

Der Einfluss häufig eingesetzter Medikamente auf das Demenzrisiko

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jens Jonathan Cohen

aus Mannheim

2023

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. Anja Schneider

2. Gutachterin: Prof. Dr. Britta Hänisch

Tag der Mündlichen Prüfung: 24.04.2023

Aus der Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie
Direktorin: Prof. Dr. Anja Schneider

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Einführung	10
1.2 Epidemiologie	10
1.3 Kosten	11
1.4 Pathologie Alzheimer Krankheit	12
1.4.1 Senile Plaques	12
1.4.2 Neurofibrilläre Bündel	14
1.4.3 Einflussfaktoren der Alzheimer Pathologie	14
1.4.3.1 Insulinrezeptor	15
1.4.3.2 Neuroinflammation	15
1.4.3.3 Vaskuläre Risikofaktoren	15
1.4.4 Neurotransmitter	16
1.5 Diagnostik	17
1.5.1 Diagnose einer Alzheimer Demenz	21
1.5.2 Forschungskriterien einer Alzheimer Demenz	22
1.6 Medikamentöse Therapie	24
1.7 Erforschung neuer Medikamente	25
1.8 Pharmakoepidemiologie	27
1.8.1 Drug repurposing	28
1.8.2 Pharmakoepidemiologie in der Demenzforschung	29
1.9 Substanzklassen mit Hinweisen auf ein reduziertes Demenzrisiko	29
1.9.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika	30
1.9.1.1 Hintergrund	30
1.9.2 Lipidsenker	32
1.9.2.1 Hintergrund	32
1.9.2.2 Statine	32
1.9.2.3 Weitere Lipidsenker	33
1.9.3 Antidiabetika	33
1.9.3.1 Hintergrund	33

1.9.3.2	Biguanide	35
1.9.3.3	α -Glukosidase-Inhibitoren	35
1.9.3.4	Sulfonylharnstoffe	36
1.9.3.5	Weitere Antidiabetika	37
1.9.3.6	Insuline	38
1.9.4	Antidepressiva	39
1.9.4.1	Hintergrund	39
1.9.4.2	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	40
1.9.4.3	Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	40
1.9.4.4	MAO-Hemmer	41
1.9.4.5	Johanniskraut	42
1.9.4.6	Weitere Antidepressiva	42
1.9.5	Antihypertensiva	43
1.9.5.1	Hintergrund	43
1.9.5.2	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	44
1.9.5.2.1	ACE-Hemmer	45
1.9.5.2.2	Angiotensin-Rezeptor-Blocker	45
1.9.5.2.3	RAAS und Demenz	46
1.9.5.3	β -Adrenozeptor-Antagonisten	47
1.9.5.4	Calcium-Kanal-Blocker	48
1.9.5.5	Diuretika	50
1.9.5.5.1	Thiazide und Thiazidanaloga	51
1.9.5.5.2	Schleifendiuretika	51
1.9.5.5.3	Kaliumsparende Diuretika	51
1.9.5.5.4	Diuretika und Demenz	52
1.10	Aufgabenstellung der Arbeit und Hypothesen	53
2.	Material und Methoden	56
2.1	AgeCoDe	56
2.2	Variablen	59
2.2.1	Medikamente	59
2.2.2	Demenz	60
2.2.3	Komorbiditäten	60

2.2.4	Risikofaktoren	61
2.3	Statistische Auswertung	62
2.3.1	Adjustierung	64
2.3.2	Zielgrößen	65
2.3.3	Zusätzliche Analysen	66
2.3.4	Stratifizierung	68
3.	Ergebnisse	70
3.1	Deskriptive Statistik	70
3.1.1	Demographische Variablen	70
3.1.2	Demenzfälle	70
3.1.3	Medikamenteneinnahmen	71
3.2	Zusammenhänge häufig eingesetzter Medikamente mit inzidenter Demenz	78
3.2.1	NSAID	78
3.2.2	Lipidsenker	80
3.2.3	Antidiabetika	82
3.2.3.1	Nicht-insulinerge Antidiabetika	82
3.2.3.2	Insuline	83
3.2.4	Antidepressiva	84
3.2.5	Antihypertensiva und arterielle Hypertonie	86
3.2.5.1	Antihypertensiva	86
3.2.5.2	Stratifizierung MCI und APOE	93
3.2.5.3	Arterielle Hypertonie	95
4.	Diskussion	97
4.1	Hypothese 1: NSAID	98
4.2	Hypothese 2: Lipidsenker	100
4.3	Hypothese 3: Antidiabetika	101
4.4	Hypothese 4: Antidepressiva	106
4.5	Hypothese 5: Antihypertensiva	109
4.6	Stärken und Limitationen	116
4.7	Fazit und Ausblick	118
5.	Zusammenfassung	120

6.	Abbildungsverzeichnis	122
7.	Tabellenverzeichnis	123
8.	Literaturverzeichnis	124
9.	Danksagung	152

Abkürzungsverzeichnis

A β	Amyloid- β
ACh	Acetylcholin
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AD	Alzheimer Demenz
ADNI	<i>Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative</i>
AgeCoDe	<i>German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients</i>
AgeQualiDe	Bedarf, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, direkte Kosten und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei hochaltrigen Hausarztpatienten (85+)
AMP	Adenosinmonophosphat
ApoE	Apolipoprotein E
APOE	ApoE-Gen (Polymorphismus durch die Allele ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4)
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antagonisten
ATC-Code	Kodierung innerhalb der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
BB	β -Adrenozeptor-Antagonisten/ β -Blocker
BL	<i>Baseline</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
KI	Konfidenzintervall
CKB	Calcium-Kanal-Blocker
Cox-1/-2	Cyclooxygenase 1 oder 2
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> (DSM-5: 5. Version)
FU	<i>Follow-up</i> Untersuchung
GDS-15	Kurzversion der <i>Geriatric Depression Scale</i>

GLP-1	<i>Glucagone-Like Peptide 1</i>
HDL	<i>High-Density-Lipoprotein</i>
HMG-CoA-Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10: 10. Revision)
IWG	<i>International Working Group</i>
LBD	<i>Lewy Body Dementia</i> , Lewy Körper Demenz
LDL	<i>Low-Density-Lipoprotein</i>
MAO-Hemmer	Monoaminoxidasehemmer
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NCT	<i>Neurocognitive Disorder</i>
NIA-AA	<i>National Institute on Aging</i> und der <i>Alzheimer's Association</i>
NFT	<i>Neurofibrillary Tangles</i>
NPT	Neuropsychologische Testung
NSAID	<i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PET	Positronen Emissions Tomographie
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PIM	<i>Potentially Inappropriate Medications</i>
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor
pTau	Hyperphosphoryliertes Tau-Protein
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	Relatives Risiko
SIDAM	Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10
SGLT-2	<i>Sodium Glucose-Linked Transporter 2</i>

SSRI	<i>Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TZA	Trizyklische Antidepressiva
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Einführung

Ein Demenzsyndrom beschreibt die Verschlechterung zuvor bestehender kognitiver Leistungsfähigkeit, wodurch die Ausführung alltäglicher Aktivitäten eingeschränkt wird und ist dabei häufig von einem veränderten Sozialverhalten und gestörter Affektkontrolle begleitet (Förstl, 2011, S. 4–6). Aufgrund des demographischen Wandels wird innerhalb der nächsten Jahrzehnte ein Anstieg der an Demenz erkrankten Personen prognostiziert (vgl. Kap. 1.2), was eine Herausforderung für das Gesundheitssystem und die Angehörigen darstellen wird (vgl. Kap. 1.3). Die zugrundeliegenden Ursachen eines Demenzsyndroms sind auch weiterhin Gegenstand der Forschung (vgl. Kap. 1.4). Bislang stehen jedoch nur symptomatische Therapieansätze zur Verfügung, weshalb präventiven Maßnahmen ein entsprechend großer Stellenwert zugeschrieben wird. In dieser Arbeit soll anhand von retrospektiven Analysen einer längsschnittlichen Kohortenstudie mit hochaltrigen Patienten deutscher Hausarztpraxen untersucht werden, ob eine Assoziation zwischen der Einnahme bestimmter Medikamentengruppen und einem Demenzrisiko besteht, welche bei der Therapieplanung von Patienten im hohen Lebensalter berücksichtigt werden könnte.

1.2 Epidemiologie

Bei ansteigender Prävalenz litten im Jahr 2015 weltweit rund 46,8 Millionen Menschen an einer Demenzerkrankung (Prince, 2015). Für Deutschland gingen Schätzungen im Jahr 2007 von etwa 1,07 Millionen Demenzerkrankungen aus (Ziegler und Doblhammer, 2009). Im Jahr 2012 wurde die Demenzprävalenz der über 65-Jährigen bereits auf ca. 1,31 Millionen geschätzt (Nerius et al., 2019). Nach aktuellen Schätzungen aus dem Jahr 2020 ist dieser Wert auf nunmehr knapp 1,6 Millionen Erkrankungen angestiegen, woraus sich altersentsprechende mittlere Prävalenzraten von 1,3 % bei 65- bis 69-Jährigen und 40,9 % bei über 90-Jährigen ergeben (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020).

Die Inzidenz von Demenzen steigt mit zunehmendem Alter exponentiell an (Corrada et al., 2010). Ausgehend von dem World Alzheimer Report 2015 wurde 2020 eine Inzidenzrate für Deutschland berechnet, die in der Altersgruppe 65-69 Jahre 0,53 % betrug, während in der Gruppe der über 90-Jährigen 12,24 % innerhalb eines Jahres neu erkrankten. Im Jahr 2018 ist es zu rund 331.000 neuen Demenzfällen in Deutschland gekommen

(Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020), gleichzeitig gibt es in den vergangenen Jahren vermehrt Hinweise darauf, dass die Inzidenz- und Prävalenzraten vor allem in Europa und den USA geringfügig abnehmen (Nerius et al., 2019; Prince, 2015; Riedel-Heller, 2014; Schrijvers et al., 2012), was durch die zunehmende Prävention und medikamentöse Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren erklärt werden könnte (Rocca et al., 2011). Unter Berücksichtigung einer immer höheren Lebenserwartung mit einer wachsenden Anzahl hochaltriger Personen, wobei Hochaltrigkeit als ein Alter ≥ 80 Jahre definiert wird (Unyi-Reicherz und Schlicht, 2016), gehen Prognosen für das Jahr 2050 von ca. 2-3 Millionen Demenzerkrankten in Deutschland aus (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020; Robert Koch-Institut, 2015; Jessen, 2018, S. 29–30) sowie etwa 131 Millionen Erkrankten weltweit (Prince, 2015).

Die einer Demenz zugrunde liegenden Erkrankungen weisen weltweit ein ähnliches Verteilungsmuster auf, wobei 50-70 % der Demenzsyndrome auf Pathologien einer Alzheimer Erkrankung und 15-20 % auf vaskuläre Erkrankungen zurückzuführen sind (Qiu et al., 2007). Schätzungsweise werden weitere 10-15 % den Lewy Körper Demenzen (engl. *Lewy Body Dementia*, kurz LBD) zugeordnet (Walker, 2013). Demenzsyndrome mit einem frühen Beginn (unter 65 Jahre) sind in ca. 10% der Fälle auf eine frontotemporale Demenz zurückzuführen, wohingegen diese Demenzform bei Neuerkrankungen von über 65-Jährigen nur selten ursächlich ist (Hogan et al., 2016). Eine Auswertung von Autopsiebefunden ergab zudem, dass die Mehrheit der Demenzpatienten Mischformen mit Pathologien verschiedener Erkrankungen aufwiesen (Schneider et al., 2007).

1.3 Kosten

Im Jahr 2015 beliefen sich Kosten für Demenzerkrankungen laut dem World Alzheimer Report weltweit auf rund 818 Milliarden US Dollar (Prince, 2015) und für das deutsche Gesundheitswesen auf rund 15 Millionen Euro (Destatis 2019). Eine Auswertung mehrerer Studien ergab für das Jahr 2005, dass eine Demenzerkrankung im Median jährliche Kosten von 28.000 Euro pro Fall verursacht (Jönsson und Wimo, 2009). Zusätzlich ergab eine Analyse der *German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients* (kurz AgeCoDe-Studie), dass sich die jährlichen Kosten mit steigendem Schweregrad der Demenzerkrankung von rund 15.000 Euro bei einer leichten Demenz, auf etwa

42.000 Euro bei einer schweren Demenz fast verdreifachten, was vor allem durch eine zunehmende Pflegebedürftigkeit begründet wird (Leicht et al., 2011).

1.4 Pathologie Alzheimer Krankheit

Ein Demenzsyndrom kann im Rahmen verschiedener irreversibler, teilweise auch reversibler Krankheiten entstehen. Im Folgenden soll auf pathophysiologische Prozesse eingegangen werden, die im Rahmen einer Alzheimer Demenz (kurz AD) auftreten können. Auf eine Übersicht typischer Pathologien weiterer Krankheiten, wie der LBD oder der Frontotemporalen Demenz wird in dieser Arbeit verzichtet, da beide Demenzformen aufgrund geringer Fallzahlen in der statistischen Auswertung dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden können.

Die ersten neuropathologischen Korrelate im Rahmen einer AD treten bereits 15 bis 20 Jahre vor der Manifestation klinischer Symptome auf (Sturm et al., 2019). Mit dem Erscheinen erster Symptome, wie z. B. Störungen des Kurzzeitgedächtnisses, von denen die Patienten meist eigenanamnestisch berichten, beginnt die sogenannte leichte kognitive Beeinträchtigung (engl. *Mild Cognitive Impairment*, kurz MCI). Dieser kognitive Zustand kann in dem Stadium als „Altersvergesslichkeit“ ohne erhebliche Zustandsverschlechterungen erhalten bleiben oder lediglich ein Intermediärstadium darstellen und später in eine Demenz übergehen. Nach Auftreten erster Anzeichen einer MCI beträgt das Risiko, innerhalb der nächsten fünf Jahre eine Demenz zu entwickeln über 50 % (Förstl, 2011, S. 26). Histopathologische Korrelate der AD stellen extrazelluläre senile Plaques und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel dar, die im Folgenden vorgestellt werden (Sturm et al., 2019, S. 132).

1.4.1 Senile Plaques

Für die Entstehung von senilen Plaques wird eine fehlerhafte Spaltung des transmembranären sog. *Amyloid-Precursor-Proteins* (kurz APP) als ursächlich angesehen. Die Spaltung dieses Proteins erfolgt durch mehrere Enzyme, die an verschiedenen Abschnitten des APP interagieren. Die Proteolyse erfolgt mithilfe einer sog. α - und γ -Sekretase, wobei letztlich hydrophile Produkte entstehen (nicht amyloidogener Weg). Die β -Sekretase

durchtrennt das APP hingegen an einem anderen Abschnitt, sodass nach weiterer Proteolyse durch die γ -Sekretase schließlich Amyloid- β (kurz A β) entsteht (amyloidogener Weg). Hierbei können unterschiedlich lange Peptide entstehen. Die häufigsten Formen stellen A β 1-40 und A β 1-42 dar, wobei Letzteres wegen seiner zwei zusätzlichen hydrophoben Aminosäuren häufiger aggregiert. Die Bildung von A β findet auch unter normalen Bedingungen statt, die genaue Funktion dieses Peptids ist jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung. Wichtig für die Homöostase ist somit eine kontinuierliche Beseitigung von A β aus dem zentralen Nervensystem (kurz ZNS), was durch verschiedene Mechanismen erfolgt: Einerseits können lösliche Peptide über Liquorflüssigkeit und das lymphatische System oder direkt über die Bluthirnschranke dem Blutkreislauf zugeführt werden, woran unter anderem Apolipoprotein E als Chaperon beteiligt ist. Des Weiteren besteht für das unlösliche A β die Möglichkeit einer lokalen Proteolyse, welche durch Mikroglia eingeleitet wird. Hierbei wird den Insulin-abbauenden Enzymen Neprilysin und Insulysin eine wesentliche Funktion zugeschrieben (Lee und Landreth, 2010). Sowohl durch Störungen dieser Abbaumechanismen als auch durch eine gesteigerte Produktion von A β 1-42 können unlösliche Aggregationen entstehen, die den wesentlichen Anteil der Alzheimer-typischen extrazellulären senilen Plaques ausmachen (Sturm et al., 2019, S. 132–133).

Diesen A β -Akkumulationen wird entsprechend der sog. Amyloid-Kaskaden-Theorie eine Schlüsselrolle bei der Entstehung einer Alzheimer Krankheit zugeschrieben, wonach sie zunächst neuroinflammatorische Prozesse einleiten, woraufhin Störungen der synaptischen Erregungsübertragung bis hin zum Zelltod beschrieben wurden. Als weitere Folge einer A β -Anhäufung wurde zudem eine gestörte Homöostase neuronaler Ionen mit einem Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration aufgeführt, was wiederum mit der Phosphorylierung von Tau-Proteinen und der Bildung typischer Fibrillen assoziiert ist (Haass und Selkoe, 2007; Hardy und Higgins, 1992).

Die Gene APP, PSEN1 und PSEN2 kodieren für das Amyloid-Precursor-Protein und für Präseniline, welche an der Entstehung eines γ -Sekretase-Komplexes zur Spaltung des APP beteiligt sind, wodurch diese Gene schließlich essenziell für die APP-Proteolyse sind. Mutationen dieser drei Gene führen folglich zu einem Anstieg von A β und werden für die *autosomal-dominante AD* verantwortlich gemacht, welche insgesamt jedoch nur

1-3 % aller AD Fälle ausmacht und durch einen frühen Krankheitsbeginn vor dem 60. Lebensjahr gekennzeichnet ist (Bateman et al., 2011; Heinrich et al., 2014, S. 990; Sturm et al., 2019, S. 133–134). Für die wesentlich häufiger vorkommende *sporadische AD* sind ebenfalls mehrere Risikogene bekannt, wobei dem APOE-Polymorphismus ein maßgeblicher Stellenwert zugeschrieben wird (Avramopoulos, 2009). Das Gen APOE kodiert für das Apolipoprotein E, welches neben dem Lipidstoffwechsel auch an dem Abbau von A β beteiligt ist. Durch einen Polymorphismus ergeben sich durch die drei häufigsten Allele (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4) 6 Genotypen. Heterozygote ϵ 4-Träger weisen hierbei ein 2- bis 3-faches Risiko und homozygote ϵ 4-Träger sogar ein 12-fach erhöhtes Risiko auf, eine sporadische AD zu entwickeln. Hierbei ist jedoch unklar, ob die APOE ϵ 4 Variante zu einem Verlust protektiver Eigenschaften von ApoE führt oder neurotoxische Wirkungen verursacht (Kim et al., 2009).

1.4.2 Neurofibrilläre Bündel

In Axonen erfolgt der Transport von Vesikeln, ausgehend vom Zellkörper hin zu den Synapsen, entlang von Mikrotubuli. Das Mikrotubuli-assoziierte Tau-Protein bindet an diese Mikrotubuli und ist an deren Stabilisierung beteiligt. Die intrazellulären Aggregate von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen (kurz pTau) werden als neurofibrilläre Bündel (engl. *Neurofibrillary Tangles*, kurz NFT) bezeichnet und treten bei verschiedenen Krankheiten, wie der kortikobasalen Degeneration oder supranukleären Blickparese auf (Tacik et al., 2016). Aufgrund solcher NFT wird eine gestörte Transportfunktion entlang der Mikrotubuli mit resultierender Beeinträchtigung der synaptischen Transmission angenommen. Bei der AD weisen diese intrazellulären Aggregate außerdem ein typisches Ausbreitungsmuster auf, das vom entorhinalen Kortex ausgeht (Förstl, 2011, S. 61; Heinrich et al., 2014, S. 991–992; Sturm et al., 2019, S. 135).

1.4.3 Einflussfaktoren der Alzheimer Pathologie

Während zahlreiche pathologische und physiologische Vorgänge sowohl die Bildung als auch den Abbau von A β und pTau modulieren (Jessen, 2018, S. 58–60, 71–74; Sadigh-Eteghad et al., 2015), wird im Folgenden nur auf Prozesse und Signalkaskaden eingegangen, die gleichzeitig auch durch Medikamente beeinflusst werden können, welche im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden (vgl. Kap. 2).

1.4.3.1 Insulinrezeptor

Neben der Funktion im Glukosestoffwechsel wird dem Insulinrezeptor unter anderem auch eine Beteiligung an Lern- und Gedächtnisfunktionen sowie an dem Metabolismus von APP zugeschrieben. Dabei können Störungen der insulinergen Signalkaskade zu einem Anstieg von A β und pTau führen (Sturm et al., 2019, S. 135). In einer Übersichtsarbeit wurde bereits postuliert, dass Störungen der Insulin- und Insulinähnlichen-Wachstumsfaktor-Signalwege einen Großteil der typischen Läsionen einer AD verursachen und als eine eigenständige Form des Diabetes mellitus (sog. Typ 3 Diabetes) betrachtet werden können, die selektiv das Gehirn betreffen (de la Monte und Wands, 2008).

1.4.3.2 Neuroinflammation

An der Entstehung und Entwicklung einer AD sind ebenfalls entzündliche Reaktionen beteiligt. Mikrogliazellen sind neben zahlreichen Funktionen im ZNS als Makrophagen auch an der Phagozytose diverser Pathogene oder Abbauprodukte, wie z. B. A β , beteiligt. Im Rahmen einer AD kann es durch den Versuch, akkumulierende A β -Aggregate abzubauen, jedoch zu einer chronischen Inflammation kommen. Mikroglia aktiviert nach Aufnahme von A β eine Signalkaskade mit vielzähligen Zytokinen, wobei Interleukin-1 β und dem Tumornekrosefaktor- α (kurz TNF- α) eine wesentliche Bedeutung zugeschrieben wird. Dabei führt eine übermäßige Immunantwort unter anderem zu einer Hochregulierung von Stickstoffmonoxidsynthasen. Während Stickstoffmonoxid eigentlich der Bekämpfung von Mikroglia phagozytierten Erregern dient, wirkt dessen Anstieg jedoch neurotoxisch und kann durch eine Modifikation von A β -Peptiden sogar eine verstärkte Aggregationsneigung der Peptide verursachen (Heneka et al. 2015 a). Zudem wird angenommen, dass von A β ausgehender oxidativer Stress durch Sauerstoffradikale und Störungen der mitochondrialen Atmungskette weitere neuronale Schädigungen verursachen kann (Sturm et al., 2019, S. 135).

1.4.3.3 Vaskuläre Risikofaktoren

Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes mellitus stellen sowohl wichtige Risikofaktoren für die Bildung atherosklerotischer Gefäßveränderungen (Debus und Gross-Fengels, 2020, S. 67) als auch für die Entwicklung einer AD dar (Jessen, 2018, S. 127; Livingston et al., 2020). Hierbei konnte in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass eine zerebrale

Hypoperfusion, wie sie im Rahmen einer Atherosklerose auftreten kann, mit vermehrten A β Ablagerungen assoziiert ist (Kitaguchi et al., 2009; Okamoto et al., 2012). Vaskuläre Risikofaktoren können somit zunächst zu mikroangiopathischen Schäden führen, die das AD Risiko erhöhen. Zusätzlich können sie jedoch auch eine Hypoperfusion bedingen, und somit möglicherweise auch die Bildung seniler Plaques steigern, indem der Sauerstoffmangel zu einer Überproduktion von A β führt. Weitere A β Akkumulationen können sich in zerebralen Gefäßwänden ablagern und die mangelnde Perfusion somit weiter verstärken (Kalaria et al., 2012).

1.4.4 Neurotransmitter

Darüber hinaus weisen auch die verschiedenen Neurotransmittersysteme aufgrund neurodegenerativer Prozesse im Rahmen einer AD spezifische Veränderungen auf. Während dopaminerge Systeme durch eine AD in der Regel nur geringfügig beeinträchtigt sind, treten häufig Degenerationen von serotonergen und noradrenergen Zellverbänden auf. Typisch für eine AD sind zudem Abweichungen der Acetylcholin- und Glutamatsysteme (Sturm et al., 2019, S. 136), die aufgrund pharmakologischer Interventionsmöglichkeiten näher erläutert werden.

Acetylcholin: Der Nucleus basalis (Meynert) stellt ein Kerngebiet im Telencephalon mit Afferenzen aus dem limbischen System und Efferenzen in den Neokortex dar und besteht vorwiegend aus acetylcholinergen Neuronen (Trepel, 2017, S. 210). Über den Neurotransmitter Acetylcholin (kurz ACh) ist diese Kerngruppe über verschiedene Regelkreise essenziell für eine gesteigerte Aufmerksamkeit, Orientierung und Gedächtnisfunktionen. Im Rahmen einer AD kommt es jedoch zu einem Neuronenverlust von bis zu 80 % des Nucleus basalis und der daraus resultierende Mangel an ACh führt schließlich zu Störungen von Orientierung, Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses (Förstl, 2011, S. 63–64).

Glutamat: Der Neurotransmitter Glutamat besitzt durch die Öffnung von Kationenkanälen eine exzitatorische Wirkung, wobei zwei Gruppen entsprechender ionotroper Glutamat-Rezeptoren unterschieden werden: die sog. AMPA- und Kainat-Rezeptoren und die NMDA-Rezeptoren. Während Glutamat über AMPA- und Kainat-Rezeptoren ein schnelles exzitatorisches postsynaptisches Potential generiert, wirkt der Neurotransmitter über

NMDA-Rezeptoren verhältnismäßig spät, führt jedoch zu einer länger anhaltenden Depolarisation und ist somit auch an der Langzeitpotenzierung beteiligt (Speckmann et al., 2019, S. 82–84). Im Rahmen einer AD kann ein Glutamat-Anstieg im synaptischen Spalt eine verstärkte Aktivierung der NMDA-Rezeptoren mit einem übermäßigen Einstrom von Kationen, vornehmlich Calcium, bewirken. Im Rahmen der sog. Exzitotoxizität werden durch den Calciumanstieg enzymatische Reaktionen eingeleitet, die schließlich einen Abbau der Zellmembranen und ein Absterben der Nervenzellen auslösen (Speckmann et al., 2019, S. 43).

1.5 Diagnostik

Das Demenzsyndrom ist primär eine klinische Diagnose, die anhand verschiedener Kennzeichen entsprechend der jeweiligen Klassifikationssysteme gestellt wird. Für die Verschlüsselung von Diagnosen wird in Deutschland zurzeit die 10. Revision der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen, German Modification (engl. *ICD-10-GM Version 2021*, kurz ICD-10) verwendet. Danach müssen zusätzlich zum Vorliegen einer Gedächtnisstörung weitere kognitive Defizite (eingeschränktes Urteilsvermögen und Planungsfähigkeit) bestehen, sowie Einschränkungen alltäglicher Aktivitäten vorliegen. Weiterhin wird vorausgesetzt, dass die Symptome nicht durch andere Bewusstseinsstörungen zu begründen sind und seit mindestens sechs Monaten bestehen (Dilling et al., 2015, S. 74–75).

Ein weiteres Standardwerk zur Klassifizierung psychischer Erkrankungen ist das *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, welches von der American Psychiatric Association herausgegeben wird und seit 2013 in der 5. Version vorliegt (kurz DSM-5). Dort gliedert sich die Diagnosegruppe „neurokognitive Störungen“ in Delir sowie leichte und schwere neurokognitive Störungen (engl. *Neurocognitive Disorders*, kurz NCD), wobei die schwere NCD den Begriff Demenz (Lat. *dementia*: „Wahnsinn, Verrücktheit“) ersetzt. Als Diagnosekriterien für die schwere NCD gilt in der DSM-5 Klassifikation die Abnahme kognitiver Leistung, welche eigen- oder fremdanamnestisch beobachtet oder durch eine neuropsychologische Testung festgestellt wurde. Während die Kriterien der vorherigen Version (DSM-IV) noch das Vorliegen einer Gedächtnisstörung bei Einschränkungen weiterer Funktionen (Aphasie, Apraxie, Agnosie, Störung weiterer exekutiver

Funktionen) für eine Demenzdiagnose voraussetzten (American Psychiatric Association, 2003, S. 184–186), kann eine Demenzdiagnose (hier schwere NCD) nach dem DSM-5 Katalog unabhängig vom Bestehen einer Gedächtnisstörung auch schon bei Auftreten anderer kognitiver Störungen (komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernvermögen und Gedächtnis, Sprache, perzeptiv-motorische Kognition oder soziale Kognition) gestellt werden (Oedekoven und Dodel, 2019). Wie auch in ICD-10 wird als zusätzliches Diagnosekriterium die Einschränkung alltäglicher Aktivitäten durch die neurokognitive Störung vorausgesetzt, wobei ein Auftreten der Einschränkungen im Rahmen eines Delirs oder einer anderen psychischen Störung ausgeschlossen werden sollte (American Psychiatric Association, 2018, S. 826–827).

Kritik an den Kriterien des DSM-5 bezieht sich unter anderem darauf, dass die Verwendung von Biomarkern nicht ausreichend in den Diagnosekriterien berücksichtigt wurde (Jessen and Frölich, 2018) und es weiterhin schwierig sei, zwischen physiologischen Alterungsprozessen und einer leichten NCS zu differenzieren, da alltägliche Funktionen in beiden Fällen uneingeschränkt ausgeführt werden können (Maier und Barnikol, 2014). Ab dem Jahre 2022 soll die elfte Revision der ICD (kurz ICD-11) in Kraft treten (Ärzteblatt, 2019). Durch die Anpassungen des ICD-11 Katalogs soll die Kodierung von Krankheiten, die eine Demenz verursachen können und ihre entsprechenden Prodromalstadien verbessert werden. In der Neuauflage wird das Kapitel F0 „organische Störungen“ aus der ICD-10 durch „Neurokognitive Störungen“ in Kapitel 06 ersetzt und weiter in Delir, leichte neurokognitive Störung, amnestische Störung, Demenz und nichtspezifizierte neurokognitive Störungen unterteilt. Jedoch wird auch hier kritisiert, dass Biomarker in der Diagnostik weiterhin keine Berücksichtigung fänden (Jessen und Frölich, 2018).

Empfehlungen für zusätzliche Diagnostik, welche im Anschluss an das Erstellen der klinischen Syndrom-Diagnose erfolgen sollte, um die Demenzdiagnose ätiologisch weiter einzuordnen und reversible Ursachen einer kognitiven Einschränkung frühzeitig zu erkennen finden sich in der aktuellen S3-Leitlinie „Demenzen“ (DGPPN et al., 2016). Neben körperlicher Untersuchung und Anamnese soll durch das Erstellen eines psychopathologischen Befundes auf das mögliche Vorliegen von Symptomen einer Depression geachtet werden,

wofür beispielsweise die geriatrische Depressionsskala (Sheikh und Yesavage, 1986) zur Objektivierung des Befundes herangezogen werden kann.

Für eine Beurteilung des kognitiven Abbaus und eine weitere Einteilung in Schweregrade wird die Anwendung von Kurztests, wie z. B. des Mini-Mental-Status-Test (kurz MMTS) (Folstein et al., 1975) oder des DemTect (Kalbe et al., 2004) empfohlen. Neben diesen Kurztests stehen außerdem verschiedene, standardisierte neuropsychologische Testungen (kurz NPT) zur Verfügung, die bereits in frühen Stadien eingesetzt werden können und darüber hinaus durch eine gezielte Testung spezifischer kognitiver Domänen Hinweise auf eine ätiologische Zuordnung ermöglichen. Sie unterscheiden sich von den Kurztests unter anderem in Umfang, Spezifität und Differenzierung und sollten nach Möglichkeit von ausgebildetem Personal, wie beispielsweise Neuropsychologen, durchgeführt und interpretiert werden. Zu den häufig eingesetzten NPT zählen unter anderem das *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (kurz CERAD) (Morris et al., 1989) oder das *Strukturierte Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10* (kurz SIDAM) (Zaudig und Hiller, 1996). Die CERAD-Testbatterie galt zunächst als ein Screeninginstrument zur AD-Früherkennung und besteht aus fünf Tests, wie z. B. dem MMST. Zur Detektion weiterer Demenzformen wurde die Testbatterie um zwei weitere Tests erweitert (CERAD-Plus) und bietet so die Möglichkeit, mehrere kognitive Domänen zu beurteilen (Eschweiler et al., 2010; Lieb und Frauenknecht, 2019, S. 137). Das SIDAM zählt hinsichtlich Demenzerkrankungen zu den anerkanntesten Untersuchungsinstrumenten (Laux, 2008, S. 407) und eignet sich sowohl als Screeninginstrument als auch zur Diagnosestellung eines Demenzsyndroms (Busse et al., 2002). Es besteht aus einem Leistungsteil zur Überprüfung kortikaler Funktionen, wie z. B. Orientierung, Rechnen und Urteilsvermögen. Hierbei ist auch der MMST integriert. In einem zweiten Teil zur klinischen Beurteilung werden mitunter Persönlichkeitsveränderungen und Beeinträchtigungen im Alltag eruiert, sodass anhand des SIDAM verschiedene diagnostische Kriterien eines Demenzsyndroms erfasst werden können (Lieb und Frauenknecht, 2019, S. 136). Insbesondere für den Einsatz in epidemiologischen Studien

gilt die Nutzung strukturierter Interviews (z. B. SIDAM) in Kombination mit neuropsychologischen Testbatterien (z. B. CERAD) als geeignetes Verfahren für eine Demenzdiagnostik (Then et al., 2013).

Zum Ausschluss somatischer Ursachen einer Demenz empfiehlt die Leitlinie „Demenzen“ zudem eine Blut- sowie eine Liquoruntersuchung, falls Hinweise auf eine entzündliche Gehirnerkrankung vorliegen. Hierbei könne die Kombination verschiedener neurodegenerativer Biomarker, wie A β 1-42, Gesamt Tau oder pTau Hinweise für eine ätiologische Zuordnung liefern, wobei die Autoren der Leitlinie betonen, dass eine Differenzierung neurodegenerativer Erkrankungen nicht sicher möglich sei und die Befunde somit nur ergänzend zu der weiteren Diagnostik gewertet werden sollen.

Zusätzlich wird in der Leitlinie standardmäßig eine zerebrale Bildgebung zur Differentialdiagnostik mittels konventioneller Computer- oder Magnetresonanztomographie empfohlen. Analog zu den neurodegenerativen Biomarkern sei die Differenzierung neurodegenerativer Erkrankungen durch eine Bildgebung nicht final möglich, ein frühzeitiges Erkennen von Raumforderungen oder vaskulären Erkrankungen werde dadurch jedoch ermöglicht. Von einem standardmäßigen Einsatz einer Positronen-Emissions-Tomographie (kurz PET) mit ^{18}F -Fluordesoxyglukose zur Darstellung des Glukose-Metabolismus, Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie mit Hexamethylpropylenaminoxim zur Darstellung der zerebralen Perfusion oder auch einer Amyloid-PET Untersuchung wird abgeraten, da die Darstellung einer zerebralen Amyloid-Belastung die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegens einer AD zwar erhöhe, jedoch sei ein solcher Nachweis teilweise auch bei kognitiv uneingeschränkten Personen aufzufinden, sodass anhand der aktuellen Datenlage noch keine Empfehlung für eine routinemäßige Diagnostik mittels Amyloid-PET bestehe.

Nachdem ein Demenzsyndrom entsprechend den Kriterien gültiger Klassifikationssysteme diagnostiziert wurde, wird unter Berücksichtigung der diagnostischen Befunde versucht, das Syndrom einer neurologischen Erkrankung zuzuordnen. Dies erfolgt primär anhand zusätzlicher Kriterien der Klassifikationssysteme, ferner stehen noch Forschungskriterien durch verschiedene Arbeitsgruppen (Dubois et al., 2014; Jack et al., 2018;

McKhann et al., 2011) zur Verfügung, welche beispielsweise die Auswertung von Biomarkern miteinbeziehen, die im Rahmen von klinischen Studien häufiger erfasst werden.

1.5.1 Diagnose einer Alzheimer Demenz

Nach den aktuellen Klassifikationssystemen erfolgt die Diagnose einer AD weitgehend anhand klinischer Merkmale. Zunächst wird in ICD-10 auf neuropathologische Korrelate wie den Nervenzellverlust in typischen Hirnregionen, NFT, A β -Plaques und Störungen im Neurotransmittersystem hingewiesen, jedoch wird in dieser Klassifikation betont, dass klinische Symptomatik und Pathologie auch losgelöst voneinander auftreten können. Sofern andere Krankheiten, die ein Demenzsyndrom verursachen können, ausgeschlossen wurden und initial keine neurologischen Symptome vorliegen, wie sie im Rahmen eines Schlaganfalls entstehen, könne eine Demenz bei „schleichende[m] Beginn mit langsamer Verschlechterung“ (Dilling et al., 2015, S. 75–77) ätiologisch der AD zugeordnet werden. Nach den alten Kriterien aus DSM-IV konnte eine Demenz vom Alzheimer Typ kodiert werden, wenn zusätzlich zu den allgemeinen Demenzkriterien, wofür in DSM-IV noch das Vorliegen einer Gedächtnisbeeinträchtigung vorausgesetzt war, nach Ausschluss eines Delirs und weiterer Differentialdiagnosen, ein typischer Verlauf auftrat: „Eine Demenz vom Alzheimer Typ beginnt schleichend und ist durch eine stetige Verschlechterung kognitiver Funktionen gekennzeichnet“ (American Psychiatric Association, 2003, S. 191).

In den aktuellen Kriterien des DSM-5 wird neben der Unterteilung in eine leichte und eine schwere NCD ebenfalls zwischen einer wahrscheinlichen und einer möglichen AD unterschieden. Analog zu den Kriterien in ICD-10 ist „ein schleichender Beginn und allmähliches Fortschreiten der Beeinträchtigungen“ (American Psychiatric Association, 2018, S. 838), bei Ausschluss anderer Demenz verursachender Erkrankungen, ebenfalls ein zentrales Kriterium. Eine schwere NCD kann „bei einem typischen klinischen Erscheinungsbild und bei gleichzeitigem Fehlen eines zeitlichen Plateaus sowie fehlender Evidenz für eine gemischte Ätiologie“ (American Psychiatric Association, 2018, S. 840), oder auch bei Vorliegen einer genetischer Mutationen mit einem erhöhten AD Risiko schließlich durch die Zuordnung einer wahrscheinlichen Alzheimer-Erkrankung ergänzt werden (American Psychiatric Association, 2018, S. 838–840).

1.5.2 Forschungskriterien einer Alzheimer Demenz

1984 erschienen Diagnostikkriterien, welche durch eine Arbeitsgruppe des *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* und die *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* erarbeitet wurden. Hierin wurde zwischen wahrscheinlicher und möglicher Alzheimer Krankheit unterschieden, jedoch erforderte die Diagnose einer definitiven Alzheimer Erkrankung nach diesen Kriterien zusätzlich einen histopathologischen Nachweis durch eine Autopsie (McKhann et al., 1984). 2011 wurden diese Kriterien durch eine gemeinsame Arbeitsgruppe des *National Institute on Aging* und der *Alzheimer's Association* (kurz NIA-AA) überarbeitet (McKhann et al., 2011). So sollten unter anderem neue Erkenntnisse weiterer Demenzformen, genetischer Risikofaktoren oder die zunehmende Bedeutung von Biomarkern und technischer Bildgebung implementiert werden. Ähnlich zu den Klassifikationssystemen DSM und ICD wird auch hier zunächst das Vorliegen eines Demenzsyndroms vorausgesetzt. Klinisch definiert wird das Demenzsyndrom (*all-cause dementia: Core clinical criteria*) unter anderem durch Einschränkungen im Alltag, einen Rückgang der Leistungsfähigkeit im Vergleich zu vorherigen Testungen und Defizite spezifischer kognitiver Domänen. Unterschieden wird hier ebenfalls zwischen wahrscheinlicher und möglicher AD.

Wahrscheinliche AD: Die Symptome treten nicht plötzlich, sondern schleichend über Monate bis Jahre auf und entstehen nicht im Zusammenhang weiterer neurologischer Erkrankungen. Es wird eine deutliche Verschlechterung kognitiver Leistungen beobachtet oder berichtet. Bei der amnestischen Form bestehen Defizite vor allem im Abrufen neu erlernter Informationen, während bei der nicht-amnestischen Form beispielsweise Defizite in der räumlichen Orientierung oder Wortfindungsstörungen bestehen. Ergänzend erhöhen Mutationen in den Genen APP, PSEN1 oder PSEN2 die Wahrscheinlichkeit, dass entsprechende Symptome durch Alzheimer-typische Pathologien ausgelöst werden, wobei der APOE ϵ 4 Status in diesen Kriterien als nicht spezifisch genug gilt.

Mögliche AD: Bei einem plötzlichen Auftreten der Symptome, einem Auftreten der Symptome im Zusammenhang mit einem Schlaganfall oder wenn eine andere neurologische Erkrankung ursächlich für die kognitiven Defizite sein kann, wird von einer möglichen AD ausgegangen.

