahmslos für alle Variablen verwendet, da die Größe der Stichprobe die Verwendung des t-Tests unabhängig von der Verteilung der Variablen erlaubt. Für den Vergleich von Häufigkeiten beispielsweise einer Erkrankung in zwei Gruppen wurde der Chi²-Test verwendet.

Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ festgelegt. Da es sich um eine explorative Analyse handelt, wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet.

Um zu prüfen, ob diejenigen Korrelationen, die sich als signifikant im t-Test zeigten, auch unabhängig von anderen Einflussfaktoren (s. Kap. 2.6) signifikant bleiben würden, wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Nierenparameter

3.1.1 Verteilung von Serum-Kreatinin und eGFR

Der Referenzbereich von Kreatinin im Serum liegt lt. Labor 28 Berlin für Männer ≥ 50 Jahre zwischen 0,81 und 1,44 mg/dl, für Frauen derselben Altersgruppe zwischen 0,66 und 1,09 mg/dl. Im Histogramm (s. Abbildung 14) zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 4,3) der Gesamtwerte. Es wird deutlich, dass nur wenige Proband*innen erhöhte Kreatininwerte aufweisen, wobei der höchste Wert bei 3,75 mg/dl liegt.

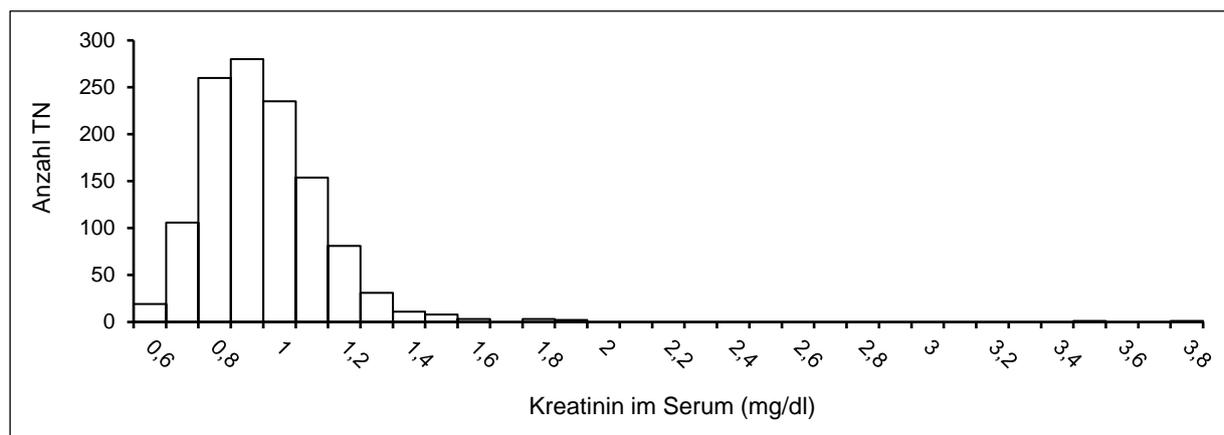


Abbildung 14: Verteilung von Kreatinin im Serum (mg/dl) in der Studienstichprobe: Es zeigt sich eine rechtsschiefe Verteilung aufgrund von Ausreißern.

Der niedrigste Kreatininwert findet sich unter den Werten der Frauen und liegt bei 0,54 mg/dl (s. Tabelle 10). Des Weiteren zeigt die Tabelle, dass die Männer einen erwartungsgemäß höheren Kreatininwert im Median haben als die Frauen (0,98 vs. 0,79 mg/dl).

Tabelle 10: Kenndaten zu Kreatinin im Serum (mg/dl) nach Geschlecht. Männer wiesen gemäß der Erwartung einen höheren Kreatiningehalt im Serum auf als Frauen. Er unterschied sich im Median um 0,2 mg/dl.

TN	Kreatinin im Serum (mg/dl)			
	Min	Max	Median (Q1–Q3)	n
m	0,67	3,75	0,98 (0,89–1,09)	597
w	0,54	1,20	0,79 (0,72–0,86)	599
gesamt	0,54	3,75	0,88 (0,77–1,00)	1196

Q1–Q3 = 1.–3. Quartil

Die eGFR betrug bei den Proband*innen maximal 104,5 ml/min/1,73 m² und minimal 17,0 ml/min/1,73 m² (Frauen: max. 104,5 und min. 38,31 ml/min/1,73m²; Männer: max. 104,4 und min. 17,0 ml/min/1,73m²). Durchschnittlich war die eGFR der Männer um 1,2 ml/min/1,73 m² höher als die der Frauen (69,6 vs. 68,4 ml/min/1,73 m²), wobei der Gesamtdurchschnitt bei

69 ml/min/1,73 m² lag (s. Tabelle 11). Die Histogramme (s. Abbildung 15) zur Höhe der geschätzten glomerulären Filtrationsrate zeigen sowohl im Gesamtbild als auch bei den Frauen und Männern in getrennter Betrachtung eine normale Verteilung. Die meisten Proband*innen hatten eine eGFR zwischen 60 und 70 ml/min/1,73 m², wobei das deutlich mehr Frauen als Männer (230 vs. 191) betraf.

Tabelle 11: Kenndaten zur geschätzten glomerulären Filtrationsrate (ml/min/1,73 m²) nach Geschlecht. Die Mittelwerte unterscheiden sich zwischen Männern und Frauen lediglich um 1,2 ml/min/1,73 m².

TN	eGFR (ml/min/1,73 m ²)			
	Min	Max	Mittelwert (SD)	n
m	17,00	104,4	69,6 (11,6)	597
w	38,31	104,5	68,4 (10,5)	599
gesamt	17,00	104,5	69,0 (11,1)	1196

SD = Standardabweichung

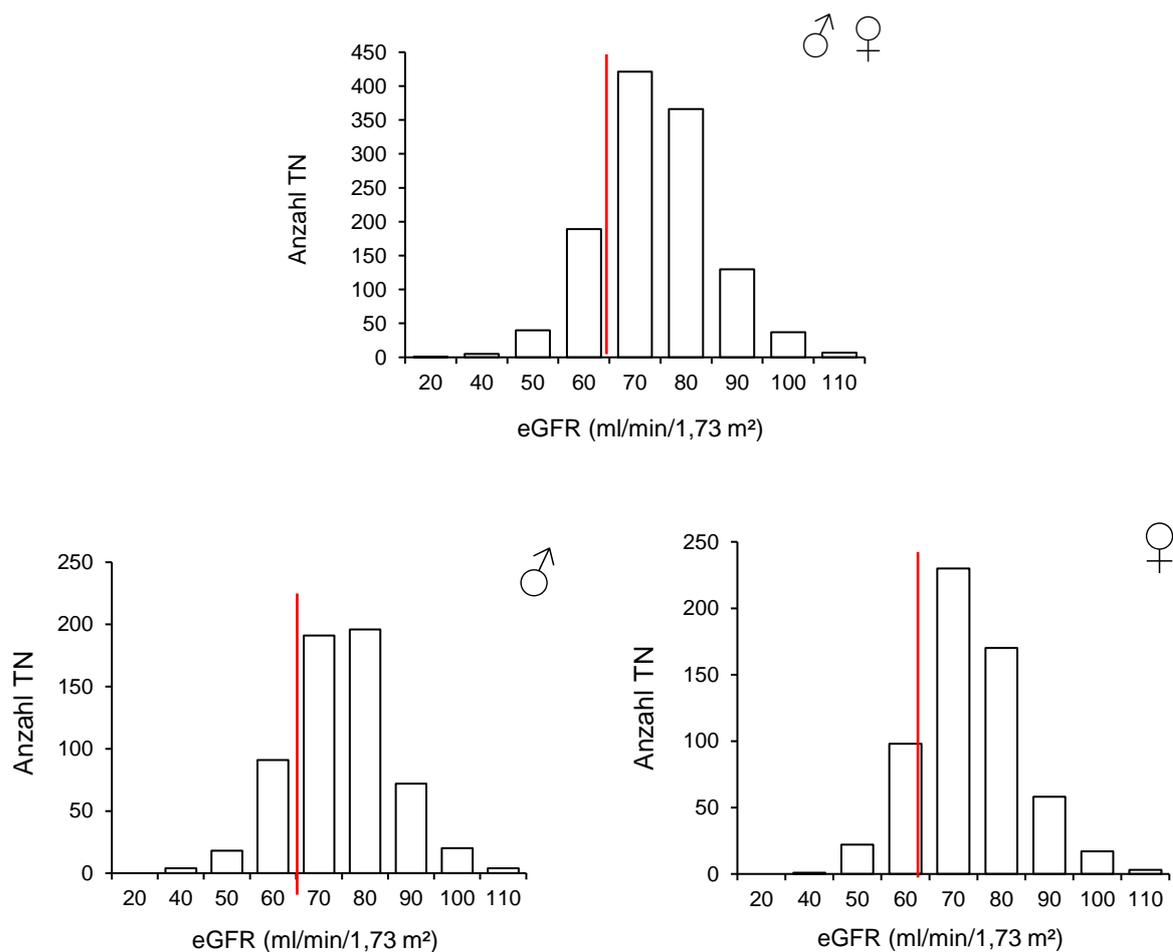


Abbildung 15: Verteilungskurve der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) der Studienstichprobe (oben) und aufgeteilt nach Geschlecht (unten). Die rote Linie markiert die durchschnittliche eGFR.

Abbildung 16 präsentiert die Verteilung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate der Studienstichprobe in Anlehnung an die KDIGO-Stadien für chronische Niereninsuffizienz (71). Hier zeigt sich deutlicher als in den Histogrammen, dass fast alle Proband*innen eine eGFR von mindestens 30 ml/min/1,73 m² (entsprechend Stadium III oder höher) hatten – lediglich zwei TN (0,2 %) besaßen geringere Werte. Mehr als 900 der 1.196 Proband*innen (75,2 %) würden sich nach KDIGO-Klassifikation mit einer eGFR von 60 bis unter 90 ml/min/1,73 m² im Stadium II der chronischen Niereninsuffizienz befinden und nur wenige (45 [3,8 %]) im Stadium I.

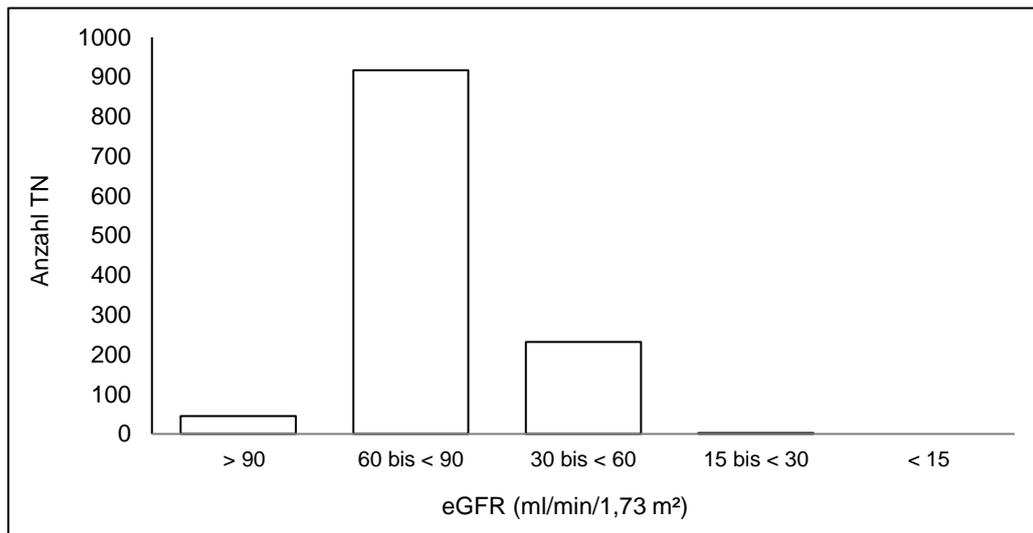


Abbildung 16: Verteilung der eGFR-Werte der Studienstichprobe in Anlehnung an die KDIGO-Stadieneinteilung zur chronischen Niereninsuffizienz. Die Stadieneinteilung zeigt, dass die meisten Proband*innen Werte zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m² und damit eine gute Nierenfunktion aufweisen.

3.1.2 Verteilung von Albumin und Albumin-Kreatinin-Ratio

Aufgrund von Ausreißern zeigten die Daten für Albumin im Urin (in mg/l) eine starke Rechtsschiefe (Schiefe = +17,1). Der Median lag bei 5,4 mg/l (1,5–12,1 mg/l) für die gesamte Studienstichprobe. Gleich oder ähnlich fielen die Werte auch für Männer und Frauen im Vergleich aus. (5,4 mg/l [1,5–12,0 mg/l] vs. 5,3 mg/l ([1,5–12,1 mg/l])). Die Berechnung der Albumin-Kreatinin-Ratio erfolgte wie in Kapitel 2.5.2 beschrieben; Abbildung 17 zeigt die Verteilung im Histogramm.

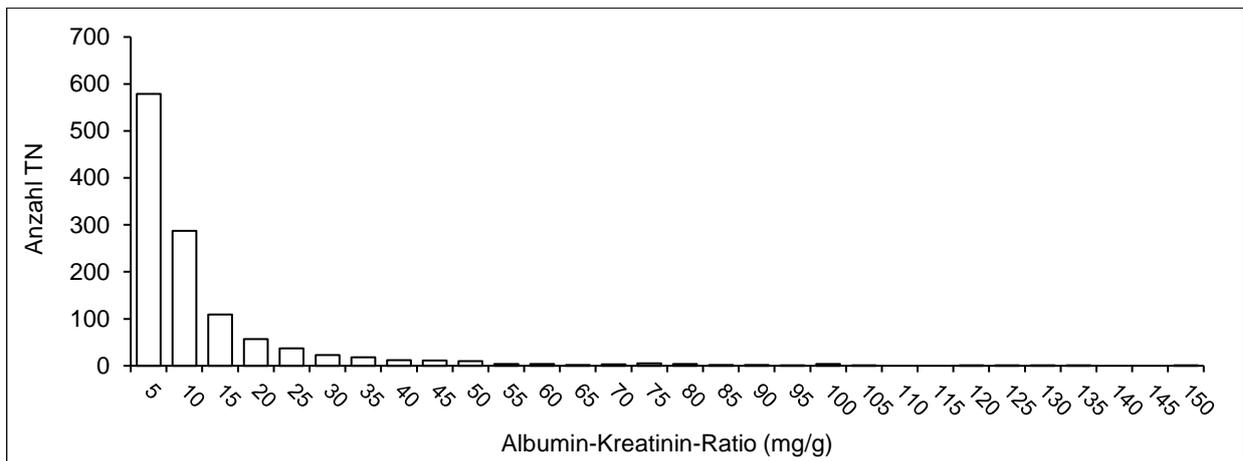


Abbildung 17: Verteilung der Albumin-Kreatinin-Ratio in der Studienstichprobe (ohne Ausreißer). Die Verteilung zeigt eine starke Rechtsschiefe mit einem Maximalwert vom 145,1 mg/g.

Zur besseren Übersicht wurden Ausreißer in diesem Histogramm nicht dargestellt. Als solche gewertet wurden diejenigen Werte, für die SPSS einen z-Wert größer oder kleiner als 1,96 berechnete. Dadurch ergab sich für die Grafik ein maximaler Wert von 145,1 mg/g.

