

Hormone und Demenz

Eine pharmakoepidemiologische Analyse

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

JEANETTE HOFFMANN

aus Teltow

Bonn 2020

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Britta Hänisch
2. Gutachter: Prof. Dr. Ulrich Jaehde

Tag der Promotion: 30.10.2020

Erscheinungsjahr: 2020

Aus dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE)

Direktor: Prof. Dr. Dr. Pierluigi Nicotera

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Britta Hänisch, die mir die Möglichkeit gab, dieses spannende Thema zu untersuchen und die Arbeit in Ihrem Team anzufertigen.

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Ulrich Jaehde für seine Bereitschaft, die Zweitgutachtung zu übernehmen.

Ich danke Prof. Dr. Evi Kostenis und Prof. Dr. Birgitta Weltermann für ihre Mitwirkung an der Promotionskommission.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. Willy Gomm, ohne dessen tatkräftige Unterstützung die Ergebnisse dieser Arbeit nur halb so interessant wären.

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Klaus Weckbecker, dessen praxisorientierter Input in der Findungsphase half, das Thema auf die richtige Spur zu lenken.

Mein Dank gilt dem Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkasse (WIdO) für die Bereitstellung der verwendeten Daten.

Mein herzlicher Dank gilt den weiteren Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe im DZNE und im BfArM: Kathrin, Julia, Steffen, Christoph und Cornelia, fürs Korrekturlesen, für die moralische Unterstützung und für die aufmunternden Gespräche.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern, Marion und Martin, deren Unterstützung mir ermöglicht hat, diese Arbeit zu schreiben und zu vollenden und ohne die ich niemals so weit gekommen wäre.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Vorbemerkung.....	X
1. Einleitung.....	1
1.1. Demenz	1
1.1.1. Eine neurodegenerative Erkrankung	1
1.1.2. Demenzarten und Entstehung.....	6
1.1.3. Diagnostik	9
1.1.4. Therapie.....	11
1.1.5. Risikofaktoren	13
1.2. Hormone	21
1.2.1. Funktion und Regelung.....	21
1.2.2. Sexualhormone	23
1.2.2.1. Estrogene	25
1.2.2.2. Gestagene	28
1.2.2.3. Androgene.....	29
1.2.3. Schilddrüsenhormone	31
1.3. Hormonbeeinflussende Therapien.....	34
1.3.1. Weibliche Sexualhormone – Klimakterium	34
1.3.1.1. Das Klimakterium und die Menopause.....	34
1.3.1.2. Hormontherapie im Klimakterium	36
1.3.1.3. Hormontherapie mit weiblichen Sexualhormonen und Demenz	37
1.3.2. Männliche Sexualhormone – Das benigne Prostatasyndrom	40
1.3.2.1. Das benigne Prostatasyndrom	40
1.3.2.2. Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom.....	41
1.3.2.3. Androgen-Suppression und Demenz.....	45
1.3.3. Schilddrüsenhormone – Dysfunktionen der Schilddrüse	47

1.3.3.1.	Dysfunktionen der Schilddrüse	47
1.3.3.2.	Therapie der Schilddrüsendysfunktionen	49
1.3.3.3.	Hormonbeeinflussende Therapie der Schilddrüse und Demenz	50
2.	Ziel der Arbeit	53
3.	Methoden.....	54
3.1.	Studienpopulation	54
3.2.	Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie	55
3.3.	Datenanalyse	58
3.3.1.	Logistische Regression.....	60
3.4.	Analysen - Definition von Outcome und Exposition.....	61
3.4.1.	Outcome – Demenz.....	61
3.4.2.	Exposition – Hormontherapie im Klimakterium	62
3.4.2.1.	Kovariaten – Hormontherapie im Klimakterium.....	66
3.4.3.	Exposition – Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom	70
3.4.3.1.	Kovariaten – Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom	71
3.4.4.	Exposition – Therapie der Schilddrüsendysfunktionen.....	73
3.4.4.1.	Kovariaten – Therapie der Schilddrüsendysfunktionen	75
4.	Ergebnisse	77
4.1.	Hormontherapie im Klimakterium	80
4.1.1.	Analyse der Verschreibung von Estrogenen, Gestagenen, Kombinations- und lokalen Präparaten.....	80
4.1.2.	Vergleich verschiedener Lag-times	82
4.1.3.	Vergleich verschiedener regelmäßiger Verschreibungszeiträume.....	84
4.1.4.	Vergleich Ausschluss weiblicher Karzinome und weibliche Karzinome als Kovariate	86
4.2.	Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom.....	88
4.2.1.	Analyse der Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren	88
4.2.2.	Vergleich verschiedener Lag-times	89
4.2.3.	Vergleich verschiedener regelmäßiger Verschreibungszeiträume.....	91

4.2.4. Vergleich Ausschluss männlicher Karzinome und männliche Karzinome als Kovariate	92
4.3. Therapie von Schilddrüsendysfunktionen	94
4.3.1. Analyse der Verschreibung von Schilddrüsenhormonen und Thyreostatika	94
4.3.2. Vergleich verschiedener Lag-times	95
4.3.3. Vergleich verschiedener regelmäßiger Verschreibungszeiträume.....	97
5. Diskussion.....	100
5.1. Hormontherapie im Klimakterium	105
5.2. Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom.....	114
5.3. Therapie der Schilddrüsendysfunktionen	119
5.4. Stärken und Limitationen.....	126
5.5. Ausblick	129
6. Zusammenfassung	130
7. Literaturverzeichnis	131

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
3MSE	Modified Mini Mental State Examination
5ARIS	5 α -Reduktaseinhibitoren
Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer-Demenz
ADT	Androgen-Deprivationstherapie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
Apo	Apolipoprotein
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUS	Australien
BMI	Body-Mass-Index
BPS	benignes Prostatasyndrom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAN	Kanada
CEE	conjugated equine estrogens, konjugierte equine Estrogene
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNA	Deoxyribonucleic Acid, Desoxyribonukleinsäure
DHT	Dihydrotestosteron
EEG	Elektroenzephalogramm
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
FIN	Finnland
FKS	Fall-Kontroll-Studie
FRA	Frankreich
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FTD	frontotemporale Demenz
HDL	High-Density-Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio

ICD-10-Code	<p>Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision – German Modification;</p> <p>Kategorien mit Subkategorien = dreistellige ICD-10-Code-Schlüsselnummer inklusive „-“ (z. B. F00.-);</p> <p>Kategorien ohne Subkategorie = dreistellige ICD-10-Code-Schlüsselnummer (z. B. N40);</p> <p>Subkategorien = vier- und fünfstellige ICD-10-Code-Schlüsselnummern (z. B. G31.28)</p>
ITA	Italien
K	Kohortenstudie
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-Density-Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
M	Metaanalyse
MCI	Mild Cognitive Impairment, milde kognitive Einschränkung
MMSE	Mini Mental State Examination
N	Anzahl
NL	Niederlande
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OR	Odds Ratio
OTC	over the counter, nicht rezeptpflichtig
PADAM	Partial Androgen Deficiency of the Aging Male
PKS	Placebo-kontrollierte klinische Studie
RH	Releasing-Hormon
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
SSRI	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
SWE	Schweden
T3	Triiodthyronin

T4	Tetraiodthyronin
Tab.	Tabelle
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TRH	Thyreotropin-Releasing-Hormon
TSH	Thyreotropin
TWN	Taiwan
U	unbehandelt
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UK	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Vereinigtes Königreich [Großbritannien und Nordirland]
US/ USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
VD	vaskuläre Demenz
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
WHIMS	Women's Health Initiative Memory Study
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
z. B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Bevölkerungsaufbau 2018 und Bevölkerungsvorausberechnung 2060 für Deutschland	4
Abbildung 2 Strukturformeln Rivastigmin, Galantamin und Donepezil	12
Abbildung 3 Strukturformel Memantin	13
Abbildung 4 Hormoneller Regelkreis	22
Abbildung 5 Strukturformeln Estradiol, Estriol und Estron	26
Abbildung 6 Strukturformel Progesteron	29
Abbildung 7 Strukturformeln Testosteron und Dihydrotestosteron	30
Abbildung 8 Strukturformeln Triiodthyronin und Tetraiodthyronin	32
Abbildung 9 Studienlage zur Therapie mit weiblichen Sexualhormonen und deren Einfluss auf das Demenzrisiko	38
Abbildung 10 Strukturformeln Dutasterid und Finasterid	43
Abbildung 11 Strukturformeln Alfuzosin und Tamsulosin	44
Abbildung 12 Studienlage zur Reduzierung des Androgen-Spiegels und dessen Einfluss auf das Demenzrisiko	45
Abbildung 13 Strukturformeln Propylthiouracil, Thiamazol und Carbimazol	50
Abbildung 14 Studienlage zur Schilddrüsenfunktion und deren Einfluss auf das Demenzrisiko	51
Abbildung 15 Informationsfluss der Daten	54
Abbildung 16 Zusammensetzung der individuellen Studienzeit anhand von drei Beispielen ..	59
Abbildung 17 Auswahl Personen für Matching: Fälle (Personen mit Demenz) und Kontrollen (Personen ohne Demenz)	77
Abbildung 18 Ergebnisse zur Hormontherapie im Klimakterium (Estrogene, Gestagene, Kombinationspräparate) mit dem Outcome Demenz im Vergleich zur Studienlage	106
Abbildung 19 Ergebnisse der Androgen-Suppression beim BPS mit dem Outcome Demenz im Vergleich zur Studienlage	114
Abbildung 20 Ergebnisse der Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz im Vergleich zur Studienlage	122

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Outcome Demenz - ICD-10-Codes.....	61
Tabelle 2 Hormontherapie im Klimakterium - ATC-Codes	62
Tabelle 3 Einteilung Exposition Hormontherapie im Klimakterium.....	66
Tabelle 4 Kovariaten Hormontherapie im Klimakterium - ICD-10-Codes	66
Tabelle 5 Weibliche geschlechtsspezifische Karzinome - ICD-10-Codes.....	68
Tabelle 6 Kovariate Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren - ATC-Codes.....	69
Tabelle 7 Kovariate Benzodiazepine - ATC-Codes.....	69
Tabelle 8 Androgen-Suppression beim BPS - ATC-Codes.....	71
Tabelle 9 Kovariaten Androgen-Suppression beim BPS - ICD-Codes.....	71
Tabelle 10 Kovariate α 1-Adrenozeptorantagonisten - ATC-Codes	72
Tabelle 11 Männliche geschlechtsspezifische Karzinome - ICD-10-Codes.....	73
Tabelle 12 Therapie der Schilddrüsendysfunktionen - ATC-Codes.....	74
Tabelle 13 Einteilung Exposition Therapie der Schilddrüsendysfunktionen	74
Tabelle 14 Kovariaten Therapie der Schilddrüsendysfunktionen - ICD-10-Codes.....	75
Tabelle 15 Altersstruktur der Personen im Datensatz	78
Tabelle 16 Eigenschaften und Komorbiditäten im Datensatz	79
Tabelle 17 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz	81
Tabelle 18 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Lag-times von 0, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren.....	82
Tabelle 19 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Verschreibungszeiträume von 12, 16 und 20 Quartalen	84
Tabelle 20 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz - Subanalyse unter Ausschluss geschlechtsspezifischer Karzinome im Vergleich zur Hauptanalyse mit geschlechtsspezifischen Karzinomen als Kovariate	86
Tabelle 21 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz	88
Tabelle 22 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Lag-times von 0, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren	89
Tabelle 23 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Verschreibungszeiträume von 12, 16 und 20 Quartalen	91

Tabelle 24 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz - Subanalyse unter Ausschluss geschlechtsspezifischer Karzinome im Vergleich zur Hauptanalyse mit geschlechtsspezifischen Karzinomen als Kovariate	93
Tabelle 25 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz	94
Tabelle 26 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Lag-times von 0, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren...	96
Tabelle 27 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Verschreibungszeiträume von 12, 16 und 20 Quartalen	98

Vorbemerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit von der grammatikalisch männlichen Form (z. B. Patient, Bewohner) Gebrauch gemacht, wobei männliche und weibliche Personen gleichermaßen gemeint sind.

1. Einleitung

1.1. Demenz

1.1.1. Eine neurodegenerative Erkrankung

Neurodegenerative Erkrankungen sind Erkrankungen des Nervensystems, welche meist spontan, zum Teil erblich, auftreten und bei denen Neuronen geschädigt werden und verloren gehen (Gasser und Maetzler, 2017; Schlegel und Neff, 2017). Sie verlaufen progressiv und können einzelne oder mehrere Neuronensysteme befallen, aber auch das gesamte zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen (Jellinger, 2005). Die Ursachen und Mechanismen sind weitestgehend ungeklärt (Jellinger, 2005; Przedborski et al., 2003). In der Regel finden neuropathologische Veränderungen statt, bei denen Neuronen verloren gehen und noch vorhandene Neuronen zum Teil stark verändert werden (Przedborski et al., 2003). Diese neuronale Schädigung beginnt bereits Jahre vor der Diagnose und der Prozess ist bis heute unaufhaltsam (siehe Kapitel 1.1.4) (Gasser und Maetzler, 2017). Die aktuelle Forschungslage deutet darauf hin, dass die Ablagerung von fehlgefalteten Proteinen eine zentrale Rolle in der Entwicklung spielt: Eine Fehlfaltung von Proteinen löst eine Schädigung aus, welche weiteres Fehlfalten induziert und so zu einer lokalen Verbreitung des pathologischen Prozesses führt (Jack Jr. et al., 2010; Jucker und Walker, 2011). Die initial fehlgefalteten Monomere bilden Oligomere, welche im weiteren Verlauf aggregieren und Plaques bilden (Jucker und Walker, 2011). Untersuchungen deuten darauf hin, dass nicht die aggregierten Plaques, sondern die Zwischenprodukte, die Oligomere, für die toxischen Reaktionen und Schädigungen der Neuronen verantwortlich sind; dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass die Menge und Verteilung der Ablagerungen nicht eindeutig mit der Schwere der Erkrankung korrelieren (Gasser und Maetzler, 2017). Es gibt zahlreiche verschiedene neurodegenerative Erkrankungen, welche sich oft klinisch und pathologisch überlappen (Przedborski et al., 2003). Beispiele sind Morbus Alzheimer, frontotemporale Lobärotrophie, Demenz mit Lewy-Körperchen, Morbus Parkinson, Chorea Huntington und Amyotrophe Lateralsklerose. Bei einigen dieser Erkrankungen kann ein klarer familiärer und damit genetischer Zusammenhang erkannt werden, die meisten treten jedoch spontan auf (Przedborski et al., 2003). Das deutet darauf hin, dass Umwelteinflüsse ebenfalls zur Auslösung einer neurodegenerativen Erkrankung beitragen, epidemiologische Studien kommen aber bisher zu keinem einheitlichen Ergebnis (Przedborski et al., 2003). Mehrere

Pathologien sind mit der Neurodegeneration assoziiert: Rinden-Atrophie, Amyloid-Pathologie, Neuroinflammation, synaptische Dysfunktion und Pathologien mit Einfluss auf Tau und Tubulin (Ritchie et al., 2013).

Demenz - eine neurodegenerative Erkrankung

Der Begriff Demenz beschreibt ein neurodegeneratives Syndrom (Camicioli, 2014), bei dem die qualitative und quantitative Gehirnleistung abnimmt (ICD-10-GM, 2017). Sie ist gekennzeichnet durch einen progressiven Verlauf und kognitive Einschränkungen in verschiedenen Bereichen (Camicioli, 2014; WHO, 2019), Einschränkungen im Sozialverhalten und einen Verlust der Selbstständigkeit (ICD-10-GM, 2017). Eine Demenzerkrankung kann verschiedene Ursachen haben, zum Beispiel Morbus Alzheimer oder einen Schlaganfall (siehe Kapitel 1.1.2). Sie kann vielfältige Dysfunktionen auslösen und das Gedächtnis, die Orientierung, das Verständnis, die Lernfähigkeit, die Sprache, das Urteilsvermögen und andere exekutive Funktionen beeinträchtigen; zudem wird sie häufig begleitet von Persönlichkeitsveränderungen und einem Verlust der emotionalen Kontrolle (ICD-10-GM, 2017; WHO, 2019). Weltweit leiden circa 50 Millionen Patienten an Demenz und jedes Jahr kommen fast zehn Millionen neue Fälle hinzu (WHO, 2019). In Deutschland leben etwa 1,6 Millionen Menschen mit Demenz (Bickel, 2018). Demenz ist weltweit die fünfthäufigste Todesursache (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019) und eine der häufigsten Ursachen für Behinderung und Pflegebedürftigkeit für ältere Menschen (WHO, 2019). Die Demenzprävalenz (Anzahl an erkrankten Personen in einer Population) nimmt stark mit dem Alter zu (siehe Kapitel 1.1.5) (Doblhammer et al., 2012). Frauen weisen dabei eine höhere Demenzprävalenz auf als Männer (Ziegler und Doblhammer, 2009), was dazu beiträgt, dass sie einen größeren Teil der Demenzpatienten ausmachen: 27,0 Millionen vs. 16,8 Millionen in 2016 (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019). Die Ergebnisse einiger Studien zeigen, dass die Inzidenz, also die Anzahl an Neuerkrankungen, in Industrieländern stagniert: 1915 geborene Dänen zeigten bessere kognitive Leistungen als 1905 geborene Dänen (Christensen et al., 2013) und später geborene Briten hatten ein verringertes Demenzvorkommen (Matthews et al., 2013). Eine US-amerikanische Studie fand sogar eine sinkende Demenzinzidenz in der untersuchten Kohorte (Derby et al., 2017); auch in einer schwedischen Kohorte gab es Indizien für eine verringerte Inzidenz (Qiu et al., 2013).

Mögliche Ursachen für diesen Rückgang sind Veränderungen der Umwelt und der sozialen Umgebung, die dazu führen, dass mehr Personen Zugang zu Bildung haben und sich die medizinische Versorgung verbessert (Luck und Riedel-Heller, 2016; Riedel-Heller, 2014). Trotz der Hinweise auf eine stagnierende Inzidenz und eine über die letzten Jahre überwiegend konstante Prävalenz von etwa 700 Fällen pro 100.000 Personen (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019) ist die Zahl an Demenzpatienten in den letzten Jahren stark gestiegen: Untersuchungen der Global Burden of Disease Study 2016 haben ergeben, dass im Jahr 1990 etwa 20 Millionen Personen an Demenz erkrankt waren, während es heute circa 50 Millionen Patienten sind (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019; WHO, 2019). Ursache für diesen Anstieg ist unter anderem der weltweit stattfindende demografische Wandel, der zu einem größeren Anteil älterer Personen führt, und das Alter als größten bisher bekannten Risikofaktor für Demenz (Doblhammer et al., 2012). Wie in Abbildung 1 zu sehen, wird sich die Altersstruktur in Deutschland in den nächsten Jahrzehnten deutlich verändern: Vergleichend abgebildet sind die Bevölkerungsstruktur aus dem Jahr 2018 mit 83,0 Millionen Einwohnern und die Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2060, für das die Bevölkerung bei moderatem Anstieg der Lebenserwartung, Stabilisierung der Geburtenrate und moderatem Wanderungssaldo auf 78,2 Millionen geschätzt wird (Statistisches Bundesamt, 2019a). Zum einen verändert sich die Altersstruktur der Bevölkerung. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass große Geburtenkohorten aus geburtenstarken Jahren, die 2018 zwischen 40 und 60 Jahre alt waren, älter werden und durch die über Jahrzehnte niedrige Geburtenrate nicht ausreichend junge Menschen nachkommen, um eine pyramidenähnliche Verteilung der Bevölkerung zu gewährleisten. Seit 1972 sterben in Deutschland jedes Jahr mehr Menschen, als geboren werden (Statistisches Bundesamt, 2006). Die Altersgruppe der 60-Jährigen und älter ist die, die am schnellsten wächst und das führt zu einem Anstieg der altersassoziierten Krankheiten, selbst wenn deren Inzidenz gleich bleibt (Clarke et al., 2018; Przedborski et al., 2003). Zum anderen wird wahrscheinlich die Gesamtzahl an Einwohnern abnehmen, da Geburtenrate und Lebenserwartung nur einen mäßigen Einfluss auf die Bevölkerungszahl haben und selbst ein moderater Wanderungssaldo zu einer verringerten Bevölkerungsanzahl führt (Statistisches Bundesamt, 2019a). Der Einfluss des Wanderungssaldos, der Differenz aus Zu- und Abwanderung, führt indessen aufgrund dessen Altersstruktur in der Regel zu einem Verjüngungseffekt der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2015), so dass sich der

Altersaufbau leicht zugunsten der arbeitenden Bevölkerung verschiebt und bei einem hohen Wanderungssaldo auch die Gesamtbevölkerungsanzahl stabil bleibt (siehe Abbildung 1).

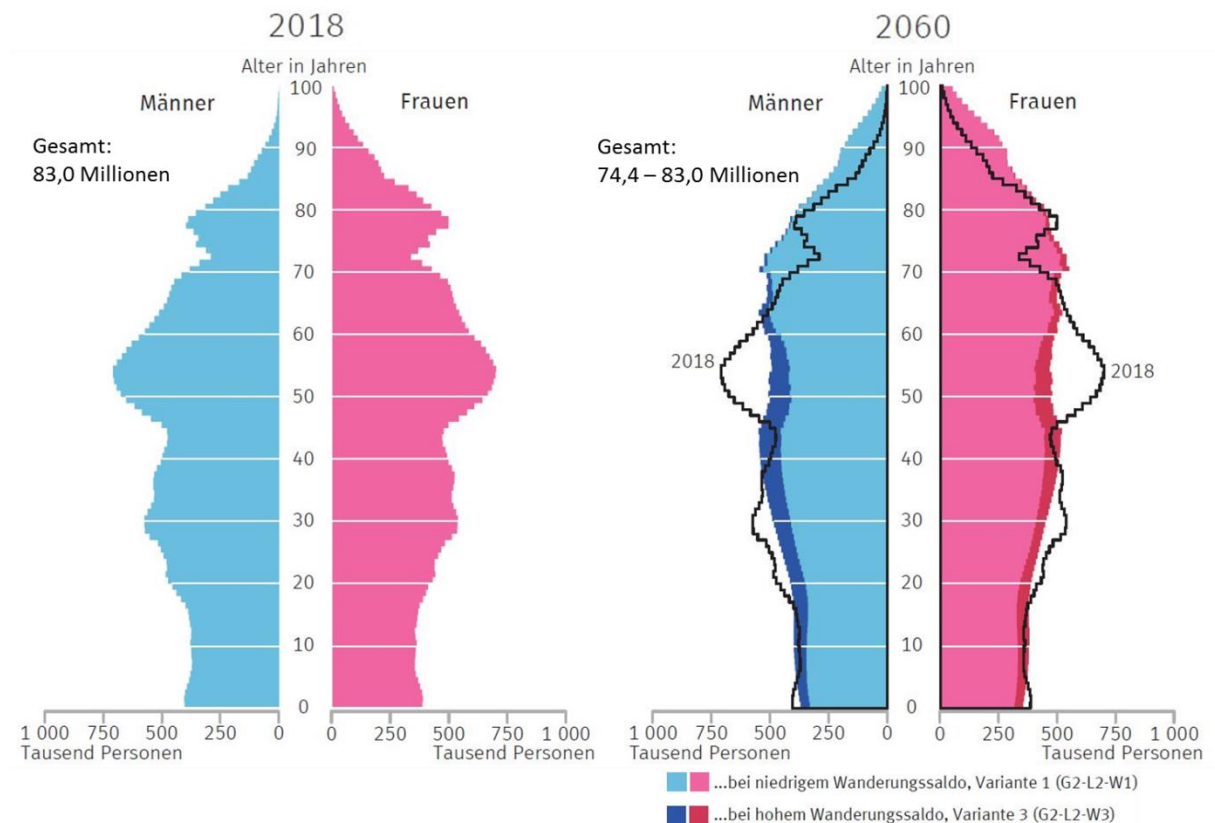


Abbildung 1 Bevölkerungsaufbau 2018 und Bevölkerungsvorausberechnung 2060 für Deutschland (S. 20 (Statistisches Bundesamt, 2019b)). Bei niedrigem Wanderungssaldo liegt die geschätzte Gesamtbevölkerungsanzahl im Jahr 2060 bei 74,4 Millionen, bei moderatem Wanderungssaldo bei 78,2 Millionen und bei hohem Wanderungssaldo bei 83,0 Millionen. G2 = Stabilisierung Geburtenrate, L2 = moderater Anstieg der Lebenserwartung, W1 = niedriges Wanderungssaldo, W3 = hohes Wanderungssaldo

Ein weiterer Einflussfaktor ist der Anstieg der Lebenserwartung. Der medizinische Fortschritt, der in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die Bekämpfung von Infektionskrankheiten ermöglichte und in der zweiten Hälfte vor allem die Mortalität von kardiovaskulären Erkrankungen gesenkt hat, hat ebenso dazu beigetragen wie relativ stabile soziale Umgebungen, komfortable Lebensbedingungen und fortschrittliche Versorgungssysteme in den wohlhabenden europäischen Ländern wie Deutschland (Christensen et al., 2009; Wu et al., 2016). Zudem ist von einem weiteren Anstieg der Lebenserwartung auszugehen (Christensen et al., 2009). Die Lebenserwartung lag im Jahr 2018 bei 83,3 Jahren für Frauen und 78,5 Jahren für Männer (Statistisches Bundesamt, 2020b). Seit den 1980er Jahren vermindert sich der Unterschied in der Lebenserwartung zwischen Frauen und Männern (Barford et al., 2006) und für 2060 liegt die geschätzte Lebenserwartung für Frauen bei 88,1 Jahren und für Männer bei 84,4 Jahren (Statistisches

Bundesamt, 2019b). Der weitere Anstieg der Lebenserwartung führt ebenfalls zu einer Zunahme altersassoziierter Krankheiten und damit auch Demenz, welche durch den begleitenden Autonomieverlust und die entstehende Abhängigkeit von Betreuung besonderer Beachtung bedarf. Demenzerkrankungen führen zu einer hohen Pflegebedürftigkeit, was wiederum zu einer Erhöhung der psychischen, physischen, sozialen und finanziellen Belastung von Patienten, Angehörigen, Pflegenden und der Gesellschaft führt (Przedborski et al., 2003; WHO, 2019). Im Zuge dieses global stattfindenden Anstiegs älterer Personen wird die weltweite Anzahl Demenzkranker für 2050 auf 131,5 Millionen geschätzt (Prince et al., 2015), die Schätzung für Deutschland für das Jahr 2050 liegt bei etwa drei Millionen (Bickel, 2018). Aus diesem Grund haben die WHO und Alzheimer's Disease International die Demenz bereits 2012 zu einer Erkrankung mit hoher Priorität im Gesundheitswesen erklärt (WHO, 2012).

Symptome

Die Symptome einer Demenzerkrankung beginnen meist schleichend und verlaufen progressiv (DGPPN et al., 2016; Jessen, 2014; WHO, 2012); sie können für den individuellen Patienten unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Leitsymptome für eine Demenzdiagnose sind die Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit im Alltag sowie psychische und Verhaltenssymptome (DGPPN et al., 2016). Zu ihnen gehören Beeinträchtigungen des Antriebs, der Lernfähigkeit, des Gedächtnisses, Störungen von Verständnis und Konzentration, der Orientierung, des affektiven Verhaltens sowie der Persönlichkeit bis hin zu vollständigem Persönlichkeitsverlust (WHO, 2012). Das Gedächtnis ist für Kognition und Verhalten fundamental wichtig (Henderson, 2009) und das episodische Gedächtnis, welches die Erinnerung an Ereignisse verarbeitet, ist vor allem bei Alzheimer-Demenz stark betroffen, was häufig als typisches erstes Symptom festgestellt wird (Henderson, 2009).

Die WHO unterteilt die auftretenden Symptome in ein frühes, ein mittleres und ein spätes Stadium (WHO, 2012; WHO, 2019). Das frühe Stadium, wenn Vergesslichkeit, Verlust des Zeitempfindens und Orientierungslosigkeit in bekannter Umgebung auftreten, wird durch den in der Regel schleichenden Beginn der Demenz häufig nicht als solches diagnostiziert (WHO, 2012; WHO, 2019). Im mittleren Stadium kristallisieren sich die Symptome stärker heraus und schränken den Patienten immer weiter ein; hierzu zählen das Vergessen von

Namen und kürzlich geschehenen Ereignissen, Kommunikationsschwierigkeiten, zunehmende Schwierigkeiten bei der Bewältigung von Alltagssituationen, Verhaltensveränderungen mit Umherwandern und wiederholter Fragestellung (WHO, 2012; WHO, 2019). Im späten Stadium ist eine totale Abhängigkeit und Inaktivität des Patienten erreicht, bei der eine zunehmende Unterstützung bei der Selbstversorgung notwendig ist und die psychischen und physischen Symptome manifestiert sind; dazu gehören die Nichtwahrnehmung von Zeit und Ort, das Vergessen von Namen und Gesichtern von Angehörigen und nahestehenden Personen, Gehstörungen und intensive Verhaltensveränderungen (WHO, 2012; WHO, 2019).

1.1.2. Demenzarten und Entstehung

Der Begriff Demenz beschreibt ein Syndrom. Eine Demenzerkrankung kann verschiedene Ursachen und unterschiedliche Manifestationen haben (Podcasy und Epperson, 2016). Die schädigenden Prozesse bei Demenzen beinhalten neben Proteinablagerungen unter anderem oxidativen Stress, mitochondriale Dysfunktion und Störungen der Neurotransmitter und neurotrophen Faktoren (Gasser und Maetzler, 2017). Es wird angenommen, dass bei Patienten, die eine Demenz entwickelt haben, diese verschiedenen Dysfunktionen eine Rolle spielen und zum Teil interagieren (Ritchie et al., 2013). Unabhängig von Alter und Demenzart erhöht eine Demenzdiagnose das Mortalitätsrisiko (Camicioli, 2014). Anhand der Ursachen lassen sie sich unterteilen: Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, Lewy-Körperchen-Demenz, frontotemporale Demenz, Demenz durch andere neurodegenerative Erkrankungen (z. B. Chorea Huntington, Morbus Parkinson), Demenz durch Delir, Demenz durch Infektionen (z. B. HIV), Demenz durch Hirntraumata, Hirntumore oder Vergiftungen (Mutschler et al., 2013). Eine Differentialdiagnose ist meist nicht eindeutig, da sich die Krankheitsbilder überlappen und nicht immer exakt voneinander zu unterscheiden sind, zudem können durch mehrere ZNS-Pathologien verursachte Mischformen auftreten (Palumbo et al., 1997; WHO, 2019). Häufig sind Kombinationen von Alzheimer-Pathologien und vaskulären Ereignissen (Roman et al., 1993). Die Kombination der Pathologien verstärkt oft die kognitive Einschränkung. Demenzen treten, wie andere neurodegenerative Erkrankungen, meist spontan auf; erbliche Fälle findet man zwischen drei Prozent bei Morbus Alzheimer und 20 Prozent bei der frontotemporalen Demenz

(Gasser und Maetzler, 2017). Die erblichen Formen zeigen oft einen früheren Krankheitsbeginn, ansonsten sind die klinischen und neuropathologischen Parameter zwischen erblichen und spontanen Fällen sehr ähnlich (Gasser und Maetzler, 2017).

Das Gehirn besitzt Reserven (Valenzuela, 2008), sogenannte Puffer- beziehungsweise Kompensationskapazitäten (Stern, 2006; Stern, 2012). Diese ermöglichen es, durch die Verwendung alternativer neurologischer Prozesse und Wege sowie funktionell ähnlicher Zellsysteme, alters- oder krankheitsbedingte pathologische Veränderungen zu tolerieren (Dubois et al., 2010; Valenzuela, 2008). Die Kompensation ist so effektiv, dass lange Zeit keine kognitiven Probleme oder Funktionsverluste und keine klinischen Symptome auftreten (Gasser und Maetzler, 2017; Stern, 2006). Diese zeigen sich meist erst, wenn circa die Hälfte der angegriffenen Zellen betroffen ist (Gasser und Maetzler, 2017). Die starke Kompensation führt auch dazu, dass die Krankheit erst erkannt wird, wenn der neurodegenerative Prozess bereits weit fortgeschritten ist und zum Teil über Jahre andauert (Gasser und Maetzler, 2017; Sperling et al., 2012). Medikamente und therapeutische Maßnahmen zur Neuroprotektion werden daher spät im Krankheitsverlauf eingesetzt (Gasser und Maetzler, 2017). Diesen Zeitraum zwischen Beginn der Neurodegeneration und der klinischen Diagnose bezeichnet man als das Prodromal-Stadium (Dubois et al., 2010). Im Folgenden werden vier der häufigsten Demenzarten kurz beschrieben.

Morbus Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung mit Demenz als klinischer Hauptmanifestation (Henderson, 2006) und die häufigste Ursache für eine Demenzerkrankung: 60 bis 70 Prozent der Demenzpatienten haben eine *Alzheimer-Demenz* (AD) (Barnes und Yaffe, 2011; Clarke et al., 2018; Weyerer, 2005), wobei sie häufig als Mischform auftritt (Barnes und Yaffe, 2011) und von vaskulären Erkrankungen oder Lewy-Körperchen begleitet wird (Camicioli, 2014). Das Leitsymptom ist der schleichend beginnende, progressive Gedächtnisverlust, im Laufe der Zeit kommen weitere kognitive Defizite und funktionelle Einschränkungen hinzu (Camicioli, 2014; Henderson, 2006). Die Alzheimer-Erkrankung ist gekennzeichnet durch extrazelluläre Plaques und Fibrillen aus Amyloid- β , gebildet aus dem Vorläuferprotein Amyloid-Precursor-Protein (APP), und durch intrazelluläre Faserbündel, sogenannte Tau-Proteine, die hyperphosphorylierte Neurofilamentproteine enthalten (Schmidtke und Otto, 2017). Dabei sind vor allem cholinerge Neuronen betroffen, was zu den typischen Symptomen der Lern-,

Aufmerksamkeits-, Orientierungs- und Gedächtnisstörungen führt (Gasser und Maetzler, 2017; Mutschler et al., 2013).

Eine *vaskuläre Demenz* ist die zweithäufigste Art der Demenzen (Hamann, 2017; Iadecola et al., 2019) und wird durch ischämische oder hämorrhagische Ereignisse in den für kognitive Funktionen notwendigen Hirnregionen verursacht (Podcasy und Epperson, 2016). Die häufigste Form ist die Multiinfarktdemenz, bei der viele kleine Hirninfarkte durch arteriosklerotische Veränderungen zu Makroangiopathien der hirnversorgenden Gefäße führen (Hamann, 2017; Iadecola et al., 2019). Durch den Verschluss von zerebralen Arterien und den Verlust einer kritischen Menge von zerebralem Gewebe durch Sauerstoff- und Nährstoffmangel kommt es zu einer kognitiven Verschlechterung (Hamann, 2017; McCullagh et al., 2001). Eine Diagnose für eine vaskuläre Demenz erfordert neben der Demenz eine zerebrovaskuläre Erkrankung sowie einen zeitlichen Zusammenhang zwischen beiden (McCullagh et al., 2001).

Bei der *Demenz mit Lewy-Körperchen* kommt es zu zytoplasmatischen Einschlüssen von zum Beispiel Synuklein und Ubiquitin, welche als Lewy-Körperchen bezeichnet werden (Podcasy und Epperson, 2016; Wallesch und Förstl, 2017a). Die Demenz mit Lewy-Körperchen ist die dritthäufigste Ursache für Demenz (Podcasy und Epperson, 2016). Neben dem kognitiven Rückgang treten häufig visuelle Halluzinationen, Schlafstörungen, autonome Dysregulationen, neuroleptische Sensitivität, Schwankungen in Aufmerksamkeit und Bewusstsein, Depression sowie Parkinson-ähnliche Symptome, zum Beispiel Bradykinese, Steifheit und Tremor, auf (Camicioli, 2014; Podcasy und Epperson, 2016; Wallesch und Förstl, 2017a).

Der Begriff *frontotemporale Demenz* (FTD), auch frontotemporale Lobärotrophie, fasst verschiedene neurodegenerative Syndrome zusammen, die vor allem den Frontal- und Temporallappen betreffen (Diehl-Schmid, 2017; Podcasy und Epperson, 2016). Es handelt sich nicht um eine einzelne Krankheit und das Krankheitsbild ist sehr heterogen (Podcasy und Epperson, 2016). Nach klinischen Merkmalen kann man sie in zwei Hauptgruppen unterteilen (Camicioli, 2014): Die behaviorale Variante der FTD als häufigeren Subtyp mit progredienten Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen (Diehl-Schmid, 2017) und die seltenere temporale Variante der FTD, auch semantische Demenz, mit progredienten Sprachstörungen (Camicioli, 2014; Diehl-Schmid, 2017; Gorno-Tempini et al., 2011).

1.1.3. Diagnostik

Vorsorge, Früherkennung und rechtzeitige Behandlung sind entscheidend für alle chronischen Erkrankungen, denn sie sind langwierig, meist unheilbar und entscheidend für Lebensdauer und Lebensqualität (Yang und West-Strum, 2011). Eine Demenzdiagnose ist eine klinische Entscheidung basierend auf durchgeführten Untersuchungen. Die Erkrankung beginnt in der Regel schleichend, was eine Unterscheidung zwischen normalem kognitivem Altern, einer milden kognitiven Einschränkung (MCI) und einer beginnenden oder milden Demenzform erschwert (Wallesch und Förstl, 2017c). Die klinische Beurteilung ist essentiell um die Notwendigkeit zusätzlicher Tests einzuschätzen und so eine umfassende Untersuchung der Demenzerkrankungen zu ermöglichen (Mack et al., 2014). Normales kognitives Altern unterscheidet sich von anderen kognitiven Veränderungen insbesondere darin, dass keine signifikanten funktionellen Einschränkungen vorliegen und die Person unabhängig bleibt (Doblhammer et al., 2012). Bei der milden kognitiven Einschränkung handelt es sich um eine wichtige Diagnose, da Patienten mit MCI ein höheres Risiko haben, an Demenz zu erkranken (Jessen et al., 2010; Jessen et al., 2014; Reischies und Wertenaue, 2011). Eine frühe Diagnose und Behandlung können das Eintreten einer Demenz verzögern bzw. die Schwere reduzieren (Doblhammer et al., 2012). Eine MCI kann definiert werden als eine nachweisbare Störung des Gedächtnisses ohne Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung (Weyerer, 2005). Weitere Kriterien für eine MCI beinhalten durch die Person selbst oder Angehörige berichtete objektive kognitive Einschränkungen und eine zeitliche Abnahme der kognitiven Fähigkeiten bei fehlender Demenzerkrankung (Winblad et al., 2004).

Im Rahmen einer Demenzdiagnose werden neben einer ausführlichen Anamnese körperliche, neurologische und psychopathologische Untersuchungen durchgeführt (DGPPN et al., 2016). Komorbiditäten und Medikation helfen bei der Einschätzung, ob die auftretenden Symptome eine andere Ursache als eine Demenzerkrankung haben (Camicioli, 2014). Da die Patienten sich womöglich aufgrund von kognitiven Einschränkungen nicht mehr selbst akkurat einschätzen können, ist es notwendig, Informationen von einer nahestehenden Person einzuholen (Camicioli, 2014; Wallesch und Förstl, 2017b). Dabei sollten neben kognitiven Beschwerden auch psychiatrische und Verhaltensveränderungen identifiziert werden, vor allem depressive Symptome (Camicioli, 2014). Die Erfassung funktioneller Symptome unterstützt die Unterscheidung von Patienten mit MCI und Patienten mit Demenz (Camicioli, 2014). Olfaktorische Einschränkungen findet man häufig

bei Lewy-Körperchen-Demenz, visuelle Defizite deuten meist auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung hin (Camicioli, 2014). Gang- und Bewegungsstörungen können ebenfalls zur Differentialdiagnose beitragen: Während der Gang bei Alzheimer-Erkrankungen selten verändert ist, ist er bei Parkinson, vaskulärer Demenz und Lewy-Körperchen-Demenz häufig betroffen (Camicioli, 2014). Tremor und Steifheit treten bei Parkinson und Lewy-Körperchen-Demenz auf, unwillkürliche Bewegungsstörungen eher bei Chorea Huntington und verwandten Erkrankungen (Camicioli, 2014). Nach Anamnese sowie physischen und psychischen Untersuchungen erfolgen in der Regel kognitive Kurztests (DGPPN et al., 2016). Kognitive Untersuchungen sind wichtig für die Differentialdiagnose und die Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung (Camicioli, 2014; Jahn, 2017). Die Bereiche Aufmerksamkeit, Orientierung, Gedächtnis, exekutive Funktionen, Sprache und visuell-räumliche Fähigkeiten fließen in die Ergebnisse ein (Camicioli, 2014). Die Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) gehört zu den am weitesten verbreiteten Untersuchungen zur schnellen Einschätzung der Kognition in der Demenzbehandlung, sie ist validiert und wurde in viele Sprachen übersetzt (Camicioli, 2014; Mack et al., 2014). Nicht alle Instrumente zur Bestimmung der kognitiven Fähigkeiten sind für jede Demenzform und für jeden Krankheitsstatus gleich praktikabel, so ist die Sensitivität der MMSE für MCI und beginnende Demenzerkrankungen eingeschränkt, weshalb hier meist weitere Tests notwendig sind (Jahn, 2017; Mack et al., 2014). Zunehmend finden sensitivere Instrumente wie die Modified Mini Mental State Examination (3MSE) und die Short Portable Mental Status Examination Anwendung (Camicioli, 2014). Für weitere Diagnostik können Biomarker bei der Unterscheidung zwischen den Demenzarten helfen, sie eignen sich bisher aber nicht als alleinige Untersuchung (DGPPN et al., 2016). Biomarker im Blut sind aufgrund der Blut-Hirn-Schranke weniger stark mit Demenz assoziiert als Marker aus dem zerebrospinalen Fluid (Camicioli, 2014). Im Kontext sind sie vor allem zum Ausschluss einer Alzheimer-Erkrankung geeignet (Camicioli, 2014; DGPPN et al., 2016). Bildgebung wie die Computertomographie und die Magnet-Resonanz-Tomographie können strukturelle Ursachen eines kognitiven Rückgangs erklären, wie zum Beispiel einen Schlaganfall, Tumore oder Hämatome (Camicioli, 2014; von Smekal und Mielke, 2017). Dies unterstützt die Differentialdiagnostik für Alzheimer- und vaskuläre Demenz beziehungsweise den Ausschluss nicht-vaskulärer und nicht-neurodegenerativer Ursachen (DGPPN et al., 2016; von Smekal und Mielke, 2017). Minderdurchblutungen im hinteren Bereich des Gehirns und ein verringerter Metabolismus sind typisch für AD, bei der frontotemporalen Demenz sind Veränderungen im frontalen

Bereich zu sehen und bei der vaskulären Demenz sind die Veränderungen eher ungleichmäßig verteilt (Camicioli, 2014). Neben der Unterscheidung zwischen den Demenzarten kann Bildgebung zur Verlaufskontrolle genutzt werden (Camicioli, 2014).

1.1.4. Therapie

Eine Therapieoption zur ausreichenden Verlangsamung oder gar zum Aufhalten der Progression des degenerativen Prozesses einer Demenzerkrankung ist bisher nicht vorhanden (Przedborski et al., 2003; WHO, 2012). Zur Verfügung stehende Medikamente führen zu einer kurzfristigen, etwa sechs- bis zwölfmonatigen Symptomverbesserung oder Symptomstabilisierung (DGPPN et al., 2016; Jessen, 2014). Die klinische Anwendung von Antidementiva, Pharmaka zur Behandlung demenzieller Syndrome, ist in Deutschland nicht sehr weit verbreitet: Untersuchungen zur Versorgungsrealität zeigen, dass nur etwa 25 Prozent der Demenzpatienten Antidementiva verschrieben bekommen (Schulz et al., 2015). Gründe können unter anderem sein, dass die vorhandenen Antidementiva nur für Alzheimer-Demenz zugelassen sind und dass die unerwünschten Arzneimittelwirkungen patientenindividuell gegen die relativ kurzzeitige Symptomverbesserung abgewogen werden. Viele klinische Studien zu Antidementiva sind in den letzten Jahren misslungen (Cummings et al., 2014; Hampel et al., 2017; Selkoe, 2019). Dies liegt zum einen an der späten Diagnose, da die Erkrankung beim Auftreten von Symptomen bereits weit fortgeschritten ist. Zum anderen sind bei einer Demenz viele verschiedene neuronale Systeme betroffen und es laufen mehrere neurodegenerative Prozesse im Gehirn parallel ab, was die Entwicklung von Wirkstoffen erschwert (Cummings et al., 2014). Rechtzeitige Interventionen sind auch aufgrund der Akkumulation der Prozesse notwendig; eine frühe Diagnose und die Forschung nach Stoffen, die das Fortschreiten der Krankheit aufhalten können, sind daher umso wichtiger (Ritchie et al., 2013).

Beeinflussung der cholinergen Neurotransmission

Acetylcholinesterase-Inhibitoren sollen die bei Alzheimer gestörte cholinerge Neurotransmission verbessern (Hampel et al., 2017; Mutschler et al., 2013). Zur Therapie der milden bis mittelschweren Alzheimer-Demenz sind die zentral wirksamen Stoffe Donepezil,

Galantamin und Rivastigmin zugelassen (siehe Abbildung 2) (DGPPN et al., 2016; Hampel et al., 2017). Neben der Hemmung der Cholinesterase und dem dadurch verringerten Abbau des Acetylcholins stimuliert Galantamin zusätzlich präsynaptische Nikotin-Rezeptoren, was die Ausschüttung von Acetylcholin erhöht (Hampel et al., 2017; Mutschler et al., 2013). Rivastigmin hemmt zusätzlich die Butyrylcholinesterase und kann auch transdermal angewendet werden, was die Verträglichkeit durch konstantere Blutspiegel erhöht; zudem ist Rivastigmin auch bei Demenz bei Morbus Parkinson zugelassen (DGPPN et al., 2016; Hampel et al., 2017; Jessen, 2014)). Die kognitive Leistung kann im Vergleich zu Placebo über sechs Monate stabilisiert werden und dadurch die Selbstständigkeit im Alltag verlängern (DGPPN et al., 2016). Zu den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) gehören unter anderem Muskelkrämpfe, gastrointestinale Beschwerden wie Erbrechen und Durchfall, Schwindel, Verwirrung, Agitiertheit und Harnwegsinfekte (Hampel et al., 2017; Jessen, 2014). Acetylcholinesterase-Inhibitoren gehören zu den indirekten Parasympathomimetika und die Stimulation des parasympathischen Nervensystems führt zu einer Senkung der Herzfrequenz, was bei der Anwendung beachtet werden muss (Mutschler et al., 2013).

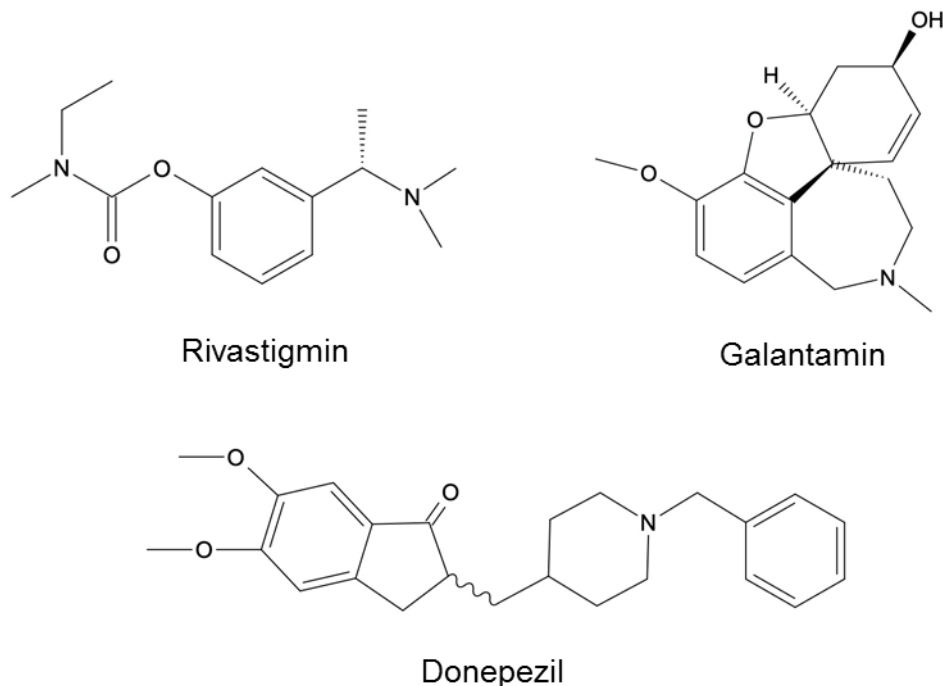


Abbildung 2 Strukturformeln Rivastigmin, Galantamin und Donepezil

Nicht-kompetitive NMDA-Antagonisten

Ein pathogener Faktor degenerativer Hirnerkrankungen ist die veränderte glutamaterge Neurotransmission, bei der es zu einer übermäßigen Stimulation der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren), einer erhöhten Glutamatfreisetzung und einem Überfluss an Calcium-Ionen in den Neuronen kommt (Exzitotoxizität) (Hampel et al., 2017; Mutschler et al., 2013). Der einzige verfügbare NMDA-Antagonist zur Behandlung von Demenz ist Memantin (siehe Abbildung 3). Memantin bindet an der Magnesium-Bindungsstelle im NMDA-kontrollierten Ionenkanal und ist zugelassen für die Behandlung von mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Demenz (DGPPN et al., 2016; Hampel et al., 2017). Es verbessert die kognitiven Funktionen, den Antrieb und die Sozialkompetenz und führt zu verbesserten Fähigkeiten in der Alltagsbewältigung (DGPPN et al., 2016). Zu den UAW gehören unter anderem motorische und innere Übererregung, Schwindel sowie Kopfschmerzen (Hampel et al., 2017; Jessen, 2014).

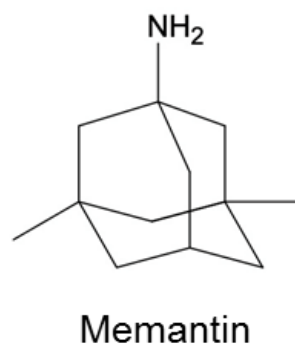


Abbildung 3 Strukturformel Memantin

1.1.5. Risikofaktoren

Eine Reduzierung des Demenzrisikos und die Erhöhung der kognitiven Reserve gelten als effektivster Weg zur Senkung der Anzahl an Demenzerkrankungen (Wu et al., 2016). Um die Reduzierung des Demenzrisikos und eine Senkung der Prävalenz zu erreichen, wurden die Forschungsgebiete Grundlagenforschung, Prävention, translationale Forschung und epidemiologische Untersuchungen mit höchster Priorität eingestuft (Shah et al., 2016). Epidemiologische Untersuchungen liefern robuste Belege für die Entwicklung von Strategien im Gesundheitswesen (Wu et al., 2016). So ist bereits bekannt, dass die Prävention und Kontrolle von Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen verstärkt gefördert werden

sollten (Derby et al., 2017). Da die Veränderungen in der Altersstruktur zu einem Anstieg der Demenzerkrankungen führen werden (siehe Kapitel 1.1.1) und bisher keine Heilung und nur wenige, lindernde Therapien vorhanden sind (siehe Kapitel 1.1.4), soll eine Senkung der Demenzprävalenz der steigenden Belastung des Gesundheitssystems und der Gesellschaft, die sich unter anderem aus der notwendigen Pflege und den entstehenden Kosten ergibt, entgegensteuern (Wu et al., 2016). Präventionsstrategien und ein früher Beginn der präventiven Maßnahmen sind auch aufgrund der langen subklinischen Phase von Demenzerkrankungen wichtig (Stähelin, 2000; Wu et al., 2016). Bereits eine Verschiebung des Symptombeginns um ein Jahr nach hinten könnte die Prävalenz deutlich verringern (Barnes und Yaffe, 2011). Die Erforschung und Identifikation von modifizierbaren Risikofaktoren gelten dabei als einer der wichtigsten Angriffspunkte (Podcasy und Epperson, 2016; Wu et al., 2016), denn eine Vielzahl der Demenzfälle lassen sich auf diese zurückführen (Barnes und Yaffe, 2011; Norton et al., 2014).

Risikofaktoren stehen häufig untereinander in Beziehung, was die Bestimmung des konkreten Einflusses einzelner Faktoren erschwert und so die Reduktion mehrerer Risikofaktoren für eine tatsächliche Prävalenzminderung erforderlich macht (Barnes und Yaffe, 2011; McCullagh et al., 2001; Norton et al., 2014; Ritchie et al., 2013). Die Vielzahl von Einflussfaktoren bietet in diesem Zusammenhang aber auch viele mögliche Angriffspunkte zur Risikosenkung (Doblhammer et al., 2012) und das Potential der Demenzreduktion durch primäre Prävention und die Erhöhung kognitiver Reserven ist nicht zu unterschätzen (Norton et al., 2014; Wu et al., 2016). Es ist sinnvoll, Risikofaktoren mit einer hohen Prävalenz in der betrachteten Bevölkerung zu untersuchen, weil deren Veränderungen auch den größten Effekt auf die Demenzzustehung haben können (Barnes und Yaffe, 2011; Ritchie et al., 2013). Dabei gibt es Faktoren wie Genetik, Geschlecht und Alter, die nicht verändert werden können (Doblhammer et al., 2012). Einige lebensstilabhängige Risikofaktoren stimmen mit denen anderer nichtübertragbarer Krankheiten überein, dazu gehören physische Inaktivität, ungesunde Ernährung, Tabak- und Alkoholkonsum, Diabetes und Hypertonie. Weitere möglicherweise modifizierbare Risikofaktoren schließen Depression, einen geringen Bildungsgrad, soziale Isolation und kognitive Inaktivität ein (WHO, 2012).