Während in den NIA-AA Kriterien keine standardmäßige Bestimmung von Biomarkern empfohlen wird, ist eine Einordnung beispielsweise im Rahmen klinischer Studien möglich. Dadurch entsteht neben wahrscheinlicher und möglicher AD noch eine dritte Kategorie: Wahrscheinliche oder mögliche AD mit dem Nachweis eines AD pathophysiologischen Prozesses. Biomarker werden hierbei unterteilt in A β Ablagerungen und Biomarker durch neuronale Degeneration oder Verletzungen. Zu den Biomarkern durch A β Ablagerungen zählen: Erniedrigtes A β 42 im Liquor und Darstellung von Amyloid in der PET. Zu Biomarkern durch neuronale Degeneration oder Verletzungen zählen: Erhöhte Werte von Gesamt-Tau oder pTau im Liquor, verminderte Aufnahme von Fluorodesoxyglukose im temporoparietalen Kortex in einer PET Untersuchung und die Darstellung einer Atrophie des Temporal- und Parietalkortex durch kraniale Bildgebung. Diese Biomarker erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AD, wobei eine definitive Diagnose auch weiterhin nur durch eine neuropathologische Untersuchung möglich ist (McKhann et al., 2011).

Im Jahre 2007 wurde ein weiterer diagnostischer Kriterienkatalog von der *International Working Group* (kurz IWG) für die Diagnose einer AD im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten entwickelt (Dubois et al., 2007), welcher 2014 erweitert und überarbeitet wurde (Dubois et al., 2014). Diese Kriterien unterscheiden eine typische und atypische AD, einen Mischtyp und präklinische Stadien. Für die Diagnose einer typischen AD ist kein Demenzsyndrom, sondern ein Defizit des episodischen Gedächtnisses erforderlich, was beispielsweise mittels eines *Free and Cued Selective Reminding Tests* überprüft werden kann. Zusätzlich erfordert die Diagnose einer typischen AD mindestens eine der folgenden Veränderungen: verminderter A β_{1-42} -Spiegel kombiniert mit erhöhten t- oder pTau-Werten im Liquor; vermehrte Ablagerung von Amyloid Tracern in einer PET Untersuchung; autosomal-dominante Mutation in PSEN1, PSEN2 oder APP. Während anhand der NIA-AA Kriterien ohne eine neuropathologische Untersuchung nur die Diagnose einer wahrscheinlichen AD gestellt werden kann, so ist nach aktuellen IWG-Kriterien durch Biomarker im Liquor oder Bildgebung von Amyloid-Akkumulationen ein *in vivo* Nachweis einer Alzheimer Pathologie möglich. Ein weiterer Unterschied im Vergleich zu den NIA-AA Kriterien besteht darin, dass auch schon frühere Stadien vor dem Demenz-Syndrom diagnostiziert werden können. Präklinische Stadien werden entsprechend eingeteilt in *asymptomatic at*

risk for AD (keine klinischen Erscheinungen, aber Nachweis von AD Pathologie) und *pre-symptomatic AD* (keine klinischen Erscheinungen, aber autosomal-dominante Mutationen in PSEN1, PSEN2 oder APP). Hierbei wird in NIA-AA betont, dass durch die Diagnostik früherer Stadien vor dem Auftreten eines Demenz-Syndroms ein größerer Zeitraum für Interventionen geschaffen werden kann (Dubois et al., 2014).

Im Jahre 2018 erschien ein weiterer Kriterienkatalog (Jack et al., 2018), welcher ausschließlich für die Anwendung in klinischen Studien vorgesehen, zur Anwendung innerhalb alltäglicher Diagnostik jedoch ungeeignet ist. Aufgrund der zunehmenden Bedeutung von Biomarkern in der AD Diagnostik wird hierin empfohlen, dass eine Diagnose ausschließlich anhand des Biomarker Profils erfolgen soll und eine Diagnose anhand klinischer Symptome entsprechend nicht mehr erforderlich ist. Die Biomarker werden im Vergleich zu den IWG-Katalogen um eine Klasse erweitert. Neben der Amyloid-Gruppe ($A\beta_{42}$; $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ Verhältnis im Liquor; Amyloid PET), wird weiter aufgeteilt in aggregiertes Tau (pTau im Liquor, Gesamt-Tau PET) und neurodegenerative Marker (MRT-Untersuchungen, FDG PET und Gesamt-Tau im Liquor), wobei letztere nicht für diagnostische Zwecke genutzt werden sollen, sich hingegen für eine Verlaufskontrolle eignen. Eine AD Diagnose kann folglich mittels Amyloid-Biomarkern und pTau erfolgen, nicht jedoch durch Gesamt-Tau.

1.6 Medikamentöse Therapie

Aktuell stehen für die medikamentöse Therapie kognitiver Störungen bei AD mit Acetylcholinesterasehemmern und einem NMDA-(Glutamat)-Rezeptorantagonisten ausschließlich symptomatische Wirkprinzipien zur Verfügung, welche zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen und Ausübung alltäglicher Aktivitäten führen sollen. Die Progredienz der Erkrankung wird hierdurch jedoch bestenfalls verzögert, nicht aber verhindert. Eine Remission bereits manifester Defizite kann durch diese Behandlung nicht erreicht werden. Therapieempfehlungen zur Behandlung einer AD in der deutschen S3-Leitlinie „Demenzen“ beziehen sich zunächst auf eine grobe Schweregradeinteilung anhand des MMST (Folstein et al., 1975) mit maximal 30 zu erreichenden Punkten: leichte Alzheimer-Erkrankung (20-26 Punkte), moderate Alzheimer-Erkrankung (10-19 Punkte), schwere Alzheimer-Erkrankung (<10 Punkte).

Für die leichte und mittelschwere AD wird eine Therapie mit Acetylcholinesterasehemmern in der höchsten noch verträglichen Dosis empfohlen. Hierbei sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Donepezil (tägliche Maximaldosis: 10 mg), Galantamin (tägliche Maximaldosis: 24 mg) und Rivastigmin (tägliche Maximaldosis: 12 mg), welches auch als transdermales Pflaster verfügbar ist. Als Wirkmechanismus von Acetylcholinesterasehemmern wird angenommen, dass der Zelluntergang cholinergischer Neurone und die mangelhafte Produktion von ACh durch eine Hemmung des abbauenden Enzyms Acetylcholinesterase kompensiert werden kann (Lange-Asschenfeldt und Benkert, 2019, S. 611; Sturm et al., 2019, S. 136).

Bei moderaten bis schweren Formen einer AD ist hingegen ausschließlich der NMDA-Antagonist Memantin mit einer täglichen Maximaldosis von 20 mg zugelassen (DGPPN et al., 2016). Memantin soll die exzitotoxische Wirkung des Glutamatanstiegs abschwächen, indem es als selektiver NMDA-Rezeptor-Antagonist die glutamaterge Neurotransmission einschränkt und somit durch einen geringeren Calciumeinstrom vor Zellschäden schützt (Lange-Asschenfeldt und Benkert, 2019, S. 611; Sturm et al., 2019, S. 136).

Weitere Demenzformen: Bei gemischten Demenzen kann eine Behandlung analog zur AD versucht werden, wobei innerhalb der S3-Leitlinie „Demenzen“ betont wird, dass derzeit keine Medikamente für eine symptomatische Therapie bei rein vaskulären oder frontotemporalen Demenzen zugelassen sind. Für die Therapie von leichten bis moderaten Demenzen aufgrund der Parkinson Krankheit besteht eine Zulassung für Rivastigmin in Kapselform, wobei ebenfalls Hinweise für eine Wirksamkeit von Donepezil vorliegen, dieses jedoch nur *Off-label* eingesetzt werden kann. Auch hinsichtlich der Behandlung einer LBD liegen Hinweise vor, die einen Einsatz von Rivastigmin, Donepezil und Memantin rechtfertigen, jedoch ist dies ebenfalls nur im Rahmen einer *Off-label*-Behandlung möglich (DGPPN et al., 2016).

1.7 Erforschung neuer Medikamente

Hinsichtlich der Wirkweise neuer Medikamente, die im Rahmen klinischer Studien getestet werden, kann grundsätzlich unterschieden werden, ob die Wirkstoffe gegen neuropsychiatrische Begleitsymptomatik der Demenz, symptomatisch gegen kognitive Störungen

gerichtet sind oder ob sie direkt in die vermutete Pathophysiologie der neurodegenerativen Krankheit eingreifen (engl. *Disease Modifying Treatments*, kurz DMT) (Cummings, 2021). Ein Beispiel dieser DMT stellt der gegen A β gerichtete monoklonale Antikörper Bapineuzumab dar, welcher bei APOE ϵ 4-Trägern zu geringeren A β -Akkumulationen und geringeren pTau-Werten im Liquor führte. Letztendlich konnte in klinischen Studien hinsichtlich kognitiver Parameter jedoch kein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe festgestellt werden (Salloway et al., 2014). Seit der Zulassung von Memantin im Jahre 2003 wurde trotz zahlreicher klinischer Studien kein weiteres Mittel zur Behandlung einer AD eingeführt, bis Ende 2019 das Medikament Oligomannat („GV-971“) in China zugelassen wurde. Als Wirkmechanismus von Oligomannat wird eine Regulierung des intestinalen Mikrobioms vermutet, wodurch inflammatorische Prozesse gehemmt werden sollen. Eine Zulassung für weitere Märkte wird derzeit in klinischen Studien überprüft (Cummings, 2021). Im Jahre 2021 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika außerdem der monoklonale Antikörper Aducanumab im Rahmen des sog. *Accelerated Approval Program* durch die *Food and Drug Administration* für die Behandlung einer Alzheimer Erkrankung zugelassen, wobei innerhalb einer weiteren Phase-4-Studie der klinische Nutzen durch die Behandlung weiter evaluiert wird (Dunn et al., 2021). Während in bisherigen Studienergebnissen eine geringere A β - und pTau-Belastung durch eine Behandlung mit Aducanumab ermittelt werden konnte, zeigten sich bislang entweder keine signifikanten Unterschiede oder signifikante Unterschiede mit eingeschränkter klinischer Relevanz zwischen den Probanden mit Aducanumab oder einem Placebo-Präparat in den primären Endpunkten der Studien, gemessen anhand der *Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes* (Alexander et al., 2021). Aufgrund hoher jährlicher Behandlungskosten von rund 56.000 US-Dollar, verschiedener Nebenwirkungen und fehlenden eindeutigen Studienergebnissen wird die Zulassung von Aducanumab aktuell kritisch diskutiert; eine Begutachtung für den europäischen Markt ist noch nicht abgeschlossen (Ärzteblatt, 2021; Hüttemann, 2021; Walsh et al., 2021).

Cummings et al. (2020) stellen anhand einer Auswertung der Datenbank www.clinicaltrials.gov den aktuellen Stand verschiedener Studien vor, in denen ein möglicher therapeutischer Nutzen durch unterschiedliche pharmakologische Präparate für die Behandlung einer AD untersucht wird. So befanden sich im Jahr 2020 insgesamt 121 Wirkstoffe zur

Überprüfung einer möglichen AD-Behandlung in klinischen Studien: 97 als DMT, 12 zur Verbesserung kognitiver Symptome und 12 zur Behandlung neuropsychiatrischer Symptome. Dabei wurde betont, dass inzwischen mehrere Studien auch solche Medikamente überprüfen, bei denen bereits eine Zulassung für eine andere Indikation besteht. So stieg der Anteil dieser - auch als *repurposed drugs* (vgl. Kap. 2.2) bezeichneten - Präparate an der Gesamtheit aller Wirkstoffe, die sich innerhalb der *drug pipeline* 2020 befanden, von 36 % in 2016 auf 43 % in 2020 an (Cummings et al., 2020).

1.8 Pharmakoepidemiologie

Die Pharmakoepidemiologie ermöglicht die Analyse von Arzneimittelanwendungen in der Bevölkerung und verbindet dabei verschiedene Bereiche der Pharmakologie, Pharmazie, Epidemiologie, Medizin und Statistik. Dabei werden für die Auswertung neben Datensätzen, die von gesetzlichen Krankenkassen oder Apothekenrechenzentren generiert wurden, auch Patientenregister, Behandlungsdaten aus dem Bereich der stationären Versorgung oder eigens hierfür erstellte pharmakoepidemiologische Datenbanken verwendet (Gothe, 2008; Jaehde et al., 2017, S. 180–182). Ein wichtiges Arbeitsfeld innerhalb der Pharmakoepidemiologie stellt die Arzneimittelsicherheitsforschung dar, wobei pharmakoepidemiologische Analysen im Vergleich zu randomisierten klinischen Studien (engl. *randomized controlled trial*, kurz RCT) innerhalb von Zulassungsverfahren neuer Medikamente die Betrachtung großer Kohorten über einen langen Zeitraum hinweg ermöglichen. So konnte beispielsweise für das antiandrogen wirksame Medikament Cyproteronacetat in hohen kumulativen Dosen ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Meningeomen nachgewiesen werden, woraufhin eine strengere Indikationsstellung und niedrigere Dosierungsempfehlungen des Medikaments folgten (Sperlbaum und Kiesel, 2021). Auch die Erkenntnis einer Assoziation des SARS-CoV-2-Impfstoffs von AstraZeneca mit thromboembolischen Ereignissen (Pottegård et al., 2021) und die daraus resultierenden Anpassungen der Impfeempfehlungen unterstreichen den Stellenwert von pharmakoepidemiologischen Analysen zur Arzneimittelsicherheit. Neben der Prüfung von Risiken und Nebenwirkungen ermöglicht das Forschungsgebiet auch Aussagen über die Effektivität von Medikamenten. So konnten große Datensätze von Bevölkerungsgruppen beispielsweise wichtige Erkenntnisse zur Wirksamkeit der verschiedenen SARS-CoV-2-Impfstoffe liefern

(Dagan et al., 2021; Haas et al., 2021). Auch die Anwendung neu zugelassener Immuncheckpoint-Inhibitoren zur Behandlung von Lungenkarzinomen ließ sich durch pharmakoepidemiologische Analysen unter alltäglichen Bedingungen analysieren, wobei das Gesamtüberleben im Vergleich zu den Ergebnissen vorheriger RCTs geringer ausfiel (Rischke et al., 2021). Darüber hinaus ermöglicht die Pharmakoepidemiologie auch Auswertungen von ökonomischen Faktoren und Verordnungstrends, wie zum Beispiel regionale Unterschiede hinsichtlich der Anwendung von Antibiotika (Jaehde et al., 2017, S. 191–192). Zu den wesentlichen Einschränkungen von pharmakoepidemiologischen Analysen zählt wiederum, dass viele Variablen, wie zum Beispiel der Schweregrad einer Krankheit, nicht miterfasst werden, wodurch Kovariaten in den statistischen Analysen häufig nur unzureichend abgebildet werden können. Auch sind Aussagen über die Prävalenz von Erkrankungen anhand von eingenommenen Medikamenten nur eingeschränkt möglich, da viele Wirkstoffe mehrere Indikationen aufweisen können. So kommt die Verordnung eines Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers (vgl. Kap. 1.9.4.3) nicht nur zur Behandlung von Depressionen, sondern unter anderem auch bei Panikattacken oder Zwangsstörungen in Frage (Gothe, 2008).

1.8.1 Drug repurposing

Pharmakoepidemiologische Datensätze ermöglichen es auch, nach weiteren Indikationen für ein bereits zugelassenes oder zu überprüfendes Medikament zu suchen, um es zur Behandlung weiterer Erkrankungen zu nutzen, was als *drug repurposing* oder *drug repositioning* bezeichnet wird (Yella et al., 2018). Als prominentes Beispiel kann auf den Wirkstoff Sildenafil verwiesen werden, der aufgrund seiner vasodilatierenden Wirkung zunächst zur Behandlung von Angina pectoris zugelassen werden sollte. Die Auswertung der klinischen Studien ergab jedoch, dass viele Probanden vermehrte Erektionen angaben, wodurch das Mittel schließlich unter dem Handelsnamen *Viagra*® im Jahr 1998 zur Behandlung erektiler Dysfunktionen zugelassen wurde (Wilson, 2013).

Zu den wesentlichen Vorteilen von *drug repurposing* zählt, dass die notwendigen klinischen Studien und Zulassungen für die neue Indikationen mit niedrigeren Kosten und einem geringeren Zeitaufwand verbunden sind, da präklinische Sicherheitsüberprüfungen schon vorliegen und Daten aus klinischen Studien der Phase 1 und 2 ggf. übernommen

werden können. Hierdurch ist auch die Wahrscheinlichkeit höher, dass ein Medikament zugelassen werden kann (Pushpakom et al., 2019).

Es gibt unterschiedliche Methoden, um Wirkstoffe zu identifizieren, die für ein *drug repurposing* geeignet sind. So stellen retrospektive Analysen von klinischen Studien oder Datensätzen, die von Krankenkassen generiert wurden, einen wichtigen Ansatz dar. Ferner ist es mithilfe computergestützter Analysen möglich, solche Rezeptoren, denen im Rahmen einer Krankheit eine wesentliche Funktion zugeschrieben wird, dreidimensional darzustellen und hinsichtlich möglicher Bindungseigenschaften mit verschiedenen Wirkstoffen zu überprüfen (sog. *computational molecular docking*). Eine weitere Möglichkeit stellt die Suche nach Medikamenten dar, welche einerseits für unterschiedliche Therapien eingesetzt werden, andererseits aber viele Gemeinsamkeiten in ihren Wirkmechanismen oder Nebenwirkungsprofilen aufweisen. Hierbei verläuft die Analyse ebenfalls computergestützt und teilweise mithilfe von künstlicher Intelligenz, wobei Datenbanken nach Schlüsselbegriffen durchsucht und verglichen werden (Pushpakom et al., 2019).

1.8.2 Pharmakoepidemiologie in der Demenzforschung

Inzwischen wurde für verschiedene Präparate und Wirkstoffgruppen untersucht, ob deren Einnahme mit einem veränderten Demenzrisiko assoziiert ist (Appleby et al., 2013; Corbett et al., 2012; Kane et al., 2017). Auch in der Übersicht der AD *drug pipeline* von Cummings et al. (Cummings et al., 2020) wird der Stellenwert von *drug repurposing* in der Demenzforschung deutlich. So wird beispielsweise geprüft, ob die Kombination der Medikamente Losartan, Atorvastatin und Amlodipin in Verbindung mit sportlicher Betätigung mit einem Erhalt kognitiver Funktionen assoziiert ist (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02913664). In einer weiteren klinischen Studie wird getestet, ob sich Metformin im Sinne eines DMT durch Einfluss auf den zentralnervösen Glukosemetabolismus für die Behandlung einer AD eignen könnte (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04098666).

1.9 Substanzklassen mit Hinweisen auf ein reduziertes Demenzrisiko

In Anlehnung an das Verfahren des *drug repurposing*, bei dem mittels retrospektiver Analysen mögliche pleiotrope Effekte ermittelt werden, ist es Ziel dieser Arbeit, im Hinblick

auf demenzpräventive Zusatznutzen epidemiologische Zusammenhänge häufig verschriebener Substanzklassen mit der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Demenz in einer hochaltrigen Kohorte zu untersuchen. Entsprechend werden in dieser Arbeit solche Medikamentengruppen vorgestellt, für die sowohl epidemiologische Hinweise einer veränderten Demenzinzidenz bei Einnahme des Wirkstoffes vorliegen als auch ein möglicher Effekt im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten AgeCoDe-Studie (vgl. Kap. 3) überprüft werden kann. Hierzu zählen jene Wirkstoffgruppen, die häufig von älteren Menschen eingenommen werden und seit Beginn der Studie (2003) in Deutschland verfügbar sind. Nach initialen explorativen Analysen hinsichtlich der Einnahmehäufigkeit eigneten sich nichtsteroidale Antiphlogistika (1.9.1), Lipidsenker (1.9.2), Antidiabetika (1.9.3), Antidepressiva (1.9.4) und schließlich Antihypertensiva (1.9.5) für eine entsprechende Untersuchung in der AgeCoDe-Studie. Im Folgenden werden zunächst die unterschiedlichen Substanzklassen und in einem weiteren Unterkapitel die sich hieraus ergebenden und in dieser Arbeit zu überprüfenden Hypothesen vorgestellt.

1.9.1 Nichtsteroidale Antiphlogistika

1.9.1.1 Hintergrund

Eine im klinischen Alltag häufig eingesetzte Medikamentengruppe stellen Nicht-Opioid-Analgetika dar, die zusätzlich zu ihrer analgetischen Wirkung auch antipyretische und teilweise antiphlogistische Wirkungen aufweisen, wodurch sich wiederum eine Einteilung in nichtsteroidale Antiphlogistika (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, kurz NSAID) mit entzündungshemmender Wirkung und antipyretische Analgetika ohne antiphlogistische Wirkung ergibt. Trotz der unterschiedlichen entzündungshemmenden Wirkung beruht der zentrale Wirkmechanismus der Nicht-Opioid-Analgetika auf einer kompetitiven Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (kurz Cox-1 bzw. Cox-2). Diese sind an der Biosynthese von Prostaglandinen und Thromboxan A₂ beteiligt, indem sie Arachidonsäure oder andere ungesättigte Fettsäuren oxidieren, wodurch eine Vorstufe der verschiedenen Prostaglandine (Prostaglandin H₂) entsteht (Geisslinger et al., 2019, S. 261–262). Prostaglandine weisen als Gewebshormone mit spezifischen Rezeptoren zahlreiche Funktionen und Wirkungen in unterschiedlichen Organen auf. Neben vielen weiteren Effekten, die im Rahmen dieser Arbeit nicht im Detail vorgestellt werden sollen, wirkt

Prostaglandin E₂ (kurz PGE₂) unter anderem gastroprotektiv, indem es an den Parietalzellen zu einer verminderten Sekretion der Magensäure führt und darüber hinaus die Sekretion von Muzinen und Bikarbonaten stimuliert. Gleichzeitig ist PGE₂ auch an einer Erhöhung des Sollwertes der Körpertemperatur, welche im *Organum vasculosum laminae terminalis* des Hypothalamus reguliert wird, beteiligt und somit essenziell im Rahmen eines Fieberanstiegs. Ebenfalls aktivieren PGE₂ und Prostacyclin periphere Nozizeptoren, sensibilisieren diese und erleichtern somit die Schmerzweiterleitung, wodurch sich schließlich die antipyretischen und analgetischen Wirkungen einer Cox-Inhibition ergeben (Herdegen et al., 2013, S. 341; Simmons et al., 2004). PGE₂ besitzt zudem proinflammatorische Wirkungen, die primär über die Rezeptoren EP1-3 vermittelt werden, wohingegen eine Bindung an den Rezeptor EP4 antiinflammatorische Wirkungen aufweist (Woodling und Andreasson, 2016). So wird angenommen, dass inflammatorische Prozesse maßgeblich über eine Hochregulierung der Cox-2 gesteuert werden (Ricciotti und FitzGerald, 2011). Während die meisten NSAID unselektiv Cox-1 und Cox-2 hemmen, sind inzwischen auch Cox-2-selektive nichtsteroidale Antiphlogistika (sog. Coxibe) verfügbar, die entzündliche Cox-2-vermittelte Signalkaskaden hemmen, physiologische Prozesse der Cox-1 hingegen kaum beeinflussen, was unter anderem zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen durch Coxibe führt (Geisslinger et al., 2019, S. 269). Die übrigen unselektiven NSAID weisen saure Verbindungen auf (sog. saure NSAID) und lassen sich anhand chemischer Eigenschaften weiter unterteilen in Salicylate (inkl. Acetylsalicylsäure), Essigsäure-Derivate (inkl. Diclofenac), Oxicame und Propionsäure-Derivate (inkl. Ibuprofen und Naproxen) (Geisslinger et al., 2019, S. 264). Neben NSAID stehen außerdem Analgetika ohne antiphlogistische Wirkung zu Verfügung, die sich ebenfalls anhand chemischer Eigenschaften in Pyrazolone (inkl. Metamizol) und Anilide (inkl. Paracetamol) einteilen lassen. Zwar weist Paracetamol über eine Cox-Inhibition analgetische und antipyretische Wirkungen auf, jedoch entfällt die Wirkung in entzündetem Gewebe durch die Anwesenheit von Radikalen wie Peroxid, sodass es zu keinem antiphlogistischen Effekt kommt. Weshalb Metamizol keine antiphlogistischen Wirkungen aufweist ist indes nicht eindeutig geklärt, jedoch stellt ein unzureichendes Eindringen in entzündliches Gewebe aufgrund basischer Eigenschaften des Wirkstoffs einen Erklärungsansatz dar (Geisslinger et al., 2019, S. 271; Herdegen et al., 2013, S. 352–353).

Auch im Rahmen einer AD werden neuroinflammatorische Prozesse beschrieben (vgl. Kap. 1.4.3.2), indem akkumulierende NFT und A β -Plaques über verschiedene Kaskaden zu einer Entzündungsreaktion führen, wodurch schließlich auch intakte Nervenzellen Schaden nehmen können (Heneka et al. 2015 a; McGeer und McGeer, 2013). In der Folge wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht, ob antiinflammatorische Medikationen, wie NSAID Entzündungsprozesse im Rahmen einer AD und den daraus resultierenden neuronalen Schaden verhindern oder reduzieren können (McGeer und McGeer, 2007).

1.9.2 Lipidsenker

1.9.2.1 Hintergrund

Dyslipidämien bezeichnen Fettstoffwechselstörungen die unter anderem mit erhöhten Plasmaspiegeln des Gesamtcholesterins, des an das *Low-Density-Lipoprotein* (kurz LDL) gebundenen Cholesterins und erniedrigten Werten des an das *High-Density-Lipoprotein* (kurz HDL) gebundenen Cholesterins einhergehen. Eine Analyse der *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland* ergab, dass in der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen 86,0 % der Personen eine Dyslipidämie aufwiesen (Scheidt-Nave et al., 2013). Da erhöhte Cholesterinwerte einen wesentlichen Risikofaktor für Atherosklerose und hieraus resultierende kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen, liefert eine europäische Leitlinie Therapieempfehlungen zur Behandlung von Dyslipidämien. Neben Lebensstiländerungen und unter Berücksichtigung des allgemeinen Risikoprofils wird für eine pharmakologische lipidsenkende Therapie als Mittel der ersten Wahl die Gruppe der Statine empfohlen (Mach et al., 2020).

1.9.2.2 Statine

Statine hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (kurz HMG-CoA-Reduktase) (Hauser, 2016). Somit wird einerseits direkt die Synthese von Cholesterin reduziert, andererseits bewirken Statine durch einen negativen Feedback-Mechanismus gleichzeitig auch eine vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren in der Leber (Herdegen et al., 2013, S. 265). Diese Lipoproteine weisen einen hohen Anteil an Cholesterinestern auf und dienen der Verteilung von Cholesterin im Körper. Eine hochregulierte Expression der LDL-Rezeptoren führt zu

einer vermehrten LDL-Aufnahme aus dem Blut in die Leber und bewirkt dadurch eine starke Senkung des Cholesterinspiegels (Hauser, 2016). Außerdem konnte gezeigt werden, dass der Plasmaspiegel des C-reaktiven Proteins als ein Entzündungsparameter unabhängig von der Senkung des Cholesterinwertes durch Einnahme von Statinen im Median um 15-30 % gesenkt wurde und Statine somit auch eine antiinflammatorische Wirkung besitzen (Jain und Ridker, 2005). Eine Hypercholesterinämie gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer MCI und AD (Pappolla et al., 2003; Zambón et al., 2010), sodass eine Cholesterinsenkung per se einen präventiven Therapieansatz darstellt. Zudem führen Statine über eine Stimulation des Insulin-abbauenden Enzyms zu einem vermehrten Abbau von A β (Tamboli et al., 2010), wodurch diese Lipidsenker auch als Kandidaten für ein *drug repurposing* in Frage kommen (Appleby et al., 2013).

1.9.2.3 Weitere Lipidsenker

Neben Statinen stehen weitere lipidsenkende Mittel zur Verfügung. Im Rahmen dieser Arbeit sollen, aufgrund der ansonsten zu geringen Fallzahlen, nur Fibrate und pflanzliche Lipidsenker betrachtet werden. Fibrate führen durch Bindung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors (kurz PPAR) vom Subtyp α zu verschiedenen Effekten, wodurch unter anderem die Umwandlung von Lipoproteinen in LDL stimuliert wird. Hierbei entstehen freie Fettsäuren, die wiederum in Leber und Muskel aufgenommen und abgebaut werden können. Gleichzeitig wird auch die Bildung von Cholesterol in der Leber reduziert, sodass der LDL-Spiegel, wenn auch nur geringfügig, gesenkt wird. Der Triglyzeridspiegel kann durch Fibrate hingegen um ca. 30-50 % gesenkt werden (Geisslinger et al., 2019, S. 405).

1.9.3 Antidiabetika

1.9.3.1 Hintergrund

Diabetes mellitus umfasst mehrere Erkrankungen des Stoffwechselsystems, die mit einem Insulinmangel und/oder einer Insulinresistenz einhergehen und zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels führen. Für die Diagnosestellung gelten unter anderem folgende Cut-off Werte: nüchtern gemessener Plasma-Glukosespiegel $\geq 7,0$ mmol/l bzw. ≥ 126 mg/dl oder glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) $\geq 6,5$ % (American Diabetes Association, 2014;

Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Diabetes mellitus wird in ca. 5-10 % als sogenannter Typ 1 durch einen autoimmun-vermittelten Untergang der Insulinproduzierenden β -Zellen des Pankreas verursacht, wodurch ein absoluter Insulinmangel entsteht, der wiederum eine Substitution mit Insulin oder Insulinanaloga erfordert. Diabetes mellitus Typ 2 macht ca. 90-95 % aller Diabetes mellitus-Erkrankungen aus und ist durch einen relativen Insulinmangel aufgrund einer verminderten Insulinsekretion und eine Resistenzentwicklung der Zielzellen gekennzeichnet. Daneben bestehen noch weitere Diabetes-Typen, die jedoch relativ selten auftreten (American Diabetes Association, 2020) und daher in dieser Arbeit nicht näher erläutert werden. Diabetes mellitus Typ 2 gilt als ein modifizierbarer Risikofaktor für Demenzerkrankungen (Livingston et al., 2020). So ging Diabetes mellitus in einer Metaanalyse von 28 Beobachtungsstudien mit einem um 76 % erhöhten Risiko, eine Demenz zu entwickeln einher (Gudala et al., 2013). Ob und inwiefern Medikamente zur Behandlung von Diabetes mellitus das Risiko einer Demenzentwicklung beeinflussen ist weiterhin Gegenstand der Forschung.

Während Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durch einen absoluten Insulinmangel direkt eine Therapie mit Insulin/-analoga benötigen, stehen für die Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 zunächst nicht-insulinerge Antidiabetika zur Verfügung. In einem aktuellen Auszug der bislang noch unveröffentlichten neuen Auflage der nationalen Versorgungsleitlinie, die von Bundesärztekammer, der kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften herausgegeben wird, empfehlen die Autoren nach ausbleibendem Erfolg durch Lebensstiländerungen initial eine Monotherapie mit Metformin (vgl. Kap. 1.9.3.2), sofern kein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer oder renaler Ereignisse besteht. Bei relevanten Vorerkrankungen sollen zusätzlich zu Metformin SGLT-2-Hemmer oder GLP-1-Rezeptoragonisten (vgl. Kap. 1.9.3.5) eingesetzt werden. Bei ausbleibendem Erfolg soll durch weitere Eskalationsstufen mit zusätzlichen Antidiabetika versucht werden, die individuellen Therapieziele zu erreichen, bis bei therapieresistentem Typ 2 Diabetes schließlich auch Insuline eingesetzt werden können (Bundesärztekammer et al., 2021, S. 31).

1.9.3.2 Biguanide

Als inzwischen einziges Präparat dieser Klasse, das in Deutschland noch eingesetzt wird, gilt Metformin als Mittel der ersten Wahl für die pharmakologische Therapie eines Diabetes mellitus Typ 2. Biguanide bewirken primär eine Verminderung der Glukose-Herstellung in Leberzellen, indem sie die Atmungskette in hepatischen Mitochondrien hemmen, wodurch weniger Adenosintriphosphat (kurz ATP) und vermehrt Adenosinmonophosphat (kurz AMP) zur Verfügung steht. In der Folge hemmt die AMP-abhängige Proteinkinase schließlich die intrahepatische Synthese von Glukose und Fettsäuren. Zudem werden Metformin weitere Wirkmechanismen zugeschrieben, wie eine antiatherogene und anti-thrombotische Wirkung, eine Insulin-sensitivierende Wirkung und eine verminderte Glukoseresorption im Darm. Die pankreatische Insulinausschüttung wird durch Metformin jedoch nicht gesteigert, wodurch keine Gefahr einer Hypoglykämie besteht (Geisslinger et al., 2019, S. 673–676; Herdegen et al., 2013, S. 244–245).

Hinsichtlich einer möglichen Wirkung von Metformin auf das ZNS stellten Gupta et al. (2011) Ergebnisse einer *in vitro* Studie vor und postulierten, dass eine Hyperinsulinämie zunächst durch unterschiedliche Signalwege zu einer Insulinresistenz führt und diese schließlich mit AD-typischen Pathologien, wie einer Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen oder einer erhöhten Sekretion von A β -Peptiden, einhergehen. Nach Zugabe von Metformin stellten die Autoren in diesen Zellreihen jedoch vergleichsweise geringere Amyloid-Spiegel und ein niedrigeres Maß an Tau-Phosphorylierungen fest. Dieses Ergebnis führten sie auf eine Insulin-sensitivierende Wirkung zurück und betonten somit einen möglichen Stellenwert von Metformin für die Behandlung einer AD. Wie aus der *drug pipeline* (Cummings et al., 2020) hervorgeht, wird in einem aktuellen RCT untersucht, ob eine Therapie mit Metformin den Verlauf einer MCI beeinflussen kann (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04098666). Somit ist Metformin auch weiterhin Gegenstand der Forschung und soll im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt werden.

1.9.3.3 α -Glukosidase-Inhibitoren

α -Glukosidase-Inhibitoren, die vorwiegend in frühen Stadien eingesetzt werden, wirken lokal im Dünndarm, indem sie die für die Spaltung von Oligosacchariden benötigten Enzyme hemmen. Der Wirkstoff Acarbose ähnelt Oligosacchariden in ihrem Aufbau, bindet

jedoch kompetitiv mit einer höheren Affinität an das Enzym α -Glukosidase, wobei es aber kaum resorbiert werden kann. In der Folge kann α -Glukosidase aufgenommene Oligosaccharide nur in geringerem Maße spalten, wodurch die mit der Nahrung zugeführten Kohlenhydrate verzögert aufgenommen werden und der Blutzuckerspiegel nach einer Mahlzeit weniger steil ansteigt (Geisslinger et al., 2019, S. 676–677; Herdegen et al., 2013, S. 244).

1.9.3.4 Sulfonylharnstoffe

Während Biguanide, α -Glukosidase-Inhibitoren und Gliflozine unabhängig von der Insulinausschüttung zu einer Senkung des Blutzuckers führen, wirken Sulfonylharnstoffe (und auch Glinide) als insulinotrope Substanzen direkt auf die Insulinfreisetzung aus dem Pankreas. Als wesentlicher Reiz für die Sekretion von Insulingranula aus pankreatischen β -Zellen gilt der initiale Anstieg von Glukose im Blutkreislauf. Nach Aufnahme von Glukose in β -Zellen fällt durch Glykolyse vermehrt ATP an. Dieses bindet an ATP-abhängige Kaliumkanäle, die sich wiederum schließen und zu einer Membrandepolarisation führen. Infolgedessen strömen Calciumionen durch spannungsabhängige Calciumkanäle in die β -Zellen ein und vermitteln eine Exozytose der Insulinspeicher (Speckmann et al., 2019, S. 756–757). In diese Kaskade greifen Sulfonylharnstoffe ein, indem sie an eine intrazelluläre Untereinheit des Kaliumkanals binden (Sulfonyl-Urea-Rezeptor 1) und ihn schließen. Durch die anschließende Membrandepolarisation und den Calciumeinstrom bewirken Sulfonylharnstoffe schließlich unabhängig von ATP oder Glukose eine Insulinsekretion, wodurch bei Nahrungskarenz jedoch schwere Hypoglykämien möglich sind (Geisslinger et al., 2019, S. 669–670; Herdegen et al., 2013, S. 245–246).

Hinsichtlich einer möglichen zusätzlichen neurologischen Wirkung betonen Boccardi et al. (2019) in einer Übersichtsarbeit zunächst, dass sich ATP-abhängige Kaliumkanäle, die Zielstruktur von Sulfonylharnstoffen, auch in Neuronen befinden. In ihrer Arbeit wird anschließend eine Studie vorgestellt, in welcher Mäusen verschiedene Antidiabetika verabreicht wurden und unter anderem solche Mäuse, die ein Sulfonylharnstoff-Präparat (Glibenclamid) erhielten, eine verbesserte Synaptoplastizität und einen erniedrigten A β -Spiegel im Hippokampus aufwiesen (Chen et al., 2016).

1.9.3.5 Weitere Antidiabetika

Die Gruppe nicht-insulinerger Antidiabetika umfasst weitere Medikamente, die zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung der AgeCoDe-Studie entweder selten eingesetzt wurden oder noch gar nicht verfügbar waren, sodass sie in den Analysen dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden können. Aus Gründen der Vollständigkeit sollen diejenigen Wirkstoffe jedoch kurz vorgestellt werden, für die Hinweise auf ein erniedrigtes Demenzrisiko vorliegen.

Glitazone: Glitazone vermitteln durch Bindung des PPAR Subtyp γ eine verringerte Insulinresistenz im Fettgewebe und besitzen unter anderem auch antiinflammatorische Effekte durch eine reduzierte Synthese von TNF- α (Geisslinger et al., 2019, S. 676; Herdegen et al., 2013, S. 249–250). In einem AD-Mausmodell konnte bereits gezeigt werden, dass eine orale Applikation von Pioglitazon mit einer geringeren Ablagerung von A β -Peptiden und erniedrigten Inflammationsmarkern assoziiert war (Heneka et al., 2005).

Glinide: Die Gruppe der Glinide weist einen ähnlichen Wirkmechanismus wie Sulfonylharnstoffe auf, unterscheidet sich dabei jedoch durch eine Glukose-abhängige Insulinfreisetzung, wodurch sie ein geringeres Hypoglykämierisiko als Sulfonylharnstoffe aufweist. Hierfür ist eine Bindung der Glinide an eine extrazelluläre Domäne der Kaliumkanäle in pankreatischen β -Zellen verantwortlich, wodurch die Kanäle nur in Abhängigkeit von ATP schließen und eine Membrandepolarisation auslösen. (Geisslinger et al., 2019, S. 670–671; Herdegen et al., 2013, S. 246–247).

Gliflozine: Die Stoffgruppe der Gliflozine wirkt antidiabetisch, indem sie eine vermehrte Glukoseausscheidung über den Urin verursacht, wofür die Substanzen selektiv und reversibel im proximalen Tubulus der Nephrone den Natrium-Glukose-Kotransporter 2 (engl. *Sodium Glucose-Linked Transporter 2*, kurz SGLT-2) hemmen, der für ca. 90 % der Rückresorption von Glukosemolekülen aus dem Primärharn in den Blutkreis verantwortlich ist (Geisslinger et al., 2019, S. 677–679; Herdegen et al., 2013, S. 250). In einer Arbeit von Wium-Andersen et al. (2019) werden Tiermodelle vorgestellt, in denen gezeigt werden konnte, dass Mäuse, die mit dem Wirkstoff Empagliflozin behandelt wurden, in geringerem Maße Marker für oxidativen Stress aufwiesen (Lin et al., 2014) und Ratten, die den

Wirkstoff Dapagliflozin erhielten, eine verbesserte hippokampale synaptische Plastizität aufzeigten (Sa-nguanmoo et al., 2017). In weiteren computergestützten Analysen ergaben sich zudem Hinweise darauf, dass eine molekulare Interaktion der Stoffe Dapagliflozin und Canagliflozin mit dem Enzym Acetylcholinesterase möglich ist, wodurch SGLT-2-Hemmer eventuell auch ähnliche Wirkungen wie Acetylcholinesterasehemmer (vgl. Kap. 1.6) besitzen könnten (Rizvi et al. 2014; Shaikh et al., 2016).