Für die eigentlichen Analysen jedoch wurden vollständigkeithalber alle Werte miteinbezogen; somit ergaben sich für die Albumin-Kreatinin-Ratio die in Tabelle 12 ersichtlichen Kenndaten. An dem Interquartilbereich Q1–Q3 zeigte sich sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen, dass die Maximalwerte extreme Ausreißer darstellten.

Tabelle 12: Kenndaten zur Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/g) nach Geschlecht. Bei dem hohen Maximalwert der Männer handelt es sich um einen Ausreißerwert.

TN	Albumin-Kreatinin-Ratio (mg/g)			
	Min	Max	Median (Q1–Q3)	n
m	0,7	1642,1	4,2 (2,1–8,7)	597
w	1,0	340,7	6,6 (3,2–14,1)	599
gesamt	0,7	1642,1	5,2 (2,7–11,0)	1196

Q1–Q3 = 1.–3. Quartil

3.2 Einteilung der Stichprobe nach kardiovaskulärem Risiko

Eine große Mehrheit der Proband*innen wies ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. Auf 1.099 (91,9 %) Proband*innen traf mindestens eins der relevanten Kriterien (Diabetes, Dyslipidämie, positive Rauchanamnese, [Z.n.] kardiovaskuläre[r] Erkrankung) zu.

Die Verteilung auf die Geschlechter war in beiden Gruppen gleichmäßig (s. Tabelle 13).

Tabelle 13: Studienstichprobe, betrachtet nach kardiovaskulärem Risiko.

TN	Kardiovaskuläres Risiko	
	normal	erhöht
m	51	546
w	46	553
gesamt	97 (8,1)	1099 (91,9)

Angaben in Anzahl (Prozent)

3.3 Überblick über wichtige Charakteristika der Studienpopulation

Die folgenden Übersichten dienen der besseren Kenntnis der (signifikanten) Unterschiede sowohl zwischen den beiden Nierenfunktionsgruppen insgesamt als auch zwischen den Geschlechtern innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Die Proband*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion waren im Schnitt 2,2 Jahre älter ($p < 0,001$) als die restlichen Proband*innen (s. Tabelle 14). Entsprechend ihrer Einteilung war die eGFR signifikant verringert um 14,6 ml/min/1,73 m² und die ACR um 5,11 mg/g erhöht. Des Weiteren gab es in dieser Gruppe mit 59,5 % im Gegensatz zu 44,6 % in der anderen einen deutlich erhöhten Anteil von Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen. Außerdem wiesen diese Proband*innen einen um 0,1 % höheren HbA1c und um 7 mg/dl höhere Triglyceride (für beide Werte $p \leq 0,01$) auf. Alle anderen Charakteristika verhielten sich in beiden Gruppen trotz kleiner Unterschiede statistisch gesehen gleich.

Tabelle 14: Charakteristika der Studienpopulation, differenziert nach Nierenfunktion.

	Nierenfunktion		p
	normal (n = 892)	eingeschränkt (n = 304)	
Alter [Jahre]	68,0 (3,3)	70,2 (3,7)	< 0,001
Frauen [n]	440 (49,3)	159 (52,3)	0,37
Ausbildungsdauer [Jahre]	15,0 (2,7)	15,2 (2,7)	0,21
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	72,7 (8,6)	58,1 (10,3)	< 0,001
ACR [mg/g]	4,7 (2,5–8,7)	9,81 (3,2–38,5)	< 0,001
Hba1c [%]	5,6 (0,5)	5,7 (0,6)	0,01
Cholesterin [mg/dl]	213,1 (39)	215 (42)	0,59
HDL [mg/dl]	62,7 (17)	61,3 (17)	0,23
LDL [mg/dl]	129,3 (35)	129,1 (37)	0,94
Triglyceride [mg/dl]	94 (73–127)	101 (76–134)	< 0,001
Kv Erkrankungen [n]	398 (44,6)	181 (59,5)	< 0,001
Raucher*innen [n]	83 (9,3)	22 (7,2)	0,27

Angaben als Anzahl (Prozent), Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (1.–3. Quartil), p-Werte entsprechend berechnet mit Chi²-Test oder t-Test. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant im Alter, erwartungsgemäß in eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) und ACR (Albumin-Kreatinin-Ratio), aber auch hinsichtlich der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen. Hba1c = glykiertes Hämoglobin; HDL/LDL = High/Low Density Lipoprotein; Kv = kardiovaskuläre.

In der Gruppe der Proband*innen mit normaler Nierenfunktion (s. Tabelle 15) waren die Frauen ein halbes Jahr jünger ($p = 0,01$) im Vergleich zu den Männern und hatten 1,5 Ausbildungsjahre weniger durchlaufen ($p < 0,001$). Die Nierenfunktion, bewertet anhand von eGFR und ACR, war geringfügig, jedoch signifikant verschlechtert. Bei den Lipiden zeigte sich ein heterogenes Bild. Während die Frauen durchschnittlich deutlich höhere Cholesterin- und LDL-Werte aufwiesen, hatten die Männer höhere Triglycerid- und niedrigere HDL-Werte ($p < 0,001$ für alle Werte).

Tabelle 15: Charakteristika der Studienpopulation mit normaler Nierenfunktion nach Geschlecht.

	Normale Nierenfunktion		p
	m (n = 452)	w (n = 440)	
Alter [Jahre]	68,2 (3,5)	67,7 (3,1)	0,01
Ausbildungsdauer [Jahre]	15,7 (2,8)	14,2 (2,5)	< 0,001
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	73,3 (8,7)	72 (8,5)	0,03
ACR [mg/g]	3,7 (2–7)	6 (3,2–11)	< 0,001
Hba1c [%]	5,6 (0,6)	5,6 (0,5)	0,22
Cholesterin [mg/dl]	202 (37)	224 (38)	< 0,001
HDL [mg/dl]	56 (15)	70 (16)	< 0,001
LDL [mg/dl]	124 (34)	135 (36)	< 0,001
Triglyceride [mg/dl]	101 (75–134)	89 (69–121)	< 0,001
Kv Erkrankungen [n]	206 (45,6)	192 (43,8)	0,56
Raucher*innen [n]	47 (10,3)	36 (8,2)	0,26

Angaben als Anzahl (Prozent), Mittelwert (Standardabweichung) oder Median, p-Werte entsprechend berechnet mit Chi²-Test, t-Test. Die Werte der Männer und Frauen mit normaler Nierenfunktion unterscheiden sich signifikant in der Länge der Ausbildungsdauer, der Höhe der ACR und in der Höhe der Lipide, wobei beide Gruppen hier Erhöhungen zeigten. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ACR = Albumin-Kreatinin-Ratio; Hba1c = glykiertes Hämoglobin; HDL/LDL = High/Low Density Lipoprotein; Kv = kardiovaskuläre.

Auch in der Gruppe der Proband*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion hatten die Frauen etwas weniger Ausbildungsjahre (0,7 Jahre, $p < 0,02$) durchlaufen. Die Lipide zeigten das gleiche Verteilungsmuster zwischen Männern und Frauen wie in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion. Des Weiteren war der Hba1c der Frauen etwa um 0,2 % ($p < 0,001$) verringert. Hingegen litten mit 69,9 % vs. 50,3 % ($p < 0,001$) deutlich mehr Männer an kardiovaskulären Erkrankungen. Die Nierenfunktion und die restlichen Charakteristika wiesen keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 16: Charakteristika der Studienpopulation mit eingeschränkter Nierenfunktion nach Geschlecht.

	Eingeschränkte Nierenfunktion		p
	m (n = 145)	w (n = 159)	
Alter [Jahre]	70,5 (3,5)	69,9 (3,8)	0,17
Ausbildungsdauer [Jahre]	15,6 (2,7)	14,9 (2,6)	0,02
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	57,9 (11,7)	58,4 (8,9)	0,65
ACR [mg/g]	7,5 (2,8–37,4)	11,4 (3,7–38,7)	0,06
Hba1c [%]	5,8 (0,8)	5,6 (0,4)	< 0,001
Cholesterin [mg/dl]	203 (39)	225 (41)	< 0,001
HDL [mg/dl]	53 (13)	69 (16)	< 0,001
LDL [mg/dl]	123 (34)	135 (39)	< 0,001
Triglyceride [mg/dl]	115 (85–159)	94 (72–120)	< 0,001
Kv Erkrankungen [n]	101 (69,6)	80 (50,3)	< 0,001
Raucher*innen [n]	12 (8,2)	10 (6,2)	0,5

Angaben als Anzahl (Prozent), Mittelwert (Standardabweichung) oder Median (1.–3. Quartil), p-Werte entsprechend berechnet mit Chi²-Test oder t-Test. Die Werte der Männer und Frauen mit eingeschränkter Nierenfunktion unterscheiden sich signifikant in der Höhe des Hämoglobins und der Lipide und der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen. eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ACR = Albumin-Kreatinin-Ratio; Hba1c = glykiertes Hämoglobin; HDL/LDL = High/Low Density Lipoprotein; Kv = kardiovaskuläre.

3.4 Neuropsychologische Testung

Die Ergebnisse der neurologischen Testung werden zusammengefasst in Tabelle 17 vorgestellt. Dann folgt zur besseren Übersicht, gebündelt für die jeweiligen Untertests, eine Darstellung der Verteilungen in Form von Kastendiagrammen oder Histogrammen, oftmals aufgeteilt nach Geschlecht. Im letzten Teil findet sich eine Übersicht über die Ergebnisse der einzelnen Nierenfunktionsgruppen, ebenfalls aufgeteilt nach Geschlecht. Als Test zum Vergleich der zentralen Tendenzen wurde stets der t-Test verwendet, da die Größe der Stichprobe dieses Verfahren unabhängig von der Verteilung der einzelnen Parameter zuließ. Dennoch wurden nicht normalverteilte Variablen im ersten Teil zunächst mit dem Median beschrieben.

Tabelle 17: Übersicht über die Ergebnisse der CERAD-Testbatterie, Stichprobe: Alter > 60 Jahre, N = 1.196 TN.

Test	Erreichte Werte		Mittelwert (SD) / Median (Q1–Q3)
	Min	Max	
Semantische Wortflüssigkeit	9	45	25,6 (6,0)
Boston Naming Test	11	15	15 (15–15)
MMS	20	30	29 (28–30)
Wortliste gesamt	10	30	22,1 (3,3)
Wortliste D1	1	10	5,9 (1,4)
Wortliste D2	3	10	7,6 (1,0)
Wortliste D3	3	10	8,5 (1,2)
Wortliste Abrufen	1	10	7,4 (1,7)
Wortliste Intrusionen	0	10	0 (0–1)
Wortliste Savings (%)	13	160	87,2 (16,6)
Wortliste Diskriminabilität (%)	70	100	100 (100–100)
Figuren Abzeichnen	7	11	9,9 (0,9)
Figuren Abrufen	2	11	9 (8–10)
Figuren Savings (%)	22	138	91 (82–100)
TMT-A (s)	16	139	38 (31–47)
TMT-B (s)	28	274	82 (65–101)
TMT-BA	0,73	7,56	2,12 (1,72–2,60)
S-Wörter	1	37	15,5 (4,7)

Alle Werte angegeben als Score oder in Prozent (%) / Sekunden (s). MMS = Mini-Mental Status; D1–D3 = 1.–3. Durchgang; S-Wörter = Phonematische Wortflüssigkeit: S-Wörter; TMT A/B= Trail Making Test A/B; TMT-BA = Quotient Trail Making Test B/Trail MakingTest A

3.4.1 Verteilung der Ergebnisse im Test „Verbale Flüssigkeit: Kategorie ‚Tiere‘“

Die Proband*innen mussten innerhalb einer Minute so viele Wörter wie möglich der Kategorie „Tiere“ aufzählen. Wie im Histogramm erkennbar (s. Abbildung 18), sind die Ergebnisse der Studienpopulation im Test „Semantische Wortflüssigkeit: Kategorie ‚Tiere‘“ normalverteilt (Schiefe = +0,192).

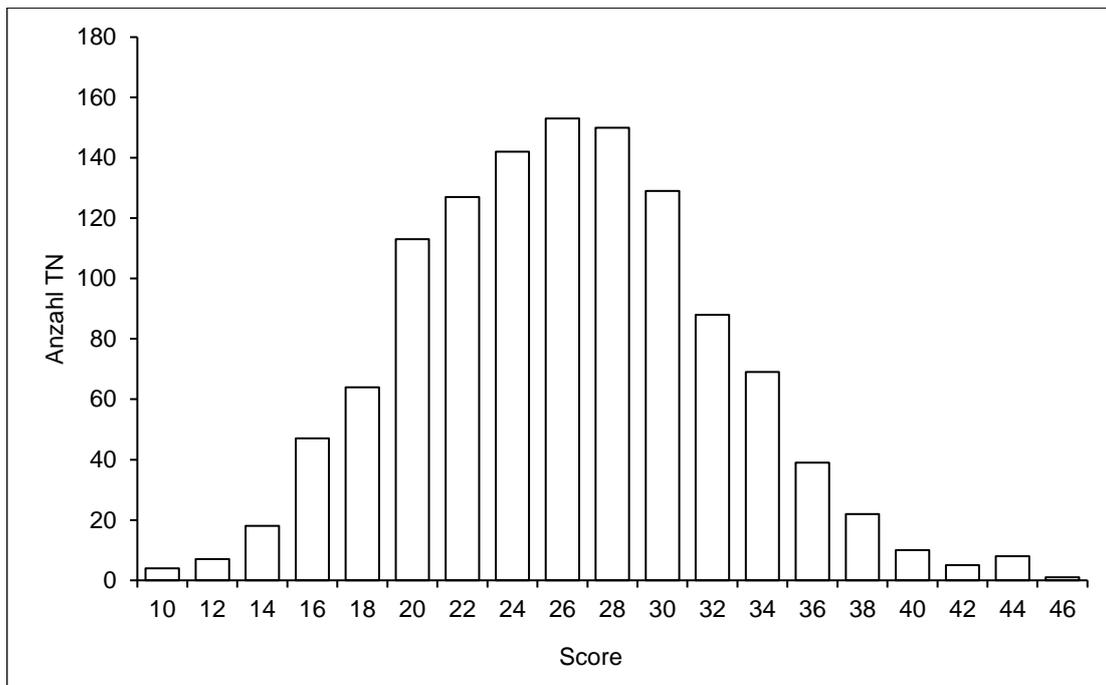


Abbildung 18: Ergebnisse der Studienstichprobe im Test „Semantische Wortflüssigkeit: Kategorie ,Tiere“. Die Proband*innen mussten innerhalb von einer Minute so viele Wörter wie möglich der Kategorie „Tiere“ aufzählen. Bei den Ergebnissen zeigt sich eine klassische Normalverteilungskurve.

Die zentralen Tendenzen der Ergebnisse für Männer und Frauen ($25,3 \pm 6,2$ vs. $25,9 \pm 5,9$) weichen nicht stark vom Wert der Gesamtkohorte (s. Tabelle 17) ab und es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern (s. Abbildung 19).