Alter

Der größte bisher bekannte Risikofaktor für eine Demenzerkrankung ist das Alter (Doblhammer et al., 2012; McCullagh et al., 2001; Przedborski et al., 2003; Ritchie et al., 2013; WHO, 2019), daher führt die globale Zunahme des Anteils älterer Menschen an der Bevölkerung zu einem Anstieg der Demenzpatienten (siehe Kapitel 1.1.1) (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019). Mit zunehmendem Alter steigt die Morbidität und so nehmen entsprechend auch die weiteren potentiellen Risikofaktoren für Demenzerkrankungen zu (Maki und Henderson, 2012). Bei einem Alter von 65 Jahren liegt die geschätzte Prävalenz bei zwei Prozent, ab 90 Jahren bei 30 Prozent (Doblhammer et al., 2013), wodurch die Demenzerkrankungen zu den am weitesten verbreiteten neurodegenerativen Erkrankungen gehören. Dabei finden sich Unterschiede zwischen den Demenzarten, so steigt im fortgeschrittenen Alter die Alzheimer-Prävalenz schneller an als die Prävalenz von vaskulärer Demenz (Bickel, 2017; Doblhammer et al., 2012). Auch wenn die aktuelle Forschungslage zeigt, dass das Alter eine entscheidende Rolle bei der Demenzentstehung spielt, gibt es vor allem in den Altersgruppen mit hohem Alter kontroverse Ergebnisse: Während man zum einen auch im hohen Alter eine steigende Prävalenz beobachtet hat, wurden zum anderen Plateaubildungen oder abnehmende Prävalenzen gesehen (Gao et al., 1998; Miech et al., 2002). Es ist unwahrscheinlich, dass die Prävalenz weiter exponentiell ansteigt, die Literatur ist sich jedoch weitgehend einig, dass bei entsprechend langer Lebensdauer jeder Mensch dement werden würde und damit der Alterungsprozess fundamental die Demenzentwicklung beeinflusst (Bickel, 2018; Doblhammer et al., 2012).

Geschlecht

Das biologische Geschlecht und die daraus resultierenden sozialen und kulturellen Umstände haben einen Einfluss auf die Ätiologie, die Manifestation und die Behandlungsergebnisse vieler Krankheiten (Honarpisheh und McCullough, 2019; Nebel et al., 2018). Das Geschlecht ist ein Faktor, der mit vielen anderen Faktoren interagiert (Doblhammer et al., 2012) und so die Verteilung der Risikofaktoren zwischen den Geschlechtern beeinflusst (Nebel et al., 2018). So sind manche zwischen den Geschlechtern ungleichmäßig verteilt (z. B. Zugang zu Bildung), währenddessen andere

geschlechtsspezifisch sind (z. B. Menopause, Schwangerschaft) (Nebel et al., 2018; Pike, 2017). Das Geschlecht beeinflusst Aufbau und Funktion des Gehirns, unter anderem die Funktion der zerebralen Blutgefäße (Nebel et al., 2018; Robison et al., 2019). Die Sexualhormone (siehe Kapitel 1.2.2) spielen eine entscheidende Rolle im Gehirn, es ist aber noch nicht geklärt, inwieweit sie im Einzelnen zu entsprechenden Unterschieden beitragen oder welchen Effekt sie auf bestimmte Pathologien ausüben (Nebel et al., 2018). Bekannt ist ihr Einfluss auf die Autophagozytose, die mitochondriale Funktion und die Wechselwirkung mit Insulin (Congdon, 2018). Die Bedeutung der geschlechtsspezifischen Erforschung nimmt weiter zu, da immer häufiger Unterschiede zwischen den Geschlechtern in der Ausprägung bestimmter Merkmale und Ereignisse gefunden werden (Bauer et al., 2014; Honarpisheh und McCullough, 2019). So weisen auch viele psychiatrische und neurodegenerative Erkrankungen Differenzen in Inzidenz und Symptomausprägung auf, ebenso Demenz (Congdon, 2018). Es lassen sich Prävalenzunterschiede zwischen den Geschlechtern beobachten, vor allem mit zunehmendem Alter (Doblhammer et al., 2012): ab 70 Jahren sind die Prävalenzen mit 3,4 Prozent für Frauen und 3,7 Prozent für Männer noch vergleichbar. Ab 80 Jahren liegt die Prävalenz für Demenz für Frauen bei 15,2 Prozent und für Männer bei 11,9 Prozent, ab 90 Jahren bei 35,7 Prozent für Frauen und 26,9 Prozent bei Männern. Zu beobachten ist auch, dass vor allem Alzheimer-Demenz bei Frauen häufiger auftritt (Doblhammer et al., 2012; McCullagh et al., 2001; Nebel et al., 2018). Vaskuläre Demenz scheint dagegen zwischen den Geschlechtern gleichmäßiger verteilt zu sein oder bei Männern etwas häufiger aufzutreten (Doblhammer et al., 2012; McCullagh et al., 2001). Wodurch diese Unterschiede entstehen, ist noch nicht eindeutig geklärt. Durch die höhere Lebenserwartung von Frauen sind Männer, die ein hohes Alter erreichen, häufig verhältnismäßig gesund, was die geringere Demenzprävalenz von Männern in diesen Altersgruppen vermutlich beeinflusst (Doblhammer et al., 2012). Auch führt dieser Unterschied in der Lebenserwartung mit steigendem Alter zu einer Zunahme des prozentualen Anteils von Frauen an der Gesamtbevölkerung (Bickel, 2018). Zudem muss beachtet werden, dass es häufig Frauen sind, die ihre Angehörigen, in der Regel ihren Partner oder ihre Eltern, pflegen und so einer zusätzlichen Belastung ausgesetzt sind (Nebel et al., 2018). Das Alter als größter Risikofaktor für Demenz betrifft damit verstärkt Frauen und daher ist die Untersuchung von geschlechtsspezifischen Einflüssen erforderlich.

Ischämische Herzerkrankungen

Ischämische Herzerkrankungen wurden in verschiedenen Untersuchungen mit einem erhöhten Demenzrisiko in Verbindung gebracht (Doblhammer et al., 2012; McCullagh et al., 2001; Wang et al., 2019; Wolters et al., 2018). Zu den ischämischen Herzerkrankungen gehören unter anderem arteriosklerotische Herzerkrankungen und ein akuter oder rezidivierender Myokardinfarkt (ICD-10-Codes siehe Kapitel 3.4). Der genaue Mechanismus, der ischämische Herzerkrankungen und Demenzen miteinander verbindet, ist noch nicht geklärt. Ein möglicher Zusammenhang entsteht darüber, dass der zerebrale Blutfluss mit zunehmendem Alter ohnehin abnimmt und ischämische Herzerkrankungen auftretende hämodynamische Defizite verstärken und den Blutfluss zusätzlich einschränken können; chronische Minderdurchblutung im Gehirn steht in Verbindung mit progressivem kognitivem Rückgang (de la Torre, 2012). Ischämische Herzerkrankungen führen zudem häufig zu vaskulärer Insuffizienz, reduzierter kardialer Funktion und hämodynamischem Stress, wodurch weitere zerebrale Veränderungen wie Hypoxie, Läsionen und Hirninfarkte ausgelöst werden können, welche wiederum mit kognitiven Einschränkungen und Demenzerkrankungen in Zusammenhang stehen (Adelborg et al., 2017; Deckers et al., 2017; Ng et al., 2013; Qiu und Fratiglioni, 2015; Wolters et al., 2018). Des Weiteren können so ausgelöste Störungen im Metabolismus zu neuronalen Dysfunktionen führen, welche wiederum Demenzerkrankungen fördern (de la Torre, 2012; Ng et al., 2013).

Schlaganfall

Ein Schlaganfall (ICD-10-Codes siehe Kapitel 3.4) erhöht das Demenzrisiko, entweder als direkte Ursache für eine vaskuläre Demenz oder in Kombination mit degenerativen Prozessen (Doblhammer et al., 2012). Eine vaskuläre Demenz kann demnach als Folge eines Schlaganfalls auftreten, sie ist aber auch ein Risikofaktor für diesen. Für beide Geschlechter steigt die Prävalenz für einen Schlaganfall mit dem Alter an (Busch et al., 2013). Verschiedene Studien haben einen Zusammenhang zwischen Schlaganfall und Demenz beobachtet (Kuzma et al., 2018; Wang et al., 2019; Zhou et al., 2015), die zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen sind jedoch noch nicht geklärt. Mögliche Zusammenhänge ergeben sich unter anderem daraus, dass Prozesse wie zum Beispiel Inflammation, oxidativer Stress und Ablagerung von Amyloid- β sowohl bei zerebraler Arteriosklerose als auch bei

Neurodegeneration stattfinden (Qiu und Fratiglioni, 2015). Zudem können arteriosklerotische Veränderungen nach einem Schlaganfall die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, zerebrovaskuläre Verletzungen zu erhöhter Bildung von Plaques führen und so zusammen mit Immunprozessen und anderen pathogenen Mechanismen zum erhöhten Demenzrisiko nach einem Schlaganfall beitragen (Kuzma et al., 2018; Qiu und Fratiglioni, 2015; Zhou et al., 2015).

Depression

Eine Depression (ICD-10-Codes siehe Kapitel 3.4) wird immer wieder als Risikofaktor für Demenz identifiziert, wobei der Zusammenhang nicht eindeutig geklärt ist, da sich die Erkrankungen gegenseitig beeinflussen (Barnes und Yaffe, 2011; Doblhammer et al., 2012; Quinn, 2014). Häufig treten sie gemeinsam auf und es ist unklar, worin die Assoziation besteht beziehungsweise wer wen bedingt: Eine Depression erhöht zum einen das Risiko für kognitive Einschränkungen, zum anderen ist eine Depression auch eine frühe Manifestation einer Alzheimer-Demenz (McCullagh et al., 2001; Nebel et al., 2018); die Unterscheidung zwischen der Depression als Symptom einer frühen Demenz oder als eigenständige Erkrankung ist daher häufig schwierig (Doblhammer et al., 2012). Durch Überlappungen von Gehirnbereichen für Stimmung und Gedächtnis wirkt sich eine Depression auf die Kognition aus, ebenso treten bei beiden Erkrankungen Dysregulationen von immunologischen Faktoren und Stresshormonen auf (Nebel et al., 2018; Verdelho et al., 2013). Zudem neigen Patienten mit Depression zu einem ungesunden Lebensstil und eingeschränkter Medikamentenadhärenz, wodurch andere demenzrelevante Risikofaktoren beeinflusst werden können (Verdelho et al., 2013).

Diabetes mellitus

Eine Diabetes mellitus-Erkrankung (ICD-10-Codes siehe Kapitel 3.4) erhöht das Demenzrisiko (Barnes und Yaffe, 2011; Doblhammer et al., 2012; McCullagh et al., 2001; Nebel et al., 2018; Ritchie et al., 2013). Eine Risikoerhöhung scheint auch durch das metabolische Syndrom (Bauchfettanlagerungen, Bluthochdruck, erhöhte Blutfettwerte) verursacht zu werden (Doblhammer et al., 2012). Möglicherweise entstehen neurodegenerative Prozesse aufgrund

von Insulinresistenzen im Gehirn, durch erhöhte Glucosespiegel geförderte Amyloid-Bildung sowie durch Neuroinflammation, oxidativen Stress und mitochondriale Dysfunktion (Biessels und Despa, 2018; Deckers et al., 2015; Lee et al., 2018). Ein weiterer möglicher Zusammenhang entsteht über die bei Diabetespatienten auftretenden vaskulären Dysfunktionen: Zum einen erhöhen sie die Konzentration von Entzündungsmediatoren und können so zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke führen, wodurch sich neuronale Aktivitäten verändern und potentiell neurotoxische Proteine ins Gehirn gelangen können (Biessels und Despa, 2018). Zum anderen können auftretende Mikroangiopathien zu einer verringerten zerebralen Durchblutung führen, welche mit Hypoxie und neuronalen Verletzungen sowie einer Akkumulation und Ablagerung von Lipiden und Proteinen in den Gefäßen assoziiert ist; dadurch kann die Entstehung von Demenzerkrankungen begünstigt werden (Biessels und Despa, 2018; McCullagh et al., 2001; Qiu und Fratiglioni, 2015; Wang et al., 2019): Proteinablagerungen in Gefäßen schädigen die endothelialen Zellen und erhöhen die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies, wodurch Zellstrukturen geschädigt und eine vaskuläre Umstrukturierung induziert werden; dies kann eine erhöhte Permeabilität der Kapillaren, eine verminderte Energiezufuhr und eine veränderte neuronale Funktionsfähigkeit zur Folge haben (Biessels und Despa, 2018).

Hypertonie

Eine Hypertonie (ICD-10-Codes siehe Kapitel 3.4) erhöht das Risiko an Demenz zu erkranken (Barnes und Yaffe, 2011; McCullagh et al., 2001; Nebel et al., 2018; Quinn, 2014). Der genaue Zusammenhang zwischen einer Hypertonie und einer Demenzerkrankung ist noch nicht geklärt, auch da mit zunehmendem Alter Effekte durch Medikamente und iatrogene Hypotension eine zusätzliche Rolle spielen (Quinn, 2014). Bei Hypertonie-Patienten wurden im Vergleich zu Personen ohne Hypertonie erhöhte Konzentrationen von Amyloid- β -Plaques, intrazellulären Faserbündeln sowie eine verstärkte Atrophie beobachtet (Walker et al., 2017); diese stehen in Zusammenhang mit Demenzerkrankungen (siehe Kapitel 1.1.2). Ein möglicher Mechanismus findet auch durch den Einfluss des erhöhten Blutdrucks auf die zerebralen Gefäße statt, der dann zu Schäden an den Endothel- und glatten Muskelzellen führt (de la Torre, 2012). Die so entstehenden pathologischen Veränderungen können zu chronischer Minderdurchblutung im Gehirn führen und darüber zu einer Versteifung von

Gefäßen, einem gestörten Blutfluss und zu Läsionen (de la Torre, 2012; Tzourio, 2007; Walker et al., 2017). Eine verringerte Durchblutung kann zudem zu oxidativem Stress, Azidose und metabolischen Störungen führen, wodurch unter anderem die Neuronenfunktion und die Proteinsynthese beeinträchtigt werden können (Walker et al., 2017). Des Weiteren kann eine Hypertonie den systemischen vaskulären Widerstand erhöhen und so den normalen Blutfluss verringern, was auch einen verringerten zerebralen Blutfluss zur Folge hat (de la Torre, 2012). Allgemein gilt, je besser der Blutdruck eingestellt ist, desto geringer ist das Risiko für einen Schlaganfall oder eine Demenz (Doblhammer et al., 2012).

1.2. Hormone

1.2.1. Funktion und Regelung

Hormone sind chemische Informationsträger, die neben dem vegetativen Nervensystem für die Regulation des inneren Milieus zuständig sind. Sie werden von spezialisierten Drüsenzellen gebildet und ermöglichen die globale Regelung von Zellfunktionen (Mutschler et al., 2013). Dazu gehören die Steuerung des Energiehaushalts und des Sauerstoffverbrauchs, des Wachstums und der Entwicklung sowie der Geschlechtsdifferenzierung (Mutschler et al., 2013). Hormone können benachbarte Zellen (parakrin), entfernte Zellen (endokrin) oder die Funktionen der eigenen Drüsenzelle beeinflussen (autokrin) (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Anhand ihrer Struktur kann man sie unter anderem unterteilen in: Peptid- oder Proteohormone, zum Beispiel die Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse; Steroidhormone, zum Beispiel Sexualhormone und Nebennierenrindenhormone; Steroidhormon-Analoga, zum Beispiel die Vitamin-D-Hormone; Derivate von Aminosäuren, zum Beispiel die Schilddrüsenhormone (Mutschler et al., 2013). Zu den hormonbildenden Organen gehören unter anderem der Hypothalamus und die Hypophyse, die Schilddrüse, der Pankreas, die Testes, die Ovarien, die Plazenta, die Leber und die Nieren (Mutschler et al., 2013).

Der Wirkmechanismus der Hormone besteht aus einer Primärreaktion mit einem Rezeptor, gefolgt von einer Signaltransduktion in den Zellen des Zielorgans (Mutschler et al., 2013). Peptid- und Proteohormone lösen nach Interaktion mit einem membranständigen Hormonrezeptor die Bildung eines zweiten Botenstoffes (*second messenger*) aus (Mutschler et al., 2013). Schilddrüsen- und Steroidhormone können aufgrund ihrer Lipophilie durch die Zellmembran diffundieren (Schweiger, 2000). Nach Wechselwirkung mit einem intrazellulären Rezeptor verstärken oder selten verringern sie die Proteinsynthese durch Bildung eines Hormon-Rezeptor-Komplexes und anschließender Interaktion mit bestimmten DNA-Abschnitten (Braendle, 2005). Durch diese Interaktion werden, abhängig von den synthetisierten Proteinen und deren Aktivität (Braendle, 2005), die Gentranskription gesteuert und Proteinkonzentrationen sowie metabolische Vorgänge beeinflusst (Mutschler et al., 2013; Schweiger, 2000). Diese genomischen Effekte treten verzögert auf (Stunden bis Tage) (Schweiger, 2000), während nicht-genomische Effekte deutlich schneller ablaufen;

hierbei interagieren die Hormone mit spezifischen Membranrezeptoren, mit nicht-spezifischen Proteinen oder Membranlipiden (Braendle, 2005).

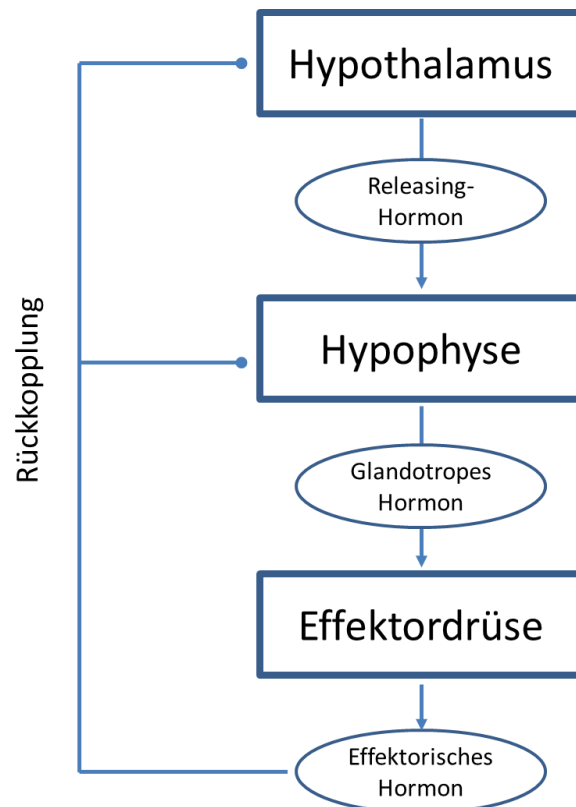


Abbildung 4 Hormoneller Regelkreis in Anlehnung an Thews, Mutschler, Vaupel (S. 346 (Mutschler et al., 2013))

Die Regulation vieler Hormone erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Effektordrüsen-Achse (siehe Abbildung 4), bei der Hypothalamus und Hypophyse die übergeordnete Funktionseinheit bilden (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Der Hypothalamus fungiert als zentrales Steuerungsorgan und ist für die Koordination zwischen dem vegetativen und dem endokrinen System zuständig, welche beide die Erhaltung, Fortpflanzung und Funktionsfähigkeit des Organismus kontrollieren und steuern (Mutschler et al., 2013). Der Hypothalamus sezerniert die Releasing-Hormone (RH, auch Freisetzungshormone), zum Beispiel das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) (Mutschler et al., 2013). Die Releasing-Hormone lösen in der Hypophyse die Bildung und Freisetzung weiterer sogenannter glandotroper Hormone aus, zum Beispiel das Thyreotropin (Thyreoida-stimulierendes Hormon, TSH) durch TRH oder das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) und das Luteinisierende Hormon (LH) durch GnRH (Mutschler et al., 2013). Diese wiederum forcieren die Synthese und Ausschüttung der effektorischen Hormone in den peripheren endokrinen Drüsen (Effektordrüsen): So werden in den Gonaden Estrogene, Progesteron und Androgene nach

Stimulation durch FSH und LH gebildet und freigesetzt (siehe Kapitel 1.2.2); in der Schilddrüse entstehen als Reaktion auf TSH Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (T4) (siehe Kapitel 1.2.3) (Mutschler et al., 2013). Über die Hormonrezeptoren an den Zielzellen lösen diese ihre entsprechenden Effekte aus. Die Konzentration der effektorischen Hormone führt zu einer Rückkopplung an den Hypothalamus oder andere endokrine Drüsen, so dass ein Anstieg der Hormonkonzentration zu einer verminderten Ausschüttung des entsprechenden Releasing-Hormons führt (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Ihre vielfältigen Funktionen und Einflüsse im Körper führen dazu, dass natürliche Veränderungen im Laufe des Lebens ebenso wie Erkrankungen und Medikamente, die einen Einfluss auf die Hormonkonzentration im Körper haben, weitreichende Folgen haben können.

1.2.2. Sexualhormone

Sexualhormone sind Steroidhormone, die aus Cholesterol gebildet werden (Mutschler et al., 2013). Eine Unterteilung in männliche und weibliche Sexualhormone kann irreführend sein, da die Hormone neben den Sexualorganen auch in anderen Geweben, also extragonadal, produziert werden und in beiden Geschlechtern natürlich vorkommen (Henderson, 2009). Im pränatalen und neonatalen Gehirn tragen sie zur sexuellen Differenzierung bei, im Erwachsenenalter beeinflussen sie das Verhalten, reproduktiv und nicht-reproduktiv (Henderson, 2009), zudem können sie zum Beispiel in den Gefäßen oder im Gehirn parakrine oder autokrine Wirkungen ausüben (Simpson et al., 1999). Das Gleichgewicht der Produktion zwischen Estrogenen und Androgenen ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Gesundheit von Frauen und Männern (Robison et al., 2019). Die Sexualhormone werden über den Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis gesteuert (siehe Kapitel 1.2.1). Der Hypothalamus setzt GnRH frei: bei Frauen etwa alle 90 Minuten; bei Männern etwa alle 120 Minuten (Mutschler et al., 2013). Die in der Hypophyse gebildeten Gonadotropine FSH und LH bestehen aus einer gleichen α -Untereinheit (ebenso wie TSH, siehe Kapitel 1.2.3) und verschiedenen β -Untereinheiten, welche für die spezifische Wirkung verantwortlich sind (Lüllmann et al., 2016; Morrison et al., 2006; Mutschler et al., 2013). Die Sexualhormone des Hypothalamus (GnRH) und der Hypophyse (FSH und LH) sind geschlechtsunspezifisch (McEwen und Milner, 2017). Die Gonadotropine wirken dann wiederum auf die Gonaden,

bei Frauen auf die Ovarien, bei Männern auf die Testes, und steuern so die Funktion der Sexualorgane (Mutschler et al., 2013). LH induziert die Androgen-Synthese und wirkt im weiblichen Organismus auf den Eisprung und die Umwandlung des Follikelrests (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). FSH stimuliert bei Frauen das Wachstum und die Reifung des Follikels und fördert die Expression von LH-Rezeptoren sowie die Bildung von Aromatase und Estrogenen (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Beim Mann stimuliert es die Spermienbildung (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Die Konzentrationen der Sexualhormone führen zu einer Feedbackreaktion im Gehirn und zu einer Regulation der Freisetzung von GnRH, LH und FSH (Morrison et al., 2006). Die Wirkung der Sexualhormone erfolgt über genomische Effekte durch Reaktion mit intrazellulären Rezeptoren sowie über nicht-genomische Effekte durch membrangebundene hormonspezifische Rezeptoren, Ionenkanäle oder enzymatische Pathways (Robison et al., 2019).

Neurosteroide

Neurosteroide sind Steroide, die im zentralen und peripheren Nervensystem gebildet werden und wirken, und sie konnten bisher in allen Spezies nachgewiesen werden (Braendle, 2005). Es handelt sich bei ihnen nicht um eine eigene chemische Gruppe, da sie zum Teil den Steroiden in der Peripherie entsprechen, sie unterscheiden sich von diesen aber in ihren Effekten, wobei Einfluss und Metabolismus nicht vollständig bekannt sind (Braendle, 2005; Congdon, 2018). Männliche und weibliche Sexualhormone werden in den Gehirnen beider Geschlechter produziert (Congdon, 2018). Die Bildung der Neurosteroide erfolgt wie bei den peripheren Steroidhormonen aus Cholesterol oder aus Steroid-Vorläufern aus peripheren Organen (Braendle, 2005). Die Konzentrationen an Neurosteroiden und deren Effekte unterscheiden sich zwischen den Hirnregionen und den Zelltypen und können über intrazelluläre Rezeptoren, spezifische Membranrezeptoren, Ionenkanäle, Beeinflussung von Neurotransmitter-Rezeptoren oder von Metabolismen ablaufen (Braendle, 2005; Schweiger, 2000). Neuronen und Gliazellen besitzen neben den Enzymen für die Steroidhormonproduktion auch Hormonrezeptoren (Congdon, 2018; Jung-Testas und Baulieu, 1998). Auch vaskuläre glatte Muskelzellen im Gehirn exprimieren Estrogen- und Androgen-Rezeptoren sowie Sexualhormon-metabolisierende Enzyme (Zuloaga et al., 2012), so können Sexualhormone die vaskuläre Funktion beider Geschlechter

beeinflussen (Robison et al., 2019). Neurosteroiden sind im Gehirn in verschiedensten Prozessen eingebunden und haben unter anderem einen Einfluss auf das Verhalten, die Kognition, den zirkadianen Rhythmus und die synaptische Plastizität (Braendle, 2005; Congdon, 2018). Sexualhormone im Allgemeinen beeinflussen die Neurogenese in der Entwicklung des Gehirns (Engler-Chiurazzi et al., 2017) und regulieren die durch neuronalen Stress induzierte Autophagozytose (Congdon, 2018). Indizien für die neuroprotektiven Effekte und die verschiedenen Einflüsse der Hormone findet man in den Geschlechterunterschieden verschiedener Krankheiten (Engler-Chiurazzi et al., 2017): Prämenopausale Frauen haben im Vergleich zu Männern gleichen Alters eine reduzierte Inzidenz für Schlaganfälle, dieser Unterschied in der Schlaganfallinzidenz verschwindet nach der Menopause; zudem beobachtet man unterschiedliche Prävalenzen für Demenzen (z. B. erkrankten Frauen vermehrt an Alzheimer) und andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen (z. B. ist die Prävalenz für Parkinson bei Männern erhöht) (Behl, 2002).

1.2.2.1. Estrogene

Estrogene sind Steroidhormone. Die Estrogene Estradiol, Estron und Estriol haben einen aromatischen Ring (siehe Abbildung 5) und werden im Follikelepithel gebildet (Mutschler et al., 2013). Kleinere Mengen entstehen im Fettgewebe, in den Testes, der Nebennierenrinde, den Brustdrüsen, dem Gehirn und den Knochen (Mutschler et al., 2013). Vor allem nach der Menopause sind es das in der Nebennierenrinde produzierte Androgen Dehydroepiandrosteron, welches zu Estrogenen umgewandelt wird, sowie die Produktion im Fettgewebe, die relevante Mengen an Estrogenen liefern (Mutschler et al., 2013; Schweiger, 2000). Der Gelbkörper synthetisiert sowohl Estrogene als auch Progesteron (siehe Kapitel 1.2.2.2) (Mutschler et al., 2013). Estradiol ist das biologisch aktivste Estrogen und wird in die weniger potenten Hormone Estron und Estriol umgewandelt (Mutschler et al., 2013). Estriol wird nur während einer Schwangerschaft in größeren Mengen produziert und ist in den Knochen und dem hepatischen Metabolismus nicht aktiv (Braendle, 2005).

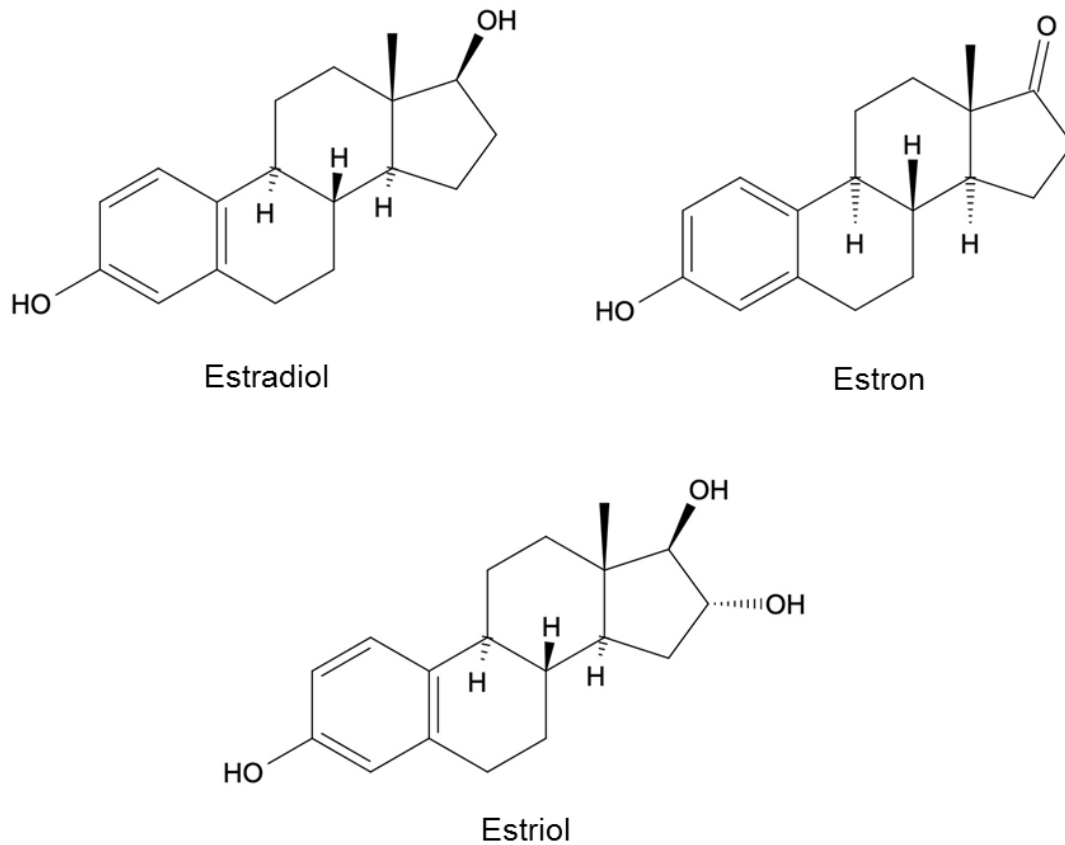


Abbildung 5 Strukturformeln Estradiol, Estriol und Estron

Neben der Stimulation des Wachstums der weiblichen Sexualorgane, der Vergrößerung subkutaner Fettdepots und der Erhöhung der Anzahl der Progesteron-Rezeptoren, findet eine vielfältige Beeinflussung der metabolischen Prozesse in der Leber statt (Huber, 2013). Die Bildung von HDL wird gesteigert und die Aufnahme von LDL induziert, was zu einer Senkung des peripheren Cholesterolspiegels führt (Collins et al., 2007; Huber, 2013). Koagulationsfaktoren werden vermehrt und gerinnungshemmende Proteine vermindert synthetisiert (Mutschler et al., 2013), weshalb Estrogene vor allem in höheren Dosen die Blutgerinnung stimulieren (Huber, 2013). Sie senken den peripheren Gefäßwiderstand und wirken vasodilatierend (Braendle, 2005; Huber, 2013). Sie stimulieren die Bildung von Serotonin-Rezeptoren (Mutschler et al., 2013), wirken antioxidativ und unterstützen die Reduzierung der LDL-Oxidation in den Arterienwänden, wodurch sie einen protektiven Einfluss auf die Entwicklung von Arteriosklerose haben (Braendle, 2005). Die Förderung der Synthese von Transportproteinen wie dem Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) führt zu einer vermehrten Bindung und dadurch zu einem verringerten Effekt von Androgenen und Glucocorticoiden (Mutschler et al., 2013). Im Blut liegen Estrogene zum großen Teil an SHBG und Albumin gebunden vor, so sind zum Beispiel nur ein bis zwei Prozent des

Estradiols frei (Braendle, 2005). Abgebaut werden die Estrogene zum Großteil durch Einführung einer Hydroxylgruppe und anschließender Konjugation mit Schwefelsäure oder Glucuronsäure; die Ausscheidung erfolgt über Urin und Galle (Braendle, 2005). Estrogene wirken wie andere Steroidhormone vor allem über intrazelluläre Rezeptoren, wobei der aromatische Ring und die phenolische Hydroxylgruppe für die Bindung essentiell sind (Behl, 2002; Braendle, 2005). Estrogen-Rezeptoren findet man im Uterus, in den Ovarien, in den Brustdrüsen, im kardiovaskulären Gewebe, in den Knochen, in den Immunzellen, in der Leber, in der Prostata und in der Lunge (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Mutschler et al., 2013). Sie werden außerdem in vielen Bereichen des Gehirns exprimiert, welche unter anderem mit der Ausbildung und Reifung des Geschlechts, aber auch mit kognitiven Funktionen wie Gedächtnis und Lernen assoziiert sind (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Norbury et al., 2004): zum Beispiel in besonders hohen Konzentrationen im Hippocampus und in den cholinergen Neuronen des basalen Vorderhirns (Henderson, 2006; Henderson, 2009), ebenso im Hypothalamus, in der Amygdala, im Cortex, im Mittelhirn, im Hirnstamm, im Kleinhirn und im Rückenmark (Behl, 2002; Engler-Chiurazzi et al., 2017; Schweiger, 2000). Man findet Estrogen-Rezeptoren zudem auch auf fast allen Zellen des ZNS, zum Beispiel auf Neuronen, Gliazellen, Endothelzellen und vaskulären glatten Muskelzellen (Behl, 2002; Engler-Chiurazzi et al., 2017).

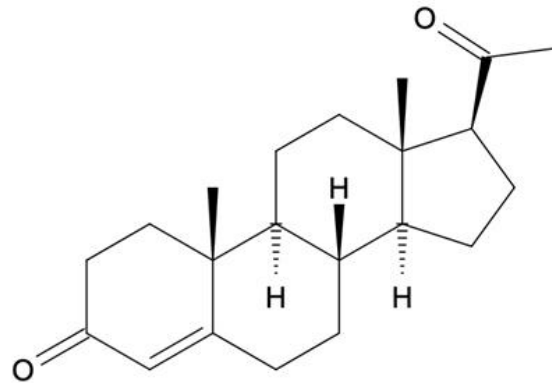
Estrogene sind durch ihren Einfluss auf Struktur und Funktion des Nervensystems neurotrophe Moleküle und haben neuroprotektive Eigenschaften (Henderson, 2009). Sie induzieren die Transkription neurotropher Faktoren (z. B. Nerve Growth Factor) und deren Rezeptoren und fördern damit die Vitalfunktionen der Nervenzellen (Behl, 2002; Engler-Chiurazzi et al., 2017). Sie wirken antioxidativ (Brann et al., 2007; Henderson, 2009; Schweiger, 2000; Whitmer et al., 2011), erhöhen die synaptische Plastizität und die Vernetzung im Hippocampus (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Henderson, 2006; Henderson, 2009). Estrogene haben einen Einfluss auf das zerebrale Mikrogefäßsystem und die Blut-Hirn-Schranke, sie erhöhen die Vasodilatation, verbessern den zerebralen Blutfluss (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Henderson, 2006; Henderson, 2009; Schweiger, 2000; Whitmer et al., 2011) und aktivieren den Glucosetransport in das Gehirn (Henderson, 2009; Schweiger, 2000; Whitmer et al., 2011). Estrogene stimulieren das cholinerge Neurotransmittersystem, welches am Lernprozess und am Gedächtnis beteiligt ist und deren cholinerge Bahnen frühzeitig bei Alzheimer betroffen sind (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Henderson, 2006;

Henderson, 2009; Schweiger, 2000). Estrogene reduzieren die Amyloid- β -Bildung und die Tau-Protein-Hyperphosphorylierung (Henderson, 2006; Henderson, 2009; Schweiger, 2000) und modulieren die Synthese von Apolipoprotein-E (McCullagh et al., 2001; Schweiger, 2000), worüber sie die Alzheimer-Pathologie beeinflussen können (McCullagh et al., 2001). Bei Estrogen-Mangel hat man eine reduzierte Teilungsrate der Neuronen (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Henderson, 2006) und eine Reduktion der Dornfortsätze festgestellt (Engler-Chiurazzi et al., 2017). In Tiermodellen konnte beobachtet werden, dass eine Estradiol-Gabe die Dichte an dendritischen Dornen, die nach einer Ovariectomie gesunken war, wiederherstellen kann (Henderson, 2006; Henderson, 2009). Die prämenopausal natürlich fluktuierenden Estrogen-Konzentrationen spiegeln sich in Ergebnissen von kognitiven Tests wieder (Behl, 2002; Critchley et al., 2004) und peri- und postmenopausale Frauen haben im Vergleich zu prämenopausalen Frauen häufig schlechtere Testergebnisse, wenn die Serumkonzentrationen an Estrogenen und Progesteron nach der Menopause sinken (Henderson, 2006). Zudem wurde beobachtet, dass eine Therapie mit weiblichen Sexualhormonen in postmenopausalen Frauen den zerebralen Blutfluss ebenso wie die Durchblutung im Cerebellum erhöht (Ohkura et al., 1995).

1.2.2.2. Gestagene

Gestagene sind Steroidhormone, die proliferiertes Endometrium auf sekretorische Weise umwandeln können und weitere Proliferation inhibieren (Braendle, 2005). Da Estrogene die nukleären Progesteron-Rezeptoren induzieren, ist die Wirksamkeit der Gestagene vom Vorkommen der Estrogene abhängig (Braendle, 2005; Mutschler et al., 2013). Das einzige physiologische Gestagen ist Progesteron (siehe Abbildung 6) und es wird in den Ovarien, der Plazenta, der Nebennierenrinde und den Testes aus Cholesterol synthetisiert (Mutschler et al., 2013). Es hat fast keinen Effekt auf den Stoffwechsel (Braendle, 2005). Progesteron ist nur im weiblichen Organismus aktiv, stellt aber ein wichtiges Zwischenprodukt in der Synthese der Nebennierenhormone, der Androgene und der Estrogene dar (Mutschler et al., 2013). Progesteron fördert einige Estrogen-Effekte, andere hemmt es: Es inhibiert die durch Estradiol stimulierte Bildung von Estrogen- und Progesteron-Rezeptoren und hemmt die LH-Freisetzung und folglich die Ovulation (Braendle, 2005; Mutschler et al., 2013). Es inhibiert die durch Estrogene induzierte Proliferation der Uterusschleimhaut und induziert

die Bildung des sekretorischen Endometriums (Braendle, 2005; Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Es ist essentiell für die Erhaltung einer Schwangerschaft und unterstützt den Effekt der Estrogene auf die Knochen (Mutschler et al., 2013).



Progesteron

Abbildung 6 Strukturformel Progesteron

Progesteron liegt im Blut zum Großteil an Albumin und das Corticosteroid-bindende Globulin gebunden vor, nur etwa drei Prozent sind frei (Braendle, 2005). Es wird mit einer Halbwertszeit von etwa fünf Minuten (Mutschler et al., 2013) sehr schnell inaktiviert und nach Konjugation ausgeschieden (Braendle, 2005). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Progesteron wurden synthetische Gestagene entwickelt: Die schnelle Metabolisierung wird zum Beispiel durch eine Blockade der Keto-Gruppe und die Einführung von Hydroxylgruppen in das Steroidgerüst verlangsamt; die erreichte erhöhte Wirkdauer ermöglicht die Gabe geringerer Dosen (Mutschler et al., 2013). Für die Bindung an Progesteron-Rezeptoren ist die 3-Ketogruppe notwendig; hat ein Gestagen diese nicht, handelt es sich um ein Prodrug und die 3-Ketogruppe ist nach Aktivierung vorhanden (Braendle, 2005; Mutschler et al., 2013).

1.2.2.3. Androgene

Androgene sind Steroidhormone und werden - wie andere Steroidhormone - aus Cholesterol gebildet; die Synthese verläuft über Progesteron als Zwischenstufe (Mutschler et al., 2013). Das wichtigste Androgen ist Testosteron, siehe Abbildung 7. Es wird in den Leydig-Zellen der Testes unter Einfluss von LH gebildet; in geringen Mengen werden dort auch weibliche Sexualhormone produziert (Mutschler et al., 2013). Zum Teil wird Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT, siehe Abbildung 7) umgewandelt, welches eine noch höhere

Affinität zum Androgen-Rezeptor hat (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013; Robison et al., 2019).

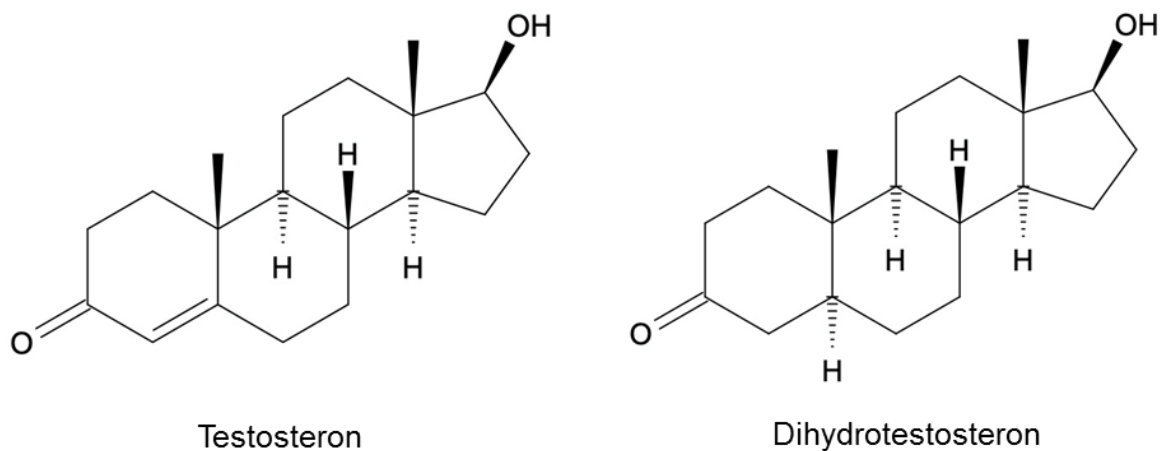


Abbildung 7 Strukturformeln Testosteron und Dihydrotestosteron

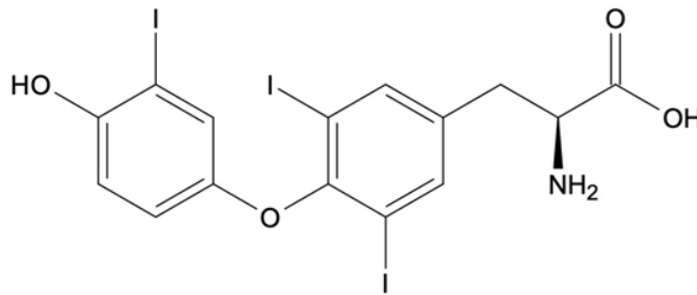
Die Wirkungen von Testosteron und DHT sind vielfältig: Neben der Förderung der männlichen Geschlechtsmerkmale und der Aufrechterhaltung der Sexualfunktionen haben die Hormone einen Einfluss auf das psychische Verhalten, sie verstärken die Eiweiß- und Nukleinsäureproduktion sowie die Talgbildung, sie stimulieren die Erythrozytenproduktion und sie fördern den Knochenaufbau und das Knochenwachstum (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Ihre Wirkung entsteht über die Bindung an intrazelluläre Rezeptoren (Mutschler et al., 2013). Im Blut ist Testosteron zum Großteil an SHBG gebunden, etwa zwei Prozent sind frei (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Die Metabolisierung erfolgt in der Leber und die Metabolite werden über die Niere ausgeschieden (Mutschler et al., 2013). Zu einem geringen Teil werden Androgene in Estrogene umgewandelt (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Testosteron unterliegt einem hohen First-Pass-Effekt und ist oral daher kaum wirksam, erst als Testosteron-Ester (z. B. Testosteronundecanoat) kann es peroral angewendet werden (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Bei der transdermalen Anwendung hat Testosteron eine Bioverfügbarkeit von etwa zehn Prozent (Mutschler et al., 2013).

Androgene haben einen Einfluss auf die Gesundheit und das Wachstum von Neuronen und die synaptische Funktion, zudem schützen sie vor neuronalem Zellverlust durch oxidativen Stress (Ahlbom et al., 2001; Vest und Pike, 2013). Sie fördern die Dornfortsatzdichte und sind dabei im männlichen Gehirn wirksamer als Estrogene (Hajszan et al., 2008). Auch fördert eine zu hohe Expression von Testosteron eine Insulinresistenz bei Frauen, bei Männern wirkt

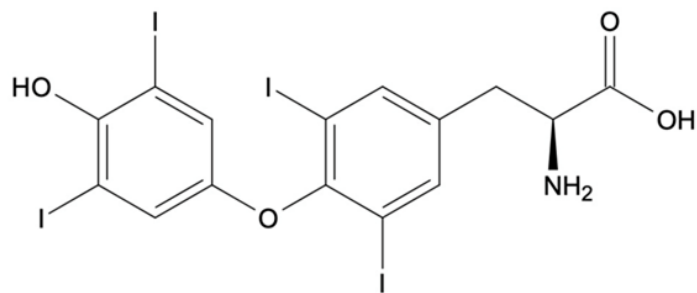
es vor allem protektiv (Congdon, 2018). Sie sind wie Estrogene an der Regulation der Amyloid- β -Akkumulation (Einfluss auf Produktion und Abbau) und daher an der Alzheimer-Pathologie beteiligt (Nguyen et al., 2005; Vest und Pike, 2013). In einer Vergleichsstudie zwischen Estradiol, Testosteron und DHT war Testosteron bei der Reduktion von Amyloid- β am effektivsten (Rosario et al., 2010). Einige neuroprotektive Effekte der Androgene können auch durch deren Aromatisierung zu Estradiol entstehen (Behl, 2002; Robison et al., 2019). Auf der anderen Seite verstärken Androgene das Absterben von Zellen in ischämischen Schlaganfallmodellen und es ist nicht geklärt, warum die Effekte der Androgene zwischen Zellen und Zellbereichen variieren (Vest und Pike, 2013). Androgene wirken durch nukleäre Androgen-Rezeptoren, welche unter anderem im Hypothalamus, im Cortex, im Hippocampus, in der Amygdala, im präoptischen Areal und im Cerebellum zu finden sind (Congdon, 2018). Die Gesamtverteilung der Hormonrezeptoren ist bei beiden Geschlechtern ähnlich, Unterschiede findet man zum Beispiel in der Androgen-Rezeptor-Expression im Hypothalamus, welche bei Männern ausgeprägter ist, und in der Estrogen-Rezeptor-Expression, welche in Gesamtmenge und Lokalisation zwischen Männern und Frauen variiert (Congdon, 2018). Im Rahmen Androgen-unterdrückender Therapien, beispielsweise bei Prostatakrebs, wurden erhöhte Konzentrationen an zirkulierendem Amyloid- β beobachtet (Almeida et al., 2004; Gandy et al., 2001). Bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer hat man einen Abfall des Testosteron-Spiegels festgestellt. Nicht eindeutig geklärt ist, ob es sich hierbei um eine Folge, einen Marker oder gar einen Auslöser der Erkrankung handelt (Vest und Pike, 2013).

1.2.3. Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse produziert die Hormone Tetraiodthyronin (auch Thyroxin oder T4), kleinere Mengen von Triiodthyronin (auch Liothyronin oder T3) sowie Calcitonin (Mutschler et al., 2013). T3 und T4 beeinflussen den Stoffwechsel, Calcitonin reguliert den Calciumspiegel im Blut (Mutschler et al., 2013). Als Schilddrüsenhormone werden folgend T3 und T4 bezeichnet.



Triiodthyronin (T3)



Thyroxin (Tetraiodthyronin, T4)

Abbildung 8 Strukturformeln Triiodthyronin und Tetraiodthyronin

T3 und T4 sind Derivate der Aminosäure Tyrosin und sie sind die einzigen iodhaltigen Hormone in Wirbeltieren (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Die Zahlen in den gängigen Abkürzungen beziehen sich auf die Anzahl der gebunden Iod-Atome: T3 bindet drei Iod-Atome und T4 bindet vier Iod-Atome (siehe Abbildung 8). Bei der Biosynthese werden zunächst Mono- und Diiodverbindungen gebildet, indem aus dem Blut aufgenommene Iodid-Ionen zu elementarem Iod oxidiert und in Tyrosylreste des Thyreoglobulins (Glykoprotein mit Tyrosinresten) eingeführt werden (Mutschler et al., 2013). Ein weiterer Oxidationsschritt koppelt die Mono- und Diiodverbindungen zu T3 und T4, wobei T4 das Hauptprodukt der Schilddrüse ist: Das Verhältnis bei der Freisetzung beträgt etwa 1:10 für T3 zu T4 (Mutschler et al., 2013). T3 ist das biologisch aktive Hormon und entsteht zum Großteil durch Deiodierung von T4 in der Peripherie (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Die Regulation der Schilddrüsenhormone erfolgt über das Hypothalamus-Hypophysen-System (siehe Kapitel 1.2.1). Der Hypothalamus sezerniert TRH, welches die Bildung und Ausschüttung von TSH auslöst (Ortiga-Carvalho et al., 2014). TSH ist ein Glykoprotein aus α - und β -Untereinheiten, dessen α -Untereinheit mit der von Hormonen wie LH und FSH übereinstimmt (siehe Kapitel 1.2.2) (Ortiga-Carvalho et al., 2014). TSH stimuliert in der

Schilddrüse die Bildung und Freisetzung von T4 und in geringem Maße von T3 (Mutschler et al., 2013). Es beeinflusst ebenfalls die Entwicklung und das Wachstum der Schilddrüse (Yen, 2001). Die Konzentration der Schilddrüsenhormone im Blut gibt eine Rückkopplung an Hypothalamus und Hypophyse zur Ausschüttung ihrer Hormone (Ortiga-Carvalho et al., 2014). Der Sollwert des Regelkreises kann unter anderem durch Stress und Körpertemperatur beeinflusst werden, wobei Kälte sowie Stress den Sollwert erhöhen und Wärme sowie Ruhe den Sollwert senken (Mutschler et al., 2013). Auch hemmen andere körpereigene Stoffe wie Somatostatin, Dopamin und Glucocorticoide die TSH-Freisetzung (Mutschler et al., 2013; Yen, 2001). Der Haupteffekt findet durch Bindung an nukleäre Schilddrüsen-Rezeptoren statt (Ortiga-Carvalho et al., 2014). Diese kommen in fast allen Geweben vor und weisen in ihrer Aminosäuresequenz eine Homologie zu den Steroid-Rezeptoren auf (Yen, 2001). Auch in der Reaktion mit dem Rezeptor gibt es Parallelen zu den Steroiden: Nach der Bindung bildet das Hormon einen Liganden-gebundenen Rezeptor-Komplex, der die Transkription und dadurch die Proteinbiosynthese in den Zielzellen reguliert (Lüllmann et al., 2016; Ortiga-Carvalho et al., 2014). Schilddrüsenhormone steigern unter anderem den Sauerstoffverbrauch, den Energieumsatz durch Beeinflussung von mitochondrialen Enzymen des Kohlenhydrate- und Fettstoffwechsels, die Glykogenolyse und Gluconeogenese in der Leber sowie die Lipolyse im Plasma (Mutschler et al., 2013). Für einen Organismus im Wachstum sind physiologische Konzentrationen an Schilddrüsenhormonen entscheidend für die gesunde Entwicklung von Organen sowie die Myelinisierung und Bildung der Dendriten bei der Hirnentwicklung (Mutschler et al., 2013). T4 liegt im Blut nur zu etwa 0,05 Prozent frei vor und wird zum Großteil an Thyroxin-bindendes Globulin, aber auch an Thyroxin-bindendes Präalbumin und Albumin gebunden (Boelaert und Franklyn, 2005; Mutschler et al., 2013). Der freie Anteil von T3 ist mit 0,5 Prozent etwa zehnmal so groß (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Nur frei vorliegende Hormone können an den Zielzellen wirken (Mutschler et al., 2013). Die Metabolisierung findet vor allem durch Monodeiodierung in der Leber und der Niere und anschließender Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat, Decarboxylierung oder Desaminierung statt (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Über den enterohepatischen Kreislauf werden die über die Galle ausgeschiedenen T3- und T4-Konjugate im Darm zum Großteil gespalten und rückresorbiert (Mutschler et al., 2013). Die vielfältigen Effekte auf Differenzierung, Wachstum und Metabolismus in fast allen Geweben unterstreichen die essentielle Wichtigkeit der Schilddrüsenhormone (Yen, 2001).

1.3. Hormonbeeinflussende Therapien

Der Begriff hormonbeeinflussende Therapie umfasst jegliche Art von medikamentöser Anwendung von Hormonen. Im Sprachgebrauch steht die Bezeichnung häufig für die Therapie mit weiblichen Sexualhormonen bei menopausalen Beschwerden (siehe Kapitel 1.3.1). Eine weitere die Sexualhormone betreffende Therapie ist die Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS). Bei dieser wird die Konzentration von Androgenen, vor allem die des Dihydrotestosterons, beeinflusst, um die Prostata zu verkleinern (siehe Kapitel 1.3.2). Auch die Therapie der Schilddrüsendysfunktionen ist eine hormonbeeinflussende Therapie. Hier erfolgt die Gabe von Schilddrüsenhormonen bei Hypothyreose und die Anwendung von Thyreostatika zur Senkung der Hormonkonzentration bei Hyperthyreose (siehe Kapitel 1.3.3). Hormonbeeinflussende Therapien umfassen auch die Therapie von Sexualhormonrezeptor-positiven Tumoren, die Therapie von insulinpflichtigen Diabetesformen sowie weitere, die hier nicht betrachtet werden sollen.

1.3.1. Weibliche Sexualhormone – Klimakterium

1.3.1.1. Das Klimakterium und die Menopause

Das Klimakterium, auch als Wechseljahre bezeichnet, beschreibt den Übergang von der Geschlechtsreife in das Senium: Ist der Vorrat an Primordialfollikeln aufgebraucht, reagieren die Ovarien nicht mehr auf die Stimulation durch die Gonadotropine (Schweiger, 2000). In einem Alter von durchschnittlich 51 ± 3 Jahren stellen die Ovarien ihre Funktion ein (Morrison et al., 2006). Die Menopause bezeichnet die letzte Menstruation und kann nur retrospektiv nach zwölf Monaten ausbleibender Menstruation bestimmt werden (Short, 2015; Stuenkel et al., 2015). Die sinkenden Konzentrationen von Estrogenen und Progesteron erhöhen für einige Jahre die Gonadotropin-Ausschüttung. Die Konzentrationen an LH und FSH fluktuieren im Klimakterium stark, ebenso die der Effektorhormone, weshalb einmalige Bestimmungen nur wenig aussagekräftig sind (Braendle, 2005; Brockie et al., 2014). Zudem verändert sich auch das Konzentrationsverhältnis der Estrogene und es verschiebt sich von etwa 1:1 zwischen Estron zu Estradiol in der fertilen Phase zu etwa 2:1 nach der Menopause, da der Estradiol-Spiegel während der Menopause stärker sinkt als der von Estron (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Henderson, 2009). Als Klimakterium praecox

bezeichnet man den natürlichen Verlust der ovariellen Funktion vor einem Alter von 40 Jahren (Short, 2015; Stuenkel et al., 2015). Die Menopause kann auch künstlich eintreten, zum Beispiel als Folge von Operation, Strahlen-, Chemo- oder antiestrogenen Hormontherapie; bei nicht-operativen Eingriffen kann das Ausbleiben der ovariellen Funktion temporär sein (Brockie et al., 2014). Bei einer künstlichen Menopause sind die Patienten jünger und der Hormonverlust tritt abrupt ein, zudem sind von dem plötzlichen Konzentrationsabfall auch die Androgene betroffen, da zum Beispiel Testosteron in den Ovarien aus Androgen-Precursor-Molekülen gebildet wird (Henderson, 2009; Schweiger, 2000).