Inkretinbasierte Antidiabetika: Inkretine sind Enterohormone, die nach Nahrungsaufnahme eine verstärkte Insulinausschüttung induzieren. Die beiden Hormone *Gastric Inhibitory Polypeptide* und *Glucagone Like Peptide 1* (kurz GLP-1) verursachen im Vergleich zu einer rein intravenös verabreichten Glukoseaufnahme eine stärkere Insulinsekretion nach oraler Zufuhr. Bei Diabetes Patienten werden diese Hormone nur in vermindertem Umfang sezerniert, sodass mit inkretinbasierten Antidiabetika pharmakologische Substanzen zur Verfügung stehen, die einen ähnlichen Aufbau wie Inkretine besitzen (Inkretin-Mimetika/GLP-1-Analoga) oder auch den Abbau von GLP-1 verzögern, indem sie das Enzym Dipeptidylpeptidase 4 hemmen (kurz DPP-4-Inhibitoren/Gliptine). In Übersichtsarbeiten von Groeneveld et al. (2016) und Umegaki (2016) wurden Tierversuche vorgestellt, in denen die Applikation von GLP-1-Analoga mit verringerten pTau-Spiegeln bei Ratten (Li et al., 2012) und reduzierten A β -Ablagerungen bei Mäusen (Li et al., 2010) assoziiert waren. Zudem zeigte eine Behandlung mit dem DPP-4-Inhibitor Sitagliptin eine Assoziation mit geringeren hippokampalen A β Ablagerungen bei Mäusen (D'Amico et al., 2010).

1.9.3.6 Insuline

Bei Patienten mit einem Typ 1 Diabetes und bei Patienten mit einem Typ 2 Diabetes, die trotz nicht-medikamentöser oder medikamentöser Therapie mit nicht-insulineren Antidiabetika ihre Therapieziele nicht erreichen konnten, und Patienten mit schweren Nierenstörungen ist eine Insulin-Therapie indiziert (Bundesärztekammer et al., 2021, S. 51). Zur Substitution von Insulin stehen gentechnisch hergestellte Präparate zur Verfügung, die nach subkutaner Applikation zunächst als Hexamere vorliegen und erst anschließend als monomere Insulinmoleküle kontinuierlich in die Blutbahn freigesetzt werden. Inzwischen sind auch Insulin-Analoga vorhanden, welche unterschiedlich schnell aus der Subkutis

resorbiert werden, wodurch sich schließlich eine Einteilung der Insuline und Insulinanaloge anhand ihrer Wirkdauer und ihres Wirkungsbeginns ergibt: *Schnell wirkende Insulinanaloge* bilden weniger Hexamere, wodurch sie schneller resorbiert werden und bereits nach 10 bis 20 Minuten wirken können, insgesamt aber auch nur eine Wirkdauer von 2 bis 5 Stunden aufweisen. Das *Normalinsulin* besitzt den gleichen Aufbau wie humanes Insulin und beginnt nach etwa 30 Minuten mit einer Wirkung von 7 bis 8 Stunden. *Basalinsuline* besitzen einen verzögerten Wirkungseintritt und werden weiter in Intermediär- und Langzeitinsuline unterteilt: Bei *Intermediärinsulinen* entsteht durch Zusatz eines Proteins (neutrales Protamin Hagedorn) eine Bindung mit Insulin, wodurch dessen Freisetzung verzögert wird und die Wirkung entsprechend spät einsetzt (erst nach ca. 60 bis 90 Minuten) und ca. 2 bis 5 Stunden anhält. *Langzeitinsuline* sind so modifiziert, dass sie in der Subkutis komplexere Speicherformen bilden, indem sie dort beispielsweise zunächst an Albumin gebunden werden oder eine veränderte Löslichkeit besitzen, woraus sich schließlich ein Wirkungsbeginn nach ca. 1 bis 2 Stunden und die längste Dauer von 24 Stunden oder mehr ergibt (Geisslinger et al., 2019, S. 666–667).

In zwei Metaanalysen wurde inzwischen ein erhöhtes Demenzrisiko im Zusammenhang mit einer Insulintherapie beschrieben, wobei die Autoren neuronale Schädigungen durch Hypoglykämien, welche vergleichsweise häufig durch eine Insulintherapie hervorgerufen werden können, als eine mögliche Ursache nennen (McMillan et al., 2018; Weinstein et al., 2019). Eine intranasale Verabreichung von Insulin ist hingegen ohne ein vergleichbar erhöhtes Hypoglykämierisiko möglich. Aufgrund dessen stellt die intranasale Applikationsform von Insulin einen weiteren möglichen Kandidaten dar, der im Rahmen eines *drug repurposings* hinsichtlich neuroprotektiver Effekte untersucht werden könnte (Appleby et al., 2013).

1.9.4 Antidepressiva

1.9.4.1 Hintergrund

Die internationale Kommission für Demenzprävention der Fachzeitschrift *The Lancet* stellt in einer aktuellen Arbeit zwölf modifizierbare Risikofaktoren einer Demenzerkrankung vor, worin Livingston et al. (2020) erläutern, dass Depressionen zu den Hauptrisikofaktoren für eine Demenzerkrankung bei über 65-jährigen Personen zählen:

Relatives Risiko (kurz RR) = 1,9 (95 % Konfidenzintervall (kurz 95 % KI) = 1,6-2,3). Die Autoren betonen jedoch, dass depressive Symptome ebenfalls in frühen Stadien einer Demenzerkrankung auftreten können. Darüber hinaus wird auch ein direkter Zusammenhang depressiver Symptome durch neuropathologische Veränderungen im Rahmen einer Demenz diskutiert. Zudem besteht Ungewissheit, inwiefern antidepressive Medikamente bei dementen Patienten überhaupt eine therapeutische Wirkung besitzen. So verweisen Livingston et al. auf zwei Metaanalysen, die keinen signifikanten Unterschied zwischen Antidepressiva und Placebo zur Behandlung depressiver Symptome bei Personen mit einer Demenz ergaben (Dudas et al., 2018; Orgeta et al., 2017). Auch die Ätiologie und Pathophysiologie einer Depression sind weiterhin Gegenstand der Forschung. Vermutet wird eine multifaktorielle Pathogenese in der psychosoziale und (neuro-) biologische Faktoren beteiligt sind (DGPPN et al., 2015).

Im Folgenden soll die Einteilung von Antidepressiva anhand ihrer Wirkmechanismen und chemischen Eigenschaften vorgestellt werden.

1.9.4.2 Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Durch eine nichtselektive Inhibition der Wiederaufnahme von Monoaminen, vor allem Noradrenalin und Serotonin, in das präsynaptische Neuron führen Präparate dieser Gruppe dazu, dass entsprechende Neurotransmitter länger im synaptischen Spalt wirken können. Darüber hinaus wird eine blockierende Wirkung an 5-HT₂-, Histamin-(Typ 1)-, muskarinischen Acetylcholin- und α_1 -Adrenorezeptoren beschrieben. Anhand ihrer chemischen Struktur lassen sich die nichtselektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmer weiter in tetra- und trizyklische Antidepressiva einteilen, wobei die trizyklischen Antidepressiva (kurz TZA) den Großteil dieser Gruppe ausmachen (Geisslinger et al., 2019, S. 205).

1.9.4.3 Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer

Im Vergleich zu TZA führen selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer kaum zu einer Blockade weiterer Neurotransmitterrezeptoren und lassen sich anhand der Aufnahmehemmung unterschiedlicher Monoamine weiter unterteilen, sodass pharmakologisch selektive Serotonin-, selektive Noradrenalin-, selektive Serotonin-Noradrenalin- und se-

lektive Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung stehen (Geisslinger et al., 2019, S. 211–213). Aufgrund der Blockade von Acetylcholinrezeptoren kommt es jedoch häufig zu anticholinergen Nebenwirkungen, wie Obstipation, orthostatischer Dysregulation und Verwirrheitszuständen bis zu deliranten Syndromen, sodass TZA auf mehreren Listen, die Therapieempfehlungen für geriatrische Patienten nennen, als sog. *Potentially Inappropriate Medications* (kurz PIM) eingestuft werden und zur Behandlung einer Depression bei älteren Menschen vermieden werden sollten: Priscus-Liste (Holt et al., 2010), Beers-Liste (Beers et al., 1991; Schwalbe et al., 2007), FORTA-Liste (Kuhn-Thiel et al., 2014).

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, kurz SSRI) hemmen den präsynaptischen Serotonin-Transporter und sollen somit durch eine verminderte Wiederaufnahme ausschließlich die Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt erhöhen. Da SSRI keine anticholinerge, antihistaminerge oder antiadrenerge Nebenwirkungen aufweisen (Herdegen et al., 2013, S. 440–441), werden sie (mit Ausnahme von Fluoxetin) in der Priscus-Liste als Therapie-Alternative zu den als PIM eingestuften TZA empfohlen (Holt et al., 2010).

1.9.4.4 MAO-Hemmer

Eine weitere Substanzgruppe stellen Monoaminoxidasehemmer (kurz MAO-Hemmer) dar. Das Enzym Monoaminoxidase ist an dem Abbau von Monoaminen beteiligt und lässt sich anhand seiner Substratspezifität weiter in MAO-A (Abbau vorwiegend von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) und MAO-B (Abbau vorwiegend von Dopamin und Phenylethylamin) unterteilen (Herdegen et al., 2013, S. 87). Die pharmakologischen MAO-Hemmer lassen sich analog in selektive MAO-A-Hemmer, unselektive MAO-Hemmer und selektive MAO-B-Hemmer, die jedoch nicht bei Depressionen, sondern bei Morbus Parkinson zum Einsatz kommen, unterteilen (Herdegen et al., 2013, S. 442). In einer Übersichtsarbeit von Cai (2014) wird beschrieben, wie MAO ebenfalls in der Pathophysiologie verschiedener neurodegenerativer Erkrankungen eine Rolle spielen und beispielsweise über proinflammatorische Wirkungen am Abbau kognitiver Fähigkeiten oder über eine verstärkte Expression der β - und γ -Sekretasen durch MAO auch an der Bildung von A β -

Plaques beteiligt sind. Hinsichtlich der nichtselektiven MAO-Hemmer ist zudem ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil mit möglichen hypertensiven Krisen zu berücksichtigen, weshalb der Wirkstoff Tranylcypromin in der Priscus-Liste (Holt et al., 2010) ebenfalls als PIM eingestuft ist.

1.9.4.5 Johanniskraut

Als ein phytotherapeutisches Antidepressivum steht Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) zur Verfügung. Hinsichtlich des Wirkmechanismus wird eine unselektive Wiederaufnahmehemmung von Serotonin, Noradrenalin, Dopamin, GABA und Glutamat durch den Inhaltsstoff Hyperforin angenommen (Benkert und Hippus, 2021, S. 141; Geisslinger et al., 2019, S. 217; Herdegen et al., 2013, S. 442). In einer Arbeit von Zirak et al. (2019) werden mehrere Studien vorgestellt, in denen mögliche neuroprotektive Eigenschaften durch Johanniskraut untersucht wurden. Ratten, welche nach Applikation von Aluminiumchlorid Alzheimer-typische Veränderungen entwickelten, wiesen durch zusätzliche Gabe von Johanniskraut geringere hippocampale A β -Akkumulationen und Neuroinflammationsmarker auf (Cao et al., 2017). Pharmakodynamisch führt Johanniskrautextrakt jedoch als sogenannter CYP3A4-Induktor zu einer vermehrten Gen-expression des Enzyms Cytochrom P450 3A4, das an der Metabolisierung vieler Arzneistoffe beteiligt ist. In der Folge werden einige Arzneimittel schneller abgebaut, wodurch die Wirkungen geringer ausfallen, sofern das metabolisierte Produkt nicht stärker wirksam ist (*Prodrugs*) (Geisslinger et al., 2019, S. 23). So werden beispielsweise abgeschwächte Wirkungen von Vitamin-K-Antagonisten, Ciclosporin (Geisslinger et al., 2019, S. 217) und Opioidanalgetika wie Oxycodon (Petri und Grandt, 2016) beschrieben, was bei der Medikation von älteren, oft multimorbiden Patienten von Bedeutung ist.

1.9.4.6 Weitere Antidepressiva

Neben diesen größeren Wirkstoffgruppen gibt es weitere Medikamente wie z. B. Agomelatin, Bupropion oder Mirtazapin, die sich zwar in ihren Wirkmechanismen unterscheiden, in der ATC-Klassifikation jedoch unter „andere Antidepressiva“ subsummiert werden. Aufgrund geringer Fallzahlen dieser Gruppe in der AgeCoDe-Studie wird hierauf im Rahmen dieser Analyse nicht näher eingegangen.

1.9.5 Antihypertensiva

1.9.5.1 Hintergrund

Livingston et al (2020) beschreiben hinsichtlich modifizierbarer Risikofaktoren einer Demenzerkrankung, dass eine arterielle Hypertonie im Alter zwischen 45 und 65 Jahren mit einem erhöhten Risiko einhergeht, später eine Demenz (unabhängig der Ätiologie) zu entwickeln: RR = 1,6 (95 % KI = 1,2-2,2). In der aktuellen Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie, die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie herausgegeben wurde (Williams et al., 2018), werden als Schwellenwerte einer arteriellen Hypertonie systolische Blutdruckwerte ≥ 140 Millimeter-Quecksilbersäule (kurz mmHg) und/oder diastolische Werte ≥ 90 mmHg genannt. Livingston et al. (2020) empfehlen die Behandlung einer arteriellen Hypertonie im mittleren Lebensabschnitt, wobei Zielwerte von systolisch < 130 mmHg angestrebt werden sollten, um das Auftreten einer Demenzerkrankung zu verzögern oder sogar zu verhindern. Neben dieser Empfehlung für die Altersgruppe 45 bis 65 bestehen jedoch keine einheitlichen Befunde bezüglich eines optimalen Blutdruckbereiches für ältere Personen (Sierra, 2020). Eine Auswertung der *Framingham*-Studie ergab zwar, dass Hypertonie im mittleren Lebensalter einen Risikofaktor für eine Demenz darstellt, die Autoren ermittelten jedoch auch, dass sich das Demenzrisiko von Probanden, die im mittleren Lebensalter zunächst normotensive Werte, im weiteren Verlauf jedoch einen starken Blutdruckabfall aufwiesen, mehr als verdoppelte (McGrath et al., 2017). Ein solcher inverser Zusammenhang konnte auch in einer Auswertung der *HUNT Studie* gezeigt werden, wobei ein erhöhter systolischer Blutdruck bei über 60-Jährigen mit einem erniedrigten Risiko einer Demenz und einer AD einherging (Gabin et al., 2017). In der *SPRINT-MIND*-Studie wurde der Einfluss einer intensiven Blutdrucksenkung auf das Demenzrisiko untersucht, indem der Blutdruck in einer Gruppe der Probanden auf einen Zielbereich von < 120 mmHg und in der Kontrollgruppe auf Blutdruckwerte < 140 mmHg gesenkt wurde. Hierbei konnte das Demenzrisiko über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nicht statistisch signifikant reduziert werden, allerdings zeigte sich für die intensive Blutdrucktherapie ein um 19 % erniedrigtes Risiko einer MCI-Entwicklung. Darüber hinaus wird betont, dass sich in der Studie kein Hinweis auf verminderte kognitive Leistungen durch die stärkere Blutdrucksenkung zeigte (Williamson et al., 2019).

In der Leitlinie für die Behandlung einer Hypertonie werden zunächst Lebensstiländerungen, wie z. B. Gewichtsreduktion, verminderte Kochsalzzufuhr (<5 g/Tag), sportliche Aktivitäten und der Verzicht auf Nikotin empfohlen. Bei ausbleibendem Erfolg werden altersadaptierte Grenzwerte angegeben, die eine medikamentöse Blutdruckeinstellung indizieren. So wird bei Erwachsenen allgemein ab systolischen Werten ≥ 140 mmHg und/oder diastolischen Werten ≥ 90 mmHg eine medikamentöse Therapie mit dem Zielkorridor von systolisch 120-130 mmHg und diastolisch 70-79 mmHg empfohlen. In der Altersgruppe der 65- bis 79-Jährigen werden ebenfalls Blutdrucke ≥ 140 mmHg bzw. ≥ 90 mmHg als Grenzwerte angegeben, allerdings sollten in dieser Altersgruppe Zielwerte zwischen systolisch 130-139 mmHg bzw. diastolisch 70-79 mmHg angestrebt werden. In der Gruppe über 80-Jähriger sollte erst ab systolischen Werten ≥ 160 mmHg (und diastolisch ebenfalls ≥ 90 mmHg) eine medikamentöse Therapie mit Zielwerten von 130-139 mmHg bzw. 70-79 mmHg eingeleitet werden. Für die Therapie einer unkomplizierten Hypertonie wird in der Leitlinie ein Therapiealgorithmus angegeben, wonach initial eine Kombination von einem ACE-Hemmer (vgl. Kap. 1.9.5.2.1) oder einem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (vgl. Kap. 1.9.5.2.2) zusammen mit einem Calcium-Kanal-Blocker (vgl. Kap. 1.9.5.4) oder Diuretikum (vgl. Kap. 1.9.5.5) empfohlen wird. Eine Therapie mit β -Adrenozeptor-Antagonisten (vgl. Kap. 1.9.5.3) sollte jedoch nur bei besonderen Indikationen wie z. B. Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern erwogen werden. Zudem sollte bei über 80-Jährigen mit Bluthochdruck initial anstatt einer Zweifach- eine Monotherapie eingeleitet werden (Williams et al., 2018).

Im folgenden Abschnitt werden die einzelnen antihypertensiven Arzneistoffgruppen vorgestellt, welche in den aktuellen europäischen Leitlinien zur Behandlung einer Hypertonie empfohlen werden (Williams et al., 2018).

1.9.5.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Für eine pharmakologische Blutdrucksenkung spielt das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (kurz RAAS) eine wesentliche Rolle. Physiologisch wird das α_2 -Globulin Angiotensinogen zunächst durch Renin in das inaktive Angiotensin I überführt. Anschließend spaltet das Angiotensin-Konversionsenzym (engl. *Angiotensin Converting Enzyme*, kurz ACE) das Angiotensin I, sodass es in das aktive Peptidhormon Angiotensin II überführt wird. Durch weitere Abspaltungen von Aminosäuren werden außerdem Angiotensin III,

Angiotensin IV und Angiotensin-(1-7) freigesetzt (Herdegen et al., 2013, S. 105), wobei das Angiotensin II die stärkste vasokonstriktorische Substanz darstellt (Geisslinger et al., 2019, S. 600). Über den AT₁-Rezeptor in den Zellmembranen glatter Gefäßmuskulatur bewirkt Angiotensin II eine Vasokonstriktion und führt durch den erhöhten Gefäßtonus zu einem Blutdruckanstieg. Indirekt wirkt Angiotensin II darüber hinaus auch blutdrucksteigernd durch die Ausschüttung von Katecholaminen und durch eine zentrale Erhöhung des Sympathikotonus (Geisslinger et al., 2019, S. 377). Angiotensin II und III verursachen darüber hinaus eine verstärkte Freisetzung von Aldosteron, einem Steroidhormon der Nebennierenrinde, welches durch eine verstärkte Resorption von Natriumionen in Tubulus- und Sammelrohrzellen der Niere zu einer Retention von Plasmavolumen führt. Durch diese Volumenzunahme wird der Blutdruck ebenfalls erhöht (Geisslinger et al., 2019, S. 373).

1.9.5.2.1 ACE-Hemmer

In dieses RAAS greifen ACE-Hemmer ein und bewirken, dass das inaktive Angiotensin I nur noch verringert in das aktive Angiotensin II überführt wird. Entsprechend werden die Freisetzung von Aldosteron, sowie die direkte und indirekte Vasokonstriktion gehemmt und der periphere Widerstand nimmt ab. ACE ist auch an dem proteolytischen Abbau weiterer Peptide beteiligt. Eine medikamentöse Hemmung des ACE führt somit auch zu einem geringeren Abbau vasodilatierender Kinine, wie beispielsweise Bradykinin, wodurch eine zusätzliche blutdrucksenkende Wirkung erzielt wird (Herdegen et al., 2013, S. 105).

1.9.5.2.2 Angiotensin-Rezeptor-Blocker

Eine weitere pharmakologische Möglichkeit zur Blutdrucksenkung besteht durch eine Blockade von AT₁-Rezeptoren mit sog. Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antagonisten (auch Angiotensin-Rezeptor-Blocker, kurz ARB). Angiotensin II bindet sowohl an AT₁- als auch an AT₂-Rezeptoren. Die beschriebenen Mechanismen innerhalb des RAAS, welche zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen, werden jedoch vorwiegend über den AT₁-Rezeptor vermittelt. Über den AT₂-Rezeptor wirkt Angiotensin II hingegen antiproliferativ und führt zu einer Bradykinin- und Stickstoffmonoxid-vermittelten Vasodilatation (Herdegen et al., 2013, S. 106). Somit hemmen ARB als kompetitive Inhibitoren die vasokonstriktorische

und diuretische Kaskade innerhalb des RAAS. Gleichzeitig werden durch zunehmende Bindung von Angiotensin II an den AT₂-Rezeptor vermehrt Bradykinine freigesetzt, woraus sich eine zusätzliche kardioprotektive Wirkung von ARB ergibt (Herdegen et al., 2013, S. 109).

1.9.5.2.3 RAAS und Demenz

In einer Übersichtsarbeit stellt Kehoe (2018) mehrere Hypothesen vor, inwiefern das RAAS innerhalb der Pathophysiologie einer AD von Bedeutung ist. So legten zunächst einige *in vitro* Studien sowie Mausmodelle die Vermutung nahe, dass ACE als Protease auch an dem Abbau von A β beteiligt ist. Hierbei schildert Kehoe, dass ACE neben der Substratbindungsstelle, welche Angiotensin I in Angiotensin II überführt, ein weiteres N-terminal gelegenes aktives Zentrum besitzt, das A β binden und spalten kann. Möglicherweise könnte die Einnahme von solchen ACE-Inhibitoren, welche die Blut-Hirn-Schranke passieren und beide Substratbindungsstellen des Enzyms blockieren, den Abbau von extrazellulären A β -Ablagerungen hemmen und schließlich die Auftretenswahrscheinlichkeit einer AD erhöhen. Insgesamt sei die Datenlage hinsichtlich des Demenzrisikos laut Autor jedoch weiterhin widersprüchlich.

Kehoe geht in dieser Arbeit auch auf das RAAS ein und stellt eine mögliche Beteiligung dieses Systems in zerebralen Signalkaskaden vor. Wie zuvor erwähnt kann Angiotensin II durch weitere Modifikationen in Angiotensin III, Angiotensin IV und Angiotensin-(1-7) überführt werden. Diese können zusätzlich zu den AT₁- und AT₂-Rezeptoren auch an weitere Rezeptoren binden: So sind Angiotensin IV über Bindung an einen *Insulin Regulated Aminopeptidase Receptor* und Angiotensin-(1-7) über einen Mas-Rezeptor womöglich an komplexen neurokognitiven Signalkaskaden beteiligt. Eine ähnliche Beobachtung fand sich auch bei einer Studie an hypertensiven Ratten, in der eine vierwöchige Applikation von Angiotensin-(1-7) mit einer antioxidativen Wirkung und geringerer neuronaler Apoptose einherging (Jiang et al., 2013). Abschließend erläutert Kehoe weitere Interaktionen von Angiotensin II: Aktivierung von TNF- α , Beteiligung an proinflammatorischen Prozessen und Assoziation mit einem erniedrigten Acetylcholin-Spiegel.

Somit führen ACE-Hemmer möglicherweise zu einem verringerten proteolytischem A β -Abbau, gleichzeitig steht hierdurch aber auch weniger Angiotensin II zur Verfügung. Dessen weitere Abbauprodukte (Angiotensin IV, Angiotensin (1-7)) stellen wiederum mögliche Liganden in neuronalen Signalkaskaden dar, sodass auch hier neurokognitive Störungen im Zusammenhang mit einer initialen medikamentösen Hemmung des ACE denkbar sind. ARB bieten hingegen eine therapeutische Alternative, bei der das ACE nicht inhibiert wird und Angiotensin II, Angiotensin IV und Angiotensin (1-7) in verschiedenen Signalkaskaden weiterhin zur Verfügung stehen. Entsprechend dieser Hypothese gehen ACE-Hemmer mit einem höheren und ARB mit einem niedrigeren Risiko einher, eine AD zu entwickeln (Kehoe, 2018).

1.9.5.3 β -Adrenozeptor-Antagonisten

Noradrenalin und Adrenalin binden an α - und β -Rezeptoren und lösen in verschiedenen Organen des Körpers Sympathikus-assoziierte Wirkungen aus, wie beispielsweise den Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz, Weitstellung der Pupillen, Tonuserhöhung der Skelettmuskulatur oder eine Erweiterung der Bronchien (Herdegen et al., 2013, S. 76; Speckmann et al., 2019, S. 701–703). Das breite Wirkungsspektrum ist hierbei auf die unterschiedlichen Subtypen der β -Rezeptoren zurückzuführen: So weist die glatte Muskulatur von Bronchien vorwiegend β_2 -Rezeptoren auf. Nach Bindung von Adrenalin an diesen Subtyp wird über eine Signalkaskade zunächst die Myosin-Leichtketten-Kinase gehemmt, was letztlich zu einer Relaxation und Bronchodilatation führt. In Herzmuskelzellen befinden sich hingegen β_1 -Rezeptoren, bei denen Noradrenalin und Adrenalin unter anderem zu einer Phosphorylierung von Calcium-Kanälen führen, wodurch schließlich eine erhöhte Kontraktilität erzielt wird. Gleichzeitig bindet das durch Rezeptoraktivierung vermehrt anfallende zyklische AMP im primären Schrittmacherzentrum des Herzens an sog. *hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channels*, sodass die Spontandepolarisation gesteigert und schließlich auch die Herzfrequenz erhöht wird (Speckmann et al., 2019, S. 702). Durch den erhöhten Puls und die verstärkte Kontraktilität der Herzmuskelzellen steigt schließlich auch der Blutdruck an.

β -Adrenozeptor-Antagonisten (auch β -Blocker, kurz BB) wirken blutdrucksenkend, indem sie β_1 -Rezeptoren in Herzmuskelzellen blockieren. Hierdurch wird die Herzfrequenz, die

Erregungsüberleitung im Herzgewebe, die Erregbarkeit per se und die Kontraktilität der Herzmuskelfasern reduziert, sodass BB das Herzzeitvolumen erniedrigen und langfristig auch die Ausschüttung von Renin hemmen (Herdegen et al., 2013, S. 110). BB lassen sich anhand ihrer Selektivität für β_1 -Rezeptoren unterteilen und besitzen außerdem unterschiedlich starke lipophile Eigenschaften. Während der unselektive Wirkstoff Propranolol sowohl auf β_1 - als auch auf β_2 -Rezeptoren und hierdurch unter anderem auf die Bronchialmuskulatur wirkt, so interagiert das β_1 -selektive Bisoprolol fast ausschließlich an Herzmuskel- und Schrittmacherzellen (Herdegen et al., 2013, S. 110).

Darüber hinaus liegen Ergebnisse aus Mausmodellen vor, wonach die Gabe des unselektiven BB Propranolol mit einem geringeren hippocampalen $A\beta_{42}$ Spiegel und einer vergleichsweise niedrigeren Tau-Phosphorylierung einherging (Dobarro et al., 2013).

1.9.5.4 Calcium-Kanal-Blocker

Für den Ablauf einer Muskelkontraktion ist ein intrazellulärer Anstieg der Calcium-Konzentration notwendig. Spannungsaktivierte Calcium-Kanäle in der Zellmembran führen hierfür zu einer Freisetzung von Calcium aus einem intrazellulären Speicher, dem sarkoplasmatischen Retikulum. In Zellen der Skelettmuskulatur erfolgt dieser Prozess nach einer Membrandepolarisation direkt durch eine Interaktion zwischen den Calcium-Kanälen und spezifischen Rezeptoren des sarkoplasmatischen Retikulums, den Ryanodinrezeptoren Typ 1. Bei myokardialen Zellen öffnen die spannungsabhängigen Calciumkanäle hingegen nach Zelldepolarisation und aufgrund des hohen Konzentrationsgefälles strömen zunächst Calciumionen in die Zelle ein. Intrazellulär binden diese Ionen dann wiederum an Ryanodinrezeptoren Typ 2, wodurch schließlich der Calciumspeicher aus dem sarkoplasmatischen Retikulum freigesetzt wird. Eine Schlüsselrolle spielt Calcium im Kontraktionszyklus, da es durch Bindung an Troponin C eine Konformationsänderung bewirkt und eine Interaktion zwischen Aktin und Myosin ermöglicht, wodurch die Muskelzelle schließlich kontrahieren kann (Speckmann et al., 2019, S. 182–184). In glatten Muskelzellen, wie sie in Blut- und Lymphgefäßen vorkommen, besitzen Aktin- und Myosinfilamente jedoch eine andere Anordnung, wodurch auch der Kontraktionszyklus unterschiedlich abläuft: Durch spannungsgesteuerte Calciumkanäle strömt bei einer Depolarisation glatter Muskelzellen zunächst Calcium ein und ist unter anderem durch direkte Bindung

an Ryanodinrezeptoren, analog zur elektromechanischen Koppelung in Herzmuskelzellen, an der Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum beteiligt. Anschließend bildet Calcium jedoch einen Komplex mit Calmodulin, dieser aktiviert die Myosin-Leichtketten-Kinase, welche wiederum das Myosin phosphoryliert, wodurch die glatte Muskelzelle schließlich kontrahieren kann (Speckmann et al., 2019, S. 200–203).

In Skelettmuskelzellen wird also unabhängig von der extrazellulären Calcium-Konzentration durch eine Interaktion zwischen Calcium-Kanälen und Ryanodinrezeptoren Typ 1 eine Calcium-Freisetzung des sarkoplasmatischen Retikulums induziert. Für eine Kontraktion in Herzmuskelzellen oder Zellen glatter Muskulatur ist die extrazelluläre Calciumkonzentration und der Calcium-Einstrom in die Zelle jedoch essenziell, um eine Kontraktion zu ermöglichen (Speckmann et al., 2019, S. 398–399).

Hier setzt der Wirkmechanismus von Calcium-Kanal-Blockern (kurz CKB) an: Durch eine Bindung der CKB an eine Untereinheit der spannungsabhängigen Calcium-Kanäle vom L-Typ an Zellmembranen blockieren sie deren Öffnung und verhindern dort einen Calciumeinstrom. Durch die reduzierte Kontraktilität in Herzmuskelzellen und glatter Muskulatur von arteriellen Gefäßen wirken CKB entsprechend vasodilatierend, senken das Herzzeitvolumen und führen zu einer Blutdrucksenkung (Geisslinger et al., 2019, S. 382). CKB werden entsprechend ihrer Struktur in Dihydropyridine (Nifedipin-Typ), Phenylalkylamin-derivate (Verapamil-Typ) und Benzothiazepinderivate (Diltiazem-Typ) unterteilt, wobei sich die beiden letztgenannten Gruppen in ihrer Wirkung ähneln. Dihydropyridine wirken vorwiegend durch eine Vasodilatation peripherer Gefäße, wohingegen Phenylalkylamin-derivate und Benzothiazepinderivate neben der Senkung des peripheren Widerstandes auch direkt am Herzen die Frequenz, die atrioventrikuläre Überleitung und die Kontraktilität reduzieren (Herdegen et al., 2013, S. 113).

Auch für eine Therapie mit CKB bestehen Hinweise auf ein verringertes Demenzrisiko. In einer Übersichtsarbeit von Nimmrich und Eckert (2013) wurde zunächst auf die Pathophysiologie der Exzitotoxizität eingegangen: Eine Überaktivierung von NMDA- und AMPA-Rezeptoren durch Glutamat führt zu einem raschen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Durch einen anhaltend hohen Calciumspiegel werden verschiedene

enzymatische Kaskaden ausgelöst, die wiederum zu einem apoptotischen Zelltod führen können. So wird Exzitotoxizität eine Beteiligung an den Pathomechanismen zahlreicher neurologischer Erkrankungen, wie auch der AD, zugeschrieben. In mehreren *in vitro* Studien führte beispielsweise die Applikation von A β auf neuronale Zellkulturen zu einem Zelluntergang, der mit einem intrazellulären Calciumanstieg assoziiert war. In diesen Zellkulturen konnte eine Anwendung von CKB diesen, durch A β verursachten, intrazellulären Calciumanstieg jedoch verhindern (Ho et al., 2001; Silei et al., 1999). Auch in einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Verabreichung von zwei CKB vom Dihydropyridin-Typ mit reduzierten A β Belastungen in Gehirnen von Mäusen einherging, die ein genetisch erhöhtes AD-Risiko aufwiesen (Paris et al., 2011).

1.9.5.5 Diuretika

Durch eine erhöhte Ausscheidung von Flüssigkeit und Elektrolyten über den Harn reduzieren Diuretika das extrazelluläre Volumen und eignen sich somit zur Therapie von Hypertonie, Herzinsuffizienz oder von Ödemen (Geisslinger et al., 2019, S. 602). Diuretika erreichen im Tubulussystem der Niere eine hohe Konzentration und besitzen je nach Wirkstoffgruppe verschiedene Angriffspunkte. Zunächst lassen sich Diuretika anhand ihrer Wirkstärke in *Low-* und *High-Ceiling* Diuretika einteilen: Während *Low-Ceiling* Diuretika schnell ihre maximale Wirkung erreichen, bewirken *High-Ceiling* Diuretika bei steigender Dosis auch eine weiter zunehmende Natrium-Ausscheidung und erreichen erst vergleichsweise spät ihr Wirkmaximum (Geisslinger et al., 2019, S. 603). Ursächlich für die unterschiedlichen Wirkungen sind ihre Angriffsorte: Während *High-Ceiling* Diuretika im proximalen Tubulus und der Henle-Schleife die Rückresorption von Elektrolyten des noch stark konzentrierten Harns hemmen, wirken *Low-Ceiling* Diuretika hingegen im distalen Tubulus und Sammelrohr, wo ein Großteil der Natriumionen bereits in das Gefäßsystem rückresorbiert wurde und eine pharmakologische Hemmung nur noch in einem begrenzten Maße wirken kann (Geisslinger et al., 2019, S. 603).

Zusätzlich zu der Einteilung in *Low-* und *High-Ceiling* Diuretika, ist eine weitere Zuordnung in folgende Wirkstoffgruppen üblich: Thiazide und Thiazidanaloga, Schleifendiuretika, kaliumsparende Diuretika, Carboanhydrasehemmer, Osmodiuretika und Aquaretika (Geisslinger et al., 2019, S. 602). Da die letzten drei Gruppen bei der Behandlung von

Bluthochdruck nicht zum Einsatz kommen, soll im Folgenden nur auf die drei ersten Gruppen eingegangen werden.

1.9.5.5.1 Thiazide und Thiazidanaloga

Thiazide blockieren als *Low-Ceiling* Diuretika im distalen Tubulus des Nierenparenchyms den $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Kotransporter und führen so zu einer vermehrten Sekretion von Natrium-, Chlorid-, Kalium- und Magnesiumionen über den Harn, wodurch ebenfalls vermehrt Wasser ausgeschieden und das Plasmavolumen reduziert wird (Geisslinger et al., 2019, S. 605–606). Für die pharmakologische Behandlung mit einem Diuretikum bei nierengesunden Patienten wird in der aktuellen Leitlinie ausschließlich die Wirkstoffgruppe der Thiazide und Thiazidanaloga empfohlen (Williams et al., 2018).

1.9.5.5.2 Schleifendiuretika

Schleifendiuretika wirken als *High-Ceiling* Diuretika proximal im aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife und hemmen reversibel den $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kotransporter. Sie verhindern somit die Rückresorption von Natrium- (bis zu 30 % des bereits filtrierte Natriums), Kalium- und Chloridionen (Geisslinger et al., 2019, S. 608). Durch ihre starke Wirkung dienen Schleifendiuretika vor allem der Behandlung von Ödemen. Da diese Wirkstoffgruppe auch bei einer eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate noch wirksam ist, eignet sie sich jedoch auch zur antihypertensiven Therapie bei Menschen mit gestörter Nierenfunktion (Geisslinger et al., 2019, S. 609).

1.9.5.5.3 Kaliumsparende Diuretika

Thiazide und Schleifendiuretika bewirken eine vermehrte Ausscheidung von Natrium-, Kalium- und Chloridionen. Da der Plasmaspiegel von Kalium (ca. 3,5 mmol/l) im Vergleich zu Natrium (ca. 140 mmol/l) deutlich niedriger ist, können bereits relativ geringe Elektrolytverluste zu einer Hypokaliämie führen, wodurch Herzrhythmusstörungen ausgelöst werden können (Herdegen et al., 2013, S. 198). Kaliumsparende Diuretika hingegen führen, neben einer verstärkten Natriumsekretion, zu einer Retention von Kalium- und Magnesiumionen. Man unterscheidet hierbei zwischen Aldosteronrezeptor-Antagonisten (z. B. Spironolacton) und zyklischen Amidin-Derivaten (z. B. Triamteren), die beide am

spätdistalen Tubulus und Sammelrohr wirken und als *Low-Ceiling* Diuretika eine verhältnismäßig geringe diuretische Wirkung besitzen.

Aldosteronrezeptor-Antagonisten hemmen kompetitiv im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr die Bindung von Aldosteron an einen zytoplasmatischen Rezeptor, wodurch angeschlossene Kaskaden entfallen und so unter anderem genregulatorisch der Einbau von bestimmten Natrium- und Kaliumkanälen in die Membran reduziert wird. In diesem Tubulusabschnitt werden Natriumionen eigentlich aus dem Harn rückresorbiert und im Ausgleich Kaliumionen in den Harn sezerniert. Durch Aldosteronrezeptor-Antagonisten wird Natrium in vermehrtem und Kalium in verringertem Maße ausgeschieden (Geisslinger et al., 2019, S. 611).

Zyklische Amidin-Derivate werden nur in Kombinationspräparaten mit Schleifendiuretika oder Thiaziden eingesetzt. Sie blockieren im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr direkt Natriumkanäle und hemmen somit ebenfalls den Transfer von Natrium- und Kaliumionen. Während Aldosteronrezeptor-Antagonisten, wie Spironolacton, kaum zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie eingesetzt werden, kommen zyklische Amid-Derivate in Kombinationspräparaten mit Thiaziden häufiger zum Einsatz, um eine Hypokaliämie zu verhindern oder zu behandeln (Geisslinger et al., 2019, S. 610–612).

1.9.5.5.4 Diuretika und Demenz

Möglicherweise spielen auch Kaliumionen eine wichtige Rolle in der Neuropathologie der AD. So beschrieben Mielke et al. (2006) beispielsweise, dass ein erniedrigtes Serumkalium im mittleren Lebensalter auch mit einem erniedrigten A β -Liquor-Spiegel im hohen Lebensalter einherging. Des Weiteren ließen sich in dem Endothel von hypertensiven Ratten durch eine kaliumreiche Diät weniger Anzeichen von oxidativem Stress nachweisen (Ishimitsu et al., 1996). Darüber hinaus konnten aktuelle Ergebnisse einer weiteren *in vitro* Untersuchung zeigen, dass Thiazid-Diuretika die Bildung von A β hemmen können, wodurch sie sich möglicherweise auch zur Therapie von Amyloid-assoziierten Erkrankungen eignen könnten (Malik et al., 2020). Taubes et al. (2021) stellten das Schleifendiuretikum Bumetanid als einen weiteren Kandidaten vor, der im Sinne eines *drug repurposing*

zur Behandlung einer AD überprüft werden könnte, nachdem in einem Mausmodell geringere A β -Ablagerungen und in einer epidemiologischen Analyse eine geringere AD Prävalenz durch Einnahme von Bumetanid festgestellt wurden.

1.10 Aufgabenstellung der Arbeit und Hypothesen

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, anhand einer hochaltrigen Kohortenstudie (AgeCoDe, vgl. Kap. 2.1) pharmakoepidemiologische Zusammenhänge der bereits vorgestellten Medikamente und der Demenzinzidenz zu untersuchen. Im Folgenden werden die jeweiligen Hypothesen der einzelnen Wirkstoffgruppen vorgestellt.

Aufgrund des langen Beobachtungszeitraums und des hohen Alters der Studienteilnehmer in der AgeCoDe-Studie ermöglicht eine retrospektive Analyse schließlich, unterschiedliche dementielle Verläufe valide zu erfassen und so mögliche Effekte bei hochaltrigen Patienten zu ermitteln. Der Kritik an einigen retrospektiven Studien, dass die verwendeten Testbatterien zur Erfassung kognitiver Einschränkung ungenügend sind (Shepardson et al., 2011), hält die AgeCoDe-Studie mit einer neuropsychologischen Testung durch qualifiziertes Personal und dem langen Beobachtungszeitraum stand.

Indem die von den Patienten eingenommenen Medikamente detailliert erfasst wurden, können Ergebnisse durch Analysen weiterer Untergruppen einer Wirkstoffklasse einen möglichen Erkenntnisgewinn liefern, da beispielsweise Fibrate als eine eigene Variable untersucht werden können.