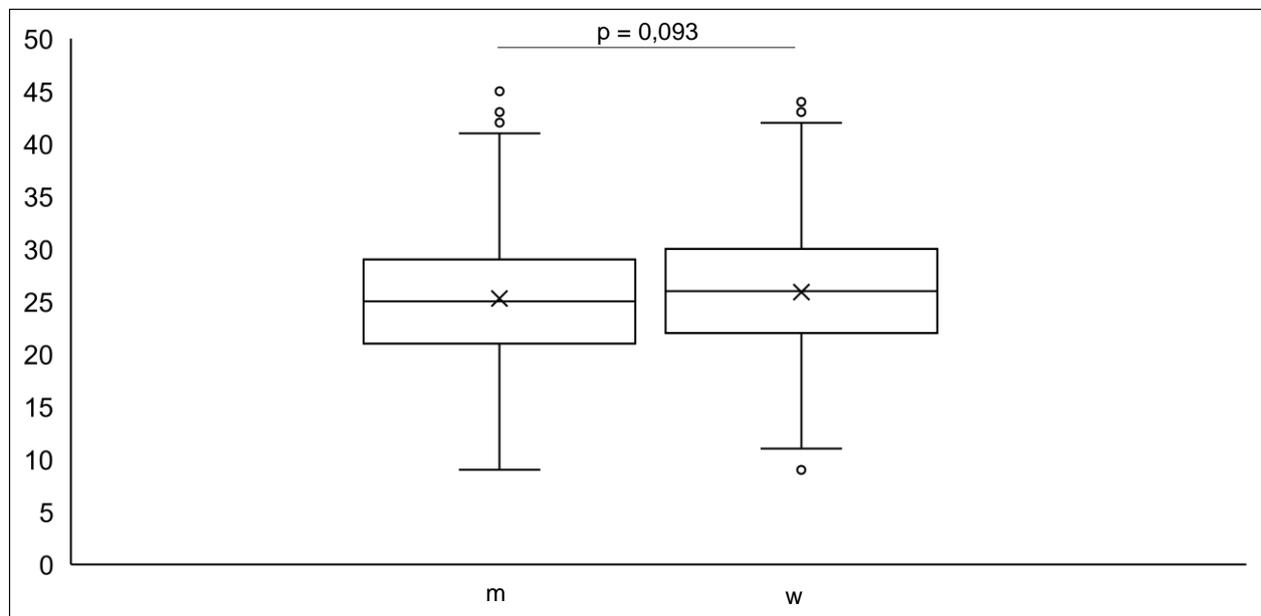


Abbildung 19: Erreichte Punktzahlen im Test „Semantische Wortflüssigkeit: Kategorie ,Tiere“ nach Geschlecht.

Im Boxplot wurde eine recht ähnliche Verteilung der Ergebnisse zwischen Männern und Frauen deutlich.

3.4.2 Verteilung der Ergebnisse im Test „15 Items des Boston Naming Test“

Abbildung 20 zeigt, dass die Teilnehmer*innen im Test „15 Items des Boston Naming Test“, bei dem Zeichnungen von Gegenständen und Tieren zu benennen waren, von 0–15 möglichen Punkten 13–15 Punkte erreichten. Die im Median erreichte Punktzahl fiel für Männer und Frauen gleich aus (15 [15–15]).

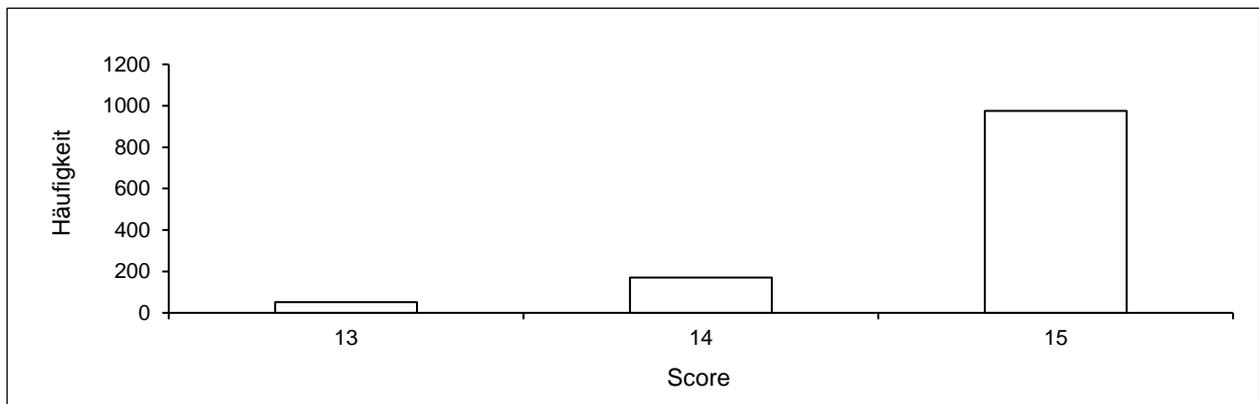


Abbildung 20: Erreichte Punktzahlen der Studienstichprobe im CERAD-Untertest „15 Items des Boston Naming Test“. Bei maximal 15 zu erreichenden Punkten wurde nicht weniger als 13 erreicht.

3.4.3 Verteilung der Ergebnisse im Mini-Mental-Status-Test

Die Studienpopulation erzielte im Mini-Mental-Status-Test 20–30 von insgesamt 30 erreichbaren Punkten. Die Verteilung (s. Abbildung 21) zeigte dabei eine Linksschiefe (–1,15), da die meisten Proband*innen hohe Werte erlangten (s. Tabelle 17). Beim Vergleich der Mittelwerte beider Geschlechter ($28,3 \pm 1,4$ (Männer) vs. $28,8 \pm 1,1$ (Frauen)) zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0001$).

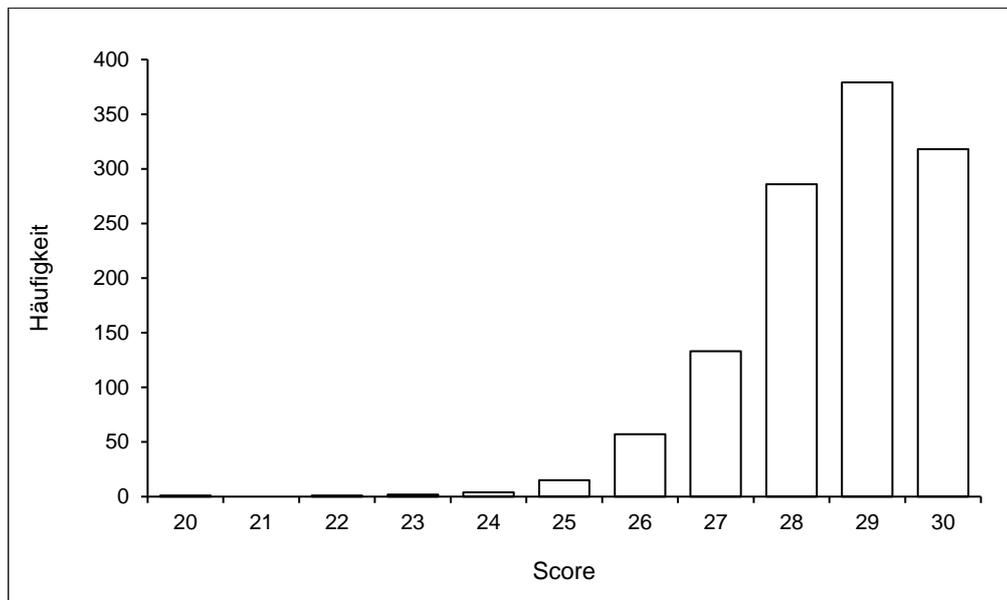


Abbildung 21: Verteilung der erreichten Punktzahlen im Mini-Mental-Status-Test.

3.4.4 Verteilung der Ergebnisse im Test „Wortliste Lernen“

Eine normale Verteilung (Schiefe = $-0,29$) weist die Variable „Wortliste Lernen“ auf (s. Abbildung 22); hier wurden die erreichten Punktzahlen der Durchgänge 1–3 miteinander verrechnet. Den Proband*innen wurde drei Mal die gleiche Wortliste aus zehn Wörtern präsentiert, die sie memorieren und wiedergeben sollten. Keine der Teilnehmer*innen erinnerte sich insgesamt an weniger als 10 Wörter. Die kleinste erreichte Punktzahl lag bei 10 Punkten, die höchste bei 30 für alle drei Durchgänge zusammengerechnet. Im direkten Vergleich der einzelnen Durchgänge, aufgeteilt nach Männern und Frauen (s. Abbildung 23), wird deutlich, dass sich die durchschnittliche Anzahl der gemerkten Wörter pro Durchgang steigerte. Zudem wiesen die Frauen kontinuierlich und signifikant eine bessere Merkfähigkeit als die Männer auf. Obwohl in dem Test die Anzahl der erinnerten Wörter gezählt wird, wurden die Variablen als kontinuierliche behandelt, da sie als erreichte Punktzahl betrachtet wurden.

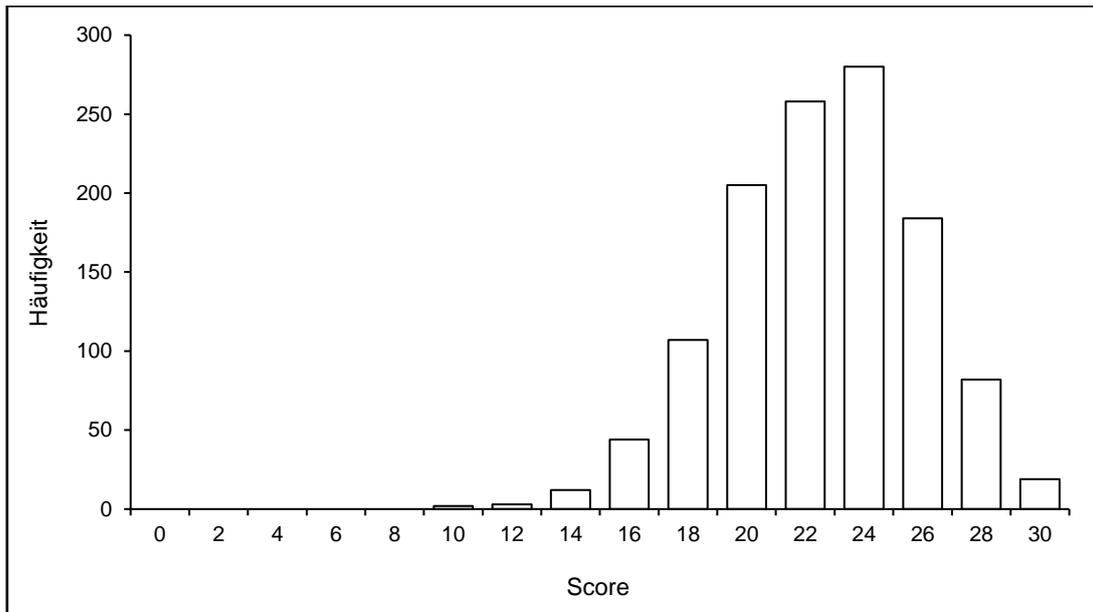


Abbildung 22: Erreichte Gesamtpunktzahlen der Studienstichprobe, addiert für alle drei Durchgänge des Tests „Wortliste Lernen“, bestehend aus zehn gleichen Wörtern in unterschiedlicher Reihenfolge.

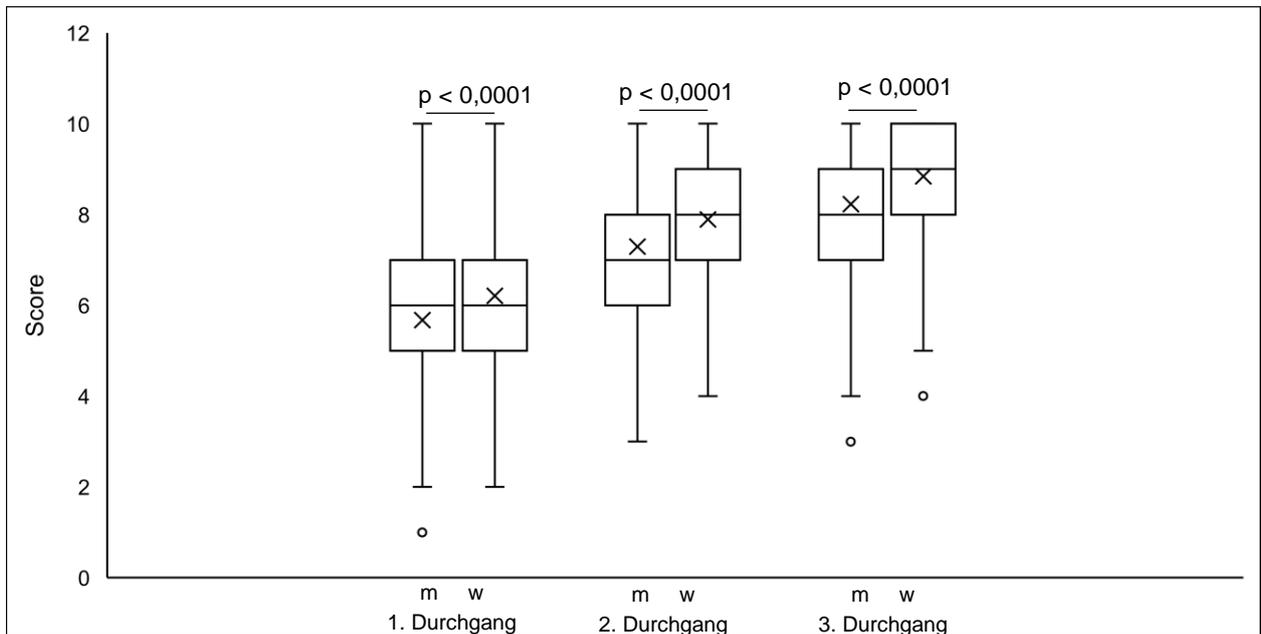


Abbildung 23: Ergebnisse der Durchgänge 1–3 des Tests „Wortliste Lernen“ nach Geschlecht: Die Boxplots zeigen einen klaren Lerneffekt – je mehr Durchgänge, umso mehr Wörter konnten erinnert werden.

Die Tabelle 18 gibt einen Überblick über die von den Proband*innen durchschnittlich erreichten Werte im Test „Wortliste Lernen“. Dazu gehören ebenfalls die Variablen „Wortliste Abrufen/Intrusionen/Savings/Diskriminabilität“, deren Bedeutung in der Einführung umfassend beschrieben worden sind. Nach dem Verzögerungsintervall konnten sich die Frauen durchschnittlich an mehr Wörter erinnern als die Männer (Wortliste Abrufen), dieser Unterschied war statistisch signifikant.

Dennoch unterschied sich der prozentuale Anteil der abgerufenen Wörter von den im 3. Durchgang gelernten Wörter (Wortliste Savings) nicht maßgeblich zwischen den Geschlechtern. Des Weiteren gab es auf beiden Seiten nur sehr wenige Intrusionen bei gleichzeitig hoher Diskriminabilität.

Tabelle 18: Ergebnisse im CERAD-Test „Wortliste Lernen“ nach Geschlecht.