Etwa zwei Drittel der Frauen haben durch das entstehende Hormondefizit Beschwerden (Manson und Kaunitz, 2016). Das Symptomspektrum reicht von unangenehm bis gesundheitsschädlich, wenn langfristig Konsequenzen mit Krankheitswert entstehen, und die Symptomausprägung ist individuell sehr unterschiedlich (Braendle, 2005; Critchley et al., 2004). Die meisten der mit wechselnder Intensität auftretenden Symptome sind vorübergehend und im Alter zwischen 50 und 60 Jahren am häufigsten und am stärksten (Avis et al., 2015; Ward und Deneris, 2018). Dazu gehören reversible vasomotorische Symptome wie Hitzewallungen, Tachykardien und andere vegetative Symptome, zum Beispiel Schwindel und Schwitzen (Henderson, 2006; Stuenkel et al., 2015). Es können Blutungsstörungen, Schlafstörungen und psychische Symptome, zum Beispiel depressive Verstimmungen, auftreten (Mutschler et al., 2013; Stuenkel et al., 2015). An Estrogen-sensitivem Gewebe (u.a. Urogenitaltrakt, Haut, Knochen) zeigen sich manche Symptome erst mit andauerndem Hormonmangel, zum Beispiel vaginale Trockenheit, atrophische Vaginitis, Kontinenzprobleme und Harnwegsentzündungen (Friese und Melchert, 2002; Lobo et al., 2014; Stuenkel et al., 2015). Zudem können die verringerten Hormonkonzentrationen zu metabolischen Dysfunktionen wie Osteoporose oder Hyperlipoproteinämien führen und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen (Lobo et al., 2014; Mutschler et al., 2013; Short, 2015). Viele Frauen leiden an Konzentrationsschwierigkeiten und einer Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses (Manson und Kaunitz, 2016). Ein bis zwei Jahre nach der Menopause ist die niedrigste Konzentration an Estrogenen und Progesteron erreicht (Henderson, 2006). Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen in der frühen Postmenopause sind häufig, man hat aber keine substantiellen Veränderungen feststellen können (Henderson, 2006) und auch keinen Zusammenhang zwischen der

Hormonkonzentration im Blut und dem episodischen Gedächtnis (Henderson, 2009). Die Vielfalt der Symptome verdeutlicht den weitreichenden Einfluss von Estrogenen und Progesteron. Etwa zehn Prozent der Frauen haben auch 15 Jahre nach der Menopause noch beeinträchtigende Symptome (Short, 2015). Trotz steigender Lebenserwartung hat sich der Zeitpunkt der natürlich eintretenden Menopause nicht wesentlich verändert, weshalb diese fast als Ereignis des mittleren Lebens betrachtet werden kann (Brockie et al., 2014; Critchley et al., 2004; Short, 2015). Frauen verbringen immer mehr Lebensjahre postmenopausal, inklusive der dazugehörigen Risiken, was deren Prophylaxe umso wichtiger macht (Engler-Chiurazzi et al., 2017).

1.3.1.2. Hormontherapie im Klimakterium

Der Großteil der im Kapitel 1.3.1.1 beschriebenen Symptome kann mit einer Hormontherapie mit Estrogenen und Gestagenen positiv beeinflusst werden. Sie ist indiziert bei vasomotorischen Symptomen, welche die Lebensqualität beeinflussen und durch Verhaltensmaßnahmen (z. B. dünne Kleidung in Schichten, Atemtechniken, Auslöservermeidung) nicht ausreichend verbessert werden können. Eine weitere Indikation ist die Osteoporose-Prävention (Lobo et al., 2014; Ward und Deneris, 2018). Eine Anwendung wird nur bei deutlich störender Symptomatik und nach Nutzen-Risiko-Abwägung empfohlen (Short, 2015). Als eine Indikation für eine Hormontherapie gilt das Klimakterium praecox: Eine Anwendung bis zum Alter der natürlichen Menopause ist indiziert, um Folgen eines lang andauernden Estrogen-Mangels vor allem für die Knochen, die Gefäße und das Sexualleben zu vermeiden (Birkhäuser, 2018; Brockie et al., 2014; Friese und Melchert, 2002; Lobo et al., 2014). Die Gabe von Estrogenen kann vasomotorische und psychische Symptome sowie atrophische Veränderungen im Urogenitalbereich verbessern. Zudem wird durch eine Hormontherapie die Konzentration an SHBG erhöht, was zu einer Senkung der Konzentration an freiem Testosteron führt und damit zu einer Korrektur des Androgen-Überschusses, den postmenopausale Frauen erleben (Friese und Melchert, 2002). Estrogene, die für die Hormontherapie bei menopausalen Symptomen verwendet werden, sind vor allem das natürliche Estradiol, dessen Ester oder konjugierte Estrogene (Braendle, 2005; Friese und Melchert, 2002). Üblich ist die Anwendung in Kombination mit einem Gestagen, welches das erhöhte Auftreten von Endometriumkarzinomen bei Frauen mit Uterus ausgleicht (Brockie

et al., 2014; Manson und Kaunitz, 2016); nach einer Hysterektomie wird eine Monotherapie mit Estrogenen empfohlen (Friese und Melchert, 2002; Manson und Kaunitz, 2016; Stuenkel et al., 2015). Eine lokale Anwendung von beispielsweise niedrigdosiertem Estriol kann zur Behandlung der häufig auftretenden vulvovaginalen Atrophie eingesetzt werden und hat einen geringen systemischem Einfluss (Manson und Kaunitz, 2016; Mutschler et al., 2013). Eine transdermale Therapie ist mit einem geringeren Risiko für Thromboembolien assoziiert als eine orale Therapie und ab 65 Jahren das Mittel der Wahl (Birkhäuser, 2018; Brockie et al., 2014). Zu den UAW gehören Spannung in den Brüsten, Übelkeit und Ödeme, diese gehen aber meist mit andauernder Therapie zurück (Friese und Melchert, 2002). Da bisher kein direkter Zusammenhang zwischen dem Serumspiegel und den klinischen Symptomen oder den UAW festgestellt werden konnte, erfolgt die Therapiekontrolle meist durch Beobachtung des Therapieerfolgs und entsprechenden Anpassungen des Therapieschemas (Wirkstoff, Dosis, Applikation) (Braendle, 2005). Zu den Risiken gehören der prokoagulierende Effekt der Estrogene und die damit entstehende Thrombosegefahr, welche bei oraler Applikation beachtet werden müssen (Friese und Melchert, 2002). Der Effekt ist durch die oralen Kontrazeptiva bekannt, allerdings wird in der Hormontherapie bei menopausalen Symptomen deutlich geringer dosiert (Brockie et al., 2014; Friese und Melchert, 2002). Estrogene können Prozesse induzieren, die vor allem bei Risikopatienten, zum Beispiel mit Übergewicht, Varikose oder oberflächlicher Thrombophlebitis sowie mit zunehmendem Alter, eine Plaque-Ruptur begünstigen und so die Thrombosewahrscheinlichkeit und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöhen (Birkhäuser, 2018; Friese und Melchert, 2002; Harman et al., 2005). Des Weiteren kann es zu einer leichten Erhöhung des Brustkrebsrisikos kommen (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2019; Yu et al., 2017). In der Regel überwiegt der Nutzen einer Hormontherapie die Risiken bei einer Anwendung vor einem Alter von 60 Jahren und innerhalb von zehn Jahren nach der Menopause (Brockie et al., 2014).

1.3.1.3. Hormontherapie mit weiblichen Sexualhormonen und Demenz

Die beobachteten Geschlechterunterschiede in den Demenzprävalenzen und die neuroprotektiven Qualitäten der Estrogene (siehe Kapitel 1.2.2.1) führten zu der These, dass die Hormonveränderungen durch das Klimakterium einen Einfluss auf die Demenz-entstehung

haben könnten, auch weil es kein vergleichbares Ereignis beim Mann gibt. Die Veränderungen, die während des Klimakteriums in relativ kurzer Zeit auftreten, führen zu einer starken Senkung der Estrogen- und Progesteron-Konzentrationen. Die bekannten Folgen wie das Ende der fruchtbaren Phase sowie der Verlust von Bindegewebsspannung sind womöglich nur ein Teil, ein Verlust der neuroprotektiven Einflüsse könnte kognitive Einschränkungen oder gar Demenz zur Folge haben. Die Hormontherapie bei menopausalen Symptomen, bei der Estrogene und Gestagene angewendet werden, um dem Konzentrationsabfall entgegenzuwirken und die Umstellung zu erleichtern, wird demnach hinsichtlich ihres möglichen Effekts auf die Kognition und das Demenzrisiko untersucht. Bisher durchgeführte Studien kommen zu kontroversen Ergebnissen, die zum Teil einen positiven Einfluss sehen, zum Teil einen schädlichen oder gar keinen (Zandi et al., 2002). In Laborstudien hat man neuroprotektive Effekte der Estrogene beobachtet, ob aber ein Zusammenhang zwischen deren Einnahme und der Entwicklung von Demenz besteht, ist umstritten (Mikkola et al., 2017; Schweiger, 2000). Aktuell sind die Daten nicht ausreichend, um festzulegen, ob und welchen Effekt eine menopausale Hormontherapie auf Demenz hat (Nebel et al., 2018). Eine Übersicht zu einigen Studienergebnissen mit dem Outcome Demenz findet sich in Abbildung 9, aufgetragen sind jeweils das ermittelte Risikomaß und das Konfidenzintervall (KI).

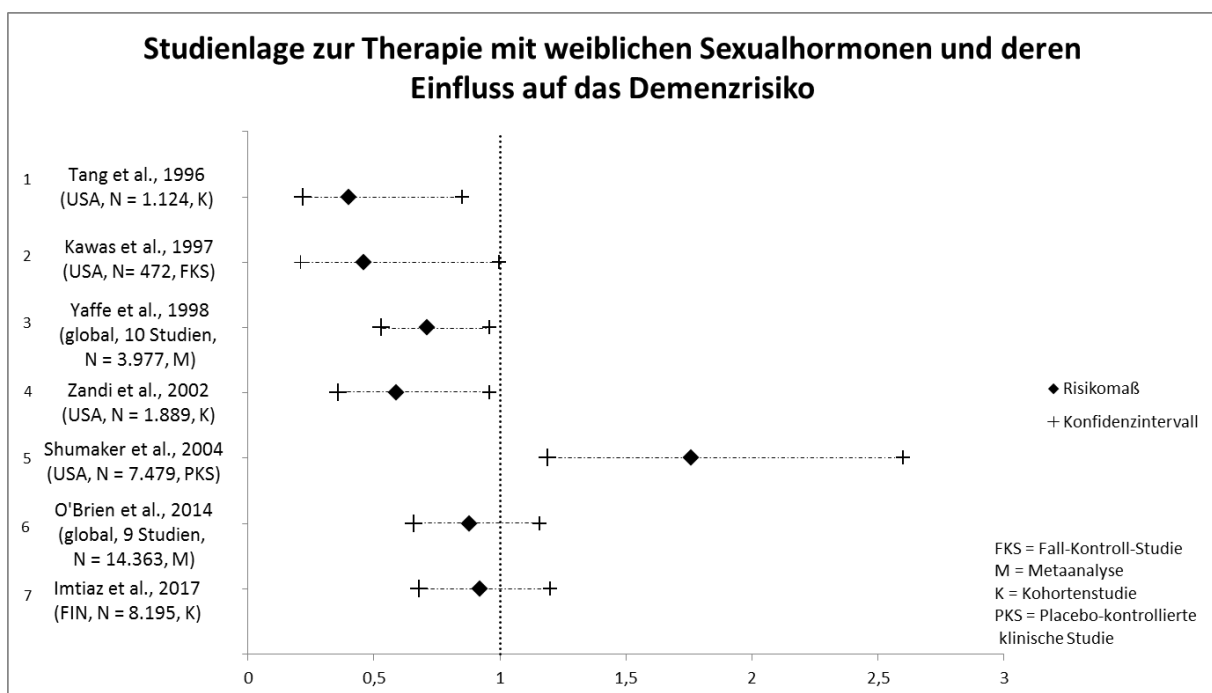


Abbildung 9 Studienlage zur Therapie mit weiblichen Sexualhormonen und deren Einfluss auf das Demenzrisiko, Studienauswahl = Literaturrecherche in MEDLINE und PubMed mit den Begriffen „hormone“ OR „hormone therapy“ AND „dementia“, englische oder deutsche Publikation, Studienpopulation mindestens 1000 Personen (Ausnahme Kawas et al. (Studie 2) durch langen Beobachtungszeitraum)

Die Studien 1 bis 4 aus Abbildung 9 sind Beispiele für mehrere Beobachtungsstudien, die eine protektive Assoziation der Einnahme weiblicher Sexualhormone auf die Demenzentwicklung gesehen haben. Tang et al. ermittelten ein relatives Risiko (RR) für Alzheimer-Demenz von RR 0,40 (KI 0,22 - 0,85) bei Estrogen-Anwenderinnen und die Risikoreduktion nahm bei Einnahme von über einem Jahr zu (Tang et al., 1996). In einer US-amerikanischen Studie wurde ein Risiko für Alzheimer-Demenz von RR 0,46 (KI 0,21 - 0,997) für Estrogen-Anwenderinnen im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen ermittelt (Kawas et al., 1997). Eine Metaanalyse von Yaffe et al. ergab ein Odds Ratio (OR) von OR 0,71 (KI 0,53 - 0,96) für die Demenztstehung bei Frauen, die Estrogene einnahmen (Yaffe et al., 1998). In einer weiteren Studie wurde eine signifikante Risikoreduktion für Alzheimer-Demenz (Hazard Ratio (HR) 0,59 (KI 0,36 - 0,96)) bei Anwenderinnen einer Hormontherapie im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen beobachtet (Zandi et al., 2002). Studie 5 aus Abbildung 9 zeigt das Ergebnis einer Placebo-kontrollierten klinischen Studie, der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS), die mit einem HR von 1,76 (KI 1,19 - 2,60) ein erhöhtes Risiko für Demenz bei der Einnahme von weiblichen Sexualhormonen ergab (Shumaker et al., 2003; Shumaker et al., 2004). Eine mögliche Erklärung für diesen Anstieg des Demenzrisikos wurde in der erhöhten Anzahl vaskulärer Ereignisse gesehen (Norbury et al., 2004). Die Studien 6 und 7 in Abbildung 9 konnten keinen Zusammenhang zwischen einer Hormontherapie und der Demenzentwicklung feststellen. Eine Metaanalyse ergab ein nicht signifikantes relatives Risiko von 0,88 (KI 0,66 - 1,16) (O'Brien et al., 2014) und eine finnische Studie hat ebenfalls keine Assoziation zwischen der postmenopausalen Anwendung von Estrogenen und dem Alzheimer-Risiko festgestellt, weder in registerbasierten Daten (HR 0,92 (KI 0,68 - 1,20)) noch in selbst-berichteten Daten (HR 0,99 (KI 0,75 - 1,30)) (Imtiaz et al., 2017b).

Weitere Ergebnisse aus der Literatur tragen ebenso zur kontroversen Studienlage bei: Positive Effekte einer Therapie mit weiblichen Sexualhormonen auf die Kognition wurden in einer Studie (USA, N = 2.338, K) beobachtet, in der frühere und aktuelle Anwenderinnen einer Hormontherapie signifikant höhere Ergebnisse bei der 3MSE erreichten (Steffens et al., 1999). Einen Estrogen-Effekt bei kognitiven Tests sahen auch Jacobs et al. (USA; N = 727, K), als Anwenderinnen höhere Werte erzielten als Nicht-Anwenderinnen und diese Effekte unabhängig von Alter, Bildung, Ethnizität und Apo-E-Genotyp waren (Jacobs et al., 1998). Dagegen sahen Henderson et al. (USA, N = 567, PKS) keine Effekte der Einnahme von

Estradiol auf die kognitiven Fähigkeiten, weder positiv noch negativ (Henderson et al., 2016). In einer Studie zur Estradiol-Einnahme (FIN, N = 731, K) wurde ebenfalls kein Effekt auf den kognitiven Verfall gesehen (Imtiaz et al., 2017a). Ein Vergleich zwischen der Einnahme von konjugierten equinen Estrogenen und Placebo (USA, N = 1.326, PKS) ergab keinen Unterschied im globalen kognitiven Funktions-Score (Espeland et al., 2013) und bei einem Therapieversuch mit Estrogenen (USA, N = 120, PKS) zur Behandlung von milder bis moderater Alzheimer-Demenz zeigte eine einjährige Therapie keine Verbesserung (Mulnard et al., 2000). Somit gibt es derzeit keine Empfehlung, Estrogene zur Alzheimer-Therapie oder zur Demenzprävention einzusetzen (Henderson, 2006; Maki und Henderson, 2012; Resnick und Henderson, 2002). Dennoch finden sich weitere Argumente für einen möglichen Zusammenhang: Bei Frauen sind Sprachstörungen und psychiatrische Symptome bei Alzheimer-Demenz häufiger (Friese und Melchert, 2002). Unter Estrogen-Behandlung verbesserten sich der regionale Blutfluss und die EEG-Aktivität (Ohkura et al., 1994) sowie das verbale Gedächtnis (Phillips und Sherwin, 1992). Estrogene haben einen Einfluss auf das Wachstum der cholinergen Neuronen und sie unterstützen das cholinerge System im für die Gedächtnisleistung notwendigen Bereich des Gehirns (Gibbs, 1994; Singh et al., 1995). Die widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur waren Anlass dafür, den Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit in einem Datensatz mit Versicherten aus Deutschland zu untersuchen.

1.3.2. Männliche Sexualhormone – Das benigne Prostatasyndrom

1.3.2.1. Das benigne Prostatasyndrom

Das benigne Prostatasyndrom ist eine progrediente chronische Erkrankung und sie wird durch eine gutartige knotige Vergrößerung der Prostata verursacht, bei der Drüsengewebe durch die Knoten verdrängt und zusammengedrückt wird (Mutschler et al., 2013). Der früher verwendete Begriff der benignen Prostatahyperplasie beschreibt die zugehörige histologische Diagnose (DGU et al., 2009; DGU et al., 2014). Das benigne Prostatasyndrom ist sehr weit verbreitet und betrifft etwa 25 Prozent der männlichen Bevölkerung, dabei steigt die Prävalenz mit dem Alter an und beträgt ab 60 Jahren etwa 50 Prozent (Garraway et al., 1991; Rohde et al., 2007). Die Beschwerden, auch als *lower urinary tract symptoms* (LUTS) bezeichnet (Berges, 2008; Zattoni et al., 2017), reichen von irritativ bis obstruktiv und

können die Lebensqualität stark beeinträchtigen (DGU et al., 2009). Sie treten bei 30 bis 40 Prozent der Patienten auf und schwanken häufig im zeitlichen Verlauf (Berges, 2008). Man unterteilt das Syndrom in drei Stadien mit zunehmender Krankheitsschwere: Stadium 1 mit einem abgeschwächten Harnstrahl und häufigem Harndrang; Stadium 2 mit Restharnbildung durch unvollständige Entleerung der Blase; Stadium 3 mit Überlaufinkontinenz bei übervoller Blase oder komplettem Harnverhalt, bei dem es zu Rückstauschäden und progredienter Niereninsuffizienz kommen kann (Mutschler et al., 2013). Das Prostatavolumen korreliert dabei nur bedingt mit dem Obstruktionsgrad und der Symptomschwere (DGU et al., 2009).

In der Regel nehmen die Symptome mit dem Alter zu und auch das Risiko für Komplikationen und Progredienz der Krankheit steigt mit zunehmendem Alter sowie mit Zunahme des Prostatavolumens an (Berges, 2008; DGU et al., 2009; Nickel et al., 2010). Neben dem Alter können Sexualhormone ein Risikofaktor für die Entstehung eines benignen Prostatasyndroms sein (Schatzl et al., 2000). DHT und Estradiol wirken als pathogene Faktoren: DHT induziert das Wachstum der Epithelzellen in der Prostata und Estradiol verstärkt diesen Einfluss, was im Alter besonders von Bedeutung ist, da die Estradiol-Konzentration bei älteren Männern im Vergleich zu jüngeren Männern erhöht ist (Carson und Rittmaster, 2003; Schatzl et al., 2000). Die Testosteron-Konzentration nimmt im Gegensatz zum Prostatavolumen mit dem Alter leicht ab (Schatzl et al., 2000). Das häufige Auftreten der Erkrankung wird womöglich durch diese endokrinen Veränderungen im Alter forciert. Sie sind im Gegensatz zur Menopause sehr subtil und die Reproduktionsfähigkeit des Mannes endet nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt (Schatzl et al., 2000), da die Steroidsynthese der Gonaden ein Leben lang erhalten bleibt und die Androgen-Synthese nur langsam abnimmt (Podcasy und Epperson, 2016). Dennoch verändert sich der hormonelle Haushalt des Mannes mit zunehmendem Alter, eine mögliche Bezeichnung für diese Veränderungen ist PADAM (*partial androgen deficiency of the aging male*) (Schatzl et al., 2000).

1.3.2.2. Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom

Das Therapieziel bei einem benignen Prostatasyndrom besteht neben der Linderung der auftretenden Symptome (siehe Kapitel 1.3.2.1) darin, das Fortschreiten der Krankheit zu

verhindern und das Risiko für einen kompletten Harnverhalt zu reduzieren (Zattoni et al., 2017). Eine medikamentöse Therapie kann mit 5 α -Reduktaseinhibitoren erfolgen. 5 α -Reduktaseinhibitoren wirken antiandrogen, indem sie die 5 α -Reduktase hemmen, die aus Testosteron DHT bildet (Gravas und Oelke, 2010; Kim et al., 2016). Finasterid und Dutasterid (siehe Abbildung 10) sind zugelassene 5 α -Reduktaseinhibitoren und indiziert bei nachweislich vergrößerter Prostata (Kim et al., 2016; Nickel et al., 2010). Durch Blockade der 5 α -Reduktase sinkt die DHT-Konzentration um 70 bis 80 Prozent (Mutschler et al., 2013). Die Konzentrationsenkung induziert eine Apoptose in den Epithelzellen der Prostata, wodurch eine Größenreduktion stattfindet (DGU et al., 2014). Das führt zu einer Verbesserung der Symptome und zu einer Senkung des Risikos für einen akuten Harnverhalt, was wiederum einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat und das Risiko für einen operativen Eingriff senkt (Nickel et al., 2010). Der Effekt der Verkleinerung der Prostata beträgt bei den meisten Patienten 20 bis 30 Prozent und tritt erst nach mehreren Monaten ein, ist dann aber langanhaltend und verhindert oder zumindest verlangsamt ein weiteres Wachstum (Kim et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Finasterid und Dutasterid haben eine orale Bioverfügbarkeit von 60 bis 80 Prozent (Gravas und Oelke, 2010; Mutschler et al., 2013). UAW sind unter anderem Einschränkungen der Sexualfunktion, selten Gynäkomastie und Überempfindlichkeitsreaktionen (DGU et al., 2014; Lüllmann et al., 2016; Kim et al., 2016).

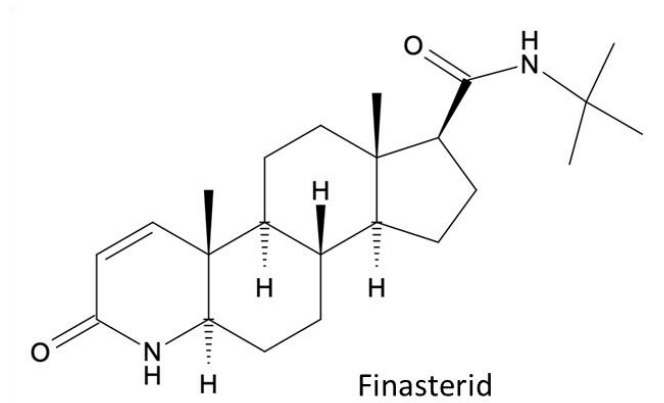
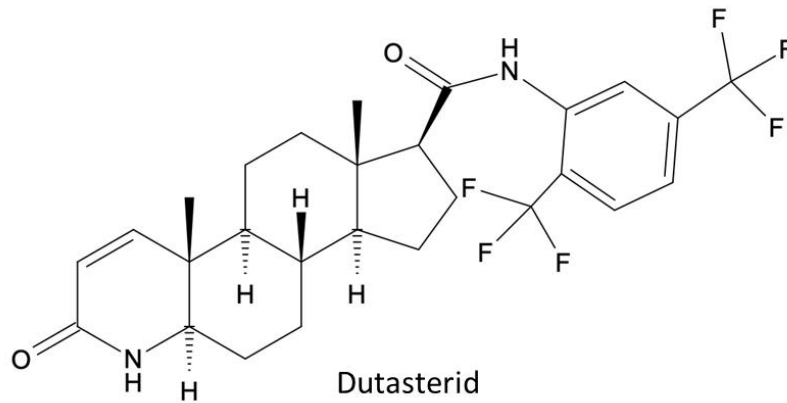
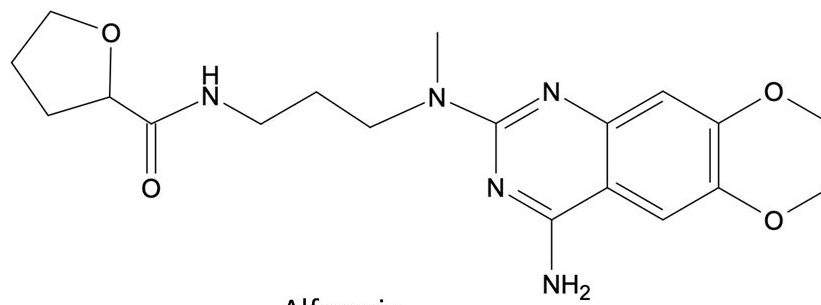
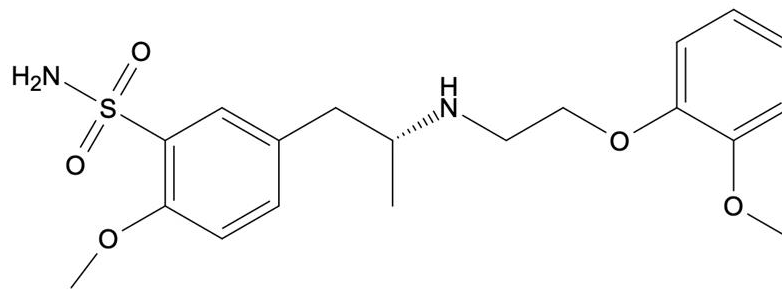


Abbildung 10 Strukturformeln Dutasterid und Finasterid

Eine weitere Therapieoption sind die α_1 -Adrenozeptorantagonisten (DGU et al., 2014). Ihre Anwendung führt durch die Hemmung der α_1 -Rezeptoren zu einer Entspannung der glatten Muskulatur des unteren Harntrakts, also des Blasenhalses, der Harnröhre und der Prostata, wodurch der Harnabfluss erleichtert wird (Kim et al., 2016; Oelke et al., 2002). Man verwendet Wirkstoffe wie Alfuzosin und Tamsulosin (siehe Abbildung 11), die aufgrund einer erhöhten Affinität zum α_{1A} -Rezeptor nur einen geringen blutdrucksenkenden Effekt haben (Mutschler et al., 2013; Oelke et al., 2002). Sie sind vor allem bei irritativen Symptomen indiziert, da sie zu einer Symptomverbesserung führen, aber nicht zu einer Verkleinerung der Prostata (DGU et al., 2014; Lüllmann et al., 2016; Nickel et al., 2010). Zu den UAW gehören Schwindel, Kopfschmerz, Diarrhoe und hypotone Dysregulation, wobei der Einfluss auf den Blutdruck bei Hypertonikern stärker ausgeprägt ist als bei Normotonikern (DGU et al., 2014; Kim et al., 2016). Bei Gabe eines α_1 -Adrenozeptorantagonisten zur Therapie eines benignen Prostatasyndroms ist die zusätzliche Anwendung eines α -Blockers zur Therapie von Bluthochdruck kontraindiziert (DGU et al., 2014; Lüllmann et al., 2016).



Alfuzosin



Tamsulosin

Abbildung 11 Strukturformeln Alfuzosin und Tamsulosin

Bei Patienten mit moderaten bis schweren Miktionsbeschwerden oder mit erhöhtem Progressionsrisiko ist die Kombination von α 1-Adrenozeptorantagonisten und 5 α -Reduktaseinhibitoren indiziert (DGU et al., 2014; Mutschler et al., 2013; Zattoni et al., 2017). Mit zunehmendem Prostatavolumen nimmt der Vorteil der Kombinationstherapie zu (DGU et al., 2014; Kim et al., 2016). Die Wirkmechanismen und klinischen Vorteile sind komplementär: der schnelle Wirkeintritt der α 1-Adrenozeptorantagonisten und die Inhibition der Krankheitsprogression der 5 α -Reduktaseinhibitoren (Mutschler et al., 2013; Nickel et al., 2010). Bei einer Kombinationstherapie addieren sich auch die UAW, diese bleiben aber insgesamt moderat (DGU et al., 2014). In Abhängigkeit von der Symptomlast können zunächst neben einem kontrollierten Abwarten (*watchful waiting*) auch Verhaltensmaßnahmen oder die Gabe von Phytopharmaka indiziert sein (DGU et al., 2014; Nickel et al., 2010). Phytopharmaka können auch komplementär angewendet werden, es gibt jedoch keine Evidenz für eine Progressionshemmung (DGU et al., 2014; Nickel et al., 2010). Eine Operation ist indiziert, wenn eine klinisch relevante Obstruktion oder Komplikationen wie rezidivierende Harnwegsinfektionen oder eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegen (DGU et al., 2014).

1.3.2.3. Androgen-Suppression und Demenz

Die neuroprotektiven Eigenschaften der Sexualhormone (siehe Kapitel 1.2.2.3) und die potentiell schädlichen neurologischen Auswirkungen ihres Verlusts gaben Anlass zur Untersuchung der Hormonkonzentrationen bei Demenz. Mit zunehmendem Alter sinken auch beim Mann die Konzentrationen der Sexualhormone und die kognitiven Fähigkeiten nehmen ab (Hsu et al., 2015). In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen Androgen-Spiegel und einer Demenzentwicklung beobachtet, zum Beispiel eine Assoziation zwischen sinkenden Konzentrationen an Testosteron und DHT und einem kognitivem Rückgang (Hsu et al., 2015). Ebenso wurden bei Männern, die an Alzheimer-Demenz erkrankt waren, im Vergleich zu Kontrollen geringere Konzentrationen an Testosteron gesehen (Moffat et al., 2004; Rosario et al., 2011). Im Zuge der beobachteten Assoziationen zwischen Androgen-Konzentrationen und Demenz wurden Androgen-senkende Therapien hinsichtlich ihres Einflusses auf Demenz untersucht. Zu diesen gehören die Androgen-Deprivationstherapie (ADT) beim Prostatakarzinom und die 5 α -Reduktaseinhibitoren, eine häufige Therapieoption beim benignen Prostatasyndrom (siehe Kapitel 1.3.2.2).

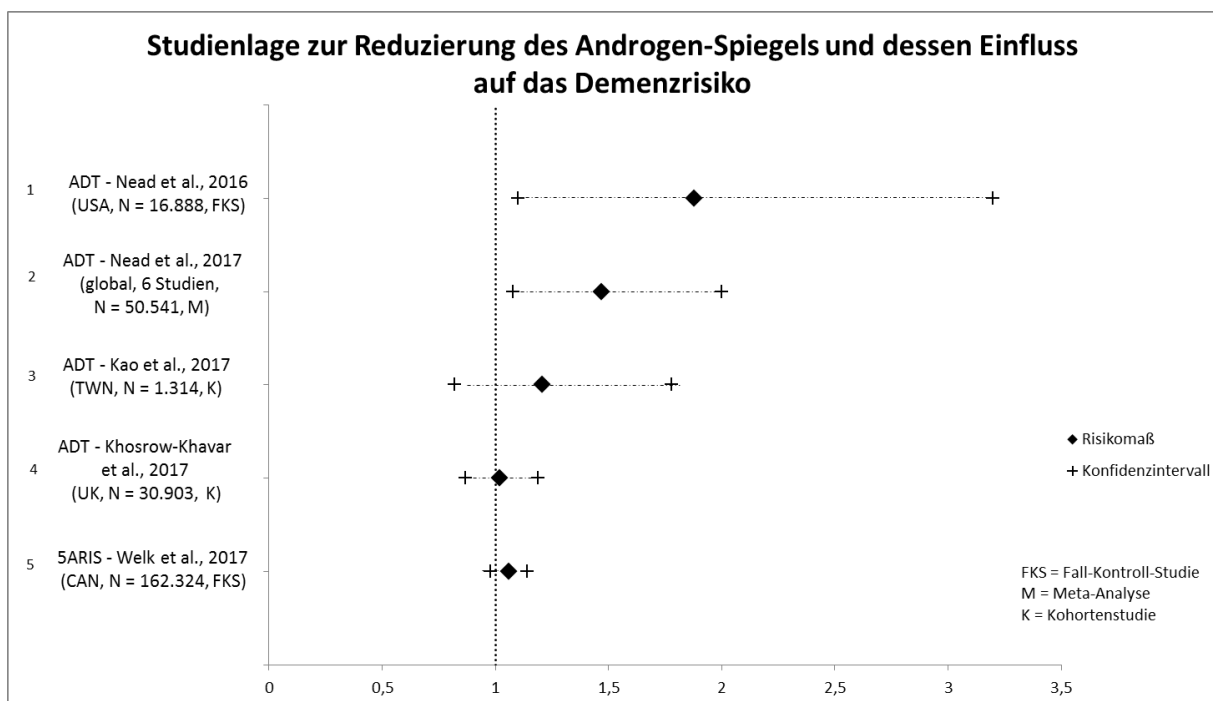


Abbildung 12 Studienlage zur Reduzierung des Androgen-Spiegels und dessen Einfluss auf das Demenzrisiko, ADT = Androgen-Deprivationstherapie, 5ARIS = 5 α -Reduktaseinhibitoren, Studienauswahl = Literaturrecherche in MEDLINE und PubMed mit den Begriffen „hormone“ OR „hormone therapy“ AND „dementia“, englische oder deutsche Publikation, Studienpopulation mindestens 1000 Personen

Die Abbildung 12 zeigt eine Übersicht einiger Studien zur Senkung der Androgenkonzentration und deren Einfluss auf das Demenzrisiko, dabei ist jeweils das ermittelte Risikomaß und das Konfidenzintervall aufgetragen. Die gezeigten Studien 1 bis 4 untersuchten die ADT im Rahmen der Behandlung des Prostatakarzinoms und deren Einfluss auf das Demenzrisiko. So haben Nead et al. in zwei Studien ein signifikant erhöhtes Risiko ermittelt: In einer Studie wurde ein Hazard Ratio von 1,88 (KI 1,10 - 3,20) für Alzheimer-Demenz beobachtet (Nead et al., 2016), in einer Metaanalyse ein Hazard Ratio von 1,47 (KI 1,08 - 2,00) für alle Demenzen (Nead et al., 2017). Im Gegensatz dazu konnten in einer taiwanesischen Studie (HR 1,21 (KI 0,82 - 1,78)) (Kao et al., 2017) und einer britischen Studie (HR 1,02 (KI 0,87 - 1,19)) (Khosrow-Khavar et al., 2017) keine signifikanten Risikoerhöhungen für Demenz unter ADT beobachtet werden. Welk et al. haben den Einfluss der 5 α -Reduktaseinhibitoren untersucht (Studie 5 in Abbildung 12) und bei Einnahme von mehr als 2,25 Jahren kein signifikantes Risiko (HR 1,06 (KI 0,98 - 1,14)) festgestellt (Welk et al., 2017). Allerdings war die Einnahme der 5 α -Reduktaseinhibitoren im ersten (HR 2,18 (KI 2,01 - 2,35)) und zweiten (HR 1,52 (KI 1,39 - 1,67)) Therapiejahr risikoe erhöhend mit Demenz assoziiert.

Es wurden auch in anderen Untersuchungen mögliche Zusammenhänge zwischen der Androgenkonzentration und der Demenzentstehung beobachtet: In einer Studie war die Abnahme der Gesamtkonzentration an Testosteron mit dem verstärkten Auftreten einer Demenz assoziiert (HR 1,14 (KI 1,03-1,26); AUS, N = 4069, K) (Ford et al., 2018). Carcaillon et al. haben ebenfalls eine Assoziation zwischen dem Demenzrisiko und niedrigen Konzentrationen an bioverfügbarem Testosteron ermittelt (HR 1,29 (KI 1,03-1,62); FRA, N = 503, FKS) (Carcaillon et al., 2014). Mögliche biologische Mechanismen einer Androgen-senkenden Therapie auf die Kognition beinhalten beobachtete erhöhte Konzentrationen von zirkulierendem Amyloid- β bei ADT (Almeida et al., 2004; Gandy et al., 2001; Vest und Pike, 2013), neuropathische Effekte (Vest und Pike, 2013) und eine Erhöhung des Risikos für kardiometabolische Erkrankungen (Tsai et al., 2007). Die Studienlage ist kontrovers und da die Androgen-Suppression vor allem im Rahmen der Behandlung des benignen Prostatasyndroms bisher nur wenig erforscht wurde, gab dies den Anlass für die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Analysen der Therapie mit 5 α -Reduktaseinhibitoren in einem Datensatz einer großen deutschen Krankenkasse.

1.3.3. Schilddrüsenhormone – Dysfunktionen der Schilddrüse

1.3.3.1. Dysfunktionen der Schilddrüse

Bei Dysfunktionen der Schilddrüse kann man zwischen einer Schilddrüsenunterfunktion, der sogenannten Hypothyreose, und einer Schilddrüsenüberfunktion, der Hyperthyreose, unterscheiden. Andere Schilddrüsenerkrankungen sind zum Beispiel Thyreoiditis (Entzündung der Schilddrüse) und Struma (Vergrößerung der Schilddrüse durch eine Vermehrung der Follikel) (Mutschler et al., 2013). Struma können bei einer Über- oder einer Unterfunktion auftreten, aber auch bei normaler Schilddrüsenfunktion: Eine euthyreote Struma ist die häufigste Schilddrüsenerkrankung in Deutschland, aufgrund der lange weit verbreiteten Iod-Unterversorgung haben etwa zehn Prozent der Deutschen eine durch Iodmangel vergrößerte Schilddrüse (Mutschler et al., 2013; Schumm-Dräger und Feldkamp, 2007). Zudem ergab eine Untersuchung unter Erwerbstätigen in Deutschland Anfang der 2000er Jahre, dass etwa ein Drittel der Personen einen pathologischen Befund der Schilddrüse hatte (Reiners et al., 2004; Schumm-Dräger und Feldkamp, 2007). Frauen sind von Schilddrüsenerkrankungen häufiger betroffen als Männer, zudem ist das Alter ein Risikofaktor (Lang, 2017; Papi et al., 2007).

Hypothyreose

Die Hypothyreose ist durch eine unzureichende Bildung oder Freisetzung, selten eine mangelnde Wirkung von Schilddrüsenhormonen gekennzeichnet (Mutschler et al., 2013). Man unterteilt sie in angeborene Neugeborenenhypothyreose und postnatal erworbene Hypothyreose (DGKJ et al., 2010). Bei der postnatal erworbenen Hypothyreose ist die primäre Form am häufigsten, bei dieser liegt eine Störung in der Schilddrüse vor, zum Beispiel durch einen anhaltenden Iodmangel, eine Thyreoiditis oder einen Tumor (Mutschler et al., 2013). Die Konzentrationen an T3 und T4 sind gesenkt, während die TSH-Konzentration erhöht ist (DGKJ et al., 2010). Eine subklinische Hypothyreose zeichnet sich durch erhöhte TSH-Werte bei einer euthyreoten T4-Konzentration aus (Cooper und Biondi, 2012). Die häufigste Ursache für eine Hypothyreose ist eine autoimmune Entzündung des Organs, die Hashimoto-Thyreoiditis (DEGAM und AWMF, 2016; Schumm-Dräger und Feldkamp, 2007). Die sekundäre Form ist selten und wird durch Hypothalamus- oder

Hypophysenstörungen verursacht (Biondi & Wartofsky, 2014). Des Weiteren gibt es eine sehr seltene periphere Hormonresistenz, bei der ein genetischer Defekt der Schilddrüsen-Rezeptoren zu einem unzureichenden Effekt der Hormone führt (Mutschler et al., 2013). All diese Störungen führen zu einem geringeren Grundumsatz des Körpers und damit zu einer niedrigen Körpertemperatur, Bradykardie und Obstipation sowie verringertem geistigen Antrieb (Dugbartey, 1998; Mutschler et al., 2013). Eine Hypothyreose kann auch symptomfrei sein, häufig fühlen sich die Patienten nicht krank und es treten eher allgemeine Beschwerden wie Müdigkeit oder Konzentrationsschwäche auf (DEGAM und AWMF, 2016). Therapiert wird mit einer Substitution der fehlenden Schilddrüsenhormone (siehe Kapitel 1.3.3.2) (DGKJ et al., 2010).

Hyperthyreose

Bei der Hyperthyreose ist die Ausschüttung von T3 und T4 gesteigert (De Leo et al., 2016). Es gibt nicht-immunogene und immunogene Formen. Bei den nicht-immunogenen Formen findet man eine funktionelle Autonomie der Schilddrüse mit lokalem Wachstum von Schilddrüsengewebe, das nicht mehr dem Regelkreis unterliegt, sondern selbstständig Hormone produziert und ausschüttet (Ross et al., 2016). Weitere mögliche Ursachen neben dem lokalen Wachstum können Entzündungen oder eine übermäßige Aufnahme von Iod oder Schilddrüsenhormonen sein (Ross et al., 2016). Bei immunogenen Formen kommt es zu diffusen Vergrößerungen der Schilddrüse (diffuse toxische Struma), ein Beispiel ist die vom Typ Morbus Basedow mit in der Regel verringerter TSH-Konzentration im Blut (Mutschler et al., 2013). Es kommt zu einer Autoimmunreaktion, bei der Thyreoidea-stimulierende Immunglobuline agonistisch am TSH-Rezeptor wirken und eine langanhaltende, von der Hypophyse unabhängige Schilddrüsenstimulation auslösen (De Leo et al., 2016; Mutschler et al., 2013; Schumm-Dräger und Feldkamp, 2007). Bei einer subklinischen Hyperthyreose ist das Serum-TSH verringert, während der T4-Wert unauffällig ist (Cooper und Biondi, 2012; Ross et al., 2016). Ein erhöhter Grundumsatz ist die Folge und verursacht Symptome wie eine erhöhte Körpertemperatur, eine erhöhte Herzfrequenz, eine gesteigerte Erregbarkeit, Gewichtsabnahme, Durchfälle und Schwitzen (De Leo et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Mit zunehmendem Alter werden die Symptome untypischer und es häufen sich Tachykardien und depressive Verstimmungen (Mutschler et al., 2013). Die Behandlung

erfolgt entweder konservativ durch Medikamente oder definitiv durch Radioiod oder chirurgische Entfernung von hypersekretorischem Gewebe. Die medikamentöse Behandlung beinhaltet die Einnahme von Thyreostatika (siehe Kapitel 1.3.3.2) und eignet sich unter anderem für Morbus Basedow (Mutschler et al., 2013). Bei nicht-immunogenen Formen ist eine definitive Behandlung meist von Vorteil, um einen langfristigen Effekt zu erzielen (De Leo et al., 2016).

1.3.3.2. Therapie der Schilddrüsendysfunktionen

Zur Behandlung von Hypothyreosen wird eine lebenslange Substitution mit Schilddrüsenhormonen angewendet (Biondi & Wartofsky, 2014; Lüllmann et al., 2016). Zudem sind sie bei der Strumaprophylaxe nach Kropfoperationen sowie in Kombination mit Thyreostatika bei Behandlung einer Hyperthyreose zur Vermeidung einer iatrogenen Hypothyreose indiziert (Biondi & Wartofsky, 2014; Mutschler et al., 2013). Levothyroxin ist aufgrund seiner langen Halbwertszeit das Mittel der Wahl, zum Teil in Kombination mit Iodid (Mutschler et al., 2013). Die Einnahme sollte nüchtern mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit erfolgen, da Nahrung die Bioverfügbarkeit deutlich reduziert (DEGAM und AWMF, 2016; Mutschler et al., 2013).

Um die erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei Hyperthyreosen medikamentös zu therapieren, werden Thyreostatika angewendet (Lüllmann et al., 2016). Sie hemmen die Hormonsynthese bzw. Hormonausschüttung in der Schilddrüse (Mutschler et al., 2013). Man kann sie nach ihrem Wirkmechanismus einteilen: Iodinationshemmstoffe, wie zum Beispiel Perchlorat-Ionen, hemmen die Aufnahme von Iodid in die Schilddrüse (Mutschler et al., 2013). Iodisationshemmstoffe inhibieren die Umwandlung von Iodid in Iod und damit die Vorstufe der Schilddrüsenhormone (De Leo et al., 2016; Lüllmann et al., 2016). Zu diesen gehören Thiouracile und Mercaptoimidazol-Derivate (siehe Abbildung 13). Perchlorat-Ionen haben eine langanhaltende Wirkung, auch mehrere Wochen nach dem Absetzen (Mutschler et al., 2013), sie werden aber aufgrund möglicher Anämien als UAW nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Lüllmann et al., 2016). Propylthiouracil, das einzige noch verwendete Thiouracil, und Mercaptoimidazole, zum Beispiel Thiamazol und Carbimazol, inhibieren die Peroxidase, die Iodid zu Iod umwandelt (De Leo et al., 2016). Es werden relativ geringe Dosen gegeben, um eine Kropfbildung und eine Hypothyreose durch die erhöhte

Ausschüttung von TSH zu vermeiden (Mutschler et al., 2013). Zudem ist vor allem Propylthiouracil bei der thyreotoxischen Krise indiziert, einer akuten Stoffwechsellage mit Tachykardie, hohem Fieber und Bewusstseinsstörungen (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013). Iodide wirken in höheren Dosen thyreostatisch und werden zum Beispiel kurzfristig zur Verkleinerung einer Struma angewendet, um diese besser operabel zu machen, die Anwendung findet jedoch nur noch selten statt (Mutschler et al., 2013).

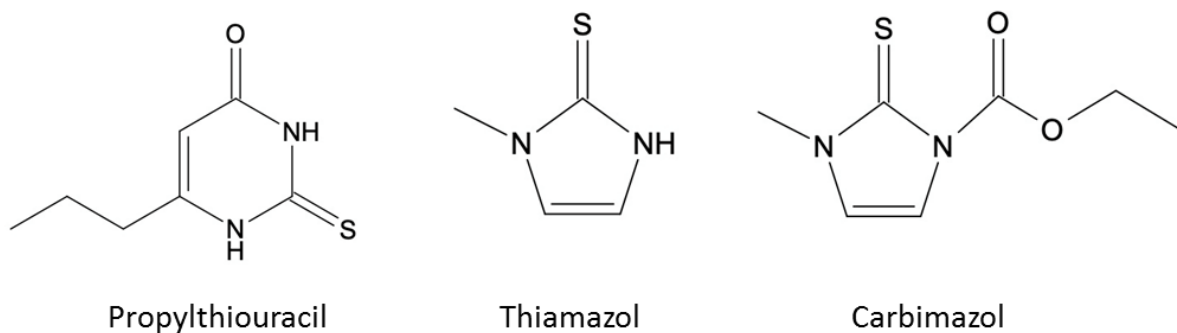


Abbildung 13 Strukturformeln Propylthiouracil, Thiamazol und Carbimazol

1.3.3.3. Hormonbeeinflussende Therapie der Schilddrüse und Demenz

Schilddrüsenhormone sind entscheidend für Wachstum und Entwicklung der Organe, auch für die gesunde Entwicklung des Gehirns, so dass im Rahmen des Neugeborenen-Screenings die Funktion der Schilddrüse überprüft wird, da bei rechtzeitiger Therapie Entwicklungsstörungen vermieden werden können (G-BA, 2017; Lüllmann et al., 2016). Aufgrund der entscheidenden Rolle der Schilddrüsenhormone bei vielen Prozessen im Gehirn wird ein Zusammenhang zwischen Funktionsstörungen der Schilddrüse und der Entstehung von Demenz vermutet (Chang et al., 2018). Mögliche Mechanismen beinhalten die durch Schilddrüsenhormone modulierte Aktivität der Cholin-Acetyltransferase und die Regulation der Expression des Amyloid-Precursor-Proteins und der Apolipoproteine (Chang et al., 2018; Vandenbrouck et al., 1994). Zudem sind von den Normwerten abweichende Schilddrüsenwerte im Alter sehr häufig (DEGAM und AWMF, 2016) und sie lassen sich meist nicht über primäre Pathologien erklären – da auch die kognitive Leistung mit dem Alter nachlässt, besteht hier womöglich ein Zusammenhang (Annerbo und Löck, 2013). Die Dysfunktionen und ihre Behandlung haben einen langfristigen Einfluss auf die Morbidität

und Mortalität (Boelaert und Franklyn, 2005). Mehrere Studien zeigten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Hyperthyreose, was dadurch unterstützt wird, dass diese vor der Möglichkeit der Behandlung der Schilddrüse oft die Todesursache der Patienten waren (Boelaert und Franklyn, 2005). Auch Annerbo et al. haben eine Assoziation zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen gesehen (Annerbo und Lökk, 2013), Chaker et al. explizit mit erhöhter Funktion (Chaker et al., 2016).

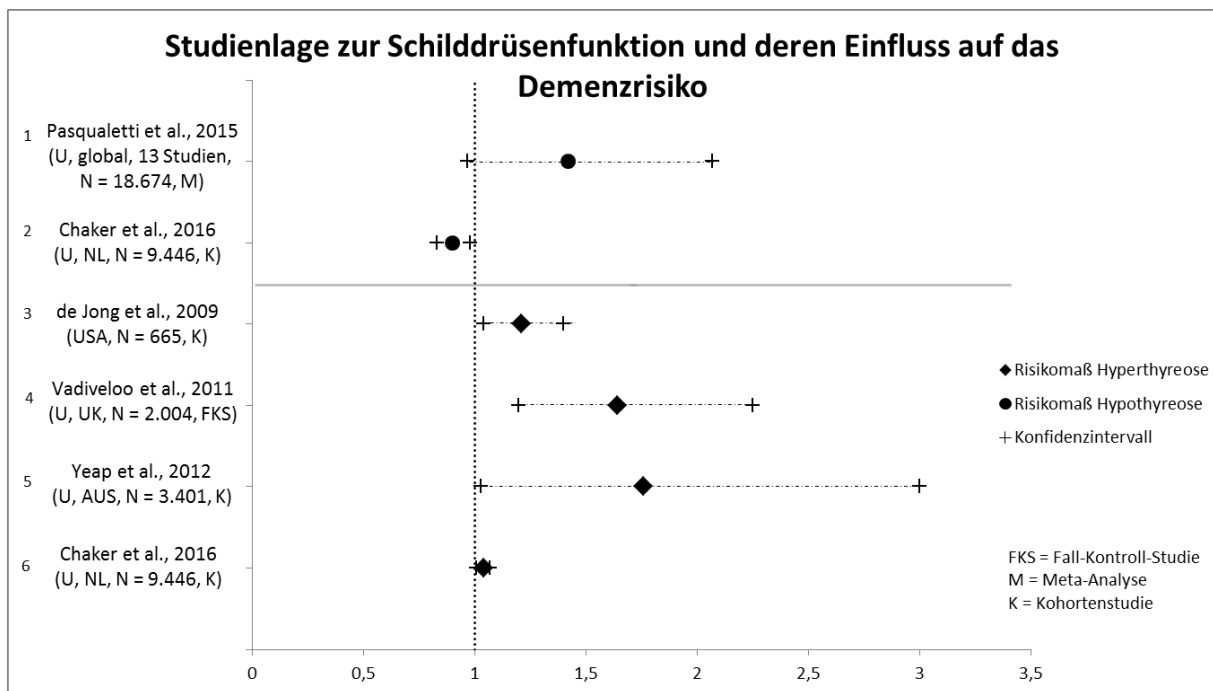


Abbildung 14 Studienlage zur Schilddrüsenfunktion und deren Einfluss auf das Demenzrisiko, U = unbehandelte Dysfunktion, Studienauswahl = Literaturrecherche in MEDLINE und PubMed mit den Begriffen „hormone“ OR „hormone therapy“ AND „dementia“, englische oder deutsche Publikation, Studienpopulation mindestens 1000 Personen (Ausnahme de Jong et al. (Studie 3) durch langen Beobachtungszeitraum)

Die in Abbildung 14 gezeigten Studien zeigen den Einfluss von subklinischen Schilddrüsendysfunktionen auf das Demenzrisiko, abgebildet sind jeweils das ermittelte Risikomaß und das Konfidenzintervall. Subklinisch bedeutet, dass die Werte der Schilddrüsenhormone noch im euthyreoten Bereich liegen, der TSH-Wert jedoch bereits nach oben (Hypothyreose) oder unten (Hyperthyreose) abweicht (Cooper und Biondi, 2012). Die meisten Studien der Übersicht untersuchen unbehandelte Dysfunktionen, bei denen die Gabe von Schilddrüsentherapeutika ausgeschlossen wurde. Die Grafik verdeutlicht, dass bereits diese eigentlich im Normbereich liegenden Schilddrüsenhormonkonzentrationen zum Teil mit dem Demenzrisiko assoziiert waren. Die Hypothyreose wurde in den Studien 1 und 2 aus Abbildung 14 (oberhalb der grauen Linie, Risikomaß durch Kreis gekennzeichnet) untersucht. Die Studienlage zur subklinischen Hypothyreose ist kontrovers: In einer

niederländischen Studie wurde ein protektiver Zusammenhang zur Demenzzinzidenz gesehen, erhöhte TSH-Werte waren mit einem verringerten Demenzrisiko assoziiert (HR 0,90 (KI 0,83 - 0,98)) (Chaker et al., 2016). Eine Metaanalyse über 13 Studien mit einer etwa doppelt so großen Stichprobe ermittelte dagegen keinen Einfluss der verringerten Schilddrüsenfunktion auf das Demenzrisiko (OR 1,42 (KI 0,97 - 2,07)) (Pasqualetti et al., 2015). Die Studien 3 bis 6 zur Hyperthyreose in Abbildung 14 (unterhalb der grauen Linie, Risikomaß durch Raute gekennzeichnet) zeigen Assoziationen zu einem erhöhten Demenzrisiko: In einer Studie wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten T4-Konzentrationen und Demenz (HR 1,21 (KI 1,04 - 1,40)) sowie Alzheimer-Demenz (HR 1,31 (KI 1,14 - 1,51)) gefunden (de Jong et al., 2009). In einer schottischen Studie wurde für subklinische Hyperthyreose eine Risikoerhöhung von HR 1,64 (KI 1,20 - 2,25) für Demenz ermittelt (Vadiveloo et al., 2011). Eine weitere Studie ermittelte eine Assoziation zwischen erhöhtem freiem T4 und Demenz (HR 1,04 (KI 1,01 - 1,07)) (Chaker et al., 2016), dieser Zusammenhang konnte auch in einer australischen Studie mit ausschließlich männlichen Teilnehmern beobachtet werden (HR 1,76 (KI 1,03 - 3,00)) (Yeap et al., 2012).