Hypothese 1: NSAID

Probanden, die NSAID einnehmen, weisen ein geringeres Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln. Zudem soll überprüft werden, ob eine gesonderte Analyse, in der ausschließlich AD und AD-Mischformen als Zielvariablen verwendet werden, ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit NSAID aufweist und ob sich Hinweise darauf ergeben, dass ein möglicher risikomindernder Effekt auf einzelne Untergruppen (Salicylate, Essigsäure-Derivate, Propionsäure-Derivate und Coxibe) zurückzuführen ist.

Hypothese 2: Lipidsenker

Probanden, die Lipidsenker einnehmen, weisen ein geringeres Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln. Zudem soll überprüft werden, ob eine gesonderte Analyse, in der ausschließlich AD und AD-Mischformen als Zielvariablen verwendet werden, ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit Lipidsenkern aufweist und ob sich Hinweise darauf ergeben, dass ein möglicher risikomindernder Effekt auf einzelne Untergruppen (Statine, Fibrate, pflanzliche Lipidsenker, sonstige Lipidsenker) zurückzuführen ist.

Hypothese 3: Antidiabetika

Probanden, die nicht-insulinerge Antidiabetika einnehmen, weisen ein geringeres Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln. Zudem soll überprüft werden, ob eine gesonderte Analyse, in der ausschließlich AD und AD-Mischformen als Zielvariablen verwendet werden, ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit Antidiabetika aufweist und ob sich Hinweise darauf ergeben, dass ein möglicher risikomindernder Effekt auf einzelne Untergruppen (Biguanide, Sulfonylharnstoffe, α -Glukosidasehemmer, Thiazolidindione) zurückzuführen ist.

In einer weiteren Berechnung soll außerdem die Anwendung von Insulin analysiert werden, da sie womöglich mit einem erhöhten Risiko einer Demenzerkrankung einhergeht.

Hypothese 4: Antidepressiva

Probanden, die Antidepressiva einnehmen, weisen ein geringeres Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln. Zudem soll überprüft werden, ob eine gesonderte Analyse, in der ausschließlich AD und AD-Mischformen als Zielvariablen verwendet werden, ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit Antidepressiva aufweist und ob sich Hinweise darauf ergeben, dass ein möglicher risikomindernder Effekt auf einzelne Untergruppen (Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI, pflanzliche Antidepressiva) zurückzuführen ist.

Hypothese 5: Antihypertensiva

Probanden, die Antihypertensiva einnehmen, weisen ein geringeres Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln. Zudem soll überprüft werden, ob eine gesonderte Analyse, in der ausschließlich AD und AD-Mischformen als Zielvariablen verwendet werden, ein unterschiedliches Ansprechen auf eine Therapie mit Antihypertensiva aufweist und ob sich Hinweise darauf ergeben, dass ein möglicher risikomindernder Effekt auf einzelne Untergruppen (ACE-Hemmer, ARB, BB, CKB, Diuretika) zurückzuführen ist.

Aufgrund der Hinweise eines möglichen inversen Effektes von Bluthochdruck auf das Demenzrisiko bei hochaltrigen Menschen soll auch Hypertonie als ein eigenständiger Risikofaktor analysiert werden, da das hohe Durchschnittsalter der AgeCoDe-Studie die Möglichkeit bietet, dies zu überprüfen.

2. Material und Methoden

2.1 AgeCoDe

Grundlage dieser Arbeit stellen Daten der prospektiven *German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients* (kurz AgeCoDe) dar. Die erforderliche Datenerfreigabe für die Erstellung dieser Arbeit wurde durch das AgeCoDe Steering Committee bewilligt. Anhand der Daten der AgeCoDe-Studie sollen verschiedene Faktoren dahingehend analysiert werden, ob und inwiefern sie die Entstehung und den Verlauf einer Demenzerkrankung modifizieren. Mit neuen Fragestellungen bezüglich der Versorgung älterer Patienten von hausärztlichen Praxen wurde die Studie ab 2014 unter dem Namen *Bedarf, Inanspruchnahme von Versorgungsleistungen, direkte Kosten und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei hochaltrigen Hausarztpatienten (85+)* (kurz AgeQualiDe) weiter fortgeführt. Die AgeCoDe-Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, bis 2007 durch das Kompetenznetz Demenzen und anschließend durch das Kompetenznetz Degenerative Demenzen gefördert.

Die Rekrutierung von Teilnehmern der AgeCoDe-Studie begann am 1. Januar 2003 in sechs Studien-Zentren in Bonn, Düsseldorf, Hamburg, Leipzig, Mannheim und München. Mit 19 bis 29 Hausärzten pro Zentrum nahmen insgesamt 138 allgemeinmedizinische Praxen an der Studie teil, wodurch schließlich ein Auswahlrahmen mit 22.701 Patienten als mögliche Teilnehmer generiert wurde.

Als Einschlussbedingungen für die Studie galten ein Mindestalter von 75 Jahren, keine vorliegende Demenz bei Studienbeginn (aus Sicht des Hausarztes) und mindestens eine Vorstellung in der allgemeinmedizinischen Praxis innerhalb des vorherigen Jahres. Als Ausschlusskriterien galten: Taubheit oder Blindheit; Wohnsitz in einer Pflegeeinrichtung; schwere Erkrankungen, die aus Sicht der Hausärzte mit einer Lebenserwartung von unter drei Monaten einhergingen; Erreichbarkeit des Patienten nur durch Hausbesuche; mangelnde Deutschkenntnisse; keine Einwilligungsfähigkeit oder dass die Teilnehmer keine regulären Patienten der entsprechenden Praxen waren. Nach Selektion anhand dieser Kriterien waren 10.850 Patienten für die Studie geeignet, wovon zunächst 6.619 Patienten zufällig ausgewählt und kontaktiert wurden. Von dieser Gruppe konnten wiederum 1.517 Patienten nicht erreicht werden und weitere 1.775 lehnten eine Teilnahme an der Studie

ab, sodass schließlich 3.327 Patienten an der AgeCoDe-Studie teilnahmen. Von den Probanden der Baseline Untersuchung (kurz BL-Untersuchung) wurden zudem 110 Patienten für die Analysen dieser Arbeit ausgeschlossen, da sie die Einschlussbedingungen nicht erfüllten (Feststellung einer bereits vorliegenden Demenz (n = 70); Alter < 75 Jahre (n = 40)), sodass Daten von insgesamt 3.217 Probanden der BL-Untersuchung in die Berechnungen eingeschlossen wurden. In den durchgeführten Analysen hinsichtlich des Demenz- und AD-Risikos wurden aufgrund fehlender Angaben verschiedener Variablen weitere Fälle ausgeschlossen, die in Abb. 1 dargestellt werden.

Die Datenerhebung erfolgte durch persönliche Interviews der Teilnehmer mit Psychologen oder Ärzten, die durch regelmäßige FU nach jeweils ca. anderthalb Jahren ergänzt wurden. Falls Teilnehmer an einer der FU nicht teilnehmen konnten oder im Laufe der Studie verstarben, wurden Informationen von zuvor angegebenen Angehörigen eingeholt. Nach der FU 6 wurde die AgeCoDe-Studie zwischen 2014 und 2015 als AgeQualiDe-Studie fortgesetzt und um drei weitere Untersuchungen im Abstand von ca. 10 Monaten ergänzt. An der FU 7 nahmen noch 847 Patienten an dem persönlichen Interview teil und nach der FU 9 mit 626 befragten Patienten wurde die Studie 2016 schließlich beendet. Die Auswertung in dieser Arbeit erfolgt anhand der erhobenen Daten, die bis zu der FU 9 erfasst wurden. Dadurch ergibt sich ein Beobachtungszeitraum von knapp 13 Jahren.

Sowohl die AgeCoDe- als auch die AgeQualiDe-Studie erfolgten nach Zustimmung der Ethikkommissionen aller sechs Studienstandorte (Ethik Kommission der Universität Bonn: 050/02 und 174/02 for E 3.2 und 258/07), Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung aller Studienteilnehmer und unter Beachtung ethischer Grundsätze entsprechend der revidierten Deklaration von Helsinki (The World Medical Association, 1983).

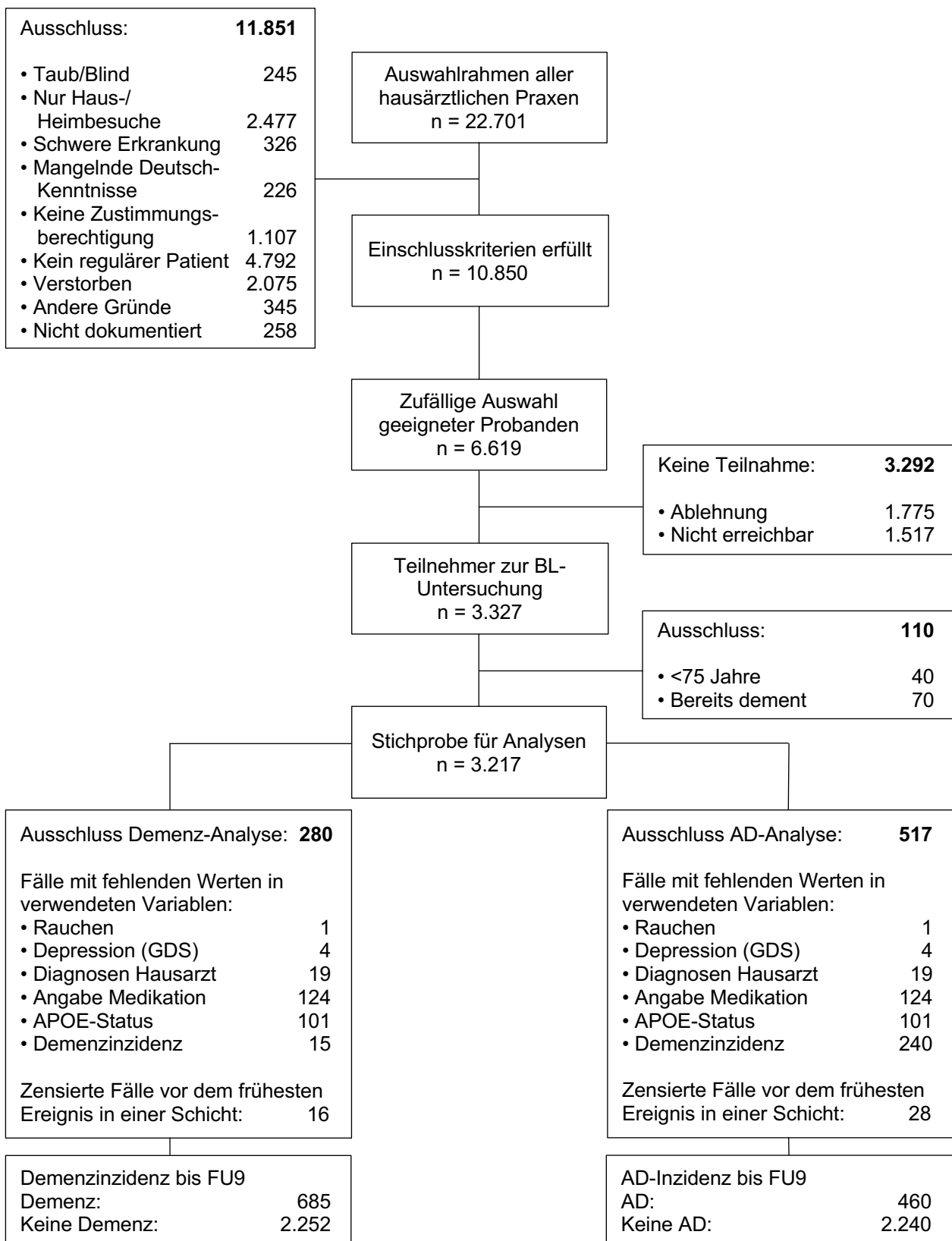


Abb. 1: Flowchart modifiziert nach Luck et al. (2010)

2.2 Variablen

Im Folgenden soll ein Überblick über die Datenerhebung und die entsprechenden Variablen erfolgen, die im Rahmen dieser Arbeit genutzt wurden. Neben der Kodierung der eingenommenen Medikationen werden die Demenzdiagnostik innerhalb der AgeCoDe-Studie, weitere Komorbiditäten und Risikofaktoren erläutert.

2.2.1 Medikamente

Im Rahmen der BL-Untersuchung wurde die Medikation der Probanden durch folgende Frage erfasst: „Ich möchte mir nun die Packungen Ihrer aktuellen Medikamente anschauen. Zeigen Sie mir bitte alle Medikamente, die Sie in den letzten 4 Wochen regelmäßig oder bei Bedarf zu sich genommen haben.“ Im Gegensatz zu Datensätzen, die von Krankenversicherungen generiert werden, bietet diese Abfrage den Vorteil, die tatsächlich eingenommene Medikation und zusätzlich freiverkäufliche Medikamente zu erfassen, die nicht von den Krankenkassen berücksichtigt werden können. Zunächst wurden nur die Eigennamen der Präparate erfasst und anschließend den Wirkstoffen die jeweiligen Kodierungen der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (kurz ATC-Codes) zugeordnet (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2021). Ab der FU 3 änderte sich diese Abfrage insofern, dass zunächst die Pharmazentralnummer notiert wurde, der zugehörige ATC-Code ergänzt und nun auch die Dosierung miterfasst wurde. Die BL-Untersuchung liefert folglich keine Angaben zu Dosierungen. Zusätzlich führten uneindeutige Angaben hinsichtlich der eingenommenen Medikamente teilweise zu einer Zuordnung von mehreren ATC-Codes. Die Angabe eines Probanden, das Medikament „Insulin“ einzunehmen führte beispielsweise zu einer Zuordnung verschiedener ATC-Codes, sodass nicht weiter zwischen lang- und kurzwirksamen Insulinen differenziert werden konnte. Aufgrund der größten Fallzahl wurde jedoch der Datensatz der BL-Untersuchung für die Analyse verwendet und entsprechende Medikationen anhand der ATC-Klassifikation binär in *Einnahme / Keine Einnahme* kodiert. Fehlende Angaben des BL-Datensatzes hinsichtlich einer regelmäßigen oder intermittierenden Einnahme stellen eine wesentliche Einschränkung der Analysen von NSAID dar, da diese als Bedarfsmedikation häufig unregelmäßige Einnahmemuster aufweisen. Hingegen werden antihypertensive, antidiabetische und lipidsenkende Medikamente bei hochaltrigen Patienten meist chronisch und in regelmäßigen Abständen eingenommen, wodurch dieser Einschränkung der

BL-Daten begegnet werden kann. Sofern eine analgetische oder schlaffördernde Indikation besteht, gilt dies auch für den Einsatz von Antidepressiva. In einer zusätzlichen Analyse wurde ebenfalls untersucht, wie viele der Medikamente des BL-Datensatzes kontinuierlich eingenommen wurden (s. Tab. 4). Für die Analysen verschiedener Untergruppen wurden schließlich nur solche Gruppen verwendet, die ≥ 20 Einnahmen aufwiesen.

2.2.2 Demenz

Die Diagnose einer Demenz wurde klinisch mithilfe des SIDAM (Zaudig und Hiller, 1996) (vgl. Kap. 1.5) erfasst bzw. gestellt. Die NPT erfolgte sowohl bei der BL-Untersuchung als auch bei den FU. Bei Hinweisen auf ein Demenzsyndrom wurden die Fälle von neurologischen Experten bewertet und gegebenenfalls anhand der zugrunde liegenden Informationen (Vorerkrankungen, vaskuläre Pathologien, Symptomatik) einer Ätiologie zugeordnet. Falls Patienten an den FU nicht weiter teilnahmen, wurde versucht Angehörige und die behandelnden Hausärzte zu kontaktieren und erfragt, ob sich fremdanamnestisch Hinweise auf eine Demenzentwicklung zeigten, die entsprechend mitberücksichtigt wurden. Demenzen aufgrund einer Alzheimererkrankung wurden in der AgeCoDe-Studie anhand der DSM-IV Kriterien (American Psychiatric Association, 1994, 2003) diagnostiziert, vaskuläre Demenzen entsprechend den sog. NINDS-AIREN Kriterien (Román et al., 1993), wobei unklare Befunde durch drei neurologische Experten überprüft wurden. Demenzfälle aufgrund einer Alzheimererkrankung und AD-Mischformen wurden so in einer Variable zusammengefasst. Diagnosen einer vaskulären Demenz wurde ebenfalls eine entsprechende Variable zugeordnet und weitere spezifische Ätiologien wurden in einer zusätzlichen Variable erfasst. Außerdem wurden sämtliche Demenzsyndrome, unabhängig ihrer vermuteten Ätiologie, als Obergruppe in einer weiteren Variable zusammengefasst. Im Rahmen dieser Arbeit werden Demenzfälle (Obergruppe) und AD/AD-Mischformen berücksichtigt, da andere ätiologisch zugeordnete Demenzfälle aufgrund geringer Fallzahlen nicht reliabel beurteilt werden konnten.

2.2.3 Komorbiditäten

Die an der Studie teilnehmenden Hausärzte füllten für jeden der von ihnen betreuten Patienten zusätzlich einen Fragebogen aus, worin der Gesundheitszustand und vorliegende Erkrankungen dokumentiert wurden. So wurde durch Abfrage des Hausarztes überprüft,

ob die Probanden an einer Alkoholabhängigkeit, arteriellen Hypertonie, Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Lebererkrankungen, Niereninsuffizienz oder peripheren arteriellen Verschlusskrankheit erkrankt waren und ob sie einen Herzinfarkt, eine transitorische ischämische Attacke oder einen Schlaganfall erlitten hatten. Erst ab der FU 3 erfolgte eine Blutdruckmessung der Probanden, sodass aufgrund der größeren Fallzahl nur die zur Baseline erhobene Angabe des Hausarztes zum Vorliegen einer Hypertonie für die Analyse genutzt werden konnte.

Depressive Symptome wurden durch die Kurzversion der *Geriatric Depression Scale* (kurz GDS-15) erfragt, die speziell für ältere - und auch leicht bis mittelschwer demente - Probanden konzipiert wurde (Sheikh und Yesavage, 1986). Anhand 15 geschlossener Entscheidungsfragen werden hierbei vorwiegend psychiatrische Beschwerden erfasst, da somatische Symptome, neben einer Depression, auch mit dem hohen Alter assoziiert sein können (Conradsson et al., 2013). Nach Erstellung eines Summenscores anhand der bejahten Fragen, wurde entsprechend den Empfehlungen von Schreiner et al. (2003) ein Cut-off Wert von ≥ 6 gewählt, der auf das Vorliegen einer Depression hinweist.

2.2.4 Risikofaktoren

Durch ergänzende Fragebögen wurden die Probanden zu weiteren Risikofaktoren wie Schädel-Hirn-Traumata in der Vergangenheit oder dem aktuellen Rauchverhalten befragt. Der Bildungsstand wurde entsprechend der CASMIN-Klassifikation (König et al., 1987) drei Bildungsgraden zugeordnet, wobei Gruppe 3 Personen mit einem Fach- oder Hochschulabschluss umfasst, Personen mit mittlerer Reife oder einem Abitur Gruppe 2 zugeordnet werden und Gruppe 1 Personen ohne Schulabschluss oder mit einem Hauptschulabschluss einschließt. Zusätzlich ist eine Untergliederung anhand beruflicher Abschlüsse möglich, jedoch werden im Rahmen dieser Arbeit ausschließlich die drei Obergruppen verwendet. Von zwölf modifizierbaren Risikofaktoren einer Demenz aus dem Bericht der *Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care* (Livingston et al., 2020) wurden acht dieser Risikofaktoren im Rahmen der BL-Untersuchung abgefragt und konnten somit in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden: übermäßiger Alkoholkonsum, Kopfverletzungen, niedriger Bildungsstand, Hypertonie, eingeschränkte Hör-

fähigkeit, Rauchen, Depression und Diabetes mellitus. Die übrigen modifizierbaren Risikofaktoren (Bewegungsmangel, Luftverschmutzung, mangelnde soziale Kontakte und Übergewicht) wurden nicht oder erst in späteren Untersuchungen erhoben und aufgrund geringerer Fallzahlen der FU in den Analysen nicht miteingeschlossen.

Außerdem wurden für genetische Analysen bei dem Großteil der Probanden ($n = 3096$) Blutproben entnommen, wodurch der APOE $\epsilon 4$ Status, als ein genetischer Risikofaktor der AD (Saunders et al., 1993), berücksichtigt werden konnte. Zuletzt wurden die hausärztlichen Diagnosen Insult-, oder transitorische ischämische Attacke in der Vorgeschichte und periphere arterielle Verschlusskrankheit als weitere Risikofaktoren, vor allem für vaskuläre Demenzen, berücksichtigt (Emdin et al., 2015; Pendlebury und Rothwell, 2019). Zusätzlich wurden die hausärztlichen Diagnosen Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie als weitere Risikofaktoren in die Analysen aufgenommen, da eine Hypercholesterinämie sowohl mit einer AD-Risikoerhöhung einhergeht (Pappolla et al., 2003), diese Diagnosen gleichzeitig aber auch einen Surrogatparameter für den Risikofaktor Übergewicht (Livingston et al., 2020) darstellen.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung dieser Arbeit wurde mithilfe des Programms IBM SPSS Statistics (Version 25) durchgeführt. Das Demenzrisiko, in Abhängigkeit verschiedener Medikationen und unter Berücksichtigung weiterer Kovariaten, wurde im Wesentlichen anhand von Cox-Regressionsanalysen berechnet (Cox, 1972). Durch eine multivariable statistische Analyse lassen die jeweiligen Hazard Ratios (kurz HR) eine Abschätzung möglicher Einwirkungen durch verschiedene Variablen auf die Überlebenszeit zu (Zwiener et al., 2011), wobei im Rahmen dieser Arbeit die Zeit bis zu einer Demenzentwicklung analysiert wurde. Da eine Cox-Regression auch bei zensierten Zeiten möglich ist, konnten ebenfalls Fälle berücksichtigt werden, die kein Ereignis (inzidente Demenz) in dem Beobachtungszeitraum der AgeCoDe-Studie aufwiesen (Weiß, 2019, S. 194). Demenzfälle zeigen häufig einen progressiven Verlauf ohne plötzlichen Beginn. Aufgrund dessen weist die genaue Terminierung ihres Auftretens, im Vergleich zu Todesfällen, Schwierigkeiten auf. Zur Adressierung dieses Problems wurde durch das biometrische Zentrum in Hanno-

ver eine Zielvariable erstellt, welche das Auftreten einer Demenz als den Zeitpunkt definiert, der in der Mitte des Intervalls zwischen der letzten demenzfreien Untersuchung und derjenigen Untersuchung, in der eine Demenzdiagnose erfolgte, liegt. Neben der Dauer bis zu dem Auftreten von Demenzfällen, unabhängig ihrer ätiologischen Zuordnung, werden in dieser Arbeit aufgrund der Fallzahlen nur die Dauer bis zu einer Demenz, unabhängig der vermuteten Ätiologie und die Dauer bis zu einer AD als separate Zielvariable analysiert.

Als zentrale Schätzfaktoren der Variablen werden HRs angegeben, welche als das Verhältnis von zwei Hazard Rates definiert werden. Diese stellen wiederum „eine Ereignisrate pro Zeiteinheit“ (Freund et al., 2015, S. 160) dar. Die Hazard Rate beschreibt folglich die Wahrscheinlichkeit, dass innerhalb eines definierten Zeitintervalls ein Ereignis eintritt und wird durch die Hazard Funktion beschrieben (Ziegler et al., 2007):

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_m X_m)}$$

(h: Hazard Rate; $h_0(t)$: Baseline Hazard Rate, Hazard des Ereignisses innerhalb der Zeit (t), sofern alle Einflussvariablen null betragen; X_1 - X_m : Werte der Einflussvariablen; β_1 - β_m : Regressionskoeffizienten der Einflussvariablen).

Unter der Annahme, dass das Verhältnis der Hazard Raten von zwei Subgruppen über die Zeit konstant verläuft, ergibt sich durch den Quotienten dieser Hazard Raten schließlich das HR (Weiß, 2019, S. 194; Ziegler et al., 2007). Im Rahmen der Cox Regression werden für die zu überprüfenden Einflussvariablen HRs angegeben, wobei ein $HR < 1$ mit einem erniedrigten Risiko des definierten Ereignisses (hier Demenzzinzidenz) einhergeht, während ein $HR > 1$ das Risiko erhöht. Ein HR von 2,3 weist beispielsweise gegenüber der Referenzgruppe ein um 130 % erhöhtes Risiko auf, dass das definierte Ereignis eintritt (Zwiener et al., 2011). In dem Ergebnisteil dieser Arbeit wird zudem das 95 % KI und der p-Wert angegeben, wobei das Signifikanzniveau im Vorfeld der Analyse auf 5 % festgelegt wurde.

2.3.1 Adjustierung

Die Adjustierung der Variablen erfolgte in mehreren Blöcken. Nachdem die Medikamentengruppen zunächst unadjustiert analysiert wurden (Block 1), folgte der Einschluss solcher Diagnosen in die Regressionsanalyse, die eine Indikation der jeweiligen Medikamente darstellen und somit die Einnahmewahrscheinlichkeit beeinflussen, gleichzeitig aber auch einen Einfluss auf das Demenzrisiko aufweisen (Block 2). Durch ihren Einfluss auf die Ziel- und Einflussvariable stellen diese Indikationen Confounder dar (Weiß, 2019, S. 216). Anschließend wurden Alter, Bildung und Geschlecht als demographische Kovariaten eingeschlossen, weil sie ebenfalls das Demenzrisiko beeinflussen (Block 3). Hierbei wurde eine niedrige Bildungsgruppe nach der CASMIN-Klassifikation (König et al., 1987) als Referenzgruppe genutzt. Im Weiteren erfolgte der Einschluss von hausärztlichen Diagnosen, die sowohl Kontraindikationen bestimmter Medikationen darstellen als auch einen Einfluss auf das Demenzrisiko aufweisen (Block 4). So wird beispielsweise für viele Medikamente eine Nieren- oder Leberinsuffizienz als Kontraindikation angegeben. Solche Erkrankungen beeinflussen einerseits die Wahrscheinlichkeit, ein bestimmtes Präparat einzunehmen, gehen jedoch auch mit einer verkürzten Lebenserwartung einher und können folglich ebenfalls das Demenzrisiko verzerren. Die in dieser Arbeit getroffene Auswahl erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da häufig nur die hausärztlichen Diagnosen der BL-Untersuchung zur Verfügung standen. Letztlich wurden weitere Risikofaktoren einer Demenzerkrankung (vgl. Kap. 2.2.4) als weitere Kovariaten in der Analyse berücksichtigt (Block 5).

Entsprechend der Hypothesen wurde anhand weiterer Cox-Regressionen geprüft, ob neben den Medikamentenobergruppen, welche jeweils mehrere Medikamentenuntergruppen in einer einzigen Variablen umfassen (vgl. Kap. 2.2.1), auch einzelne Medikamentenuntergruppen mit einem veränderten Demenzrisiko assoziiert waren.

Block 1:				
unadjustiert				
Block 2:				
NSAID (entfällt)	Lipidsenker Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK, Insult, Myokardinfarkt	Antidiabetika Diabetes mellitus	Antidepressiva GDS-Wert ≥ 6	Antihypertensiva Hypertonie, KHK, Myokardinfarkt
Block 3:				
Alter, Bildung, Geschlecht				
Block 4:				
NSAID Leber- und Nierenfunktionsstörungen	Lipidsenker Leber- und Nierenfunktionsstörungen	Antidiabetika Leber- und Nierenfunktionsstörungen, pAVK, KHK, Herzinfarkt	Antidepressiva Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Herzrhythmusstörungen	Antihypertensiva Leberfunktionsstörungen
Block 5:				
Übermäßiger Alkoholkonsum, Kopfverletzungen, niedriger Bildungsstand, Hypertonie, eingeschränkte Hörfähigkeit, Rauchen, Depression, Diabetes mellitus, APOE $\epsilon 4$ Träger, TIA, Insult, pAVK, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie (Sofern Variablen nicht bereits in Block 2 oder 4 verwendet wurden)				

Abb. 2: Adjustierungsschritte

2.3.2 Zielgrößen

Zunächst wurden Analysen durchgeführt, in denen die Zeit bis zum Auftreten einer Demenz, unabhängig der vermuteten Ätiologie, als Zielgröße berücksichtigt wurden. Anschließend wurde in weiteren Cox-Regressionen mit AD als Zielgröße getestet, ob ein möglicher Effekt vorwiegend auf Probanden mit vermuteter AD-Pathologie zurückgeführt werden kann.

Darüber hinaus wurde für die Überprüfung von Hypothese 5 eine weitere Cox-Regression erstellt, in der Bluthochdruck, im Vergleich zu den vorherigen Cox-Regressionen, als ein eigener Risikofaktor anstatt als Kovariate untersucht wurde. Auch hierbei erfolgten mehrere Analysen, in denen sowohl unspezifische Demenz- als auch AD-Fälle als Zielvariablen genutzt wurden. Für diese Berechnungen wurden sowohl die hausärztliche Diagnose einer Hypertonie im Rahmen der BL-Untersuchung als auch eine Eingruppierung entsprechend den gemessenen Blutdruckwerten in der FU 3 als unabhängige Variablen genutzt. Anschließend wurde ein Interaktionsterm in die Cox-Regression mit aufgenommen, wodurch eine Mediation zwischen Alter und Bluthochdruck untersucht werden sollte. Sofern für diesen Interaktionsterm signifikante Ergebnisse vorliegen, ist der Haupteffekt durch Bluthochdruck selbst obsolet, „weil das Berechnungsmodell für die Haupteffekte dann nicht mehr zutrifft“ (Janssen und Laatz, 2017, S. 365). Zudem wurde in dem Interaktionsterm für eine bessere Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine neue, sog. *mean centred variable* für das Alter erstellt, in der das durchschnittliche Alter der BL-Untersuchung (ca. 80 Jahre) von dem jeweiligen Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung subtrahiert wurde (Hayes, 2013, S. 289).

2.3.3 Zusätzliche Analysen

Neben den Analysen der Obergruppe Antihypertensiva und der einzelnen antihypertensiven Wirkstoffgruppen wurde außerdem untersucht, ob eine Senkung des Demenzrisikos zusätzlich auf bestimmte Untergruppen der Wirkstoffklassen zurückgeführt werden kann. Entsprechend den Ergebnissen von Hussain et al. (2018), in denen gezeigt werden konnte, dass primär CKB vom Dihydropyridin-Typ ein geringeres Demenzrisiko aufwiesen, wurden die CKB entsprechend in Dihydropyridine („CKB gefäßwirksam“) und alle weiteren CKB-Medikamente unterteilt, die in der AgeCoDe-Studie eingenommenen wurden. Hinsichtlich der Einnahme von Diuretika liegen Ergebnisse von Chuang et al. (2014) vor, wonach Kaliumsparende- und Thiazid-Diuretika mit dem niedrigsten Demenzrisiko assoziiert waren. Da beide Untergruppen häufig kombiniert verabreicht werden, erfolgte eine Stratifizierung der Diuretika in Kaliumsparende- und Thiaziddiuretika als eine Variable und alle sonstigen Diuretika als Vergleichsgruppe. Während ACE-Hemmer und ARB, als zwei Wirkstoffgruppen mit Wirkung auf das RAAS (vgl. Kap. 2.5.1.1), aufgrund ihres unterschiedlichen Wirkmechanismus bereits zu Beginn der Analysen getrennt betrachtet

wurden, wurden BB explorativ anhand ihrer β_1 -Selektivität (vgl. Kap. 2.5.1.2) in selektive BB, nicht selektive BB und sonstige BB (verschiedene Kombinationspräparate) unterteilt. Auf eine weitere Unterteilung der Gruppe „Andere Antihypertensiva (C02)“ wurde aufgrund geringer Einnahmequoten verzichtet (s. Abb. 2). Anschließend wurden mittels Cox-Regressionen sowohl das Risiko einer unspezifischen Demenz als auch das AD-Risiko berechnet.

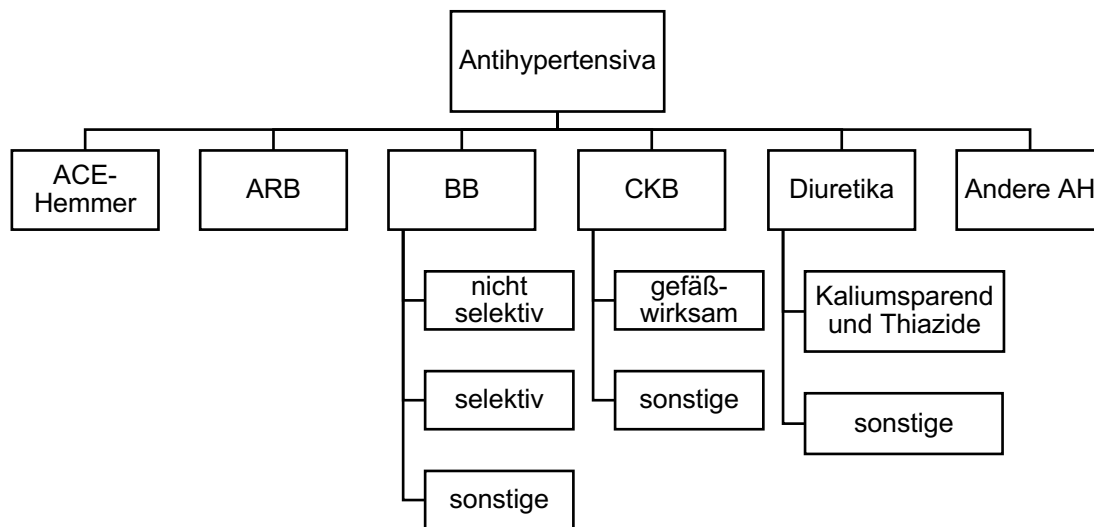


Abb. 3: Übersicht: Untergruppen der Antihypertensiva

Nachdem BB und CKB in den Berechnungen für Hypothese 5 mit einem erniedrigten Demenzrisiko assoziiert waren, wurde *a posteriori* anhand einer logistischen Regression zusätzlich untersucht, ob die Einnahme dieser Präparate auch eine besonders effiziente Blutdruckeinstellung bewirkt. Hierfür wurden in dieser Arbeit ausgehend von den gemessenen Blutdruckwerten der dritten FU zwei weitere Variablen erstellt, die anhand systolischer (≥ 140 mmHg) oder diastolischer (≥ 90 mmHg) Cut-off Werte angeben, ob normo- oder hypertensive Werte gemessen wurden. Anschließend wurde überprüft, inwieweit die Einnahme der verschiedenen antihypertensiven Untergruppen (ACE-Hemmer, ARB, BB, CKB, Diuretika und sonstige AH), den Blutdruck der FU 3 beeinflusste, da ein geringeres Demenzrisiko möglicherweise durch eine optimierte Blutdruckeinstellung entstehen könnte. Statistisch wurde hierfür eine multivariable logistische Regression durchgeführt, in der die Einnahme der einzelnen Medikamente sowohl zur BL-Untersuchung als auch

zur FU 3 als jeweils einzelne Einflussvariablen sowie die binär kodierten Blutdruckwerte der FU 3 als Zielvariablen genutzt wurden. Im Ergebnisteil werden entsprechende Odds Ratios (kurz OR) angegeben, „die häufig als Annäherung für das relative Risiko verwendet werden“ (Weiß, 2019, S. 190). Werte > 1 gehen mit einem erhöhten Risiko einher, sodass Medikamente, die den Blutdruck besonders effizient einstellen, Werte < 1 aufweisen sollten (Weiß, 2019, S. 231). Für diese Analyse wurden nur solche Fälle verwendet, die bei der BL-Untersuchung die hausärztliche Diagnose Hypertonie und somit auch eine Indikation für die Einnahme von Antihypertensiva aufwiesen. Hierbei muss jedoch betont werden, dass die Ergebnisse einen Effekt nur annähernd abbilden können, da der Beobachtungszeitraum zwischen der BL-Untersuchung und der der FU 3 von 3-4 Jahren relativ kurz ist und die Einnahmedauer der Medikamente in der Zeit vor der Studie nicht berücksichtigt wurde. Neben der Angabe des ORs, der Signifikanz und der 95 % KI werden hierfür die Signifikanzwerte der jeweils durchgeführten *Likelihood-Quotient-Chi-Quadrat-Tests* angegeben, wobei ein p-Wert $< 0,05$ dafür spricht, dass das gewählte Modell im Vergleich zu einem Null-Modell besser geeignet ist (IBM 2021). Im Vergleich zu dem Bestimmtheitsmaß R^2 werden aufgrund der binären Zielgröße in logistischen Regressionen sogenannte Pseudo-R-Quadrate nach Cox und Snell und nach Nagelkerke mitangegeben, welche üblicherweise als Maß für die Modellgüte herangezogen werden. Werte zwischen 0,2 und 0,4 weisen dabei auf ein akzeptables und Werte $> 0,4$ auf ein gutes Modelfit hin (Janssen und Laatz, 2017, S. 480).

Für einen ergänzenden Vergleich zwischen einzelnen Stoffgruppen und den weiteren antihypertensiven Medikamentenuntergruppen wurden zusätzliche Variablen erstellt, in denen sämtliche Antihypertensiva, mit Ausnahme der jeweils zu untersuchenden Gruppe, zusammengefasst wurden. In weiteren Cox-Regressionen konnten somit beispielsweise die Gruppe CKB mit der Obergruppe „Antihypertensiva exklusive CKB“ verglichen werden.

2.3.4 Stratifizierung

Zudem wurden im Rahmen dieser Arbeit bei Medikamentengruppen, die hinsichtlich des Demenzrisikos ein signifikant erniedrigtes HR aufwiesen, weiter stratifizierte Analysen durchgeführt. So erfolgten weitere Cox Regressionen, in denen die Probanden zunächst

anhand des APOE ϵ 4 Allel-Status unterteilt wurden. Hierdurch sollte überprüft werden, ob ein protektiver Effekt insbesondere bei APOE ϵ 4 Allel-Trägern zu beobachten ist, die ein erhöhtes AD Risiko aufweisen (Saunders et al., 1993). Anschließend wurde durch eine weitere Analyse überprüft, ob ein stadienabhängiger Effekt vorliegt, indem Studienteilnehmer binär nach dem Vorliegen einer MCI aufgeteilt wurden und eine weitere stratifizierte Analyse durchgeführt wurde. Es folgte eine weitere Analyse mit einem Interaktionsterm, der eine Mediation zwischen MCI oder dem APOE-Status und der Einnahme von Antihypertensiva untersuchte.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Zunächst sollen Ergebnisse demographischer Daten, Häufigkeiten neuauftretener Demenzfälle bis zur FU 9 und eine Übersicht der eingenommenen Medikamente zur BL-Untersuchung vorgestellt werden. In Kap. 3.2 werden anschließend die Ergebnisse der jeweiligen Hypothesen vorgestellt.

3.1.1 Demographische Variablen

Nach Ausschluss bereits dementer und unter 75-jähriger Probanden betrug das durchschnittliche Alter in der BL-Untersuchung (n = 3.217) 79,9 Jahre. Der Anteil weiblicher Studienteilnehmer (65,6 %) war beinahe doppelt so hoch, wie der männlicher (34,5 %). Zudem stellte die Gruppe mit einem niedrigen Bildungsgrad den größten Anteil dar.

Tab. 1: Demographische Daten

	BL-Untersuchung
Alter (MW, SD)	79,70 (3,59)
Altersgruppen	
75-79	1.719 (53,4 %)
80-84	1.197 (37,2 %)
≥85	301 (9,4 %)
Geschlecht	
männlich	1.111 (34,5 %)
weiblich	2.106 (65,5 %)
Bildung nach CASMIN	
niedrig	1.991 (61,9 %)
Mittel	883 (27,4 %)
hoch	343 (10,7 %)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

3.1.2 Demenzfälle

Bis zu der letzten Untersuchung (FU 9) wurden insgesamt 748 Demenzsyndrome diagnostiziert, wovon 511 Fälle auf eine AD oder AD-Mischform zurückgeführt wurden. Da einige Probanden im Rahmen der durchgeführten Cox-Regressionen fehlende Werte in den verwendeten Variablen aufwiesen, wurden diese in den Analysen nicht mit aufgenommen, sodass für Berechnungen mit der Zielgröße Demenz nach Ausschluss von 280 Fällen schließlich 685 Demenzfälle berücksichtigt werden konnten. In Analysen, die nur

AD als Outcome untersuchten, wurden nach Ausschluss von 517 Fällen die Daten von 460 Probanden mit AD/AD-Mischformen in die Berechnungen miteinbezogen (s. Abb. 1).