Test	Erreichte Werte		p
	m	w	
Wortliste gesamt	21,2 (3,3)	22,9 (3,0)	< 0,0001
Wortliste D1	5,7 (1,4)	6,2 (1,3)	< 0,0001
Wortliste D2	7,3 (1,4)	7,9 (1,3)	< 0,0001
Wortliste D3	8,2 (1,2)	8,8 (1,1)	< 0,0001
Wortliste Abrufen	7,1 (1,7)	7,8 (1,7)	< 0,0001
Wortliste Intrusionen	0,7 (1,2)	0,6 (1,1)	0,04
Wortliste Savings (%)	86,5 (17,1)	87,8 (16,0)	0,18
Wortliste Diskriminabilität (%)	98,6 (3,3)	98,9 (3,1)	0,23

Angaben in Score oder Prozent (%) als Mittelwert (Standardabweichung).

Gezeigt werden zum einen Punktzahlen für die einzelnen Durchgänge D1–D3, bei denen 10 Wörter vorgelesen wurden und memoriert werden mussten, sowie für das nachträgliche eigenständige Abrufen und für falsch erinnerte Wörter (Intrusionen). Die Savings geben an, wie viele von denen im 3. Durchgang gelernten Wörtern nach Verzögerung abgerufen werden konnten. Die Diskriminabilität steht für die Unterscheidungsfähigkeit zwischen eigentlichen Wörtern der Wortliste und nicht dazugehörigen. D1–D3 = Durchgang 1–3; alle Werte in Punkten angegeben, wenn kein anderer Verweis in Klammern.

3.4.5 Verteilung der Ergebnisse im Test „Figuren Abzeichnen“

Die Teilnehmer*innen erzielten beim „Figuren Abzeichnen“ 7–11 von maximal 11 erreichbaren Punkten (s. Abbildung 24). Die Teilnehmer*innen zeichneten einen Kreis, einen Rhombus, Rechtecke und einen Würfel und erreichten hierbei nicht weniger als 7 Punkte (minimal 0 Punkte erreichbar). Das Histogramm für die Gesamtkohorte weist dabei noch eine normale Verteilung (Schiefe = –0,77) auf (s. Abbildung 24).

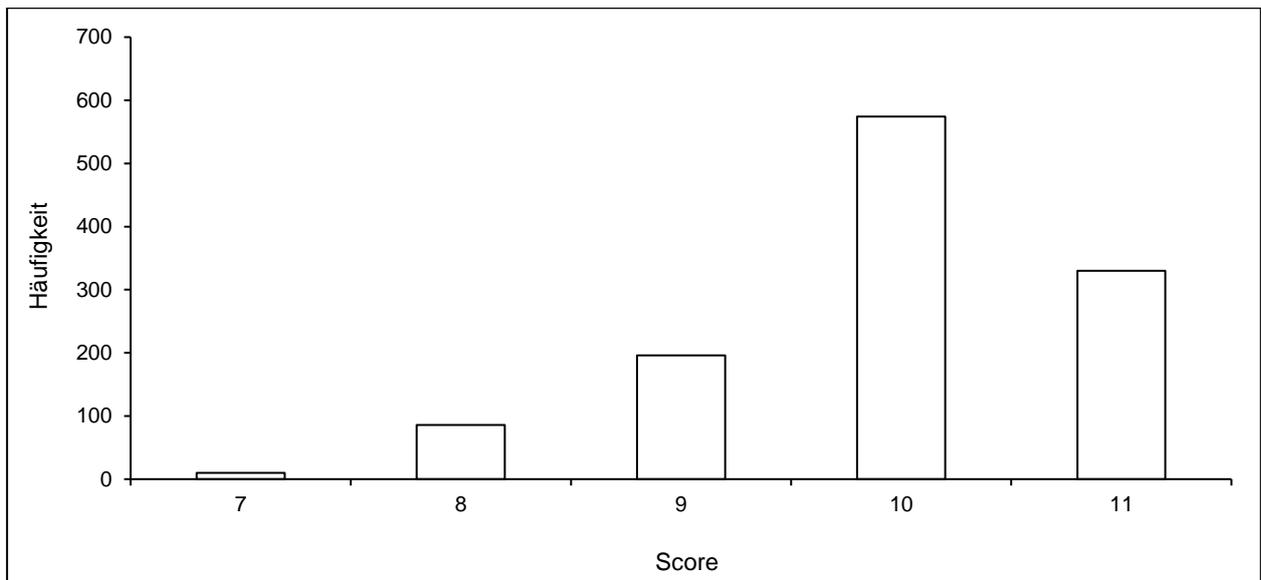


Abbildung 24: Verteilung der Ergebnisse für im Test „Figuren Abzeichnen“.

Die Männer fertigten sowohl beim ersten Abzeichnen als auch beim Zeichnen aus dem Gedächtnis (Figuren Abrufen) mit jeweils 0,3 Punkten Differenz eine akkuratere Skizze als die Frauen an (s. Tabelle 19), die Unterschiede waren signifikant. Ähnlich wie im Test „Wortliste Lernen“ gab es keinen signifikanten Unterschied in der Behaltensleistung, die durch die Variable „Figuren Savings“ beschrieben wird.

Tabelle 19: Ergebnisse der Tests "Figuren Abzeichnen/Abrufen/Savings" nach Geschlecht. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen beim Abzeichnen und Abrufen aus dem Gedächtnis waren signifikant.

Test	Erreichte Werte		p
	m	w	
Figuren Abzeichnen	10,1 (0,8)	9,8 (0,9)	<0,0001
Figuren Abrufen	9,1 (1,8)	8,8 (1,8)	0,001
Figuren Savings (%)	90,3 (16,8)	89,4 (16)	0,339

Angaben als Score oder Prozent (%) als Mittelwert (Standardabweichung)

3.4.6 Verteilung der Ergebnisse im Test „Trail Making Test A/B“

Im TMT-A durften die Teilnehmer*innen unsortierte Zahlen, im TMT-B unsortierte Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Die Kastendiagramme zu beiden Trail Making Tests (TMT; s. Abbildung 25) zeigen ungleiche Verteilungen für Männer und Frauen mit weit gestreuten Ausreißern nach oben. Daher gibt es trotz Mittelwertdifferenzen von 1,2 (TMT-A) und 3,7 Sekunden (TMT-B) mit den langsameren Zeiten aufseiten der männlichen Teilnehmer keine signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 20).

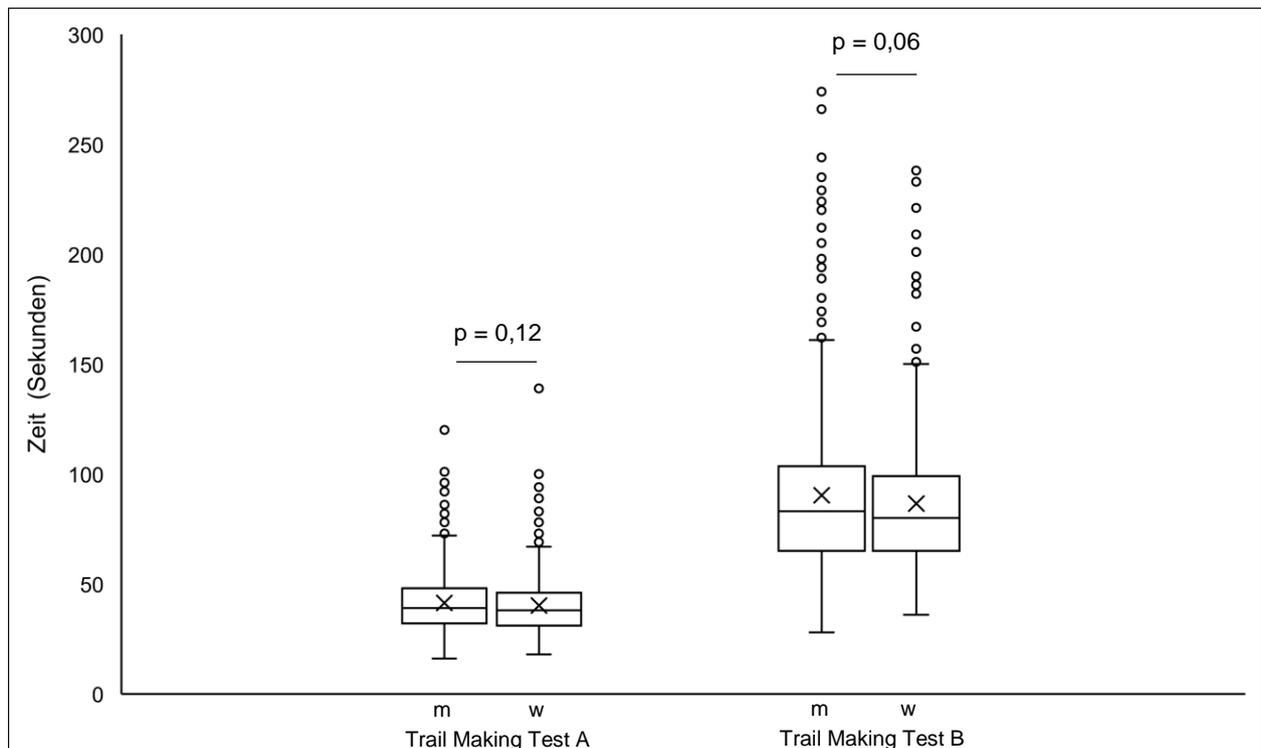


Abbildung 25: Verteilung der Ergebnisse im Trail Making Test A und B (TMT-A und -B) nach Geschlecht. Es waren unsortierte Zahlen bzw. unsortierte Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

Die Fähigkeit zum Regelwechsel (TMT-BA), ausgedrückt durch den Quotienten aus TMT-B und TMT-A, war bei beiden Geschlechtern gleich ausgeprägt, wie Tabelle 20 zeigt. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen.

Tabelle 20: Ergebnisse der Trail Making Tests A und B (TMT-A/B) und Quotienten beider Variablen (TMT-BA) nach Geschlecht.

Test	Zeit (in Sekunden)		p
	m	w	
TMT-A	41,3 (13,7)	40,1 (13,1)	0,12
TMT-B	90,4 (37)	86,6 (31,1)	0,06
TMT-BA	2,3 (0,9)	2,3 (0,8)	0,66

Angaben in Sekunden als Mittelwert (Standardabweichung)

3.4.7 Verteilung der Ergebnisse im Test „Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter“

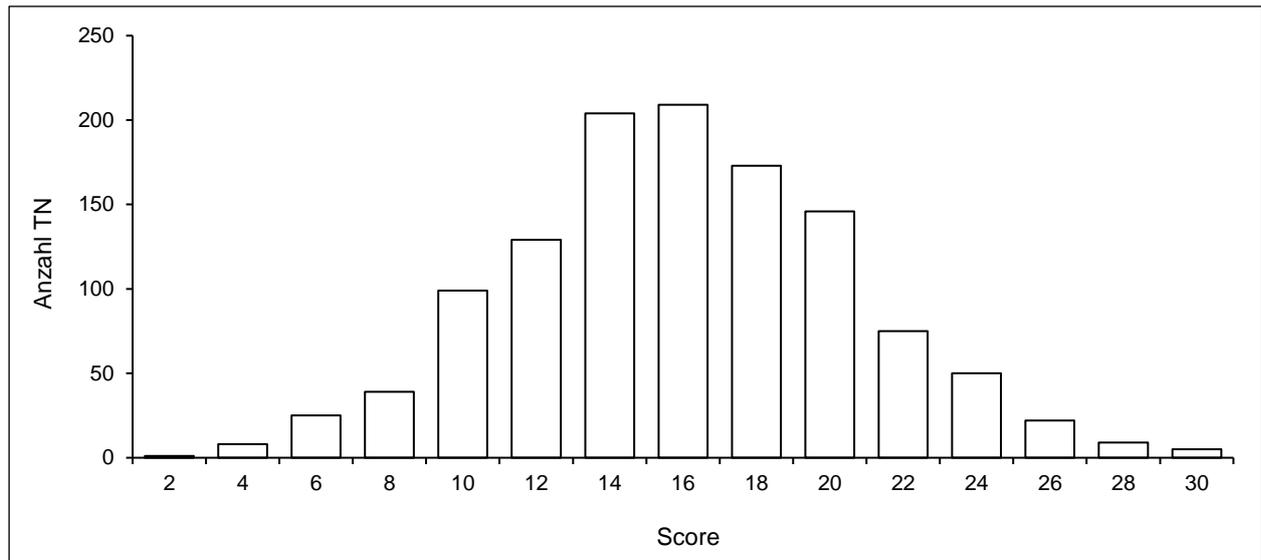


Abbildung 26: Verteilung der Ergebnisse im Test „Phonematische Wortflüssigkeit: S-Wörter“, bei dem in einer Minute möglichst viele Wörter mit „S“ beginnend aufgezählt werden sollten.

Die Proband*innen zählten im Test „Phonematische Wortflüssigkeit: S-Wörter“ in einer Minute möglichst viele Wörter auf, die mit dem Buchstaben S beginnen. Abbildung 26 zeigt eine normale Verteilung der Ergebnisse (Schiefe = 0,22). In der Studienpopulation wurden zwischen 1 und 37 Punkten und durchschnittlich 15,5 Punkte mit einer Standardabweichung von $\pm 4,7$ Punkten erreicht (s. Tabelle 17). Im Vergleich der Geschlechter ergab sich ein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 27). So erreichten die Frauen durchschnittlich $16,1 \pm 4,7$ Punkte und die Männer durchschnittlich $15 \pm 4,7$ und damit 1,1 Punkte weniger. Den Frauen fielen signifikant mehr Wörter in 60 Sekunden ein als den Männern.

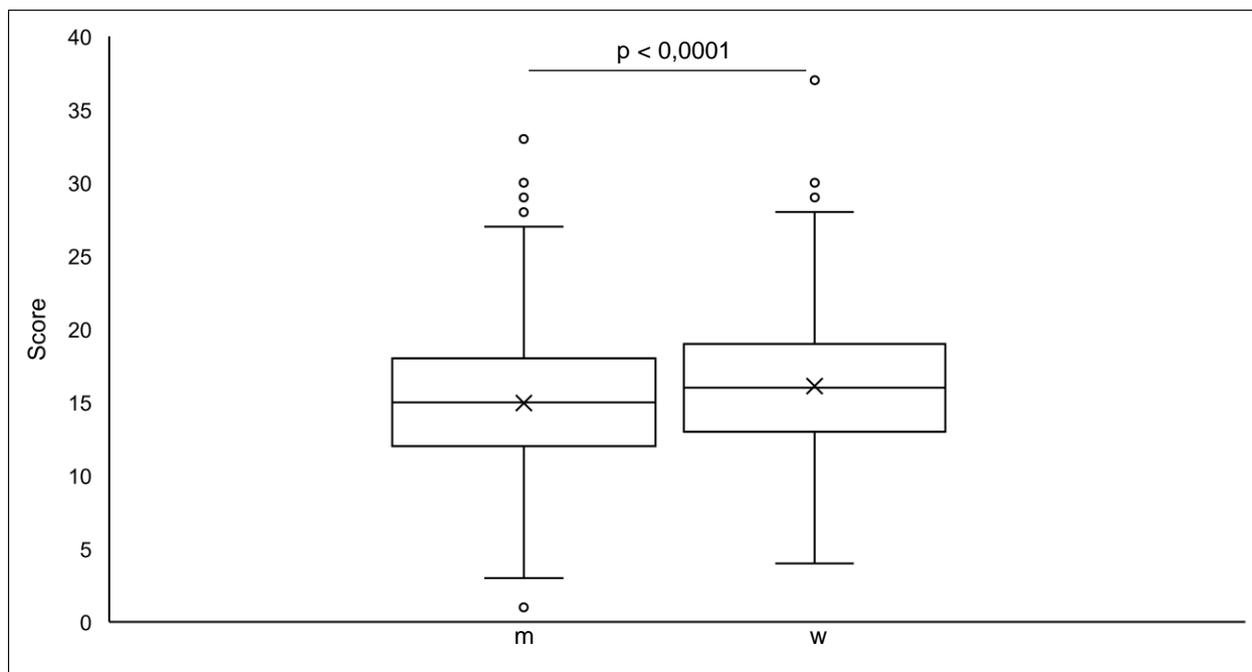


Abbildung 27: Verteilung der Ergebnisse im Test „Phonematische Wortflüssigkeit: S-Wörter“ nach Geschlecht mit signifikantem Unterschied.