Ergebnisse aus weiteren Studien tragen zusätzlich zu dem kontroversen Bild in der Literatur bei. So haben andere Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen TSH und einer Alzheimer-Demenz ermittelt (ITA, N = 660, K (Forti et al., 2012); SWE, N = 200, K (Annerbo et al., 2009)). In einer Auswertung von Autopsien (USA; N = 2701, K) ergab sich keine Assoziation zwischen einer behandelten Hypothyreose und neurologischen Pathologien wie Amyloid- β -Plaques und neurofibrillären Faserbündeln, die mit einer Alzheimer-Demenz assoziiert sind (Brenowitz et al., 2018). Auch in einer Studie von Parsaik et al. (USA, N = 1904, K), die statt Demenz den Zusammenhang zu einer MCI analysierte, waren weder eine klinische (OR 0,99 (KI 0,66 - 1,48)) noch eine subklinische (OR 0,88 (KI 0,38 - 2,03)) Hypothyreose mit dieser assoziiert (Parsaik et al., 2014). Die Studienlage ist kontrovers, sie legt aber nahe, dass bereits geringe Abweichungen in der Schilddrüsenfunktion kognitive Auswirkungen in bestimmten neurologischen Funktionen haben können (Boelaert und Franklyn, 2005), was bei der weiten Verbreitung der Funktionsstörungen der Schilddrüse weitreichende Folgen haben kann (Yen, 2001). Daher wurde die vorliegende Analyse der Schilddrüsendysfunktionen angestrebt. In diesem Zusammenhang sollten auch die entsprechenden hormonbeeinflussenden Therapien und deren möglicher Einfluss auf das Demenzrisiko untersucht werden.

2. Ziel der Arbeit

Die vorliegende pharmakoepidemiologische Analyse soll zur Untersuchung und Identifikation von allgemeinen und geschlechtsspezifischen Risikofaktoren für Demenzerkrankungen beitragen. Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung des Einflusses der Einnahme von Hormonen und hormonbeeinflussenden Medikamenten auf die Entstehung von Demenz. Die Einnahme und die Unterdrückung von Hormonen werden zur Behandlung verschiedener Krankheiten und Symptome eingesetzt, dazu gehören menopausale Beschwerden, das benigne Prostatasyndrom und Schilddrüsendysfunktionen. Populationsbasierte Studien zu den weit verbreiteten hormonbeeinflussenden Therapien und ihrem Einfluss auf Demenz sind selten und zeigen inkonsistente Ergebnisse. Zudem wurde bei der Literaturrecherche keine Studie zu dieser Fragestellung mit deutschen Krankenkassendaten gefunden. Anhand einer Fall-Kontroll-Studie mit einem umfangreichen Datensatz der Allgemeinen Ortskrankenkasse werden die Verschreibung von weiblichen Sexualhormonen zur Therapie von menopausalen Beschwerden, die Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren zur Therapie des benignen Prostatasyndroms und die Verschreibung von Schilddrüsenhormonen sowie Thyreostatika zur Therapie von Schilddrüsendysfunktionen analysiert und mögliche Veränderungen des Demenzrisikos durch die jeweilige hormonbeeinflussende Therapie untersucht.

3. Methoden

3.1. Studienpopulation

Für die vorliegenden Analysen wurde ein Datensatz mit Routinedaten des Wissenschaftlichen Instituts der Allgemeinen Ortskrankenkasse (WIdO) der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) verwendet. Die AOK ist die größte gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland und versichert mit 36,4 Prozent (AOK-Bundesverband, 2019) einen erheblichen Anteil der Gesamtversicherten in der gesetzlichen Krankenversicherung. Zudem versichert die AOK etwa ein Drittel der Bevölkerung Deutschlands ab 50 Jahren und die Hälfte der Bevölkerung ab 80 Jahren (Doblhammer et al., 2015). Der Datensatz enthält anonymisierte Patientendaten mit zugehörigen Diagnose- und Verschreibungsdaten. Die Abbildung 15 stellt schematisch den Informationsfluss der verwendeten Daten dar: Erhält ein Patient bei einem Arzt eine Diagnose oder löst er in einer Apotheke eine Verschreibung ein, werden die entsprechenden ICD-10-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification) und ATC-Codes (Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation) an den Kostenträger, im konkreten Fall die AOK, weitergeleitet und anschließend in anonymisierter Form der Forschung zur Verfügung gestellt.

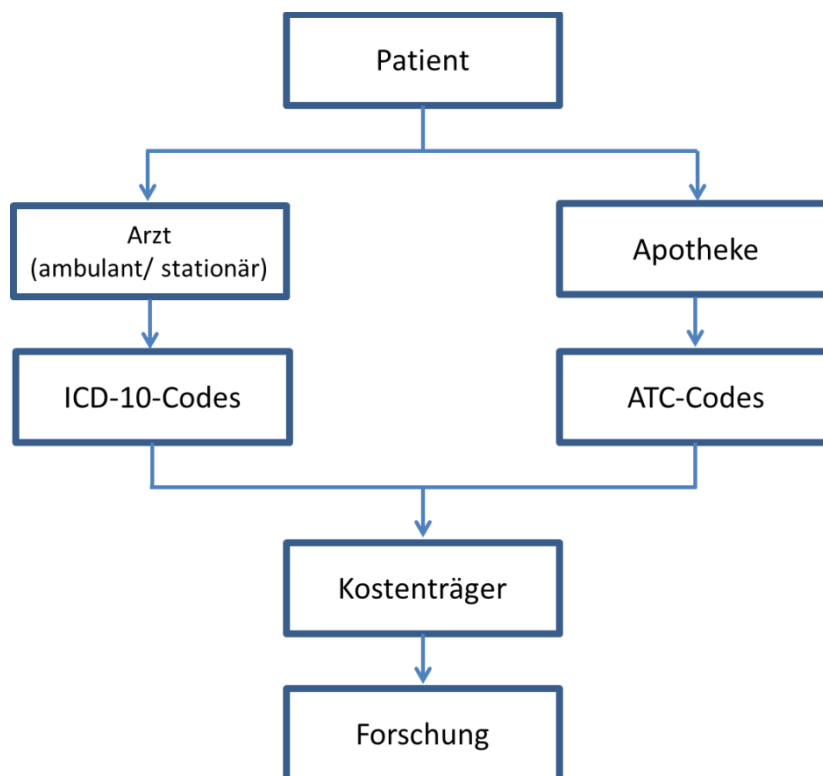


Abbildung 15 Informationsfluss der Daten, schematische Darstellung

Der verwendete Datensatz ist eine Fünf-Prozent-Stichprobe des AOK-Datensatzes unter Berücksichtigung der Altersstruktur (Fünf-Prozent-Stichproben jeweils aus Fünf-Jahres-Alterskohorten). Er besteht neben Geburtsdatum, Geschlecht und gegebenenfalls Sterbedatum aus Diagnosen und Arzneimittelverordnungen, die longitudinal und sektorenübergreifend ausgewertet werden können. Der Datensatz enthält in anonymisierter Form Personen, die im Jahr 2004 mindestens 50 Jahre alt waren. Für die Jahre 2004 bis 2016 liegen quartalsweise ambulante und stationäre Diagnosen als ICD-10-Codes und eingelöste Verschreibungen als ATC-Codes vor. Für die Analysen wurden die Daten aufgearbeitet und gesicherte Diagnosen aus dem Ambulanzbereich und Entlassungsdiagnosen aus dem Krankenhaus verwendet, um eine hohe Validität der analysierten Diagnosen zu erhalten.

3.2. Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie

Für die Analysen wurde ein Fall-Kontroll-Design verwendet. Dies ist ein Modell der analytischen Epidemiologie (Klug et al., 2007) und eignet sich gut für die Untersuchungen von Krankheiten mit langer Latenzzeit (Schulz und Grimes, 2002). Es werden definierte Fälle mit Kontrollen verglichen, um den Einfluss einer Exposition, zum Beispiel eines potentiellen Risikofaktors, zu untersuchen (Klug et al., 2007; Rothman et al., 2008a): Fälle waren in den vorliegenden Analysen Personen mit einer Demenzerkrankung, Kontrollen waren Personen ohne Demenz. Die Exposition war die jeweilige hormonbeeinflussende Therapie. Die Kontrollen wurden den Fällen anhand ihres Alters (\pm ein Jahr) und Geschlechts zugeordnet. Ein Risikomaß zum Vergleich der Risiken beider Gruppen für diese Art der analytischen Beobachtungsstudie ist das Odds Ratio (Bender und Lange, 2007a; Becker et al., 2017; Klug et al., 2007). Es dient der quantitativen Bestimmung des Risikos, mit dem ein bestimmtes Merkmal auftritt (Becker et al., 2017). Ein Odds, oder auch eine Chance, ist das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit, dass ein Ereignis eintritt, zur Wahrscheinlichkeit, dass das Ereignis nicht eintritt (Bender und Lange, 2007a). Im konkreten Fall war das Ereignis die Demenzerkrankung. Das Odds Ratio (OR) ist das Verhältnis zweier Odds. Es berechnet sich aus der Zahl der Krankheitsfälle in der exponierten Gruppe im Verhältnis zu der Zahl der Krankheitsfälle in der nicht-exponierten Gruppe (Bender und Lange, 2007a; Becker et al., 2017; Yang und West-Strum, 2011). Je größer das Risiko der Exponierten gegenüber den Nicht-Exponierten ist, desto stärker ist die untersuchte Assoziation. Eine gefundene

Assoziation dient der Signaldetektion, beweist aber keine direkte Kausalität (Becker et al., 2017).

Das Konfidenzintervall (KI) zeigt die Streubreite des ermittelten Parameters - hier das Odds Ratio - und gibt an, in welchem Intervall der wahre Effekt mit einer vorher festgelegten Wahrscheinlichkeit liegt (Bender und Lange, 2007b; Becker et al., 2017). Diese Angabe ist sinnvoll, da der Parameter von der verwendeten Population abhängig ist und eine Zufallsschwankung enthält (Bender und Lange, 2007b). Die Breite des Intervalls nimmt mit steigender Stichprobengröße und sinkender Varianz der Daten ab (Becker et al., 2017). Gebräuchlich ist ein 95%-Konfidenzintervall, welches besagt, dass der wahre Effekt mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit in diesem Intervall liegt (Becker et al., 2017). Es wurde auch in den vorliegenden Analysen verwendet. Als statistisch signifikant gilt das Ergebnis, wenn das gesamte Konfidenzintervall über oder unter einem Odds Ratio von eins liegt, abhängig vom berechneten Risiko (Becker et al., 2017). Enthält das Konfidenzintervall die eins, ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant und die Wahrscheinlichkeit, dass ein gefundener Unterschied innerhalb des Konfidenzintervalls liegt, ist weniger als 95 Prozent (Becker et al., 2017).

Lag-time

In den vorliegenden Auswertungen war die Lag-time ein Zeitraum zwischen Beobachtungszeit der Exposition und erster Demenzdiagnose. Eine Lag-time wird genutzt, um einen möglichen *protopathic bias* (auch *reverse-causation bias*) zu adressieren (Arfe und Corrao, 2016; Tamim et al., 2007): Wenn die beobachtete Medikamentengruppe Symptome behandelt, die auch im Prodromalstadium der Demenz auftreten, dann ist nicht eindeutig, ob bei Verschreibung des Medikamentes nicht bereits eine Demenz im Anfangsstadium vorlag (Gerhard, 2008). Allgemein beschreibt ein Bias eine systematische Verzerrung bei der Datenerhebung, die durch Randomisierung nicht vollständig ausgeschlossen werden kann (Becker et al., 2017). Zudem ermöglicht eine Lag-time, die Prodromalphase und die schleichende Entstehung von Demenzerkrankungen (siehe Kapitel 1.1.2) zu berücksichtigen. So adressiert eine Lag-time einen möglichen indikationsbasierten Bias, bei dem die entsprechende Medikation eher einer bestimmten Bevölkerungsgruppe verschrieben wird: Ist zum Beispiel das Anwendungsschema kompliziert oder sind bei der Einnahme mehrere

Dinge zu beachten, neigt der Arzt womöglich dazu, diese nicht einem Patienten mit kognitiven Schwierigkeiten zu verordnen (Andrade, 2018; Ulrich, 2018). Durch eine Lag-time wird außerdem ein eventueller unbekannter Effekt zwischen Exposition und Outcome in der zeitlichen Abfolge berücksichtigt und Analysen mit verschiedenen Lag-times untersuchen, ob solch ein Effekt vorliegt und wie groß dessen Einfluss ist (Klug et al., 2007). Es wurden Sensitivitätsanalysen ohne Lag-time und mit einer Lag-time von einem, zwei, drei, vier und fünf Jahren durchgeführt. In einer Sensitivitätsanalyse wird die initiale Analyse unter geänderten Annahmen erneut durchgeführt, um so den Einfluss der in den Annahmen veränderten Parameter auf das Ergebnis zu untersuchen (Greenland und Rothman, 2008).

Matching

Beim Matching werden Gruppen aus Fällen und Kontrollen nach bestimmten Kriterien oder Merkmalen gebildet (Becker et al., 2017; Rothman et al., 2008b). Den Personen mit dem zu untersuchenden Outcome werden Kontrollgruppenpersonen in definierter Anzahl zugeordnet (Neubauer et al., 2014; Rothman et al., 2008b). Die vorliegende Analyse verwendete ein Verhältnis von einem Fall und vier dazugehörigen Kontrollen (1:4-Matching). Den Fällen wurden vier Kontrollen ohne Zurücklegen zugeordnet, basierend auf Alter (\pm ein Jahr) und Geschlecht zu Studienbeginn. Die Zuordnung nach Alter wurde vorgenommen, da das Alter bei Demenz den größten Risikofaktor darstellt. Die Zuordnung nach Geschlecht fand statt, da sich in bisherigen Untersuchungen immer wieder Geschlechterunterschiede finden ließen (siehe Kapitel 1.1.5). Innerhalb einer Matching-Gruppe hatten der Fall und die Kontrollen denselben Studienbeginn und dasselbe Indexdatum - dieses wurde für die Kontrollen anhand des Falls festgelegt - dadurch entstand innerhalb der Gruppe die gleiche Beobachtungszeit (Gomm et al., 2016). Die Zuordnung ohne Zurücklegen bedeutet, dass eine einmal verwendete Kontrolle keinem weiteren Fall zugeordnet werden kann (Gomm et al., 2016).

3.3. Datenanalyse

Analysiert wurde der Einfluss der Anwendung der jeweiligen hormonbeeinflussenden Therapie auf das Auftreten von Demenz im Vergleich zu keiner hormonbeeinflussenden Therapie. Eine Nicht-Anwendung der hormonbeeinflussenden Therapie ist definiert als keine Verschreibung der jeweiligen Therapie im Beobachtungszeitraum (siehe unten). Die zugrundeliegende Kohorte wurde für die jeweilige Analyse wie folgt ausgewählt: Die Berechnungen zur Hormontherapie bei menopausalen Symptomen entstanden auf Grundlage der Daten aller Frauen aus dem Datensatz. Die Berechnungen für die Therapie bei benignem Prostatasyndrom bezogen sich auf die Daten der Männer. Die Untersuchungen zu den Schilddrüsendysfunktionen umfassten den gesamten Datensatz. Die für die Exposition einbezogenen Medikationen der hormonbeeinflussenden Therapien sind in den Kapiteln 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgelistet. Personen mit Unstimmigkeiten in ihren Daten, zum Beispiel ein fehlendes Geburtsdatum, ein Todesdatum vor Studienbeginn oder unterschiedliche Angaben zum Geschlecht in verschiedenen Quartalen, wurden nicht in die Analysen einbezogen. In allen Analysen wurde für das Fall-Kontroll-Design ein Fall definiert als eine Person mit einer inzidenten Demenzdiagnose und anschließenden Demenzdiagnosen in mindestens 75 Prozent der betrachteten Quartale. Eine Kontrolle war in allen Analysen eine Person ohne Demenzdiagnose im Studienzeitraum. Personen, die in keine der beiden Gruppen einzuordnen sind, wurden nicht berücksichtigt.

Die Datengrundlage ermöglichte eine maximale Beobachtungszeit von 13 Jahren (1. Quartal 2004 bis 4. Quartal 2016). Das erste Datenjahr 2004 wurde als Basisjahr verwendet und Personen mit einer Demenzdiagnose in diesem Jahr wurden ausgeschlossen. Die erste Demenzdiagnose galt als Indexdatum. Der Beobachtungszeitraum für die Fälle verlief von Studienbeginn bis Beginn der Lag-time, wobei die Lag-time entsprechend des Indexdatums bestimmt wurde. Der Beobachtungszeitraum für die Kontrollen war von Studienbeginn bis Beginn der Lag-time des zugeordneten Falls. In den Hauptanalysen betrug die regelmäßige Verschreibungszeit mindestens acht Quartale und die Lag-time zwei Jahre. Die Länge der minimalen Beobachtungszeit entsprach der Anzahl der Quartale des regelmäßigen Verschreibungszeitraums, in den Hauptanalysen daher acht Quartale. Die minimale demenzfreie Zeit der untersuchten Personen setzte sich zusammen aus der minimalen Beobachtungszeit und der anschließenden Lag-time. In den Hauptanalysen wurden daher nur Fälle eingeschlossen, die mindestens 16 Quartale demenzfrei waren. In

Abbildung 16 findet sich eine Darstellung der Zusammensetzung der individuellen Studienzeit anhand von drei Beispielen. Die Beobachtungszeit begann für alle Personen in 2004. Innerhalb der Beobachtungszeit trat die jeweils untersuchte Exposition auf. Es schloss sich die Lag-time an, die durch die inzidente Demenzdiagnose festgelegt wurde; bei den Kontrollen anhand des zugeordneten Falls. Alternativ ergab sich die Lag-time bei Zensurierung der Person durch Versterben, Ende der vorhandenen Studienzeit (Ende des 4. Quartals 2016) oder Verlassen der Krankenkasse.

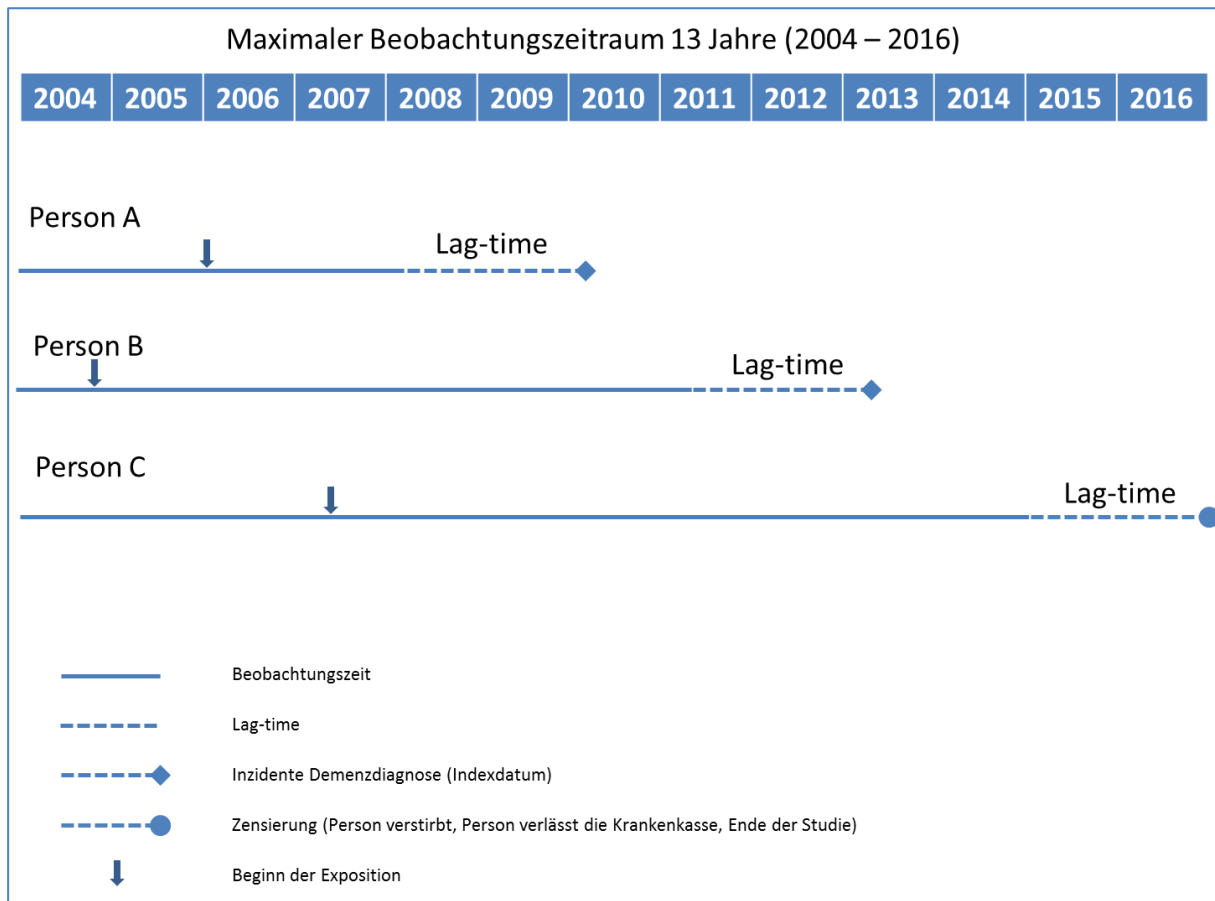


Abbildung 16 Zusammensetzung der individuellen Studienzeit anhand von drei Beispielen (Person A, B und C), schematische Darstellung

Es wurden mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, siehe Kapitel 3.2 und 3.4. In den Sensitivitätsanalysen veränderte sich durch zum Beispiel Anpassung der regelmäßigen Verschreibungszeit auch die notwendige minimale Beobachtungszeit, wodurch sich wiederum die Analysenpopulation veränderte, da ein längerer demenzfreier Zeitraum Voraussetzung war.

Faktoren, die mit der Exposition und dem Outcome in Zusammenhang stehen, können das Ergebnis verzerren und zu einer Über- oder Unterschätzung eines Einflusses führen (Becker

et al., 2017). Dazu gehören im Rahmen dieser Analysen sowohl Faktoren, die mit der Assoziation zwischen Demenz und den Hormongruppen zusammenhängen und diese potentiell beeinflussen, als auch Variablen, die bereits bekanntermaßen einen Einfluss auf die Entstehung von Demenz haben. Diese Faktoren wurden zur Adjustierung als Kovariaten in die Analyse aufgenommen, um eine Fehlinterpretation von Variablen oder deren Zusammenhang zu vermeiden. Die Auswahl der Kovariaten enthielt unter anderem solche, die in der Literatur verwendet wurden und biologisch plausibel waren. Die miteinbezogenen Kovariaten sind in den Kapiteln 3.4.2.1, 3.4.3.1 und 3.4.4.1 aufgelistet.

Die Berechnungen wurden durchgeführt mit SAS 9.4 (Statistical Analysis System) für Windows.

3.3.1. Logistische Regression

Die konditionale logistische Regression, eine Form der multiplen logistischen Regression, war für die vorliegenden Analysen der Fall-Kontroll-Studien mit Matching am besten geeignet (Bruce et al., 2008; Gail und Benichoe, 2000; Klug et al., 2007). Die zu untersuchende, binäre Variable war Demenz mit genau zwei Ausprägungen (Bender et al., 2007): an Demenz erkrankt oder nicht erkrankt. Die unabhängigen Variablen bzw. Expositionen waren die jeweils untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien: weibliche Sexualhormone bei menopausalen Symptomen, 5 α -Reduktaseinhibitoren bei benignem Prostatasyndrom und Schilddrüsentherapeutika bei Schilddrüsendysfunktionen (siehe Kapitel 1.3). Mithilfe der konditionalen logistischen Regression wurde untersucht, ob die unabhängigen Variablen – hier die potentiellen Risikofaktoren – einen Einfluss auf die abhängige Variable – das Outcome – haben, also auf die Erkrankungswahrscheinlichkeit (Bender et al., 2007; Greenland, 2008). Diese Art der Regression bestimmt nicht den genauen Wert der abhängigen Variable, sondern die Wahrscheinlichkeit, dass diese den Wert eins annimmt bzw. das Outcome eintritt (Bender et al., 2007). Im konkreten Fall trat, wenn die abhängige Variable eins war, Demenz auf. Die konditionale logistische Regression wurde durchgeführt mit geschichteten Zufallsstichproben (Strata); diese Strata bestanden aus den entsprechenden Matching-Gruppen aus dem Datensatz (Gomm et al., 2016; Hosmer und Lemeshow, 2000; Rothman et al., 2008b).

Es ergab sich die zu untersuchende Fragestellung wie folgt: Haben die unabhängigen Variablen, die hormonbeeinflussenden Therapien, einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable, die Demenz, den Wert eins annimmt und wenn ja, wie stark ist dieser Einfluss, unter Berücksichtigung (Adjustierung) der eingeführten Kovariaten.

3.4. Analysen - Definition von Outcome und Exposition

3.4.1. Outcome – Demenz

Mit den beschriebenen statistischen Methoden wurden die Analysen für die jeweiligen Medikamentengruppen durchgeführt. Das Outcome war in allen Analysen die Demenzerkrankung, definiert als mindestens 75 Prozent der betrachteten Quartale, die nach der Erstdiagnose eine Demenzdiagnose enthalten müssen (Engel et al., 2018; Taipale et al., 2018). Dadurch sollten mögliche Fehldiagnosen reduziert werden. In Tabelle 1 finden sich die eingeschlossenen ICD-10-Codes für die Diagnose Demenz. Vorangegangene Analysen haben gezeigt, dass die Differentialdiagnosen für Demenz, zum Beispiel Alzheimer-Demenz oder vaskuläre Demenz, in dem verwendeten Datensatz nicht kontinuierlich vorliegen: Zum einen wechseln die Differentialdiagnosen für die Patienten, zum anderen enthält der Datensatz viele unspezifische Diagnosen. Daher wurde in den durchgeführten Analysen auf eine Unterscheidung zwischen den einzelnen Demenzarten verzichtet und alle zusammengefasst als Demenz untersucht.

Tabelle 1 Outcome Demenz – ICD-10-Codes (ICD-10-GM, 2017)

Gruppierung	ICD-10-Code	Bedeutung
Demenz	F00.-	Demenz bei Alzheimer-Krankheit
	F01.-	Vaskuläre Demenz
	F02.-	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
	F03	Nicht näher bezeichnete Demenz
	F05.1	Delir bei Demenz
	G30.-	Alzheimer-Krankheit
	G31.1	Senile Degeneration des Gehirns, anderenorts nicht klassifiziert
	G31.82	Lewy-Körper-Krankheit
	G31.9	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet

3.4.2. Exposition – Hormontherapie im Klimakterium

Die Hormontherapie zur Behandlung der Symptome des Klimakteriums wurde für die Analysen unterteilt in Estrogene, Gestagene, Kombinationen aus Estrogenen und Gestagenen sowie lokale Applikationen von Estrogenen und Gestagenen. Eine lokale Applikation wurde definiert als eine vaginale, uterine oder topische Anwendung. Die Berechnungen wurden durchgeführt mit allen weiblichen Patientendaten. Zur Abbildung des Verschreibungszeitraums wurden die Quartale gezählt, in denen mindestens ein Hormonpräparat verschrieben wurde. Bei der Auswahl der ATC-Codes für die Exposition wurden alle Präparate einbezogen, die einen Wirkstoff enthalten, der für eine Hormontherapie eingesetzt werden kann. In der vom WIdO zur Verfügung gestellten Auflistung der ATC-Codes (DIMDI, 2016) finden sich unter „G Urogenitalsystem und Sexualhormone“ die „G03 Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems“. Aus diesen wurden folgende Untergruppen ausgewählt: „G03A Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung“, „G03C Estrogene“, „G03D Gestagene“, „G03E Androgene und weibliche Sexualhormone in Kombination“ und „G03F Gestagene und Estrogene in Kombination“. Die Gruppe G03A wurde ausgewählt, da die Wirkstoffe der Kontrazeptiva denen der Hormontherapie zum Teil entsprechen und sie zur Behandlung von menopausalen Symptomen eingesetzt werden können (Mutschler et al., 2013). Die Gruppe G03E wurde ausgewählt, da die Kombinationspräparate weibliche Sexualhormone enthalten. Zusätzlich fand eine manuelle Suche in der Liste statt. Mit den Stichwörtern „Estrogen“ und „Gestagen“ wurden der Analyse folgende weitere ATC-Codes und ATC-Gruppen hinzugefügt: G02BA03 (Plastik-Intrauterinpeessar mit Gestagen) und G02BB01 (Vaginalring mit Gestagenen und Estrogenen) aus „G02B Kontrazeptiva zur lokalen Anwendung“ unter „G02 Andere Gynäkologika“; L02AA (Estrogene) und L02AB (Gestagene) aus „L02A Hormone und verwandte Mittel“ unter „L02 Endokrine Therapie“ und „L Antineoplastische und immunmodulierende Mittel“. Die ATC-Codes für die Exposition Hormontherapie bei menopausalen Symptomen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2 Hormontherapie im Klimakterium - ATC-Codes (DIMDI, 2016). Eine „fixe Kombination“ enthält beide Stoffe in allen Tabletten einer Packung in fester Kombination. Ein „Sequenzialpräparat“ enthält die angegebenen Stoffe in variierten Konzentrationen in den Tabletten einer Packung (Mutschler et al., 2013).

Gruppierung	ATC-Code	Wirkstoff(e)
G03AA Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	G03AA01	Etinodiol und Ethinylestradiol
	G03AA02	Quingestanol und Ethinylestradiol
	G03AA03	Lynestrenol und Ethinylestradiol

	G03AA04	Megestrol und Ethinylestradiol
	G03AA05	Norethisteron und Ethinylestradiol
	G03AA06	Norgestrel und Ethinylestradiol
	G03AA07	Levonorgestrel und Ethinylestradiol
	G03AA08	Medroxyprogesteron und Ethinylestradiol
	G03AA09	Desogestrel und Ethinylestradiol
	G03AA10	Gestoden und Ethinylestradiol
	G03AA11	Norgestimat und Ethinylestradiol
	G03AA12	Drospirenol und Ethinylestradiol
	G03AA13	Norelgestromin und Ethinylestradiol
	G03AA14	Nomegestrol und Estradiol
	G03AA15	Chlormadinon und Ethinylestradiol
	G03AA16/ G03AA17	Dienogest und Ethinylestradiol
G03AB Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate	G03AB01	Megestrol und Ethinylestradiol
	G03AB02	Lynestrenol und Ethinylestradiol
	G03AB03	Levonorgestrel und Ethinylestradiol
	G03AB04	Norethisteron und Ethinylestradiol
	G03AB05	Desogestrel und Ethinylestradiol
	G03AB06	Gestoden und Ethinylestradiol
	G03AB07	Chlormadinon und Ethinylestradiol
	G03AB08	Dienogest und Estradiol
	G03AB09	Norgestimat und Ethinylestradiol
G03AC Gestagene	G03AC01	Norethisteron
	G03AC02	Lynestrenol
	G03AC03	Levonorgestrel
	G03AC04	Quingestanol
	G03AC05	Megestrol
	G03AC06	Medroxyprogesteron
	G03AC07	Norgestrienon
	G03AC08	Etonogestrel
	G03AC09	Desogestrel
G03CA Natürliche und halbsynthetische Estrogene, rein	G03CA01	Ethinylestradiol
	G03CA03	Estradiol
	G03CA04	Estriol
	G03CA06	Chlorotrianisen
	G03CA07	Estron
	G03CA09	Promestrien
	G03CA10	Mestranol
	G03CA53	Estradiol, Kombinationen
	G03CA57	Konjugierte Estrogene
G03CB Synthetische Estrogene, rein	G03CB01	Dienestrol
	G03CB02	Diethylstilbestrol
	G03CB03	Methallenestril
	G03CB04	Moxestrol
G03CC Estrogene,	G03CC02	Dienestrol

Kombinationen mit anderen Mitteln	G03CC03	Methallenestril
	G03CC04	Estron
	G03CC05	Diethylstilbestrol
	G03CC06	Estriol
	G03CC07	Estradiol
	G03CC08	Konjugierte Estrogene
G03CD Estrogene, vaginale Zubereitungen	G03CD01	Estriol
	G03CD03	Estradiol
	G03CD51	Estriol, Kombinationen
	G03CD53	Estradiol, Kombinationen
G03CX Andere Estrogene	G03CX01	Tibolon
G03DA Pregnen-4-Derivate	G03DA01	Gestonoron
	G03DA02	Medroxyprogesteron
	G03DA03	Hydroxyprogesteron
	G03DA04	Progesteron
	G03DA06	Levonorgestrel
G03DB Pregnadien-Derivate	G03DB01	Dydrogesteron
	G03DB02	Megestrol
	G03DB03	Medrogeston
	G03DB04	Nomegestrol
	G03DB05	Demegeston
	G03DB06	Chlormadinon
	G03DB07	Promegeston
	G03DB08	Dienogest
G03DC Estren-Derivate	G03DC01	Allylestrenol
	G03DC02	Norethisteron
	G03DC03	Lynestrenol
	G03DC04	Ethisteron
	G03DC06	Etyndiol
	G03DC31	Methylestrenolon
G03DD Gestagene, topische Zubereitungen	G03DD01	Progesteron
G03EA Androgene und Estrogene	G03EA01	Methyltestosteron und Estrogen
	G03EA02	Testosteron und Estrogen
	G03EA03	Prasteron und Estrogen
G03FA Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen	G03FA01	Norethisteron und Estrogen
	G03FA02	Hydroxyprogesteron und Estrogen
	G03FA03	Ethisteron und Estrogen
	G03FA04	Progesteron und Estrogen
	G03FA05	Methylnortestosteron und Estrogen
	G03FA06	Etyndiol und Estrogen
	G03FA07	Lynestrenol und Estrogen
	G03FA08	Megestrol und Estrogen
	G03FA09	Noretynodrel und Estrogen
	G03FA10	Norgestrel und Estrogen
	G03FA11	Levonorgestrel und Estrogen

	G03FA12	Medroxyprogesteron und Estrogen
	G03FA13	Norgestimat und Estrogen
	G03FA14	Dydrogesteron und Estrogen
	G03FA15	Dienogest und Estrogen
	G03FA16	Trimegeston und Estrogen
	G03FA17	Drospirenon und Estrogen
	G03FA20	Chlormadinon und Estrogen
G03FB Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate	G03FB01	Norgestrel und Estrogen
	G03FB02	Lynestrenol und Estrogen
	G03FB03	Chlormadinon und Estrogen
	G03FB04	Megestrol und Estrogen
	G03FB05	Norethisteron und Estrogen
	G03FB06	Medroxyprogesteron und Estrogen
	G03FB07	Medrogeston und Estrogen
	G03FB08	Dydrogesteron und Estrogen
	G03FB09	Levonorgestrel und Estrogen
	G03FB10	Desogestrel und Estrogen
	G03FB11	Trimegeston und Estrogen
	G03FB12	Nomegestrol und Estrogen
G03FC Gestagene und Estrogene, Kombinationen mit anderen Mitteln	G03FC01	Norethisteron und Estrogen
G02BA Intrauterine Kontrazeptiva	G02BA03	Plastik-Intrauterinpessar mit Gestagen
G02BB Intravaginale Kontrazeptiva	G02BB01	Vaginalring mit Gestagenen und Estrogenen
L02AA Estrogene	L02AA01	Diethylstilbestrol
	L02AA02	Polyestradiolphosphat
	L02AA03	Ethinylestradiol
	L02AA04	Fosfestrol
	L02AA05	Chlorotrianisen
L02AB Gestagene	L02AB01	Megestrol
	L02AB02	Medroxyprogesteron
	L02AB03	Gestonoron

Die Gruppen der „G03AD Notfallkontrazeptiva“ und „G03EK Androgene und weibliche Sexualhormone in Kombination mit anderen Mitteln“ wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen, da Notfallkontrazeptiva zur Einmalanwendung indiziert sind und nicht über längere Zeit appliziert werden; ein Effekt auf die Demenzentwicklung war daher nicht zu erwarten. Das einzige Präparat der Gruppe G03EK enthält nur ein Androgen und keine Estrogene oder Gestagene. Die Tabelle 3 zeigt die anschließend vorgenommene Einteilung in die soeben beschriebenen Expositionsgruppen für die Hormontherapie im Klimakterium.

Tabelle 3 Einteilung Exposition Hormontherapie im Klimakterium

Exposition	ATC-Gruppierung
Estrogene	G03CA, G03CB, G03CC, G03CX, G03EA, L02AA
Gestagene	G03AC, G03DA, G03DB, G03DC, L02AB
Kombinationen aus Estrogenen und Gestagenen	G03AA, G03AB, G03FA, G03FB, G03FC,
Lokale Applikation von Estrogenen und Gestagenen	G03CD, G03DD, G02BA, G02BB

3.4.2.1. Kovariaten – Hormontherapie im Klimakterium

Die Analyse der Hormontherapie im Klimakterium wurde für verschiedene Kovariaten adjustiert. Zu den Kovariaten gehörten einige der in Kapitel 1.1.5 beschriebenen Risikofaktoren für Demenzerkrankungen: ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression, Diabetes und Hypertonie. Es wurden solche ausgewählt, die aus den Diagnosen und Verschreibungen im verwendeten Datensatz ermittelt werden konnten, in der Literatur bereits häufig beschrieben wurden und biologisch plausibel waren. Ein weiteres Auswahlkriterium war eine hohe Prävalenz der Faktoren in der Bevölkerung, da eine häufig vorkommende Erkrankung das Ergebnis potentiell stärker beeinflusst als eine seltene Erkrankung. Als Kovariaten wurden auch die menopausalen Symptome ausgewählt sowie weitere mögliche Symptome der hormonellen Umstellung, die zum Teil stattdessen kodiert werden: Schlafstörungen, Somatisierung und Neurasthenie. Eine Kovariate wurde berücksichtigt, wenn die entsprechenden Diagnosen im Beobachtungszeitraum in mindestens zwei Quartalen auftraten. In Tabelle 4 sind die ICD-10-Codes der Kovariaten aufgelistet.

Tabelle 4 Kovariaten Hormontherapie im Klimakterium - ICD-10-Codes (ICD-10-GM, 2017)

Gruppierung	ICD-10-Code	Diagnose
Ischämische Herzerkrankungen	I20.-	Angina pectoris
	I21.-	Akuter Myokardinfarkt
	I22.-	Rezidivierender Myokardinfarkt
	I23.-	Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt
	I24.-	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
	I25.-	Chronische ischämische Herzkrankheit
Schlaganfall	I63.-	Hirninfarkt

	I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
	I69.3	Folgen eines Hirninfarktes
	I69.4	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
Depression	F32.-	Depressive Episode
	F33.-	Rezidivierende depressive Störung
Diabetes	E10.-	Diabetes mellitus, Typ 1
	E11.-	Diabetes mellitus, Typ 2
	E12.-	Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung [Malnutrition]
	E13.-	Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus
	E14.-	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus
Hypertonie	I10.-	Essentielle (primäre) Hypertonie
	I11.-	Hypertensive Herzkrankheit
	I12.-	Hypertensive Nierenkrankheit
	I13.-	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit
	I15.-	Sekundäre Hypertonie
Menopausale Symptome	E28.3	Primäre Ovarialinsuffizienz
	N92.-	Zu starke, zu häufige oder unregelmäßige Menstruation
	N95.-	Klimakterische Störungen
Schlafstörungen	F51.-	Nichtorganische Schlafstörungen
	G47.-	Schlafstörungen
Somatisierung	F45.-	Somatoforme Störungen
Neurasthenie	F48.0	Neurasthenie

Eine weitere Kovariate war die Polypharmazie (Mueller et al., 2018; Onder et al., 2013). Sie wird in der Untersuchung vieler Erkrankungen betrachtet, da die Einnahme mehrerer Medikamente vielfältige Einflüsse im Körper hat. Die Medikamente können wechselwirken und ihre Einnahme kann die betrachtete Exposition beeinflussen. Ebenso liegen der Polypharmazie in der Regel mehrere Erkrankungen zugrunde, die potentiell ihren eigenen Effekt auf das untersuchte Outcome ausüben. Zudem ist die Polypharmazie ein Maß für die Gebrechlichkeit und für den allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten (Herr et al., 2017; Saum et al., 2017). Polypharmazie wurde für die Analysen definiert als die Verschreibung von fünf oder mehr Medikamenten neben der jeweiligen hormonbeeinflussenden Therapie.

Die weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome wurden als Kovariate eingeführt, da hormonbeeinflussende Behandlungen einen Einfluss auf deren Entwicklung haben können

(Chlebowski und Anderson, 2014; Hellberg, 2012; Mutschler et al., 2013). In einer Subanalyse wurden Personen mit diesen Karzinomen ausgeschlossen, um deren Einfluss zu untersuchen. In Tabelle 5 sind die ICD-10-Codes der Diagnosen aufgelistet, die in die Definition der weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome einbezogen wurden.

Tabelle 5 Weibliche geschlechtsspezifische Karzinome - ICD-10-Codes (ICD-10-GM, 2017). *Karzinome der Brustdrüse betreffen auch Männer, sie wurden hier für die weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome ausgewählt, da sie bei Frauen um ein Vielfaches häufiger vorkommen (Anzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2016: 68.950 Frauen und 710 Männer (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016)).

Gruppierung	ICD-10-Code	Diagnose
Bösartige Neubildungen	C50.+	Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
	C51.-	Bösartige Neubildung der Vulva
	C52	Bösartige Neubildung der Vagina
	C53.-	Bösartige Neubildung der Cervix uteri
	C54.-	Bösartige Neubildung des Corpus uteri
	C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
	C56	Bösartige Neubildung des Ovars
	C57.-	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane
	C58	Bösartige Neubildung der Plazenta
Sekundäre bösartige Neubildung	C79.6	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars
	C79.81+	Sekundäre bösartige Neubildung der Brustdrüse
In-situ-Neubildungen	D05.+	Carcinoma in situ der Brustdrüse [Mamma]
	D06.-	Carcinoma in situ der Cervix uteri
	D07.0	Carcinoma in situ Endometrium
	D07.1	Carcinoma in situ Vulva
	D07.2	Carcinoma in situ Vagina
	D07.3	Carcinoma in situ Sonstige und nicht näher bezeichnete weibliche Genitalorgane

Die Verschreibungen von Psychopharmaka steigen bei Frauen ab 50 Jahren deutlich an. Dieser Anstieg lässt sich zum Großteil auf die auftretenden menopausalen Beschwerden zurückführen (Huber, 2013), obwohl Psychopharmaka nicht zur Behandlung von durch Estrogen-Mangel bedingten Beschwerden empfohlen werden (Birkhäuser, 2018). Die selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) gehören zu dieser Gruppe der Psychopharmaka und können zur Behandlung von depressiven Verstimmungen und Depressionen, die im Zusammenhang mit dem Klimakterium auftreten (siehe Kapitel 1.3.1.1), eingesetzt werden. Die ATC-Codes der entsprechenden Medikamente sind in

Tabelle 6 aufgelistet. Sie sind eingeordnet unter „N Nervensystem“, „N06 Psychoanaleptika“ und „N06A Antidepressiva“ oder „N06C Psycholeptika und Psychoanaleptika in Kombination“. Eine entsprechende Verschreibung wurde gewertet, wenn sie im Beobachtungszeitraum mindestens einmal auftrat.

Tabelle 6 Kovariante Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren - ATC-Codes (DIMDI, 2016)

Gruppierung	ATC-Code	Wirkstoff(e)
N06AB Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	N06AB02	Zimeldin
	N06AB03	Fluoxetin
	N06AB04	Citalopram
	N06AB05	Paroxetin
	N06AB06	Sertralin
	N06AB07	Alaproclat
	N06AB08	Fluvoxamin
	N06AB09	Etoiperidon
	N06AB10	Escitalopram
	N06CA Antidepressiva in Kombination mit Psycholeptika	N06CA03

Ähnlich wie die SSRI können auch Benzodiazepine zur Behandlung der im Klimakterium auftretenden Symptome angewendet werden, in diesem Fall vor allem bei Schlafstörungen. In Tabelle 7 finden sich die unter „N03 Antiepileptika“ in der Untergruppe „N03A Antiepileptika“ sowie unter „N05 Psycholeptika“ in den Untergruppen „N05B Anxiolytika“ und „N05C Hypnotika und Sedativa“ ermittelten ATC-Codes der Benzodiazepin-Präparate.

Tabelle 7 Kovariante Benzodiazepine - ATC-Codes (DIMDI, 2016)

Gruppierung	ATC-Code	Wirkstoff(e)
N03AE Benzodiazepin-Derivate	N03AE01	Clonazepam
	N03AE02	Midazolam
N05BA Benzodiazepin-Derivate	N05BA01	Diazepam
	N05BA02	Chlordiazepoxid
	N05BA03	Medazepam
	N05BA04	Oxazepam
	N05BA05	Dikaliumclorazepat
	N05BA06	Lorazepam
	N05BA07	Adinazolam
	N05BA08	Bromazepam
	N05BA09	Clobazam
	N05BA10	Ketazolam
	N05BA11	Prazepam

	N05BA12	Alprazolam
	N05BA13	Halazepam
	N05BA14	Pinazepam
	N05BA15	Camazepam
	N05BA16	Nordazepam
	N05BA17	Fludiazepam
	N05BA18	Ethylloflazepat
	N05BA19	Etizolam
	N05BA21	Clotiazepam
	N05BA22	Cloxazolam
	N05BA23	Tofisopam
	N05BA24	Metaclazepam
	N05BA26	Oxazolam
	N05BA56	Lorazepam, Kombinationen
N05CD Benzodiazepin-Derivate	N05CD01	Flurazepam
	N05CD02	Nitrazepam
	N05CD03	Flunitrazepam
	N05CD04	Estazolam
	N05CD05	Triazolam
	N05CD06	Lormetazepam
	N05CD07	Temazepam
	N05CD08	Midazolam
	N05CD09	Brotizolam
	N05CD10	Quazepam
	N05CD11	Loprazolam
	N05CD12	Doxefazepam
	N05CD13	Cinolazepam
N05CF Benzodiazepin-verwandte Mittel	N05CF01	Zopiclon
	N05CF02	Zolpidem
	N05CF03	Zaleplon
	N05CF04	Eszopiclon

3.4.3. Exposition – Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom

Die hormonbeeinflussende Therapie zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) erfolgt mit Androgen-Deprivations-Mitteln, genauer den 5 α -Reduktaseinhibitoren (siehe Kapitel 1.3.2.2). Die Berechnungen wurden durchgeführt mit allen männlichen Patientendaten. Zur Abbildung des Verschreibungszeitraums wurden die Quartale gezählt, in denen mindestens ein Präparat verschrieben wurde. Daraus ergab sich die Verschreibungsdauer und mit dem vorliegenden Datensatz konnte diese zwischen einem Jahr und fünf Jahren untersucht werden. Die 5 α -Reduktaseinhibitoren zur Senkung der Konzentration an Dihydrotestosteron in der Prostata finden sich in der ATC-Liste unter

„G Urogenitalsystem und Sexualhormone“ und „G04 Urologika“ in „G04C Mittel bei benigner Prostatahyperplasie“ (DIMDI, 2016). Die ausgewählten ATC-Codes sind in Tabelle 8 aufgelistet. Bei den Mitteln unter „G04CA Alpha-Adrenozeptorantagonisten“ handelt es sich um Kombinationspräparate mit 5 α -Reduktaseinhibitoren.

Tabelle 8 Androgen-Suppression beim BPS - ATC-Codes (DIMDI, 2016)

Gruppierung	ATC-Code	Wirkstoff(e)
G04CB Testosteron-5-alpha-Reduktasehemmer	G04CB01	Finasterid
	G04CB02	Dutasterid
G04CA Alpha-Adrenozeptorantagonisten	G04CA51	Alfuzosin und Finasterid
	G04CA52	Tamsulosin und Dutasterid

Die Stoffe der Gruppen „G04CH Homöopathische und anthroposophische Prostatamittel“, „G04CP Pflanzliche Prostatamittel“ und „G04CX Andere Mittel bei benigner Prostatahyperplasie“ wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen, da sie im Datensatz nicht vorkamen oder es sich um nicht verschreibungspflichtige Präparate handelt, welche im Datensatz entscheidend unterrepräsentiert waren.

3.4.3.1. Kovariaten – Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom

Die Analysen der hormonbeeinflussenden Therapie bei benignem Prostatasyndrom wurden für verschiedene Kovariaten adjustiert. Wie in Kapitel 3.4.2.1 beschrieben, gehörten dazu die bekannten Demenz-Risikofaktoren ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression, Diabetes und Hypertonie. Die Diagnose des benignen Prostatasyndroms wurde als zusätzliche Kovariate hinzugefügt. Die hierfür ausgewählten ICD-10-Codes sind in Tabelle 9 aufgelistet.

Tabelle 9 Kovariaten Androgen-Suppression beim BPS - ICD-Codes (ICD-10-GM, 2017)

Gruppierung	ICD-10-Code	Diagnose
Ischämische Herzerkrankungen	I20.-	Angina pectoris
	I21.-	Akuter Myokardinfarkt
	I22.-	Rezidivierender Myokardinfarkt
	I23.-	Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt
	I24.-	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
	I25.-	Chronische ischämische Herzkrankheit
Schlaganfall	I63.-	Hirninfarkt

	I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
	I69.3	Folgen eines Hirninfarktes
	I69.4	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
Depression	F32.-	Depressive Episode
	F33.-	Rezidivierende depressive Störung
Diabetes	E10.-	Diabetes mellitus, Typ 1
	E11.-	Diabetes mellitus, Typ 2
	E12.-	Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung [Malnutrition]
	E13.-	Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus
	E14.-	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus
Hypertonie	I10.-	Essentielle (primäre) Hypertonie
	I11.-	Hypertensive Herzkrankheit
	I12.-	Hypertensive Nierenkrankheit
	I13.-	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit
	I15.-	Sekundäre Hypertonie
BPS	N40	Prostatahyperplasie

Die α 1-Adrenozeptorantagonisten sind eine weitere häufige Therapieoption für ein benignes Prostatasyndrom. Es gibt Hinweise darauf, dass auch α 1-Adrenozeptorantagonisten einen Einfluss auf das Demenzrisiko haben (Duan et al., 2018). Daher wurden sie als Kovariate eingeführt und die entsprechenden ATC-Codes, gelistet unter „G04C Mittel bei benigner Prostatahyperplasie“, sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10 Kovariate α 1-Adrenozeptorantagonisten - ATC-Codes (DIMDI, 2016)

Gruppierung	ATC-Code	Wirkstoff(e)
G04CA Alpha-Adrenozeptorantagonisten	G04CA01	Alfuzosin
	G04CA02	Tamsulosin
	G04CA03	Terazosin
	G03CA04	Silodosin
	G04CA05	Doxazosin
	G04CA51	Alfuzosin und Finasterid
	G04CA52	Tamsulosin und Dutasterid
	G04CA53	Tamsulosin und Solifenacin

Zudem wurde, wie bereits bei den Analysen zur Hormontherapie im Klimakterium beschrieben, die Polypharmazie als Kovariate eingeführt (siehe Kapitel 3.4.2.1).

Eine hormonbeeinflussende Therapie kann einen Einfluss auf männliche geschlechtsspezifische Karzinome ausüben (Folkerd und Dowsett, 2010; Mutschler et al., 2013), daher wurden sie als Kovariate in den Analysen berücksichtigt. Eine Subanalyse erfolgte unter Ausschluss von Personen mit diesen Karzinomen, um deren Einfluss zu untersuchen. In Tabelle 11 sind die ICD-10-Codes der männlichen geschlechtsspezifischen Karzinome aufgelistet.

Tabelle 11 Männliche geschlechtsspezifische Karzinome - ICD-10-Codes (ICD-10-GM, 2017)

Gruppierung	ICD-10-Code	Diagnose
Bösartige Neubildungen	C60.-	Bösartige Neubildung des Penis
	C61	Bösartige Neubildung der Prostata
	C62.-	Bösartige Neubildung des Hodens
	C63.-	Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter männlicher Genitalorgane
In-situ-Neubildungen	D07.4	Carcinoma in situ Penis
	D07.5	Carcinoma in situ Prostata
	D07.6	Carcinoma in situ Sonstige und nicht näher bezeichnete männliche Genitalorgane

3.4.4. Exposition – Therapie der Schilddrüsendysfunktionen

Die Analysen der Schilddrüsenmedikationen wurden unterteilt in Schilddrüsenhormone, Thyreostatika und Iodide. Die Berechnungen wurden durchgeführt mit allen Patientendaten der Stichprobe. Zur Abbildung des Verschreibungszeitraums wurden die Quartale gezählt, in denen mindestens eines der Präparate - jeweils für Schilddrüsenhormone, Thyreostatika oder Iodtherapeutika - verschrieben wurde. Daraus ergab sich die Verschreibungsdauer und mit dem vorliegenden Datensatz konnte diese zwischen einem Jahr und fünf Jahren untersucht werden. In der vom WIdO bereitgestellten Liste der ATC-Codes (DIMDI, 2016) finden sich unter „H Systemische Hormonpräparate, exklusive Sexualhormone und Insuline“ und „H03 Schilddrüsentherapie“ die Untergruppen "H03A Schilddrüsenpräparate“, „H03B Thyreostatika“ und „H03C Iodtherapie“. In Tabelle 12 sind die ausgewählten ATC-Codes aufgelistet.