Tab. 2: Demenzfälle

	Unspezifische Demenz	AD/AD-Mischformen
Demenzfälle insgesamt ^{a)}	748	511
Demenzfälle in Analysen ^{b)}	685	460
^{a)} Akkumulierte Daten bis zur letzten FU9-Untersuchung		
^{b)} Nach Ausschluss von Fällen mit fehlenden Werten		

3.1.3 Medikamenteneinnahmen

Da zu Beginn der Untersuchungen durch nachträgliches Ergänzen der ATC-Codes manchen Präparaten teilweise mehrfache Kodierungen zugeordnet wurden, kam es in der Folge zu Überschneidungen der Kodierung, insbesondere bei Insulin-Untergruppen und antihypertensiven Kombinationspräparaten. Um dieses Problem zu adressieren, wurde nur die Obergruppe „A10A Insuline und Analoga“ verwendet (s. Tab. 5). Zusätzlich wurden für die antihypertensiven Obergruppen weitere Variablen erstellt, in denen einerseits reine Stoffgruppen („rein“), andererseits Kombinationspräparate („Kombi“) und schließlich beide Variablen gemeinsam („gesamt“) zusammengefasst wurden, sofern solche Gruppen in der ATC-Klassifikation nicht bereits vorhanden waren. Somit sind in der neu erstellten Variable „Diuretika Kombinationen“ beispielsweise auch Präparate der Gruppe „C07C Beta-Adrenozeptorantagonisten und andere Diuretika“ enthalten, da die initiale Zuordnung nicht immer korrekt erfolgte. Zur besseren Übersicht werden die Obergruppen antihypertensiver Medikamente ergänzend in einer weiteren Tabelle dargestellt (s. Tab. 3).

Darüber hinaus wurde überprüft, wie viele der zur BL-Untersuchung eingenommenen Medikamente regelmäßig über einen längeren Zeitraum eingenommen wurden (s. Tab. 4). Hierfür wurde eine weitere Variable erstellt, die ergänzend zu den Einnahmehäufigkeiten bei den jeweiligen FU anzeigt, wie viele Probanden ein entsprechendes Medikament kontinuierlich seit der BL-Untersuchung einnahmen. Einige Pharmakotherapien wurden jedoch erst im Studienverlauf eingeleitet. Auch wenn diese Patienten ihre Medikamente

durchgehend einnahmen, wurden sie aufgrund der Einstellung zu einem späteren Zeitpunkt in dieser Analyse nicht miterfasst, wodurch der Anteil der kontinuierlich eingenommenen BL-Medikationen im Verlauf stetig abnahm. Um eine entsprechend verzerrte, niedrige Medikationskontinuität durch Studienabbrüche, Todesfälle oder Einstellungen zu einem späteren Zeitpunkt zu vermeiden, wurden hierfür die FU 1 und FU 2 der AgeCoDe-Studie untersucht. Unter den einzelnen Stoffgruppen wurden Antihypertensiva am häufigsten konstant eingenommen.

Tab. 3: Einnahme Antihypertensiva, Obergruppen

	n
Antihypertensiva gesamt ^{a)}	2.403
ACE-Hemmer ^{b)}	1.158
Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker ^{b)}	400
Beta-Adrenozeptorantagonisten (C07)	1.138
Calcium-Kanal-Blocker ^{b)}	760
Diuretika gesamt ^{b)}	1.194
Weitere Antihypertensiva (C02)	148

^{a)} Obergruppe: C02, C03, C07, C08, C09
^{b)} Neu erstellte Variable, worin auch Kombinationspräparate miteingeschlossen sind
n: Einnahme zur BL-Untersuchung (3.092 Angaben zur Medikation, 125 fehlende Werte)

Tab. 4: Kontinuierliche Einnahme von Medikamenten

		BL	FU1	FU2
Lipidsenker	Insgesamt ^{a)}	729	782	709
	Kontinuierlich seit BL ^{b)}		518 (71,06%)	391 (53,64%)
Antihypertensiva	Insgesamt ^{a)}	2403	2121	1906
	Kontinuierlich seit BL ^{b)}		1959 (81,52%)	1646 (68,50%)
Antidiabetika	Insgesamt ^{a)}	390	339	327
	Kontinuierlich seit BL ^{b)}		283 (72,56%)	217 (55,64%)
Antidepressiva	Insgesamt ^{a)}	238	252	223
	Kontinuierlich seit BL ^{b)}		131 (55,04%)	81 (34,03%)
Antiphlogistika	Insgesamt ^{a)}	1310	1158	1096
	Kontinuierlich seit BL ^{b)}		861 (65,73%)	622 (47,48%)

^{a)} Anzahl der Probanden mit jeweiliger Medikation
^{b)} Anzahl der Patienten mit kontinuierlicher Einnahme seit BL (Anteil der BL in Prozent)

Tab. 5: Einnahme Medikamentengruppen (ATC)

ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n
	NSAID^{a)}	1.310				C10A	Lipidsenker	729
M01A	Nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	315	M01B	Antiphlogistika/ Antirheumatika in Kombination	1	C10AA	HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine)	603
M01AA	Butylpyrazolidine	1	N02B	Andere Analgetika und Antipyretika	1.125	C10AB	Fibrate	50
M01AB	Essigsäure-Derivate (inkl. Diclofenac)	188	N02BA	Salicylsäure und Derivate	1.098	C10AC	Gallensäure bindende Mittel	7
M01AC	Oxicame	11	N02BB ^{b)}	Pyrazolone (inkl. Metamizol)	26	C10AD	Nicotinsäure und Derivate	4
M01AE	Propionsäure-Derivate (inkl. Ibuprofen)	72	N02BE ^{b)}	Anilide (inkl. Paracetamol)	11	C10AP	Pflanzliche Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	61
M01AG	Fenamate	0	N02BG ^{b)}	Andere Analgetika und Antipyretika	2	C10AX	Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	40
M01AH	Coxibe	52	N02BH ^{b)}	Homöopathische und anthroposophische Analgetika und Antipyretika	0	C10B	Kombinationspräparate	0
M01AX	Andere nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	8	N02BP ^{b)}	Pflanzliche Analgetika und Antipyretika	0			
<p>^{a)} NSAID: M01A+M01B+N02BA ^{b)} In Analysen nicht berücksichtigt, da keine antiinflammatorische Wirkung beschrieben n: Einnahmen zur BL-Untersuchung (3.092 Angaben zur Medikation, 125 fehlende Werte)</p>								

Tab. 5 (Fortsetzung): Einnahme Medikamentengruppen (ATC)

ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n
A10	Antidiabetika	390				N06A	Antidepressiva	238
A10A	Insuline und Analoga	100	A10BH	DPP-4-Inhibitoren	0	N06AA	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	127
A10B	Antidiabetika exkl. Insuline	321	A10BJ	GLP-1-Rezeptoragonisten	0	N06AB	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	38
A10BA	Biguanide	157	A10BK	SGLT-2-Inhibitoren	0	N06AF	Monoaminoxidasehemmer, nicht-selektiv	0
A10BB	Sulfonylharnstoffe	207	A10BX	Andere Antidiabetika exkl. Insuline	11	N06AG	Monoaminoxidase-A-Hemmer	2
A10BC	Sulfonamide (heterozyklisch)	0	A10X	Andere Antidiabetika	0	N06AH	Homöopathische und anthroposophische Antidepressiva	0
A10BD	Kombinationen oraler Antidiabetika	2	A10XA	Aldosereduktasehemmer	0	N06AP	Pflanzliche Antidepressiva	58
A10BF	α -Glukosidasehemmer	25	A10XH	Homöopathische und anthroposophische Antidiabetika	0	N06AX	Andere Antidepressiva	26
A10BG	Thiazolidindione	16	10XP	Pflanzliche Antidiabetika	0			
n: Einnahmen zur BL-Untersuchung (3.092 Angaben zur Medikation, 125 fehlende Werte)								

Tab. 6: Einnahme Antihypertensiva (ATC)

ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n
C02	Andere Antihypertensiva	148						
C02A	Antiadrenerge Mittel (zentral)	60	C02DB	Hydrazinophthalazin-Derivate	5	C02LB	Methyldopa und DIU	0
C02AA	Rauwolfia-Alkaloide	0	C02DC	Pyrimidin-Derivate	0	C02LC	Imidazolinrezeptor-agonisten mit DIU	0
C02AB	Methyldopa	1	C02DD	Nitroferrocyanid-Derivate	0	C02LE	α -Adrenozeptor-antagonisten und DIU	0
C02AC	Imidazolinrezeptor-agonisten	60	C02DG	Guanidin-Derivate	0	C02LF	Guanidin-Derivate und DIU	0
C02AP	Pflanzliche antiadrenerge Mittel (zentral)	0	C02K	Andere AH	0	C02LG	Hydrazinophthalazin-Derivate und DIU	4
C02B	Antiadrenerge Mittel (Ganglienblocker)	0	C02KA	Alkaloide, exkl. Rauwolfia	0	C02LK	Alkaloide, exkl. Rauwolfia, mit DIU	0
C02BA	Sulfonium-Derivate	0	C02KB	Tyrosinhydroxylasehemmer	0	C02LL	MAO-Hemmer und DIU	0
C02BB	Sekundäre und tertiäre Amine	0	C02KC	MAO-Hemmer	0	C02LN	Serotoninrezeptor-antagonisten und DIU	0
C02BC	Bisquartäre Ammonium-Verbindungen	0	C02KD	Serotoninrezeptor-antagonisten	0	C02LX	Andere AH und DIU	0
C02C	Antiadrenerge Mittel (peripher)	63	C02KH	Homöopath. und anthroposoph. AH	0	C02N	Komb. antihypert. Wirkstoffe Gruppe C02	0
C02CA	α -Adrenozeptor-antagonisten	63	C02KP	Pflanzliche AH	0			
C02CC	Guanidin-Derivate	0	C02KX	AH zur Beh. der pulm. art. Hypertonie	0			
C02D	Mittel mit Wirkung auf art. Gefäßmuskulatur	5	C02L	Andere AH und DIU	24			
C02DA	Thiazid-Derivate	0	C02LA	Rauwolfia-Alkaloide und DIU	20			

AH: Antihypertensiva; **ARB:** Angiotensin-II-Rezeptorblocker; **BB:** Beta-Adrenozeptorantagonisten; **CKB:** Calcium-Kanalblocker; **DIU:** Diuretika
n: Einnahmen zur BL-Untersuchung, (3.092 Angaben zur Medikation, 125 fehlende Werte)

Tab. 6 (Fortsetzung): Einnahme Antihypertensiva (ATC)

ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n
	Diuretika gesamt	1.194				C07	Beta-Adrenozeptor-antagonisten	1.138
	DIU (rein)	575	C03CB	Sulfonamide und Kalium (Kombination)	0	C07A	BB (rein)	1.066
	DIU (Kombination)	698	C03CC	Aryloxyessigsäure-Derivate	0	C07AA	BB nichtselektiv	145
C03A	<i>Low-Ceiling</i> -DIU, Thiazide	172	C03CD	Pyrazolon-Derivate	0	C07AB	BB selektiv	874
C03AA	Thiazide (rein)	172	C03CX	Andere <i>High-Ceiling</i> -DIU	0	C07AG	α - und BB	56
C03AB	Thiazide und Kalium (Kombination)	0	C03D	Kalium sparende Mittel	38		BB (Kombination)	76
C03AH	Thiazide und Psycholeptika (Kombination)	0	C03DA	Aldosteron-antagonisten	38	C07B	BB und Thiazide	48
C03AX	Thiazide und andere Mittel (Kombination)	0	C03DB	Andere Kalium sparende Mittel	0	C07BA	BB nicht selektiv und Thiazide	2
C03B	<i>Low-Ceiling</i> -DIU, exkl. Thiazide	62	C03E	DIU, Kalium sparende Mittel (Kombination)	299	C07BB	BB selektiv und Thiazide	46
C03BA	Sulfonamide, rein	61	C03EA	<i>Low-Ceiling</i> -DIU Kalium sparende Mittel	279	C07BG	α - und BB und Thiazide	0
C03BB	Sulfonamide und Kalium (Kombination)	0	C03EB	<i>High-Ceiling</i> -DIU Kalium sparende DIU	20	C07C	BB und andere DIU	11
C03BC	Quecksilber-haltige DIU	0	C03EC	Aldosteronantagonisten, <i>Low-Ceiling</i> -DIU	0	C07CA	BB nicht selektiv und andere DIU	0
C03BD	Xanthin-Derivate	0	C03ED	Aldosteronantagonisten, <i>High-Ceiling</i> -DIU	0	C07CB	BB selektiv und andere DIU	11
C03BK	Sulfonamide, andere Mittel (Kombination)	0	C03X	Andere DIU	0	C07CG	α - und BB und andere DIU	0
C03BX	Andere <i>Low-Ceiling</i> -DIU	1	C03XA	Vasopressin-antagonisten	0	C07D	BB, Thiazide und andere DIU	1
C03C	<i>High-Ceiling</i> -DIU	343	C03XH	Andere homöopathische DIU	0	C07DA	BB, nicht selektiv, Thiazide, andere DIU	1
C03CA	Sulfonamide (rein)	343	C03XP	Pflanzliche DIU	0	C07DB	BB, selektiv, Thiazide, andere DIU	0

AH: Antihypertensiva; **ARB:** Angiotensin-II-Rezeptorblocker; **BB:** Beta-Adrenozeptorantagonisten; **CKB:** Calcium-Kanalblocker; **DIU:** Diuretika
n: Einnahmen zur BL-Untersuchung, (3.092 Angaben zur Medikation, 125 fehlende Werte)

Tab. 6 (Fortsetzung): Einnahme Antihypertensiva (ATC)

ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n	ATC-Code	Medikamentengruppe	n
	BB (Fortsetzung)		C08	Calcium-Kanal-Blocker	722	C09A	ACE-Hemmer	958
C07E	BB und Vasodilatoren	0		CKB gesamt	760	C09AA	ACE-Hemmer, rein	958
C07EA	BB, nichtselektiv und Vasodilatoren	0		CKB rein	719	C09B	ACE-Hemmer, Kombinationen	218
C07EB	BB, selektiv, und Vasodilatoren	0	C08C	Selektive CKB mit vorwiegender Gefäßwirkung	530	C09BA	ACE-Hemmer und Diuretika	196
C07F	BB, andere Kombinationen	16	C08CA	Dihydropyridin-Derivate	530	C09BB	ACE-Hemmer und Calcium-Kanal-Blocker	22
C07FB	BB und CKB	16	C08CX	Andere selektive CKB mit vorwiegender Gefäßwirkung	0	C09BX	ACE-Hemmer, andere Kombinationen	0
C07FX	BB, andere Kombinationen	0	C08D	Selektive CKB mit vorwiegender Herzwirkung	191		ACE-Hemmer gesamt	1.158
			C08DA	Phenylalkylamin-Derivate	158			
			C08DB	Benzothiazepin-Derivate	33	C09C	Angiotensin-II-Rezeptorblocker	248
			C08E	Nichtselektive CKB	1	C09CA	ARB, rein	248
			C08EA	Phenylalkylamin-Derivate	1	C09D	ARB, Kombinationen	153
			C08EX	Andere nichtselektive CKB	0	C09DA	ARB und Diuretika	153
				CKB Kombinationen	41	C09DB	ARB und Calcium-Kanal-Blocker	0
			C08G	Calcium-Kanal-Blocker und Diuretika	3	C09DX	ARB andere Kombinationen	0
							ARB gesamt	400
						C09XA	Renin-Inhibitoren	0

AH: Antihypertensiva; **ARB:** Angiotensin-II-Rezeptorblocker; **BB:** Beta-Adrenozeptorantagonisten; **CKB:** Calcium-Kanalblocker; **DIU:** Diuretika
n: Einnahmen zur BL-Untersuchung, (3.092 Angaben zur Medikation, 125 fehlende Werte)

3.2 Zusammenhänge häufig eingesetzter Medikamente mit inzidenter Demenz

3.2.1 NSAID

Da Acetylsalicylsäure, im Gegensatz zu Metamizol und Paracetamol, eine antiphlogistische Wirkung zugeschrieben wird (Geisslinger et al., 2019, S. 270–271), umfasst die Obergruppe NSAID innerhalb dieser Analysen sämtliche ATC-Codes der Gruppe M01A, M01B und zusätzlich die Untergruppe *N02BA Salicylsäure und Derivate*. Es folgt eine weitere Analyse einzelner Stoffgruppen, die einen gewählten Cut-off Wert von mind. 20 Probanden mit entsprechender Medikation zur BL-Untersuchung nicht unterschreitet. Die Adjustierungen innerhalb der durchgeführten Cox-Regressionen erfolgten in mehreren Schritten. Indem das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis einerseits eine Indikation für NSAID darstellt, andererseits aber auch das Risiko einer Demenz erhöhen kann (Lin et al., 2018), würde diese Diagnose einen Confounder darstellen, der ursprünglich in Block 2 berücksichtigt werden sollte. Da in der BL-Untersuchung im Rahmen hausärztlicher Diagnosen jedoch nicht standardmäßig nach dem Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis gefragt wurde und weitere kardiovaskuläre Indikationen nur für niedrigdosierte Acetylsalicylsäure gelten, entfiel die Adjustierung für Indikationen als Störfaktoren im zweiten Block. Somit erfolgte direkt die Adjustierung nach Alter, Bildung und Geschlecht (Block 3). Anschließend wurden die Kontraindikationen *Leber- und Nierenfunktionsstörungen* (Geisslinger et al., 2019, S. 265) als Confounder in die Analyse mit aufgenommen (Block 4) und zuletzt erfolgte der Einschluss weiterer Risikofaktoren (Block 5, vgl. Kap. 2.3.1).

In den adjustierten Analysen konnte weder für unspezifische Demenzen noch für AD als Zielvariable, eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Einnahme und der Demenzinzidenz nachgewiesen werden (s. Tab. 7).

Tab. 7: Cox-Regression NSAID

	NSAID (n = 1.310)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,17	1,01-1,36	0,043
Block 2	(entfällt ^a)		
Block 3	1,14	0,98-1,33	0,090
Block 4	1,14	0,98-1,33	0,091
Block 5	1,05	0,90-1,23	0,521
AD			
Block 1	1,07	0,89-1,28	0,494
Block 2	(entfällt ^a)		
Block 3	1,05	0,87-1,26	0,627
Block 4	1,05	0,87-1,27	0,612
Block 5	1,00	0,83-1,22	0,966

^aAdjustierung von Indikationen/Confoundern in Block 2 aufgrund mangelnder Daten nicht möglich
NSAID: M01A+M01B+N02BA; **n:** Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Tab. 8: Cox-Regression NSAID, Untergruppen

Unspez. Demenz	Essigsäurederivate (n = 188)			Propionsäure Derivate (n = 72)			Coxibe (n = 52)			Salicylsäure und Derivate (n = 1.098)		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,12	0,82-1,52	0,480	0,96	0,55-1,66	0,882	1,36	0,80-2,31	0,255	1,13	0,97-1,32	0,122
Block 2	(entfällt ^a)											
Block 3	1,06	0,78-1,44	0,703	0,91	0,52-1,58	0,736	1,34	0,79-2,28	0,279	1,11	0,94-1,30	0,210
Block 4	1,07	0,79-1,46	0,654	0,92	0,53-1,60	0,781	1,26	0,74-2,14	0,397	1,11	0,95-1,30	0,202
Block 5	1,09	0,80-1,49	0,568	0,93	0,53-1,62	0,799	1,29	0,75-2,20	0,356	1,00	0,85-1,17	0,954
AD												
Block 1	1,06	0,73-1,56	0,749	0,95	0,49-1,83	0,870	1,67	0,94-2,96	0,081	1,02	0,84-1,23	0,871
Block 2	(entfällt ^a)											
Block 3	0,99	0,68-1,46	0,970	0,87	0,45-1,69	0,682	1,62	0,91-2,88	0,100	1,01	0,83-1,22	0,953
Block 4	1,00	0,68-1,47	0,980	0,89	0,46-1,73	0,728	1,50	0,84-2,68	0,168	1,01	0,83-1,23	0,907
Block 5	1,01	0,68-1,48	0,973	0,88	0,45-1,71	0,706	1,57	0,87-2,81	0,132	0,95	0,78-1,17	0,647

^a Adjustierung von Indikationen/Confoundern in Block 2 aufgrund mangelnder Daten nicht möglich
n: Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Auch in der Aufteilung verschiedener Untergruppen, mit ≥ 20 Einnahmen im BL-Datensatz, konnte kein signifikant verändertes Risiko einer Demenz oder einer AD (s. Tab. 8) nachgewiesen werden. Da Acetylsalicylsäure durch eine Thrombozytenaggregationshemmung auch zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse eingesetzt wird (Herdegen et al., 2013, S. 150–151) und entsprechend häufig im höheren Lebensalter verordnet wird, erfolgte eine weitere explorative Analyse (nicht dargestellt), in der ausschließlich Acetylsalicylsäure (N02BA01) analysiert wurde, wobei ebenfalls kein signifikant verändertes Demenz- oder AD-Risiko ermittelt werden konnte. Somit ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Einnahme von NSAID bei den über 75-jährigen Probanden der AgeCoDe-Studie mit einem erniedrigten Demenzrisiko assoziiert ist und Hypothese 1 wird abgelehnt.

3.2.2 Lipidsenker

In der Gruppe der Lipidsenker wurden für die schrittweise Adjustierung möglicher Confounder zunächst Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, pAVK, KHK und ein Myokardinfarkt oder Insult in der Vorgeschichte als Indikationen in Block 2 (Geisslinger et al., 2019, S. 400), so wie Leber- oder Nierenstörungen als Kontraindikationen (Geisslinger et al., 2019, S. 403; Herdegen et al., 2013, S. 266) in Block 4 eingeschlossen (s. Abb. 2). Die Übersicht der Einnahmen verschiedener Lipidsenker (s. Tab. 5) zeigt, dass Statine als Erstlinien-Therapie bei Dyslipidämien (Mach et al., 2020) den größten Teil dieser Gruppe ausmachen. Die Einnahme eines lipidsenkenden Präparates zeigte bei Probanden der AgeCoDe-Studie kein verändertes Risiko, eine unspezifische Demenz oder eine AD zu entwickeln (s. Tab. 9).

In der Analyse der Untergruppen lipidsenkender Medikamente war zwar kein Effekt signifikant, die geringen HRs für Fibrate und pflanzliche Lipidsenker könnten angesichts des geringen Stichprobenumfangs aber ein interessantes Signal darstellen (s. Tab. 10). Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse wird Hypothese 2 jedoch verworfen.

Tab. 9: Cox-Regression Lipidsenker

	Lipidsenker (n = 729)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,02	0,86-1,21	0,848
Block 2	0,95	0,79-1,15	0,618
Block 3	1,03	0,85-1,23	0,789
Block 4	1,03	0,86-1,24	0,755
Block 5	1,04	0,86-1,25	0,688
AD			
Block 1	1,00	0,81-1,23	0,987
Block 2	0,99	0,79-1,24	0,914
Block 3	1,06	0,85-1,33	0,601
Block 4	1,07	0,85-1,34	0,580
Block 5	1,07	0,85-1,34	0,574

n: Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Tab. 10: Cox-Regression Lipidsenker, Untergruppen

	Statine (n = 603)			Fibrate (n = 50)			Pflanz. Lipidsenker (n = 61)			Andere Lipidsenker (n = 40)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,01	0,84-1,22	0,901	0,73	0,38-1,41	0,345	0,68	0,38-1,25	0,215	1,28	0,72-2,28	0,395
Block 2	0,94	0,77-1,14	0,521	0,75	0,39-1,45	0,386	0,69	0,38-1,25	0,224	1,24	0,70-2,21	0,456
Block 3	1,06	0,86-1,29	0,602	0,78	0,40-1,50	0,452	0,68	0,38-1,24	0,209	1,13	0,63-2,01	0,686
Block 4	1,05	0,86-1,29	0,611	0,77	0,40-1,49	0,442	0,70	0,39-1,28	0,251	1,16	0,65-2,07	0,612
Block 5	1,04	0,85-1,27	0,702	0,74	0,38-1,43	0,365	0,77	0,42-1,41	0,406	1,29	0,72-2,30	0,388
AD												
Block 1	1,01	0,80-1,27	0,937	0,60	0,25-1,45	0,258	0,55	0,24-1,22	0,141	1,11	0,53-2,36	0,781
Block 2	0,99	0,78-1,27	0,956	0,62	0,26-1,51	0,294	0,55	0,25-1,24	0,149	1,09	0,52-2,32	0,817
Block 3	1,13	0,89-1,45	0,318	0,65	0,27-1,57	0,338	0,52	0,23-1,17	0,112	1,01	0,47-2,14	0,985
Block 4	1,13	0,88-1,45	0,324	0,64	0,26-1,55	0,323	0,54	0,24-1,20	0,130	1,04	0,49-2,22	0,912
Block 5	1,11	0,86-1,42	0,425	0,60	0,25-1,46	0,258	0,59	0,26-1,33	0,203	1,14	0,53-2,43	0,734

n: Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

3.2.3 Antidiabetika

3.2.3.1 Nicht-insulinerge Antidiabetika

Da Gliflozine (Ärzteblatt, 2012), Gliptine (Ärzteblatt, 2008) und subkutan applizierbare Inkretin-Mimetika (Ärzteblatt, 2009) erst nach 2003 in Deutschland zugelassen wurden, stellen Metformin und Sulfonylharnstoffe die Hauptvertreter der Gruppe nicht-insulinerges Antidiabetika in dem Datensatz der BL-Untersuchung dar. Als mögliche Confounder (s. Abb. 2) wurden die hausärztliche Diagnose Diabetes mellitus als Indikation (Block 2) und die Diagnosen Leber- und Nierenschädigungen, pAVK, Herzinfarkt und KHK als Kontraindikationen (Herdegen et al., 2013, S. 245–246) in die Analysen mit eingeschlossen (Block 4).

Abgesehen von einer statistisch signifikanten Risikosteigerung in der unadjustierten Analyse, wiesen sämtliche adjustierten Berechnungen keine signifikante Assoziation mit einer geringeren Inzidenz von unspezifischen Demenz- oder AD-Fällen auf (s. Tab. 11). Auch die stratifizierte Analyse einzelner Stoffgruppen erbrachte keinen Nachweis, dass eine der Gruppen demenzprotektive Eigenschaften besitzt (s. Tab. 12), sodass Hypothese 3 verworfen wird.

Tab. 11: Cox-Regression nicht-insulinerge Antidiabetika

	Nicht-insulinerge Antidiabetika (n = 321)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,37	1,08-1,74	0,010
Block 2	1,15	0,85-1,55	0,371
Block 3	1,15	0,85-1,55	0,373
Block 4	1,15	0,85-1,55	0,378
Block 5	1,26	0,93-1,71	0,138
AD			
Block 1	1,26	0,93-1,71	0,141
Block 2	1,10	0,75-1,61	0,633
Block 3	1,11	0,76-1,63	0,590
Block 4	1,12	0,76-1,64	0,572
Block 5	1,24	0,84-1,83	0,272
n: Einnahme zur BL-Untersuchung Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren			

Tab. 12: Cox-Regression nicht-insulinerge Antidiabetika, Untergruppen

Unspez. Demenz	Biguanide (n = 157)			Sulfonylharnstoffe (n = 207)			α-Glukosidase-Hemmer (n = 25)		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,26	0,89-1,79	0,192	1,05	0,75-1,47	0,789	1,77	0,87-3,60	0,117
Block 2	1,09	0,75-1,56	0,655	0,89	0,63-1,28	0,537	1,60	0,78-3,27	0,197
Block 3	1,22	0,84-1,76	0,290	0,82	0,57-1,18	0,286	1,38	0,68-2,83	0,373
Block 4	1,24	0,86-1,79	0,245	0,84	0,59-1,20	0,329	1,27	0,62-2,60	0,515
Block 5	1,37	0,95-1,98	0,095	0,86	0,60-1,23	0,396	1,54	0,75-3,15	0,241
AD									
Block 1	1,28	0,82-2,00	0,278	0,81	0,51-1,28	0,374	2,18	0,95-4,97	0,065
Block 2	1,12	0,70-1,78	0,639	0,71	0,44-1,14	0,159	1,97	0,86-4,51	0,109
Block 3	1,29	0,81-2,07	0,284	0,66	0,41-1,06	0,088	1,63	0,71-3,74	0,248
Block 4	1,32	0,82-2,10	0,253	0,67	0,41-1,08	0,101	1,56	0,68-3,60	0,297
Block 5	1,40	0,87-2,24	0,168	0,70	0,43-1,14	0,149	1,86	0,80-4,31	0,148
n: Einnahme zur BL-Untersuchung Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren									

3.2.3.2 Insuline

In Bezug auf die Metaanalysen von McMillan et al. (2018) und Weinstein et al. (2019), die ein erhöhtes Demenzrisiko bei Insulin-Therapien feststellten und diesen Zusammenhang auf das häufigere Auftreten von Hypoglykämien zurückführten, ergab die Analyse von Insulinen und Insulin-Analoga innerhalb der AgeCoDe-Studie jedoch keinen Hinweis darauf, dass deren Einnahme mit einer erhöhten Demenzinzidenz assoziiert ist (s. Tab. 13).

Tab. 13: Cox-Regression Insuline und Insulin-Analoga

	Insuline (n = 100)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,18	0,77-1,80	0,447
Block 2	0,95	0,60-1,48	0,811
Block 3	1,02	0,65-1,59	0,943
Block 4	0,97	0,62-1,53	0,898
Block 5	0,98	0,62-1,55	0,939
AD			
Block 1	0,98	0,55-1,74	0,952
Block 2	0,82	0,45-1,50	0,516
Block 3	0,90	0,49-1,65	0,741
Block 4	0,89	0,48-1,63	0,699
Block 5	0,95	0,52-1,74	0,860

n: Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

3.2.4 Antidepressiva

Für die Adjustierung von Confoundern wurde in Block 2 ein GDS-Wert ≥ 6 als Parameter für das Vorliegen einer depressiven Symptomatik genutzt, welche sowohl eine Indikation für Antidepressiva als auch einen Risikofaktor einer Demenz (Livingston et al., 2020) darstellt. Zu den Kontraindikationen als mögliche Confounder (Block 4) zählten Leber- und Nierenschädigung sowie Herzrhythmusstörungen (Herdegen et al., 2013, S. 439–442).

Entgegen der Annahme, dass die Einnahme von Antidepressiva mit einer geringeren Demenzzinzidenz assoziiert ist (vgl. Hypothese 3), zeigte die Analyse des Datensatzes der BL-Untersuchung, dass die Einnahme von Antidepressiva per se mit einem um 37-39 % erhöhten Risiko für das Neuauftreten einer Demenz und einem um 36-38 % erhöhten Risiko für eine AD einherging (s. Tab. 14). Die Analyse einzelner Wirkstoffgruppen ermöglichte jedoch keine eindeutige Zuordnung einer risikomodulierenden Wirkung zu bestimmten Präparaten (s. Tab. 15). Hypothese 4 wird damit abgelehnt.

Tab. 14: Cox-Regression Antidepressiva

	Antidepressiva (n = 238)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,44	1,13-1,84	0,004
Block 2	1,29	1,00-1,65	0,050
Block 3	1,38	1,07-1,77	0,012
Block 4	1,39	1,08-1,78	0,011
Block 5	1,37	1,06-1,76	0,015
AD			
Block 1	1,39	1,02-1,89	0,035
Block 2	1,29	0,94-1,76	0,113
Block 3	1,37	1,00-1,87	0,048
Block 4	1,38	1,01-1,89	0,042
Block 5	1,36	0,99-1,86	0,056

n: Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Tab. 15: Cox-Regression Antidepressiva, Untergruppen

Unspez. Demenz	NSMRI (n = 127)			SSRI (n = 38)			Pflanz. Antidepressiva (n = 58)			Andere Antidepressiva (n = 26)		
	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,36	0,98-1,89	0,066	1,52	0,84-2,76	0,169	1,23	0,75-2,02	0,414	1,16	0,55-2,45	0,691
Block 2	1,22	0,88-1,70	0,230	1,32	0,73-2,41	0,358	1,11	0,67-1,83	0,680	1,17	0,56-2,47	0,673
Block 3	1,29	0,93-1,80	0,132	1,47	0,81-2,68	0,210	1,13	0,68-1,86	0,638	1,18	0,56-2,49	0,660
Block 4	1,28	0,92-1,79	0,140	1,50	0,82-2,74	0,186	1,15	0,70-1,89	0,588	1,11	0,52-2,34	0,790
Block 5	1,29	0,92-1,80	0,133	1,50	0,82-2,76	0,186	1,13	0,68-1,87	0,642	1,03	0,49-2,18	0,938
AD												
Block 1	1,03	0,65-1,63	0,898	1,26	0,56-2,82	0,576	1,64	0,95-2,86	0,078	1,71	0,81-3,62	0,158
Block 2	0,96	0,60-1,52	0,850	1,14	0,51-2,56	0,751	1,52	0,87-2,64	0,141	1,72	0,82-3,64	0,153
Block 3	1,01	0,64-1,61	0,951	1,39	0,62-3,12	0,427	1,47	0,84-2,56	0,178	1,73	0,82-3,65	0,153
Block 4	1,01	0,63-1,60	0,975	1,42	0,63-3,20	0,397	1,48	0,84-2,58	0,172	1,64	0,78-3,48	0,195
Block 5	1,03	0,65-1,64	0,902	1,37	0,61-3,11	0,445	1,45	0,83-2,55	0,191	1,43	0,67-3,05	0,354

n: Einnahme zur BL-Untersuchung; **NSMRI**: Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer; **SSRI**: Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

3.2.5 Antihypertensiva und arterielle Hypertonie

3.2.5.1 Antihypertensiva

Für die Adjustierung möglicher Confounder wurden die hausärztlichen Diagnosen Hypertonie, KHK und Myokardinfarkt als Indikationen (Block 2) und Leberschädigungen als Kontraindikationen (Block 4) eingeschlossen (Geisslinger et al., 2019, S. 380–388), da sie ebenfalls das Demenzrisiko beeinflussen können. Die Einnahme von Medikamenten der Obergruppe Antihypertensiva war nach Adjustierung in Block 2 und Block 5 mit einem signifikant erniedrigten Risiko einer unspezifischen Demenz assoziiert. Hinsichtlich der Zielgröße AD wiesen Probanden, die Antihypertensiva einnahmen, nach Adjustierung der Blöcke 2-5 ebenfalls ein signifikant reduziertes Risiko auf, eine AD zu entwickeln (s. Tab. 16), sodass Hypothese 5 bestätigt werden kann.

Tab. 16: Cox-Regression Antihypertensiva

	Antihypertensiva (n = 2.403)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,00	0,84-1,19	0,975
Block 2	0,80	0,65-1,00	0,047
Block 3	0,82	0,66-1,01	0,062
Block 4	0,81	0,66-1,01	0,058
Block 5	0,80	0,65-1,00	0,047
AD			
Block 1	0,91	0,74-1,13	0,399
Block 2	0,74	0,57-0,95	0,020
Block 3	0,75	0,58-0,97	0,026
Block 4	0,74	0,57-0,96	0,024
Block 5	0,74	0,57-0,96	0,022

n: Einnahme zur BL-Untersuchung
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

In Analysen für die einzelnen Stoffgruppen, wiesen Probanden die BB einnahmen, ein ca. 25 % geringeres Demenzrisiko auf. Nach Adjustierung aller Kovariaten konnte ein ähnlicher Effekt für die Einnahme von CKB festgestellt werden (s. Tab. 17). Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer AD war nach Adjustierungen wiederum bei denjenigen Studienteilnehmern reduziert, die Diuretika einnahmen. Hier zeigte sich zusätzlich ein statischer Trend, wonach CKB in Block 5 ebenfalls mit einem marginal signifikant geringeren AD-Risiko assoziiert waren (s. Tab. 17).

Tab. 17: Cox-Regression Antihypertensiva, Untergruppen

	ACEi (n = 1.158)			ARB (n = 400)			BB (n = 1.138)			CKB (n = 760)			Diuretika (n = 1.194)			Andere AH (n = 148)		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,17	0,99-1,38	0,073	1,01	0,80-1,28	0,921	0,84	0,71-0,98	0,032	0,93	0,78-1,12	0,454	1,09	0,92-1,29	0,299	0,99	0,69-1,41	0,935
Block 2	1,06	0,89-1,26	0,532	0,93	0,73-1,19	0,558	0,77	0,66-0,91	0,002	0,87	0,72-1,05	0,146	1,05	0,89-1,24	0,584	0,96	0,67-1,38	0,829
Block 3	1,04	0,87-1,24	0,703	0,92	0,72-1,18	0,512	0,84	0,71-1,00	0,044	0,87	0,72-1,04	0,128	1,01	0,85-1,19	0,926	1,03	0,72-1,49	0,860
Block 4	1,03	0,87-1,24	0,711	0,92	0,72-1,18	0,511	0,84	0,71-0,99	0,043	0,86	0,71-1,04	0,113	1,02	0,86-1,21	0,803	1,02	0,71-1,47	0,896
Block 5	1,03	0,86-1,23	0,759	0,91	0,71-1,16	0,441	0,83	0,70-0,98	0,026	0,81	0,67-0,97	0,025	0,98	0,82-1,16	0,801	1,01	0,70-1,46	0,948
AD																		
Block 1	1,19	0,97-1,46	0,100	1,04	0,77-1,39	0,800	0,91	0,75-1,11	0,372	0,90	0,71-1,12	0,339	0,89	0,72-1,09	0,261	1,14	0,75-1,74	0,536
Block 2	1,08	0,87-1,35	0,464	0,96	0,71-1,29	0,774	0,85	0,70-1,04	0,120	0,84	0,67-1,06	0,147	0,86	0,69-1,06	0,152	1,11	0,73-1,70	0,621
Block 3	1,06	0,85-1,32	0,603	0,94	0,70-1,27	0,702	0,94	0,77-1,15	0,553	0,84	0,67-1,06	0,135	0,82	0,67-1,02	0,070	1,25	0,82-1,92	0,294
Block 4	1,06	0,85-1,32	0,609	0,94	0,70-1,28	0,704	0,94	0,77-1,15	0,553	0,84	0,66-1,05	0,131	0,83	0,67-1,02	0,080	1,25	0,82-1,91	0,303
Block 5	1,08	0,86-1,34	0,519	0,92	0,68-1,24	0,579	0,94	0,77-1,16	0,569	0,80	0,63-1,01	0,059	0,81	0,65-1,00	0,049	1,24	0,81-1,91	0,319

n: Einnahme zur BL-Untersuchung; **ACEi**: ACE-Hemmer; **ARB**: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; **BB**: Beta-Adrenozeptorantagonisten; **CKB**: Calcium-Kanal-Blocker; **andere AH**: andere Antihypertensiva (C02)
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Für eine weitere explorative Analyse (Tabelle nicht dargestellt) wurden zusätzliche Variablen generiert, in denen sämtliche Antihypertensiva mit Ausnahme von jeweils einer Stoffgruppe zusammengefasst wurden. In mehreren Cox-Regressionen wurde anschließend jeweils eine einzelne Stoffgruppe mit der neuen Variable „aller weiteren antihypertensiven Medikamentengruppen“ als Vergleichsgruppe auf das Demenzrisiko hin überprüft. Hierbei zeigte sich jedoch, dass im direkten Vergleich mit allen weiteren Substanzen keine isolierte Wirkstoffgruppe mit einem deutlich niedrigeren Demenzrisiko einherging. So wies beispielsweise die Stoffgruppe CKB nach Adjustierungen ein um ca. 20 % erniedrigtes Demenzrisiko auf (HR = 0,80; 95 % KI = 0,66-0,96; p = 0,019), während die neu erstellte Variable „Antihypertensiva exklusive CKB“ mit einem ca. 18 % erniedrigten Demenzrisiko assoziiert war (HR = 0,82; 95 % KI = 0,68-0,99; p = 0,039).

In zusätzlichen Analysen wurden die Untergruppen BB, CKB und Diuretika anhand pharmakologischer Eigenschaften weiter unterteilt (vgl. Kap. 2.3.3 und Abb. 2) und eine weitere Cox-Regression mit zusätzlichen Untergruppen durchgeführt (s. Tab. 18). Die Gruppen ACE-Hemmer, ARB und andere Antihypertensiva (C02) wurden nicht weiter untergliedert und zeigten auch in diesen Analysen annähernd dieselben HRs wie in der vorherigen Analyse, wobei keine Gruppe das Signifikanzniveau erreichte. Während Diuretika als Obergruppe nach Adjustierungen ursprünglich mit einem signifikant reduzierten AD-Risiko einhergingen (s. Tab. 17), wiesen weder Kaliumsparende und Thiazid-Diuretika als eine Gruppe noch sonstige Diuretika als Vergleichsgruppe ein signifikant reduziertes Demenz- oder AD-Risiko auf. Innerhalb der AgeCoDe-Studie ergab sich somit kein Hinweis auf eine geringere Demenzinzidenz durch Kaliumsparende und Thiazid-Diuretika, wie von Chuang (2014) beschrieben. CKB vom Dihydropyridin-Typ wiesen ein um 20 % reduziertes Demenzrisiko auf, was dem adjustierten HR der Obergruppe CKB (s. Tab. 17) entspricht. Die Gruppe sonstiger CKB ging hingegen mit keinem signifikant reduzierten Demenzrisiko einher, was mit der Hypothese vereinbar ist, dass hinsichtlich der Einnahme von CKB-Präparaten vorwiegend Dihydropyridin-Derivate das Demenzrisiko reduzieren (Hussain et al., 2018).