3.4.8 Tabellarischer Überblick über die Ergebnisse der CERAD-Testbatterie

Die Tabelle 21 dient dem besseren Überblick über die insgesamt über alle Tests im Mittel erreichten Werte. Verglichen wurden die Mittelwerte in den jeweiligen Nierenfunktionsgruppen (normal/eingeschränkt) jeweils für Frauen, Männer und die Gesamtkohorte mittels ungepaartem t-Test. Die Mediane wurden für die bessere Übersicht nicht verwendet; der Einfluss auf die p-Werte kann durch die hohe Zahl an Proband*innen vernachlässigt werden.

In den meisten Tests fielen die Ergebnisse der Teilnehmer*innen unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ähnlich aus. Beispielsweise erreichten die Männer mit guter bzw. eingeschränkter Nierenfunktion im Boston Naming Test durchschnittlich $14,79 \pm 0,54$ vs. $14,72 \pm 0,64$ ($p = 0,30$). Die Frauen erreichten $14,74 \pm 0,59$ vs. $14,77 \pm 0,53$ ($p = 0,62$). Ein ähnliches Bild zeigte sich im Gesamtvergleich dieser, jedoch auch anderer Testergebnisse. Beim Figurenabrufen erzielten die Teilnehmer*innen mit guter Nierenfunktion im Schnitt $8,98 \pm 1,75$ Punkte und mit eingeschränkter Nierenfunktion $8,79 \pm 1,90$ Punkte ($p = 0,11$).

Bei den Männern ergaben sich jedoch auch signifikante Unterschiede, und zwar bei den Variablen „Wortliste Savings“ ($p = 0,02$) und „Figuren Abzeichnen“ ($p = 0,04$) mit Mittelwerten von $87,48 \pm 16,72$ vs. $83,5 \pm 17,98$ beziehungsweise $10,12 \pm 0,82$ vs. $9,95 \pm 0,92$. Im Trail Making Test B wurde das geforderte Signifikanzniveau mit einem p-Wert von 0,06 (genauer 0,058) lediglich fast erreicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Testergebnisse der Proband*innen wenig unterscheiden. Lediglich bei den männlichen Proband*innen zeigten sich in zwei Tests, die zum

einen dem Gedächtnis, zum anderen der visuokonstruktiven Praxis zuzuordnen sind, signifikante Mittelwertdifferenzen. Im nächsten Schritt musste geprüft werden, ob die Ergebnisse unabhängig von weiteren Einflussfaktoren signifikant bleiben würden.

Tabelle 21: Ergebnisse der CERAD-Testbatterie, aufgeteilt nach Nierenfunktion und Geschlecht.

Test	ACR/ GFR	m		w		gesamt	
		n = 452/145	p	n = 449/159	p	n = 892/304	p
Wortflüssigkeit	1	25,24 (6,24)	0,71	25,93 (6,00)	0,74	25,58 (6,13)	0,98
	2	25,46 (6,11)		25,75 (5,50)		25,61 (5,79)	
Boston Naming Test	1	14,79 (0,54)	0,30	14,74 (0,59)	0,62	14,76 (0,57)	0,66
	2	14,72 (0,64)		14,77 (0,53)		14,75 (0,58)	
Mini-Mental Status	1	28,30 (1,40)	0,57	28,81 (1,15)	0,70	28,55 (1,30)	0,40
	2	28,38 (1,35)		28,85 (1,04)		28,63 (1,22)	
Wortliste gesamt	1	21,17 (3,35)	0,74	23,03 (3,03)	0,25	22,09 (3,33)	0,77
	2	21,28 (3,28)		22,70 (3,07)		22,02 (3,25)	
Wortliste D1	1	5,66 (1,40)	0,61	6,22 (1,35)	0,87	5,93 (1,40)	0,68
	2	5,72 (1,45)		6,20 (1,34)		5,97 (1,41)	
Wortliste D2	1	7,31 (1,38)	0,73	7,93 (1,29)	0,23	7,61 (1,37)	0,39
	2	7,26 (1,37)		7,79 (1,31)		7,54 (1,36)	
Wortliste D3	1	8,21 (1,26)	0,49	8,88 (1,12)	0,15	8,54 (1,24)	0,76
	2	8,29 (1,16)		8,72 (1,22)		8,52 (1,21)	
Wortliste Abrufen	1	7,16 (1,67)	0,21	7,78 (1,72)	0,72	7,46 (1,72)	0,35
	2	6,95 (1,83)		7,72 (1,59)		7,36 (1,75)	
Wortliste Intrusionen	1	0,72 (1,18)	0,86	0,55 (1,08)	0,33	0,64 (1,14)	0,64
	2	0,70 (1,35)		0,65 (1,08)		0,67 (1,21)	
Wortliste Savings (%)	1	87,48 (16,72)	0,02	87,35 (15,68)	0,26	87,42 (16,21)	0,35
	2	83,50 (17,98)		89,01 (16,77)		86,38 (17,54)	
Wortliste Diskri (%)	1	98,71 (3,11)	0,41	98,82 (3,14)	0,55	98,76 (3,13)	0,90
	2	98,45 (3,66)		98,99 (3,12)		98,73 (3,39)	
Figuren Abzeichnen	1	10,12 (0,82)	0,04	9,80 (0,91)	0,67	9,96 (0,88)	0,24
	2	9,95 (0,92)		9,84 (0,94)		9,89 (0,93)	
Figuren Abrufen	1	9,16 (1,77)	0,11	8,79 (1,71)	0,51	8,98 (1,75)	0,11
	2	8,88 (1,92)		8,69 (1,88)		8,78 (1,90)	
Figuren Savings (%)	1	90,60 (16,31)	0,42	89,83 (15,71)	0,26	90,22 (16,01)	0,18
	2	89,31 (18,08)		88,14 (16,84)		88,70 (17,42)	
S-Wörter	1	15,14 (4,76)	0,09	15,96 (4,57)	0,20	15,54 (4,68)	0,87
	2	14,37 (4,64)		16,52 (4,91)		15,49 (4,89)	
TMT-A (s)	1	40,99 (13,72)	0,27	39,99 (12,69)	0,69	40,50 (13,22)	0,30
	2	42,43 (13,46)		40,49 (14,25)		41,41 (13,89)	
TMT-B (s)	1	88,57 (34,78)	0,06	86,46 (30,14)	0,83	87,53 (32,57)	0,12
	2	96,01 (42,76)		87,07 (33,77)		91,34 (38,52)	
TMT-B/A	1	2,25 (0,83)	0,33	2,25 (0,71)	0,89	2,25 (0,77)	0,45
	2	2,33 (0,92)		2,26 (0,86)		2,30 (0,89)	

Wenn nicht anders vermerkt, Angaben als Score (sonst Sekunden [s] oder Prozent [%]) als Mittelwert (Standardabweichung); D1–D3 = Durchgang 1–3; Diskri = Diskriminabilität; S-Wörter = Phonematische Wortflüssigkeit; S-Wörter; TMT = Trail Making Test; ACR/GFR 1/2 = Nierenfunktion normal/eingeschränkt; Anzahl der TN (n): vordere Zahl gibt Anzahl der TN mit guter Nierenfunktion an.

3.5 Überprüfung des Einflusses weiterer Faktoren auf Ergebnisse der Testbatterie

3.5.1 Multiple lineare Regression: Wortliste Savings (WL_Save)

3.5.1.1 Prüfung auf Multikollinearität (WL_Save / Fig_abz)

Wenn unabhängige Variablen stark miteinander korrelieren, ist unklar, welche der Variablen tatsächlich zur Varianzaufklärung im Regressionsmodell beiträgt. Aus diesem Grund erfolgte eine sogenannte Multikollinearitätsdiagnostik, wobei der VIF-Wert (Varianzinflationsfaktor) den für die Bewertung maßgeblichen Wert darstellte – dieser sollte nicht größer als 10 sein. Die VIF aller Variablen erfüllten diese Voraussetzung (s. Tabelle 22). Die Analyse galt ebenfalls für die lineare Regression der Variable „Figuren abzeichnen“, da für diese die gleichen unabhängigen Variablen verwendet wurden.

Tabelle 22: Varianzinflationsfaktoren der an der Regression beteiligten Variablen (abhängige Variable: WL_Save/Fig_abz).

Variable	VIF
Group_GFR_ACR	1,092
kvRisiko	1,017
Ausbildungsdauer_Jahre	1,004
Alter	1,080

Der Varianzinflationsfaktor (VIF) gibt an, ob die unabhängigen Variablen in einer Regression zu stark miteinander korrelieren, wobei der Cut-off-Wert gewöhnlich bei 10 liegt. Group_GFR_ACR = Nierenfunktionsgruppe; kvRisiko = kardiovaskuläres Risiko.

3.5.1.2 Durchführung und Ergebnisse der Regression (WL_Save)

Mittels multipler linearer Regression wurden die unter Tabelle 23 aufgeführten Ergebnisse ermittelt. Das Bestimmtheitsmaß R^2 für das Modell lag bei 0,016 %. R^2 kann Werte zwischen 0 und 100 % annehmen, wobei höhere Werte für ein besseres Modell stehen. In diesem Fall bedeutet das, dass das Modell die Varianz nicht ausreichend erklären konnte und ein Zusammenhang zwischen Nierenfunktion oder den anderen möglichen Einflussfaktoren und dem CERAD-Testergebnis nicht gegeben ist trotz etwaiger signifikanter p-Werte.

Tabelle 23: Ergebnis der multiplen linearen Regression für WL_Save, Geschlecht männlich.

$R^2 = 0,016 \%$	Variable	p
	Group_GFR_ACR	0,04
	kvRisiko	0,65
	Ausbildungsdauer_Jahre	0,07
	Alter	0,56

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag für dieses Modell bei 0,016 % (Maximalwert = 100 %) und erklärt die Varianz zwischen den Mittelwerten damit unzureichend. Group_GFR_ACR = Nierenfunktionsgruppe; kvRisiko = kardiovaskuläres Risiko.

3.5.2 Multiple lineare Regression: Figuren Abzeichnen (Fig_abz)

Die multiple lineare Regression für die Variable Fig_abz ergab die in Tabelle 24 aufgezeigten Ergebnisse. Auch in dieser Berechnung wies das Bestimmtheitsmaß R^2 in Höhe von 0,021 % darauf hin, dass das Modell die Varianz der Variablen nicht ausreichend erklärte. Die signifikanten p-Werte der Variablen „Group_GFR_ACR“ (Nierenfunktion) und „Ausbildungsdauer_Jahre“ waren aus diesem Grunde obsolet.

Tabelle 24: Ergebnis der multiplen linearen Regression für Fig_abz, Geschlecht männlich.

$R^2 = 0,021 \%$	Variable	p
	Group_GFR_ACR	0,05
	kvRisiko	0,96
	Ausbildungsdauer_Jahre	< 0,001
	Alter	0,94

Das Bestimmtheitsmaß R^2 lag für dieses Modell bei 0,0021 % (Maximalwert = 100 %) und erklärt die Varianz zwischen den Mittelwerten damit unzureichend. Group_GFR_ACR = Nierenfunktionsgruppe; kvRisiko = kardiovaskuläres Risiko.

3.6 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Anhand der zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Daten konnte nach Abschluss aller Analysen Folgendes festgestellt werden:

Bei den Männern zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und der Behaltensleistung im t-Test (Wortliste Savings), der sich nach Kontrolle auf die Confounder „kardiovaskuläres Risiko“, „Ausbildungsdauer“ und „Alter“ jedoch nicht bestätigte.

Des Weiteren zeigte sich bei den Männern ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und visuokonstruktiver Praxis (Figuren Abzeichnen) im t-Test, der sich nach Kontrolle auf o. g. Confounder ebenfalls nicht bestätigte.

Es zeichnete sich bei den männlichen Probanden ein Trend im Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und exekutiver Funktion (TMT-B) mit einem p-Wert von 0,06 ab.

Die anfangs erläuterte Fragestellung wurde hiermit beantwortet. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und kognitiven Einbußen finden. Im nachfolgenden Kapitel werden die Ergebnisse ausführlich diskutiert.

4. Diskussion

4.1 Klinische Bedeutung der Studienergebnisse

Basierend auf den Daten der Berliner Altersstudie II ist eine chronische Niereninsuffizienz kein potenzieller Risikofaktor für kognitive Einbußen und stellt hiernach auch keinen Treiber für demenzielle Erkrankungen dar. Für behandelnde Ärzt*innen hieße dies, dass bei Patient*innen mit CNJ als einzige vorhandene Erkrankung ein neuropsychologisches Screening nicht zwingend erforderlich wäre. Darüber hinaus ließe nach den vorhandenen Ergebnissen das Vorliegen kognitiver Einbußen bei Patient*innen keinerlei Rückschlüsse auf ihren Nierenfunktionsstatus zu. Diese Ergebnisse müssen allerdings in den Gesamtkontext der bis dato publizierten Literatur eingeordnet werden.

4.2 Einordnung der Studienergebnisse in die Literatur

4.2.1 Nierenfunktion und exekutive Funktionen

In der vorliegenden Studie zeichnete sich im t-Test bei den männlichen Probanden ein Trend zwischen Nierenfunktion und exekutiver Funktion ab – ein Zusammenhang, der in der Literatur bereits häufig thematisiert worden ist. Wie eingangs beschrieben, wird angenommen, dass diese Domäne am frühesten von altersbedingten Veränderungen betroffen ist (9). Ein 2016 erschienenes Review von Zammit et al. kommt zu dem Schluss, dass auch im Zusammenhang mit chronischen Niereninsuffizienzen die Exekutive früher als andere Domänen Defizite aufweist (110).

Slinin et al. hingegen konnten in ihrer Studie zur Baseline zwar eine Korrelation zwischen erniedrigter eGFR und einem schlechterem Abschneiden im TMT-B (Risikosteigerung um 30–31 % zur Vergleichsgruppe) zeigen – dieser bestand über den Längsschnitt jedoch nicht fort (94). Gupta et al. verwendeten zur Abbildung der exekutiven Funktionen ihrer Proband*innen eine umfangreiche Batterie (84). Diese schloss modifizierte Versionen mehrerer Testverfahren (Digit Symbol Substitution Test, Digit Span Backwards Test, Trail Making Test A/B, Category Fluency Test und Uhrenzeichen) ein und war damit wesentlich ausführlicher als die für BASE-II verwendete Batterie (111). Dennoch konnte die Hypothese der Assoziation zwischen Nieren- und exekutiver Funktion nicht bewiesen werden.