Tabelle 12 Therapie der Schilddrüsendiffunktionen - ATC-Codes (DIMDI, 2016)

Gruppierung	ATC-Code	Wirkstoff(e)
H03AA Schilddrüsenhormone	H03AA01	Levothyroxin-Natrium
	H03AA02	Liothyronin-Natrium
	H03AA03	Kombinationen von Levothyroxin und Liothyronin
	H03AA04	Tiratricol
	H03AA05	Zubereitungen aus Schilddrüsengewebe
	H03AA51	Levothyroxin und Kaliumiodid
	H03AA53	Kombinationen von Levothyroxin und Liothyronin, Kombinationen
H03BA Thiouracile	H03BA01	Methylthiouracil
	H03BA02	Propylthiouracil
	H03BA03	Benzylthiouracil
H03BB Schwefel-haltige Imidazol-Derivate	H03BB01	Carbimazol
	H03BB02	Thiamazol
	H03BB52	Thiamazol, Kombinationen
H03BC Perchlorate	H03BC01	Kaliumperchlorat
	H03BC02	Natriumperchlorat
H03BX Andere Thyreostatika	H03BX01	Diiodtyrosin
	H03BX02	Dibromtyrosin
H03CA Iodtherapie	H03CA01	Iodide
	H03CA51	Iodid, Kombinationen

Die Gruppen der „H03BH Homöopathische und anthroposophische Thyreostatika“ und „H03BP Pflanzliche Thyreostatika“ wurden nicht mit in die Auswertung einbezogen. Pflanzliche, homöopathische und anthroposophische Präparate sind in der Regel nicht verschreibungspflichtig und damit im Datensatz unzureichend repräsentiert. Die Einteilung in die vorher beschriebenen Expositionsgruppen zur hormonbeeinflussenden Therapie der Schilddrüsendiffunktionen ist in Tabelle 13 angegeben.

Tabelle 13 Einteilung Exposition Therapie der Schilddrüsendiffunktionen

Exposition	ATC-Gruppierung
Schilddrüsenhormone	H03AA
Thyreostatika	H03BA, H03BB, H03BC, H03BX
Iodide	H03CA

3.4.4.1. Kovariaten – Therapie der Schilddrüsendysfunktionen

Die Analyse der hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen wurde für verschiedene Kovariaten adjustiert. Wie in Kapitel 3.4.2.1 beschrieben, gehörten dazu die Demenz-Risikofaktoren ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression, Diabetes und Hypertonie. Für die Schilddrüsenerkrankungen Hypothyreose und Hyperthyreose wurde zusätzlich adjustiert, ebenso für die Diagnose Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen. Somit wurde für eventuelle Einflüsse der Erkrankungen und ihrer Diagnosen auf den jeweiligen Patienten kontrolliert. In Tabelle 14 sind die ICD-10-Codes für die beschriebenen Kovariaten aufgelistet. Die Polypharmazie wurde wie in den anderen Analysen als Kovariate einbezogen, siehe Kapitel 3.4.2.1.

Tabelle 14 Kovariaten Therapie der Schilddrüsendysfunktionen - ICD-10-Codes (ICD-10-GM, 2017)

Gruppierung	ICD-10-Code	Diagnose
Ischämische Herzerkrankungen	I20.-	Angina pectoris
	I21.-	Akuter Myokardinfarkt
	I22.-	Rezidivierender Myokardinfarkt
	I23.-	Bestimmte akute Komplikationen nach akutem Myokardinfarkt
	I24.-	Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
	I25.-	Chronische ischämische Herzkrankheit
Schlaganfall	I63.-	Hirninfarkt
	I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
	I69.3	Folgen eines Hirninfarktes
	I69.4	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
Depression	F32.-	Depressive Episode
	F33.-	Rezidivierende depressive Störung
Diabetes	E10.-	Diabetes mellitus, Typ 1
	E11.-	Diabetes mellitus, Typ 2
	E12.-	Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung [Malnutrition]
	E13.-	Sonstiger näher bezeichneter Diabetes mellitus
	E14.-	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus
Hypertonie	I10.-	Essentielle (primäre) Hypertonie
	I11.-	Hypertensive Herzkrankheit
	I12.-	Hypertensive Nierenkrankheit
	I13.-	Hypertensive Herz- und Nierenkrankheit
	I15.-	Sekundäre Hypertonie

Hypothyreose	E00.-	Angeborenes Iodmangelsyndrom
	E01.-	Iodmangelbedingte Schilddrüsenerkrankungen und verwandte Zustände
	E02	Subklinische Iodmangel-Hypothyreose
	E03.-	Sonstige Hypothyreose
	E04.-	Sonstige nichttoxische Struma
Hyperthyreose	E05.-	Hyperthyreose [Thyreotoxikose]
Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen	E06.-	Thyreoiditis
	E07.-	Sonstige Krankheiten der Schilddrüse

4. Ergebnisse

Der verwendete AOK-Datensatz bestand aus 591.815 Personen. Das Outcome der Analyse war das Auftreten einer Demenzerkrankung, ausgewertet anhand der ICD-10-Codes F00.-, F01.-, F02.-, F03, F05.1, G30.-, G31.1, G31.82 und G31.9. Eine Demenzerkrankung war definiert als eine inzidente Demenzdiagnose und anschließenden Demenzdiagnosen in 75 Prozent der beobachteten Quartale. Ausgeschlossen wurden Demenzpatienten, die diese Definition nicht erfüllten sowie Personen, die bereits im Jahr 2004 eine Demenzdiagnose erhalten haben, da bei diesen nicht mindestens ein Jahr Beobachtungszeit möglich war. Eine Übersicht findet sich in Abbildung 17: Für die Matchings wurden 487.713 Personen berücksichtigt, davon erfüllten 82.316 Personen (16,9 %) die Definition einer Demenzdiagnose.

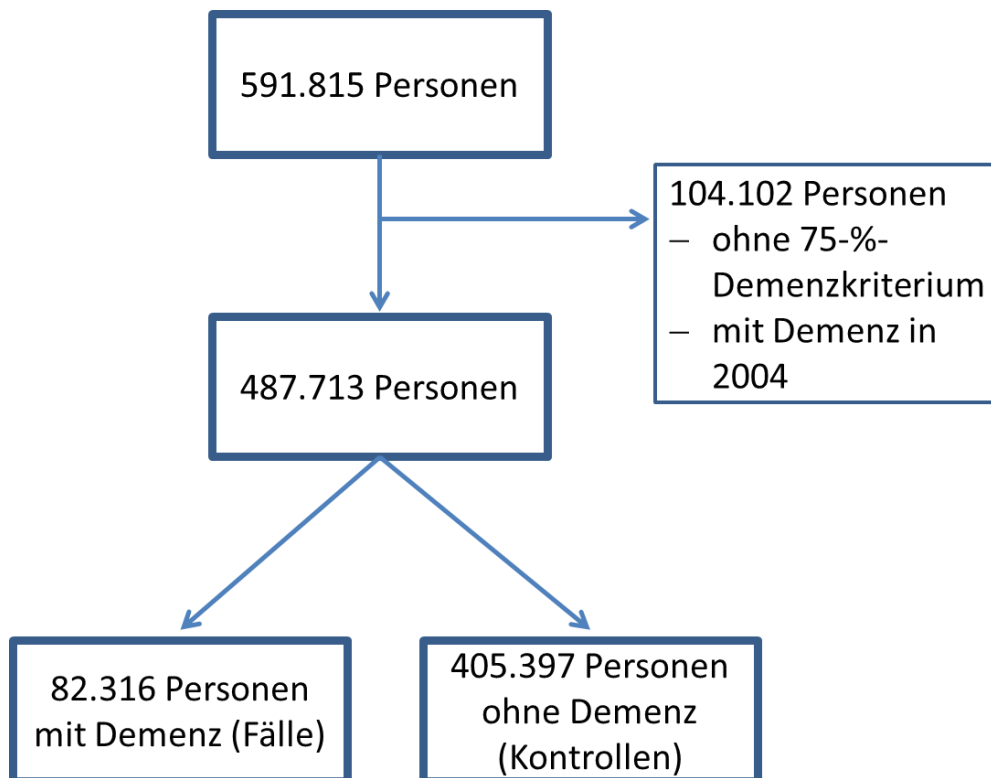


Abbildung 17 Auswahl Personen für Matching: Fälle (Personen mit Demenz) und Kontrollen (Personen ohne Demenz)

Zu Studienbeginn im Jahr 2004 bestand der Datensatz aus 282.352 Frauen und 205.361 Männern, dies entspricht einem Frauenanteil von 57,9 %. Dieser Prozentsatz ist etwas höher als in der Gesamtbevölkerung Deutschlands (50,6 % Frauen (Statistisches Bundesamt, 2020a)), was mit der Altersstruktur ab 50 Jahren und dem mit zunehmendem Alter steigenden Anteil an Frauen in der Bevölkerung zu begründen ist. Die Altersstruktur der

Personen zu Studienbeginn ist in Tabelle 15 angegeben: Die Altersgruppe 60 bis 69 Jahre war am größten (33,6 %) und schloss 163.762 Personen ein. Erwartungsgemäß war die Altersgruppe ab 90 Jahren mit 3,5 % der Gesamtpopulation am kleinsten. Der prozentuale Anteil an Frauen an der Gesamtpopulation nahm mit zunehmendem Alter zu: Während das Geschlechterverhältnis in der Altersgruppe von 50 bis 59 Jahren ausgeglichen war (49,8 % Frauen), waren es in den anschließenden Gruppen bereits 53,3 % Frauen (60 bis 69 Jahre) und 61,9 % Frauen (70 bis 79 Jahre). Zwischen 80 und 89 Jahren waren 75,3 % der Population weiblich und ab 90 Jahren waren es 81,4 %.

Tabelle 15 Altersstruktur der Personen im Datensatz (zu Studienbeginn im Jahr 2004)

Altersgruppe	Anzahl Personen	Anteil in %	Anzahl Frauen	Anteil Frauen in %
Gesamt	487.713	100,0	282.352	57,9
50-59	139.421	28,6	69.405	49,8
60-69	163.762	33,6	87.251	53,3
70-79	106.250	21,8	65.741	61,9
80-89	61.439	12,6	46.248	75,3
90+	16.841	3,5	13.707	81,4

Eine Übersicht zu einigen Eigenschaften und Komorbiditäten der Personen im Datensatz befindet sich in Tabelle 16. Im Basisjahr 2004 lag das Durchschnittsalter bei 67 Jahren (Standardabweichung (SD) 11,3 Jahre), der Median betrug 66 Jahre mit einer Spannweite von 50 Jahren (Mindestalter) bis 108 Jahren. Das mittlere Alter der Frauen im Datensatz im Basisjahr 2004 lag bei 69 Jahren (SD 11,8 Jahre, Maximum 108 Jahre). Das mittlere Alter der Männer betrug 65 Jahre (SD 10,0 Jahre, Maximum 104 Jahre). Von den insgesamt 487.713 Personen im Datensatz verstarben im Laufe der Beobachtungszeit (Quartal 1 bis 52, siehe auch Kapitel 3.3) 186.725 Personen (38,3 %). Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 10,6 Jahre, bei einem maximalen Beobachtungszeitraum von 13 Jahren. Die aufgelisteten Komorbiditäten sind bekannte Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung (siehe Kapitel 1.1.5) und wurden als Kovariaten (siehe Kapitel 3.3) in alle Analysen einbezogen. Im Datensatz erhielten 38,3 % der 487.713 Personen im Laufe ihrer Beobachtungszeit in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für eine ischämische Herzerkrankung (ICD-10-Codes I20.-, I21.-, I22.-, I23.-, I24.-, I25.-), 12,5 % hatten in mindestens zwei Quartalen eine Schlaganfalldiagnose (ICD-10-Codes I63.-, I64, I69.3, I69.4), 28,2 % hatten in mindestens zwei Quartalen eine Depression (ICD-10-Codes F32.-, F33.-) und

38,4 % der Personen erhielten in mindestens zwei Quartalen eine Diabetesdiagnose (ICD-10-Codes E10.-, E11.-, E12.-, E13.-, E14.-). Die häufigste Komorbidität war die Hypertonie: 80,8 % der Personen im Datensatz hatten im Laufe ihrer Beobachtungszeit in mindestens zwei Quartalen eine entsprechende Diagnose, ausgewertet anhand der ICD-10-Codes I10.-, I11.-, I12.-, I13.- und I15.-.

Tabelle 16 Eigenschaften und Komorbiditäten im Datensatz, Prozentangaben bezogen auf Anzahl Personen, SD = Standardabweichung, *im Basisjahr 2004, *Komorbiditäten entsprechen Diagnosen in mindestens zwei Quartalen im Laufe der Beobachtungszeit (Diagnosen treten im Laufe der Beobachtungszeit auf und die Prozentangaben beziehen sich darauf, dass von den 487.713 Personen in 2004 der entsprechende Anteil innerhalb der jeweiligen Beobachtungszeit diese Komorbidität entwickelte.)

	Personen im Datensatz
Anzahl*	487.713
Gesamt-Follow-up	5.176.121 Jahre
Ø-Follow-up	10,6 Jahre
Alter Median (Range)*	66 Jahre (50-108 Jahre)
Alter Mittelwert (SD)*	67 Jahre (11,3 Jahre)
Anteil Frauen*	57,9 % (N=282.352)
Komorbiditäten⁺	
-Ischämische Herzerkrankungen	38,3 % (N=186.771)
-Schlaganfall	12,5 % (N=60.829)
-Depression	28,2 % (N=137.702)
-Diabetes	38,4 % (N=187.059)
-Hypertonie	80,8 % (N=394.030)

In den vorliegenden Analysen war eine regelmäßige Verschreibung in den Hauptanalysen definiert als eine Verschreibung in mindestens acht Quartalen, in den jeweiligen Sensitivitätsanalysen entsprechend der Anzahl der für diese angegebenen Quartale. Diese mussten dabei nicht direkt aufeinanderfolgen. Bei einer gelegentlichen Verschreibung erfolgte diese in entsprechend weniger Quartalen als bei der regelmäßigen Verschreibung. Die ermittelten Odds Ratios werden mit einem 95 %-Konfidenzintervall angegeben (siehe Kapitel 3.2) und sind adjustiert für alle angeführten Kovariaten. Eine Kovariate auf Basis von Diagnosen wurde als valide gewertet, wenn die entsprechenden ICD-10-Codes in mindestens zwei Quartalen kodiert wurden. Eine Kovariate auf Basis von Arzneimitteln wurde als valide gewertet, wenn ein ATC-Code der entsprechenden Gruppe in mindestens einem Quartal verschrieben wurde.

4.1. Hormontherapie im Klimakterium

Zur Untersuchung des Einflusses der Hormontherapie im Klimakterium auf die Demenzentstehung wurden die Daten der im Basisjahr zum Matching zur Verfügung stehenden 282.352 Frauen ausgewertet. Die angegebenen Zahlen entsprachen der Anzahl an Frauen, die im Laufe ihrer Beobachtungszeit die jeweilige Diagnose oder das jeweilige Arzneimittel erhalten haben; die Prozentangaben entsprachen dem Anteil der 282.352 Frauen aus dem Basisjahr. Menopausale Symptome (ICD-10-Codes E28.3, N92.-, N95.-) wurden für 97.896 Frauen im Datensatz diagnostiziert, das entsprach 34,7 % der 282.352 Frauen, die im Laufe ihrer Beobachtungszeit in mindestens zwei Quartalen eine entsprechende Diagnose erhielten. Eine Hormontherapie mit weiblichen Sexualhormonen, bestehend aus Estrogenen, Gestagenen, Kombinationspräparaten oder lokalen Anwendungen (siehe Kapitel 3.4.2), nahmen 80.982 Frauen aus dem Datensatz (28,7 %) in mindestens einem Quartal. Die einzelnen Expositionsgruppen wurden wie folgt verwendet, wobei mehrere Gruppen von einer Person angewendet werden können: Estrogene wurden 18.111 Frauen verschrieben (6,4 %), Gestagene wurden 3.271 Frauen verschrieben (1,2 %), Kombinationspräparate wurden 18.266 Frauen verschrieben (6,5 %) und lokale Präparate wurden 62.517 Frauen verschrieben (22,1 %). Die zusätzlichen Kovariaten der Benzodiazepine und SSRI wurden jeweils 93.530 Frauen (33,1 %) beziehungsweise 38.972 Frauen (13,8 %) in mindestens einem Quartal verschrieben. Die Diagnose Schlafstörungen (ICD-10-Codes F51.-, G47.-) hatten 52.230 Frauen (18,5 %). Eine Somatisierung (ICD-10-Codes F45.-) trat bei 67.895 Frauen (24,1 %) in mindestens zwei Quartalen auf, eine Neurasthenie (ICD-10-Code F48.0) bei 10.458 Frauen (3,7 %).

4.1.1. Analyse der Verschreibung von Estrogenen, Gestagenen, Kombinations- und lokalen Präparaten

Von den im Basisjahr zur Verfügung stehenden Personen wurden anhand des Matchings 99.975 Frauen in die Hauptanalyse einbezogen. Die Lag-time betrug zwei Jahre und die regelmäßige Verschreibung war definiert als mindestens acht Quartale. Die ermittelten Odds Ratios sind in Tabelle 17 aufgelistet.

Tabelle 17 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz – N = 99.975, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall
Estrogene gelegentlich	1,01 (0,92 - 1,10)
Estrogene regelmäßig	0,91 (0,80 - 1,03)
Gestagene gelegentlich	0,98 (0,76 - 1,24)
Gestagene regelmäßig	0,89 (0,47 - 1,66)
Kombinationen gelegentlich	0,93 (0,83 - 1,04)
Kombinationen regelmäßig	1,08 (0,96 - 1,23)
Lokale Applikation gelegentlich	0,93 (0,89 - 0,97)
Lokale Applikation regelmäßig	1,00 (0,90 - 1,12)
Polypharmazie	1,13 (1,08 - 1,18)
Benzodiazepine	1,02 (0,98 - 1,06)
SSRI	1,32 (1,24 - 1,39)
Ischämische Herzerkrankungen	1,10 (1,07 - 1,14)
Schlaganfall	1,63 (1,55 - 1,72)
Depression	1,46 (1,40 - 1,51)
Diabetes	1,30 (1,26 - 1,34)
Hypertonie	1,01 (0,96 - 1,06)
Menopausale Symptome	0,79 (0,75 - 0,82)
Schlafstörungen	1,02 (0,97 - 1,06)
Somatisierung	1,01 (0,97 - 1,05)
Neurasthenie	1,02 (0,93 - 1,13)
Weibliche geschlechtsspezifische Karzinome	0,92 (0,87 - 0,98)

Die regelmäßige Verschreibung der Estrogene, Gestagene, Kombinations- und lokalen Präparate war nicht signifikant mit dem Risiko für eine Demenz assoziiert. Die gelegentliche Verschreibung von Estrogenen, Gestagenen und Kombinationspräparaten war ebenfalls nicht signifikant. Die gelegentliche Verschreibung von lokalen Präparaten war signifikant mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert (OR 0,93 (KI 0,89 – 0,97), Tabelle 17). Die bekannten Risikofaktoren ischämische Herzerkrankungen (OR 1,10 (KI 1,07 - 1,14), Tabelle 17), Schlaganfall (OR 1,63 (KI 1,55 - 1,72), Tabelle 17), Depression (OR 1,46 (KI 1,40 - 1,51), Tabelle 17) und Diabetes (OR 1,30 (KI 1,26 - 1,34), Tabelle 17) waren alle mit einem signifikant erhöhten Demenzrisiko assoziiert, ebenso die weiteren Kovariaten SSRI (OR 1,32 (KI 1,24 - 1,39), Tabelle 17) und Polypharmazie (OR 1,13 (KI 1,08 - 1,18), Tabelle 17), wobei sich die Stärke des Einflusses zwischen den Faktoren unterscheidet. Die Kovariate der Benzodiazepine ergab kein signifikantes Ergebnis, ebenso Hypertonie, Schlafstörungen, Somatisierung und Neurasthenie. Die Kovariate der menopausalen Symptome (OR 0,79 (KI 0,75 - 0,82), Tabelle 17) war signifikant mit einem moderat verringerten Demenzrisiko

assoziiert. Die weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome (OR 0,92 (KI 0,87 - 0,98), Tabelle 17) zeigten eine Assoziation zu einem leicht verringerten Demenzrisiko.

4.1.2. Vergleich verschiedener Lag-times

In Tabelle 18 finden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur Hormontherapie im Klimakterium mit Verwendung verschiedener Lag-times und ohne Lag-time (Analysenpopulationen nach Matching zwischen 78.865 und 111.250 Frauen). Eine regelmäßige Verschreibung war definiert als mindestens acht Quartale.

Tabelle 18 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Lag-times von 0, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Hauptanalyse mit Lag-time von 2 Jahren, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall					
	Lag-time 0 Jahre N = 111.250	Lag-time 1 Jahr N = 106.660	Lag-time 2 Jahre N = 99.975	Lag-time 3 Jahre N = 93.530	Lag-time 4 Jahre N = 86.540	Lag-time 5 Jahre N = 78.865
Estrogene gelegentlich	0,96 (0,87 - 1,05)	0,98 (0,90 - 1,08)	1,01 (0,92 - 1,10)	1,03 (0,93 - 1,13)	1,05 (0,96 - 1,16)	1,00 (0,90 - 1,11)
Estrogene regelmäßig	0,87 (0,77 - 0,98)	0,93 (0,82 - 1,05)	0,91 (0,80 - 1,03)	0,90 (0,79 - 1,03)	0,93 (0,81 - 1,07)	0,87 (0,75 - 1,01)
Gestagene gelegentlich	0,85 (0,68 - 1,08)	0,91 (0,72 - 1,16)	0,98 (0,76 - 1,24)	0,97 (0,75 - 1,24)	0,89 (0,68 - 1,17)	0,96 (0,73 - 1,27)
Gestagene regelmäßig	1,03 (0,56 - 1,88)	1,25 (0,70 - 2,23)	0,89 (0,47 - 1,66)	1,35 (0,72 - 2,52)	1,21 (0,62 - 2,38)	1,26 (0,59 - 2,68)
Kombinationen gelegentlich	0,97 (0,87 - 1,08)	0,93 (0,83 - 1,03)	0,93 (0,83 - 1,04)	0,92 (0,82 - 1,04)	0,98 (0,87 - 1,10)	0,94 (0,83 - 1,07)
Kombinationen regelmäßig	1,04 (0,92 - 1,18)	1,08 (0,95 - 1,22)	1,08 (0,96 - 1,23)	1,04 (0,92 - 1,19)	1,06 (0,93 - 1,21)	1,06 (0,92 - 1,22)
Lokale Applikation gelegentlich	0,93 (0,89 - 0,97)	0,96 (0,92-1,001)	0,93 (0,89 - 0,97)	0,92 (0,88 - 0,97)	0,96 (0,91 - 1,01)	0,95 (0,90-0,996)
Lokale Applikation regelmäßig	0,94 (0,85 - 1,05)	0,99 (0,89 - 1,10)	1,00 (0,90 - 1,12)	0,99 (0,88 - 1,12)	1,01 (0,89 - 1,15)	1,07 (0,93 - 1,23)
Polypharmazie	1,17 (1,12 - 1,22)	1,14 (1,09 - 1,19)	1,13 (1,08 - 1,18)	1,15 (1,11 - 1,20)	1,13 (1,08 - 1,17)	1,12 (1,07 - 1,17)
Benzodiazepine	1,03 (0,99 - 1,06)	1,03 (0,99 - 1,07)	1,02 (0,98 - 1,06)	1,01 (0,97 - 1,05)	1,03 (0,98 - 1,07)	1,03 (0,98 - 1,08)
SSRI	1,54 (1,46 - 1,62)	1,39 (1,32 - 1,46)	1,32 (1,24 - 1,39)	1,27 (1,20 - 1,36)	1,21 (1,13 - 1,30)	1,16 (1,08 - 1,26)
Ischämische Herz- erkrankungen	1,08 (1,04 - 1,11)	1,08 (1,05 - 1,12)	1,10 (1,07 - 1,14)	1,10 (1,06 - 1,14)	1,13 (1,08 - 1,17)	1,09 (1,05 - 1,14)
Schlaganfall	1,86 (1,78 - 1,95)	1,67 (1,59 - 1,75)	1,63 (1,55 - 1,72)	1,57 (1,49 - 1,66)	1,48 (1,39 - 1,57)	1,48 (1,38 - 1,58)
Depression	1,57 (1,52 - 1,63)	1,48 (1,43 - 1,54)	1,46 (1,40 - 1,51)	1,44 (1,39 - 1,50)	1,39 (1,34 - 1,45)	1,37 (1,32 - 1,43)

Diabetes	1,28 (1,24 - 1,32)	1,30 (1,26 - 1,34)	1,30 (1,26 - 1,34)	1,31 (1,26 - 1,35)	1,28 (1,23 - 1,33)	1,32 (1,27 - 1,37)
Hypertonie	1,02 (0,97 - 1,07)	0,99 (0,94 - 1,05)	1,01 (0,96 - 1,06)	1,03 (0,98 - 1,08)	1,05 (0,998-1,11)	1,07 (1,02 - 1,13)
Menopausale Symptome	0,75 (0,72 - 0,78)	0,76 (0,73 - 0,80)	0,79 (0,75 - 0,82)	0,78 (0,75 - 0,82)	0,78 (0,74 - 0,81)	0,80 (0,76 - 0,84)
Schlafstörungen	1,04 (0,996-1,08)	1,04 (0,998-1,09)	1,02 (0,97 - 1,06)	1,06 (1,01 - 1,11)	1,05 (1,001-1,11)	1,04 (0,98 - 1,09)
Somatisierung	0,97 (0,93 - 1,01)	0,99 (0,95 - 1,03)	1,01 (0,97 - 1,05)	1,00 (0,96 - 1,04)	1,00 (0,95 - 1,04)	0,99 (0,94 - 1,04)
Neurasthenie	1,01 (0,92 - 1,10)	1,03 (0,94 - 1,13)	1,02 (0,93 - 1,13)	1,00 (0,91 - 1,11)	0,96 (0,86 - 1,07)	1,03 (0,92 - 1,16)
Weibliche geschlechts-spezifische Karzinome	0,91 (0,86 - 0,96)	0,91 (0,86 - 0,96)	0,92 (0,87 - 0,98)	0,90 (0,85 - 0,96)	0,91 (0,85 - 0,97)	0,92 (0,86 - 0,99)

Die regelmäßige Verschreibung von Gestagenen, Kombinations- und lokalen Präparaten war, über alle Lag-times hinweg, nicht signifikant mit einem veränderten Demenzrisiko assoziiert. Die regelmäßige Verschreibung von Estrogenen zeigte, bis auf die Auswertung ohne Lag-time (OR 0,87 (KI 0,77 - 0,98), Tabelle 18), ebenfalls kein signifikant verändertes Risiko für Demenz. Eine gelegentliche Verschreibung von Estrogenen, Gestagenen oder Kombinationspräparaten war über alle Lag-times nicht signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert. Die gelegentliche Verschreibung lokaler Präparate unterlag über die verschiedenen Lag-times leichten Schwankungen und ergab kein konstant signifikantes Ergebnis. Die Risikofaktoren ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression und Diabetes waren über alle Lag-times signifikant risikoerhöhend mit einer Demenzdiagnose assoziiert, ebenso Polypharmazie und SSRI. Die Benzodiazepine war über alle Lag-times nicht signifikant mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert. Die Hypertonie ergab nur bei einer Lag-time von fünf Jahren ein leicht risikoerhöhendes Odds Ratio von 1,07 (KI 1,02 – 1,13 (Tabelle 18)). Die menopausalen Symptome waren über alle Lag-times signifikant mit einem verringerten Demenzrisiko assoziiert und zeigten nur geringe Schwankungen des moderaten Effekts zwischen OR 0,75 (KI 0,72 – 0,78 (Tabelle 18), ohne Lag-time, kleinstes OR) und OR 0,80 (KI 0,76 – 0,84 (Tabelle 18), fünf Jahre, größtes OR). Es ergaben sich für die Kovariaten Somatisierung und Neurasthenie über alle Lag-times keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf das Demenzrisiko. Schlafstörungen ergaben nur bei zwei Lag-times ein knapp signifikantes Odds Ratio. Die weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome waren bei allen Lag-times mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert.

Insgesamt variierten die Ergebnisse dieser Analyse nur geringfügig und waren gegenüber Veränderungen der Lag-time relativ stabil.

4.1.3. Vergleich verschiedener regelmäßiger Verschreibungszeiträume

In Tabelle 19 finden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Hormontherapie im Klimakterium mit Erweiterung der regelmäßigen Verschreibungszeiträume der Medikationen auf mindestens zwölf, 16 und 20 Quartale, wobei diese Quartale nicht aufeinanderfolgend sein mussten. Die Auswertungen wurden durchgeführt mit einer Lag-time von zwei Jahren (Analysenpopulationen nach Matching zwischen 72.095 und 90.490 Frauen). Die gelegentliche Verschreibung war jeweils definiert als weniger als die entsprechenden regelmäßigen Quartale: Bei einer regelmäßigen Verschreibung von zwölf oder mehr Quartalen war gelegentlich definiert als maximal elf Quartale; bei einer regelmäßigen Verschreibung von 16 oder mehr Quartalen war gelegentlich definiert als maximal 15 Quartale; bei einer regelmäßigen Verschreibung von 20 oder mehr Quartalen war gelegentlich definiert als maximal 19 Quartale.

Tabelle 19 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Verschreibungszeiträume von 12, 16 und 20 Quartalen (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall		
	Regelmäßig ≥ 12 Quartale N = 90.490	Regelmäßig ≥ 16 Quartale N = 81.140	Regelmäßig ≥ 20 Quartale N = 72.095
Estrogene gelegentlich	1,00 (0,91 - 1,09)	0,99 (0,91 - 1,09)	1,01 (0,92 - 1,10)
Estrogene regelmäßig	0,91 (0,78 - 1,06)	0,96 (0,79 - 1,15)	0,98 (0,78 - 1,23)
Gestagene gelegentlich	0,94 (0,74 - 1,21)	0,92 (0,72 - 1,19)	0,94 (0,73 - 1,21)
Gestagene regelmäßig	1,13 (0,54 - 2,37)	0,87 (0,29 - 2,56)	0,36 (0,05 - 2,79)
Kombinationen gelegentlich	0,96 (0,87 - 1,07)	0,97 (0,88 - 1,08)	0,97 (0,88 - 1,08)
Kombinationen regelmäßig	1,08 (0,93 - 1,26)	1,11 (0,93 - 1,32)	1,15 (0,94 - 1,40)
Lokale Applikation gelegentlich	0,94 (0,89 - 0,98)	0,94 (0,89 - 0,98)	0,94 (0,89 - 0,99)
Lokale Applikation regelmäßig	0,97 (0,83 - 1,13)	0,99 (0,81 - 1,21)	0,94 (0,72 - 1,23)
Polypharmazie	1,15 (1,10 - 1,20)	1,16 (1,11 - 1,22)	1,17 (1,11 - 1,23)
Benzodiazepine	1,01 (0,97 - 1,05)	1,02 (0,98 - 1,06)	1,02 (0,97 - 1,07)
SSRI	1,30 (1,23 - 1,38)	1,29 (1,21 - 1,37)	1,29 (1,21 - 1,38)
Ischämische Herz-	1,11 (1,07 - 1,15)	1,12 (1,07 - 1,16)	1,11 (1,07 - 1,16)

erkrankungen			
Schlaganfall	1,63 (1,55 - 1,72)	1,61 (1,52 - 1,70)	1,60 (1,50 - 1,70)
Depression	1,44 (1,39 - 1,50)	1,44 (1,38 - 1,50)	1,43 (1,37 - 1,49)
Diabetes	1,31 (1,27 - 1,36)	1,33 (1,28 - 1,38)	1,34 (1,29 - 1,39)
Hypertonie	1,02 (0,97 - 1,08)	1,03 (0,97 - 1,09)	1,04 (0,98 - 1,11)
Menopausale Symptome	0,78 (0,75 - 0,82)	0,78 (0,75 - 0,82)	0,78 (0,74 - 0,82)
Schlafstörungen	1,02 (0,97 - 1,07)	1,02 (0,97 - 1,07)	1,02 (0,97 - 1,07)
Somatisierung	1,00 (0,96 - 1,04)	0,99 (0,95 - 1,04)	0,99 (0,95 - 1,04)
Neurasthenie	1,01 (0,91 - 1,11)	1,01 (0,91 - 1,12)	1,01 (0,91 - 1,12)
Weibliche geschlechtsspezifische Karzinome	0,94 (0,88 - 0,997)	0,95 (0,89 - 1,02)	0,98 (0,91 - 1,05)

Die regelmäßige Verschreibung der Estrogene, Gestagene, Kombinationstherapien und lokalen Applikation war in den untersuchten Verschreibungszeiträumen nicht signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert. Die gelegentliche Verschreibung von Estrogenen, Gestagenen und Kombinationspräparaten war bei Veränderung des Verschreibungszeitraums nicht signifikant. Die gelegentliche Verschreibung von lokalen Präparaten war mit einem konstanten Odds Ratio von 0,94 (KI 0,89 – 0,98 (zwölf und 16 Quartale) bzw. KI 0,89 – 0,99 (20 Quartale), Tabelle 19) in den Analysen mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert. Ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression, Diabetes, Polypharmazie und SSRI waren signifikant mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert. Hypertonie und Benzodiazepine zeigten keine Assoziation zum Risiko für eine Demenz, ebenso Schlafstörungen, Somatisierung und Neurasthenie. Menopausale Symptome blieben bei den veränderten Verschreibungszeiträumen signifikant assoziiert mit dem verringerten Auftreten einer Demenz und der moderate Effekt unterlag kaum Schwankungen (OR 0,78 (KI 0,75 - 0,82) bei zwölf und 16 Quartalen, OR 0,78 (KI 0,74 – 0,82) bei 20 Quartalen, Tabelle 19). Die weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome zeigten, bis auf die Auswertung mit zwölf Quartalen Verschreibungszeit (OR 0,94 (KI 0,88 - 0,997), Tabelle 19), kein signifikant verändertes Risiko für eine Demenz. Zusammengefasst beeinflusste die Veränderung des regelmäßigen Verschreibungszeitraums die Ergebnisse nur wenig: Die Odds Ratios und Konfidenzintervalle der Exposition Hormontherapie im Klimakterium zeigten sich weitgehend als robust.

4.1.4. Vergleich Ausschluss weiblicher Karzinome und weibliche Karzinome als Kovariate

In einer Subanalyse wurde der Einfluss der Patienten mit geschlechtsspezifischen Karzinomen beleuchtet. Im Laufe ihrer Beobachtungszeit erhielten 27.003 Frauen (9,6 %) eine entsprechende Diagnose (siehe Kapitel 3.4.2.1) in mindestens zwei Quartalen. Die Ergebnisse der Berechnungen unter Ausschluss dieser Frauen (Analysenpopulation nach Matching 96.310 Frauen) finden sich in Tabelle 20 und sie sind vergleichend mit den Odds Ratios unter Einbeziehung der Karzinome als Kovariate (Hauptanalyse, siehe auch Kapitel 4.1.1) aufgelistet. Die regelmäßige Verschreibung war definiert als mindestens acht Quartale, die Lag-time betrug zwei Jahre.

Tabelle 20 Analyse zur Hormontherapie im Klimakterium mit dem Outcome Demenz - Subanalyse unter Ausschluss geschlechtsspezifischer Karzinome im Vergleich zur Hauptanalyse mit geschlechtsspezifischen Karzinomen als Kovariate; regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall	
	Ausschluss der geschlechtsspezifischen Karzinome N = 96.310	Geschlechtsspezifische Karzinome als Kovariate N = 99.975
Estrogene gelegentlich	1,09 (0,99 – 1,20)	1,01 (0,92 – 1,10)
Estrogene regelmäßig	0,98 (0,85 – 1,11)	0,91 (0,80 – 1,03)
Gestagene gelegentlich	0,83 (0,63 – 1,08)	0,98 (0,76 – 1,24)
Gestagene regelmäßig	1,18 (0,64 – 2,18)	0,89 (0,47 – 1,66)
Kombination gelegentlich	1,01 (0,90 – 1,14)	0,93 (0,83 – 1,04)
Kombination regelmäßig	1,14 (0,998 – 1,30)	1,08 (0,96 – 1,23)
Lokale Applikation gelegentlich	0,93 (0,89 – 0,98)	0,93 (0,89 – 0,97)
Lokale Applikation regelmäßig	1,03 (0,91 – 1,15)	1,00 (0,90 – 1,12)
Polypharmazie	1,13 (1,09 – 1,18)	1,13 (1,08 - 1,18)
Benzodiazepine	1,04 (1,004 – 1,09)	1,02 (0,98 - 1,06)
SSRI	1,30 (1,22 – 1,38)	1,32 (1,24 - 1,39)
Ischämische Herzerkrankungen	1,10 (1,06 – 1,14)	1,10 (1,07 - 1,14)
Schlaganfall	1,60 (1,52 – 1,69)	1,63 (1,55 - 1,72)
Depression	1,44 (1,39 – 1,50)	1,46 (1,40 - 1,51)
Diabetes	1,27 (1,23 – 1,32)	1,30 (1,26 - 1,34)
Hypertonie	1,05 (0,997 – 1,11)	1,01 (0,96 - 1,06)
Menopausale Symptome	0,72 (0,69 – 0,75)	0,79 (0,75 - 0,82)
Schlafstörungen	1,01 (0,96 – 1,06)	1,02 (0,97 - 1,06)
Somatisierung	0,94 (0,90 – 0,98)	1,01 (0,97 - 1,05)
Neurasthenie	0,99 (0,90 – 1,10)	1,02 (0,93 - 1,13)
Weibliche geschlechtsspezifische Karzinome	-	0,92 (0,87 - 0,98)

Die gelegentliche und regelmäßige Verschreibung der Estrogene, Gestagene, Kombinations- und lokalen Präparate wurden durch den Ausschluss der Patienten mit geschlechtsspezifischen Karzinomen nur wenig beeinflusst und die statistische Signifikanz veränderte sich nicht. Der Wert der regelmäßigen Verschreibung der Gestagene veränderte sich am stärksten, mit einem Odds Ratio von 1,18 (KI 0,64 – 2,18, Tabelle 20) bei Ausschluss und von 0,89 (KI 0,47 – 1,66, Tabelle 20) bei Einbeziehung als Kovariate, das Konfidenzintervall war jedoch bei beiden Analysen groß und die Ergebnisse waren nicht signifikant. Die Kovariaten veränderten sich durch den Ausschluss der Patienten mit geschlechtsspezifischen Karzinomen nur geringfügig und die statistische Signifikanz der Ergebnisse blieb fast unverändert: Ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression, Diabetes, Polypharmazie und SSRI zeigten eine signifikante Assoziation zu einem erhöhten Demenzrisiko. Hypertonie, Schlafstörungen und Neurasthenie waren nicht signifikant, die menopausalen Symptome waren signifikant mit dem verringerten Auftreten einer Demenz assoziiert. Die statistische Signifikanz der Somatisierung und Benzodiazepine schwankte leicht. Die Veränderungen in der Population durch Ein- bzw. Ausschluss der Patienten mit geschlechtsspezifischen Karzinomen zeigten nur geringe Auswirkungen auf die Odds Ratios der Exposition und die Ergebnisse waren gegen die betrachteten Veränderungen weitgehend robust.

4.2. Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom

Zur Untersuchung des Einflusses der hormonbeeinflussenden Therapie zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms auf die Demenzzustellung wurden die Daten der im Basisjahr zum Matching zur Verfügung stehenden 205.361 Männer ausgewertet. Die angegebenen Zahlen entsprachen der Anzahl an Männern, die im Laufe ihrer Beobachtungszeit die entsprechende Diagnose oder das entsprechende Arzneimittel erhielten; die Prozentangaben entsprachen dem Anteil der 205.361 Männer aus dem Basisjahr. Es wurden 86.750 Männer (42,2 %) ermittelt, die im Laufe ihrer Beobachtungszeit in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für ein benignes Prostatasyndrom (ICD-10-Code N40) erhielten. Ein Medikament zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (siehe Kapitel 3.4.3) nahmen 54.767 Männer aus dem Datensatz (26,7 %) in mindestens einem Quartal. Dabei wurden 11.028 Personen die untersuchte hormonbeeinflussende Therapie der 5 α -Reduktaseinhibitoren (5,4 %) verschrieben, 52.753 Personen erhielten die Therapieoption der α 1-Adrenozeptorantagonisten (25,7 %).

4.2.1. Analyse der Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren

In die Hauptanalyse wurden anhand des Matchings bei einer Lag-time von zwei Jahren 68.675 Männer der im Basisjahr zur Verfügung stehenden Personen einbezogen. Die regelmäßige Verschreibung war definiert als mindestens acht Quartale und die ermittelten Odds Ratios sind in Tabelle 21 aufgelistet.

Tabelle 21 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz – N = 68.675, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall
5 α -Reduktaseinhibitoren gelegentlich	0,97 (0,86 - 1,09)
5 α -Reduktaseinhibitoren regelmäßig	0,99 (0,84 - 1,17)
α 1-Adrenozeptorantagonisten gelegentlich	1,07 (1,001 - 1,13)
α 1-Adrenozeptorantagonisten regelmäßig	1,02 (0,95 - 1,09)
Polypharmazie	1,20 (1,15 - 1,26)
Ischämische Herzerkrankungen	1,04 (0,995 - 1,08)
Schlaganfall	1,84 (1,74 - 1,94)
Depression	1,71 (1,62 - 1,80)
Diabetes	1,20 (1,15 - 1,24)
Hypertonie	0,96 (0,91 - 1,02)
BPS	0,92 (0,88 - 0,96)
Männliche geschlechtsspezifische Karzinome	0,96 (0,89 - 1,02)

Weder die regelmäßige noch die gelegentliche Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren waren signifikant mit dem Risiko für eine Demenz assoziiert. Die als Kovariate eingeführten α 1-Adrenozeptorantagonisten zeigten bei der regelmäßigen Verschreibung keinen Einfluss, bei einer gelegentlichen Verschreibung war der Effekt knapp signifikant assoziiert (OR 1,07 (KI 1,001 – 1,13), Tabelle 21). Die Risikofaktoren Schlaganfall (OR 1,84 (KI 1,74 - 1,94), Tabelle 21), Depression (OR 1,71 (KI 1,62 - 1,80), Tabelle 21) und Diabetes (OR 1,20 (KI 1,15 - 1,24), Tabelle 21) waren signifikant mit einem moderat erhöhten Demenzrisiko assoziiert, ebenso die Polypharmazie (OR 1,20 (KI 1,15 - 1,26), Tabelle 21). Die Kovariate ischämische Herzerkrankungen war knapp nicht signifikant, auch Hypertonie und männliche geschlechtsspezifische Karzinome ergaben keine signifikanten Ergebnisse. Die Kovariate BPS war signifikant mit einem leicht verringerten Risiko für eine Demenzdiagnose assoziiert (OR 0,92 (KI 0,88 - 0,96), Tabelle 21).

4.2.2. Vergleich verschiedener Lag-times

In Tabelle 22 finden sich die Ergebnisse der Auswertungen zur hormonbeeinflussenden Therapie beim benignen Prostatasyndrom mit Verwendung verschiedener Lag-times sowie ohne Lag-time (Analysenpopulationen nach Matching zwischen 52.430 und 78.935 Männern). Der als regelmäßig beschriebene Verschreibungszeitraum war definiert als mindestens acht Quartale.

Tabelle 22 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Lag-times von 0, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Hauptanalyse mit Lag-time von 2 Jahren, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall					
	Lag-time 0 Jahre N = 78.935	Lag-time 1 Jahr N = 73.925	Lag-time 2 Jahre N = 68.675	Lag-time 3 Jahre N = 63.280	Lag-time 4 Jahre N = 57.970	Lag-time 5 Jahre N = 52.430
5 α -Reduktase- inhibitoren gelegentlich	0,99 (0,90 - 1,09)	0,97 (0,87 - 1,08)	0,97 (0,86 - 1,09)	1,00 (0,89 - 1,14)	0,94 (0,82 - 1,08)	0,90 (0,77 - 1,06)
5 α -Reduktase- inhibitoren regelmäßig	0,86 (0,75 - 0,99)	0,97 (0,83 - 1,12)	0,99 (0,84 - 1,17)	1,01 (0,84 - 1,21)	1,04 (0,85 - 1,27)	0,88 (0,69 - 1,13)
α 1-Adrenozeptor- antagonisten gelegentlich	1,15 (1,09 - 1,22)	1,08 (1,02 - 1,14)	1,07 (1,001-1,13)	1,06 (0,995-1,14)	1,10 (1,03 - 1,18)	1,13 (1,05 - 1,22)
α 1-Adrenozeptor- antagonisten regelmäßig	1,03 (0,97 - 1,10)	1,03 (0,97 - 1,10)	1,02 (0,95 - 1,09)	1,03 (0,95 - 1,11)	1,06 (0,98 - 1,15)	1,07 (0,98 - 1,17)

Polypharmazie	1,34 (1,27 - 1,40)	1,22 (1,16 - 1,28)	1,20 (1,15 - 1,26)	1,18 (1,13 - 1,24)	1,15 (1,09 - 1,21)	1,18 (1,12 - 1,24)
Ischämische Herz- erkrankungen	1,02 (0,98 - 1,06)	1,02 (0,98 - 1,06)	1,04 (0,995-1,08)	1,04 (0,996-1,09)	1,05 (1,01 - 1,10)	1,04 (0,99 - 1,09)
Schlaganfall	2,16 (2,06 - 2,26)	1,92 (1,83 - 2,02)	1,84 (1,74 - 1,94)	1,82 (1,72 - 1,93)	1,77 (1,66 - 1,88)	1,74 (1,62 - 1,87)
Depression	1,90 (1,81 - 1,98)	1,79 (1,71 - 1,88)	1,71 (1,62 - 1,80)	1,67 (1,58 - 1,76)	1,60 (1,51 - 1,70)	1,53 (1,44 - 1,63)
Diabetes	1,18 (1,13 - 1,22)	1,20 (1,16 - 1,25)	1,20 (1,15 - 1,24)	1,24 (1,18 - 1,29)	1,23 (1,17 - 1,28)	1,26 (1,20 - 1,32)
Hypertonie	0,94 (0,89-0,995)	0,95 (0,90 - 1,01)	0,96 (0,91 - 1,02)	0,97 (0,91 - 1,02)	0,97 (0,92 - 1,03)	1,00 (0,94 - 1,06)
BPS	0,93 (0,89 - 0,97)	0,93 (0,89 - 0,97)	0,92 (0,88 - 0,96)	0,91 (0,87 - 0,95)	0,91 (0,87 - 0,95)	0,88 (0,84 - 0,92)
Männliche geschlechts- spezifische Karzinome	0,90 (0,84 - 0,95)	0,90 (0,85 - 0,96)	0,96 (0,89 - 1,02)	0,95 (0,89 - 1,02)	0,93 (0,86 - 1,01)	0,95 (0,87 - 1,03)

Die regelmäßige Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren zeigte bis auf die Auswertung ohne Lag-time (OR 0,86 (KI 0,75 - 0,99), Tabelle 22) kein signifikant verändertes Demenzrisiko. Die gelegentliche Verschreibung war bei keiner Lag-time signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert. Eine regelmäßige Verschreibung von α 1-Adrenozeptorantagonisten war über alle Lag-times nicht signifikant. Die gelegentliche Verschreibung war, außer bei einer Lag-time von drei Jahren, signifikant mit einem leicht erhöhten Demenzrisiko assoziiert. Die Kovariate BPS zeigte konstant über alle Lag-times eine signifikante Assoziation mit einem leicht verringerten Demenzrisiko (Werte zwischen OR 0,88 (KI 0,84 – 0,92) bei fünf Jahren Lag-time (kleinstes OR) und OR 0,93 (KI 0,89 – 0,97) ohne Lag-time und mit einem Jahr Lag-time (größtes OR), Tabelle 22). Polypharmazie, Schlaganfall, Depression und Diabetes waren immer signifikant mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert. Ischämische Herzerkrankungen hatten nur bei einer Lag-time von vier Jahren einen signifikanten geringfügigen Effekt. Hypertonie war, bis auf die Auswertung ohne Lag-time, nicht mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert. Männliche geschlechtsspezifische Karzinome unterlagen leichten Schwankungen und die Ergebnisse zeigten über die verschiedenen Lag-times keine konstante statistische Signifikanz. Die Veränderung der Lag-time hat die Ergebnisse zur Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom insgesamt nur wenig verändert und die Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren, des Haupteinflussfaktors, war bei Auswertungen mit Lag-times nicht signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert.

4.2.3. Vergleich verschiedener regelmäßiger Verschreibungszeiträume

In Tabelle 23 finden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der hormonbeeinflussenden Therapie des benignen Prostatasyndroms bei Veränderung der regelmäßigen Verschreibungszeiträume der Medikationen auf zwölf, 16 und 20 Quartale, wobei diese Quartale nicht aufeinanderfolgend sein mussten. Die Analysen wurden durchgeführt mit einer Lag-time von zwei Jahren (Analysenpopulationen nach Matching zwischen 49.950 und 62.185 Männern). Die Anzahl der Quartale der gelegentlichen Verschreibung war entsprechend geringer als die der regelmäßigen Verschreibung: Bei einer regelmäßigen Verschreibung von zwölf oder mehr Quartalen ergab gelegentlich maximal elf Quartale; bei der regelmäßigen Verschreibung von 16 oder mehr Quartalen war gelegentlich maximal 15 Quartale; bei der regelmäßigen Verschreibung von 20 oder mehr Quartalen war gelegentlich maximal 19 Quartale.

Tabelle 23 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Verschreibungszeiträume von 12, 16 und 20 Quartalen (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall		
	Regelmäßig ≥ 12 Quartale N = 62.185	Regelmäßig ≥ 16 Quartale N = 55.955	Regelmäßig ≥ 20 Quartale N = 49.950
5α-Reduktaseinhibitoren gelegentlich	0,97 (0,87 - 1,09)	0,96 (0,86 - 1,07)	0,97 (0,87 - 1,09)
5α-Reduktaseinhibitoren regelmäßig	1,00 (0,82 - 1,23)	0,98 (0,75 - 1,28)	1,01 (0,72 - 1,44)
α1-Adrenozeptorantagonisten gelegentlich	1,08 (1,02 - 1,15)	1,09 (1,02 - 1,16)	1,08 (1,01 - 1,15)
α1-Adrenozeptorantagonisten regelmäßig	0,99 (0,91 - 1,07)	0,98 (0,89 - 1,08)	0,92 (0,82 - 1,03)
Polypharmazie	1,22 (1,16 - 1,29)	1,24 (1,17 - 1,31)	1,24 (1,17 - 1,32)
Ischämische Herzerkrankungen	1,03 (0,99 - 1,08)	1,04 (0,99 - 1,09)	1,05 (0,997 - 1,10)
Schlaganfall	1,82 (1,72 - 1,93)	1,79 (1,69 - 1,90)	1,81 (1,70 - 1,93)
Depression	1,73 (1,64 - 1,82)	1,74 (1,65 - 1,84)	1,74 (1,64 - 1,84)
Diabetes	1,20 (1,15 - 1,25)	1,19 (1,14 - 1,24)	1,20 (1,15 - 1,26)
Hypertonie	0,98 (0,92 - 1,04)	1,00 (0,93 - 1,06)	1,00 (0,93 - 1,08)
BPS	0,91 (0,87 - 0,95)	0,90 (0,85 - 0,94)	0,89 (0,85 - 0,94)
Männliche geschlechts- spezifische Karzinome	0,96 (0,89 - 1,03)	0,96 (0,89 - 1,03)	0,95 (0,88 - 1,03)

Weder die gelegentliche noch die regelmäßige Verschreibung der 5 α -Reduktaseinhibitoren waren in den verschiedenen Verschreibungszeiträumen signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert. Die regelmäßige Verschreibung von α 1-Adrenozeptorantagonisten zeigte keine Assoziation zum Auftreten von Demenz, die gelegentliche Verschreibung von α 1-Adrenozeptorantagonisten war bei veränderter Verschreibungsdauer signifikant mit einem leicht erhöhten Demenzrisiko assoziiert (OR 1,08 (KI 1,02 - 1,15) bei zwölf Quartalen, OR 1,09 (KI 1,02 – 1,16) bei 16 Quartalen, OR 1,08 (KI 1,01 - 1,15) bei 20 Quartalen, Tabelle 23). Polypharmazie, Schlaganfall, Depression und Diabetes waren über alle Verschreibungszeiträume signifikant risikoerhöhend mit einer Demenzdiagnose assoziiert. Hypertonie, ischämische Herzerkrankungen und männliche geschlechtsspezifische Karzinome zeigten über alle Verschreibungszeiträume keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf das Demenzrisiko. Das BPS war bei veränderter Verschreibung der Exposition signifikant mit einem leicht verringerten Risiko für eine Demenzdiagnose assoziiert und zeigte konstante Effekte von OR 0,91 (KI 0,87 – 0,95 (Tabelle 23)) bei zwölf Quartalen, OR 0,90 (KI 0,85 - 0,94 (Tabelle 23)) bei 16 Quartalen und OR 0,89 (KI 0,85 – 0,94 (Tabelle 23)) bei 20 Quartalen. Die Assoziation zwischen der regelmäßigen Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren und der Demenzentwicklung wurde durch die Vergrößerung des Verschreibungszeitraums nicht verändert: Über alle Zeiträume waren die Odds Ratios nicht signifikant und schwankten kaum.

4.2.4. Vergleich Ausschluss männlicher Karzinome und männliche Karzinome als Kovariate

In einer Subanalyse wurden die geschlechtsspezifischen Karzinome und deren mögliche Beeinflussung durch Androgen-Suppression beleuchtet: Im Laufe ihrer Beobachtungszeit hatten 18.560 Männer (9,0 %) in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für männliche geschlechtsspezifische Karzinome (siehe Kapitel 3.4.3.1) und wurden ausgeschlossen. Es ergab sich nach dem Matching eine Analysenpopulation von 64.905 Männern. In Tabelle 24 sind die ermittelten Odds Ratios vergleichend mit den Ergebnissen aus der Analyse, in denen diese Karzinome als Kovariate einbezogen wurden (Hauptanalyse, siehe auch Kapitel 4.2.1), aufgelistet. Die regelmäßige Verschreibung war definiert als mindestens acht Quartale und die Lag-time betrug zwei Jahre.