BB waren als Obergruppe mit einem um ca. 16 % reduzierten Demenzrisiko, jedoch keinem signifikant veränderten AD-Risiko assoziiert (s. Tab. 17). Selektive BB, welche vorwiegend über einen Antagonismus an kardialen β_1 -Rezeptoren wirken, waren lediglich in einer Adjustierung (Modell 2, unspez. Demenz) und die Gruppe sonstige BB mit keinem signifikant reduzierten Demenz- oder AD-Risiko assoziiert. Bemerkenswert ist jedoch, dass unselektive BB in allen Adjustierungsschritten signifikant reduzierte HRs aufwiesen, sowohl für Demenz als auch für AD als Zielvariable. Die Einnahme unselektiver BB war dabei mit einem um ca. 40 % erniedrigten Demenz- und einem um ca. 50 % reduzierten AD-Risiko assoziiert, was der bislang größten Risikoreduktion dieser Analysen entspricht (s. Tab. 18). Eine verminderte Demenzinzidenz durch Einnahme von BB ist innerhalb der AgeCoDe-Studie somit vorwiegend auf die Einnahme unselektiver BB zurückzuführen.

Tab. 18: Cox-Regression Antihypertensiva, zusätzliche Untergruppen

Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert	HR	95 % KI	p-Wert
ACEi (n = 1.158)	1,15	0,98-1,36	0,092	1,04	0,88-1,24	0,633	1,02	0,86-1,22	0,805	1,02	0,86-1,22	0,798	1,01	0,85-1,21	0,889
ARB (n = 400)	1,01	0,80-1,27	0,938	0,92	0,73-1,18	0,519	0,91	0,72-1,16	0,470	0,92	0,72-1,17	0,487	0,90	0,71-1,15	0,402
BB nicht selektiv (n = 145)	0,56	0,35-0,89	0,014	0,54	0,34-0,85	0,008	0,59	0,37-0,93	0,024	0,59	0,37-0,93	0,024	0,57	0,36-0,91	0,017
BB selektiv (n = 874)	0,86	0,72-1,03	0,095	0,79	0,66-0,95	0,011	0,86	0,72-1,03	0,110	0,86	0,72-1,03	0,106	0,84	0,70-1,01	0,060
BB sonstige (n = 132)	0,89	0,61-1,30	0,555	0,81	0,55-1,18	0,268	0,86	0,59-1,26	0,440	0,87	0,60-1,28	0,489	0,98	0,67-1,44	0,907
CKB gefäßwirksam (n = 530)	0,93	0,76-1,15	0,504	0,88	0,71-1,09	0,233	0,88	0,71-1,09	0,247	0,87	0,71-1,08	0,214	0,80	0,64-0,99	0,042
CKB sonstige (n = 195)	0,89	0,64-1,25	0,509	0,81	0,58-1,13	0,217	0,81	0,58-1,14	0,224	0,81	0,58-1,14	0,225	0,81	0,58-1,13	0,218
Diuretika Kaliumsparend/Thiazide (n = 505)	1,14	0,93-1,40	0,204	1,11	0,90-1,36	0,322	1,09	0,89-1,34	0,421	1,11	0,90-1,36	0,340	1,07	0,87-1,32	0,499
Diuretika sonstige (n = 400)	1,27	1,00-1,61	0,046	1,23	0,97-1,55	0,088	1,10	0,87-1,40	0,414	1,11	0,88-1,41	0,388	1,01	0,80-1,29	0,917
Andere AH (n = 148)	0,98	0,68-1,41	0,912	0,95	0,66-1,37	0,793	1,03	0,71-1,48	0,884	1,02	0,71-1,47	0,909	1,02	0,70-1,46	0,935

n: Einnahme zur BL-Untersuchung; **ACEi:** ACE-Hemmer; **ARB:** Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; **BB:** Beta-Adrenozeptorantagonisten; **BB nicht-selektiv:** C07AA; **BB selektiv:** C07AB; **BB sonstige:** C07AG, C07B - C07F; **CKB:** Calcium-Kanal-Blocker; **CKB gefäßwirksam:** C08CA (Dihydropyridin-Derivate); **CKB sonstige:** C08D-C08G; **Diuretika kaliumsparend/Thiazide:** C03A, C03D, C03E; **Diuretika sonstige:** C03B, C03C, C03X; **andere AH:** andere Antihypertensiva (C02)

Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Tab. 18 (Fortsetzung): Cox-Regression Antihypertensiva, zusätzliche Untergruppen

AD	HR	95 % KI	p- Wert	HR	95 % KI	p- Wert	HR	95 % KI	p- Wert	HR	95 % KI	p- Wert	HR	95 % KI	p- Wert
ACEi (n = 1.158)	1,12	0,92- 1,37	0,259	1,04	0,84- 1,29	0,746	1,02	0,82- 1,26	0,882	1,02	0,82- 1,26	0,883	1,03	0,83- 1,28	0,794
ARB (n = 400)	0,97	0,72- 1,29	0,808	0,90	0,67- 1,21	0,485	0,89	0,66- 1,20	0,437	0,89	0,66- 1,20	0,445	0,87	0,64- 1,17	0,350
BB nicht selektiv (n = 145)	0,45	0,24- 0,84	0,012	0,43	0,23- 0,81	0,009	0,48	0,25- 0,90	0,022	0,48	0,25- 0,90	0,022	0,47	0,25- 0,89	0,020
BB selektiv (n = 874)	0,96	0,78- 1,18	0,703	0,89	0,72- 1,11	0,317	0,99	0,80- 1,23	0,941	0,99	0,80- 1,23	0,939	0,99	0,79- 1,23	0,896
BB sonstige (n = 132)	0,86	0,53- 1,38	0,524	0,79	0,48- 1,28	0,330	0,86	0,53- 1,39	0,529	0,86	0,53- 1,40	0,549	0,99	0,61- 1,60	0,953
CKB gefäßwirksam (n = 530)	0,91	0,70- 1,18	0,466	0,87	0,67- 1,13	0,289	0,87	0,67- 1,13	0,309	0,87	0,67- 1,13	0,295	0,81	0,62- 1,06	0,131
CKB sonstige (n = 195)	0,83	0,54- 1,28	0,403	0,77	0,50- 1,18	0,229	0,77	0,50- 1,19	0,241	0,77	0,50- 1,19	0,243	0,77	0,50- 1,19	0,233
Diuretika Kaliumspar- end/Thiazide (n = 505)	1,04	0,80- 1,34	0,792	1,01	0,78- 1,31	0,921	0,99	0,77- 1,29	0,952	1,00	0,77- 1,30	1,000	0,99	0,76- 1,28	0,926
Diuretika sonstige (n = 400)	1,08	0,79- 1,47	0,635	1,05	0,77- 1,43	0,743	0,94	0,69- 1,28	0,680	0,94	0,69- 1,28	0,696	0,87	0,64- 1,20	0,395
Andere AH (n = 148)	1,10	0,72- 1,68	0,651	1,07	0,70- 1,64	0,740	1,22	0,80- 1,86	0,365	1,21	0,79- 1,86	0,371	1,21	0,79- 1,85	0,386

n: Einnahme zur BL-Untersuchung; **ACEi**: ACE-Hemmer; **ARB**: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker; **BB**: Beta-Adrenozeptorantagonisten; **BB nicht-selektiv**: C07AA; **BB selektiv**: C07AB; **BB sonstige**: C07AG, C07B - C07F; **CKB**: Calcium-Kanal-Blocker; **CKB gefäßwirksam**: C08CA (Dihydropyridin-Derivate); **CKB sonstige**: C08D-C08G; **Diuretika kaliumsparend/Thiazide**: C03A, C03D, C03E; **Diuretika sonstige**: C03B, C03C, C03X; **andere AH**: andere Antihypertensiva (C02)

Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Um zu überprüfen, ob die risikomindernden Effekte durch Einnahme von BB, CKB und Diuretika möglicherweise auch durch eine besonders effiziente Blutdruckeinstellung erklärt werden könnten (vgl. Kap. 2.3.3), wurde anschließend eine logistische Regression durchgeführt (s. Tab. 19 und Tab. 20).

Tab. 19: Logistische Regression Antihypertensiva zur *Baseline*-Untersuchung

Medikamente BL	Systolischer RR > 140 mmHg			Diastolischer RR > 90 mmHg		
	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert
ACEi	1,06	0,84-1,33	0,634	0,68	0,48-0,94	0,022
ARB	1,33	0,99-1,79	0,061	0,91	0,60-1,39	0,662
BB	0,76	0,62-0,94	0,012	0,68	0,50-0,93	0,015
CKB	1,17	0,93-1,47	0,191	0,95	0,68-1,32	0,757
Diuretika	1,12	0,91-1,39	0,289	0,85	0,62-1,16	0,304
Andere AH	0,97	0,63-1,49	0,887	0,48	0,22-1,05	0,067
Konstante	0,91		0,394	0,26		0,000
	Likelihood-Quotient-Chi-Quadrat-Test: p-Wert=0,033; Pseudo-R ² : Cox und Snell; R ² =0,009, Nagelkerkes R ² =0,013			Likelihood-Quotient-Chi-Quadrat-Test: p-Wert=0,008; Pseudo-R ² : Cox und Snell; R ² =0,012, Nagelkerkes R ² =0,022		
OR: Odds Ratio; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, BB: Beta-Adrenozep- torantagonisten; CKB: Calcium-Kanal-Blocker; andere AH: andere Antihypertensiva (C02)						

Tab. 20: Logistische Regression Antihypertensiva zur dritten *Follow-Up*-Untersuchung

Medikamente FU3	Systolischer RR > 140 mmHg			Diastolischer RR > 90 mmHg		
	OR	95 % KI	p-Wert	OR	95 % KI	p-Wert
ACEi	1,13	0,87-1,46	0,373	1,11	0,76-1,61	0,598
ARB	1,23	0,90-1,69	0,195	1,01	0,63-1,62	0,957
BB	0,77	0,61-0,97	0,024	0,75	0,54-1,04	0,089
CKB	1,18	0,93-1,51	0,181	0,78	0,54-1,12	0,180
Diuretika	0,99	0,78-1,26	0,927	0,69	0,49-0,98	0,036
Andere AH	1,34	0,82-2,20	0,246	0,53	0,21-1,34	0,179
Konstante	0,94		0,634	0,23		0,000
	Likelihood-Quotient-Chi-Quadrat-Test: p-Wert=0,087; Pseudo-R ² : Cox und Snell; R ² =0,009, Nagelkerkes R ² =0,012			Likelihood-Quotient-Chi-Quadrat-Test: p-Wert=0,037; Pseudo-R ² : Cox und Snell; R ² =0,011, Nagelkerkes R ² =0,020		
OR: Odds Ratio; ACEi: ACE-Hemmer; ARB: Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker, BB: Beta-Adrenozep- torantagonisten; CKB: Calcium-Kanal-Blocker; andere AH: andere Antihypertensiva (C02)						

Die logistische Regression ergab, dass die Einnahme von CKB weder zum Zeitpunkt der BL-Untersuchung (s. Tab. 19), noch zu der FU 3 (s. Tab. 20) mit einem erniedrigten Bluthochdruckrisiko einherging. Somit ergibt sich kein Hinweis darauf, dass CKB einen risiko-

mindernden Effekt auf die Demenzzinzidenz durch eine effiziente Blutdruckeinstellung generieren. Jedoch wies die Einnahme von BB zu Beginn der Studie ein signifikant erniedrigtes Risiko erhöhter systolischer und diastolischer Blutdrucke innerhalb der FU 3 auf. Auch die Einnahme von BB während der FU 3 ging mit einem erniedrigten Risiko systolischer und die Einnahme von Diuretika mit einem erniedrigten Risiko diastolischer, hypertensiver Blutdruckwerte einher. Somit war die Einnahme von BB innerhalb der AgeCoDe-Studie sowohl mit einer geringeren Demenzzinzidenz als auch besser eingestellten Blutdruckwerten zum Zeitpunkt der FU 3 assoziiert. Gleichzeitig wiesen die Pseudo-R-Quadrate jedoch niedrige Werte (Pseudo-R² in allen Modellen $\leq 0,023$) auf und sprechen für kein geeignetes Modellfit (Janssen und Laatz, 2017, S. 480).

3.2.5.2 Stratifizierung MCI und APOE

Neben den Berechnungen hinsichtlich unterschiedlicher Demenzrisiken durch bestimmte Wirkstoffklassen wurden anschließend weitere stratifizierte Cox-Regressionen der Stichprobe anhand ihres APOE-Status und des Vorliegens einer MCI durchgeführt, um zu überprüfen, ob stadienabhängige Effekte vorliegen oder vulnerablere Gruppen verstärkt durch eine antihypertensive Medikation profitieren (vgl. Kap. 2.3.4).

Diese Stratifizierungen ergaben keinen Hinweis darauf, dass die Demenzzinzidenz durch Einnahme von Antihypertensiva besonders bei homo- oder heterozygoten APOE $\epsilon 4$ Trägern oder Probanden, die sich zu Beginn der Untersuchungen bereits in einem MCI-Stadium befanden, reduziert werden konnte. Stattdessen zeigten sich jeweils signifikant reduzierte HRs bei den Probanden ohne MCI oder APOE $\epsilon 4$ Allel. Der Interaktionsterm, der eine Mediation zwischen der Einnahme von Antihypertensiva und MCI oder dem APOE-Status analysierte, war in beiden Analysen nicht statistisch signifikant (s. Tab. 21 und Tab. 22).

Tab. 21: Cox-Regression Antihypertensiva, Stratifizierung nach APOE-Status

AD	Antihypertensiva gesamt		
Kein APOE (n = 2450)	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	0,93	0,73-1,19	0,574
Block 2	0,73	0,54-1,00	0,051
Block 3	0,73	0,54-1,00	0,047
Block 4	0,73	0,53-0,99	0,044
Block 5	0,71	0,52-0,97	0,033
APOE (n = 646)			
Block 1	0,83	0,57-1,21	0,327
Block 2	0,73	0,46-1,15	0,174
Block 3	0,82	0,52-1,29	0,391
Block 4	0,82	0,52-1,29	0,391
Block 5	0,79	0,50-1,26	0,326
Interaktionsterm			
AH	0,74	0,55-0,99	0,041
APOE	2,26	1,54-3,32	0,000
APOE*AH	0,97	0,62-1,52	0,892

n: Anzahl der Personen mit oder ohne Vorliegen eines APOE ε4 Allels (homo- oder heterozygot); **AH:** Einnahme von antihypertensiven Medikamenten
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

Tab. 22: Cox-Regression Antihypertensiva, Stratifizierung nach MCI

AD	Antihypertensiva gesamt		
Kein MCI (n = 2422)	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	0,95	0,74-1,22	0,674
Block 2	0,72	0,53-0,99	0,042
Block 3	0,71	0,52-0,96	0,028
Block 4	0,70	0,52-0,96	0,026
Block 5	0,70	0,51-0,96	0,025
MCI (n = 792)			
Block 1	0,87	0,61-1,26	0,469
Block 2	0,82	0,51-1,34	0,433
Block 3	1,02	0,63-1,67	0,929
Block 4	1,02	0,62-1,66	0,947
Block 5	1,07	0,67-1,71	0,767
Interaktionsterm			
AH	0,75	0,56-1,02	0,063
MCI	2,02	1,37-2,97	0,000
MCI*AH	1,14	0,72-1,78	0,579

n: Anzahl der Personen mit oder ohne Vorliegen einer MCI; **AH:** Einnahme von antihypertensiven Medikamenten
 Block 1: unadjustiert; Block 2: Indikationen/Confounder; Block 3: demographische Kovariaten; Block 4: Kontraindikation/Confounder; Block 5: weitere Risikofaktoren

3.2.5.3 Arterielle Hypertonie

Zuletzt wurde untersucht, ob Bluthochdruck bei hochaltrigen Personen mit einem veränderten Demenzrisiko assoziiert ist. Hierfür wurde die hausärztliche Diagnose einer Hypertonie zur BL-Untersuchung analysiert und erneut getrennte Berechnungen für eine unspezifische Demenz und eine AD als Zielgrößen durchgeführt.

Tab. 23: Cox-Regression Hypertonie als Risikofaktor

	HA Hypertonie		
Unspez. Demenz	HR	95 % KI	p-Wert
Block 1	1,25	1,06-1,47	0,009
Block 2	1,19	1,01-1,40	0,043
Block 3	1,11	0,94-1,32	0,223
Interaktionsterm			
HA Hypertonie	1,12	0,94-1,33	0,195
Alter	1,14	1,10-1,18	0,000
Alter*Hypertonie	0,97	0,93-1,02	0,248
AD			
Block 1	1,17	0,96-1,42	0,116
Block 2	1,11	0,92-1,36	0,277
Block 3	1,08	0,89-1,32	0,443
Interaktionsterm			
HA Hypertonie	1,09	0,89-1,33	0,418
Altersvariable ^{a)}	1,15	1,10-1,21	0,000
Alter*Hypertonie	0,99	0,94-1,04	0,596

^{a)} *mean centred* Altersvariable, vgl. Kap. 2.2.2
HA Hypertonie: hausärztliche Diagnose einer art. Hypertonie zur BL
 Block 1: unadjustiert; Block 2: demographische Kovariaten; Block 3: weitere Risikofaktoren

Diese Analysen wiesen keinen Hinweis eines inversen Zusammenhangs zwischen Bluthochdruck und steigendem Alter auf (vgl. Gabin et al., 2017). Die hausärztliche Diagnose einer Hypertonie zur BL-Untersuchung ging stattdessen mit einem um 19 % (Block 2) erhöhten Demenzrisiko einher und auch der Interaktionsterm war nicht signifikant, was gegen die Hypothese eines geringeren Demenzrisikos durch Bluthochdruck im besonders hohen Lebensalter spricht. In einer zusätzlichen (nicht dargestellten) Analyse mit erhobenen Blutdruckwerten der FU 3 wurden zunächst sämtliche Fälle ausgeschlossen, die zu diesem Zeitpunkt bereits eine Demenz entwickelt hatten. Anschließend wurden weitere Cox-Regressionen durchgeführt, in denen anhand der zur FU 3 erhobenen Blutdruckwerte sowohl erhöhte systolische als auch diastolische Werte als separate Risikofaktoren

analysiert wurden. Die Ergebnisse dieser Analysen wiesen jedoch keine signifikant veränderten Demenzrisiken auf, sodass in den Daten der AgeCoDe-Studie zusammenfassend bei Patienten mit arterieller Hypertonie keine Hinweise auf eine geringere Demenzzinzidenz im hohen Alter bestehen, sondern Bluthochdruck auch in dieser Altersgruppe eher mit einem erhöhten Risiko einer Demenzentwicklung assoziiert ist.

4. Diskussion

Im Folgenden sollen zunächst Ergebnisse verschiedener Studien zu den jeweiligen Wirkstoffgruppen vorgestellt werden, anschließend auf die vorliegenden Ergebnisse der statistischen Analysen und schließlich auf die jeweiligen Hypothesen zu den verschiedenen Medikamentengruppen eingegangen werden. Zuletzt werden die sich hieraus ergebenden Schlussfolgerungen und Forschungsfragen genannt sowie auf Limitationen dieser Arbeit hingewiesen. Die verschiedenen Metaanalysen und deren Ergebnisse hinsichtlich eines veränderten Demenzrisikos sind für die einzelnen Stoffgruppen in Tab. 24 zusammengefasst. Sofern das durchschnittliche Alter aller Probanden in den Metaanalysen mit angegeben wurde, ist es in der Spalte *Kommentar* notiert.

Tab. 24: Übersicht Metaanalysen

Stoffgruppe	Metaanalyse	Effekt	Kommentar
NSAID	Zhang et al. (2018)	↓	RR = 0,81
	Kane et al. (2017)	×	
Lipidsenker	McGuinness et al. (2016)	×	Nur Statine untersucht.
	Kane et al. (2017)	×	
	Chu et al. (2018)	↓	Nur Statine untersucht. RR = 0,85
Antidiabetika	Campbell et al. (2018)	↓	Nur für Metformin: HR = 0,76
	McMillan et al. (2018)	×	Unteranalyse: Glitazone: RR = 0,71 Insuline: RR = 1,21
	Weinstein et al. (2019)	×	Unteranalyse: Insuline: RR = 1,21
Antidepressiva	Moraros et al. (2017)	↑	OR = 2,17
Antihypertensiva	Rouch et al. (2016)	↓	Durchschn. Alter: 74
	Ding et al. (2020)	↓	HR = 0,88
	Peters et al. (2020)	×/↓	Inkonsistent. Unteranalyse: RCTs mit Beobachtungszeitenräumen > 5 Jahre: Antihypertensiva als Gruppe: OR = 0,65
	den Brok et al. (2021)	↓	Vergleich der verschiedenen Antihypertensiva: Geringeres Risiko für CKB und ARB. Durchschn. Alter: 74,4
	Hussain et al. (2018)	↓	Analysiert wurde CKB und nicht-CKB. CKB RR = 0,70 Durchschn. Alter: 72,7
	Tully et al. (2016)	↓	Analysiert wurde Diuretika und nicht-Diuretika. Diuretika: HR = 0,83 Durchschn. Alter: 76,1
↓: Demenzrisiko vermindert; ↑: Demenzrisiko gesteigert; ×: Kein Hinweis auf ein verändertes Demenzrisiko			

4.1 Hypothese 1: NSAID

Auswertungen eines umfangreichen Datensatzes, der durch das für amerikanische Veteranen zuständige Gesundheitssystem generiert wurde, ermöglichten in einer Fall-Kontroll-Studie zu prüfen, ob die Einnahme von NSAID mit einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit einer AD assoziiert ist. Hierfür wurden 49.349 Personen, die im Verlauf eine AD entwickelten, mit 196.850 Kontrollfällen verglichen. Im Gegensatz zu Personen, die keine NSAID einnahmen ermittelten die Autoren, dass das adjustierte OR an einer AD zu erkranken von 0,98 (95 % KI) = 0,95-1,00) bei einer Einnahme von unter 1 Jahr auf 0,76 (95 % KI = 0,68-0,85) bei einer Einnahme von über 5 Jahren sank (Vlad et al., 2008).

In einer Metaanalyse ermittelten Zhang et al. (2018) unter Berücksichtigung von 16 Kohortenstudien, dass das RR einer AD durch Einnahme von NSAID, im Vergleich zu Probanden ohne NSAID, reduziert ist: RR = 0,81 (95 % KI = 0,70-0,94). Eine Stratifizierung der Patientengruppen entsprechend der Einnahmedauer fand jedoch nicht statt und auch die Unterteilung in einzelne Medikamentengruppen ergab keine signifikanten Ergebnisse. In einer Übersichtsarbeit von Kane et al. (2017) zeigte sich hingegen kein Hinweis auf ein verringertes Risiko einer MCI oder Demenz durch Einnahme von NSAID.

Neben epidemiologischen Studien wurden auch RCTs durchgeführt, welche NSAID und weitere antiinflammatorische Pharmaka bezüglich einer möglichen Wirkung auf den Verlauf einer AD untersucht haben (Heneka et al. 2015 a). In dem *Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial* wurden 2.528 Teilnehmer (< 70 Jahre alt, erstgradig mit einer an AD erkrankten Person verwandt) in zwei Interventionsgruppen mit den NSAID Celecoxib und Naproxen und eine Kontrollgruppe mit einem Placebo-Präparat aufgeteilt. Nach knapp vier Jahren konnte in den Interventionsgruppen weder verbesserte kognitive Leistungen (ADAPT Research Group et al., 2008) noch eine geringere AD Inzidenz festgestellt werden (ADAPT Research Group, 2007). Auch eine weitere Nachuntersuchung von 1.537 Teilnehmern des ADAPT nach knapp 7 Jahren ergab keinen signifikanten Hinweis darauf, dass die Einnahme von NSAID den Krankheitsverlauf von Patienten mit einem familiär erhöhtem AD-Risiko verzögern oder verhindern konnte: HR Celecoxib vs. Placebo 1,03 (95 % KI = 0,72-1,50; p = 0,86); HR Naproxen vs. Placebo 0,92 (95 % KI = 0,62-1,35; p = 0,66) (ADAPT Research Group, 2013). Auch in einem aktuellen RCT

mit insgesamt 123 Probanden (< 60 Jahre alt, erstgradig mit einer an AD erkrankten Person verwandt) lieferten die Ergebnisse nach zwei Jahren keine Anhaltspunkte dafür, dass das Medikament Naproxen den Verlauf einer AD beeinflussen oder sich zur Prävention einer AD eignen könnte (Meyer et al., 2019). Auch in der S3-Leitlinie „Demenzen“ wird betont, dass „keine überzeugende Evidenz für eine Wirksamkeit von nichtsteroidalen Antiphlogistika (Rofecoxib, Naproxen, Diclofenac, Indomethacin) auf die Symptomatik der Alzheimer-Demenz“ (DGPPN et al., 2016, S. 61) besteht.

Die in dieser Arbeit verwendete Obergruppe NSAID umfasste die Einnahme jeglicher Präparate der Untergruppen Nicht steroidaler Antiphlogistika und Antirheumatika (M01A), Antiphlogistika/Antirheumatika in Kombination (M01B) und schließlich auch von Salizylsäure und Derivaten (N02BA), da Acetylsalicylsäure (99,5 % aller Einnahmen der Gruppe N02BA) ebenfalls antiphlogistische Eigenschaften zugeschrieben werden (Geisslinger et al., 2019, S. 265). Die Einnahme eines Medikaments dieser Obergruppe war nur in dem unadjustierten Analyseschritt mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert, wobei dieses Ergebnis aufgrund des starken Alterseffekts kaum aussagekräftig ist. Hingegen zeigte sich für alle weiteren Adjustierungen keine signifikante Assoziation hinsichtlich eines veränderten Demenz- oder AD-Risikos. Auch in den anschließenden Analysen verschiedener Untergruppen wurden keine signifikant veränderten Risiken ermittelt. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Angaben hinsichtlich der Dosierung im Rahmen der BL-Untersuchung nicht erfolgten, was insbesondere bei NSAID einen Nachteil darstellt, da Acetylsalicylsäure als Präparat mit der größten Fallzahl innerhalb der NSAID für die Sekundär- und Tertiärprophylaxe verschiedener kardiovaskulärer Krankheiten deutlich niedriger dosiert wird als bei einer analgetischen Indikation. Außerdem können NSAID häufig eine unregelmäßige Einnahme aufweisen, wenn sie als Bedarfsarznei und nicht als feste Medikation zur Behandlung einer chronischen Krankheit eingesetzt werden, was sich schließlich auch auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse auswirkt. Da für niedrigdosierte Acetylsalicylsäure zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse eine regelmäßige Einnahme vorausgesetzt wird, wurde eine zusätzliche explorative Analyse für dieses Präparat durchgeführt, um das Problem intermittierender Einnahmen von NSAID zu adressieren. Doch auch in dieser Analyse konnten keine Hinweise auf ein geringeres Demenzrisiko festgestellt werden.

Im Gegensatz zu den epidemiologischen Ergebnissen der Metaanalyse von Zhang et al. (2018), zeigte die Analyse der AgeCoDe-Studie keinen Hinweis eines geringeren Demenzrisikos durch die Einnahme von NSAID, sodass Hypothese 1 schließlich abgelehnt wurde. Die Analysen dieser Arbeit stimmen mit den Ergebnissen verschiedener RCTs (ADAPT Research Group, 2013; Meyer et al., 2019) überein, sodass sich auch bei hochaltrigen Probanden einer deutschen Stichprobe kein Hinweis für ein geringeres Demenzrisiko durch Einnahme von NSAID ergibt.

4.2 Hypothese 2: Lipidsenker

In einer Arbeit von Wolozin et al. (2007) wurde bereits ein Datensatz analysiert, der von dem für amerikanische Veteranen zuständigen Gesundheitssystem generiert wurde, wobei die Einnahme von Simvastatin ($n = 727.128$) mit einer geringeren Demenzinzidenz assoziiert war (adj. HR = 0,46; 95 % KI = 0,44-0,48; $p < 0,0001$). Im Rahmen der *Heart Protection Study* wurde bei 20.536 Patienten zwischen 40 und 80 Jahren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risikoprofil untersucht, ob Simvastatin im Vergleich zu einem Placebo-Präparat mit einer niedrigeren Gesamtmortalität assoziiert sei, wobei unter anderem auch der kognitive Status miterfasst wurde. In diesem RCT konnte jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Inzidenz kognitiver Einschränkungen (23,7 % Simvastatin-Gruppe vs. 24,2 % Placebo-Gruppe) oder der Demenzinzidenz (jeweils 0,3 % in beiden Studienarmen) festgestellt werden (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Unter Berücksichtigung dieser und einer weiteren RCT ergab eine Cochrane-Übersichtsarbeit, dass Statine bei älteren Patienten keinen risikomindernden Effekt auf die Demenzentwicklung aufweisen (McGuinness et al., 2016). In einer weiteren Übersichtsarbeit ergab die Auswertung von insgesamt sieben RCTs, dass Statine keinen Hinweis auf einen Erhalt oder eine Verbesserung kognitiver Funktionen aufwiesen, jedoch aufgrund zu kurzer Beobachtungszeiträume unzureichende Evidenz besteht, um den Effekt einer Statintherapie auf das Risiko einer AD zu beurteilen (Kane et al., 2017). In einer weiteren Metaanalyse wurde nach Auswertung von insgesamt 25 Studien wiederum ein um 15 % reduziertes Demenz- und um 28 % reduziertes AD-Risiko festgestellt (Chu et al., 2018). Zudem ergab eine Studie von Jeong et al. (2021), dass eine Statintherapie mit einer Behandlungsdauer unter 540 Tagen innerhalb von zwei Jahren mit einem erhöhten

Risiko einherging, wohingegen eine kontinuierliche Einnahme von über 540 Tagen das AD Risiko reduzierte: adj. HR = 0.87 (95 % KI = 0,80–0,95).

Aufgrund ihres im Vergleich zu Statinen geringeren Einsatzes ergeben sich durch epidemiologische Daten nur wenig Hinweise hinsichtlich des Demenzrisikos weiterer Lipidsenker. So ergab eine Analyse der *Three-City-Study* beispielsweise, dass Lipidsenker nicht mit einer geringeren Demenzzinzidenz assoziiert sind. Dies galt sowohl für Statine als auch für Fibrate, wobei die Einnahme von Fibraten bei Frauen mit einem Rückgang des visuellen Gedächtnisses assoziiert war (Ancelin et al., 2012).

Neben den heterogenen Ergebnissen epidemiologischer Studien, ergaben mehrere RCTs bislang keinen Hinweis auf ein geringeres Demenzrisiko durch die Einnahme von Statinen (Kane et al., 2017; McGuinness et al., 2016), wobei ein Effekt weiterer lipidsenkender Substanzen meist nicht berücksichtigt wurde. Die Einnahme von Substanzen der Obergruppe Lipidsenker wies schließlich auch in der Stichprobe der AgeCoDe-Studie keinen signifikanten Zusammenhang mit einem verringerten Demenz- oder AD-Risiko auf. Auch die Analyse einzelner Stoffgruppen ergab, ergänzend zu den Ergebnissen von McGuinness et al. (2016), kein signifikant erniedrigtes Demenz- oder AD-Risiko bei den Probanden, die Statine einnahmen. Darüber hinaus konnte auch für Fibrate (C10AB), pflanzliche (C10AP) und andere Lipidsenker (C10AX) über den langen Beobachtungszeitraum der AgeCoDe-Studie von knapp 13 Jahren kein signifikant reduziertes Risiko ermittelt werden, sodass auch Hypothese 2 abgelehnt wird. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Fibrate (C10AB), pflanzliche (C10AP) und andere Lipidsenker (C10AX) mit jeweils 40 bis 61 Fällen insgesamt nur geringe Einnahmezahlen aufweisen. Fibrate und pflanzliche Lipidsenker zeigten in der Analyse zudem einen risikomindernden Trend, was in größeren Studien weiter untersucht werden könnte.

4.3 Hypothese 3: Antidiabetika

Biguanide: Die Auswertung einer aktuellen Metaanalyse von sechs Beobachtungsstudien ergab, dass Diabetiker mit einer Metforminmedikation im Vergleich zu Diabetikern ohne Metforminmedikation ein signifikant erniedrigtes Risiko aufwiesen, später eine Demenz zu entwickeln: HR = 0,76 (95 % KI = 0,60-0,97; p = 0,03) (Campbell et al., 2018). Eine

weitere epidemiologische Analyse von Datensätzen amerikanischer Krankenversicherungen mit über 80.000 Personen ergab, dass Diabetiker, die Metformin erhielten im Vergleich zu solchen mit Sulfonylharnstoffen, ein um 8 % erniedrigtes Demenzrisiko aufwiesen: HR = 0,92 (95 % KI = 0,87-0,98). In einer nach Alter stratifizierten Analyse ergab die Einnahme von Metformin bei über 75-jährigen Patienten jedoch kein signifikant reduziertes Risiko (Scherrer et al., 2019). In einer Metaanalyse von Weinstein et al. (2019) ließ sich ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Metformin und einer geringeren Demenzzinzidenz feststellen. Stattdessen ergab die Analyse sogar einen Trend für eine erhöhtes Demenzrisiko durch Metformin. Auch in einer Metaanalyse von McMillan et al. (2018) zeichnete sich eine inkonsistente Datenlage ohne statistisch signifikanten Effekt hinsichtlich neurokognitiver Outcomes durch Metformin ab.

α -Glukosidase-Inhibitoren: Hinsichtlich α -Glukosidase-Inhibitoren liegen insgesamt vergleichsweise wenige Studien vor, die einen Zusammenhang mit dem Demenzrisiko untersucht haben. Eine retrospektive Analyse eines Datensatzes, der von einer taiwanischen Krankenversicherung generiert wurde, zeigte ein reduziertes Risiko einer Demenzerkrankung bei Einnahme von Acarbose, was jedoch nur bei Frauen und Personen ohne Metformin-Einnahme das statistische Signifikanzniveau erreichte. Eine Kombination von Metformin, Pioglitazon und Acarbose ging mit dem niedrigsten Risiko einher. Der Autor betonte, dass Acarbose die Bluthirnschranke nicht passieren kann und neuroprotektive Effekte möglicherweise darauf basieren, dass einer Insulinresistenz durch einen geringeren postprandialen Blutzuckeranstieg entgegengewirkt werden kann (Tseng, 2019).

Sulfonylharnstoffe: In der Metaanalyse von Weinstein et al. (2019) wiesen Probanden, die Sulfonylharnstoffe einnahmen, im Vergleich zu Probanden ohne dieses Medikament kein signifikant verändertes Demenzrisiko auf. Allerdings ergab eine Unteranalyse, in der ausschließlich Probanden mit einer antidiabetischen Medikation verglichen wurden, dass die Einnahme von Sulfonylharnstoffen mit einem signifikant geringeren Risiko einer späteren Demenzerkrankung einherging: HR = 0,64 (95 % KI = 0,46, 0,88; $p = 0,007$). In einer Übersichtsarbeit von Umegaki (2016) wurde eine Studie vorgestellt in der Patienten verglichen wurden, die erstmalig mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, $n = 79$) oder einem Glinid-Präparat (Repaglinid, $n = 77$) medikamentös eingestellt wurden (Abbatecola

et al., 2006). Dabei zeigte sich unter anderem für Glibenclamid ein signifikanter Rückgang kognitiver Leistungen, während die Ergebnisse der Patienten mit einem Glinid-Präparat im Durchschnitt konstant blieben. Eine Studie von Scherrer et al. (2019) ergab zudem, dass die Einnahme von Metformin im Vergleich zu einer Einnahme von Sulfonylharnstoffen mit einem 8 % erniedrigten Risiko einer Demenzerkrankung assoziiert ist und somit kein Hinweis auf eine mögliche neuroprotektive Wirkung durch Sulfonylharnstoffe gefunden wurde. Auch in der Metaanalyse von McMillan et al. (2018) konnte kein signifikant reduziertes Demenzrisiko durch Sulfonylharnstoffe festgestellt werden: RR = 0,96 (95 % KI = 0,69-1,34).

Glitazone: Die Auswertung eines Datensatzes der Allgemeinen Ortskrankenkasse mit knapp 146.000 Patienten ergab, dass eine Langzeit-Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu Nicht-Diabetikern und Diabetikern ohne Pioglitazon mit einem geringeren Risiko einherging, eine Demenz zu entwickeln: RR = 0,53 (95 % KI = 0,30-0,94; $p = 0,029$) (Heneka et al. 2015 b). Eine Metaanalyse mit Auswertung dieser Ergebnisse und einer weiteren Studie von Chou et al. (2017) ergab, dass die Einnahme von Pioglitazon mit einem um knapp 30 % reduzierten Risiko assoziiert war, eine Demenz zu entwickeln: RR = 0,71 (95 % KI = 0,55-0,93) (McMillan et al., 2018).

Gliflozine: In einer dänischen Fall-Kontroll-Studie verglichen Wium-Andersen et al. (2019) 11.619 demenzerkrankte und 46.476 demenzfreie Patienten aus einem nationalen Diabetesregister. Während die Einnahme mehrerer Antidiabetika mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert war, wiesen SGLT-2-Hemmer das niedrigste OR auf: OR = 0,58 (95 % KI = 0,42-0,81).

Inkretinbasierte Antidiabetika: Nach vielversprechenden Hinweisen verschiedener Tiermodelle (D'Amico et al., 2010; Li et al., 2010) auf geringere A β Ablagerungen durch Einnahme von inkretinbasierten Antidiabetika, konnten diese Ergebnisse bislang jedoch nicht in RCTs repliziert werden. So zeigten Patienten, die das GLP-Analogon Liraglutid erhielten ($n = 18$) im Vergleich zu der Placebo-Gruppe ($n = 20$) nach 26 Wochen keine signifikant erniedrigten A β -Ablagerungen im PET-Scan (Gejl et al., 2016). In einem weiteren

RCT wies der Versuchsarm mit dem Wirkstoff Exenatid ($n = 11$) im Vergleich zu dem Placeboarm ($n = 10$) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich AD-Biomarkern oder kognitiver Leistungen auf (Mullins et al., 2019).

In der AgeCoDe-Studie war die Einnahme von nicht-insulinergen Antidiabetika letztlich nicht mit einem verringerten Demenzrisiko assoziiert. Das signifikant gesteigerte Demenzrisiko in dem unadjustierten Modell (s. Tab. 11) ist ohne Adjustierung für Diabetes mellitus, als ein eigenständiger Risikofaktor der Demenzentwicklung (Livingston et al., 2020) und dem Alter, nicht aussagekräftig. Während Metformin derzeit, unabhängig des Körpergewichts, als Mittel der ersten Wahl für die medikamentöse Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 gilt (Bundesärztekammer et al., 2021), spiegelt die Einnahmefrequenz der BL-Untersuchung der AgeCoDe-Studie die Therapiealgorithmen der 2000er Jahre wider. Zur Zeit der Studie wurde ein Diabetes mellitus Typ 2 gewichtsadaptiert eingestellt. Dabei galten Sulfonylharnstoffe ($n=207$) bei Diabetikern mit Normalgewicht und Metformin ($n=157$) bei Diabetikern mit Übergewicht als Mittel der ersten Wahl (Bundesärztekammer et al., 2003). Durch den langen Beobachtungszeitraum der AgeCoDe-Studie und die damals großen Fallzahlen sowohl von Metformin als auch von Sulfonylharnstoffen ermöglicht die Analyse einen fundierten Vergleich beider Stoffgruppen. Entgegen den Beobachtungen von Campbell et al. (2018) zeigte sich in der AgeCoDe-Studie kein Hinweis darauf, dass die Einnahme von Metformin mit einem geringeren Demenzrisiko assoziiert ist. Stattdessen entsprechen sie den Ergebnissen anderer Analysen, wonach Metformin entweder kein signifikant verringertes Demenzrisiko aufwies (Weinstein et al., 2019) oder ein initialer risikomindernder Effekt nach Stratifizierung in Altersgruppen bei über 75-Jährigen nicht weiter signifikant war (Scherrer et al., 2019). Entgegen Hinweisen aus Tierversuchen auf eine verbesserte Synaptoplastizität durch Sulfonylharnstoffe (Chen et al., 2016), konnte auch für diese Substanzklasse kein signifikant verändertes Demenzrisiko festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Weinstein et al. (2019) und McMillan et al. (2018). Während vergleichsweise wenige Studien die Einnahme von α -Glukosidase-Hemmern hinsichtlich des Demenzrisikos untersuchten, ergab die Analyse bei AgeCoDe-Studienteilnehmern, dass auch diese Stoffgruppe kein signifikant erniedrigtes Demenz- oder AD-Risiko aufwies, wobei die Gruppe mit 25 Einnahmen zur BL-Untersuchung nur knapp über dem gewählten Cut-off-Wert lag. In Bezug auf die vielversprechenden Ergebnisse

von Heneka et al. (2015 b) wurde in einer weiteren explorativen Berechnung auch die Stoffgruppe der Glitazone (n=16) analysiert. Jedoch zeigte sich auch hier kein eindeutiger Trend eines verringerten Demenzrisikos. Somit wird Hypothese 3 ebenfalls abgelehnt.