Eine eindeutige Beteiligung der zentralen Exekutive wiederum zeigten sowohl Elias (91) als auch Torres et al. (92), deren Studien anhand der Proband*innenzahl und der neuropsychologischen Testung gut mit der vorliegenden vergleichbar sind (s. Tabelle 2). Allerdings verwendeten beide Erstautor*innen zur Beurteilung der Nierenfunktion die eGFR, berechnet nach der 4-Komponenten-MDRD- bzw. CKD-EPI-Formel. Nach König et al. sind sowohl die FAS-Formel als auch eGFR und Albuminurie in Kombination wesentlich besser geeignet, um die tatsächliche Prävalenz einer chronischen Niereninsuffizienz innerhalb einer Population zu identifizieren (74), sodass in dieser

und in allen anderen zitierten Studien unpräzise Gruppenzuteilungen in Bezug auf die Nierenfunktion erfolgt sein könnten.

In der Metaanalyse von Berger et al. aus dem Jahre 2016 zeigte sich, dass Unterschiede in der zentralen Exekutive am stärksten unterhalb einer eGFR von 30 ml/min/1,73 m² apparent wurden (83). Dass in der Stichprobe für die vorliegende Studie lediglich zwei Proband*innen eine eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² aufwiesen, könnte dazu geführt haben, dass sich nur ein „Trend“ nachweisen ließ. Weitere Untersuchungen mit Inklusion einer größeren Anzahl Patient*innen mit einer eGFR unter 30 ml/min/1,73 m² sind erforderlich, um einen Zusammenhang belegen zu können.

4.2.2 Nierenfunktion und Gedächtnis

Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war die verschlechterte Behaltensleistung bei Männern, die sich in der multiplen linearen Regression nicht bestätigte.

Das Gedächtnis gehört zu denjenigen Domänen, deren Funktionalität sich sowohl mit Hämodialyse als auch mit Nierentransplantation signifikant verbessern (112,113). Berger et al. bestätigten mit ihrer Metaanalyse den Verdacht der Korrelation zwischen Nierenfunktion und Gedächtnisleistung (83). Kurella et al. fanden mit ihrem 6-Item-Screener ein um 23 % gesteigertes Risiko für kognitive Einbußen (90). Der 6-Item-Screener umfasst neben drei Fragen zur Orientierung auch drei Abfragen zu zuvor memorierten einfachen Wörtern und zielt damit auf das verbale episodische Gedächtnis ab, wie es durch die mit der CERAD-NP errechneten Behaltensleistung (WL_Save, s. Kapitel 2.4.5) widergespiegelt wird (114). Allerdings kann diese Abfrage lediglich einen orientierenden Überblick bieten und lässt keine endgültigen Rückschlüsse auf die tatsächliche Gedächtnisleistung zu. Ein um 14–48 % gesteigertes Risiko (je nach Test) für Einbußen im verbalen episodischen Gedächtnis fanden wiederum Torres et al. nach Korrektur für nach ihrer Einschätzung relevante Risikofaktoren. Diese umfassten jedoch nicht Faktoren wie Alkoholkonsum, Hämoglobin, Dyslipidämie (bezogen auf LDL oder Triglyceride) oder das Vorliegen einer Depression (92). Insbesondere der letzte Punkt ist von hoher Relevanz. Zwar wurde ein Depressionsscreening, die Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), durchgeführt, jedoch wird im weiteren Verlauf der Studie nicht beschrieben, dass Proband*innen mit Depressionen aus den Erhebungen ausgeschlossen wurden. Da Depressionen sich durch kognitive Defizite mitunter in Form einer Pseudodemenz präsentieren können, ist an dieser Stelle unklar, welchen Einfluss der Affekt bei den betroffenen Proband*innen auf den vermuteten Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition hatte.

Elias et al. fanden zwar ein um 88 % erhöhtes Risiko für Einbußen der visuokonstruktiven Praxis und des Gedächtnisses; dieses Risiko schloss jedoch nicht das verbale Gedächtnis mit ein ($p = 0,13$). In der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Cohort Study ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der umfangreichen Testbatterie ADNI-Mem und einer verminderten Nierenfunktion (84). Grund hierfür könnte jedoch sein, dass alle Proband*innen mit

einer eGFR < 45 ml/min/1,73 m² a priori ausgeschlossen wurden, sodass sich die Kohorte als „zu gesund“ präsentierte. Die Studien von Seliger, Kurella (2005), Torres, Bai und Hiramatsu et al. (s. Tabelle 2) lassen trotz positiver Ergebnisse keine Rückschlüsse über die Beteiligung des verbalen Gedächtnisses zu, da sie entweder globale Messinstrumente wie den 3MS verwendeten oder keine domänenspezifische Aufschlüsselung in der Auswertung erfolgte.

4.2.3 Nierenfunktion und Visuokonstruktion

Ein weiterer signifikanter Zusammenhang, der der multiplen linearen Regression nicht standhielt, war die Assoziation einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer sich verschlechternden visuo-konstruktiven Praxis bei Männern.

Wie in Abschnitt 1.2.1.6 erläutert, ist die Visuokonstruktion eine der früh beeinträchtigten Domänen bei Alzheimer-Demenz. Sie kann jedoch auch bei anderen Formen der Demenz – wie beispielsweise der vaskulären – frühe Einschränkungen zeigen (115). Das Ergebnis, dass sich eine verminderte eGFR eher negativ bei Männern auf die Visuokonstruktion auswirkt, wäre überraschend gewesen, da insgesamt Frauen häufiger an Demenzen erkranken als Männer und auch einen früheren kognitiven Abbau im Rahmen einer Demenz zeigen (116).

Die Studien, die Negativergebnisse zum Thema Niere und Kognition publizierten, führten bedauerlicherweise entweder keine gesonderte Aufschlüsselung nach visuospatialen Fähigkeiten oder keine Prüfung derselbigen durch, sodass hier keine Aussage bzgl. dieser Domäne möglich ist. Allerdings verwendeten zwei Studien, namentlich die The 3C Study von Helmer et al. (96) und die Sydney Memory and Ageing Study von Lipnicki et al. (86) diagnostische Kriterien nach dem DSM-IV zur Evaluation der kognitiven Leistung, in denen Apraxie und Agnosie, die bei Beeinträchtigung der Visuokonstruktion auftreten können, eine wichtige Rolle spielen (117). In der Studie von Helmer et al. gab es ein starkes Ungleichgewicht in der Proband*innen-Auswahl mit 954 Proband*innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² im Vergleich zu 7.839 Proband*innen mit einer höheren eGFR. Diese Tatsache hat die statistische Aussagekraft der Ergebnisse eventuell gemindert. Elias et al. (91) und Torres et al. (92) warfen einen gesonderten Blick auf visuospatiale Fähigkeiten und fanden ein um 82–116 % (je nach Test) gesteigertes Risiko. Beide Studien weisen die bereits erwähnten Limitationen auf.

4.3 Limitationen der Studienarbeit

4.3.1 Definition „kognitive Einbußen“

Zunächst fällt im Vergleich zur betrachteten Literatur auf, dass die Fragestellung dieser Studie „kognitive Einbußen“ betrachtet, es jedoch keine Einteilung der Stichprobe in Proband*innen mit und ohne kognitive Einschränkungen gibt und diese als solche auch nicht festgelegt worden sind.

Es wurde bewusst auf eine Kategorisierung in „leichte Einschränkung“ oder „Mild cognitive impairment“ oder gar „Demenz“ (ohnehin ausgeschlossen) verzichtet, da die Grenzen in der Literatur zwischen den einzelnen Ausprägungen verschwimmen. Zudem wäre ein starkes Ungleichgewicht zwischen den Proband*innen-Gruppen entstanden, da nur die wenigsten Proband*innen Leistungen erzielten, die als eingeschränkt hätten kategorisiert werden können. Ziel war es vielmehr, Unterschiede zwischen den Gruppen „Nierenfunktion normal“ vs. „Nierenfunktion eingeschränkt“ durch Vergleiche zentraler Tendenzen herauszuarbeiten, wodurch bereits kleine Differenzen und somit auch eventuelle zukünftige Entwicklungen evident geworden wären. Viele der betrachteten Studien legten zwar einen Cut-off-Wert fest, der kognitive Einbußen definierte. Häufig jedoch fanden dennoch lediglich Vergleiche zwischen den Nierenfunktionsgruppen statt, die eine Kategorisierung der kognitiven Leistung nicht erforderten (89,93).

4.3.2 Gesundheitszustand der Proband*innen

Das Konzept der Berliner Altersstudien wurde darauf aufgebaut, Prädiktoren für ein möglichst gesundes Leben bis ins hohe Alter zu ermitteln. Die Tatsache, dass es sich bei der Stichprobe um ein Convenience Sample handelte, hat dazu geführt, dass sich dort besonders viele Menschen mit subjektiv und objektiv hoher Gesundheit fanden. Denn Menschen, die ohnehin ein hohes Gesundheitsbewusstsein besitzen, werden eher an der Studie teilgenommen haben als andere. Die Zahlen im Ergebnisabschnitt sprechen für sich: 304 Proband*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion vs. 892 Proband*innen mit normaler Nierenfunktionen, wobei es insgesamt lediglich 234 Proband*innen mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² gab (s. Kapitel 3). Auch die Ergebnisse der kognitiven Testung bewegen sich zu einem großen Teil um die Maximalwerte herum mit einigen wenigen Punkten Abzug.

Aus dem Recruiting-Prozess ergab sich ebenfalls, dass in dieser Arbeit ausschließlich Patient*innen ohne Dialysebedarf betrachtet worden sind. Doch gerade Dialysepatient*innen zeigen lt. einer Metaanalyse von O’Lone et al. signifikante kognitive Einbußen im Gegensatz zu gesunden Vergleichsgruppen (112). Die Einbußen verringern sich nach Dialyse, was den Rückschluss nahelegt, dass die Schwere der Erkrankung und nicht – wie ebenfalls denkbar – die Dialysetherapie selbst ausschlaggebend für die schlechtere kognitive Performance ist.

4.3.3 Zeitlicher Rahmen

Alle Querschnittstudien sind Längsschnittstudien in dem Punkt unterlegen, dass eine Entwicklung über eine Zeit nicht dargestellt werden kann und es auch problematisch ist, von tatsächlichen Kausalitäten zu sprechen. D.h., selbst wenn mit dieser Arbeit eine Assoziation zwischen eingeschränkter Nierenfunktion und kognitiven Einbußen bei Älteren hätte gezeigt werden können, wäre nicht geklärt gewesen, ob es sich hierbei um eine reine Korrelation oder eine echte Kausalität gehandelt hätte. Eine Überprüfung der Sachverhalte über den Längsschnitt wäre erfreulich

gewesen; leider befanden sich die Daten zur zweiten Welle der Berliner Altersstudie II (GendAge) zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit noch in der Erhebungsphase. Auch für die Betrachtung der Nierenfunktion wäre die Durchführung einer Längsschnittstudie wichtig.

4.3.4 Bestimmung der Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde anhand der eGFR und der Albumin-Kreatinin-Ratio berechnet. Eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/min/1,73 m² wurde als chronisch niereninsuffizient bzw. eingeschränkt gewertet. Die KDIGO verlangt für die Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz jedoch eine zweifache Messung der eGFR über drei Monate. Womöglich wurden Proband*innen als niereninsuffizient gewertet, die tatsächlich nierengesund waren und/oder umgekehrt. Bei genauerer Betrachtung der Literatur kann jedoch schnell festgestellt werden, dass dieses aus Gründen der Praktikabilität ein sehr häufiges Vorgehen ist. Auch im klinischen Alltag ist eine Messung über drei Monate zur Diagnosefindung häufig nicht realistisch.

Für die Bestimmung der Mikroalbuminurie wurde ein einheitlicher Wert für Männer und Frauen verwendet. Tatsächlich liegt der Cut-off der ACR für Frauen bei 30 mg/g, für Männer jedoch bei 20 mg/g lt. Angaben des Labors 28. Möglicherweise wären bei Anwendung dieser Richtwerte mehr Männer als niereninsuffizient eingestuft worden. Da jedoch die KDIGO einen Cut-off von 30 mg/g vorgibt, ist dieser Richtwert für die Berechnung bevorzugt worden.

Des Weiteren wurde die eGFR mittels FAS-Formel bestimmt. Jegliche Formeln – auch diejenigen, die auf der Messung von bspw. Inulin oder Cystatin C basieren – können immer nur einen Näherungswert berechnen und geben möglicherweise nicht ausreichend die physiologischen Unterschiede zwischen Männern und Frauen wieder. So wären genderspezifische Unterschiede in der kognitiven Funktion möglicherweise auch anders ausgefallen, wenn andere Methoden zur Bestimmung der Nierenfunktion zur Verfügung gestanden hätten. An dieser Stelle muss auf die zukünftige Implementierung exakterer Messmethoden gehofft werden.

Der oben genannte Punkt könnte eventuell auch erklären, warum alle gefundenen Teilergebnisse zum Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und Kognition im Alter sich stets auf die männlichen Probanden und nie auf die weiblichen bezogen. Frauen und Männer unterschieden sich in der Gruppe geminderter Nierenfunktion weder signifikant in Alter noch in eGFR oder ACR (s. Tabelle 16). Allerdings war der HbA1c der Männer signifikant um 0,2 % im Vergleich zu den Frauen auf durchschnittlich 5,8 % erhöht. Hier könnten auch diabetische Tendenzen einen Effekt auf die kognitiven Funktionen gehabt haben. Viele Studien beweisen einen Zusammenhang zwischen Diabetes Typ 2 und kognitiver Dysfunktion aufgrund hirmorphologischer Veränderungen. So zeigten beispielsweise Zhao et al., dass Läsionen in der grauen Substanz sowie subkortikal dilatierte perivaskuläre Räume als Marker für kognitive Einbußen bei Typ-2-Diabetiker*innen fungieren könnten (118). Breitere Analysen in Bezug auf das Vorhandensein von Diabetes in der Studienpopulation und seinen möglichen Auswirkungen wären nötig, um genauere Aussagen zu

diesem Faktor machen zu können. Sie stellten jedoch nicht den Hauptfokus dieser Arbeit dar und wurden somit nicht berücksichtigt.

Letztlich könnte auch eine in der Literatur häufig diskutierte kognitive Reserve bei Frauen der Grund dafür sein, dass die Männern der Studienpopulation früher Tendenzen kognitiver Einschränkungen aufwiesen als die Frauen (112).

4.3.5 Statistische Analyse

Bei der statistische Analyse sind Ausreißer in die Berechnungen miteinbezogen worden. Diese Ausreißer haben unter Umständen zur Verzerrung in der Berechnung von Mittelwerten geführt (Beispiel Trail Making Test A/B, s. Kapitel 3.4.6). Sie sind dennoch miteinbezogen worden, da die Gruppe der Proband*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion bereits sehr klein war und nicht weiter verkleinert werden sollte.