Tabelle 24 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie beim BPS mit dem Outcome Demenz - Subanalyse unter Ausschluss geschlechtsspezifischer Karzinome im Vergleich zur Hauptanalyse mit geschlechtsspezifischen Karzinomen als Kovariate, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall	
	Ausschluss der geschlechtsspezifischen Karzinome N = 64.905	Geschlechtsspezifische Karzinome als Kovariate N = 68.675
5 α -Reduktaseinhibitoren gelegentlich	0,99 (0,88 – 1,12)	0,97 (0,86 – 1,09)
5 α -Reduktaseinhibitoren regelmäßig	0,98 (0,83 – 1,16)	0,99 (0,84 – 1,17)
α 1-Adrenozeptorantagonisten gelegentlich	1,03 (0,96 – 1,10)	1,07 (1,001 – 1,13)
α 1-Adrenozeptorantagonisten regelmäßig	1,00 (0,93 – 1,07)	1,02 (0,95 – 1,09)
Polypharmazie	1,18 (1,12 – 1,24)	1,20 (1,15 - 1,26)
Ischämische Herzerkrankungen	1,03 (0,98 – 1,07)	1,04 (0,995 - 1,08)
Schlaganfall	1,90 (1,79 – 2,01)	1,84 (1,74 - 1,94)
Depression	1,59 (1,51 – 1,67)	1,71 (1,62 - 1,80)
Diabetes	1,21 (1,16 – 1,26)	1,20 (1,15 - 1,24)
Hypertonie	0,94 (0,88 – 0,99)	0,96 (0,91 - 1,02)
BPS	0,90 (0,86 – 0,94)	0,92 (0,88 - 0,96)
Männliche geschlechtsspezifische Karzinome	-	0,96 (0,89 - 1,02)

Bei Ausschluss der Patienten mit männlichen geschlechtsspezifischen Karzinomen veränderten sich die gelegentliche und regelmäßige Exposition der 5 α -Reduktaseinhibitoren kaum (regelmäßige Verschreibung OR 0,98 (KI 0,83 – 1,16) bei Ausschluss vs. OR 0,99 (KI 0,84 - 1,17) mit Kovariate, Tabelle 24) und waren nicht signifikant mit Veränderungen des Demenzrisikos assoziiert. Der Einfluss der regelmäßigen Verschreibung der α 1-Adrenozeptorantagonisten war auch bei Ausschluss der Karzinome nicht signifikant mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert; die statistische Signifikanz der Ergebnisse der gelegentlichen Verschreibung war bei Ausschluss nicht mehr zu beobachten. Schlaganfall, Depression, Diabetes und Polypharmazie waren auch bei Ausschluss signifikant mit einer Risikoerhöhung für eine Demenzdiagnose assoziiert, ischämische Herzerkrankungen zeigten keinen Effekt. Hypertonie war bei Ausschluss der Patienten mit geschlechtsspezifischen Karzinomen mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert, in der anderen Analyse nicht signifikant. Das BPS zeigte in beiden Analysen eine Assoziation zu einem leicht verringerten Demenzrisiko. Insgesamt war kein deutlicher Einfluss der Patienten mit geschlechtsspezifischen Karzinomen auf das Outcome zu beobachten.

4.3. Therapie von Schilddrüsendysfunktionen

Zur Untersuchung des Einflusses der hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen auf die Demenzentstehung wurden die Daten der im Basisjahr zum Matching zur Verfügung stehenden 487.713 Personen ausgewertet und die Prozentangaben beziehen sich auf diese Anzahl. Im Laufe ihrer Beobachtungszeit erhielten 129.549 Personen (26,6 %) in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für eine Hypothyreose (ICD-10-Codes E00.-, E01.-, E02, E03.-, E04.-) und 42.131 Personen (8,6 %) erhielten im Laufe ihrer Beobachtungszeit in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für eine Hyperthyreose (ICD-10-Codes E05.-). In mindestens zwei Quartalen hatten 30.840 Personen (6,3 %) Diagnosen für Thyreoiditis oder andere Schilddrüsenerkrankungen (ICD-10-Codes E06.-, E07.-). Im Laufe ihrer Beobachtungszeit hatten 115.403 Personen aus dem Datensatz (23,7 %) mindestens eine Verschreibung für eine hormonbeeinflussende Therapie zur Behandlung der Schilddrüsendysfunktionen (siehe Kapitel 3.4.4). Dabei wurden die jeweiligen Expositionsgruppen wie folgt verschrieben, wobei mehrere Gruppen von einer Person angewendet werden können: Schilddrüsenhormone wurden 94.652 der Personen (19,4 %) in mindestens einem Quartal verschrieben, Thyreostatika wurden 23.594 Personen (4,8 %) in mindestens einem Quartal verschrieben und Iodide wurden 21.856 Personen (4,5 %) in mindestens einem Quartal verschrieben.

4.3.1. Analyse der Verschreibung von Schilddrüsenhormonen und Thyreostatika

Die Analysenpopulation nach Matching bei zwei Jahren Lag-time und einer regelmäßigen Verschreibung, definiert als mindestens acht Quartale, bestand aus 168.730 Patienten. Die Ergebnisse der entsprechenden Analyse sind in Tabelle 25 aufgelistet.

Tabelle 25 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz – N = 168.730, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall
Schilddrüsenhormone, gelegentlich	1,05 (0,99 – 1,13)
Schilddrüsenhormone, regelmäßig	0,94 (0,89 – 0,98)
Thyreostatika, gelegentlich	0,99 (0,91 – 1,07)
Thyreostatika, regelmäßig	1,12 (0,997 – 1,26)
Iodtherapie, gelegentlich	0,91 (0,82 – 1,000)
Iodtherapie, regelmäßig	0,97 (0,88 – 1,06)
Polypharmazie	1,17 (1,14 – 1,21)

Ischämische Herzerkrankungen	1,07 (1,04 – 1,09)
Schlaganfall	1,74 (1,68 – 1,81)
Depression	1,55 (1,51 – 1,60)
Diabetes	1,27 (1,24 – 1,30)
Hypertonie	0,98 (0,95 – 1,02)
Hypothyreose	0,90 (0,87 – 0,94)
Hyperthyreose	1,08 (1,02 – 1,13)
Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen	0,97 (0,92 – 1,03)

Die regelmäßige Verschreibung von Schilddrüsenhormonen war signifikant mit einem leicht verminderten Demenzrisiko assoziiert (OR 0,94 (KI 0,89 – 0,98), Tabelle 25). Der Effekt der regelmäßigen Verschreibung von Thyreostatika war knapp nicht signifikant. Die gelegentliche Verschreibung der Schilddrüsenhormone und der Thyreostatika sowie die gelegentliche und regelmäßige Verschreibung der Iodide waren nicht signifikant mit einem veränderten Demenzrisiko assoziiert. Die Kovariaten Polypharmazie (OR 1,17 (KI 1,14 – 1,21), Tabelle 25), ischämische Herzerkrankungen (OR 1,07 (KI 1,04 – 1,09), Tabelle 25), Schlaganfall (OR 1,74 (KI 1,68 - 1,81), Tabelle 25), Depression (OR 1,55 (KI 1,51 – 1,60), Tabelle 25) und Diabetes (OR 1,27 (KI 1,24 – 1,30), Tabelle 25) waren signifikant mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert, wobei die Stärke des Effekts unterschiedlich ausgeprägt war. Hypertonie sowie Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen hatten keinen signifikanten Einfluss. Eine Hypothyreose war bei einem Odds Ratio von 0,90 (KI 0,87 – 0,94 (Tabelle 25)) mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert, während die Hyperthyreose (OR 1,08 (KI 1,02 - 1,13), Tabelle 25) signifikant mit einem leichten Risikoanstieg für eine Demenzdiagnose assoziiert war.

4.3.2. Vergleich verschiedener Lag-times

In Tabelle 26 sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen ohne Lag-time sowie mit Verwendung verschiedener Lag-times aufgelistet (mit Analysenpopulationen nach Matching zwischen 131.385 und 190.360 Personen). Der als regelmäßig beschriebene Verschreibungszeitraum war definiert als mindestens acht Quartale.

Tabelle 26 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Lag-times von 0, 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren, regelmäßig = 8 Quartale (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Hauptanalyse mit Lag-time von 2 Jahren, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall					
	Lag-time 0 Jahre N = 190.360	Lag-time 1 Jahr N = 180.380	Lag-time 2 Jahre N = 168.730	Lag-time 3 Jahre N = 156.900	Lag-time 4 Jahre N = 144.475	Lag-time 5 Jahre N = 131.385
Schilddrüsenhormone gelegentlich	1,05 (0,99 – 1,12)	1,00 (0,94 – 1,06)	1,05 (0,99 – 1,13)	1,01 (0,94 – 1,08)	0,98 (0,91 – 1,05)	0,97 (0,90 – 1,05)
Schilddrüsenhormone regelmäßig	0,90 (0,86 – 0,95)	0,90 (0,86 – 0,94)	0,94 (0,89 – 0,98)	0,91 (0,87 – 0,96)	0,93 (0,88 – 0,98)	0,91 (0,86 – 0,97)
Thyreostatika gelegentlich	1,01 (0,94 – 1,08)	1,01 (0,94 – 1,09)	0,99 (0,91 – 1,07)	1,06 (0,97 – 1,15)	1,03 (0,94 – 1,13)	1,05 (0,95 – 1,16)
Thyreostatika regelmäßig	1,15 (1,04 – 1,27)	1,09 (0,98 – 1,22)	1,12 (0,997–1,26)	1,19 (1,05 – 1,34)	1,16 (1,01 – 1,33)	1,14 (0,98 – 1,33)
Iodtherapie gelegentlich	0,88 (0,80 – 0,97)	0,92 (0,83 – 1,01)	0,91 (0,82–1,000)	0,93 (0,84 – 1,04)	0,96 (0,86 – 1,07)	0,96 (0,86 – 1,07)
Iodtherapie regelmäßig	0,96 (0,88 – 1,04)	0,96 (0,88 – 1,04)	0,97 (0,88 – 1,06)	0,97 (0,88 – 1,06)	0,95 (0,86 – 1,05)	1,03 (0,93 – 1,14)
Polypharmazie	1,26 (1,22 – 1,30)	1,18 (1,15 – 1,22)	1,17 (1,14 – 1,21)	1,17 (1,14 – 1,21)	1,15 (1,11 – 1,18)	1,16 (1,12 – 1,20)
Ischämische Herzkrankungen	1,05 (1,03 – 1,08)	1,06 (1,04 – 1,09)	1,07 (1,04 – 1,09)	1,07 (1,04 – 1,10)	1,06 (1,03 – 1,09)	1,07 (1,04 – 1,10)
Schlaganfall	2,04 (1,97 – 2,10)	1,82 (1,75 – 1,88)	1,74 (1,68 – 1,81)	1,70 (1,63 – 1,77)	1,62 (1,55 – 1,70)	1,59 (1,51 – 1,66)
Depression	1,75 (1,71 – 1,80)	1,62 (1,57 – 1,66)	1,55 (1,51 – 1,60)	1,53 (1,48 – 1,58)	1,47 (1,43 – 1,52)	1,42 (1,37 – 1,47)
Diabetes	1,26 (1,23 – 1,30)	1,26 (1,23 – 1,29)	1,27 (1,24 – 1,30)	1,29 (1,25 – 1,32)	1,31 (1,27 – 1,34)	1,30 (1,27 – 1,34)
Hypertonie	0,97 (0,94 – 1,01)	0,98 (0,95 – 1,02)	0,98 (0,95 – 1,02)	1,00 (0,96 – 1,04)	1,01 (0,97 – 1,05)	1,04 (1,002–1,09)
Hypothyreose	0,91 (0,88 – 0,94)	0,92 (0,89 – 0,96)	0,90 (0,87 – 0,94)	0,91 (0,88 – 0,95)	0,91 (0,87 – 0,95)	0,92 (0,89 – 0,96)
Hyperthyreose	1,12 (1,06 – 1,17)	1,08 (1,02 – 1,13)	1,08 (1,02 – 1,13)	1,04 (0,98 – 1,09)	1,06 (1,000–1,12)	1,04 (0,98 – 1,11)
Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen	0,95 (0,90–1,002)	0,98 (0,93 – 1,04)	0,97 (0,92 – 1,03)	0,99 (0,93 – 1,06)	1,00 (0,94 – 1,07)	1,01 (0,94 – 1,08)

Die regelmäßige Verschreibung von Schilddrüsenhormonen war über alle Lag-times mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert und die Odds Ratios unterlagen nur geringfügigen Schwankungen. Die regelmäßige Verschreibung von Thyreostatika war zum Teil signifikant mit einem leicht erhöhten Risiko für eine Demenzdiagnose assoziiert, zeigte aber keine konstanten Effekte über die verschiedenen Lag-times. Die gelegentliche Verschreibung der Schilddrüsenhormone und die der Thyreostatika ergaben über alle Lag-times keine signifikanten Veränderungen im Hinblick auf das Demenzrisiko, ebenso die

regelmäßige Iodtherapie. Die gelegentliche Iodtherapie war bis auf die Analyse ohne Lag-time (OR 0,88 (KI 0,80 – 0,97), Tabelle 26) nicht signifikant mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert. Polypharmazie, ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression und Diabetes zeigten über alle Lag-times eine signifikante risikoe erhöhende Assoziation für eine Demenzdiagnose. Eine Hypertonie war ausschließlich in der Analyse mit fünf Jahren Lag-time knapp signifikant assoziiert (OR 1,04 (KI 1,002 - 1,09), Tabelle 26), bei anderen Lag-times war der Effekt nicht signifikant. Die Hypothyreose war über alle Lag-times signifikant mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert und die Odds Ratios schwankten kaum. Eine Hyperthyreose war in einigen Auswertungen signifikant mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert, der Effekt war jedoch nicht konsistent. Die Diagnose Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen zeigte über alle Lag-times keine signifikante Assoziation mit dem Auftreten einer Demenz. Zusammenge nommen beeinflusste die Veränderung der Lag-time die Ergebnisse nur geringfügig und die Effekte der hormonbeeinflussenden Therapie der Schilddrüse waren weitgehend konstant.

4.3.3. Vergleich verschiedener regelmäßiger Verschreibungszeiträume

In Tabelle 27 finden sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der hormonbeeinflussenden Therapie der Schilddrüsendysfunktionen mit Erweiterung der regelmäßigen Verschreibungszeiträume der Medikationen auf zwölf, 16 und 20 Quartale, wobei diese Quartale nicht aufeinanderfolgend sein mussten. Die Auswertungen wurden durchgeführt mit einer Lag-time von zwei Jahren (Analysenpopulation nach Matching zwischen 122.115 und 152.685 Personen). Die gelegentliche Verschreibung war jeweils definiert als weniger als die entsprechenden regelmäßigen Quartale: Bei einer regelmäßigen Verschreibung von zwölf oder mehr Quartalen entsprach gelegentlich maximal elf Quartalen; bei einer regelmäßigen Verschreibung von 16 oder mehr Quartalen entsprach gelegentlich maximal 15 Quartalen; bei einer regelmäßige Verschreibung von 20 oder mehr Quartalen entsprach gelegentlich maximal 19 Quartalen.

Tabelle 27 Analyse zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz - Vergleich verschiedener Verschreibungszeiträume von 12, 16 und 20 Quartalen (nicht notwendigerweise kontinuierlich), Lag-time 2 Jahre, N bezieht sich jeweils auf die gesamte Spalte

Effekt	OR mit 95 %-Konfidenzintervall		
	Regelmäßig ≥ 12 Quartale N = 152.685	Regelmäßig ≥ 16 Quartale N = 137.100	Regelmäßig ≥ 20 Quartale N = 122.115
Schilddrüsenhormone gelegentlich	1,03 (0,97 – 1,10)	1,00 (0,94 – 1,06)	0,99 (0,93 – 1,05)
Schilddrüsenhormone regelmäßig	0,94 (0,89 – 0,995)	0,93 (0,87 – 0,98)	0,93 (0,88 – 0,997)
Thyreostatika gelegentlich	1,04 (0,96 – 1,12)	1,05 (0,96 – 1,14)	1,06 (0,97 – 1,15)
Thyreostatika regelmäßig	1,15 (0,99 – 1,32)	1,17 (0,98 – 1,39)	1,28 (1,02 – 1,60)
Iodtherapie gelegentlich	0,89 (0,81 – 0,98)	0,93 (0,85 – 1,02)	0,90 (0,82 – 0,98)
Iodtherapie regelmäßig	0,96 (0,87 – 1,07)	0,93 (0,83 – 1,05)	1,01 (0,88 – 1,16)
Polypharmazie	1,19 (1,15 – 1,24)	1,21 (1,16 – 1,25)	1,21 (1,16 – 1,26)
Ischämische Herz- erkrankungen	1,07 (1,04 – 1,10)	1,07 (1,04 – 1,11)	1,08 (1,05 – 1,12)
Schlaganfall	1,73 (1,66 – 1,80)	1,71 (1,64 – 1,78)	1,72 (1,64 – 1,79)
Depression	1,55 (1,50 – 1,59)	1,55 (1,50 – 1,59)	1,55 (1,50 – 1,60)
Diabetes	1,28 (1,25 – 1,31)	1,29 (1,25 – 1,32)	1,30 (1,26 – 1,33)
Hypertonie	1,00 (0,96 – 1,04)	1,01 (0,97 – 1,06)	1,03 (0,98 – 1,08)
Hypothyreose	0,89 (0,86 – 0,93)	0,90 (0,87 – 0,94)	0,90 (0,86 – 0,94)
Hyperthyreose	1,07 (1,02 – 1,13)	1,07 (1,01 – 1,14)	1,08 (1,01 – 1,14)
Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen	0,98 (0,93 – 1,05)	0,99 (0,93 – 1,06)	1,00 (0,93 – 1,07)

Die regelmäßige Verschreibung von Schilddrüsenhormonen blieb bei Veränderungen des Verschreibungszeitraums signifikant mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert und die Odds Ratios veränderten sich kaum. Die regelmäßige Verschreibung von Thyreostatika zeigte bis auf die Auswertung mit 20 Quartalen Verschreibungszeit (OR 1,28 (KI 1,02 – 1,60), Tabelle 27) keinen signifikanten Effekt auf ein verändertes Demenzrisiko. Ein längerer Verschreibungszeitraum veränderte die Assoziation der gelegentlichen Verschreibung von Schilddrüsenhormonen und Thyreostatika nicht: Sie waren nicht signifikant, ebenso zeigte die regelmäßige Iodtherapie bei keiner Verschreibungszeit einen Einfluss auf das Auftreten einer Demenz. Die gelegentliche Iodtherapie war zum Teil mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert, ergab aber keinen konstanten Effekt. Polypharmazie, ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression und Diabetes waren bei veränderten Verschreibungszeiträumen signifikant mit einem erhöhten Risiko für eine Demenzdiagnose assoziiert. Die Hypertonie hatte keinen signifikanten Einfluss. Eine

Hypothyreose war auch bei längerer Verschreibung der Schilddrüsenmedikamente signifikant mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert und die Ergebnisse veränderten sich nur geringfügig. Eine Hyperthyreose war bei veränderter Verschreibung der Exposition signifikant mit einem leicht erhöhten Demenzrisiko assoziiert und die Odds Ratios schwankten kaum. Die Diagnose Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen war bei längerer Exposition nicht signifikant. Die Veränderung der regelmäßigen Verschreibungszeiträume hatte insgesamt nur einen geringen Einfluss auf die Analysen und die Ergebnisse zeigten sich weitgehend als robust.

5. Diskussion

Demenz ist ein neurodegeneratives Syndrom, dessen Prävalenz mit dem Alter stark ansteigt, und das sich aufgrund des weltweit stattfindenden demografischen Wandels zu einem globalen Problem für Gesundheitssysteme und Gesellschaften entwickelt (GBD 2016 Dementia Collaborators, 2019) (siehe Kapitel 1.1.1). Die Untersuchung von Risikofaktoren für Demenz ist ein wichtiger Bestandteil der Forschung, um die Prävalenz von Demenzerkrankungen und somit die globale Belastung zu senken (Wu et al., 2016). Hormonbeeinflussende Therapien, also die Einnahme von Hormonen oder Medikamenten, die auf die Hormonkonzentration im Blut wirken, werden vielfältig angewendet. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung des Einflusses der folgenden hormonbeeinflussenden Therapien auf die Demenzentstehung: weibliche Sexualhormone bei menopausalen Symptomen, 5 α -Reduktaseinhibitoren beim benignen Prostatasyndrom sowie Schilddrüsenhormone und Thyreostatika bei Schilddrüsendysfunktionen. Bei der Literatursuche wurde keine bisherige Studie dieser Art auf Basis deutscher Krankenkassendaten gefunden. Ausgewählt wurden hormonbeeinflussende Therapien, die weit verbreitet sind und bei denen existierende Studien Hinweise auf einen Einfluss auf die Kognition geben, dabei aber kontroverse Ergebnisse zeigen (siehe Kapitel 1.3.1.3, 1.3.2.3 und 1.3.3.3). In der vorliegenden Arbeit wurde ein Datensatz der AOK, der größten deutschen gesetzlichen Krankenversicherung, analysiert. Die Risikoveränderungen bei verschiedenen Verschreibungsmustern der hormonbeeinflussenden Therapien wurden mithilfe konditionaler logistischer Regression untersucht und für wichtige Kovariaten adjustiert. Die Ergebnisse der einzelnen Hormongruppen fügten sich in die bestehende Studienlage der einzelnen Bereiche ein. Einige Ergebnisse bestätigten bereits beobachtete Assoziationen aus anderen Ländern, andere zeigten neue Resultate: Die hormonbeeinflussenden Therapien der menopausalen Symptome und des benignen Prostatasyndroms waren in der vorliegenden Analyse nicht mit der Demenzentstehung assoziiert, während eine regelmäßige Verschreibung von Schilddrüsenhormonen eine leicht risikosenkende Assoziation zeigte. Die Ergebnisse ebenso wie die Stärken und Limitationen der Analyse werden im Folgenden diskutiert.

Der Datensatz enthielt longitudinal Daten aus den Jahren 2004 bis 2016 und bestand aus einer Fünf-Prozent-Stichprobe aller Versicherten der AOK, die im Jahr 2004 mindestens 50 Jahre alt waren. Die Auswahl dieser Altersstichprobe war aufgrund der mit

zunehmendem Alter stark ansteigenden Demenzprävalenz sinnvoll; Demenzerkrankungen im mittleren Alter sind selten (Doblhammer et al., 2012) und häufig genetisch bedingt (Bickel, 2017; Gasser und Maetzler, 2017). Der Frauenanteil war im Datensatz aufgrund der Altersstruktur ab 50 Jahren sowie der Verwendung von AOK-Daten - die AOK versichert etwa die Hälfte der Bevölkerung ab 80 Jahren (Doblhammer et al., 2015) - etwas höher als in der Gesamtbevölkerung Deutschlands: während der Frauenanteil im Datensatz (49,8 %) in der Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren noch mit dem in der Gesamtbevölkerung (50,0 %) übereinstimmte, lag dieser in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren im Datensatz bereits bei 61,9 % und in der Gesamtbevölkerung bei 54,9 % (Statistisches Bundesamt, 2012) (siehe Kapitel 4). Trotz dieser leichten Abweichungen sollten sich die Ergebnisse weitestgehend auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands übertragen lassen. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 10,6 Jahren, so dass longitudinale Auswertungen und Sensitivitätsanalysen mit Vergrößerungen von Lag-time und Verschreibungszeitraum möglich waren. Zur besseren Vergleichbarkeit und unter Berücksichtigung der langen Latenzzeit von Demenzerkrankungen wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse auf eine regelmäßige Verschreibung der untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien von mindestens acht Quartalen, die nicht aufeinanderfolgend sein mussten, sowie auf zwei Jahre Lag-time bezogen (siehe Kapitel 3.2).

Das Outcome der Analyse war eine inzidente Demenzerkrankung. Eine Person wurde als Demenzfall berücksichtigt, wenn sie nach einer ersten Demenzdiagnose in mindestens 75 Prozent der betrachteten Quartale weitere Demenzdiagnosen erhalten hatte (siehe Kapitel 3.4.1). Diese Definition und die Bedingung eines demenzfreien Zeitraums in 2004 ergaben einen Datensatz bestehend aus 487.713 Personen, von denen 82.316 Personen im Beobachtungszeitraum eine Demenzerkrankung entwickelten (siehe Kapitel 4). Im Datensatz waren zum Teil verschiedene Differentialdiagnosen für Demenz kodiert, jedoch waren diese Diagnosen longitudinal nicht konstant und die Daten ließen keinen zuverlässigen Rückschluss auf die vorliegende Demenzart zu: Es wurden unter anderem verschiedene Differentialdiagnosen für denselben Patienten gestellt und es fanden sich häufig unspezifische Demenzdiagnosen. Da aufgrund der Kodierung keine sichere Unterscheidung der einzelnen Demenzarten möglich war, erfolgte eine Betrachtung von allen Demenzarten gemeinsam. Aufgrund der schwierigen Diagnose (siehe Kapitel 1.1.3) und der Überlappung der Krankheitsbilder sind Differentialdiagnosen häufig nicht eindeutig und man findet zu

Beginn einer Demenzerkrankung oft unspezifische Diagnosen, so dass eine Zusammenfassung der Demenzerkrankungen für diese Analysen sinnvoll war. In anderen Studien, die aufgrund der Datengrundlage (z. B. Sekundärdaten aus anderen Ländern oder Primärdatenstudien) genauere Zuordnungen der Demenzdiagnosen treffen konnten, wurde der Fokus oft auf Alzheimer-Demenz gelegt. Alzheimer-Demenz stellt die häufigste Demenzform dar, wodurch die Ergebnisse verschiedener Studien mit unterschiedlichen Datengrundlagen meist gut verglichen werden können (Norton et al., 2014). Diese gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse zeigte sich zum Beispiel bei einer Analyse zu Antiepileptika und Demenz von finnischen Daten zu Alzheimer-Demenz und deutschen Daten zu allen Demenzformen (Taipale et al., 2018).

Die als potentielle Risikofaktoren untersuchten Expositionen der weiblichen Sexualhormone, der 5 α -Reduktaseinhibitoren und der Schilddrüsentherapeutika wurden anhand von eingelösten Verschreibungen analysiert. In der Hauptanalyse wurde eine Verschreibungsdauer von mindestens acht Quartalen verwendet, wodurch eine ausreichend große Versichertenzahl sowie eine realistische und regelmäßige Einnahme sichergestellt wurden. Dabei wurden regelmäßige Verschreibungen mit gelegentlichen Verschreibungen verglichen: In den Hauptanalysen entsprach regelmäßig mindestens acht Quartalen, in denen eine Verschreibung kodiert war, gelegentlich war definiert als Verschreibungen in weniger als acht Quartalen. Die Quartale mussten dabei nicht aufeinander folgend sein. Die Untersuchung von mehrfach eingelösten Verschreibungen diente der Erhöhung der Validität der Exposition, da mögliche Abweichungen durch fehlende Angaben zu Adhärenz oder Therapieschema in den Krankenkassendaten nicht adressiert werden konnten. Neben dem Vergleich von regelmäßiger und gelegentlicher Verschreibung wurden Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlich langen Verschreibungszeiträumen durchgeführt. Die Verlängerung der regelmäßigen Verschreibungszeit führte zu einem größeren notwendigen demenzfreien Zeitraum, weshalb sich die Analysenpopulation in den entsprechenden Sensitivitätsanalysen verkleinerte. Zur Untersuchung eines möglichen zeitlichen Zusammenhangs zwischen der Verschreibung der entsprechenden Expositionen und der Demenzentstehung wurden für die Lag-time ebenfalls Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Vergrößerung der Lag-time führte auch hier zu einem längeren notwendigen demenzfreien Zeitraum und dementsprechend kleinerer Analysenpopulation. Die Verringerung der Population war daher ein limitierender Faktor für die Ausweitung der Zeiträume in den Sensitivitätsanalysen.

In allen Analysen wurden die in der Beobachtungszeit ermittelten Kovariaten ischämische Herzerkrankungen, Diabetes, Hypertonie, Depression und Schlaganfall einbezogen, da es sich um bekannte Risikofaktoren für Demenz mit hoher Prävalenz in der betrachteten Bevölkerung handelt und eine Adjustierung für diese sinnvoll war (Barnes und Yaffe, 2011; Ritchie et al., 2013) (siehe Kapitel 1.1.5). Auch für die Polypharmazie wurde in allen Analysen korrigiert (siehe Kapitel 3.4.2.1). Trotz eines bekannten risikoerhöhenden Einflusses durch eine Hypertonie war dieser in den Analysen nicht zu beobachten: meist war kein signifikanter Einfluss zu ermitteln, zum Teil ergab sich ein risikosenkender Effekt. Eine mögliche Ursache dafür ist, dass die Diagnose im Datensatz in der Regel eine behandelte Hypertonie-Erkrankung beschreibt und man den Effekt der Behandlung mit beobachtet; der Blutdruck ist mithilfe entsprechender Medikation und guter Adhärenz meist sehr gut einstellbar und kontrollierbar (Lüllmann et al., 2016). Auch die ischämischen Herzerkrankungen zeigten in den Analysen nur eine leichte Assoziation zu einem erhöhten Demenzrisiko, welche nicht in allen Analysen statistische Signifikanz erreichte. Hier spielt die gute gesundheitliche Versorgung augenscheinlich ebenfalls eine starke Rolle und der risikoerhöhende Einfluss kann zurückgedrängt werden. Dies unterstreicht, dass eine konsequente Behandlung bestimmter Erkrankungen eine erwartete Risikoerhöhung mildern kann. Die Odds Ratios von Diabetes, Depression und Schlaganfall zeigten erwartete und signifikante Assoziationen zu einem erhöhten Demenzrisiko. Die Therapie von Diabetes (Brooks und Chakera, 2019; Kellett et al., 2018) und Depression (Bingham et al., 2019; Mitchell und Harvey, 2014) ist in der Regel schwieriger einzustellen und so ist eine Assoziation zur Risikoerhöhung auch bei behandelten Erkrankungen zu beobachten. Bei einem diagnostizierten Schlaganfall hat das risikoerhöhende Ereignis bereits stattgefunden und führt an sich zu einer Belastung mit hohem Potential zur Einschränkung des Patienten (Redon et al., 2011; Shaheen et al., 2018). Eine Behandlung kann Folgeereignisse verhindern, da ein Schlaganfall ein erhöhtes Risiko für einen erneuten Schlaganfall darstellt (Moersch-Rasmussen et al., 2016), die Risikoerhöhung durch das Ereignis per se lässt sich aber nicht aufheben. Die Polypharmazie, definiert als mindestens fünf Arzneimittel neben der jeweiligen hormonbeeinflussenden Therapie, zeigte in den Analysen eine Assoziation zu einem leicht erhöhten Demenzrisiko. Dies bestätigte andere Untersuchungen, die bereits einen Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Demenz beobachtet haben (Clague et al., 2017; Leelakanok und D'Cunha, 2019; Mueller et al., 2018). So waren die ermittelten Odds Ratios für die bekannten Risikofaktoren erwartet bzw. nachvollziehbar. Die Analysen

der drei hormonbeeinflussenden Therapien wurden mit unterschiedlichen Populationen aus dem Datensatz durchgeführt: Das Patientenkollektiv der Schilddrüsentherapeutika untersuchte alle zum Matching zur Verfügung stehenden Personen (siehe Kapitel 4), die Analysen zur Hormontherapie im Klimakterium hatten die 282.352 Frauen als Grundlage, bei der hormonbeeinflussenden Therapie beim benignen Prostatasyndrom waren es die Daten der 205.361 Männer. Trotz unterschiedlich zusammengesetzter und verschieden großer Populationen in den Analysen waren die ermittelten Odds Ratios der genannten Kovariaten vergleichbar. Die Odds Ratios für Hypertonie zeigten keinen relevanten Effekt, sie waren in allen Analysen sehr dicht an der eins und nur selten wurde eine statistische Signifikanz erreicht. Die ischämischen Herzerkrankungen waren immer leicht risikoerhöhend, wobei die Odds Ratios beim kleinsten Patientenkollektiv der hormonbeeinflussenden Therapie beim benignen Prostatasyndrom meist keine statistische Signifikanz erreichten. Bei der Kovariate Schlaganfall waren in allen Analysen deutlich signifikante risikoerhöhende Assoziationen zu beobachten, ebenso bei Depression. Auch die Odds Ratios für Diabetes waren immer signifikant risikoerhöhend, wenn auch weniger groß als die bei Schlaganfall oder Depression. Die Polypharmazie war immer signifikant risikoerhöhend, allerdings mit kleineren Effekten als Diabetes. Die Ähnlichkeit der Odds Ratios der Kovariaten in den verschiedenen Analysen unterstreicht die Validität der durchgeführten Analysen und zeigt, dass die Größe und Zusammensetzung der jeweiligen Patientenkollektive sowie die untersuchten Faktoren die Assoziationen dieser Kovariaten nicht wesentlich beeinflusst haben.

5.1. Hormontherapie im Klimakterium

Zur Untersuchung des Einflusses einer Hormontherapie im Klimakterium auf das Demenzrisiko wurden die Daten von 282.352 Frauen aus dem Datensatz analysiert. Im Laufe ihrer Beobachtungszeit erhielten 34,7 % der 282.352 Frauen in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für menopausale Symptome (siehe Kapitel 3.4.2.1) und 28,7 % erhielten mindestens eine Verschreibung für weibliche Sexualhormone. Die verschriebenen weiblichen Sexualhormone wurden unterteilt in Estrogene, Gestagene, Kombinationstherapien aus Estrogenen und Gestagenen sowie lokale Applikationen von Estrogenen und Gestagenen (siehe Kapitel 3.4.2). Diese Einteilung wurde vorgenommen, da eine Gabe von Estrogenen zusammen mit einem Gestagen bei Frauen mit Uterus üblich ist, um das Endometrium zu schützen (siehe Kapitel 1.3.1.2). Bei Personen mit einer Hysterektomie reicht dagegen eine alleinige Estrogen-Gabe aus, daher finden verschiedene Hormonpräparate in der Therapie Anwendung. Dabei wurden Estrogene mit 6,4 % und Kombinationspräparate mit 6,5 % etwa gleich häufig, Gestagenpräparate mit 1,2 % deutlich seltener verschrieben. Lokal applizierte Präparate, hier definiert als eine vaginale, uterine oder topische Anwendung, wurden am häufigsten verschrieben: Im Laufe der Beobachtungszeit hatten 22,1 % der Frauen mindestens eine entsprechende Verschreibung. Beschwerden im Klimakterium werden demnach vermehrt lokal behandelt. Diese Beschwerden werden zum Teil auch ohne Bezug zur hormonellen Umstellung kodiert, daher wurden die Diagnosen Schlafstörungen, Somatisierung und Neurasthenie als Kovariaten in die Auswertung einbezogen. Eine Schlafstörung trat bei 18,5 % der Frauen auf und 24,1 % der Frauen hatten eine diagnostizierte Somatisierung. Eine Diagnose für eine Neurasthenie trat nur bei 3,7 % der Frauen auf. In diesem Zusammenhang wurden ebenso pharmakologische Therapien betrachtet, die anstelle von Hormonen zur Behandlung der im Klimakterium auftretenden Symptome angewendet werden können. Dazu gehören die Benzodiazepine zur Behandlung von Schlafstörungen, die 33,1 % der 282.352 Frauen im Datensatz in mindestens einem Quartal im Laufe der Beobachtungszeit verschrieben bekommen haben. Eine Verschreibung von SSRI lag bei 13,8 % der Frauen in mindestens einem Quartal vor. SSRI können bei den im Klimakterium auftretenden depressiven Verstimmungen eingesetzt werden. Die Hauptanalyse (siehe Kapitel 4.1.1) wurde durchgeführt mit einer Lag-time von zwei Jahren und einer regelmäßigen Verschreibung von acht Quartalen, wobei diese Quartale nicht aufeinanderfolgend sein mussten (siehe

Kapitel 3.2 und 3.3). In dieser Hauptanalyse ergaben weder die gelegentliche noch die regelmäßige Verschreibung der Estrogene, Gestagene und Kombinationspräparate eine signifikante Assoziation zum Demenzrisiko. Die gelegentliche Anwendung der lokalen Therapien zeigte eine Assoziation zu einem leicht verringerten Demenzrisiko, welche bei der regelmäßigen Anwendung nicht zu beobachten war.

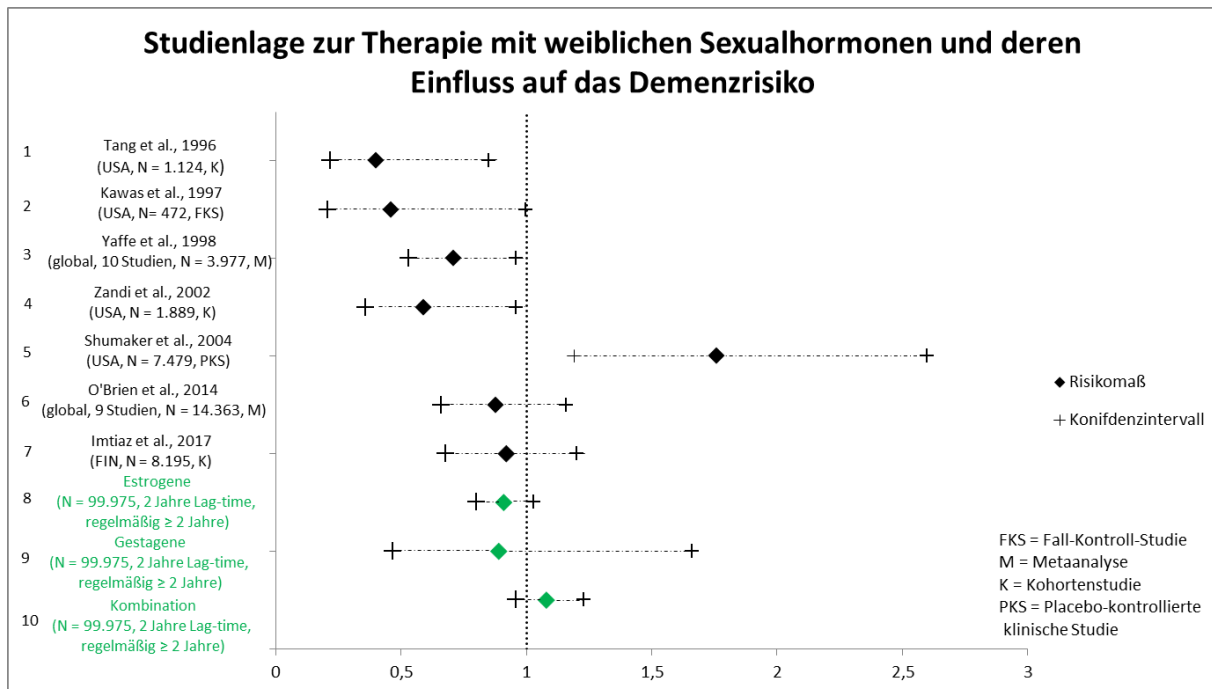


Abbildung 18 Ergebnisse zur Hormontherapie im Klimakterium (Estrogene, Gestagene, Kombinationspräparate) mit dem Outcome Demenz im Vergleich zur Studienlage (Studienauswahl = Literaturrecherche in MEDLINE und PubMed mit den Begriffen „hormone“ OR „hormone therapy“ AND „dementia“, englische oder deutsche Publikation, Studienpopulation mindestens 1000 Personen (Ausnahme Kawas et al. (Studie 2) durch langen Beobachtungszeitraum)), 2 Jahre Lag-time, regelmäßige Verschreibung ≥ 8 Quartale

Die Abbildung 18 zeigt die ermittelten Ergebnisse zur Hormontherapie im Klimakterium im Vergleich zur Studienlage, die in Kapitel 1.3.1.3 beschrieben wurde. In die Abbildung einbezogen wurden Studien, die eine Stichprobengröße von mindestens 1000 Personen hatten und das Outcome Demenz untersuchten. Dargestellt sind die Ergebnisse der Hauptanalyse für die regelmäßige Verschreibung der systemischen Therapien mit Estrogenen, Gestagenen und Kombinationspräparaten als die drei unteren Odds Ratios in der Grafik (Studie 8, 9 und 10). Auf die Darstellung der lokalen Therapeutika wurde in der Abbildung verzichtet, da die anderen Studien vor allem orale und damit systemische Medikamentengruppen (meist Estrogene, siehe Kapitel 1.3.1.3) untersucht haben. Alle drei Hormongruppen waren nicht signifikant. Die Odds Ratios der Estrogene (OR 0,91 (KI 0,80 - 1,03), Tabelle 17) und der Gestagene (OR 0,89 (KI 0,77 - 1,03), Tabelle 17) stimmten in etwa mit den Studien von O'Brien et al. und Imtiaz et al. überein, da sie einen

nicht signifikanten Wert unter eins ergaben. Die Kombinationstherapie mit einem OR von 1,08 (KI 0,96 – 1,23, Tabelle 17) zeigte im Gegensatz dazu einen nicht signifikanten Wert über eins. Das Konfidenzintervall der Gestagene war deutlich größer als das der anderen Hormongruppen, was damit zu erklären ist, dass erheblich weniger Personen Gestagenpräparate verschrieben bekamen und die kleinere Population das Konfidenzintervall vergrößerte. Die vorliegenden Ergebnisse konnten damit die neueren Studien (Imtiaz et al., 2017b; O'Brien et al., 2014) aus Abbildung 18 bestätigen, die keine signifikanten Assoziationen gesehen hatten. Die Ergebnisse anderer durchgeführter Studien, die risikosenkende Zusammenhänge zwischen der Hormontherapie mit weiblichen Sexualhormonen und dem Demenzvorkommen beobachtet hatten (Tang et al., 1996; Yaffe et al., 1998; Zandi et al., 2002), konnten nicht bestätigt werden; sie weisen im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung und den Studien von O'Brien et al. und Imtiaz et al. deutlich kleinere Fallzahlen auf. Ebenso ergaben die Analysen keinen Anhaltspunkt für eine Risikoerhöhung durch die Anwendung weiblicher Sexualhormone, wie sie in der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) (Shumaker et al., 2004) gesehen wurden.

Sensitivitätsanalysen ohne Lag-time und mit verschiedenen Lag-times von einem Jahr, drei, vier und fünf Jahren haben die Ergebnisse im Vergleich zur Hauptanalyse kaum verändert (siehe Kapitel 4.1.2). Die gelegentliche und die regelmäßige Verschreibung der Gestagene und der Kombinationspräparate zeigten unverändert keine Assoziationen zum Demenzrisiko, ebenso die gelegentliche Verschreibung der Estrogene. Die regelmäßige Verschreibung der Estrogene war bei der Auswertung ohne Lag-time mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert (OR 0,87 (KI 0,77 – 0,98), Tabelle 18), dies ließ sich aber in keiner anderen Analyse reproduzieren. Zudem ist aufgrund der langen Entstehungszeit von Demenzerkrankungen eine Analyse ohne jegliche Lag-time nur wenig aussagekräftig, da nicht auszuschließen ist, ob bereits bei Einnahme der untersuchten Exposition eine beginnende Demenz vorlag. Die regelmäßige Verschreibung der lokalen Präparate zeigte ebenfalls keine Assoziation, bei der gelegentlichen Verschreibung zeigten sich knapp risikosenkende Effekte, deren statistische Signifikanz über die verschiedenen Lag-times schwankte. Die Sensitivitätsanalysen zur Lag-time führten zu einer Veränderung im notwendigen demenzfreien Zeitraum und im zeitlichen Abstand zwischen der Einnahme der Hormontherapie und dem Auftreten einer Demenz (siehe Kapitel 3.2), es ließen sich jedoch

keine verzögerten Effekte durch den größeren Zeitraum zwischen Exposition und Outcome beobachten.

Die Veränderungen der regelmäßigen Verschreibungsdauer in Sensitivitätsanalysen mit zwölf, 16 und 20 Quartalen haben die Ergebnisse nur minimal beeinflusst, die Effekte der Expositionen blieben für die gelegentliche und regelmäßige Verschreibung im Vergleich zur Hauptanalyse unverändert (siehe Kapitel 4.1.3): Die gelegentliche und die regelmäßige Verschreibung der Estrogene, Gestagene und Kombinationspräparate zeigten keine Assoziation zur Demenzzinzidenz, ebenso die regelmäßige Verschreibung der lokalen Präparate, während die gelegentliche Verschreibung der lokalen Präparate mit einem leicht verringerten Demenzvorkommen assoziiert war (siehe Tabelle 19). Somit konnte auch bei längerer regelmäßiger Verschreibung der Hormone kein Effekt auf das Demenzrisiko beobachtet werden, weder positiv noch negativ. Die Ergebnisse anderer Studien, die einen Anstieg der Risikoreduktion bei länger andauernder Einnahme beobachtet haben (Tang et al., 1996; Zandi et al., 2002), ließen sich nicht bestätigen. Die Studien von Tang et al. (N = 1.124) und Zandi et al. (N = 1.889) waren jedoch relativ klein und die Datenerhebung zur Hormoneinnahme erfolgte über Fragebögen, so dass die Möglichkeit einer Verzerrung durch einen *recall bias* (fehlerbehaftete Erinnerung der Teilnehmer an Ereignisse und Expositionen (Blome und Augustin, 2015; Coughlin, 1990)) besteht. Die Odds Ratios der einzelnen Expositionen in den vorliegenden Analysen veränderten sich bis auf die regelmäßige Verschreibung der Gestagene kaum. Diese zeigten jedoch ebenso durchgehend nicht signifikante Werte und die Schwankungen der OR zwischen 0,36 und 1,13 sind vermutlich auf die Verkleinerung der Population durch dieses Kriterium zurückzuführen, da Gestagenpräparate wie bereits beschrieben ohnehin am wenigsten verschrieben werden. In anderen Studien konnten zum Teil längere Verschreibungszeiträume berücksichtigt werden. Aufgrund der Datengrundlage war in der vorliegenden Analyse die Betrachtung einer Verschreibung von mehr als 20 Quartalen nicht sinnvoll, zwischen den untersuchten Mindestverschreibungszeiträumen ließen sich jedoch keine relevanten Unterschiede feststellen und es ließ sich kein Einfluss einer längeren Verschreibungsdauer auf das Demenzrisiko beobachten.

Ein pharmakologischer Hintergrund der zum Teil auch in den Sensitivitätsanalysen beobachteten Assoziation der gelegentlichen Verschreibung lokal angewendeter Präparate zu einem leicht verringerten Demenzrisiko scheint unwahrscheinlich, da diese bei der

regelmäßigen Verschreibung in keiner Analyse zu beobachten war. In anderen Studien wurde zum Teil kein Einfluss zwischen einer lokalen Anwendung und dem Risiko für eine Alzheimer-Demenz gesehen (Savolainen-Peltonen et al., 2019), zum Teil war eine regelmäßige lokale Anwendung mit einer geringeren Mortalität durch vaskuläre und Alzheimer-Demenz assoziiert (Mikkola et al., 2017). Allerdings waren bei Mikkola et al. andere Hormontherapien bei Anwendung einer lokalen Therapie ausgeschlossen, so dass mit der ausschließlichen lokalen Anwendung womöglich eine andere Population abgebildet wurde als in der vorliegenden Analyse.

Zur Adressierung der diagnostizierten Beschwerden im Klimakterium, die mit weiblichen Sexualhormonen behandelt werden sollen, wurde die Kovariate der menopausalen Symptome in die Analysen miteinbezogen. Diese war in allen Analysen mit einem moderat verringerten Risiko einer Demenzerkrankung assoziiert (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19). Es scheint nicht plausibel, dass die menopausalen Symptome an sich einen risikoverändernden Einfluss auf eine Demenzerkrankung haben, da die auftretenden Hitzewallungen und Schlafstörungen eher zu einer Beeinträchtigung von Konzentration und Gedächtnis führen und die Symptome in der Regel zeitlich begrenzt sind (siehe Kapitel 1.3.1.1). Die Assoziation zum reduzierten Demenzrisiko wurde daher vermutlich durch einen anderen Einfluss ausgelöst, möglich ist zum Beispiel ein Healthy-User-Bias. Ein Healthy-User-Bias entsteht, wenn Patienten, die eine bestimmte Diagnose erhalten, gesünder sind bzw. einen anderen, gesünderen Lebensstil haben oder einschlagen als Personen ohne diese Diagnose (Brookhart et al., 2007; Majumdar et al., 2006; Simpson et al., 2006). Das erhöhte Gesundheitsbewusstsein bzw. der bessere Gesundheitszustand dieser Personen kann den weiteren Lebensverlauf und somit auch den Verlauf von Krankheiten beeinflussen. Zu beobachten ist demnach der positive Einfluss eines guten Gesundheitszustands, kein Effekt der Diagnose oder der zugrundeliegenden Beschwerden (hier die menopausalen Symptome) per se. Ein scheinbar schützender Einfluss kann auch entstehen, wenn die Personen durch Einflüsse unabhängig von einer Diagnose oder Medikation gesünder sind als andere und zum Beispiel nicht rauchen und aktiver sind (Kinjo et al., 2017). Risikosenkungen durch ein verändertes Bewusstsein können unter anderem durch vom Arzt empfohlene Verhaltensmaßnahmen entstehen, welche zu mehr Bewegung und gesünderer Ernährung veranlassen. Möglich sind ebenso regelmäßige Arztbesuche im Zusammenhang mit den auftretenden Symptomen, bei denen auch Blutdruck und Blutzucker überprüft werden und

so andere Erkrankungen – und für Demenz relevante Risikofaktoren - frühzeitig erkannt, konsequenter therapiert oder engermaschiger kontrolliert werden. Die Frauen mit menopausalen Symptomen, denen keine Hormontherapie verschrieben wurde, welche aber wiederum so beeinträchtigende Beschwerden haben, dass ein Arzt konsultiert wurde, könnten zur Linderung dieser Beschwerden gesundheitsfördernde Verhaltensmaßnahmen und nicht-verschreibungspflichtige Medikamente anwenden oder durch ein gesteigertes Gesundheitsbewusstsein Symptome anderer Erkrankungen früher erkennen. Aussagen dazu waren im Datensatz nicht hinterlegt und konnten daher nicht ausgewertet werden; weiterführende Untersuchungen in dieser Hinsicht sind wünschenswert. Die in den Analysen konstante Assoziation der Diagnose menopausale Symptome zu einer Risikosenkung unterstützt aber die Hypothese, dass gesundheitsfördernde Maßnahmen angewendet werden und damit ein Zusammenhang zwischen der Diagnose der menopausalen Symptome und einem Healthy-User-Bias bestehen könnte. Ein Healthy-User-Effekt wurde im Rahmen der Hormontherapie bereits an anderen Stellen diskutiert (Mirer et al., 2015): In der Versorgungsrealität kann es sein, dass Frauen, die eine Hormontherapie durchführen, per se gesünder sind sowie ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein und einen besseren sozioökonomischen Hintergrund haben. Es wurde festgestellt, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Hormontherapie mit höherem Bildungsgrad und jüngerem Alter steigt, was dazu führen kann, dass ein positiver Effekt überschätzt wurde (Henderson, 2006; Schweiger, 2000). Für das Alter wurde in der vorliegenden Analyse adjustiert, die nicht vorhandenen Angaben zu Faktoren zum sozialen und ökonomischen Lebensstil sind jedoch, wie oben beschrieben, eine mögliche Erklärung für den risikosenkenden Effekt der Diagnose menopausale Symptome. Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass das Bewusstsein für einen bestimmten Risikofaktor einen positiven Einfluss auf ein gesundheitliches Outcome haben kann (Alzaman et al., 2013). Zudem wurde das Vorhandensein von Beschwerden oder Risikofaktoren bereits mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Inanspruchnahme medizinischer Interventionen in Zusammenhang gebracht (Kinjo et al., 2017). Die Beschwerden der Patientinnen können dann die Bereitschaft erhöhen, lindernde und gesundheitsfördernde Maßnahmen durchzuführen. Die menopausalen Symptome als Diagnose wurden in anderen in der Literatur gefundenen Studien bisher nicht als Kovariate berücksichtigt. Die durchgeführten Analysen zeigen, dass diese Kovariate als Marker für einen Healthy-User-Bias bei der Untersuchung von Hormontherapien wertvoll sein kann.

Die eingeführten Kovariaten der Schlafstörungen, Somatisierung und Neurasthenie zur Adressierung einiger im Klimakterium auftretender Symptome zeigten keinen Einfluss; in den Sensitivitätsanalysen ließen sich keine konsistenten Assoziationen beobachten und es ist nicht von einem Einfluss auf die untersuchte Hormontherapie und ihre Assoziation zu Demenzerkrankungen auszugehen. Im Zusammenhang mit der Symptomatik der hormonellen Umstellung werden auch Pharmaka verordnet, die statt der ursächlichen Hormonsenkung die auftretenden Symptome behandeln. Der Anstieg der Psychopharmakaverschreibungen bei Frauen ab 50 Jahren beschreibt diesen Umstand (Huber, 2013). Daher wurden die SSRI zur Behandlung depressiver Verstimmungen und die Benzodiazepine zur Behandlung von Schlafstörungen in die Analysen als Kovariaten aufgenommen (siehe Kapitel 3.4.2.1). Die Verschreibung der SSRI war in allen Analysen signifikant mit einer moderaten Risikoerhöhung für eine Demenzdiagnose assoziiert, einen derartigen Effekt hat man zum Teil bereits in anderen Analysen beobachtet (Heath et al., 2018; Wang et al., 2016; Wang et al., 2018). Der risikoerhöhende Effekt der SSRI steht vermutlich im Zusammenhang mit der entsprechenden Diagnose, da eine Depression einen risikoerhöhenden Faktor für eine Demenz darstellt. In der Analyse konnte nicht unterschieden werden, ob die Medikation im Zusammenhang mit dem Klimakterium verschrieben wurde oder aufgrund einer anderen Diagnose. Die Benzodiazepine zeigten bis auf die Subanalyse zu den geschlechtsspezifischen Karzinomen (siehe Kapitel 4.1.4) kein signifikant verändertes Risiko für eine Demenz. Frühere Studien, die signifikante Risikoerhöhungen für eine Demenzerkrankung beobachteten, zeigten dies meist nach regelmäßigem Gebrauch (Gomm et al., 2016). Da für die Kovariate in der vorliegenden Analyse bereits eine Benzodiazepinverschreibung im Beobachtungszeitraum ausreichte, ist dieser Unterschied vermutlich damit zu erklären.