Während eine intranasale Insulin-Anwendung mit einem geringeren Hypoglykämierisiko einhergeht, liegen bislang jedoch keine einheitlichen Ergebnisse hinsichtlich des Demenzrisikos vor. So beschrieben Reger et al. (2008), dass Probanden mit dieser Applikationsform im Vergleich zu einem Placebo-Arm verbesserte kognitive Funktionen aufwiesen. In einer weiteren RCT konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied in kognitiven Testungen oder Biomarker-Analysen zwischen dem Behandlungsarm mit nasaler Insulintherapie und der Kontrollgruppe festgestellt werden (Craft et al., 2020). Da die intranasale Anwendung von Insulin bislang nur eine untergeordnete Rolle im klinischen Alltag spielt, konnte die Auswertung der AgeCoDe-Studie diesbezüglich keine ergänzenden Ergebnisse liefern.

Hingegen ist die Insulin-Therapie als herkömmliche subkutane Injektion in Metaanalysen mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (McMillan et al., 2018; Weinstein et al., 2019), sodass die Stoffgruppe Insuline und Analoga (A10A) getrennt analysiert wurde. Über den langen Beobachtungszeitraum der AgeCoDe-Studie konnte nach Auswertung von 100 Fällen mit einer Insulintherapie jedoch kein signifikant erhöhtes Demenz- oder AD-Risiko festgestellt werden. Hier ist zu beachten, dass nicht zwischen kurz- und langwirksamen Insulinen oder Kombinationsinsulinen unterschieden wurde.

Hinsichtlich der medikamentösen Behandlung eines Diabetes mellitus Typ 2 ergab sich aus der Analyse in der AgeCoDe-Studie somit kein Hinweis darauf, dass sich eine bestimmte Stoffgruppe der nicht-insulineren Antidiabetika durch ein reduziertes Demenzrisiko auszeichnet, wodurch sich hinsichtlich nicht-insulinerer Antidiabetika keine zusätzlichen Rückschlüsse für die Behandlung von Hochaltrigen ableiten lassen. Gleichzeitig ergab die Auswertung aber auch kein signifikant erhöhtes Demenzrisiko durch eine Insulintherapie. Da insbesondere hochaltrige Patienten mit vermehrt anfallenden Komorbiditäten und ausbleibendem Therapieerfolg nicht-insulinerer Mittel häufiger mit Insulinen

behandelt werden, stellen die Ergebnisse dieser Arbeit schließlich einen Erkenntnisgewinn dar, indem sich in einer deutschen Kohortenstudie bei 100 Probanden über einen langen Zeitraum kein Hinweis auf eine Risikosteigerung durch Insuline zeigte, was bei einer Insulin-Neueinstellung von älteren Patienten Berücksichtigung finden könnte.

4.4 Hypothese 4: Antidepressiva

In einer Metaanalyse ermittelten Moraros et al. (2017), dass die Einnahme antidepressiver Substanzen insgesamt mit einem zweifach erhöhten Risiko einherging, eine Demenz oder kognitive Einschränkungen zu entwickeln. Eine Stratifizierung in Altersgruppen ergab dabei, dass unter 65-jährige Personen ein noch höheres Risiko (OR = 3,25) als über 65-jährige Personen (OR = 1,65) aufwiesen. Laut einer Untersuchung von Bartels et al. (2020) gingen einige Substanzklassen (Selektive Serotonin- oder Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer, s.u.) mit einem insgesamt erhöhten und andere Klassen (Trizyklische und pflanzliche Antidepressiva, s.u.) wiederum mit einem erniedrigtem Demenzrisiko einher. Insgesamt sind bislang jedoch vergleichsweise wenige Studien verfügbar, die eine Assoziation zwischen einer Therapie mit Antidepressiva und der Demenzzinzidenz untersuchen (Kane et al., 2017; Livingston et al., 2020).

Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer: Einerseits liegen Ergebnisse einer retrospektiven Studie vor, wonach TZA im Vergleich zu anderen Antidepressiva mit einem niedrigeren Demenzrisiko assoziiert sind (Bartels et al., 2020; Lee et al., 2016). Eine Analyse der AgeCoDe-Studie von Hesper et al. (2018) ergab hingegen, dass entsprechend der Priscus-Liste als PIM eingestufte Antidepressiva, vorwiegend TZA, im Vergleich zu den übrigen Antidepressiva mit einem knapp 50 % erhöhten Risiko einer Demenzerkrankung einhergingen. Diese Assoziation erreichte in einer Modellrechnung unter Einbeziehung des MMST als Kognitionsparameter jedoch nicht mehr das statistische Signifikanzniveau.

Selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer: In der Fall-Kontroll-Studie von Bartels et al. (2020) wiesen Einnahmen von SSRI (OR = 1,43) und selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (OR = 1,25) bei Einnahmedauer von unter 2 Jahren jedoch ein erhöhtes Demenzrisiko auf. Hierbei zitierten die Autoren weitere Studien, in denen ebenfalls eine Assoziation zwischen der Einnahme von SSRI und einem erhöhten Demenzrisiko

beschrieben wurde (Leng et al., 2018; Wang et al., 2016). In einer Auswertung der Daten von 755 Probanden der *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (kurz ADNI) konnten Bartels et al. (2017) jedoch zeigen, dass bei MCI-Patienten, die an einer Depression erkrankten und eine Therapie mit SSRI von über 4 Jahren erhielten, der Übergang von MCI in eine AD im Vergleich zu Probanden, die entweder eine kürzere SSRI-Einnahmedauer aufwiesen, eine Behandlung mit anderen Antidepressiva erhielten oder keine Depression in der Vorgeschichte hatten, um etwa 3 Jahre verzögert werden konnte. Zudem verweisen die Autoren auf Studien, in denen die Einnahme von SSRI sowohl in Tierversuchen als auch bei Menschen mit einer niedrigeren A β -Belastung assoziiert war (Cirrito et al., 2011; Sheline et al., 2014). In den Liquorproben der ADNI-Studie konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich neurodegenerativer Biomarker zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen nachgewiesen werden. Im Hinblick auf weitere Studien, in denen eine Assoziation zwischen der Einnahme von SSRI mit verbesserten kognitiven Leistungen beschrieben wurden (Mokhber et al., 2014; Mowla et al., 2007) besteht insgesamt eine heterogene Datenlage bezüglich eines möglichen neuroprotektiven oder auch schädigenden Effektes durch SSRI (Bartels et al., 2017, 2020).

MAO-Hemmer: In einer Cochrane Übersichtsarbeit wurden bereits Studien verglichen, die einen möglichen neuroprotektiven Effekt durch die Behandlung mit dem selektiven MAO-B-Hemmer Selegilin (Parkinson-Medikation) bei Patienten mit AD untersuchten, wobei die Autoren jedoch keinen Nutzen durch eine solche Therapie feststellen konnten (Birks und Flicker, 2003). Gleichzeitig liegen vergleichsweise wenig Daten vor, welche die als Antidepressiva eingesetzten selektiven MAO-A-Hemmer oder die unselektiven MAO-Hemmer auf einen möglichen Zusammenhang mit Demenzzinzidenzen untersuchen.

Johanniskraut: In der Fall-Kontroll-Studie von Bartels et al. (2020) war eine über 2-jährige Einnahme von Hypericin schließlich mit dem niedrigsten Risiko assoziiert, eine Demenz zu entwickeln: OR = 0,60 (95 % KI = 0,51-0,70).

Die Berechnungen dieser Arbeit zeigten jedoch keinen Hinweis darauf, dass die Einnahme von Antidepressiva oder bestimmter Untergruppen mit einem verringerten Demenzrisiko assoziiert sind, sodass Hypothese 4 abgelehnt wird. Stattdessen wiesen die

Probanden, die Antidepressiva einnahmen nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren und Confounder ein um ca. 36-39 % erhöhtes Demenz- und auch AD-Risiko auf. Dieses Ergebnis stimmt auch mit der Metaanalyse von Moraros (2017) überein, worin ebenfalls ein erhöhtes Demenzrisiko ermittelt wurde. Entgegen den Ergebnissen von Bartels et al. (2020) eines reduzierten Demenzrisikos durch TZA oder Johanniskraut, ergaben weitere Analysen keine signifikanten Ergebnisse oder stark abweichende Trends innerhalb der einzelnen Stoffgruppen. Zu berücksichtigen sind hierbei die bislang unklaren Zusammenhänge zwischen einer Depression und Demenzerkrankungen: Eine Depression kommt differentialdiagnostisch bei kognitiven Störungen in Betracht, kann symptomatisch im Rahmen dementieller Prodromalstadien auftreten und gilt als ein eigener Risikofaktor für die Entwicklung von Demenzen (Livingston et al., 2020). Da diese Interaktionen nicht vollständig abgebildet werden können, ist die Aussagekraft der Ergebnisse bezüglich der zur Behandlung einer solchen Depression eingesetzten Antidepressiva letztendlich eingeschränkt. Neben den aufgeführten Ergebnissen, in denen das Vorliegen depressiver Symptomatik im zweiten Block der Cox-Regression als ein GDS-Score ≥ 6 definiert wurde (Schreiner et al., 2003), erfolgte eine zusätzliche explorative Analyse, in der depressive Symptomatik nicht binär, sondern als eine kontinuierliche Variable entsprechend der GDS (Sheikh und Yesavage, 1986) mit Werten von 0 bis 15 analysiert wurde. Auch hierbei zeigten sich ähnliche Ergebnisse ohne signifikante Veränderungen hinsichtlich der verschiedenen Untergruppen. Während Hesper et al. (2018) in einer AgeCoDe-Analyse Antidepressiva in PIM und Non-PIM unterteilten, wurde in dieser Arbeit durch eine stratifizierte Analyse ein mögliches Demenzrisiko der einzelnen Wirkstoffgruppen untersucht. Hierbei umfasste die Untergruppe mit der größten Fallzahl (Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer) jedoch auch einen Großteil aller Antidepressiva der Priscus Liste (Holt et al., 2010), sodass verschiedene als PIM eingestufte TZA durch anticholinerge Nebenwirkungen (Hesper et al., 2018) den Effekt der Obergruppe möglicherweise verzerren. Schließlich scheinen Rückschlüsse darauf, inwiefern Antidepressiva per se das Demenzrisiko erhöhen, aufgrund des hohen Anteils von Anticholinergika nicht sinnvoll. Hinweise auf ein geringeres Demenzrisiko durch eine bestimmte Stoffgruppe, die somit bei der Therapie hochaltriger Personen mit einer Depression bevorzugt werden könnten, ließen sich in dieser Analyse jedoch nicht ermitteln.

4.5 Hypothese 5: Antihypertensiva

In einer Übersichtsarbeit von Rouch et al. (2015) ergaben acht von elf Längsschnittstudien und vier von sieben Metaanalysen, dass eine antihypertensive Medikation mit einem geringeren Risiko einer Demenzzinzidenz assoziiert ist. Allerdings zeigte in dieser Übersichtsarbeit bei der Auswertung von sechs RCTs nur die *Systolic Hypertension in Europe*-Studie (Forette et al., 1998) und ihre FU (Forette et al., 2002) eine signifikant reduzierte Demenzzinzidenz bei Einnahme von Antihypertensiva im Vergleich zu der Kontrollgruppe, wohingegen in den übrigen RCTs keine signifikanten Risikoreduktionen ermittelt wurden. Im Jahr 2020 erschienen zwei weitere Metaanalysen: Ding et al. (2020) ermittelten bei über 30.000 Probanden, welche eine Hypertonie aufwiesen und antihypertensive Medikationen einnahmen, ein reduziertes Risiko eine Demenz, unabhängig ihrer Ätiologie (HR = 0,88; 95 % KI = 0,79-0,98, $p = 0,019$) oder eine AD (HR = 0,84; 95 % KI = 0,73-0,97, $p = 0,021$) zu entwickeln. Hierbei konnte ein risikomindernder Effekt jedoch nicht auf eine bestimmte Arzneistoffgruppe zurückgeführt werden. In dieser Arbeit wird zudem betont, dass Antihypertensiva bei Personen mit einem normwertigen Blutdruck keinen Einfluss auf das spätere Demenzrisiko zeigten. Peters et al. (2020) untersuchten in einer weiteren Metaanalyse die Daten von insgesamt mehr als 50.000 Studienteilnehmern zu einem möglichen Zusammenhang zwischen einzelnen Arzneistoffgruppen und der Demenzzinzidenz, wobei die meisten Stoffklassen mit keinem signifikant erniedrigten Risiko assoziiert waren. In einer Unteranalyse von solchen Studien, deren *Follow-Up*-Intervalle über ein Jahr betragen, wies die Einnahme von Diuretika bei über 65-Jährigen im Vergleich zu Teilnehmern ohne eine antihypertensive Medikation ein signifikant erniedrigtes Risiko einer Demenzzinzidenz auf: OR = 0,83 (95 % KI = 0,72-0,96). In Studien, deren FU erst nach über 5 Jahren erfolgten, war dieser Effekt jedoch nicht weiter statistisch signifikant: OR = 0,84 (95 % KI = 0,55-1,29). In der Arbeit von Peters et al. zeigte die Einnahme einer antihypertensiven Medikation per se unter Berücksichtigung aller eingeschlossenen Studien ebenfalls keine Assoziation mit einer erniedrigten Demenzzinzidenz. Lediglich eine Unteranalyse der über 65-Jährigen, welche nur RCTs mit über 5-jährigen *Follow-Up*-Intervallen einschloss, zeigte eine signifikant reduzierte Demenzzinzidenz bei Probanden mit antihypertensiven Medikationen: OR = 0,65 (95 % KI = 0,51-0,82).

Während diese Metaanalysen keine Überlegenheit einer einzelnen Substanzklasse aufzeigten, wird in anderen Arbeiten wiederum beschrieben, dass bestimmte Medikamentengruppen neben ihrer Einstellung des Blutdrucks auch im Sinne eines *drug repurposing* neuroprotektiv wirken könnten.

ACE-Hemmer und Angiotensin-Rezeptor-Blocker: Barthold et al. (2018) untersuchten einen Datensatz der amerikanischen Krankenversicherung *Medicare* aus dem Zeitraum von 2007 bis 2013, indem sie bei über 1,3 Millionen der Versicherten (über 67 Jahre), einen möglichen Zusammenhang einer AD-Inzidenz mit Antihypertensiva analysierten. RAAS-Antihypertensiva zeigten im Vergleich zu solchen Antihypertensiva, die nicht über das RAAS wirken, bei Männern ein signifikant erniedrigtes Risiko eine AD zu entwickeln (OR = 0,93; 95 % KI = 0,90-0,97; $p < 0,001$), jedoch zeigte sich kein signifikanter Effekt bei Frauen (OR = 0,99; 95 % KI = 0,96-1,01; $p = 0,189$). In einer weiteren Berechnung wurden anschließend getrennt ACE-Hemmer und ARB im Vergleich zu nicht-RAAS-wirksamen Antihypertensiva betrachtet: Während die Einnahme von ACE-Hemmern mit keinem statistisch signifikant erniedrigten AD-Risiko assoziiert war, ging eine Therapie mit ARB sowohl bei Männern (OR = 0,934; 95 % KI = 0,79-0,88) als auch bei Frauen (OR = 0,94; 95 % KI = 0,91-0,97) mit einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit einher. In einer aktuellen Metaanalyse von Scotti et al. (2021) wurde das Demenzrisiko unter Behandlung mit RAAS-wirksamen Blutdrucksenkern im Vergleich zu den übrigen antihypertensiven Substanzen als Referenzgruppe untersucht. Während in der Untersuchung hinsichtlich ACE-Hemmern kein signifikant reduziertes Risiko nachgewiesen wurde, ging die Einnahme von ARB mit einem 22 % erniedrigten Demenz- (RR = 0,78; 95 % KI = 0,70-0,87) und einem 27 % erniedrigten AD-Risiko (RR = 0,73; 95 % KI = 0,60-0,90) einher. Den Brok et al. (2021) verglichen in einer Metaanalyse verschiedene Wirkstoffklassen der Antihypertensiva miteinander. Hierbei wiesen ARB und die Gruppe der Calcium-Kanal-Blocker im Vergleich zu ACE-Hemmern und β -Adrenozeptor-Antagonisten ein um 12 bis 17 % geringeres Demenzrisiko auf. In der Prüfung gegenüber Diuretika-Präparaten zeigte sich ebenfalls ein Trend auf ein reduziertes Demenzrisiko durch ARB und Calcium-Kanal-Blocker, jedoch wurde hierbei nicht das statistische Signifikanzniveau erreicht.

β-Adrenozeptor-Antagonisten: Auch für die Einnahme von BB wurde im Vergleich zu anderen antihypertensiven Wirkstoffgruppen von einem erniedrigten Risiko einer kognitiven Störung berichtet. So untersuchten Gelber et al. (2013) in der *Honolulu-Asia Aging Study* 2.197 Männer über einen Zeitraum von fast 20 Jahren. Im Gegensatz zu anderen Antihypertensiva zeigten ausschließlich BB im Vergleich zu Personen ohne Antihypertensiva ein erniedrigtes Risiko einer Entwicklung kognitiver Störungen: *Incidence Rate Ratio* = 0,69 (95 % KI = 0,50-0,94). Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Studienteilnehmern, die an Diabetes erkrankt, > 75 Jahre alt waren oder eine Pulsamplitude ≥ 70 mmHg aufwiesen (engl. *pulse pressure*, beschreibt die Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck und dient als Maß für die arterielle Steifigkeit).

Calcium-Kanal-Blocker: In klinischen Studien ergaben sich bislang jedoch keine einheitlichen Befunde. So zeigte einerseits eine Analyse der *Leiden 85-plus* Studie, dass bei über 85-Jährigen im Vergleich zu anderen Antihypertensiva ausschließlich die Einnahme von CKB mit einem signifikant verlangsamten kognitiven Abbau, gemessen anhand des MMST, einherging (Trompet et al., 2008). Eine Analyse der *Canadian Study of Health and Aging* ergab hingegen, dass im Vergleich zu anderen Antihypertensiva die Einnahme von CKB sogar mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit eines kognitiven Abbaus einherging (Maxwell et al., 1999). In der *Systolic Hypertension in Europe*-Studie ergab die Einnahme von Antihypertensiva im Vergleich zu einem Placebo-Präparat eine um 50 % reduzierte Demenzzinzidenz ($p = 0,05$), wobei alle Patienten standardmäßig ein CKB vom Dihydropyridin-Typ und optional einen ACE-Hemmer (Enalapril) und/oder ein Diuretikum (Hydrochlorothiazid) erhielten (Forette et al., 1998). Anschließend wurde den Probanden angeboten, zwei weitere Jahre an der Studie teilzunehmen, wodurch sich der Beobachtungszeitraum verlängerte. Hier konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Antihypertensiva das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, um 55 % senkte ($p < 0,001$). Hierbei war insbesondere die Einnahme des CKB Nitrendipin mit einem erniedrigten Demenzrisiko assoziiert: adj. HR = 0,38 (95 % KI= 0,23-0,64; $p < 0,001$) (Forette et al., 2002). Die Metaanalyse von den Brok et al. (2021) zeigte durch den Vergleich verschiedener Wirkstoffklassen miteinander, dass sowohl ARB als auch CKB mit einem statistisch signifikant reduzierten Demenzrisiko assoziiert sind. In einer weiteren Metaanalyse mit Daten von über 75.000 Patienten wurde die Einnahme von CKB hinsichtlich einer Risikoreduktion

von Demenzerkrankungen analysiert. Im Vergleich zu Personen, welche keine CKB einnahmen, wiesen Patienten mit einer CKB-Medikation ein um 30 % erniedrigtes Risiko auf, eine Demenz zu entwickeln: RR = 0,70 (95 % KI = 0,58–0,85; $p = 0,0003$). Eine weitere Unteranalyse führte diesen Effekt im Wesentlichen auf Dihydropyridin-CKB zurück (Hussain et al., 2018).

Diuretika: Chuang et al. (2014) zeigten in der *Cache County* Studie, dass alle betrachteten Antihypertensiva mit einer niedrigeren Demenzzinzidenz einhergingen, wobei Thiazid- und Kaliumsparende Diuretika die größte Risikoreduktion aufwiesen. In einer Metaanalyse von Tully et al. (2016) wurde untersucht, ob Diuretika mit einer niedrigeren Demenzzinzidenz einhergehen. Im Vergleich zu Probanden, die ein Placebo, ein anderes Antihypertensivum oder gar kein Antihypertensivum erhielten, waren Diuretika mit einem erniedrigten Demenz-Risiko assoziiert: HR = 0,83 (95 % KI = 0,76–0,91; $p < 0,0001$). In dieser Arbeit konnte ein risikomindernder Effekt jedoch nicht einer bestimmten Diuretika-Stoffgruppe zugeschrieben werden.

In dieser Arbeit war die Einnahme von Antihypertensiva nach den Adjustierungen in Block 2 und 5 mit einem um 20 % geringeren Demenzrisiko assoziiert. Weitere Analysen hinsichtlich des AD-Risikos ergaben in allen Adjustierungsschritten eine um 25–26 % erniedrigte Auftretenswahrscheinlichkeit. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Rouch et al. (2015) und den nach Hypertonie stratifizierten Analysen von Ding et al. (2020) kann Hypothese 5 schließlich bestätigt werden. Während in der Metaanalyse von Peters et al. (2020) unter Berücksichtigung aller Daten insgesamt kein erniedrigtes Demenzrisiko ermittelt werden konnte, und auch die spezifische Analysen, in denen ausschließlich Kohortenstudien keinen signifikanten Effekt aufwiesen, ergab eine Unteranalyse, in der nur solche RCTs mit Beobachtungszeiträumen von ≥ 5 Jahren und Probanden > 65 Jahren eingeschlossen wurden, ein um 35 % geringeres Demenzrisiko. Mit dem langen Beobachtungszeitraum der AgeCoDe-Studie von knapp 13 Jahren und dem hochaltrigen Patientenkollektiv veranschaulichen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass die Einnahme von Antihypertensiva bei älteren Personen mit einer geringeren Demenzzinzidenz assoziiert ist und eine langfristige Einnahme möglicherweise zusätzlich neuroprotektiv wirkt. Da in dem aktuellen Therapiealgorithmus zur medikamentösen Blutdruckeinstellung (Williams et al.,

2018) für Patienten ≥ 80 Jahren initial eine Mono- statt einer Kombinationstherapie mit einem Medikament der Gruppen ACE-Hemmer, ARB, CKB oder Diuretika empfohlen wird, könnten Hinweise auf eine geringere Demenzzinzidenz durch Einnahme einer bestimmten Stoffgruppe künftig auch bei der Auswahl eines entsprechenden Präparates für eine Behandlung dieser Altersgruppe berücksichtigt werden.

Entgegen bisheriger Ergebnisse, wonach Medikamente, welche in das RAAS eingreifen (Rouch et al., 2015), insbesondere ARB (Barthold et al., 2018; den Brok et al., 2021; Scotti et al., 2021), ein geringeres Demenzrisiko aufweisen, war in der AgeCoDe-Studie weder die Einnahme von ACE-Hemmern noch von ARB mit einem geringeren Demenz- oder AD-Risiko assoziiert. Hingegen zeigte die Einnahme von Medikamenten der Obergruppe BB in allen Blöcken ein um 16-23 % erniedrigtes Demenzrisiko, jedoch kein signifikant erniedrigtes AD-Risiko. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass dieser Effekt vorwiegend auf die Einnahme von nichtselektiven BB zurückgeführt werden konnte und schließlich mit einem um 43 % erniedrigten Demenz- und einem um 53 % erniedrigten AD-Risiko einherging. Aufgrund eines vergleichsweise erhöhten Nebenwirkungsprofils werden BB jedoch nur unter bestimmten Indikationen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder Vorhofflimmern in dem Therapiealgorithmus mitaufgeführt und zählen somit nicht zu den Mitteln der ersten Wahl (Williams et al., 2018). Sofern BB jedoch für die Einstellung einer arteriellen Hypertonie angezeigt sind, werden hierfür vorwiegend kardi-oselektive BB eingesetzt, wohingegen unselektive BB unter anderem zur Migräneprophylaxe oder zur Behandlung eines essentiellen Tremors genutzt werden (Geisslinger et al., 2019, S. 357; 386). Schließlich spricht das Nebenwirkungsprofil der BB ohne zusätzliche kardi-ale Indikationen gegen eine Favorisierung dieser Stoffgruppe in der initialen Therapieplanung hochaltriger Patienten. Insbesondere der Einsatz unselektiver BB zur Hypertoniebehandlung gilt, trotz der vielversprechenden Ergebnisse in der AgeCoDe-Studie, aufgrund der inzwischen verfügbaren β_1 -selektiven Wirkstoffe als obsolet. Ob unselektive BB möglicherweise im Sinne eines *drug repurposing* neuroprotektiv wirken, könnte dennoch in weiterführenden Studien evaluiert werden. Hinsichtlich der Ergebnisse von BB gilt jedoch auch zu beachten, dass Indikationen von BB, wie z.B. das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit oder der Zustand nach einem Herzinfarkt (Geisslinger et al., 2019, S. 386), mit einer potentiell geringeren Lebenserwartung einhergehen. Trotz Adjustierung

für diverse kardiovaskuläre Komorbiditäten könnte die Interpretierbarkeit der Demenzzinzidenz innerhalb dieser Gruppe durch eine erhöhte Mortalitätsrate somit dennoch eingeschränkt sein.

Diuretika wiesen nach Adjustierungen, wie auch von Tully et al. (2016) gezeigt, ein um 19 % erniedrigtes AD-Risiko auf, wohingegen sich das Demenzrisiko, unabhängig der vermuteten Ätiologie, in keinem Modell signifikant durch die Einnahme von Diuretika veränderte. Entgegen den Beobachtungen von Chuang et al. (2014), dass Kaliumsparende- und Thiaziddiuretika die größte Risikoreduktion aufwiesen, lieferte eine entsprechende Stratifizierung innerhalb der AgeCoDe-Studie keine Hinweise, die diese Hypothese unterstützen würden. Für die Behandlung über 80-jähriger Patienten wird in der aktuellen Leitlinie außerdem darauf hingewiesen, dass die Untergruppe der Schleifendiuretika das Sturzrisiko erhöht und gemieden werden sollte (Williams et al., 2018), sodass ausgehend von der AgeCoDe-Kohorte auch keine klare Favorisierung von Diuretika zur initialen Hypertoniebehandlung abgeleitet werden kann.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Rouch et al. (2015), Hussain et al. (2018) und den Brok et al. (2021), wiesen CKB innerhalb der durchgeführten Analysen nach den Adjustierungen im letzten Modell ein um 19 % verringertes Demenzrisiko auf, während das AD-Risiko auf einem marginalen Signifikanzniveau ebenfalls um 20 % reduziert war. Im Vergleich von Dihydropyridinen einerseits und Phenylalkyamin- und Benzothiazepinderivaten andererseits, wies lediglich die Gruppe der Dihydropyridine im letzten Adjustierungsschritt ein signifikant erniedrigtes Demenzrisiko auf. Dies ist mit den Ergebnissen von Hussain et al. (2018) vereinbar. Das AD-Risiko wurde hingegen weder von Dihydropyridinen noch von Phenylalkyamin- und Benzothiazepinderivaten signifikant verändert. Hinsichtlich einer Therapie mit Dihydropyridinen sollte jedoch das vermehrte Auftreten von Knöchelödemen als eine mögliche Nebenwirkung berücksichtigt werden, welche in einer Metaanalyse bei rund 5 % zu einem Therapieabbruch führte (Makani et al., 2011).

Auch die Ergebnisse einer explorativen Analyse, in der jeweils eine Stoffgruppe mit einer neu erstellten Variable, welche alle übrigen Stoffgruppen subsummierte, verglichen wurde, zeigten keine Überlegenheit einzelner Stoffgruppen. Hingegen wurde verdeutlicht,

dass die Einnahme von Antihypertensiva in der AgeCoDe-Studie per se mit einem 20 % niedrigeren Demenzrisiko einherging, ein Ergebnis welches auch mit den Beobachtungen von Ding et al. (2020) vereinbar ist.

Hinsichtlich möglicher Therapieempfehlungen wurde zusätzlich analysiert, ob innerhalb der AgeCoDe-Studie bestimmte Wirkstoffgruppen mit einer effizienteren Blutdruckeinstellung einhergingen. Da Blutdruckmessungen jedoch erstmalig zur FU 3 erfolgten, die Fallzahl im Vergleich zu späteren Untersuchungen hier jedoch noch am größten war, wurden die erfassten Werte der FU 3 als Zielgröße gewählt. Hierbei wies in verschiedenen Berechnungen sowohl die Einnahme von ACE-Hemmern als auch von BB und Diuretika-Präparaten ein geringeres Risiko erhöhter Blutdruckwerte zum Zeitpunkt der FU 3 auf. Die logistische Regression wies mit Pseudo-R²-Werten zwischen 0,01 und 0,02 insgesamt jedoch kein geeignetes Modellfit auf (Janssen und Laatz, 2017, S. 480), sodass diese Analyse letztendlich keine geeigneten Schlussfolgerungen für eine Therapieempfehlung hochaltriger Bluthochdruckpatienten ermöglichte.

Anschließend konnte in stratifizierten Analysen gezeigt werden, dass das Risiko einer AD nur bei Personen ohne APOE ε4 Allel oder ohne vorliegende MCI durch eine antihypertensive Medikation signifikant reduziert werden konnte. Die entsprechenden Interaktionsterme ergaben ebenfalls keinen Hinweis auf eine Beeinflussung der Wirksamkeit durch den MCI- oder APOE-Status. Somit sprechen die Ergebnisse dafür, dass die medikamentöse Blutdruckeinstellung eher einen präventiven Therapieansatz darstellt, anstatt im Sinne eines *drug repurposing* durch pleiotrope Wirkungen besonders effektiv bei AD-Risikogruppen die Auftretenswahrscheinlichkeit zu reduzieren.

Zuletzt wurde untersucht, ob arterielle Hypertonie bei den hochaltrigen Patienten der AgeCoDe-Studie per se einen Risikofaktor für Demenz darstellt oder ob sich mit steigendem Alter Hinweise auf einen inversen Zusammenhang ergeben, wonach Bluthochdruck im höheren Alter wieder mit einem geringeren Risiko assoziiert wäre als im mittleren Lebensalter (vgl. Gabin et al. 2017). Während die zur FU 3 gemessenen Blutdruckwerte keine statistisch signifikanten Ergebnisse lieferten (Ergebnisse nicht mit dargestellt), so war die

hausärztlich gestellte Diagnose einer Hypertonie zur BL-Untersuchung sowohl unadjustiert als auch nach Adjustierung demographischer Kovariaten mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (s. Tab. 23). Nach Einschluss aller Risikofaktoren wies Hypertonie im letzten Adjustierungsschritt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit einem veränderten Demenzrisiko auf, jedoch war auch hier kein Signal hinsichtlich eines geringeren Risikos im hohen Lebensabschnitt erkennbar. Zudem zeigte sich hierbei keine signifikante Interaktion zwischen Alter und Bluthochdruck, was ebenfalls gegen die Hypothese eines inversen Zusammenhangs mit steigendem Alter spricht.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass Bluthochdruck bei hochaltrigen Personen, neben einem erhöhten Risiko eines Schlaganfalls, eines Herzinfarktes, einer pAVK, eingeschränkter Nierenfunktion oder weiterer Folgeschäden (Williams et al., 2018), auch mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert ist. Für die medikamentöse Einstellung lässt sich anhand der durchgeführten Berechnungen jedoch keine Empfehlung ableiten, wonach eine Stoffgruppe aufgrund eines geringeren Demenzrisikos oder effizienteren Blutdrucksenkung bei hochaltrigen Patienten favorisiert werden könnte. Stattdessen sollte die Auswahl individuell unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen und des jeweiligen Risikoprofils erfolgen. Obwohl in der AgeCoDe-Studie somit keine Präferenz einer bestimmten Stoffgruppe möglich ist, wiesen Patienten mit einer antihypertensiven Medikation allgemein ein um ca. 20 % erniedrigtes Demenzrisiko auf. Da in der aktuellen Leitlinie insbesondere für über 65-jährige Patienten im Vergleich zu der vorherigen Version (Mancia et al., 2013) ein niedrigerer Zielbereich (systolisch 130-139 mmHg statt 140-150 mmHg) angegeben wird, ergänzen die Ergebnisse dieser Arbeit die Empfehlung eines großzügigeren Einsatzes von Antihypertensiva, auch im höheren Lebensalter. Der Hinweis eines erniedrigten Demenzrisikos durch eine entsprechende Medikation könnte schließlich auch einen positiven Einfluss auf die Adhärenz von hochaltrigen Personen haben.

4.6 Stärken und Limitationen

Zu den wesentlichen Stärken der AgeCoDe-Studie zählt das hohe Durchschnittsalter von ca. 80 Jahren zur BL-Untersuchung sowie der lange Beobachtungszeitraum von fast 13

Jahren. Hierdurch bietet die Studie im Vergleich zu Kohortenstudien mit jüngeren Probanden die Möglichkeit, hohe inzidente Fallzahlen dementieller Erkrankungen zu untersuchen (vgl. Kap. 1.2). Durch die steigende Morbidität im höheren Lebensalter resultiert auch eine Zunahme pharmakologischer Therapien, wodurch ein hohes Alter hinsichtlich einer pharmakoepidemiologischen Analyse ebenfalls einen Vorteil darstellt. Durch Erkenntnisse aus der Versorgung hochaltriger Patienten in Deutschland ermöglicht die AgeCoDe-Studie eine Evaluierung der Medikationen dieser Altersgruppe. Hierdurch birgt sie das Potential zur Empfehlung von Therapieanpassungen. Anhand der Durchführung von NPT durch ausgebildetes Personal wurde außerdem eine valide klinische Demenzdiagnostik erreicht. Zudem erlaubten gezielte Befragungen hinsichtlich des Lebensstils, der Bildung und Vorerkrankungen der Probanden eine Adjustierung diverser Risikofaktoren, um den Effekt von Confoundern zu minimieren. Im Gegensatz zu einigen Datensätzen, die von Krankenkassen generiert werden, wurden innerhalb der AgeCoDe-Studie auch frei verkäufliche Arzneimittel erfasst, wodurch mögliche Effekte, wie beispielsweise von NSAID-Präparaten oder Johanniskraut in den Analysen abgebildet werden konnten, auch wenn diese ohne Rezept erworben wurden.

Eine wesentliche Limitation bezüglich der Erfassung der jeweiligen Medikationen zur BL-Untersuchung stellt die nachträgliche Zuordnung zu teils mehreren ATC-Codes dar, wodurch die Applikationsform einiger Präparate nicht klar zugeordnet werden konnte. Außerdem wurden Medikationen ohne entsprechende Dosierungen angegeben, was die Interpretierbarkeit einiger Ergebnisse und mögliche Therapieempfehlungen ebenfalls einschränkt. Zudem war es aufgrund der binären Kodierung in *Einnahme / keine Einnahme* nicht möglich zwischen einer dauerhaften oder lediglich bedarfsweisen Medikation zu differenzieren. Es konnte jedoch gezeigt werden (s. Tab. 4), dass zwischen 71 % und 81 % der zur BL-Untersuchung eingenommenen Lipidsenker, Antidiabetika und Antihypertensiva auch in der FU 1 und zwischen 53 % und 68 % auch in der FU 2 eingenommen wurden. Aufgrund der Komorbiditäten im höheren Lebensalter nahmen viele Probanden zudem mehrere Medikamente ein, sodass trotz stratifizierter Analysen nicht ausgeschlossen werden kann, dass mögliche risikomindernde Effekte durch die Einnahme zusätzlich eingenommener Präparate beeinflusst wurden. Eine weitere Einschränkung dieser Ana-

lyse stellen die Indikationen einiger Medikamentenklassen dar, die zugleich als eigenständige Risikofaktoren einer Demenzerkrankung gelten. Um dieses Problem zu adressieren wurden entsprechende Indikationen und Kontraindikation, die ebenfalls Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Demenz aufwiesen, als Kovariaten in die Berechnung aufgenommen (vgl. Kap. 2.3.1). In Bezug auf Antihypertensiva gilt als eine weitere Limitation, dass zu Beginn der Studie keine Blutdruckmessung bei den Probanden erfolgte. Hierfür wurde zunächst die vom Hausarzt gestellte Diagnose einer vorliegenden Hypertonie herangezogen, wobei weitere Rückschlüsse auf die Beziehung zwischen Bluthochdruck und Demenz nur einschränkt möglich sind, da keine Angaben zur entsprechenden Einstellung des Blutdrucks vorlagen. Da erst im Rahmen der FU 3 Blutdruckmessungen durchgeführt wurden und die Kohorte zu diesem Zeitpunkt eine geringere Fallzahl aufwies, wurde in den statistischen Analysen der umfangreichere BL-Datensatz verwendet. Des Weiteren war eine ätiologische Zuordnung wie beispielsweise vaskulärer Demenzen oder einer LBD in der AgeCoDe-Studie nur in sehr eindeutigen Fällen möglich, wohingegen Mischformen oder leichte Verläufe oft nur unzureichend detektiert werden konnten. Somit ist nicht auszuschließen, dass einige Fälle mit einer vaskulären Demenz unentdeckt blieben, welche insbesondere für eine Therapie mit Antihypertensiva von Bedeutung wären. Zuletzt sind auch die initialen Ausschlusskriterien der AgeCoDe-Studie, wie z.B. der Wohnsitz in einer Pflegeeinrichtung oder Taubheit (vgl. Kap. 2.1) zu berücksichtigen, wodurch das Patientenkollektiv auch im Sinne eines Selektions-Bias (Weiß, 2019, S. 215) beeinträchtigt sein könnte.

4.7 Fazit und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, epidemiologische Zusammenhänge zwischen häufig verschriebenen Medikamenten und der Demenzinzidenz in einer deutschen Kohorte mit hochaltrigen Probanden zu analysieren. Während die Einnahme von NSAID, Lipidsenkern und Antidiabetika kein signifikant verändertes Risiko aufwies, so ging der Einsatz von Antidepressiva insgesamt mit einem um ca. 37-39 % erhöhten Demenzrisiko einher. Bei weiterer Stratifizierung ergab sich jedoch kein Hinweis auf eine potenzielle Risikosteigerung durch eine bestimmte Stoffgruppe. Zunächst sind aufgrund eines hohen Anteils anticholinerg wirksamer Antidepressiva innerhalb der AgeCoDe-Studie Rückschlüsse auf ein möglicherweise gesteigertes Demenzrisiko durch Antidepressiva nur sehr eingeschränkt möglich.

Darüber hinaus kann eine depressive Symptomatik, die mit Antidepressiva behandelt wird, auch in frühen Stadien einer dementiellen Entwicklung auftreten, sodass die Frage weiter zu klären ist, ob es sich bei dieser Beobachtung um einen kausalen Zusammenhang oder eher um eine statistische Korrelation handelt.

Es konnte gezeigt werden, dass Bluthochdruck per se mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert ist und eine Medikation mit Antihypertensiva das Demenzrisiko um ca. 20 % reduziert. Weitere Analysen einzelner Stoffgruppen ergaben jedoch keine Hinweise, welche die Favorisierung einer bestimmten Substanzklasse für eine leitliniengerechte Hypertoniebehandlung hochaltriger Patienten rechtfertigen würde. Bei steigender Prävalenz dementiell erkrankter Menschen könnte durch eine adäquate Pharmakotherapie zur Behandlung einer Hypertonie somit auch das Demenzrisiko reduziert werden, wodurch Antihypertensiva künftig ein zusätzlicher Stellenwert zukommt.

5. Zusammenfassung

Aufgrund des demographischen Wandels wird ein Zuwachs von aktuell rund 1,5 Millionen auf 2-3 Millionen an Demenz erkrankten Personen in Deutschland prognostiziert, dem bislang keine kausale Therapie gegenübersteht. Um dieser Herausforderung zukünftiger Gesundheitssysteme zu begegnen, besitzen präventive Maßnahmen einen hohen Stellenwert. In dieser Arbeit wurden fünf häufig eingenommene Substanzklassen analysiert, die aufgrund der vorhandenen epidemiologischen Evidenz und auch aufgrund pathophysiologischer Überlegungen mit einer Minderung des Demenzrisikos assoziiert sein könnten. Hierfür wurde eine Alterskohorte mit 3.217 Patienten untersucht, die mit einem Mindestalter von 75 Jahren, einem Beobachtungszeitraum von knapp 13 Jahren und durch eine valide Demenzdiagnostik die Möglichkeit bietet, das Demenzrisiko einer hochaltrigen Kohorte mit deutschen Verschreibungsgewohnheiten zu analysieren. Mithilfe von Cox-Regressionen wurde überprüft, ob die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (1), Lipidsenker (2), Antidiabetika (3), Antidepressiva (4) oder Antihypertensiva (5) mit einem statistisch signifikant reduzierten Demenzrisiko einherging. Die jeweiligen Wirkstoffklassen wurden anschließend weiter unterteilt und erneut analysiert, um zu evaluieren, ob mögliche Effekte auf bestimmte Untergruppen zurückgeführt werden konnten.

- 1) In der untersuchten Alterskohorte zeigten sich keine Hinweise für ein geringeres Demenzrisiko durch Einnahme von NSAID.
- 2) Auch Lipidsenker waren in dieser Arbeit nicht mit einer Risikominderung assoziiert.
- 3) Nicht-insulinerge Antidiabetika wiesen in dieser Arbeit ebenfalls kein verringertes Demenzrisiko auf. Hinweise einer Risikosteigerung durch Insuline konnten hingegen auch nicht ermittelt werden.
- 4) Die Einnahme von Antidepressiva wies ein um 37-39 % erhöhtes Demenzrisiko auf. Zusätzliche Stratifizierungen ermöglichten jedoch keine eindeutige Zuordnung dieses Effekts zu einer bestimmten Wirkstoffgruppe. Da depressive Symptomatik auch in frühen Stadien eines Demenzsyndroms auftreten kann, sind Schlussfolgerungen hinsichtlich einer möglichen Risikosteigerung durch eine Therapie mit Antidepressiva nur eingeschränkt möglich.
- 5) Eine Therapie mit Antihypertensiva war sowohl mit einem um 20 % reduzierten Demenz- als auch einem um 26 % reduzierten Alzheimer Demenz Risiko assoziiert. Un-

selektive β -Adrenozeptorantagonisten gingen in dieser Arbeit mit dem niedrigsten Demenzrisiko einher. In ergänzenden stratifizierten Analysen konnte gezeigt werden, dass eine Risikosenkung durch Antihypertensiva primär bei Probanden ohne zusätzliche Risikofaktoren (kein APOE ϵ 4 Allel, kein *mild cognitive impairment*) auftrat.

Während die Auswahl eines Wirkstoffs stets unter Berücksichtigung individueller Vorerkrankungen erfolgen sollte und die Ergebnisse dieser Arbeit keine Favorisierung einer bestimmten antihypertensiven Substanzklasse bei hochaltrigen Personen ermöglichen, konnte dennoch gezeigt werden, dass der Einsatz von Blutdrucksenkern per se das Demenzrisiko auch im hohen Lebensalter verringert und somit einen möglichen präventiven Ansatz darstellen könnte.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart modifiziert nach Luck et al. (2010)	58
Abbildung 2: Adjustierungsschritte	65
Abbildung 3: Übersicht: Untergruppen der Antihypertensiva	67

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Demographische Daten	70
Tabelle 2:	Demenzfälle	71
Tabelle 3:	Einnahme Antihypertensiva, Obergruppen	72
Tabelle 4:	Kontinuierliche Einnahme von Medikamenten	72
Tabelle 5:	Einnahme Medikamentengruppen (ATC)	73
Tabelle 6:	Einnahme Antihypertensiva (ATC)	75
Tabelle 7:	Cox-Regression NSAID	79
Tabelle 8:	Cox-Regression NSAID, Untergruppen	79
Tabelle 9:	Cox-Regression Lipidsenker	81
Tabelle 10:	Cox-Regression Lipidsenker, Untergruppen	81
Tabelle 11:	Cox-Regression nicht-insulinerge Antidiabetika	82
Tabelle 12:	Cox-Regression nicht-insulinerge Antidiabetika, Untergruppen	83
Tabelle 13:	Cox-Regression Insuline und Insulin-Analoga	84
Tabelle 14:	Cox-Regression Antidepressiva	85
Tabelle 15:	Cox-Regression Antidepressiva, Untergruppen	85
Tabelle 16:	Cox-Regression Antihypertensiva	86
Tabelle 17:	Cox-Regression Antihypertensiva, Untergruppen	87
Tabelle 18:	Cox-Regression Antihypertensiva, zusätzliche Untergruppen	90
Tabelle 19:	Logistische Regression Antihypertensiva zur <i>Baseline</i> -Untersuchung	92
Tabelle 20:	Logistische Regression Antihypertensiva zur dritten <i>Follow-Up</i> - Untersuchung	92
Tabelle 21:	Cox-Regression Antihypertensiva, Stratifizierung nach APOE-Status	94
Tabelle 22:	Cox-Regression Antihypertensiva, Stratifizierung nach MCI	94
Tabelle 23:	Cox-Regression Hypertonie als Risikofaktor	95
Tabelle 24:	Übersicht Metaanalysen	97

8. Literaturverzeichnis

Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, Acampora R, Passariello N, Cacciapuoti F, Paolisso G. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 2006; 67: 235–240

ADAPT Research Group. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68: 1800–1808

ADAPT Research Group. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol* 2008; 65: 896–905

ADAPT Research Group. Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *Alzheimers Dement* 2013; 9: 714–723

Alexander GC, Emerson S, Kesselheim AS. Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility. *JAMA* 2021; 325: 1717–1718

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37: S81-S90

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 2020; 44: S15-S33

American Psychiatric Association. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington, DC: 1994

American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen: Textrevision - DSM-IV-TR. Göttingen: Hogrefe, 2003

American Psychiatric Association. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. Göttingen: Hogrefe, 2018

Ancelin M-L, Carrière I, Barberger-Gateau P, Auriacombe S, Rouaud O, Fourlanos S, Berr C, Dupuy A-M, Ritchie K. Lipid lowering agents, cognitive decline, and dementia: the three-city study. *J Alzheimers Dis* 2012; 30: 629–637

Appleby BS, Nacopoulos D, Milano N, Zhong K, Cummings JL. A Review: treatment of Alzheimer's disease discovered in repurposed agents. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013; 35: 1–22

Ärzteblatt, 2008: Kurz informiert. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/59623/Kurz-informiert> (Zugriffsdatum: 21.04.2021)

Ärzteblatt, 2009: Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide - vom 19. Juni. <https://www.aerzteblatt.de/archiv/64109/Beschluss-des-Gemeinsamen-Bundesausschusses-ueber-eine-Aenderung-der-Arzneimittel-Richtlinie-in-Anlage-4-Therapiehinweis-zu-Exenatide-vom-19-Juni-2008-16-Oktober-2008> (Zugriffsdatum: 21.04.2021)

Ärzteblatt, 2012: EMA lässt umstrittenes Diabetesmedikament zu. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/49928/EMA-laesst-umstrittenes-Diabetesmedikament-zu> (Zugriffsdatum: 21.04.2021)

Ärzteblatt, 2019: Weltgesundheitsversammlung beschließt die ICD-11. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/103394/Weltgesundheitsversammlung-beschliesst-die-ICD-11> (Zugriffsdatum: 28.04.2020)

Ärzteblatt, 2021: Morbus Alzheimer: FDA lässt Antikörper Aducanumab entgegen negativem. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/124476/Morbus-Alzheimer-FDA-laesst-Antikoerper-Aducanumab-entgegen-negativem-Expertenvotum-zu> (Zugriffsdatum: 09.07.2021)

Avramopoulos D. Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. *Genome Med* 2009; 1: 34

Bartels C, Belz M, Vogelgsang J, Hessmann P, Bohlken J, Wiltfang J, Kostev K. To Be Continued? Long-Term Treatment Effects of Antidepressant Drug Classes and Individual Antidepressants on the Risk of Developing Dementia: A German Case-Control Study. *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m13205

Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *Am J Psychiatry* 2017; 175: 232–241

Barthold D, Joyce G, Wharton W, Kehoe P, Zissimopoulos J. The association of multiple anti-hypertensive medication classes with Alzheimer's disease incidence across sex, race, and ethnicity. *PLoS One* 2018; 13: e0206705

Bateman RJ, Aisen PS, Strooper B de, Fox NC, Lemere CA, Ringman JM, Salloway S, Sperling RA, Windisch M, Xiong C. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 1

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1825–1832

Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2021

Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Syst Rev* 2003; 1: CD000442

Boccardi V, Murasecco I, Mecocci P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 2019; 54: 100936

den Brok MGHE, van Dalen JW, Abdulrahman H, Larson EB, van Middelaar T, van Gool WA, van Charante EPM, Richard E. Antihypertensive Medication Classes and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 1386-1395.e15

Bundesärztekammer, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Deutsche Dermatologische Gesellschaft E. V. (DDG), Fachkommission Diabetes Sachsen, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Diabetes mellitus Typ 2, Kurzfassung 2003

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2021: Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-001l_S3_Typ_2_Diabetes_2021-03.pdf (Zugriffsdatum: 01.05.2022)

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, 2021: Anatomisch-therapeutisch-chemische-Klassifikation mit Tagesdosen Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/ATC/atc-ddd-amtlich-2021.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 01.05.2022)

Busse A, Aurich C, Zaudig M, Riedel-Heller S, Matschinger H, Angermeyer MC. Alters- und bildungsspezifische Normierung des kognitiven Tests des SIDAM. *Z Gerontol Geriatr* 2002; 35: 565–574

Cai Z. Monoamine oxidase inhibitors: Promising therapeutic agents for Alzheimer's disease (Review). *Mol Med Rep* 2014; 9: 1533–1541

Campbell JM, Stephenson MD, Courten B de, Chapman I, Bellman SM, Aromataris E. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 65: 1225–1236

Cao Z, Wang F, Xiu C, Zhang J, Li Y. Hypericum perforatum extract attenuates behavioral, biochemical, and neurochemical abnormalities in Aluminum chloride-induced Alzheimer's disease rats. *Biomed Pharmacother* 2017; 91: 931–937

Chen F, Dong RR, Zhong KL, Ghosh A, Tang SS, Long Y, Hu M, Miao MX, Liao JM, Sun HB, Kong LY, Hong H. Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid- β across the blood–brain barrier and memory impairment in db/db mice. *Neuropharmacology* 2016; 101: 123–136

Chou P-S, Ho B-L, Yang Y-H. Effects of pioglitazone on the incidence of dementia in patients with diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31: 1053–1057

Chu C-S, Tseng P-T, Stubbs B, Chen T-Y, Tang C-H, Li D-J, Yang W-C, Chen Y-W, Wu C-K, Veronese N, Carvalho AF, Fernandes BS, Herrmann N, Lin P-Y. Use of statins and the risk of dementia and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8: 5804

Chuang Y-F, Breitner JCS, Chiu Y-L, Khachaturian A, Hayden K, Corcoran C, Tschanz J, Norton M, Munger R, Welsh-Bohmer K, Zandi PP. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2429–2435

Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, Hayreh D, D'Angelo G, Benzinger T, Yoon H, Kim J, Morris JC, Mintun MA, Sheline YI. Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 14968–14973

Conradsson M, Rosendahl E, Littbrand H, Gustafson Y, Olofsson B, Lövheim H. Usefulness of the Geriatric Depression Scale 15-item version among very old people with and without cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2013; 17: 638–645

Corbett A, Pickett J, Burns A, Corcoran J, Dunnett SB, Edison P, Hagan JJ, Holmes C, Jones E, Katona C, Kearns I, Kehoe P, Mudher A, Passmore A, Shepherd N, Walsh F, Ballard C. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 833–846

Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: The 90+ study. *Ann Neurol* 2010; 67: 114–121

Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol* 1972; 34: 187–202

Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun C-K, Rissman RA, Donohue MC, Brewer JB, Jenkins C, Harless K, Gessert D, Aisen PS. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 1099–1109

Cummings J. New approaches to symptomatic treatments for Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 2021; 16: 2

Cummings J, Lee G, Ritter A, Sabbagh M, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020. *Alzheimers Dement (N Y)* 2020; 6: e12050

D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Abbatecola AM, Ferraraccio F, Rossi F, Paolisso G. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp Gerontol* 2010; 45: 202–207

de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer's Disease is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed. *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1101–1113

Debus ES, Gross-Fengels W. Operative und interventionelle Gefäßmedizin. Berlin - Heidelberg: Springer, 2020

Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2020: Deutsche Alzheimer Gesellschaft stellt neue Zahlen zur Demenz vor. https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/Alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf (Zugriffsdatum: 05.04.2021)

Deutsche Diabetes Gesellschaft. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: 2. Auflage 2018 – AWMF-Register-Nr. 057-017. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2018; 13: 423–489

DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, 2015: S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung: 2. Auflage. Version 5. https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/d689bf8322a5bf507bcc546eb9d61ca566527f2f/S3-NVL_depression-2aufl-vers5-lang.pdf (Zugriffsdatum: 01.05.2022)

DGPPN, DGN, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V, 2016: S3-Leitlinie "Demenzen", Langversion. https://www.dgppn.de/_Resources/Persistent/ade50e44afc7eb8024e7f65ed3f44e995583c3a0/S3-LL-Demenzen-240116.pdf (Zugriffsdatum: 01.05.2022)

Dilling H, WHO, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10, Kapitel V (F) ; klinisch-diagnostische Leitlinien. Bern: Huber, 2015

Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C, Pase MP, Himali JJ, Windham BG, Griswold M, Gottesman R, Mosley TH, White L, Guðnason V, DeBette S, Beiser AS, Seshadri S, Ikram MA, Meirelles O, Tzourio C, Launer LJ. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of

individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 2020; 19: 61–70

Dobarro M, Orejana L, Aguirre N, Ramírez MJ. Propranolol restores cognitive deficits and improves amyloid and Tau pathologies in a senescence-accelerated mouse model. *Neuropharmacology* 2013; 64: 137–144

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–746

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert M-O, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, Souza LC de, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614–629

Dudas R, Malouf R, McCleery J, Dening T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8: CD003944

Dunn B, Stein P, Cavazzoni P. Approval of Aducanumab for Alzheimer Disease—The FDA's Perspective. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1276–1278

Emdin CA, Anderson SG, Callender T, Conrad N, Salimi-Khorshidi G, Mohseni H, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure, peripheral arterial disease, and vascular risk: cohort study of 4.2 million adults. *BMJ* 2015; 351: h4865

Eschweiler GW, Leyhe T, Klöppel S, Hüll M. Neue Entwicklungen in der Demenzdiagnostik. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 677–683

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198

Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhäger WH, Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046–2052

Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene M-R, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–1351

Förstl H. Demenzen in Theorie und Praxis. Berlin - Heidelberg: Springer, 2011

Freund T, Czeschik JC, Jehle R, Wellnhofer E. Medizinische Informatik kompakt: Ein Kompendium für Mediziner, Informatiker, Qualitätsmanager und Epidemiologen. Berlin - Boston: De Gruyter, 2015

Gabin JM, Tambs K, Saltvedt I, Sund E, Holmen J. Association between blood pressure and Alzheimer disease measured up to 27 years prior to diagnosis: the HUNT Study. *Alzheimers Res Ther* 2017; 9: 37

Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P, Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen : Pharmakologie – Klinische Pharmakologie – Toxikologie. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2019

Gejl M, Gjedde A, Egefjord L, Møller A, Hansen SB, Vang K, Rodell A, Brændgaard H, Gottrup H, Schacht A, Møller N, Brock B, Rungby J. In Alzheimer's Disease, 6-Month

Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 108

Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. *Neurology* 2013; 81: 888

Groeneveld ON, Kappelle LJ, Biessels GJ. Potentials of incretin-based therapies in dementia and stroke in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016; 7: 5–16

Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013; 4: 640–650

Gupta A, Bisht B, Dey CS. Peripheral insulin-sensitizer drug metformin ameliorates neuronal insulin resistance and Alzheimer's-like changes. *Neuropharmacology* 2011; 60: 910–920

Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 101–112

Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256: 184–185

Hauser K. Cholesterin. In: Rasso J, Hauser K, Deutzmann R, Netzker R, Hrsg. *Duale Reihe Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2016: 345–362

Hayes AF. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: a regression based approach*. New York: The Guilford Press 2013

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22

Heinrich PC, Mueller M, Graeve L. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. Berlin - Heidelberg: Springer, 2014

Heneka M, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2015a; 14: 388–405

Heneka M, Fink A, Doblhammer G. Effect of pioglitazone medication on the incidence of dementia. *Ann Neurology* 2015b; 78: 284–294

Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, O'Banion K, Klockgether T, van Leuven F, Landreth GE. Acute treatment with the PPAR γ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and A β 1–42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain* 2005; 128: 1442–1453

Herdegen T, Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold G. Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013

Heser K, Luck T, Röhr S, Wiese B, Kaduszkiewicz H, Oey A, Bickel H, Mösch E, Weyerer S, Werle J, Brettschneider C, König H-H, Fuchs A, Pentzek M, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Riedel-Heller SG, Wagner M. Potentially inappropriate medication: Association between the use of antidepressant drugs and the subsequent risk for dementia. *J Affect Disord* 2018; 226: 28–35

Ho R, Ortiz D, Shea TB. Amyloid- β promotes calcium influx and neurodegeneration via stimulation of L voltage-sensitive calcium channels rather than NMDA channels in cultured neurons. *J Alzheimers Dis* 2001; 3: 479–483

Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, Roach P, Kirk A, Pringsheim T, Maxwell CJ. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci* 2016; 43: S96-S109

Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–551

Hussain S, Singh A, Rahman SO, Habib A, Najmi AK. Calcium channel blocker use reduces incident dementia risk in elderly hypertensive patients: A meta-analysis of prospective studies. *Neurosci Lett* 2018; 671: 120–127

Hüttemann D, 2021: Aducanumab: Umstrittene US-Zulassung für ersten Antikörper bei Alzheimer. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/umstrittene-us-zulassung-fuer-ersten-antikoerper-bei-alzheimer-126140/> (Zugriffsdatum: 09.07.2021)

IBM, 2021: Omnibus-Test. <https://www.ibm.com/docs/de/spss-modeler/18.2.0?topic=models-omnibus-test> (Zugriffsdatum: 07.09.2021)

Ishimitsu T, Tobian L, Sugimoto K, Everson T. High Potassium Diets Reduce Vascular and Plasma Lipid Peroxides in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 659–673

Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Elliott C, Masliah E, Ryan L, Silverberg N. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018; 14: 535–562

Jaehde U, Radziwill R, Kloft C. *Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2017

Jain MK, Ridker PM. Anti-Inflammatory Effects of Statins: Clinical Evidence and Basic Mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 977–987

Janssen J, Laatz W. *Statistische Datenanalyse mit SPSS: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests*. Berlin - Heidelberg: Gabler Verlag, 2017

Jeong S-M, Shin DW, Yoo TG, Cho MH, Jang W, Lee J, Kim S. Association between statin use and Alzheimer's disease with dose response relationship. *Sci Rep* 2021; 11: 15280

Jessen F. *Handbuch Alzheimer-Krankheit: Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Versorgung - Prävention*. Berlin - Boston: De Gruyter, 2018

Jessen F, Frölich L. ICD-11: Neurokognitive Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 172–177

Jiang T, Gao L, Shi J, Lu J, Wang Y, Zhang Y. Angiotensin-(1-7) modulates renin–angiotensin system associated with reducing oxidative stress and attenuating neuronal apoptosis in the brain of hypertensive rats. *Pharmacol Res* 2013; 67: 84–93

Jönsson L, Wimo A. The Cost of Dementia in Europe. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 391–403

Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci* 2012; 322: 141–147

Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 136–143

Kane RL, Butler M, Fink HA, Brasure M, Davila H, Desai P, Jutkowitz E, McCreedy E, Nelson VA, McCarten JR, Calvert C, Ratner E, Hemmy LS, Barclay T. Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia. *Comparative Effectiveness Reviews* 2017; 188

Kehoe PG. The Coming of Age of the Angiotensin Hypothesis in Alzheimer's Disease: Progress Toward Disease Prevention and Treatment? *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 1443–1466

Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron* 2009; 63: 287–303

Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, Shibata M, Uemura K, Kalaria RN, Kihara T, Asada-Utsugi M, Kinoshita A, Takahashi R. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid β deposition in APPS_wInd transgenic mice. *Brain Res* 2009; 1294: 202–210

König W, Lüttinger P, Müller W. Eine vergleichende Analyse der Entwicklung und Struktur von Bildungssystemen. Methodologische Grundlagen und Konstruktion einer vergleichbaren Bildungsskala (Comparative Analysis of Social Mobility in Industrial Nations, CASMIN-Projekt, Arbeitspapier Nr. 12). Mannheim, 1987

Kuhn-Thiel AM, Weiß C, Wehling M. Consensus Validation of the FORTA (Fit fOR The Aged) List: A Clinical Tool for Increasing the Appropriateness of Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging* 2014; 31: 131–140

Lange-Asschenfeldt C, Benkert O. Antidementiva. In: Benkert O, Hippus H, Hrsg. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin - Heidelberg: Springer, 2019: 641–694

Laux G. Psychiatrie und Psychotherapie: Band 1: Allgemeine Psychiatrie. Berlin - Heidelberg: Springer, 2008

Lee CW-S, Lin C-L, Sung F-C, Liang J-A, Kao C-H. Antidepressant Treatment and Risk of Dementia: A Population-Based, Retrospective Case-Control Study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 117–122

Lee CYD, Landreth GE. The role of microglia in amyloid clearance from the AD brain. *J Neural Transm* 2010; 117: 949–960

Leicht H, Heinrich S, Heider D, Bachmann C, Bickel H, van Bussche H den, Fuchs A, Luppä M, Maier W, Mösch E, Pentzek M, Rieder-Heller SG, Tebarth F, Werle J, Weyerer S, Wiese B, Zimmermann T, König H-H. Net costs of dementia by disease stage. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 124: 384–395

Leng Y, Diem SJ, Stone KL, Yaffe K. Antidepressant Use and Cognitive Outcomes in Very Old Women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 1390–1395

Li L, Zhang Z-F, Holscher C, Gao C, Jiang Y-H, Liu Y-Z. (Val8) glucagon-like peptide-1 prevents tau hyperphosphorylation, impairment of spatial learning and ultra-structural cellular damage induced by streptozotocin in rat brains. *Eur J Pharmacol* 2012; 674: 280–286

Li Y, Duffy KB, Ottinger MA, Ray B, Bailey JA, Holloway HW, Tweedie D, Perry T, Mattson MP, Kapogiannis D, Sambamurti K, Lahiri DK, Greiga NH. GLP-1 Receptor Stimulation Reduces Amyloid- β Peptide Accumulation and Cytotoxicity in Cellular and Animal Models of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 1205–1219

Lieb K, Frauenknecht S. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie*. München: Elsevier, 2019

Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, Sueta D, Toyama K, Uekawa K, Ma M, Nakagawa T, Kusaka H, Kim-Mitsuyama S. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 148

Lin T-M, Chen W-S, Sheu J-J, Chen Y-H, Chen J-H, Chang C-C. Autoimmune rheumatic diseases increase dementia risk in middle-aged patients: A nationwide cohort study. *PLoS One* 2018; 13: e0186475

Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–446

Luck T, Riedel-Heller SG, Luppä M, Wiese B, Wollny A, Wagner M, Bickel H, Weyerer S, Pentzek M, Haller F, Moesch E, Werle J, Eisele M, Maier W, van Bussche H den, Kaduszkiewicz H. Risk factors for incident mild cognitive impairment – results from the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 260–272

Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG de, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglu L, Wiklund O, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188

Maier W, Barnikol UB. Neurokognitive Störungen im DSM-5. *Nervenarzt* 2014; 85: 564–570

Makani H, Bangalore S, Romero J, Htyte N, Berrios RS, Makwana H, Messerli FH. Peripheral edema associated with calcium channel blockers: incidence and withdrawal rate – a meta-analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2011; 29: 1270–1280

Malik S, Siddiqi MK, Majid N, Masroor A, Moasfar Ali S, Khan RH. Unravelling the inhibitory and cytoprotective potential of diuretics towards amyloid fibrillation. *Int J Biol Macromol* 2020; 150: 1258–1271

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357

Maxwell CJ, Hogan DB, Ebly EM. Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ* 1999; 161: 501–506

McGeer PL, McGeer EG. NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 639–647

McGeer PL, McGeer EG. The amyloid cascade-inflammatory hypothesis of Alzheimer disease: implications for therapy. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 479–497

McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, Seshadri S. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017; 89: 2447–2454

McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD003160

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr. CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–269

McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000563

Meyer P-F, Tremblay-Mercier J, Leoutsakos J, Madjar C, Lafaille-Maignan M-É, Savard M, Rosa-Neto P, Poirier J, Etienne P, Breitner J. INTREPAD. *Neurology* 2019; 92: e2070

Mielke MM, Zandi PP, Blennow K, Gustafson D, Sjögren M, Rosengren L, Skoog I. Low Serum Potassium in Mid Life Associated with Decreased Cerebrospinal Fluid A β 42 in Late Life. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 30–36

Mokhber N, Abdollahian E, Soltanifar A, Samadi R, Saghebi A, Baghbanhaghghi M, Azarpazhooh A. Comparison of Sertraline, Venlafaxine and Desipramine Effects on Depression, Cognition and the Daily Living Activities in Alzheimer Patients. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 131-140

Moraros J, Nwankwo C, Patten SB, Mousseau DD. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2017; 34: 217–226

Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1989; 39: 1159–1165

Mowla A, Mosavinasab M, Pani A. Does Fluoxetine Have Any Effect on the Cognition of Patients With Mild Cognitive Impairment?: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 67–70

Mullins RJ, Mustapic M, Chia CW, Carlson O, Gulyani S, Tran J, Li Y, Mattson MP, Resnick S, Egan JM, Greig NH, Kapogiannis D. A Pilot Study of Exenatide Actions in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res* 2019; 16: 741–752

Nerius M, Ziegler U, Doblhammer G, Fink A. Trends in der Prävalenz von Demenz und Parkinson – Eine Analyse auf Basis aller gesetzlich versicherten Personen im Alter 65+in Deutschland zwischen 2009 und 2012. *Gesundheitswesen* 2019; 82: 761-769

Nimmrich V, Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol* 2013; 169: 1203–1210

Oedekoven C, Dodel R. Diagnostische Kriterien und Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ. *Neurologie up2date* 2019; 2: 91–105

Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Maki T, Hase Y, Kitamura A, Washida K, Yamada M, Ito H, Tomimoto H, Takahashi R, Ihara M. Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 381–394

Orgeta V, Tabet N, Nilforooshan R, Howard R. Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2017; 58: 725–733

Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Garcia MF, Manjon M, Girones X, Henry TL, Matsubara E, Zambon D. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61: 199–205

Paris D, Bachmeier C, Patel N, Quadros A, Volmar C-H, Laporte V, Ganey J, Beaulieu-Abdelahad D, Ait-Ghezala G, Crawford F, Mullan MJ. Selective Antihypertensive Dihydropyridines Lower A β Accumulation by Targeting both the Production and the Clearance of A β across the Blood-Brain Barrier. *Mol Med* 2011; 17: 149–162

Pendlebury ST, Rothwell PM. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *Lancet Neurol* 2019; 18: 248–258

Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H, Beckett N, Beer JC, Bertens AS, Booth A, van Boxtel M, Brayne C, Brodaty H, Carlson MC, Chalmers J, Corrada M, DeKosky S, Derby C, Dixon RA, Forette F, Ganguli M, van Gool WA, Guaita A, Hever AM, Hogan DB, Jagger C, Katz M, Kawas C, Kehoe PG, Keinänen-Kiukaanniemi S, Kenny RA, Köhler S, Kunutsor SK, Laukkanen J, Maxwell C, McFall GP, van Middelaar T, Moll van Charante, Eric P., Ng T-P, Peters J, Rawtaer I, Richard E, Rockwood K, Rydén L, Sachdev PS, Skoog I, Skoog J, Staessen JA, Stephan BC, Sebert S, Thijs L, Trompet S, Tully PJ, Tzourio C, Vaccaro R, Vaaramo E, Walsh E, Warwick J, Anstey KJ. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline. *Neurology* 2020; 94: e267-e281

Petri H, Grandt D. Interaktionen der Opioidanalgetika auf Ebene der Biotransformation. *Schmerz* 2016; 30: 519–525

Prince MJ, 2015: World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf> (Zugriffsdatum: 18.04.2022)

Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, Doig A, Guilliams T, Latimer J, McNamee C, Norris A, Sanseau P, Cavalla D, Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18: 41–58
Qiu C, Ronchi D de, Fratiglioni L. The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380–385

Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, Fishel MA, Plymate SR, Breitner JCS, DeGroot W, Mehta P, Craft S. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008; 70: 440–448

Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 986–1000

Riedel-Heller SG. Sinkende Neuerkrankungsraten für Demenzen? – Implikationen für eine public-health-orientierte Prävention. *Psychiatr Prax* 2014; 41: 407–409

Rizvi SA, Shakil S, Biswas D, Shakil S, Shaikh S, Bagga P, A. Kamal M. Invokana (Canagliflozin) as a Dual Inhibitor of Acetylcholinesterase and Sodium Glucose Co-Transporter 2: Advancement in Alzheimer's Disease- Diabetes Type 2 Linkage via an Enzoinformatics Study. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 447–451

Robert Koch Institut, 2015: Gesundheit in Deutschland. https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtId/GesInDtId_node.html (Zugriffsdatum: 18.04.2022)

Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Langa KM, Larson EB, White LR. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 80–93

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo J-M, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'Brien MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajean AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bogousslavsky J, Hartmann A, Scheinberg P. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop*. *Neurology* 1993; 43: 250-260

Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, Chamontin B, Dartigues J-F, Vellas B, Andrieu S. Antihypertensive Drugs, Prevention of Cognitive Decline and

Dementia: A Systematic Review of Observational Studies, Randomized Controlled Trials and Meta-Analyses, with Discussion of Potential Mechanisms. *CNS Drugs* 2015; 29: 113–130

Sadigh-Eteghad S, Sabermarouf B, Majdi A, Talebi M, Farhoudi M, Mahmoudi J. Amyloid-Beta: A Crucial Factor in Alzheimer's Disease. *Med Princ Pract* 2015; 24: 1–10

Salloway S, Sperling R, Fox NC, Blennow K, Klunk W, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Ferris S, Reichert M, Ketter N, Nejadnik B, Guenzler V, Miloslavsky M, Wang D, Lu Y, Lull J, Tudor IC, Liu E, Grundman M, Yuen E, Black R, Brashear HR. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2014; 370: 322–333

Sa-nguanmoo P, Tanajak P, Kerdphoo S, Jaiwongkam T, Pratchayasakul W, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017; 333: 43–50

Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PHS, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber D, Roses AD. Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467

Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013; 56: 661–667

Scherrer JF, Salas J, Floyd JS, Farr SA, Morley JE, Dublin S. Metformin and Sulfonylurea Use and Risk of Incident Dementia. *Mayo Clinic Proceedings* 2019; 94: 1444–1456

Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007; 69: 2197–2204

Schreiner AS, Hayakawa H, Morimoto T, Kakuma T. Screening for late life depression: cut-off scores for the Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia among Japanese subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 498–505

Schrijvers E, Verhaaren B, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler M. Is dementia incidence declining? *Neurology* 2012; 78: 1456

Schwalbe O, Freiberg I, Kloft C. Die Beers-Liste: Ein Instrument zur Optimierung der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten. *Med Monatsschr Pharm* 2007; 30: 244–248

Scotti L, Bassi L, Soranna D, Verde F, Silani V, Torsello A, Parati G, Zambon A. Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of dementia: A meta-analysis. *Pharmacol Res* 2021; 166: 105515

Shaikh S, Rizvi S, Shakil S, Riyaz S, Biswas D, Jahan R. Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders. *Biotechnol Appl Biochem* 2016; 63: 145–150

Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol* 1986; 5: 165–173

Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielec MS, Fisher JR, Ficker WD, Yan P, Xiong C, Frederiksen C, Grzelak MV, Chott R, Bateman RJ, Morris JC, Mintun MA, Lee J-M, Cirrito JR. An Antidepressant Decreases CSF A β Production in Healthy Individuals and in Transgenic AD Mice. *Sci Transl Med* 2014; 6: 236re4-236re4

Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol Level and Statin Use in Alzheimer Disease: II. Review of Human Trials and Recommendations. *Arch Neurol* 2011; 68: 1385–1392

Sierra C. Hypertension and the Risk of Dementia. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7

Silei V, Fabrizi C, Venturini G, Salmona M, Bugiani O, Tagliavini F, Lauro GM. Activation of microglial cells by PrP and β -amyloid fragments raises intracellular calcium through L-type voltage sensitive calcium channels. *Brain Res* 1999; 818: 168–170

Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387–437

Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R. *Physiologie*. München: Elsevier, 2019

Statistisches Bundesamt, 2019: Statistisches Jahrbuch: Deutschland und Internationales. https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2019-dl.pdf;jsessionid=E526156D9B9999ED1EE08C1D62471C42.live722?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 18.04.2022)

Sturm D, Biesalski A-S, Höffken O. *Neurologische Pathophysiologie: Ursachen und Mechanismen neurologischer Erkrankungen*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2019

Tacik P, Sanchez-Contreras M, Rademakers R, Dickson DW, Wszolek ZK. Genetic Disorders with Tau Pathology: A Review of the Literature and Report of Two Patients with Tauopathy and Positive Family Histories. *Neurodegener Dis* 2016; 16: 12–21

Tamboli IY, Barth E, Christian L, Siepmann M, Kumar S, Singh S, Tolksdorf K, Heneka MT, Lütjohann D, Wunderlich P, Walter J. Statins Promote the Degradation of Extracellular Amyloid β -Peptide by Microglia via Stimulation of Exosome-associated Insulin-degrading Enzyme (IDE) Secretion. *J Biol Chem* 2010; 285: 37405–37414

Taubes A, Nova P, Zalocusky KA, Kosti I, Bicak M, Zilberter MY, Hao Y, Yoon SY, Oskotsky T, Pineda S, Chen B, Aery Jones EA, Choudhary K, Grone B, Balestra ME, Chaudhry F, Paranjpe I, Freitas J de, Koutsodendris N, Chen N, Wang C, Chang W, An A, Glicksberg BS, Sirota M, Huang Y. Experimental and real-world evidence supporting the computational repurposing of bumetanide for APOE4-related Alzheimer's disease. *Nat Aging* 2021; 1: 932–947

The World Medical Association, 2022: Declaration of Helsinki. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/doh-oct1983/> (Zugriffsdatum: 18.04.2022)

Then FS, Luck T, Jacobi F, Berger K, Weyerer S, Grabe H-J, Busch MA, Wagner M, Riedel-Heller SG. Erfassung leichter kognitiver Störungen und demenzieller Erkrankungen in epidemiologischen Studien. *Psychiatr Prax* 2013; 40: 183–191

Trepel M. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. München: Elsevier, 2017

Trompet S, Westendorp RGJ, Kamper AM, Craen AJM de. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 306–308

Tseng C-H. Dementia Risk in Type 2 Diabetes Patients: Acarbose Use and Its Joint Effects with Metformin and Pioglitazone. *Aging Dis* 2019; 11: 658–667

Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens* 2016; 34: 1027–1035

Umegaki H. Therapeutic Potential of Antidiabetic Medications in the Treatment of Cognitive Dysfunction and Dementia. *Drugs Aging* 2016; 33: 399–409

Unyi-Reicherz A, Schlicht W, 2016: Hochaltrige. Faktenblätter "Bewegung und Gesundheit" des LZG.NRW. https://www.lzg.nrw.de/ges_foerd/beweg_foerd/faktenblaetter/zielgruppen/hochaltrige/index.html (Zugriffsdatum: 15.08.2021)

Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1672–1677

Walker FR. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology* 2013; 67: 304–317

Walsh S, Merrick R, Milne R, Brayne C. Aducanumab for Alzheimer's disease? *BMJ* 2021; 374: n1682

Wang C, Gao S, Hendrie HC, Kesterson J, Campbell NL, Shekhar A, Callahan CM. Antidepressant use in the elderly is associated with an increased risk of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016; 30: 99–104

Weinstein G, Davis-Plourde KL, Conner S, Himali JJ, Beiser AS, Lee A, Rawlings AM, Sedaghat S, Ding J, Moshier E, van Duijn CM, Beeri MS, Selvin E, Ikram MA, Launer LJ, Haan MN, Seshadri S. Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts. *PLoS One* 2019; 14: e0212293

Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik*. Berlin - Heidelberg: Springer, 2019

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G de, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Members AF. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953

Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, Cleveland ML, Coker LH, Crowe MG, Cushman WC, Cutler JA, Davatzikos C, Desiderio L, Erus G, Fine LJ, Gaussoin SA, Harris D, Hsieh M-K, Johnson KC, Kimmel PL, Tamura MK, Launer LJ, Lerner AJ, Lewis CE, Martindale-Adams J, Moy CS, Nasrallah IM, Nichols LO, Oparil S, Ogrocki PK, Rahman M, Rapp SR, Reboussin DM, Rocco MV, Sachs BC, Sink KM,

Still CH, Supiano MA, Snyder JK, Wadley VG, Walker J, Weiner DE, Whelton PK, Wilson VM, Woolard N, Wright JT, Wright CB, SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 553–561

Wilson J, 2013: Viagra: The little blue pill that could. <https://edition.cnn.com/2013/03/27/health/viagra-anniversary-timeline/index.html> (Zugriffsdatum: 03.04.2022)

Wium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wium-Andersen MK. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case–control study. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: 499–507

Wolozin B, Wang SW, Li N-C, Lee A, Lee TA, Kazis LE. Simvastatin is associated with a reduced incidence of dementia and Parkinson's disease. *BMC Med* 2007; 5: 20

Woodling NS, Andreasson KI. Untangling the Web: Toxic and Protective Effects of Neuroinflammation and PGE2 Signaling in Alzheimer's Disease. *ACS Chem Neurosci* 2016; 7: 454–463

Yella JK, Yaddanapudi S, Wang Y, Jegga AG. Changing Trends in Computational Drug Repositioning. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; 11: 57

Zambón D, Quintana M, Mata P, Alonso R, Benavent J, Cruz-Sánchez F, Gich J, Pocoví M, Civeira F, Capurro S, Bachman D, Sambamurti K, Nicholas J, Pappolla MA. Higher Incidence of Mild Cognitive Impairment in Familial Hypercholesterolemia. *Am J Med* 2010; 123: 267–274

Zaudig M, Hiller W. SIDAM : strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, der Multiinfarkt-(oder vaskulären)Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10. Bern: Huber, 1996

Zhang C, Wang Y, Wang D, Zhang J, Zhang F. NSAID Exposure and Risk of Alzheimer's Disease: An Updated Meta-Analysis From Cohort Studies. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 83

Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: e42-e44

Ziegler U, Doblhammer G. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland – Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Gesundheitswesen* 2009; 71: 281–290

Zirak N, Shafiee M, Soltani G, Mirzaei M, Sahebkar A. *Hypericum perforatum* in the treatment of psychiatric and neurodegenerative disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *J Cell Physiol* 2019; 234: 8496–8508

Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse. *Dtsch Arztebl* 2011; 108: 163–169

9. Danksagung

Besonders danken möchte ich Herrn Professor Michael Wagner für die Betreuung dieser Arbeit, seine Förderung und hilfreichen Anregungen. Auch für den Zugriff auf den Datensatz der AgeCoDe-Studie, die freie Auswahl und Unterstützung bei der Themenfindung möchte ich mich ausdrücklich bedanken. Durch die freundliche Aufnahme in seiner Arbeitsgruppe und die regelmäßigen Team-Meetings konnte ich enorm viel lernen. Auch Frau Professorin Anja Schneider danke ich für ihr Begutachten dieser Arbeit und die Möglichkeit einer Promotion in der Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie. Die Auseinandersetzung mit dementiellen Syndromen verstärkte mein Interesse an dem gerontopsychiatrischen Fachbereich. Insbesondere Herrn Luca Kleineidam bin ich für seine zahlreichen Ratschläge und Ideen bei statistischen Fragestellungen und die aufschlussreichen und netten Gespräche dankbar.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Frau Lisa und meiner Familie, die mich während meiner Ausbildung und das gesamte Studium über unterstützt haben und mir beim Erstellen dieser Arbeit zur Seite standen.