Des Weiteren fehlte vor der Durchführung der multiplen linearen Regression die Testung auf alle Voraussetzungen neben der Multikollinearität. Dazu hätten Linearität, Homoskedastizität und Normalverteilung der Residuen gehört (119). Mit der Prämisse des explorativen Ansatzes sollten jedoch zunächst alle Regressionen unabhängig von den Voraussetzungen durchgeführt werden, um sie dann entsprechend interpretieren zu können. Auf Multikollinearität wurde bereits im Vorfeld getestet, um die einzelnen Bias-Faktoren voneinander differenzieren zu können. Alle gefundenen Unterschiede wären theoretischer Natur gewesen – auch, da auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet worden ist. Wie in Kapitel 2.7 bereits erwähnt, wurde diese nicht vorgenommen, um entsprechend des bereits genannten explorativen Ansatzes jegliche Unterschiede, die zwischen den Gruppen hätten bestehen können, aufzudecken. Das statistisch korrekte Vorgehen hätte jedoch darin bestanden, das Signifikanzniveau auf $p = 0,0009$ ($0,05/54$ [Anzahl aller Tests] = Bonferroni-Korrektur) zu senken. Folglich lagen alle Ergebnisse weit entfernt vom erforderlichen Signifikanzniveau, sodass weitere Studien erforderlich gewesen wären, um die Ergebnisse zu konkretisieren. Allerdings zeigt der Blick in die Literatur, dass die wenigsten Autor*innen Aussagen zu der Anzahl der tatsächlich durchgeführten Tests machen und noch seltener wird erwähnt, dass auf eine Bonferroni-Korrektur verzichtet wurde, obwohl fast ausnahmslos alle Studien ein Signifikanzniveau von $p = 0,05$ für ihre Studien verwenden.

4.4 Stärken der Studienarbeit

4.4.1 Daten auf Grundlage der Berliner Altersstudie II

Die Daten, die durch die Untersuchungen des Kollektivs erhoben worden sind, sind für den deutschen Raum zusammen mit den Erhebungen aus der ersten Berliner Altersstudie einzigartig. Besonders hervorzuheben ist die umfassende neuropsychologische Testung, die im Rahmen der

Untersuchungen erfolgte. Zwar gibt es in der Literatur einige Studien, die ebenfalls mit kognitiven Testbatterien arbeiteten (s. Tabelle 2 und Tabelle 3), dennoch sind diese in der Unterzahl; des Weiteren stellt die CERAD-NP im Vergleich zu anderen Testbatterien ein standardisiertes und weltweit erprobtes Messinstrument dar, wodurch eine dezidierte Abbildung domänenspezifischer Defizite ermöglicht wurde. Auch fand innerhalb der Untersuchungen ein Depressionsscreening mittels der Geriatric Depression Scale statt, wodurch Proband*innen mit affektbedingten kognitiven Störungen aus den Analysen ausgeschlossen werden konnten.

4.4.2 Albuminurie als diagnostischer Marker

Die Nierenfunktion wurde mittels eGFR in Zusammenhang mit Albuminurie bewertet. Wie bereits erwähnt, kann so eine viel höhere Prävalenz renaler Malfunktion aufgedeckt und eine genauere Aussage über bestehende oder nicht bestehende Zusammenhänge getroffen werden.

4.4.3 Aufbau der Arbeit und wissenschaftliche Praxis

Die vorliegende Arbeit beleuchtet die Thematik „Niereninsuffizienz und Kognition im Alter“ aus vielerlei Perspektiven und enthält sowohl in der Literaturrecherche als auch in der statistischen Analyse einen großen Reichtum an Informationen.

Besonders hervorzuheben ist die kritische Auseinandersetzung mit dem Thema der guten wissenschaftlichen Praxis. Es wurden keine Analysen durchgeführt, die dazu führen sollten, „signifikante Ergebnisse“ zu erhalten, vielmehr wurde versucht, die Ergebnisse, die sich aus den Daten boten, bestmöglich zu interpretieren.

4.5 Schlussbemerkungen und Ausblick

Nach Abschluss aller Analysen und dem Vergleich mit Ergebnissen der aktuellen Literatur ist die Frage, ob chronische Niereninsuffizienz zu kognitiven Einbußen im Alter führt, nicht eindeutig geklärt. Die Hinweise in der Literatur, v. a. in Bezug auf pathophysiologische Zusammenhänge, sprechen jedoch stark dafür. Nach einem Review von Kittiskulnam et al. spielen bei renaler Beeinträchtigung nicht nur klassische Risikofaktoren wie Hypertension, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie eine Rolle in der Pathogenese kognitiver Dysfunktion, sondern auch Faktoren wie endotheliale Dysfunktion, oxidativer Stress, Inflammation, Anämie und eine unzureichende Homöostase des Kalzium- und Phosphathaushalts. Diese würden das Risiko für Schlaganfälle, zerebrale Atrophie und Läsionen der Weißen Substanz erhöhen und konsekutiv zu Störungen der Kognition führen (120). So zeigte eine Studie von London et al., dass Patient*innen mit terminaler Niereninsuffizienz ein verändertes Gefäß-Remodelling und eine erhöhte arterielle Steifigkeit aufweisen (121). Des Weiteren fiel in einer MRT-Studie von Fazekas et al. auf, dass Patient*innen unter Hämodialyse im Vergleich zu Patient*innen ohne Hämodialyse ein höheres Ausmaß an

Hirnatrophie und eine höhere Prävalenz zerebraler vaskulärer Läsionen zeigten (122). Dies könnte allerdings allein der Hämodialyse mit ihren hämodynamischen Schwankungen während der Therapie geschuldet sein (120).

Für weitere Aussagen wäre ein Blick in die Daten der zweiten Welle der Berliner Altersstudie II (GendAge) interessant. Sollten sich hier über den Zeitraum von sieben Jahren keine Veränderungen der Ergebnisse zeigen, läge den Schluss nahe, dass in einer Stichprobe geriatrischer Proband*innen mit einem zur Baseline hohem Gesundheitsniveau die Auswirkungen renaler Beeinträchtigungen auf die Kognition vernachlässigbar sind.

Analysen mit Matching von Niereninsuffizienten und Nierengesunden nach Geschlecht, Bildung, kardiovaskulärem Risikoprofil unter Ausschluss oben genannter Limitationen wären hier anzustrengen.

Zusammengefasst zeigten sich in der Analyse der Daten der Berliner Altersstudie II bei Männern signifikante Zusammenhänge zwischen der Nierenfunktion und der Behaltensleistung bzw. visuo-konstruktiver Praxis, die sich jedoch nach Berücksichtigung von Confoundern beide Male nicht bestätigten. Ebenfalls bei Männern zeigte sich eine Tendenz in der Assoziation zwischen Nierenfunktion und exekutiver Funktion. Es ließ sich somit kein Zusammenhang zwischen chronischer Niereninsuffizienz und kognitiven Defiziten beweisen.

Literaturverzeichnis

1. Bildung B für politische. Bevölkerungsentwicklung und Wanderung | bpb [Internet]. bpb.de. [zitiert 21. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61544/themengrafik-bevoelkerungsentwicklung-und-wanderung>
2. Bildung B für politische. Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht | bpb [Internet]. bpb.de. [zitiert 21. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/altersgruppen>
3. Roesch-Ely D, Baum K, Herausgeber. Kognitives Training bei psychiatrischen Erkrankungen: Empfehlungen für Psychiater, Neuropsychologen und Ergotherapeuten. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2019.
4. Rainer M, Krüger-Rainer C. New developments in diagnosis and treatment of dementia. Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie. Januar 2015;16:111–8.
5. Park DC, Bischof GN. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. Dialogues Clin Neurosci. März 2013;15(1):109–19.
6. Horn JL, Cattell RB. Refinement and test of the theory of fluid and crystallized general intelligences. J Educ Psychol. Oktober 1966;57(5):253–70.
7. Baltes P, Dittmann-Kohli F, Dixon RA. New perspectives on the development of intelligence in adulthood: Toward a dual-process conception and a model of selective optimization with compensation. Life-span development and behavior. 1984;6:33–76.
8. Westphal S. Effekte eines Arbeitsgedächtnistrainings auf fluide Intelligenz und weitere kognitive Funktionen im jungen und höheren Erwachsenenalter. Dissertation, 2020, Charité Universitätsmedizin Berlin.
9. Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Boyle PA, Marran M, Salloway S. Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. Clin Neuropsychol. Mai 2000;14(2):187–95.

10. Baum K, Pfüller U, Richter D, Roesch-Ely D. Spezifische kognitive Trainingsaufgaben. In: Roesch-Ely D, Baum K, Herausgeber. Kognitives Training bei psychiatrischen Erkrankungen: Empfehlungen für Psychiater, Neuropsychologen und Ergotherapeuten. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 75–96.
11. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, LaFrance WE, Coffey CE. Executive control function: a review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. November 2002;14(4):377–405.
12. Kaiser S, Mundt C, Weisbrod M. Exekutive Kontrollfunktionen und Neuropsychiatrische Erkrankungen - Perspektiven für Forschung und Klinik. *Fortschr Neurol Psychiatr*. Mai 2005;73(8):438–50.
13. Norman D, Shallice T. Attention to Action: Willed and Automatic Control of Behaviour. In: Davidson R, Schwartz G, Shapiro D, Herausgeber. *Consciousness and Self-Regulation*. New York: Plenum Press; 1986. S. 1–14.
14. Schapkin SA. Altersbezogene Änderungen kognitiver Fähigkeiten - kompensatorische Prozesse und physiologische Kosten. Dortmund Berlin Dresden: Bundesanst. für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2012.
15. Davis SW, Dennis NA, Daselaar SM, Fleck MS, Cabeza R. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex*. Mai 2008;18(5):1201–9.
16. Dempster FN. The rise and fall of the inhibitory mechanism: Toward a unified theory of cognitive development and aging. *Developmental Review*. 1992;12(1):45–75.
17. Litvan I, Mohr E, Williams J, Gomez C, Chase TN. Differential memory and executive functions in demented patients with Parkinson's and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Januar 1991;54(1):25–9.
18. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb Cortex*. Mai 1997;7(3):268–82.
19. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, Soady SA, Sullivan RJ, Patterson LJ, Figiel GS, Webb MC, Spritzer CE, Djang WT. Quantitative cerebral anatomy of the aging human

- brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology*. März 1992;42(3 Tl. 1):527–36.
20. Esposito G, Kirkby BS, Van Horn JD, Ellmore TM, Berman KF. Context-dependent, neural system-specific neurophysiological concomitants of ageing: mapping PET correlates during cognitive activation. *Brain*. Mai 1999;122(5):963–79.
 21. Andres P, Van der Linden M. Age-Related Differences in Supervisory Attentional System Functions. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. Dezember 2000;55:373–80.
 22. Salthouse TA. Mediation of Adult Age Differences in Cognition by Reductions in Working Memory and Speed of Processing. *Developmental Psychology*. 1993;29(4):722–38.
 23. Falkensteiner G, Heger-Binder G, Kartusch B, Marold A, Swoboda G. Aufmerksamkeitsstörungen. In: Lehrner J, Pusswald G, Fertl E, Strubreither W, Kryspin-Exner I, Herausgeber. *Klinische Neuropsychologie: Grundlagen - Diagnostik - Rehabilitation*. Vienna: Springer; 2011. S. 501–14.
 24. Lehmann W, Jüling I. Wenn schon altern, dann wie ein Baum: Aus Altholz immer wieder neu austreiben. In: Lehmann W, Jüling I, Herausgeber. *Auch alte Bäume wachsen noch: Zur Psychologie des höheren Lebensalters - mit Aufgaben und Übungen für Hirn und Hand*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. S. 1–13.
 25. Strobach T, Wendt M. *Allgemeine Psychologie: Ein Überblick für Psychologiestudierende und -interessierte*. 1. Edition. Springer; 2018.
 26. Heilman MKM, MD EV. *Clinical Neuropsychology*. Oxford University Press; 2010.
 27. Kopp B, Wessel K. Neuropsychologie der Aufmerksamkeit. *Aktuelle Neurologie*. Februar 2008;35(1):16–27.
 28. Neider MB, Gaspar JG, McCarley JS, Crowell JA, Kaczmarek H, Kramer AF. Walking and talking: dual-task effects on street crossing behavior in older adults. *Psychol Aging*. Juni 2011;26(2):260–8.
 29. Wöstmann M, Herrmann B, Wilsch A, Obleser J. Neural Alpha Dynamics in Younger and Older Listeners Reflect Acoustic Challenges and Predictive Benefits. *J Neurosci*. 28. Januar 2015;35(4):1458–67.

30. Die zwei Gesichter der Intelligenz im Alter [Internet]. [zitiert 30. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.spektrum.de/magazin/die-zwei-gesichter-der-intelligenz-im-alter/822593>
31. Cattell RB. The measurement of adult intelligence. *Psychological Bulletin*. 1943;40(3):153–93.
32. Speed of information processing and intelligence. Philip A. Vernon (Hrsg.) Ablex, Norwood, New Jersey, 1987.
33. Operational efficiency and the growth of short-term memory span - ScienceDirect [Internet]. [zitiert 30. Januar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022096582900546>
34. Dorothea MD. Das Arbeitsgedächtnis. Ein Überblick für Sprachtherapeuten, Linguisten und Pädagogen. Bad Honnef: Hippocampus Verlag; 2013.
35. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev*. Juli 1996;103(3):403–28.
36. Dorsch - Lexikon der Psychologie, Hogrefe AG [Internet]. [zitiert 1. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://dorsch.hogrefe.com/>
37. Learning & Memory [Internet]. [zitiert 3. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://www.apa.org/topics/learning>
38. Online Lehrbuch der Medizinischen Psychologie und Medizinischen Soziologie | Publisso [Internet]. [zitiert 5. Februar 2021]. Verfügbar unter: https://books.publisso.de/en/publisso_gold/publishing/books/overview/46
39. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, Herausgeber. *Psychology of Learning and Motivation*. New York: Academic Press; 1974. S. 47–89.
40. Zoelch C, Berner VD, Thomas J. Gedächtnis und Wissenserwerb. In: Urhahne D, Dresel M, Fischer F, Herausgeber. *Psychologie für den Lehrberuf*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. S. 23–52.
41. Pritzel M, Brand M, Markowitsch J. *Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie*. Springer-Verlag; 2009.

42. Atkinson RC, Shiffrin R. A proposed system and its control processes. In: Spence K, Spence J, Herausgeber. *The Psychology of Learning and Motivation*. 2. Aufl. New York: Academic Press; 1968. S. 89–195.
43. Schumacher V, Martin M. Lernen und Gedächtnis im Alter. In: Bartsch T, Falkai P, Herausgeber. *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. S. 31–9.
44. Van den Noort M, Bosch P, Haverkort M, Hugdahl K. A standard computerized version of the Reading Span Test in different languages. *European Journal of Psychological Assessment*. 2008;24(1):35–42.
45. Rubin DC. The distribution of early childhood memories. *Memory*. Juli 2000;8(4):265–9.
46. Cognitive aging: A primer. New York, NY, US: Psychology Press; 2000. 292 S. (Park DC, Schwarz N, Reihenherausgeber. *Cognitive aging: A primer*).
47. Kliegel M, Martin M. Prospective memory research: Why is it relevant? *International Journal of Psychology*. 2003;38(4):193–4.
48. Park DC, Hertzog, Kidder, Morrell R, Mayhorn C. Effect of age on event-based and time-based prospective memory. *Psychology and aging*. Juli 1997;12(2):314–27.
49. Baltes PB, Kliegl R. Further testing of limits of cognitive plasticity: Negative age differences in a mnemonic skill are robust. *Developmental Psychology*. 1992;28(1):121–5.
50. De Magalhães JP, Sandberg A. Cognitive aging as an extension of brain development: a model linking learning, brain plasticity, and neurodegeneration. *Mech Ageing Dev*. Oktober 2005;126(10):1026–33.
51. Amunts K, Heim S. Funktionelle Neuroanatomie der Sprache. In: Schneider F, Fink GR, Herausgeber. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. S. 425–41.
52. Wierenga CE, Benjamin M, Gopinath K, Perlstein WM, Leonard CM, Rothi LJG, Conway T, Cato MA, Briggs R, Crosson B. Age-related changes in word retrieval: role of bilateral frontal and subcortical networks. *Neurobiol Aging*. März 2008;29(3):436–51.