Es wurde eine Subanalyse unter Ausschluss von Personen mit weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinomen (Definition siehe Kapitel 3.4.2.1) durchgeführt, da geschlechtsspezifische Karzinome durch eine Einnahme von Sexualhormonen bzw. durch Veränderung der Konzentration dieser beeinflusst werden können (Chlebowski und Anderson, 2014; Hellberg, 2012; Mutschler et al., 2013). Die Veränderung der Population in der vorliegenden Analyse (die weiteren Parameter entsprachen der Hauptanalyse) hatte keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse. Die Assoziationen der Expositionen zum Demenzrisiko veränderten sich im Vergleich zu Hauptanalyse nicht (siehe Tabelle 20). Auch

die Odds Ratios der einbezogenen Kovariaten veränderten sich nur geringfügig. Zu beobachten war, dass die Kovariate der weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinome, die in dieser Subanalyse aufgrund des Designs entfiel, in einigen Analysen signifikant mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert war. Ein risikoverändernder Mechanismus einer Diagnose mit weiblichen geschlechtsspezifischen Karzinomen auf die Entstehung einer Demenz scheint jedoch nicht plausibel. Die Detektion dieser risikosenkenden Assoziation könnte durch einen Bias zu erklären sein: Zum einen kann die Krankheitsschwere auch trotz der guten Fünf-Jahres-Überlebensraten der geschlechtsspezifischen Karzinome (z. B. Brustkrebs 88 Prozent für Frauen (Zentrum für Krebsregisterdaten, 2016)) verhindern, dass eine Demenz adäquat diagnostiziert wird, weil sich die medizinischen Untersuchungen und Behandlungen auf das Karzinom fokussieren. Eine entsprechend nicht erfolgte Demenzdiagnose bei vorliegender Demenz führt zu einem scheinbar geringeren Demenzvorkommen. Zum anderen erfolgen bei Krebspatienten in der Regel Nachsorgeuntersuchungen und Langzeitbetreuungen (DKG et al., 2020), welche durch die regelmäßigen Arztkontakte womöglich eine intensivere Behandlung demenzrelevanter Risikofaktoren mit sich bringen.

In einigen früheren, meist kleineren Beobachtungsstudien wurden risikosenkende Effekte von Estrogenen und Gestagenen auf Demenzerkrankungen beobachtet. Diese wurden mit den neuroprotektiven Effekten der Hormone (siehe Kapitel 1.2.2.1) auf die synaptische Plastizität und den Glucose-Metabolismus (Engler-Chiurazzi et al., 2017; Henderson, 2009), auf metabolische und biochemische Signalwege der Alzheimer-Pathogenese (Henderson, 2006; Henderson, 2009; McCullagh et al., 2001; Schweiger, 2000) und die Durchblutung in für das Gedächtnis wichtigen Gehirnregionen (Maki und Resnick, 2001) in Zusammenhang gebracht. Die aktuelle Studienlage kann dies nicht eindeutig unterstützen. Auch die vorliegende Arbeit konnte keinen derartigen Effekt durch eine Hormontherapie mit weiblichen Sexualhormonen in der untersuchten Population nachweisen. Ein möglicher Grund, warum kein Einfluss auf die Entstehung von Demenz zu beobachten war, ist eine eventuelle Fehlinterpretation von gesehenen risikosenkenden Effekten in früheren Studien: Die kognitiven Schwierigkeiten, unter denen Frauen aufgrund des Klimakteriums leiden, können auch durch die vasomotorischen Symptome wie Hitzewallungen und Schlafstörungen bedingt sein (Seaman, 2003). Das allgemeine Unwohlsein und der Stress durch körperliche Reaktionen können Konzentrationsschwierigkeiten verursachen und zu

Gedächtnisproblemen führen. Eine Verbesserung in kognitiven Tests durch weibliche Sexualhormone bei Patienten, die vorher unter vasomotorischen Symptomen litten, kann daher auch auf eine Verbesserung des Allgemeinzustands, des Wohlbefindens und des Schlafs zurückzuführen sein. Die im Gegensatz dazu in der WHIMS beobachteten risikoerhöhenden Effekte einer Hormontherapie für eine Demenz könnten auch in der Studienpopulation begründet sein, da bei den Teilnehmerinnen starke vasomotorische Beschwerden ausgeschlossen waren (Shumaker et al., 2003; Shumaker et al., 2004; The Women's Health Initiative Study Group, 1998). Dadurch bildete die Studie nicht unbedingt die Behandlungsrealität ab, welche vor allem aus Frauen mit deutlichen Einschränkungen durch Symptome wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen besteht (Birkhäuser, 2018).

Die im Rahmen dieser Analyse ermittelten Ergebnisse ergaben keinen Hinweis, dass eine Hormontherapie mit weiblichen Sexualhormonen das Risiko für eine Demenzerkrankung in der untersuchten Population beeinflusst. Die Ergebnisse geben keinen Anlass, die Empfehlungen zur Hormontherapie bei menopausalen Symptomen im Hinblick auf das Demenzrisiko anzupassen. Die Assoziation der Diagnose menopausale Symptome mit einem verringerten Demenzrisiko sollte weiter untersucht werden, um den zugrundeliegenden Einfluss zu ermitteln. Der vermutete Healthy-User-Bias legt nahe, dass gesundheitsbewusste Veränderungen in der Population ab 50 Jahren positive Auswirkungen auf die Kognition haben können.

5.2. Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss der Androgen-Suppression durch 5 α -Reduktaseinhibitoren bei benignem Prostatasyndrom auf die Entstehung von Demenz mithilfe der Daten von 205.361 Männern aus dem AOK-Datensatz untersucht. Im Laufe der Beobachtungszeit hatten 42,2 % der Männer in mindestens zwei Quartalen eine Diagnose für ein benignes Prostatasyndrom (siehe Kapitel 3.4.3.1) und 5,4 % der Männer erhielten in mindestens einem Quartal eine Verschreibung für 5 α -Reduktaseinhibitoren (siehe Kapitel 3.4.3). Weitaus häufiger wurden die α 1-Adrenozeptorantagonisten verschrieben, 25,7 % der Männer hatten mindestens eine Verschreibung (siehe Kapitel 3.4.3.1). Daher wurden sie als Kovariate berücksichtigt. α 1-Adrenozeptorantagonisten sind vorrangig bei jüngeren Patienten mit nur störender Prostatasymptomatik indiziert und folgen einem anderen Wirkmechanismus (Lüllmann et al., 2016; Mutschler et al., 2013) (siehe Kapitel 1.3.2.2). Die Hauptanalysen (siehe Kapitel 4.2.1) wurden durchgeführt mit einer Lag-time von zwei Jahren und einer regelmäßigen Verschreibung, definiert als acht Quartale, wobei diese nicht aufeinander folgend sein mussten (siehe Kapitel 3.2 und 3.3). Die Analyse ergab keine signifikante Assoziation zwischen der gelegentlichen oder der regelmäßigen Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren und der Demenzzinzidenz.

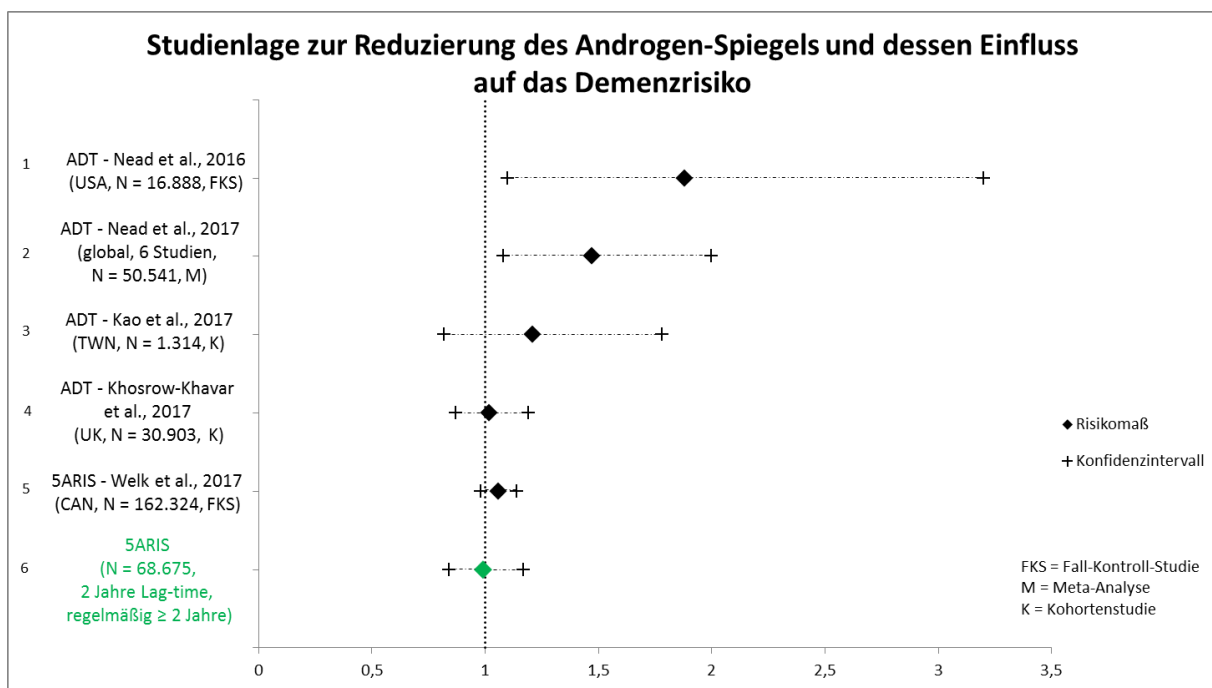


Abbildung 19 Ergebnisse der Androgen-Suppression beim BPS mit dem Outcome Demenz im Vergleich zur Studienlage (Studienauswahl = Literaturrecherche in MEDLINE und PubMed mit den Begriffen „hormone“ OR „hormone therapy“ AND „dementia“, englische oder deutsche Publikation, Studienpopulation mindestens 1000 Personen), 2 Jahre Lag-time, regelmäßige Verschreibung \geq 8 Quartale

Die Abbildung 19 zeigt die ermittelten Ergebnisse der Hauptanalyse der 5 α -Reduktaseinhibitoren (Studie 6) im Vergleich zu anderen Studien zur Androgen-Suppression (siehe Kapitel 1.3.2.3). Es wurden solche Studien in die Abbildung einbezogen, die das Outcome Demenz in einer Studienpopulation von mindestens 1000 Personen untersucht hatten. In der vorliegenden Analyse ergab sich ein nicht signifikantes Odds Ratio knapp unter eins (OR 0,99 (KI 0,84 - 1,17), Tabelle 21). Der ermittelte Wert ist mit den Ergebnissen von Khosrow-Khavar et al. und Kao et al. zu vergleichen, welche ebenfalls keine signifikanten Assoziationen zwischen einer Androgen-Suppression und dem Demenzrisiko gefunden haben. Im Vergleich zur vorliegenden Analyse untersuchten beide Studien ausschließlich Patienten mit Prostatakarzinomen (Kao et al., 2017; Khosrow-Khavar et al., 2017). Welk et al. untersuchten wie die vorliegende Analyse spezifisch die 5 α -Reduktaseinhibitoren: Sie ermittelten ebenfalls einen nicht signifikanten Wert und die Konfidenzintervalle überschneiden sich (Welk et al., 2017). Nead et al. (Studien 1 und 2 in Abbildung 19) detektierten signifikante Risikoerhöhungen für Demenz nach Einnahme einer Androgen-Suppression. Mögliche Ursachen für diese abweichenden Ergebnisse können die Kriterien für das Auftreten einer Demenzerkrankung sein. Im Gegensatz zur vorliegenden Analyse reichte eine einfache inzidente Diagnose aus, was zu Ungenauigkeiten in der Outcomedetektion führen könnte (Nead et al., 2016; Nead et al., 2017).

Sensitivitätsanalysen ohne Lag-time und mit einer Lag-time von einem Jahr, drei, vier und fünf Jahren haben die Ergebnisse der vorliegenden Analysen zu den 5 α -Reduktaseinhibitoren kaum verändert (siehe Kapitel 4.2.2). Es ließ sich bei Variation des Zeitraums zwischen der Verschreibung der untersuchten Medikation und der Demenzdiagnose kein verzögert auftretender Zusammenhang zwischen den 5 α -Reduktaseinhibitoren und einer Demenz feststellen. Sensitivitätsanalysen mit veränderten regelmäßigen Verschreibungszeiträumen von zwölf, 16 und 20 Quartalen zeigten ebenfalls kaum Veränderungen in den Ergebnissen (siehe Kapitel 4.2.3). Die gelegentliche sowie die regelmäßige Verschreibung der 5 α -Reduktaseinhibitoren waren nicht signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert und die Odds Ratios und Konfidenzintervalle schwankten nur geringfügig. Somit konnte kein Einfluss im Hinblick auf das Demenzrisiko bei länger andauernder Verschreibung beobachtet werden, weder positiv noch negativ.

Das benigne Prostatasyndrom wurde als Kovariate einbezogen, um die Diagnose zur untersuchten hormonbeeinflussenden Therapie abzubilden. In allen Analysen zeigte sich eine signifikante Assoziation mit einem leicht verringerten Demenzrisiko (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23). Ein biologischer Zusammenhang zwischen einem benignen Prostatasyndrom und der Demenzentstehung scheint wenig plausibel, da die entsprechenden Gewebeeränderungen und Symptome in der Regel lokal auf die Prostata und den Urogenitaltrakt begrenzt sind (Mutschler et al., 2013). Die beobachtete Assoziation beruht daher vermutlich auf einem anderen Einfluss. Eine mögliche Erklärung ist ein Healthy-User-Bias (siehe auch Kapitel 5.1). Im Hinblick auf die Leitlinie, die im Anfangsstadium der Erkrankung sowie bei milden Krankheitsformen das kontrollierte Abwarten mit regelmäßigen Untersuchungen sowie Verhaltensmaßnahmen empfiehlt, scheint ein derartiger Einfluss plausibel (DGU et al., 2014; Nickel et al., 2010). Dadurch erfolgende Anpassungen im Lebensstil des Patienten können zu einem Healthy-User-Bias führen. Personen mit einem diagnostizierten benignen Prostatasyndrom haben womöglich einen insgesamt gesünderen Lebensstil als Personen ohne diese Diagnose. Zudem werden bei vorhandenen Symptomen Empfehlungen, zum Beispiel bezüglich Ernährung und Bewegung, möglicherweise ausdauernder umgesetzt als wenn keine Beschwerden vorliegen und keine gesündere Lebensstilgestaltung notwendig erscheint. Die im Datensatz repräsentierten Personen mit Diagnose sind vermutlich für Verhaltens- und Gesundheitsmaßnahmen eher offen und bereit, diese konsequent durchzuführen, insbesondere, wenn dadurch operative Eingriffe oder weitere Medikationen vermieden werden können. Zudem sind Kontrolluntersuchungen der Prostata in allen Krankheitsstadien indiziert. Es liegt nahe, dass bei diesen Arztbesuchen neben der Prostatauntersuchung Kontrollen von anderen Parametern wie zum Beispiel Blutdruck und Blutzucker durchgeführt und auftretende Beschwerden durch den Patienten mitgeteilt werden. Das könnte ermöglichen, dass andere Erkrankungen, die das Demenzrisiko beeinflussen, früher erkannt und behandelt werden. Bei der Literatursuche wurde keine Studie zur Assoziationsuntersuchung zwischen Androgen-Suppression und Demenzentstehung ermittelt, die das benigne Prostatasyndrom als Kovariate berücksichtigt hatte. So hat auch keine Vergleichsstudie aus Abbildung 19 das benigne Prostatasyndrom als Kovariate einbezogen. Aufgrund der ermittelten Ergebnisse zum möglichen Einfluss dieses Aspektes sind weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht wünschenswert.

In der Subanalyse mit Ausschluss von Patienten mit männlichen geschlechtsspezifischen Karzinomen (Definition siehe Kapitel 3.4.3.1) veränderten sich die Ergebnisse der 5 α -Reduktaseinhibitoren nicht (Parameter abgesehen davon wie in der Hauptanalyse). Sowohl die regelmäßige als auch die gelegentliche Verschreibung waren nicht signifikant mit dem Demenzrisiko assoziiert (siehe Kapitel 4.2.4). Die Assoziationen der Kovariaten waren in der Subanalyse weitgehend unverändert. Diese Subanalyse wurde vorgenommen, da die Einnahme von hormonbeeinflussenden Medikamenten einen Effekt auf hormonabhängige Karzinome haben kann (Folkerd und Dowsett, 2010; Mutschler et al., 2013). Zudem wurden Untersuchungen zum Einfluss einer Androgen-Suppression auf das Demenzrisiko bisher vor allem im Rahmen der Behandlung des Prostatakarzinoms durchgeführt.

Die α 1-Adrenozeptorantagonisten wurden in die Analysen als Kovariate einbezogen, da es sich um eine weitere häufig verwendete Therapie des benignen Prostatasyndroms handelt und es in der Literatur Hinweise auf einen negativen Einfluss auf das Demenzrisiko gibt (Duan et al., 2018). In den durchgeführten Analysen ließ sich das für die regelmäßige Verschreibung der α 1-Adrenozeptorantagonisten nicht bestätigen: Es zeigte sich in keiner Analyse eine signifikante Assoziation. Die gelegentliche Verschreibung der α 1-Adrenozeptorantagonisten war in den Analysen mit einem leicht erhöhten Demenzrisiko assoziiert und der Effekt war bis auf die Sensitivitätsanalyse mit drei Jahren Lag-time signifikant (siehe Tabelle 22 und Tabelle 23). Da der Effekt bei der regelmäßigen Verschreibung in keiner Analyse reproduzierbar war, scheint der leichten Risikoerhöhung kein pharmakologischer Einfluss durch die α 1-Adrenozeptorantagonisten zugrunde zu liegen. In der Studie von Duan et al. lag der Fokus auf der Anwendung von Tamsulosin im Vergleich mit anderen α 1-Adrenozeptorantagonisten und dessen Einfluss auf das Risiko für Demenz. In der vorliegenden Analyse wurden die α 1-Adrenozeptorantagonisten gemeinsam ausgewertet, wodurch Abweichungen entstehen können. Zudem ist zu beachten, dass in der Studie von Duan et al. keine Lag-time verwendet wurde und die Follow-up-Zeit relativ kurz war. Womöglich lässt sich die beobachtete Assoziation zu einer leichten Risikoerhöhung für eine Demenzerkrankung durch die gelegentliche Verschreibung der α 1-Adrenozeptorantagonisten auf das Gesundheitsbewusstsein in dieser Population zurückführen. Die Personen mit einer gelegentlichen Verschreibung wären demnach nicht so häufig beim Arzt wie Personen mit einer regelmäßigen Verschreibung. Die Therapie des benignen Prostatasyndroms ist jedoch häufig eine Dauermedikation und erfordert daher

eine regelmäßige Verschreibung. Erfolgt die Verschreibung nicht regelmäßig, ist dies womöglich ein Marker dafür, dass die Person ihre Medikation für das benigne Prostatasyndrom - und eventuell andere verordnete Medikamente - nicht regelmäßig einnimmt und weniger gesundheitsbewusst ist. In anderen Studien wurde bereits ein gesundheitsfördernder Effekt einer regelmäßigen Einnahme von Medikamenten beobachtet: eine Meta-Analyse zum Healthy-User-Effekt in klinischen Studien ergab, dass die Mortalität in Patienten, die ein Placebo regelmäßig einnehmen (adhärent sind), geringer ist als in Patienten, die ein Placebo nicht regelmäßig einnehmen (nicht adhärent sind) (Simpson et al., 2006). Womöglich ist daher die gelegentliche Verschreibung der α 1-Adrenozeptorantagonisten ein Marker für eine geringe Adhärenz der Patienten im Allgemeinen. Die Adhärenz der Patienten lässt sich jedoch aus den gegebenen Daten nicht ermitteln.

Die Ergebnisse der vorliegenden Analysen zur Androgen-Suppression durch 5 α -Reduktaseinhibitoren ergaben keine Assoziation zwischen der untersuchten Androgen-Suppression beim benignen Prostatasyndrom und der Entstehung von Demenz. Es wurde ein leicht vermindertes Risiko für eine Demenzerkrankung durch die Diagnose des benignen Prostatasyndroms gesehen. Dies deutet auf einen Healthy-User-Bias hin und zeigt die möglichen Einflüsse auf, die ein erhöhtes Gesundheitsbewusstsein und entsprechende Vorsorge und Gesundheitsförderung in der untersuchten Population ab 50 Jahren auf das Demenzvorkommen haben könnten. Die Ergebnisse sollten in weiteren Studien untersucht werden.

5.3. Therapie der Schilddrüsendiffunktionen

Der Effekt einer hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendiffunktionen auf die Demenzentstehung wurde im Datensatz mithilfe der Daten von 487.713 Personen untersucht. 26,6 % der Personen hatten im Laufe der Beobachtungszeit eine Hypothyreose, definiert als Diagnosen in mindestens zwei Quartalen. Eine Hyperthyreose-Diagnose trat mit 8,6 % der Personen deutlich seltener auf, ebenso wie die Diagnose für Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen bei 6,3 % der Personen (siehe Kapitel 3.4.4.1). Die Therapeutika zur Behandlung von Schilddrüsendiffunktionen wurden unterteilt in Schilddrüsenhormone und Thyreostatika sowie Iodide (siehe Kapitel 3.4.4). Im Laufe der Beobachtungszeit erhielten 23,7 % der Personen in mindestens einem Quartal eine entsprechende Verschreibung. Schilddrüsenhormone wurden am häufigsten verschrieben, 19,4 % der Personen erhielten mindestens eine Verschreibung. Thyreostatika (4,8 %) und Iodide (4,5 %) wurden etwa gleich häufig verschrieben. In den durchgeführten Hauptanalysen (siehe Kapitel 4.3.1) betrug die Lag-time zwei Jahre und die regelmäßige Verschreibung mindestens acht Quartale, wobei die Quartale nicht aufeinanderfolgend sein mussten (siehe Kapitel 3.2 und 3.3). Es ergab sich für die regelmäßige Verschreibung der Schilddrüsenhormone eine Assoziation zu einem leicht verringerten Demenzrisiko (OR 0,94 (KI 0,89 – 0,98), Tabelle 25), die gelegentliche Verschreibung zeigte keinen Effekt. Die gelegentliche und regelmäßige Verschreibung der Thyreostatika sowie der Iodide ergaben keine Assoziation zum Auftreten einer Demenz.

Sensitivitätsanalysen ohne Lag-time und mit veränderter Lag-time von einem Jahr, drei, vier und fünf Jahren haben die Ergebnisse nicht signifikant verändert (siehe Kapitel 4.3.2). Die regelmäßige Verschreibung der Schilddrüsenhormone war über alle Lag-times signifikant mit einer leichten Risikosenkung für eine Demenzdiagnose assoziiert (siehe Tabelle 26), die gelegentliche Verschreibung zeigte bei keiner Lag-time einen signifikanten Einfluss. Die Thyreostatika und Iodide zeigten weder bei der gelegentlichen noch bei der regelmäßigen Verschreibung kontinuierliche signifikante Assoziationen zum Demenzrisiko. So ließ sich durch Veränderung des zeitlichen Abstands zwischen der Verschreibung der untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien und der Demenzdiagnose kein verzögert eintretender Einfluss beobachten. Die Sensitivitätsanalysen mit veränderter Verschreibungsdauer von zwölf, 16 und 20 Quartalen haben die Ergebnisse ebenso nicht signifikant verändert (siehe Kapitel 4.3.3). Die regelmäßige Verschreibung der Schilddrüsenhormone war immer mit

einem leicht verringerten Demenzvorkommen assoziiert (siehe Tabelle 27), die gelegentliche Verschreibung zeigte dagegen auch bei längerer Verschreibungsdauer keinen signifikanten Effekt. Die gelegentlichen und regelmäßigen Verschreibungen der anderen hormonbeeinflussenden Therapien bei Schilddrüsendysfunktionen zeigten keine kontinuierlichen Assoziationen mit dem Auftreten einer Demenz. Es ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen der Assoziation zum Outcome durch die längere Verschreibungsdauer der hormonbeeinflussenden Therapien.

In der vorliegenden Arbeit war die Verschreibung von Schilddrüsenhormonen in allen Analysen mit einer leichten Risikosenkung im Hinblick auf das Demenzrisiko assoziiert. Schilddrüsenhormone werden maßgeblich zur Behandlung einer Hypothyreose angewendet. Die Einnahme soll die im Körper durch angeborene oder erworbene Erkrankungen fehlenden Hormone ersetzen (siehe Kapitel 1.3.3.1) und in der Regel ist eine lebenslange Therapie notwendig (DGKJ et al., 2010). Ein risikosenkender Einfluss auf die Demenzentstehung durch die Einnahme von Schilddrüsenhormonen wäre biologisch plausibel, da Schilddrüsenhormone neuroprotektive Eigenschaften (Accorroni et al., 2017) und einen entscheidenden Einfluss auf die Funktion des Gehirns haben (siehe Kapitel 1.2.3 und 1.3.3.3). Bei korrekter Einstellung sollte durch die Verschreibung der Schilddrüsenhormone wieder eine Euthyreose hergestellt werden. Bei einer näherungsweisen Annahme, dass diese durch die Verschreibung der Schilddrüsenhormone im Datensatz abgebildet wird, könnte die beobachtete Assoziation eine Studie von Chaker et al. unterstützen, die einen Zusammenhang zwischen einer Euthyreose und einem risikosenkenden Einfluss auf das Demenzrisiko ermittelt hatte (Chaker et al., 2016). Im Gegensatz dazu haben andere Untersuchungen keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Schilddrüsenhormonen oder euthyreoten Personen und der Kognition feststellen können (Kramer et al., 2009; Parsaik et al., 2014). Die Populationen der Studien von Kramer et al. (N = 1034, Outcome = kognitive Einschränkung) und Parsaik et al. (N = 1904, Outcome = MCI) waren allerdings verhältnismäßig klein und deutlich älter als im vorliegenden Datensatz: Da die beobachteten Effekte in den vorliegenden Analysen relativ klein sind, waren die Stichprobengrößen der genannten Studien womöglich nicht groß genug, um diese zu entdecken. Eine weitere Studie hat sogar einen Trend zu einer Risikoerhöhung für Demenz bei Personen mit einer Schilddrüsenhormoneinnahme im Vergleich zu Personen ohne diese Medikation beobachtet (Harper und Roe, 2010). Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant

und auch hier war die Studiengröße gering (N = 499), zudem wurde nur die Schilddrüsenmedikation der Baseline-Erhebung ausgewertet. Trotz der biologischen Plausibilität der risikosenkenden Einflüsse der Schilddrüsenhormonverschreibung ist zu beachten, dass die Effekte in der vorliegenden Analyse mit einem Odds Ratio von 0,94 (KI 0,89 – 0,98) (Hauptanalyse, Tabelle 25) relativ gering waren.

Thyreostatika werden zur Senkung der Konzentration der Schilddrüsenhormone angewendet (siehe Kapitel 1.3.3.2). Die Thyreostatika-Dosis muss sorgfältig eingestellt werden, um zu vermeiden, dass durch eine zu starke Senkung der Schilddrüsenhormonkonzentration eine iatrogene Hypothyreose entsteht (Mutschler et al., 2013). Weder die gelegentliche noch die regelmäßige Verschreibung der Thyreostatika zeigten konstante Assoziationen zum Auftreten einer Demenzerkrankung. Einige Sensitivitätsanalysen zeigten eine Tendenz zu einer leichten Risikoerhöhung, die Odds Ratios unterlagen bei Variation von Lag-time und Mindestverschreibungszeitraum jedoch Schwankungen und waren nicht konsistent beobachtbar. Die Iodide, die aufgrund ihrer möglichen thyreostatischen Wirkung in die Analysen einbezogen wurden, zeigten bei einer regelmäßigen Verschreibung in keiner Analyse eine Assoziation; die gelegentliche Verschreibung war in einigen Sensitivitätsanalysen mit einer leichten Risikosenkung assoziiert, zeigte aber keine konstanten Ergebnisse und es ließ sich kein kontinuierlicher Effekt auf die Demenzzustand feststellen.

Die Diagnosen der Hypothyreose und der Hyperthyreose wurden in die Analysen als Kovariaten einbezogen, zum einen, um die zugrundeliegenden Diagnosen der untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien zu berücksichtigen, und zum anderen, da vor allem diese Schilddrüsendysfunktionen in vorangegangenen Studien im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Demenzzustand untersucht wurden. Die zusätzlich zu diesen einbezogene Diagnose Thyreoiditis und andere Schilddrüsenerkrankungen zur Abdeckung weiterer Schilddrüsenerkrankungen war in keiner Analyse signifikant mit einem veränderten Demenzrisiko assoziiert. In Abbildung 20 sind die ermittelten Ergebnisse der Hauptanalyse (siehe Kapitel 4.3.1) für die Hypothyreose (oberhalb der grauen Linie) und für die Hyperthyreose (unterhalb der grauen Linie) im Vergleich zur Studienlage (siehe Kapitel 1.3.3.3) dargestellt. In die Abbildung einbezogen wurden solche Studien, die die Schilddrüsendysfunktionen im Hinblick auf das Outcome Demenz in einer Stichprobe von mindestens 1000 Personen untersucht hatten. Das Odds Ratio der Hypothyreose

(OR 0,90 (KI 0,87 - 0,94), Tabelle 25, Studie 3 in Abbildung 20) ist dem Ergebnis von Chaker et al. sehr ähnlich und kann den Effekt einer leichten Risikosenkung bestätigen. Die Hyperthyreose mit einem OR von 1,08 (KI 1,02 - 1,13, Tabelle 25, Studie 8 in Abbildung 20) bestätigt den in anderen Studien beobachteten risikoe erhöhenden Effekt, allerdings ist dieser in der vorliegenden Analyse kleiner als in den meisten anderen Studien; das Odds Ratio ist wieder gut mit dem Ergebnis von Chaker et al. zu vergleichen.

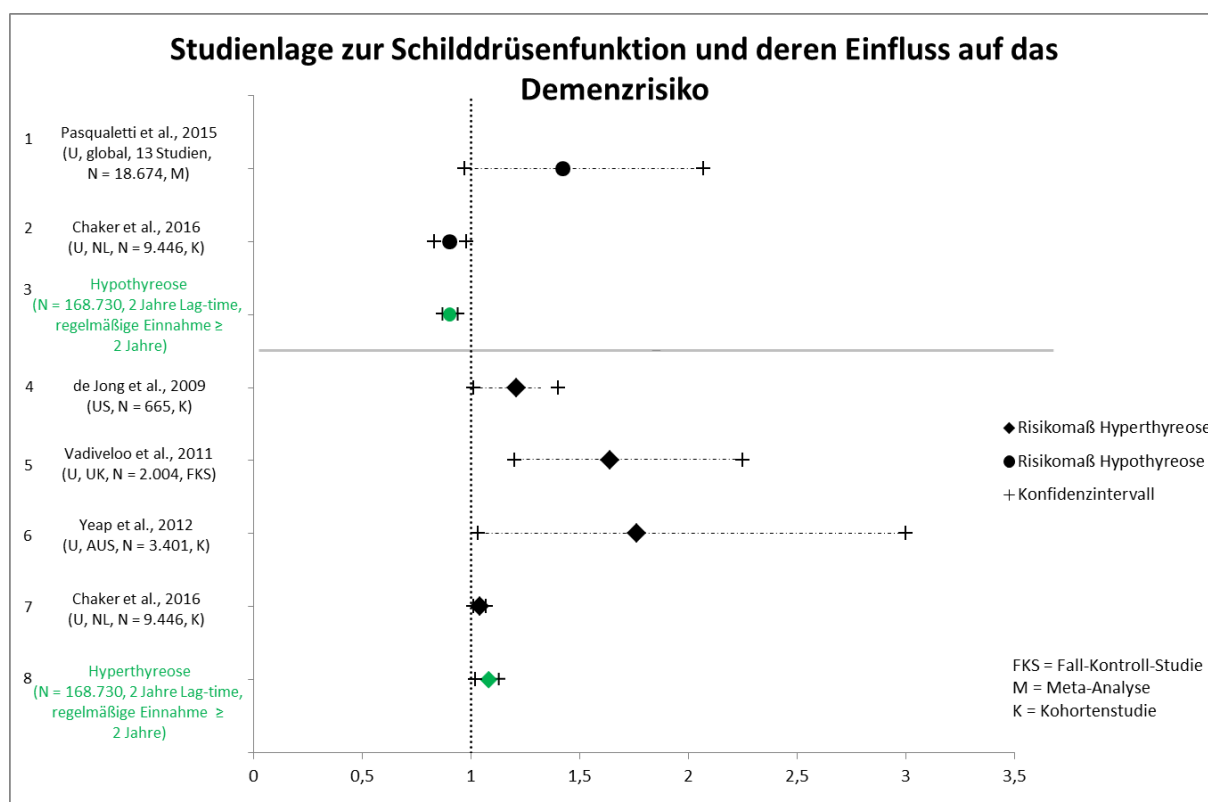


Abbildung 20 Ergebnisse der Schilddrüsendysfunktionen mit dem Outcome Demenz im Vergleich zur Studienlage, U = unbehandelte Dysfunktion (Studienauswahl = Literaturrecherche in MEDLINE und PubMed mit den Begriffen „hormone“ OR „hormone therapy“ AND „dementia“, englische oder deutsche Publikation, Studienpopulation mindestens 1000 Personen (Ausnahme de Jong et al. (Studie 3) durch langen Beobachtungszeitraum)), 2 Jahre Lag-time, regelmäßige Verschreibung ≥ 8 Quartale

Die Hypothyreose war in allen Analysen mit einem leicht verringerten Demenzrisiko assoziiert (siehe Tabelle 26 und Tabelle 27). Dieser Effekt wurde zum Teil bereits in anderen Studien beobachtet (Chaker et al., 2016), zum Teil wurde kein Zusammenhang zwischen einer verringerten Schilddrüsenfunktion und der Kognition beobachtet (Gussekklo et al., 2004; Pasqualetti et al., 2015). Die in der Metaanalyse von Pasqualetti et al. eingeschlossenen Studien sind allerdings relativ klein und in den meisten lag keine Medikation der Hypothyreose vor, während in der vorliegenden Studie aufgrund der Häufigkeit der Schilddrüsenhormonverschreibungen von weitgehend behandelten Erkrankungen auszugehen ist. In der Untersuchung von Gusseklo et al. (N = 558,

Outcome = MMSE Score) war die Population deutlich älter als in der vorliegenden Analyse und auch relativ klein; da die beobachteten Assoziationen eher gering ausfallen, waren diese Studien womöglich nicht groß genug, um signifikante Effekte zu sehen. Eine risikosenkende Assoziation erscheint auf den ersten Blick irritierend, da eine diagnostizierte Hypothyreose mit Entwicklungs- und Wachstumsstörungen in Verbindung steht und unbehandelt zu kognitiven Einschränkungen und verzögerter Entwicklung führt (Mutschler et al., 2013). Im Alter treten von den Normwerten abweichende Schilddrüsenwerte allerdings häufig auf (DEGAM und AWMF, 2016), zudem nehmen mit zunehmendem Alter die natürliche Hormonproduktion und Hormonkonzentration im Körper ab (Aggarwal und Razvi, 2017). Eine leichte Hypothyreose steht daher womöglich eher mit gesundem Altern in Verbindung als eine sehr aktive Schilddrüse, die viele Hormone produziert. Diese Beobachtung wurde auch in anderen Arbeiten gemacht: eine leicht verringerte Schilddrüsenfunktion scheint sich in älteren Personen nicht negativ auszuwirken, sondern sogar von Vorteil zu sein, während eine erhöhte Funktion überprüft und gegebenenfalls behandelt werden sollte (Aggarwal und Razvi, 2017). Stoffwechsellagen mit verringerter Schilddrüsenhormonkonzentration könnten durch reduzierte Metabolisierung, reduzierten oxidativen Stress und verminderte Zellalterung das Erreichen eines höheren Alters begünstigen (Garasto et al., 2017). Zudem wurde ein Einfluss von erhöhtem TSH auf eine verringerte Mortalität durch kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Ursachen beobachtet (Gussekklo et al., 2004). Bei den analysierten Hypothyreosen handelt es sich aufgrund der Altersstruktur der Population (Mindestalter 50 Jahre) nicht um einen Schilddrüsenhormonmangel in der Wachstumsphase und die Ergebnisse legen nahe, dass eine hypothyreote Stoffwechsellage im Alter weniger schädlich ist. Die Ergebnisse vermitteln, dass ebenso das Fehlen von Schilddrüsenhormonen - Hypothyreose - wie auch deren Einnahme - Medikation Schilddrüsenhormone - mit einer Risikosenkung im Hinblick auf das Demenzrisiko assoziiert ist. Diese Aussagen erscheinen zunächst widersprüchlich. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich bei der diagnostizierten Hypothyreose meist um eine behandelte Erkrankung handelt. Die Therapie mit Schilddrüsenhormonen führt dann vermutlich zu einer euthyreoten oder zum Teil noch leicht hypothyreoten Stoffwechsellage. Somit sind die gesehenen Effekte durchaus miteinander vereinbar.

Die Hyperthyreose-Diagnose war mit einem leicht erhöhten Demenzrisiko assoziiert und diese Assoziation war in den meisten Sensitivitätsanalysen reproduzierbar (siehe Tabelle 26

und Tabelle 27). Ein risikoerhöhender Einfluss wurde bereits in anderen Studien beobachtet. So wurden verringerte TSH- und erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentrationen mit einem erhöhten Alzheimer-Risiko (de Jong et al., 2009) bzw. einem erhöhten Demenzrisiko (Vadiveloo et al., 2011; Yeap et al., 2012) assoziiert. Ebenso zeigte sich bei erhöhten Schilddrüsenhormonkonzentrationen ein Zusammenhang zu geringeren MMSE-Leistungen (Hogervorst et al., 2008) (N = 1047, Outcome = MMSE Score). Es besteht die Möglichkeit, dass eine verringerte TSH-Konzentration eine Folge und keine Ursache der Neurodegeneration ist, wenn neurodegenerative Veränderungen zu verringerter Ausschüttung oder Produktion von TRH führen und dadurch weniger TSH vorliegt (Gan und Pearce, 2012). Aufgrund der in der vorliegenden Analyse verwendeten Lag-time, die einen demenzfreien Zeitraum vor der Demenzdiagnose abbildet, treten hier sowohl die Schilddrüsenerkrankungen als auch die Verschreibungen der Medikationen vor dieser auf. Aufgrund der langen Entstehungszeit von Demenzerkrankungen kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass neurologische Veränderungen parallel zu den Schilddrüsenerkrankungen auftreten. Ein schädlicher Effekt einer erhöhten Konzentration an Schilddrüsenhormonen kann durch überaktive Prozesse und erhöhten oxidativen Stress im Gehirn entstehen (Gan und Pearce, 2012). Eine Hyperthyreose ist ebenfalls mit einem Risikoanstieg für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (Annerbo und Lökk, 2013), so dass der risikoerhöhende Einfluss auf Demenz durch vermehrte kardiovaskuläre Ereignisse vermittelt werden könnte, welche bekanntermaßen ein Risikofaktor für Demenz sind (siehe Kapitel 1.1.5). Der Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System erhöht das Risiko für vaskuläre Demenz durch zum Beispiel vermehrte Thromboembolien oder myokardiale Dysfunktionen (Biondi und Cooper, 2008). Für den Einfluss von ischämischen Herzerkrankungen wurde in den vorliegenden Analysen adjustiert. Ein direkter Effekt der Schilddrüsenhormone auf die Demenzpathologien ist aber ebenso denkbar, da sie einen Einfluss auf die Aktivität der Cholin-Acetyltransferase haben und die Expression des Amyloid-Precursor-Proteins (Chang et al., 2018) und des Apolipoprotein-E regulieren können (Vandenbrouck et al., 1994). Die Assoziation der Hyperthyreose zu einer leichten Risikoerhöhung für Demenz deutet an, dass eine zu hohe Konzentration an Schilddrüsenhormonen durch die genannten Einflüsse in der untersuchten Altersgruppe negative Auswirkungen haben kann. Eine gute Einstellung der Hormonkonzentration ist daher umso wichtiger.

Die ermittelten Ergebnisse können andere Studien bestätigen, die eine Assoziation zwischen der Schilddrüsenhormonkonzentration und der Demenztstehung beobachtet haben. Konkret unterstützen sie eine leicht risikoerhöhende Assoziation der Hyperthyreose sowie eine leicht risikosenkende Assoziation der Hypothyreose. Die Ergebnisse der Analysen zur hormonbeeinflussenden Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen zeigen, dass zu hohe Konzentrationen im Alter im Hinblick auf das Demenzrisiko vermutlich schädlicher sind als zu niedrige Konzentrationen, womöglich durch ihren kardialen Einfluss. Zu beachten ist, dass die beobachteten Assoziationen für die Komponenten der hormonbeeinflussenden Therapien bei Schilddrüsendysfunktionen im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren wie zum Beispiel Schlaganfall oder Diabetes relativ klein sind. Weitere Analysen und klinische Untersuchungen zum Einfluss von hormonbeeinflussender Therapie bei Schilddrüsendysfunktionen sowie der Schilddrüsenfunktion allgemein auf die Kognition und die Entstehung von Demenz sind wünschenswert.

5.4. Stärken und Limitationen

Der für die vorliegende pharmakoepidemiologische Analyse verwendete Datensatz ist eine Fünf-Prozent-Stichprobe der größten gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland, der AOK. Diese versichert mit 36,4 Prozent einen erheblichen Teil der gesetzlich versicherten Personen in Deutschland (AOK-Bundesverband, 2019). Die große Menge an Daten minimiert das Risiko, dass einzelne Gruppen über- oder unterrepräsentiert sind. Durch die Verbreitung der AOK sind alle Bundesländer Deutschlands vertreten und das Risiko einer regionalen Verzerrung wird gesenkt (AOK-Bundesverband, 2019). Es handelt sich bei den verwendeten Daten um Sekundärdaten, auch als Routinedaten beschrieben. Die Datensammlung erfolgt im Rahmen der ärztlichen und pharmazeutischen Behandlung bei der Dokumentation von Leistungserbringungen. Dadurch wird nicht auf Aussagen der Teilnehmer zurückgegriffen und eine Verzerrung durch Unterschiede in Erinnerung und Wahrnehmung (*recall bias*) kann vermieden werden. Es wird ein hohes Maß an Vollständigkeit erreicht und es ist davon auszugehen, dass die Erkrankungs- und Verschreibungssituation der betrachteten Population realistisch abgebildet wird. Die Diagnosen und Verschreibungen können über den gesamten Zeitraum und sektorenübergreifend zugeordnet werden. Die Verwendung von Krankenkassendaten ermöglicht, dass nicht selbstständig lebende Personen, zum Beispiel in Pflege- oder Altersheimen, erfasst und berücksichtigt werden können. Diese Bevölkerungsgruppe ist in Umfragen und Studien aufgrund ihrer eingeschränkten Mobilität und Selbstständigkeit häufig unterrepräsentiert, und da sie in der Regel aus Personen besteht, die weniger gesund sind als selbstständig lebende Personen, können in Studien potentiell Verzerrungen entstehen (Doblhammer et al., 2012). Die Verwendung von Sekundärdaten ermöglicht im Vergleich zu Primärdatenstudien zudem die Minimierung eines potentiellen Selektionsbias, da Personen in Primärdatenstudien häufig selektiv teilnehmen bzw. nicht teilnehmen (z. B. aufgrund von Mobilität oder kognitiven Fähigkeiten).

Das verwendete Studiendesign ist gut geeignet für eine Untersuchung von Erkrankungen mit langer Latenzzeit, wie es bei der vorliegenden Analyse zum Outcome Demenz der Fall ist. Das Matching auf Alter (\pm ein Jahr) und Geschlecht berücksichtigt zwei starke und nicht veränderbare Einflussfaktoren. Für Fall-Kontroll-Studien mit Matching ist die konditionale logistische Regression mit Odds Ratio-Berechnung ein geeignetes Analyseverfahren (Klug et al., 2007). In den einzelnen Analysen der hormonbeeinflussenden Therapien wurden jeweils

Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die die Robustheit der ermittelten Ergebnisse zeigen. So waren die Ergebnisse weitgehend unabhängig von Veränderungen der Lag-time und der Verschreibungsdauer. Die Analysen wurden für mehrere Kovariaten adjustiert, welche in der Literatur häufig beschrieben werden und klinisch und pharmakologisch plausibel sind. Zudem wurden Kovariaten mit einer hohen Prävalenz in der Bevölkerung ausgewählt, da diese einen entsprechend großen Einfluss haben können. Weitere für die jeweilige hormonbeeinflussende Therapie spezifische Einflussfaktoren wurden in die einzelnen Analysen einbezogen. Die bekannten Risikofaktoren ischämische Herzerkrankungen, Schlaganfall, Depression, Diabetes und Hypertonie haben in den Analysen nachvollziehbare und den Erwartungen entsprechende Odds Ratios ergeben und so die Aussagekraft der Ergebnisse der untersuchten Expositionen unterstützt. Der Vergleich der ermittelten Odds Ratios dieser Kovariaten hat gezeigt, dass sie in den verschiedenen Analysen und Patientenkollektiven vergleichbar sind; das spricht für die Robustheit der Ergebnisse.

Die Verwendung von Routinedaten birgt auch Limitationen. Da es keinen direkten Zusammenhang zwischen der Erhebung der Daten bzw. ihrem ursprünglichen Zweck und der anschließenden Analyse gibt, werden nicht immer alle Merkmale erhoben, die für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse interessant wären. Routinedaten von Krankenkassen enthalten keine Laborwerte oder klinischen Testergebnisse und keine zuverlässigen Aussagen über zum Beispiel Körpergewicht, Tabak- und Alkoholkonsum, wodurch die Beurteilung der Schwere von Erkrankungen oder Rückschlüsse auf den Lebensstil erschwert werden. Genetische Informationen oder Informationen zur familiären Historie, die zur Einschätzung der genetischen Prädisposition auftretender Demenzfälle dienen könnten, sind ebenfalls nicht in den Routinedaten enthalten. Allerdings ist es nicht sehr wahrscheinlich, dass diese genetischen Faktoren einen Einfluss auf die untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien haben (Imtiaz et al., 2017b). Die Personen im verwendeten Datensatz haben ein Mindestalter von 50 Jahren. Das ist für die Demenzforschung sinnvoll, da es sich in der Regel um eine Krankheit mit Symptomausprägung im Alter handelt. Ferner ist der Datensatz longitudinal auf 13 Jahre begrenzt und umfasst keinen Zeitraum von mehreren Dekaden. Dadurch sind Erkrankungen und Medikamenteneinnahmen aus den jüngeren Jahren der Personen nicht im Datensatz enthalten. Die Lebensumstände und der Gesundheitszustand in jungen Jahren können einen Einfluss auf die Entwicklung von Demenz haben (Doblhammer et al., 2012). Bestimmte

Faktoren haben womöglich einen vom Alter abhängigen Einfluss, zum Beispiel gibt es Hinweise darauf, dass Hypertonie und Übergewicht im mittleren Alter schädigender sind als zu einem späteren Zeitpunkt (Barnes und Yaffe, 2011; Quinn, 2014); hier wären entsprechende Daten für eine weitere Auswertung interessant.

Der Datensatz enthält Daten zu verschreibungspflichtigen, erstattungsfähigen Medikamenten. Zusätzlich eingenommene und nicht verschreibungspflichtige Medikamente, zum Beispiel aus dem OTC-Bereich, konnten daher nicht berücksichtigt werden. Zudem ist festzustellen, dass die Daten Aussagen über die eingelösten Verschreibungen liefern, jedoch nicht über die Adhärenz der Patienten oder die angewendeten Therapieschemata, wodurch sich ebenfalls Abweichungen ergeben können (Engler-Chiurazzi et al., 2017). Um den dadurch entstehenden Unsicherheiten entgegenzuwirken, wurden Vergleiche zwischen gelegentlicher und regelmäßiger Verschreibung sowie Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Verschreibungszeiträumen durchgeführt; bei diesen konnten bei keiner der untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien relevante Schwankungen festgestellt werden.

Bei den durchgeführten Analysen wurden statistische Assoziationen ermittelt. Kausale Zusammenhänge können daraus nicht unmittelbar abgeleitet werden. Trotz sorgfältiger Auswahl der Kovariaten kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere nicht gemessene oder unbekannte Faktoren das Ergebnis beeinflussen (Becker et al., 2017). Die große Anzahl an untersuchten Personen verringert aber das Risiko, dass die gefundenen Zusammenhänge zufällig sind. Beim Vergleich von Studienergebnissen muss beachtet werden, dass Abweichungen und Unterschiede verschiedene Ursachen haben können: Die Größe der Studienpopulation, die Einschluss- und Ausschlussmerkmale, die ausgewählten Therapien und Therapieschemata (z. B. Darreichungsform, Applikationsweg) (McCullagh et al., 2001). Ebenso können unterschiedlich gewählte oder definierte Endpunkte, zum Beispiel in verschiedenen Ländern, und die schwierige Differentialdiagnose von Demenzen eine Rolle spielen (Henderson, 2006; Mikkola et al., 2017).

Die vorliegende Arbeit kann keine endgültigen, universalen Aussagen zu den untersuchten hormonbeeinflussenden Therapien geben, sie kann aber zur Signaldetektion und somit zu Impulsen für die weiterführende Forschung in den jeweiligen Bereichen beitragen.

5.5. Ausblick

Die durchgeführten Analysen sollten zu einem verbesserten Verständnis des Einflusses verschiedener, weit verbreiteter hormonbeeinflussender Therapien auf das Demenzrisiko beitragen und somit mögliche Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung untersuchen. Große Effekte der untersuchten Therapien konnten nicht festgestellt werden. Die gefundenen statistischen Assoziationen tragen jedoch zur Generierung von Hypothesen bei und die vorliegenden Ergebnisse geben Anlass, zum Beispiel im Rahmen der diagnostizierten Schilddrüsendiffunktionen sowie der Anwendung von Schilddrüsenhormonen weiter zu forschen. Im Rahmen der Hormontherapie im Klimakterium sind die Einnahme von Hormonen in jüngeren Jahren sowie die Art der Menopause interessante Faktoren, die in weiteren Analysen berücksichtigt und untersucht werden sollten. Die beobachteten Assoziationen der Diagnosen für menopausale Symptome und das benigne Prostatasyndrom mit einem verringerten Demenzrisiko beruhen womöglich auf einem erhöhten Gesundheitsbewusstsein sowie durchgeführten gesundheitsfördernden Maßnahmen in der untersuchten Population und legen nahe, dass diese einen positiven Einfluss auf die kognitive Gesundheit und die Demenzentstehung im höheren Alter haben können. Die Einbeziehung der gefundenen Assoziationen in zukünftige Studien ist wünschenswert.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende pharmakoepidemiologische Analyse hatte zum Ziel, potentielle Risikofaktoren für eine Demenzerkrankung im Rahmen der Forschung zur primären Prävention zu untersuchen. Die weite Verbreitung der Einnahme von Hormonen und hormonbeeinflussenden Medikamenten für verschiedene Krankheitsbilder sowie eine kontroverse Studienlage gaben den Anlass, die Assoziation zwischen drei hormonbeeinflussenden Therapien und der Demenztstehung zu analysieren. Es wurden die folgenden Medikamentengruppen untersucht: die Verschreibung von weiblichen Sexualhormonen zur Behandlung menopausaler Symptome, die Verschreibung von 5 α -Reduktaseinhibitoren zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms und die Verschreibung von Schilddrüsenhormonen und Thyreostatika zur Behandlung von Schilddrüsendysfunktionen. Die Analysen wurden durchgeführt mit einem longitudinalen Datensatz der AOK von 2004 bis 2016, welcher quartalsweise Diagnose- und Verschreibungsdaten einer Fünf-Prozent-Stichprobe enthält. In verschiedenen Verschreibungsmustern wurden mithilfe der konditionalen logistischen Regression Odds Ratios zur Beurteilung der Risikoveränderung ermittelt und für verschiedene bekannte und potentielle Einflussfaktoren adjustiert. Die Assoziationen zu einem leicht bis moderat verringerten Demenzrisiko durch die Diagnosen der menopausalen Symptome und des benignen Prostatasyndroms lassen sich womöglich auf einen gesünderen Lebensstil und ein erhöhtes gesundheitliches Bewusstsein der Personen mit diesen Diagnosen zurückführen. Die Assoziation des leicht verringerten Demenzrisikos bei einer Hypothyreose könnte im Zusammenhang mit reduziertem oxidativen Stress und verminderter Zellalterung stehen. Die beobachtete leicht risikoerhöhende Assoziation einer Hyperthyreose hängt möglicherweise mit anderweitig bereits beobachteten Risikoerhöhungen für vaskuläre Erkrankungen zusammen. Die hormonbeeinflussenden Therapien zur Behandlung menopausaler Symptome oder zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms modifizierten das Risiko für eine Demenzerkrankung in der vorliegenden Analyse nicht. Die Verschreibung von Schilddrüsenhormonen zur Behandlung einer Hypothyreose war mit einer leichten Risikoreduktion für Demenz assoziiert, was womöglich mit einer euthyreoten oder zum Teil leicht hypothyreoten Stoffwechsellage erklärbar ist. Die Anwendung von Thyreostatika zeigte keinen konstanten Effekt.

7. Literaturverzeichnis

- ACCORRONI, A., CHIPELLINI, G. & ORIGLIA, N. 2017. Effects of Thyroid Hormones and their Metabolites on Learning and Memory in Normal and Pathological Conditions. *Current Drug Metabolism*, 18(3), 225-236.
- ADELBORG, K., HORVATH-PUHO, E., ORDING, A., PEDERSEN, L., SORENSEN, H. T. & HENDERSON, V. W. 2017. Heart failure and risk of dementia: a Danish nationwide population-based cohort study. *European Journal of Heart Failure*, 19(2), 253-260.
- AGGARWAL, N. & RAZVI, S. 2017. Thyroid Function in Healthy Ageing and Longevity. In: RATTAN, S. & SHARMA, R. (Hrsg.) *Hormones in Ageing and Longevity. Healthy Ageing and Longevity, Volume 6*. Springer, Cham.
- AHLBOM, E., PRINS, G. S. & CECCATELLI, S. 2001. Testosterone protects cerebellar granule cells from oxidative stress-induced cell death through a receptor mediated mechanism. *Brain Research*, 892(2), 255-262.
- ALMEIDA, O. P., WATERREUS, A., SPRY, N., FLICKER, L. & MARTINS, R. N. 2004. One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology*, 29(8), 1071-1081.
- ALZAMAN, N., WARTAK, S. A., FRIDERICI, J. & ROTHBERG, M. B. 2013. Effect of patients' awareness of CVD risk factors on health-related behaviors. *Southern Medical Journal*, 106(11), 606-609.
- ANDRADE, C. 2018. How to Read a Research Paper: An Exercise in Critical Thinking in the Context of an Epidemiologic Study on Tamsulosin and the Risk of Dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 79(6), 18f12660.
- ANNERBO, S., KIVIPELTO, M. & LÖKK, J. 2009. A Prospective Study on the Development of Alzheimer's Disease with Regard to Thyroid-Stimulating Hormone and Homocysteine. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(3), 275-280.
- ANNERBO, S. & LÖKK, J. 2013. A Clinical Review of the Association of Thyroid Stimulating Hormone and Cognitive Impairment. *ISRN Endocrinology*, 2013, 856017.
- AOK-BUNDESVERBAND 2019. *Zahlen und Fakten 2019* [Online]. Berlin. URL: https://aok-bv.de/imperia/md/aokbv/aok/zahlen/zuf_2019_web.pdf [Abruf 25.11.2019].
- ARFE, A. & CORRAO, G. 2016. The lag-time approach improved drug-outcome association estimates in presence of protopathic bias. *Journal of Clinical Epidemiology*, 78, 101-107.
- AVIS, N. E., CRAWFORD, S. L., GREENDALE, G., BROMBERGER, J. T., EVERSON-ROSE, S. A., GOLD, E. B., HESS, R., JOFFE, H., KRAVITZ, H. M., TEPPER, P. G. & THURSTON, R. C. 2015. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Internal Medicine*, 175(4), 531-539.
- BARFORD, A., DORLING, D., SMITH, G. D. & SHAW, M. 2006. Life Expectancy: Women Now On Top Everywhere. *BMJ*, 332(7545), 808.
- BARNES, D. E. & YAFFE, K. 2011. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10(9), 819-828.
- BAUER, K., SCHWARZKOPF, L., GRAESSEL, E. & HOLLE, R. 2014. A claims data-based comparison of comorbidity in individuals with and without dementia. *BMC Geriatrics*, 14, 10.
- BECKER, C., SPOENDLIN, J. & MEIER, C. 2017. Pharmakoepidemiologie. In: JAEHDE, U., RADZIWILL, R. & KLOFT, C. (Hrsg.) *Klinische Pharmazie: Grundlagen und Anwendung*. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- BEHL, C. 2002. Oestrogen as a neuroprotective hormone. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(6), 433-442.
- BENDER, R. & LANGE, S. 2007a. Die Vierfeldertafel. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, e12-e14.
- BENDER, R. & LANGE, S. 2007b. Was ist ein Konfidenzintervall? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, e17-e18.
- BENDER, R., ZIEGLER, A. & LANGE, S. 2007. Logistische Regression. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, e33-e35.
- BERGES, R. 2008. Epidemiologie des benignen Prostatasyndroms. *Der Urologe*, 47(2), 141-148.

- BICKEL, H. 2017. Epidemiologie und Gesundheitsökonomie. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- BICKEL, H. 2018. *Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen*, Berlin, Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V.
- BIESSELS, G. J. & DESPA, F. 2018. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(10), 591-604.
- BINGHAM, K. S., FLINT, A. J. & MULSANT, B. H. 2019. Management of Late-Life Depression in the Context of Cognitive Impairment: a Review of the Recent Literature. *Current Psychiatry Reports*, 21(8), 74.
- BIONDI, B. & COOPER, D. S. 2008. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29(1), 76-131.
- BIONDI, B. & WARTOFSKY, L. 2014. Treatment With Thyroid Hormone. *Endocrine Reviews*, 35(3), 433-512.
- BIRKHÄUSER, M. 2018. Die ältere Patientin mit Wallungen. *Gynäkologische Endokrinologie*, 16(2), 94-102.
- BLOME, C. & AUGUSTIN, M. 2015. Measuring change in quality of life: bias in prospective and retrospective evaluation. *Value in Health*, 18(1), 110-115.
- BOELAERT, K. & FRANKLYN, J. A. 2005. Thyroid hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology*, 187(1), 1-15.
- BRAENDLE, W. 2005. *Das Klimakterium: Endokrinologie, Pharmakologie der Hormone und Hormonsubstitution*, 2., neu bearbeitete Auflage, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- BRANN, D. W., DHANDAPANI, K., WAKADE, C., MAHESH, V. B. & KHAN, M. M. 2007. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids*, 72(5), 381-405.
- BRENOWITZ, W. D., HAN, F., KUKULL, W. A. & NELSON, P. T. 2018. Treated hypothyroidism is associated with cerebrovascular disease but not Alzheimer's disease pathology in older adults. *Neurobiology of Aging*, 62, 64-71.
- BROCKIE, J., LAMBRINOUDAKI, I., CEASU, I., DEPYPERE, H., EREL, C. T., PÉREZ-LÓPEZ, F. R., SCHENCK-GUSTAFSSON, K., VAN DER SCHOUW, Y. T., SIMONCINI, T., TREMOLLIERES, F. & REES, M. 2014. EMAS position statement: Menopause for medical students. *Maturitas*, 78(1), 67-69.
- BROOKHART, M. A., PATRICK, A. R., DORMUTH, C., AVORN, J., SHRANK, W., CADARETTE, S. M. & SOLOMON, D. H. 2007. Adherence to Lipid-lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *American Journal of Epidemiology*, 166(3), 348-354.
- BROOKS, A. & CHAKERA, A. J. 2019. The challenge of managing Type 1 diabetes in frail older people. *Diabetic Medicine*, 36(4), 453-456.
- BRUCE, N., POPE, D. & STANISTREET, D. 2008. *Quantitative methods for health research: a practical interactive guide to epidemiology and statistics*, Chichester, John Wiley & Sons
- BUSCH, M. A., SCHIENKIEWITZ, A., NOWOSSADECK, E. & GÖßWALD, A. 2013. Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 56(5-6), 656-660.
- CAMICIOLI, R. 2014. Diagnosis and differential diagnosis of dementia. In: QUINN, J. F. (Hrsg.) *Dementia*. Chichester: John Wiley & Sons.
- CARCAILLON, L., BRAILLY-TABARD, S., ANCELIN, M. L., TZOURIO, C., FOUBERT-SAMIER, A., DARTIGUES, J. F., GUIOCHON-MANTEL, A. & SCARABIN, P. Y. 2014. Low testosterone and the risk of dementia in elderly men: Impact of age and education. *Alzheimer's & Dementia*, 10(5S), S306-S314.
- CARSON III, C. & RITTMASER, R. 2003. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 61(4), 2-7.
- CHAKER, L., WOLTERS, F. J., BOS, D., KOREVAAR, T. I. M., HOFMAN, A., VAN DER LUGT, A., KOUDESTAAL, P. J., FRANCO, O. H., DEGHAN, A., VERNOOIJ, M. W., PEETERS, R. P. & IKRAM,

- M. A. 2016. Thyroid function and the risk of dementia - The Rotterdam study. *Neurology*, 87(16), 1688-1695.
- CHANG, Y. S., WU, Y. H., WANG, C. J., TANG, S. H. & CHEN, H. L. 2018. Higher levels of thyroxine may predict a favorable response to donepezil treatment in patients with Alzheimer disease: a prospective, case-control study. *BMC Neuroscience*, 19, 36.
- CHLEBOWSKI, R. T. & ANDERSON, G. L. 2014. Menopausal hormone therapy and cancer: changing clinical observations of target site specificity. *Steroids*, 90, 53-59.
- CHRISTENSEN, K., DOBLHAMMER, G., RAU, R. & VAUPEL, J. W. 2009. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*, 374(9696), 1196-1208.
- CHRISTENSEN, K., THINGGAARD, M., OKSUZYAN, A., STEENSTRUP, T., ANDERSEN-RANBERG, K., JEUNE, B., MCGUE, M. & VAUPEL, J. W. 2013. Physical and cognitive functioning of people older than 90 years: a comparison of two Danish cohorts born 10 years apart. *Lancet* 382(9903), 1507-1513.
- CLAGUE, F., MERCER, S. W., MCLEAN, G., REYNISH, E. & GUTHRIE, B. 2017. Comorbidity and polypharmacy in people with dementia: insights from a large, population-based cross-sectional analysis of primary care data. *Age and Ageing*, 46(1), 33-39.
- CLARKE, J. R., RIBEIRO, F. C., FROZZA, R. L., DE FELICE, F. G. & LOURENCO, M. V. 2018. Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches. *Journal of Alzheimer's Disease*, 64(S1), S405-S426.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER 2019. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*, 394(10204), 1159-1168.
- COLLINS, P., ROSANO, G., CASEY, C., DALY, C., GAMBACCIANI, M., HADJI, P., KAAJA, R., MIKKOLA, T., PALACIOS, S., PRESTON, R., SIMON, T., STEVENSON, J. & STRAMBA-BADIALE, M. 2007. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric*, 10(6), 508-526.
- CONGDON, E. E. 2018. Sex Differences in Autophagy Contribute to Female Vulnerability in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 372.
- COOPER, D. S. & BIONDI, B. 2012. Subclinical thyroid disease. *Lancet*, 379(9821), 1142-1154.
- COUGHLIN, S. S. 1990. Recall bias in epidemiologic studies. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43(1), 87-91.
- CRITCHLEY, H. O. D., GEBBIE, A. & BERAL, V. 2004. *Menopause and Hormone Replacement*, London, RCOG Press.
- CUMMINGS, J. L., MORSTORF, T. & ZHONG, K. 2014. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6, 37.
- DE JONG, F. J., MASAKI, K., CHEN, H., REMALEY, A. T., BRETILER, M. M., PETROVITCH, H., WHITE, L. R. & LAUNER, L. J. 2009. Thyroid function, the risk of dementia and neuropathologic changes: The Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology of Aging*, 30(4), 600-606.
- DE LA TORRE, J. C. 2012. Cardiovascular Risk Factors Promote Brain Hypoperfusion Leading to Cognitive Decline and Dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2012, 367516.
- DE LEO, S., LEE, S. Y. & BRAVERMAN, L. E. 2016. Hyperthyroidism. *Lancet*, 388(10047), 906-918.
- DECKERS, K., SCHIEVINK, S. H. J., RODRIQUEZ, M. M. F., VAN OOSTENBRUGGE, R. J., VAN BOXTEL, M. P. J., VERHEY, F. R. J. & KÖHLER, S. 2017. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(9), e0184244.
- DECKERS, K., VAN BOXTEL, M. P. J., SCHIEPERS, O. J. G., DE VUGT, M., MUÑOZ SÁNCHEZ, J. L., ANSTEY, K. J., BRAYNE, C., DARTIGUES, J.-F., ENGEDAL, K., KIVIPILTO, M., RITCHIE, K., STARR, J. M., YAFFE, K., IRVING, K., VERHEY, F. R. J. & KÖHLER, S. 2015. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(3), 234-246.
- DEGAM & AWMF 2016. *S2k-Leitlinie Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis* [Online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-046l_S2k_erhoeheter_TSH_Wert_2017-04.pdf [Abruf 13.06.2018].

- DERBY, C. A., KATZ, M. J., LIPTON, R. B. & HALL, C. B. 2017. Trends in Dementia Incidence in a Birth Cohort Analysis of the Einstein Aging Study. *JAMA Neurology*, 74(11), 1345-1351.
- DGKJ, DGE & AWMF 2010. S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Primären angeborenen Hypothyreose [Online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-017l_S2k_Primaere_Aangeborene_Hypothyreose_2011-abgelaufen.pdf [Abruf 13.06.2018]
- DGPPN, DGN, DAG & AWMF 2016. S3-Leitlinie Demenzen [Online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf [Abruf 28.11.2017].
- DGU, AK BPS & AWMF 2014. S2e-Leitlinie Therapie des benignen Prostatasyndroms [Online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-035l_S2e_Therapie_benignes_Prostatatasyndrom_2014_11-abgelaufen.pdf [Abruf 13.06.2018].
- DGU, BDU & AWMF 2009. S2e-Leitlinie Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms [Online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-034l_S2e_Benignes_Prostatatasyndrom_Diagnostik_Differenzialdiagnostik_abgelaufen.pdf [Abruf 13.06.2018].
- DIEHL-SCHMID, J. 2017. Frontotemporale lobäre Degenerationen. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- DIMDI 2016. *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016* [Online]. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/arzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2016.pdf> [Abruf 27.06.2019].
- DKG, DGGG & AWMF 2020. *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms* [Online]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OLI_S3_Mammakarzinom_2020-02.pdf [Abruf 25.02.2020].
- DOBLHAMMER, G., FINK, A., FRITZE, T. & GÜNSTER, C. 2013. The demography and epidemiology of dementia. *Geriatric Mental Health Care*, 1(2), 29-33.
- DOBLHAMMER, G., FINK, A., ZYLLA, S. & WILLEKENS, F. 2015. Compression or expansion of dementia in Germany? An observational study of short-term trends in incidence and death rates of dementia between 2006/07 and 2009/10 based on German health insurance data. *Alzheimer's Research & Therapy*, 7, 66.
- DOBLHAMMER, G., SCHULZ, A., STEINBERG, J. & ZIEGLER, U. 2012. *Demografie der Demenz*, Bern, Verlag Hans Huber, Hogrefe AG.
- DUAN, Y., GRADY, J. J., ALBERTSEN, P. C. & HELEN WU, Z. 2018. Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 27(3), 340-348.
- DUBOIS, B., FELDMAN, H. H., JACOVA, C., CUMMINGS, J. L., DEKOSKY, S. T., BARBERGER-GATEAU, P., DELACOURTE, A., FRISONI, G., FOX, N. C., GALASKO, D., GAUTHIER, S., HAMPEL, H., JICHA, G. A., MEGURO, K., O'BRIEN, J., PASQUIER, F., ROBERT, P., ROSSOR, M., SALLOWAY, S., SARAZIN, M., DE SOUZA, L. C., STERN, Y., VISSER, P. J. & SCHELTENS, P. 2010. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9(11), 1118-1127.
- DUGBARTEY, A. T. 1998. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives Of Internal Medicine*, 158(13), 1413-1418.
- ENGEL, B., GOMM, W., BROICH, K., MAIER, W., WECKBECKER, K. & HAENISCH, B. 2018. Hyperuricemia and dementia - a case-control study. *BMC Neurology*, 18, 131.
- ENGLER-CHIURAZZI, E. B., BROWN, C. M., POVROZNIK, J. M. & SIMPKINS, J. W. 2017. Estrogens as neuroprotectants: Estrogenic actions in the context of cognitive aging and brain injury. *Progress in Neurobiology*, 157, 188-211.
- ESPELAND, M. A., SHUMAKER, S. A., LENG, I., MANSON, J. E., BROWN, C. M., LEBLANC, E. S., VAUGHAN, L., ROBINSON, J., RAPP, S. R., GOVEAS, J. S., WACTAWSKI-WENDE, J., STEFANICK,

- M. L., LI, W. & RESNICK, S. M. 2013. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Internal Medicine*, 173(15), 1429-1436.
- FOLKERD, E. J. & DOWSETT, M. 2010. Influence of sex hormones on cancer progression. *Journal of Clinical Oncology*, 28(26), 4038-4044.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198.
- FORD, A. H., YEAP, B. B., FLICKER, L., HANKEY, G. J., PAUL CHUBB, S. A., GOLLEDGE, J. & ALMEIDA, O. P. 2018. Sex Hormones and Incident Dementia in Older Men: The Health in Men Study. *Psychoneuroendocrinology*, 98, 139-147.
- FORTI, P., OLIVELLI, V., RIETTI, E., MALTONI, B., PIRAZZOLI, G., GATTI, R., GIOIA, M. G. & RAVAGLIA, G. 2012. Serum Thyroid-Stimulating Hormone as a Predictor of Cognitive Impairment in an Elderly Cohort. *Gerontology*, 58, 41-49.
- FRIESE, K. & MELCHERT, F. 2002. *Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- G-BA. 2017 *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie)* [Online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1537/RL_Kinder_2017-10-19_iK-2018-03-16.pdf [Abruf 05.04.2019].
- GAIL, M. H. & BENICHOE, J. 2000. *Encyclopedia of epidemiologic methods*, Chichester, John Wiley & Sons.
- GAN, E. H. & PEARCE, S. H. S. 2012. The thyroid in mind: cognitive function and low thyrotropin in older people. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(10), 3438-3449.
- GANDY, S., ALMEIDA, O. P., FONTE, J., LIM, D., WATERRUS, A., SPRY, N., FLICKER, L. & MARTINS, R. N. 2001. Chemical andropause and amyloid-beta peptide. *JAMA*, 285(17), 2195-2196.
- GAO, S., HENDRIE, H. C., HALL, K. S. & HUI, S. 1998. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 55(9), 809-815.
- GARASTO, S., MONTESANTO, A., CORSONELLO, A., LATTANZIO, F., FUSCO, S., PASSARINO, G., PRESTIPINO GIARRITTA, V. & CORICA, F. 2017. Thyroid hormones in extreme longevity. *Mechanisms of Ageing and Development*, 165(Part B), 98-106.
- GARRAWAY, W. M., COLLINS, G. N. & LEE, R. J. 1991. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*, 338(8765), 469-471.
- GASSER, T. & MAETZLER, W. 2017. Molekulargenetik und Neurobiologie neurodegenerativer Demenzen. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS 2019. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology*, 18(1), 88-106.
- GERHARD, T. 2008. Bias: considerations for research practice. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(22), 2159-2168.
- GIBBS, R. B. 1994. Estrogen and nerve growth factor-related systems in brain: Effects on basal forebrain cholinergic neurons and implications for learning and memory processes and aging. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, 743(1), 165-196.
- GOMM, W., VON HOLT, K., THOMÉ, F., BROICH, K., MAIER, W., WECKBECKER, K., FINK, A., DOBLHAMMER, G. & HAENISCH, B. 2016. Regular Benzodiazepine and Z-Substance Use and Risk of Dementia: An Analysis of German Claims Data. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(2), 801-808.
- GORNO-TEMPINI, M. L., HILLIS, A. E., WEINTRAUB, S., KERTESZ, A., MENDEZ, M., CAPPAS, S. F., OGAR, J. M., ROHRER, J. D., BLACK, S., BOEVE, B. F., MANES, F., DRONKERS, N. F., VANDENBERGHE, R., RASCOVSKY, K., PATTERSON, K., MILLER, B. L., KNOPMAN, D. S., HODGES, J. R., MESULAM, M. M. & GROSSMAN, M. 2011. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014.

- GRAVAS, S. & OELKE, M. 2010. Current status of 5alpha-reductase inhibitors in the management of lower urinary tract symptoms and BPH. *World Journal of Urology*, 28(1), 9-15.
- GREENLAND, S. 2008. Introduction to Regression Modelling. In: ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. L. (Hrsg.) *Modern Epidemiology*. 3. Auflage, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- GREENLAND, S. & ROTHMAN, K. J. 2008. Fundamentals of Epidemiologic Data Analysis. In: ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. L. (Hrsg.) *Modern Epidemiology*. 3. Auflage, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- GUSSEKLOO, J., VAN EXEL, E., DE CRAEN, A. J. M., MEINDERS, A. E., FRÖLICH, M. & WESTENDORP, R. G. J. 2004. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*, 292(21), 2591-2599.
- HAJSZAN, T., MACLUSKY, N. J. & LERANTH, C. 2008. Role of Androgens and the Androgen Receptor in Remodeling of Spine Synapses in Limbic Brain Areas. *Hormones and Behavior*, 53(5), 638–646.
- HAMANN, G. F. 2017. Vaskuläre Demenzen. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- HAMPEL, H., GRAZ, C., ZETZSCHE, T., RUJESCU, D. & MÖLLER, H.-J. 2017. Pharmakotherapie. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- HARMAN, S. M., BRINTON, E. A., CEDARS, M., LOBO, R., MANSON, J. E., MERRIAM, G. R., MILLER, V. M., NAFTOLIN, F. & SANTORO, N. 2005. KEEPS: The Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*, 8(1), 3-12.
- HARPER, P. C. & ROE, C. M. 2010. Thyroid Medication Use and Subsequent Development of Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(1), 63-69.
- HEATH, L., GRAY, S. L., BOUDREAU, D. M., THUMMEL, K., EDWARDS, K. L., FULLERTON, S. M., CRANE, P. K. & LARSON, E. B. 2018. Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(10), 1948-1955.
- HELLBERG, D. 2012. Sex steroids and cervical cancer. *Anticancer Research*, 32(8), 3045-3054.
- HENDERSON, V. W. 2006. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: Understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience*, 138(3), 1031-1039.
- HENDERSON, V. W. 2009. Aging, estrogens, and episodic memory in women. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 22(4), 205-214.
- HENDERSON, V. W., ST. JOHN, J. A., HODIS, H. N., MCCLEARY, C. A., STANCZYK, F. Z., SHOUBE, D., KONO, N., DUSTIN, L., ALLAYEE, H. & MACK, W. J. 2016. Cognitive effects of estradiol after menopause: A randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology*, 87(7), 699-708.
- HERR, M., SIRVEN, N., GRONDIN, H., PICHETTI, S. & SERMET, C. 2017. Frailty, polypharmacy, and potentially inappropriate medications in old people: findings in a representative sample of the French population. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(9), 1165-1172.
- HOGERVORST, E., HUPPERT, F., MATTHEWS, F. E. & BRAYNE, C. 2008. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology*, 33(7), 1013-1022.
- HONARPISHEH, P. & MCCULLOUGH, L. D. 2019. Sex as a biological variable in the pathology and pharmacology of neurodegenerative and neurovascular diseases. *British Journal of Pharmacology*, 176(21), 4173-4192.
- HOSMER, D. W. & LEMESHOW, S. 2000. *Applied logistic regression*, 2. Auflage, Hoboken, John Wiley & Sons.
- HSU, B., CUMMING, R. G., WAITE, L. M., BLYTH, F. M., NAGANATHAN, V., LE COUTEUR, D. G., SEIBEL, M. J. & HANDELSMAN, D. J. 2015. Longitudinal Relationships between Reproductive Hormones and Cognitive Decline in Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(6), 2223-2230.
- HUBER, J. 2013. Risiken und Benefits der Hormonersatztherapie. *Journal für Kardiologie*, 20(9-10), 302-304.

- IADECOLA, C., DUERING, M., HACHINSKI, V., JOUTEL, A., PENDLEBURY, S. T., SCHNEIDER, J. A. & DICHGANS, M. 2019. Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(25), 3326-3344.
- ICD-10-GM 2017. *ICD-10-GM 2017 - Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German Modification*, Köln, Deutscher Ärzte-Verlag.
- IMTIAZ, B., TOLPPANEN, A. M., SOLOMON, A., SOININEN, H. & KIVIPELTO, M. 2017a. Estradiol and Cognition in the Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) Cohort Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56(2), 453-458.
- IMTIAZ, B., TUPPURAINEN, M., RIKKONEN, T., KIVIPELTO, M., SOININEN, H., KRÖGER, H. & TOLPPANEN, A.-M. 2017b. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: A prospective cohort study. *Neurology*, 88(11), 1062-1068.
- JACK JR., C. R., KNOPMAN, D. S., JAGUST, W. J., SHAW, L. M., AISEN, P. S., WEINER, M. W., PETERSEN, R. C. & TROJANOWSKI, J. Q. 2010. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology*, 9(1), 119-128.
- JACOBS, D. M., TANG, M. X., STERN, Y., SANO, M., MARDER, K., BELL, K. L., SCHOFIELD, P., DOONEIEF, G., GURLAND, B. & MAYEUX, R. 1998. Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology*, 50(2), 368-373.
- JAHN, T. 2017. Neuropsychologische Diagnostik. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- JELLINGER, K. A. 2005. Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) - Eine aktuelle Übersicht. *Journal für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*, 6(1), 9-18.
- JESSEN, F. 2014. Therapie von Demenzerkrankungen - Behandlungsstrategien im Alter. *Internist*, 55(7), 769-774.
- JESSEN, F., WIESE, B., BACHMANN, C., EIFFLAENDER-GORFER, S., HALLER, F., KÖLSCH, H., LUCK, T., MÖSCH, E., VAN DEN BUSSCHE, H., WAGNER, M., WOLLNY, A., ZIMMERMANN, T., PENTZEK, M., RIEDEL-HELLER, S. G., ROMBERG, H.-P., WEYERER, S., KADUSZKIEWICZ, H., MAIER, W., BICKEL, H. & GERMAN STUDY ON AGING COGNITION AND DEMENTIA IN PRIMARY CARE PATIENTS STUDY GROUP 2010. Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment: Effects of Severity and Temporal Association With Cognitive Impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 414-422.
- JESSEN, F., WOLFSGRUBER, S., WIESE, B., BICKEL, H., MÖSCH, E., KADUSZKIEWICZ, H., PENTZEK, M., RIEDEL-HELLER, S. G., LUCK, T., FUCHS, A., WEYERER, S., WERLE, J., VAN DEN BUSSCHE, H., SCHERER, M., MAIER, W. & WAGNER, M. 2014. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's & Dementia*, 10(1), 76-83.
- JUCKER, M. & WALKER, L. C. 2011. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Annals of Neurology*, 70(4), 532-540.
- JUNG-TESTAS, I. & BAULIEU, E. E. 1998. Steroid hormone receptors and steroid action in rat glial cells of the central and peripheral nervous system. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 65(1-6), 243-251.
- KAO, L. T., LIN, H. C., CHUNG, S. D. & HUANG, C. Y. 2017. No increased risk of dementia in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a 5-year follow-up study. *Asian Journal of Andrology*, 19(4), 414-417.
- KAWAS, C., RESNICK, S., MORRISON, A., BROOKMEYER, R., CORRADA, M., ZONDERMAN, A., BACAL, C., DONNELL LINGLE, D. & METTER, E. 1997. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*, 48(6), 1517-1521.
- KELLETT, J., SAMPSON, M., SWORDS, F., MURPHY, H. R., CLARK, A., HOWE, A., PRICE, C., DATTA, V. & MYINT, K. S. 2018. Young people's experiences of managing Type 1 diabetes at university: a national study of UK university students. *Diabetic Medicine*, 35(8), 1063-1071.
- KHOSROW-KHAVAR, F., REJ, S., YIN, H., APRIKIAN, A. & AZOULAY, L. 2017. Androgen Deprivation Therapy and the Risk of Dementia in Patients With Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 35(2), 201-207.

- KIM, E. H., LARSON, J. A. & ANDRIOLE, G. L. 2016. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annual Review of Medicine*, 67, 137-151.
- KINJO, M., CHIA-CHENG LAI, E., KORHONEN, M. J., MCGILL, R. L. & SETOGUCHI, S. 2017. Potential contribution of lifestyle and socioeconomic factors to healthy user bias in antihypertensives and lipid-lowering drugs. *Open heart*, 4(1), e000417.
- KLUG, S. J., BENDER, R., BLETTNER, M. & LANGE, S. 2007. Wichtige epidemiologische Studientypen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132, e45-e47.
- KRAMER, C. K., VON MÜHLEN, D., KRITZ-SILVERSTEIN, D. & BARRETT-CONNOR, E. 2009. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *European Journal of Endocrinology*, 161(6), 917-921.
- KUZMA, E., LOURIDA, I., MOORE, S. F., LEVINE, D. A., UKOUMUNNE, O. C. & LLEWELLYN, D. J. 2018. Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 14(11), 1416-1426.
- LANG, C. J. G. 2017. Symptomatische Demenzen. In: WALLESCHE, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- LEE, H. J., SEO, H. I., CHA, H. Y., YANG, Y. J., KWON, S. H. & YANG, S. J. 2018. Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects. *Clinical Nutrition Research*, 7(4), 229-240.
- LEELAKANOK, N. & D'CUNHA, R. R. 2019. Association between polypharmacy and dementia - A systematic review and metaanalysis. *Aging & Mental Health*, 23(8), 932-941.
- LOBO, R. A., DAVIS, S. R., DE VILLIERS, T. J., GOMPEL, A., HENDERSON, V. W., HODIS, H. N., LUMSDEN, M. A., MACK, W. J., SHAPIRO, S. & BABER, R. J. 2014. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*, 17(5), 540-556.
- LUCK, T. & RIEDEL-HELLER, S. G. 2016. Prävention von Alzheimer-Demenz in Deutschland. *Der Nervenarzt*, 87(11), 1194-1200.
- LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M. & HEIN, L. 2016. *Pharmakologie und Toxikologie*, 18., vollständig überarbeitete Auflage, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- MACK, J., PETERSON, A. & QUINN, J. 2014. Assessing outcomes in dementia care. In: QUINN, J. F. (Hrsg.) *Dementia*. Chichester: John Wiley & Sons.
- MAJUMDAR, S. R., MCALISTER, F. A., EURICH, D. T., PADWAL, R. S. & MARRIE, T. J. 2006. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ* 333(7576), 999.
- MAKI, P. M. & HENDERSON, V. W. 2012. Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women's Health Initiative ten years on. *Climacteric*, 15(3), 256-262.
- MAKI, P. M. & RESNICK, S. M. 2001. Effects of Estrogen on Patterns of Brain Activity at Rest and during Cognitive Activity: A Review of Neuroimaging Studies. *NeuroImage*, 14(4), 789-801.
- MANSON, J. E. & KAUNITZ, A. M. 2016. Menopause Management - Getting Clinical Care Back on Track. *New England Journal of Medicine*, 374(9), 803-806.
- MATTHEWS, F. E., ARTHUR, A., BARNES, L. E., BOND, J., JAGGER, C., ROBINSON, L. & BRAYNE, C. 2013. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*, 382(9902), 1405-1412.
- MCCULLAGH, C. D., CRAIG, D., MCILROY, S. P. & PASSMORE, A. P. 2001. Risk factors for dementia. *Advances in Psychiatric Treatment*, 7(1), 24-31.
- MCEWEN, B. S. & MILNER, T. A. 2017. Understanding the Broad Influence of Sex Hormones and Sex Differences in the Brain. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 24-39.
- MIECH, R. A., BREITNER, J. C. S., ZANDI, P. P., KHACHATURIAN, A. S., ANTHONY, J. C. & MAYER, L. 2002. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology*, 58(2), 209-218.
- MIKKOLA, T. S., SAVOLAINEN-PELTONEN, H., TUOMIKOSKI, P., HOTI, F., VATTULAINEN, P., GISSLER, M. & YLIKORKALA, O. 2017. Lower Death Risk for Vascular Dementia Than for Alzheimer's Disease With Postmenopausal Hormone Therapy Users. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(3), 870-877.

- MIRER, A. G., PEPPARD, P. E., PALTA, M., BENCA, R. M., RASMUSON, A. & YOUNG, T. 2015. Menopausal hormone therapy and sleep-disordered breathing: evidence for a healthy user bias. *Annals of Epidemiology*, 25(10), 779-784.e1.
- MITCHELL, P. B. & HARVEY, S. B. 2014. Depression and the older medical patient - When and how to intervene. *Maturitas*, 79(2), 153-159.
- MOERCH-RASMUSSEN, A., NACU, A., WAJE-ANDREASSEN, U., THOMASSEN, L. & NAESS, H. 2016. Recurrent ischemic stroke is associated with the burden of risk factors. *Acta Neurologica Scandinavica*, 133(4), 289-294.
- MOFFAT, S. D., ZONDERMAN, A. B., METTER, E. J., KAWAS, C., BLACKMAN, M. R., HARMAN, S. M. & RESNICK, S. M. 2004. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. *Neurology*, 62(2), 188-193.
- MORRISON, J. H., BRINTON, R. D., SCHMIDT, P. J. & GORE, A. C. 2006. Estrogen, Menopause, and the Aging Brain: How Basic Neuroscience Can Inform Hormone Therapy in Women. *Journal of Neuroscience*, 26(41), 10332-10348.
- MUELLER, C., MOLOKHIA, M., PERERA, G., VERONESE, N., STUBBS, B., SHETTY, H., CODLING, D., HUNTLEY, J. & STEWART, R. 2018. Polypharmacy in people with dementia: Associations with adverse health outcomes. *Experimental Gerontology*, 106, 240-245.
- MULNARD, R. A., COTMAN, C. W., KAWAS, C., VAN DYCK, C. H., SANO, M., DOODY, R., KOSS, E., PFEIFFER, E., JIN, S., GAMST, A., GRUNDMAN, M., THOMAS, R. & THAL, L. J. 2000. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 283(8), 1007-1015.
- MUTSCHLER, E., GEISSLINGER, G., KROEMER, H. K., MENZEL, S. & RUTH, P. 2013. *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie*, 10., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- NEAD, K. T., GASKIN, G., CHESTER, C., SWISHER-MCCLURE, S., DUDLEY, J. T., LEEPER, N. J. & SHAH, N. H. 2016. Androgen Deprivation Therapy and Future Alzheimer's Disease Risk. *Journal of Clinical Oncology*, 34(6), 566-571.
- NEAD, K. T., SINHA, S. & NGUYEN, P. L. 2017. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 20(3), 259-264.
- NEBEL, R. A., AGGARWAL, N. T., BARNES, L. L., GALLAGHER, A., GOLDSTEIN, J. M., KANTARCI, K., MALLAMPALLI, M. P., MORMINO, E. C., SCOTT, L., YU, W. H., MAKI, P. M. & MIELKE, M. M. 2018. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & Dementia*, 14(9), 1171-1183.
- NEUBAUER, S., ZEIDLER, J., LANGE, A. & VON DER SCHULENBURG, J. M. 2014. Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien. *Diskussionsbeitrag 534, Diskussionspapiere der Wirtschaftswissenschaftlichen Fakultät - Hannover Economic Papers (HEP)*. Leibniz Universität Hannover, Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät.
- NG, J. B., TUREK, M. & HAKIM, A. M. 2013. Heart disease as a risk factor for dementia. *Clinical Epidemiology*, 5, 135-145.
- NGUYEN, T. V., YAO, M. & PIKE, C. J. 2005. Androgens activate mitogen-activated protein kinase signaling: Role in neuroprotection. *Journal of Neurochemistry*, 94(6), 1639-1651.
- NICKEL, J. C., MÉNDEZ-PROBST, C. E., WHELAN, T. F., PATERSON, R. F. & RAZVI, H. 2010. 2010 Update: Guidelines for the management of benign prostatic hyperplasia. *Canadian Urological Association Journal*, 4(5), 310-316.
- NORBURY, R., CRAIG, M., CUTTER, W. J., WHITEHEAD, M. & MURPHY, D. G. M. 2004. Oestrogen: brain ageing, cognition and neuropsychiatric disorder. *Journal of the British Menopause Society*, 10(3), 118-122.
- NORTON, S., MATTHEWS, F. E., BARNES, D. E., YAFFE, K. & BRAYNE, C. 2014. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurology*, 13(8), 788-794.

- O'BRIEN, J., JACKSON, J. W., GRODSTEIN, F., BLACKER, D. & WEUVE, J. 2014. Postmenopausal hormone therapy is not associated with risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease. *Epidemiologic Reviews*, 36(1), 83-103.
- OELKE, M., HÖFNER, K., BERGES, R. R. & JONAS, U. 2002. Medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms mit alpha1-Rezeptorblockern. *Der Urologe*, 41(5), 425-441.
- OHKURA, T., ISSE, K., AKAZAWA, K., HAMAMOTO, M., YAOI, Y. & HAGINO, N. 1994. Evaluation of Estrogen Treatment in Female Patients with Dementia of the Alzheimer Type. *Endocrine Journal*, 41(4), 361-371.
- OHKURA, T., TESHIMA, Y., ISSE, K., MATSUDA, H., INOUE, T., SAKAI, Y., IWASAKI, N. & YAOI, Y. 1995. Estrogen Increases Cerebral and Cerebellar Blood Flows in Postmenopausal Women. *Menopause*, 2(1), 13-18.
- ONDER, G., LIPEROTI, R., FOEBEL, A., FIALOVA, D., TOPINKOVA, E., VAN DER ROEST, H. G., GINDIN, J., CRUZ-JENTOFT, A. J., FINI, M., GAMBASSI, G. & BERNABEI, R. 2013. Polypharmacy and mortality among nursing home residents with advanced cognitive impairment: results from the Shelter study. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 450.e7-450.e12.
- ORTIGA-CARVALHO, T. M., SIDHAYE, A. R. & WONDISFORD, F. E. 2014. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(10), 582-591.
- PALUMBO, B., PARNETTI, L., NOCENTINI, G., CARDINALI, L., BRANCORSINI, S., RICCARDI, C. & SENIN, U. 1997. Apolipoprotein-E genotype in normal aging, age-associated memory impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia patients. *Neuroscience Letters*, 231(1), 59-61.
- PAPI, G. P., DEGLI UBERTI, E., BETTERLE, C., CARANI, C., PEARCE, E. N., BRAVERMAN, L. E. & ROTI, E. 2007. Subclinical hypothyroidism. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(3), 197-208.
- PARSAIK, A. K., SINGH, B., ROBERTS, R. O., PANKRATZ, S., EDWARDS, K. K., GEDA, Y. E., GHARIB, H., BOEVE, B. F., KNOPMAN, D. S. & PETERSEN, R. C. 2014. Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons: a population-based study. *JAMA Neurology*, 71(2), 201-207.
- PASQUALETTI, G., PAGANO, G., RENGO, G., FERRARA, N. & MONZANI, F. 2015. Subclinical Hypothyroidism and Cognitive Impairment: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 4240-4248.
- PHILLIPS, S. M. & SHERWIN, B. B. 1992. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, 17(5), 485-495.
- PIKE, C. J. 2017. Sex and the development of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 671-680.
- PODCASY, J. L. & EPPERSON, C. N. 2016. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(4), 437-446.
- PRINCE, M., WIMO, A., GUERCHET, M., ALI, G.-C., WU, Y.-T., PRINA, M. & ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL 2015. *World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*, London, Alzheimer's Disease International (ADI).
- PRZEDBORSKI, S., VILA, M. & JACKSON-LEWIS, V. 2003. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *Journal of Clinical Investigation*, 111(1), 3-10.
- QIU, C. & FRATIGLIONI, L. 2015. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nature Reviews Cardiology*, 12(5), 267-277.
- QIU, C., VON STRAUSS, E., BÄCKMAN, L., WINBLAD, B. & FRATIGLIONI, L. 2013. Twenty-year changes in dementia occurrence suggest decreasing incidence in central Stockholm, Sweden. *Neurology*, 80(20), 1888-1894.
- QUINN, J. 2014. Primary prevention of dementia. In: QUINN, J. F. (ed.) *Dementia*. Chichester: John Wiley & Sons.
- REDON, J., OLSEN, M. H., COOPER, R. S., ZURRIAGA, O., MARTINEZ-BENEITO, M. A., LAURENT, S., CIFKOVA, R., COCA, A. & MANCIA, G. 2011. Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in

- 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *European Heart Journal*, 32(11), 1424-1431.
- REINERS, C., WEGSCHEIDER, K., SCHICHA, H., THEISSEN, P., VAUPEL, R., WRBITZKY, R. & SCHUMM-DRAEGER, P. M. 2004. Prevalence of Thyroid Disorders in the Working Population of Germany: Ultrasonography Screening in 96,278 Unselected Employees. *Thyroid*, 14(11), 926-932.
- REISCHIES, F. M. & WERTENAUER, F. 2011. Leichte kognitive Störung im Alter. *Der Nervenarzt*, 82(11), 1483-1496.
- RESNICK, S. M. & HENDERSON, V. W. 2002. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: A critical time. *JAMA*, 288(17), 2170-2172.
- RIEDEL-HELLER, S. G. 2014. Sinkende Neuerkrankungsraten für Demenzen? - Implikationen für eine public-health-orientierte Prävention. *Psychiatrische Praxis*, 41(8), 407-409.
- RITCHIE, C. W., WELLS, K. & RITCHIE, K. 2013. The PREVENT research programme - a novel research programme to identify and manage midlife risk for dementia: the conceptual framework. *International Review Of Psychiatry*, 25(6), 748-754.
- ROBISON, L. S., GANNON, O. J., SALINERO, A. E. & ZULOAGA, K. L. 2019. Contributions of sex to cerebrovascular function and pathology. *Brain Research*, 1710, 43-60.
- ROHDE, V., KATALINIC, A., WASEM, J. & AIDELSBURGER, P. 2007. *Themenheft 36 "Prostataerkrankungen"*, Berlin, Robert Koch-Institut.
- ROMAN, G. C., TATEMICH, T. K., ERKINJUNTTI, T., CUMMINGS, J. L., MASDEU, J. H., AMADUCCI, L., ORGOGOZO, J. M., BRUN, A., HOFMAN, A. et al. 1993. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43(2), 250-260.
- ROSARIO, E. R., CARROLL, J. & PIKE, C. J. 2010. Testosterone regulation of Alzheimer-like neuropathology in male 3xTg-AD mice involves both estrogen and androgen pathways. *Brain Research*, 1359, 281-290.
- ROSARIO, E. R., CHANG, L., HEAD, E. H., STANCZYK, F. Z. & PIKE, C. J. 2011. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 32(4), 604-613.
- ROSS, D. S., BURCH, H. B., COOPER, D. S., GREENLEE, M. C., LAURBERG, P., MAIA, A. L., RIVKEES, S. A., SAMUELS, M., SOSA, J. A., STAN, M. N. & WALTER, M. A. 2016. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1342-1421.
- ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. L. 2008a. Case-Control Studies. In: ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. L. (Hrsg.) *Modern Epidemiology*. 3. Auflage, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. L. 2008b. Design Strategies to Improve Study Accuracy. In: ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & LASH, T. L. (Hrsg.) *Modern Epidemiology*. 3. Auflage, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- SAUM, K. U., SCHOTTKER, B., MEID, A. D., HOLLECZEK, B., HAEFELI, W. E., HAUER, K. & BRENNER, H. 2017. Is Polypharmacy Associated with Frailty in Older People? Results From the ESTHER Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(2), e27-e32.
- SAVOLAINEN-PELTONEN, H., RAHKOLA-SOISALO, P., HOTI, F., VATTULAINEN, P., GISSLER, M., YLIKORKALA, O. & MIKKOLA, T. S. 2019. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *BMJ* 364(8190), l665.
- SCHATZL, G., BRÖSSNER, C., SCHMID, S., KUGLER, W., ROEHRICH, M., TREU, T., SZALAY, A., DJAVAN, B., SCHMIDBAUER, C. P., SÖREGI, S. & MADERSBACHER, S. 2000. Endocrine status in elderly men with lower urinary tract symptoms: correlation of age, hormonal status, and lower urinary tract function. *Urology*, 55(3), 397-402.
- SCHLEGEL, J. & NEFF, F. 2017. Neuropathologie. In: WALLESCHE, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- SCHMIDTKE, K. & OTTO, M. 2017. Alzheimer-Demenz. In: WALLESCHE, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- SCHULZ, K. F. & GRIMES, D. A. 2002. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*, 359(9304), 431-434.
- SCHULZ, M., BOHLKEN, J., SCHULZ, M., HERING, R., VON STILLFRIED, D. & BÄTZING-FEIGENBAUM, J. 2015. Medikamentöse Behandlung von Patienten mit Demenz unter besonderer Berücksichtigung regionaler Versorgungsunterschiede. *Bericht Nr. 15/07*. Berlin: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland.
- SCHUMM-DRÄGER, P. M. & FELDKAMP, J. 2007. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. *Prävention und Gesundheitsförderung*, 2(3), 153-158.
- SCHWEIGER, U. 2000. Hormonersatztherapie in der Menopause. *Der Gynäkologe*, 33(6), 385-390.
- SEAMAN, B. 2003. *The greatest experiment ever performed on women - exploding the estrogen myth*, New York, Hyperion.
- SELKOE, D. J. 2019. Alzheimer disease and aducanumab: adjusting our approach. *Nature Reviews Neurology*, 15(7), 365-366.
- SHAH, H., ALBANESE, E., DUGGAN, C., RUDAN, I., LANGA, K. M., CARRILLO, M. C., CHAN, K. Y., JOANETTE, Y., PRINCE, M., ROSSOR, M., SAXENA, S., SNYDER, H. M., SPERLING, R., VARGHESE, M., WANG, H., WORTMANN, M. & DUA, T. 2016. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurology*, 15(12), 1285-1294.
- SHAHEEN, H. A., DAKER, L. I., ABBASS, M. M. & ABD EL FATTAH, A. A. 2018. The relationship between the severity of disability and serum IL-8 in acute ischemic stroke patients. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 54(1), 26.
- SHORT, H. 2015. Menopause and hormone replacement therapy. *InnovAiT*, 8(4), 204-212.
- SHUMAKER, S. A., LEGAULT, C., KULLER, L., RAPP, S. R., THAL, L., LANE, D. S., FILLIT, H., STEFANICK, M. L., HENDRIX, S. L., LEWIS, C. E., MASAKI, K. & COKER, L. H. 2004. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 291(24), 2947-2958.
- SHUMAKER, S. A., LEGAULT, C., RAPP, S. R., THAL, L., WALLACE, R. B., OCKENE, J. K., HENDRIX, S. L., JONES III, B. N., ASSAF, A. R., JACKSON, R. D., KOTCHEN, J. M., WASSERTHEIL-SMOLLER, S. & WACTAWSKI-WENDE, J. 2003. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289(20), 2651-2662.
- SIMPSON, E., RUBIN, G., CLYNE, C., ROBERTSON, K., O'DONNELL, L., DAVIS, S. & JONES, M. 1999. Local estrogen biosynthesis in males and females. *Endocrine-Related Cancer*, 6(2), 131-137.
- SIMPSON, S. H., EURICH, D. T., MAJUMDAR, S. R., PADWAL, R. S., TSUYUKI, R. T., VARNEY, J. & JOHNSON, J. A. 2006. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*, 333(7557), 15.
- SINGH, M., MEYER, E. M. & SIMPKINS, J. W. 1995. The effect of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal brain regions of female Sprague-Dawley rats. *Endocrinology*, 136(5), 2320-2324.
- SPERLING, R. A., KARLAWISH, J. & JOHNSON, K. A. 2012. Preclinical Alzheimer disease - the challenges ahead. *Nature Reviews Neurology*, 9(1), 54-58.
- STÄHELIN, H. B. 2000. Schützen Östrogene vor der Alzheimer-Krankheit? *Journal für Menopause*, 7(1), 32-36.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2006. *Im Blickpunkt: Frauen Deutschland 2006*, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2012. *Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht* [Online]. Bundeszentrale für politische Bildung. URL: <http://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/altersgruppen> [Abruf 12.06.2019].
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2015. *Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung*, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt.
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2019a. *14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland* [Online]. Statistisches Bundesamt (Destatis). URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2060> [Abruf 20.01.2020].

- STATISTISCHES BUNDESAMT 2019b. *Bevölkerung im Wandel: Annahmen und Ergebnisse der 14 koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung*, Wiesbaden, Statistisches Bundesamt (Destatis).
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2020a. *Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit* [Online]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis). URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2019.html> [Abruf 11.02.2020].
- STATISTISCHES BUNDESAMT 2020b. *Durchschnittliche Lebenserwartung* [Online]. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis). URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschluessel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080> [Abruf 21.01.2020].
- STEFFENS, D. C., NORTON, M. C., PLASSMAN, B. L., TSCHANZ, J. T., WYSE, B. W., WELSH-BOHMER, K. A., ANTHONY, J. C. & BREITNER, J. C. S. 1999. Enhanced Cognitive Performance With Estrogen Use in Nondemented Community-Dwelling Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47(10), 1171-1175.
- STERN, Y. 2006. Cognitive Reserve and Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 20(2), 112-117.
- STERN, Y. 2012. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- STUENKEL, C. A., DAVIS, S. R., GOMPEL, A., LUMSDEN, M. A., MURAD, M. H., PINKERTON, J. V. & SANTEN, R. J. 2015. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(11), 3975-4011.
- TAIPALE, H., GOMM, W., BROICH, K., MAIER, W., TOLPPANEN, A. M., TANSKANEN, A., TIHONEN, J., HARTIKAINEN, S. & HAENISCH, B. 2018. Use of Antiepileptic Drugs and Dementia Risk - an Analysis of Finnish Health Register and German Health Insurance Data. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(6), 1123-1129.
- TAMIM, H., TAHAMI MONFARED, A. A. & LELORIER, J. 2007. Application of lag-time into exposure definitions to control for protopathic bias. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 16(3), 250-258.
- TANG, M. X., JACOBS, D., STERN, Y., MARDER, K., SCHOFIELD, P., GURLAND, B., ANDREWS, H. & MAYEUX, R. 1996. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*, 348(9025), 429-432.
- THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP 1998. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials*, 19(1), 61-109.
- TAI, H. K., D'AMICO, A. V., SADETSKY, N., CHEN, M. H. & CARROLL, P. R. 2007. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(20), 1516-1524.
- TZOURIO, C. 2007. Hypertension, cognitive decline, and dementia: an epidemiological perspective. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 9(1), 61-70.
- ULRICH, S. 2018. Differential prescription behavior in benign prostatic syndrome may explain relationship found between tamsulosin and dementia. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 27(11), 1157-1158.
- VADIVELLOO, T., DONNAN, P. T., COCHRANE, L. & LEESE, G. P. 2011. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): Morbidity in Patients with Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(5), 1344-1351.
- VALENZUELA, M. J. 2008. Brain reserve and the prevention of dementia. *Current Opinion in Psychiatry*, 21(3), 296-302.
- VANDENBROUCK, Y., JANVIER, B., LORIETTE, C., BEREZIAT, G. & MANGENEY-ANDREANI, M. 1994. The modulation of apolipoprotein E gene expression by 3,3'-5-triiodothyronine in HepG2 cells occurs at transcriptional and post-transcriptional levels. *European Journal of Biochemistry*, 224(2), 463-471.

- VERDELHO, A., MADUREIRA, S., MOLEIRO, C., FERRO, J. M., O'BRIEN, J. T., POGGESI, A., PANTONI, L., FAZEKAS, F., SCHELTENS, P., WALDEMAR, G., WALLIN, A., ERKINJUNTTI, T. & INZITARI, D. 2013. Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes: the LADIS study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(11), 1250-1254.
- VEST, R. S. & PIKE, C. J. 2013. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Hormones and Behavior*, 63(2), 301-307.
- VON SMEKAL, U. & MIELKE, R. 2017. Strukturelle bildgebende Diagnostik. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- WALKER, K. A., POWER, M. C. & GOTTESMAN, R. F. 2017. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Current Hypertension Reports*, 19(3), 24.
- WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. 2017a. Demenz mit Lewy-Körperchen. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. 2017b. Klinische Diagnostik. In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. 2017c. Leichte kognitive Störung (Mild cognitive Impairment). In: WALLECH, C.-W. & FÖRSTL, H. (Hrsg.) *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- WANG, C., GAO, S., HENDRIE, H. C., KESTERSON, J., CAMPBELL, N. L., SHEKHAR, A. & CALLAHAN, C. M. 2016. Antidepressant Use in the Elderly Is Associated With an Increased Risk of Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 30(2), 99-104.
- WANG, Y. C., TAI, P. A., POLY, T. N., ISLAM, M. M., YANG, H. C., WU, C. C. & LI, Y. J. 2018. Increased Risk of Dementia in Patients with Antidepressants: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Behavioural Neurology*, 2018, 5315098.
- WANG, Z., MARSEGLIA, A., SHANG, Y., DINTICA, C., PATRONE, C. & XU, W. 2019. Leisure activity and social integration mitigate the risk of dementia related to cardiometabolic diseases: A population-based longitudinal study. *Alzheimer's & Dementia*, Artikel in Druck.
- WARD, K. & DENERIS, A. 2018. An Update on Menopause Management. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 63(2), 168-177.
- WELK, B., MCARTHUR, E., ORDON, M., MORROW, S. A., HAYWARD, J. & DIXON, S. 2017. The risk of dementia with the use of 5 alpha reductase inhibitors. *Journal of the Neurological Sciences*, 379, 109-111.
- WEYERER, S. 2005. *Themenheft 28 "Altersdemenz"*, Berlin, Robert Koch-Institut.
- WHITMER, R. A., QUESENBERRY, C. P., ZHOU, J. & YAFFE, K. 2011. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Annals Of Neurology*, 69(1), 163-169.
- WHO 2012. *Dementia: a public health priority*, Geneva, World Health Organisation.
- WHO 2019. *Fact sheets - Dementia* [Online]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> [Abruf 17.02.2020].
- WINBLAD, B., PALMER, K., KIVIPELTO, M., JELIC, V., FRATIGLIONI, L., WAHLUND, L.-O., NORDBERG, A., BÄCKMAN, L., ALBERT, M., ALMKVIST, O., ARAI, H., BASUN, H., BLENNOW, K., DE LEON, M., DECARLI, C., ERKINJUNTTI, T., GIACOBINI, E., GRAFF, C., HARDY, J., JACK, C., JORM, A., RITCHIE, K., VAN DUIJN, C., VISSER, P. & PETERSEN, R. C. 2004. Mild cognitive impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 240-246.
- WOLTERS, F. J., SEGUFA, R. A., DARWEESH, S. K. L., BOS, D., IKRAM, M. A., SABAYAN, B., HOFMAN, A. & SEDAGHAT, S. 2018. Coronary heart disease, heart failure, and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 14(11), 1493-1504.
- WU, Y.-T., FRATIGLIONI, L., MATTHEWS, F. E., LOBO, A., BRETELER, M. M. B., SKOOG, I. & BRAYNE, C. 2016. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurology*, 15(1), 116-124.
- YAFFE, K., SAWAYA, G., LIEBERBURG, I. & GRADY, D. 1998. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA*, 279(9), 688-695.

- YANG, Y. & WEST-STRUM, D. 2011. *Understanding Pharmacoepidemiology*, United States of America, The McGraw-Hill Companies.
- YEAP, B. B., ALFONSO, H., CHUBB, S. A. P., PURI, G., HANKEY, G. J., FLICKER, L. & ALMEIDA, O. P. 2012. Higher free thyroxine levels predict increased incidence of dementia in older men: The Health in Men Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(12), e2230-e2237.
- YEN, P. M. 2001. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews*, 81(3), 1097-1142.
- YU, X., ZHOU, S., WANG, J., ZHANG, Q., HOU, J., ZHU, L., HE, Y., ZHAO, J. & ZHONG, S. 2017. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer*, 24(5), 643-657.
- ZANDI, P. P., CARLSON, M. C., PLASSMAN, B. L., WELSH-BOHMER, K. A., MAYER, L. S., STEFFENS, D. C. & BREITNER, J. C. S. 2002. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. *JAMA*, 288(17), 2123-2129.
- ZATTONI, F., FICARRA, V. & NOVARA, G. 2017. Risk stratification for benign prostatic hyperplasia. *Urologia Journal*, 84(3), 153-157.
- ZENTRUM FÜR KREBSREGISTERDATEN 2016. *Brustkrebs (Mammakarzinom) ICD-10 C50* [Online]. Rober Koch-Institut. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html [Abruf 17.02.2020].
- ZHOU, J., YU, J. T., WANG, H. F., MENG, X. F., TAN, C. C., WANG, J., WANG, C. & TAN, L. 2015. Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2), 479-489.
- ZIEGLER, U. & DOBLHAMMER, G. 2009. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland - Eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen von 2002. *Gesundheitswesen*, 71, 281-290.
- ZULOAGA, K. L., O'CONNOR, D. T., HANDA, R. J. & GONZALES, R. J. 2012. Estrogen receptor beta dependent attenuation of cytokine-induced cyclooxygenase-2 by androgens in human brain vascular smooth muscle cells and rat mesenteric arteries. *Steroids*, 77(8-9), 835-844.