53. Juncos-Rabadán O, Iglesias FJ. Decline in the elderly's language: Evidence from cross-linguistic data. *Journal of Neurolinguistics*. Juli 1994;8(3):183–90.
54. Stiglitz S, Leitha T, Krampla W, Fischer P. Initialsymptom Sprachstörung: Primär progrediente Aphasie bei frontotemporaler Demenz oder doch Aphasie bei Alzheimer-Demenz? *psychopraxis neuropraxis*. September 2018;21(4):148–55.
55. Wutzler A, Becker R, Lämmle G, Haverkamp W, Steinhagen-Thiessen E. The Anticipatory Proportion as an Indicator of Language Impairment in Early-Stage Cognitive Disorder in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;36(5–6):300–9.
56. Dell GS, Burger LK, Svec WR. Language production and serial order: a functional analysis and a model. *Psychol Rev*. Januar 1997;104(1):123–47.
57. Goldenberg G. *Neuropsychologie: Grundlagen, Klinik, Rehabilitation*. 4. Edition. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2007.
58. Kaskie B, Storandt M. Visuospatial deficit in dementia of the Alzheimer type. *Archives of Neurology*. 1995;52(4):422–5.
59. FDG-PET mapping the brain substrates of visuo-constructive processing in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res*. Mai 2010;44(7):462–9.
60. Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: A longitudinal study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1993;8(6):487–96.
61. Chiulli SJ, Haaland KY, Larue A, Garry PJ. Impact of age on drawing the Rey-Osterrieth figure. *The Clinical Neuropsychologist*. Juli 1995;9(3):219–24.
62. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, Memory, and Mild Cognitive Impairment. *International Psychogeriatrics*. Dezember 1997;9(S1):65–9.
63. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int*. November 2011;108(44):743–50.

64. Kratz B, Schröder J, Pantel J, Weimer D, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter Ergebnisse einer gerontologischen Untersuchung. *Der Nervenarzt*. 1998;69(11):975–82.
65. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. Leichte kognitive Störung und Demenz [Internet]. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011 [zitiert 18. November 2020]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/111707/Leichte-kognitive-Stoerung-und-Demenz>
66. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. *Dtsch Arztebl Int*. Februar 2016;113(6):85–91.
67. Segerer K, Wanner C. Chronische Niereninsuffizienz (CNI) und Begleiterkrankungen. In: Segerer K, Wanner C, Steffel J, Luescher T, Herausgeber. *Niere und Ableitende Harnwege*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. S. 41–50.
68. Schaeffner E, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, Kohlmann MK, Schuchardt M, Tölle M, Ziebig R, van der Giet M, Martus P. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of internal medicine*. Oktober 2012;147(7):471–81.
69. Veelken R, Ditting T. Chronische/Terminale Niereninsuffizienz. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C, Brandt R, Tushar T, Dill T, Herausgeber. *Duale Reihe Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme; 2012. S. 954–61.
70. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. März 2017;389(10075):1238–52.
71. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, Grill A, Karsanji M, Komenda P, Madore Francois, Manns BJ, Mahdavi S, Mustafa RA, Smyth A, Welcher ES. Canadian Society of Nephrology Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for CKD Evaluation and Management. *American Journal of Kidney Diseases*. Februar 2015;65(2):177–205.
72. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl*. 1. Januar 2013;3(1):5–14.
73. QS-Dialyse - Qualitätssicherung in der Dialysebehandlung [Internet]. *Medical Netcare GmbH*. [zitiert 17. November 2020]. Verfügbar unter: <https://m-nc.de/qs-dialyse>

74. König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology*. 2017;63(3):201–9.
75. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. Februar 2020;395(10225):709–33.
76. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D’Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer’s disease. *N Engl J Med*. Februar 2002;346(7):476–83.
77. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda S, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson E, Samus Quincy, Schneidler LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*. August 2020;396(10248):413–46.
78. Zonderman AB. Predicting Alzheimer’s disease in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. Dezember 2005;18(4):192–5.
79. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *New England Journal of Medicine*. 9. Juni 2011;364(23):2227–34.
80. Ganesh A, Genesh P, Adil MM, Varma M, Smith EE. Practice Current: How do you manage mild cognitive impairment? *Neurol Clin Pract*. August 2020;10(4):362–70.
81. Hiramatsu R, Iwagami M, Nitsch D. Association between chronic kidney disease and incident diagnosis of dementia in England: a cohort study in Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open*. 17 2020;10(5):e033811.
82. Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, Blanc PL, Kusek JW, Sehgal AR, Cohen D, Anderson C, Appel L, DeSalvo K, Ojo A, Seliger S, Robinson N, Makos G, Go AS. Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in Older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Cognitive Study. *58(2):8*.

83. Berger I, Wu S, Masson P, Kelly PJ, Duthie FA, Whiteley W, Parker D, Gillespie D, Webster A. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 14. Dezember 2016;14(1):206.
84. Gupta A, Kennedy K, Perales-Puchalt J, Drew D, Beddhu S, Sarnak M, Burns J. Mild-moderate CKD is not associated with cognitive impairment in older adults in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *PLoS One.* 9. Oktober 2020;15(10).
85. Gabin JM, Romundstad S, Saltvedt I, Holmen J. Moderately increased albuminuria, chronic kidney disease and incident dementia: the HUNT study. *BMC Nephrology.* 12. Juli 2019;20(1):261.
86. Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, Draper B, Slavin MJ, Kang K, Lux O, Mather KA, Brodaty H. Risk Factors for Late-Life Cognitive Decline and Variation with Age and Sex in the Sydney Memory and Ageing Study. *PLOS ONE.* 14. Juni 2013;8(6):e65841.
87. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2012;35(5):474–82.
88. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, Gillen DL, Fitzpatrick A, Bleyer A, Kuller LH. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol.* Juli 2004;15(7):1904–11.
89. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, Satterfield S, Ayonayon H, Yaffe K. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol.* Juli 2005;16(7):2127–33.
90. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, Allman R, Warnock D, McClellan W. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* August 2008;52(2):227–34.
91. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant.* August 2009;24(8):2446–52.

92. Torres RV, Elias MF, Seliger S, Davey A, Robbins MA. Risk for cognitive impairment across 22 measures of cognitive ability in early-stage chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. Februar 2017;32(2):299–306.
93. Bai K, Pan Y, Lu F, Zhao Y, Wang J, Zhang L. Kidney function and cognitive decline in an oldest-old Chinese population. *CIA*. Juli 2017;12:1049–54.
94. Slinin Y, Paudel ML, Ishani A, Taylor BC, Yaffe K, Murray AM, Fink HA, Orwoll ES, Cummin S, Barrett-Connor E, Jassal S, Ensrud KE. Kidney Function and Cognitive Performance and Decline in Older Men. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(11):2082–8.
95. Tamura MK, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasner SE, Messé SR, Sehgal A, Kusek J, DeSalvo KB, Cornish-Zirker D, Cohan J, Seliger S, Chertow G, Go AS. Vascular Risk Factors and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *CJASN*. 1. Februar 2011;6(2):248–56.
96. Helmer C, Stengel B, Metzger M, Froissart M, Massy ZA, Tzourio C, Berr C, Dartigues JF. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: The 3C Study. *Neurology*. 6. Dezember 2011;77(23):2043–51.
97. CERAD – Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease – Duke Aging Center [Internet]. [zitiert 22. Februar 2021]. Verfügbar unter: <https://sites.duke.edu/centerforaging/cerad/>
98. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer’s disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer’s disease. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(4):641–52.
99. Berres M, Monsch AU, Bernasconi F, Thalmann B, Stähelin HB. Normal ranges of neuropsychological tests for the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Stud Health Technol Inform*. 77:195–9.
100. Spira D. Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Vitamin D-Mangel, Sarkopenie und Frailty-Syndrom am Beispiel einer Stichprobe in BASE-II. 2013, Dissertation, Charité Universitätsmedizin Berlin.
101. Berlin DIW. DIW Berlin: Forschungsbasierte Infrastruktureinrichtung „Sozio-oekonomisches Panel (SOEP)“ [Internet]. DIW Berlin; [zitiert 15. Oktober 2020]. Verfügbar unter:

https://www.diw.de/de/diw_01.c.615551.de/forschungsbasierte_infrastruktureinrichtung__sozio-oekonomisches_panel__soep.html

102. Nauman HAT. Die GendAge-Studie [Internet]. Projekt GendAge. [zitiert 25. August 2021]. Verfügbar unter: <https://gendage.charite.de/>
103. BASE-II [Internet]. [zitiert 25. August 2021]. Verfügbar unter: <https://www.base2.mpg.de/de>
104. Tobe E. Pseudodementia caused by severe depression. *BMJ Case Rep*. Dezember 2012;2012:bcr2012007156.
105. Aebi C. Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie. 2002, Doktorarbeit, Universität Basel.
106. Allgemeine Hinweise, Untersuchungsmaterial | Labor 28 [Internet]. [zitiert 14. Oktober 2020]. Verfügbar unter: <https://www.labor28.de/fuer-arztpraxen/praeanalytik/allgemeinehinweise-untersuchungsmaterial/>
107. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, Melsom T, Lamb E, Rule A, Turner S, Glassock R, De Souza V, Selistre L, Mariat C, Martens F, Delanaye P. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. Mai 2016;31(5):798–806.
108. Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study†. *European Journal of Clinical Investigation*. 2007;37(12):925–32.
109. Krones T, Keller H, Sönnichsen A, Sadowski EM, Baum E, Wegscheider K, Rochon J, Donner N. Absolute Cardiovascular Disease Risk and Shared Decision Making in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. Mai 2008;6(3):218–27.
110. Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, Lipton RB. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease: A Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2016;30(4):357–66.

111. Gibbons LE, Carle AC, Mackin RS, Harvey D, Mukherjee S, Insel P, Curtis SM, Mungas D, Crane PK, A composite score for executive functioning, validated in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) participants with baseline mild cognitive impairment. *Brain Imaging and Behavior*. Dezember 2012;6(4):517–27.
112. O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D, Parker D, Whiteley W, Strippoli G, Palmer S, Craig J, Webster A. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. Juni 2016;67(6):925–35.
113. Masson P, Wu S, Duthie F, Palmer S, Strippoli G, Whiteley W, Webster A. Cognition in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation*. Juli 2014;98:845–6.
114. Krupp S, Seebens A, Kasper J, Willkomm M, Balck F. Validierung der deutschen Fassung des Six-Item Screeners. *Z Gerontol Geriat*. April 2018;51(3):275–81.
115. Calabrese P. Verhaltensneurologische Störungen bei Parkinson-Patienten - Klinische Merkmale und anatomische Besonderheiten. *Psychoneuro*. Dezember 2007;33(12):517–20.
116. Folkerts AK. Männer, Frauen und Demenz: Gibt es Geschlechtsunterschiede? In: Kessler J, Linden P, Folkerts AK, Herausgeber. *Der andere Anti-Demenz-Ratgeber: Wie Sie mit falscher Ernährung, wenig Bewegung und Einsamkeit Ihren Verstand schädigen*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020. S. 45–53.
117. Wallesch CW, Förstl H, Herausgeber. *Demenzen*. Thieme Verlag; 2005.
118. Zhao H, Wang F, Luo GH, Lei H, Peng F, Ren QP, Ren QP, Chen W, Wu YF, Yin LC, Liu JC, Pan SN. Assessment of structural brain changes in patients with type 2 diabetes mellitus using the MRI-based brain atrophy and lesion index. *Neural Regen Res*. März 2022;17(3):618–24.
119. Kumari K, Yadav S. Linear regression analysis study. *J Pract Cardiovasc Sci*. 2018;4(1):33.
120. Kittiskulnam P, Sheshadri A, Johansen KL. Consequences of CKD on Functioning. *Seminars in Nephrology*. Juli 2016;36(4):305–18.

121. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. Oktober 2002;17(10):1713–24.
122. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci*. Dezember 1995;134(1–2):83–8.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Sara Arewa, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Gibt es eine Assoziation zwischen Niereninsuffizienz und kongitiven Einbußen im Alter? Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II“ / “Is there an association between chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly? An analysis based on the Berlin Aging Study II“ 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 Autor*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

Ich möchte mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen, meiner Erstbetreuerin, und Herrn Prof. Dr. Maik Gollasch, meinem Zweitbetreuer, bedanken, dass sie mir dieses interessante Thema anvertraut haben und mich trotz zwischenzeitlicher Tiefphasen unterstützt, beraten und motiviert haben. Herr Dr. Marwan Mannaa sei im selben Zuge genannt; er leistete besonders wertvolle Unterstützung in der Fertigstellung meiner Arbeit.

Mein Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. Ilja Demuth, Co-Leiter der BASE-II Studie, der mir die beantragten Daten zusammengestellt und zur Verfügung gestellt hat.

Auch Herr Dr. Maximilian König und Herr Dr. Dominik Spira konnten mich durch ihre Erfahrungen mit BASE-II-Projekten in der Konzeption der Arbeit eingehend beraten – ihnen sei ebenfalls herzlich gedankt.

Ein großes Dankeschön möchte ich Herrn Dario Zocholl von der Statistikambulanz der Charité aussprechen – ohne ihn hätte ich diese Arbeit wahrscheinlich niemals fertigstellen können.

Meine ehemalige Kommilitonin Frau Dr. Anika Kästner war ebenfalls eine wunderbare fachliche Unterstützung und stand mir jederzeit für Fragen zur Verfügung.

Natürlich möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freund*innen bedanken, die mir in jeder Phase der Erstellung dieser Arbeit ermunternd, tröstend, ablenkend und korrigierend zur Seite standen. Besonders zu nennen seien dort mein Ehemann und meine Tochter, die in diesen besonderen Zeiten viel auf sich nehmen mussten, um mir das Schreiben dieser Arbeit zu ermöglichen.

Bescheinigung eines akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE)

Name, Vorname: Arewa, Sara
Emailadresse: sara.arewa@charite.de
Matrikelnummer: 217054
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen
Promotionsinstitution/Klinik: Medizinische Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselfeldizin

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Sara Arewa innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 18.12.2020
- Termin 2: 28.04.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Korrekte Wahl der statistischen Tests und Berichten von nicht-signifikanten Ergebnissen
- Diagnostik von Modell-Annahmen der linearen Regression und Anwendung von Bootstrap-Verfahren unter Verletzung der Homoskedastizität

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 28.04.2021

Name des Beraters: Dario Zocholl



Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel