

Aus dem
CharitéCentrum für Innere Medizin mit Gastroenterologie und Nephrologie (CC 13)
Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin
(einschl. Arbeitsbereich Lipidstoffwechsel)
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Joachim Spranger

Habilitationsschrift

Altersassoziierte Erkrankungen in der Kohorte der Berliner Altersstudie II

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité–Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Maximilian König, MSc (LSHTM)

Eingereicht: September 2021

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Michael Drey, München

2. Gutachterin: Prof. Dr. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1. EINLEITUNG	5
1.0. Einführung	5
1.1. Epidemiologie des Alterns	7
1.2. Definition Altern	8
1.3. Healthy Ageing	8
1.4. Biologisches Alter	9
1.5. Vulnerabilität - Frailty	9
1.6. Muskelmasse und Muskelfunktion im Alter, Sarkopenie	11
1.6.1. Handgreifkraft	12
1.7. Das geriatrische Assessment	12
1.8. Chronische Erkrankungen im Alter und Multimorbidität	13
1.9. Polypharmazie	15
1.10. Chronische Nierenerkrankung im Alter	15
1.10.1. Bestimmung der Nierenfunktion	16
1.10.2. Bedeutung der eingeschränkten Nierenfunktion im Alter	17
1.10. Arterielle Hypertonie im Alter	18
1.11. Gefäßsteifigkeit im Alter	20
1.12. Die Berliner Altersstudie	21
1.13. Zielsetzung und Fragestellungen	22
2. EIGENE ARBEITEN	23
2.1. Chronische Nierenerkrankung im Alter	23
2.1.1. Prävalenz, Awareness und Determinanten der chronischen Nierenerkrankung im Alter	23
2.1.2. Assoziation von chronischer Nierenerkrankung und funktionellen Defiziten	34
2.2. Arterielle Hypertonie im Alter	44
2.3. Multimorbidität – Polypharmazie – Sarkopenie und Frailty – Gefäßsteifigkeit	58
2.3.1 Zusammenhang von reduzierter Muskelkraft und Gefäßsteifigkeit	58
2.3.2. Zusammenhang von Polypharmazie und reduzierter Muskelmasse	69
3. DISKUSSION	77
3.1. Versorgungswissenschaftliche Erkenntnisse	77
3.2. Altersassoziierte Erkrankungen und geriatrische Syndrome vs. „gesundes Altern“	81

3.3. Zusammenfassung und Ausblick	83
5. LITERATURANGABEN	84
Danksagung	96
Erklärung	97

Abkürzungen

AIX	Augmentationsindex
BASE-II	Berliner Altersstudie II
CGA	Comprehensive geriatric assessment, Geriatrisches Assessment
CHS	Cardiovascular Health Study
CKD	Chronic kidney disease, Chronische Nierenerkrankung
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKFC	European Kidney Function Consortium
EWGSOP2	European Working Group on Sarcopenia in Older People 2
FAS	Full Age Spectrum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HGS	Handgrip Strength, Handgreifkraft
KHK	Koronare Herzkrankheit
NCD	Non-communicable disease, Nicht-übertragbare Krankheiten
PWV	Pulse wave velocity, Pulswellengeschwindigkeit
WHO	World health organization, Weltgesundheitsorganisation

1. EINLEITUNG

1.0. Einführung

Soziale, hygienische und ökonomische Verbesserungen, rasanter medizinischer Fortschritt und erfolgreiche Maßnahmen der öffentlichen Gesundheitsfürsorge (im Folgenden als *Public Health* bezeichnet) haben dazu geführt, dass sowohl die Lebenserwartung als auch der Bevölkerungsanteil älterer Menschen weltweit immer weiter ansteigen [1][2]. Idealerweise sollte die Alterung der Bevölkerung gekennzeichnet sein durch eine verlängerte Gesundheitsspanne des Einzelnen, ein hohes funktionelles Niveau und Lebensqualität, welche dann auch verlängertes Engagement und Produktivität ermöglichen [2].

Doch bringt die Alterung der Bevölkerung auch Probleme und Herausforderungen mit sich. Viele ältere Menschen leiden bis an ihr Lebensende an – häufig multiplen - chronischen altersassoziierten Erkrankungen[3]. In den hochentwickelten Ländern ist die 4. Phase des epidemiologischen Übergangs erreicht, welche von altersbedingten, beziehungsweise altersassoziierten, in der Regel nicht-übertragbaren Krankheiten (non-communicable diseases, NCDs) geprägt ist [4]. Außerdem treten geriatrische Symptomkomplexe, sogenannte geriatrische Syndrome, in den Vordergrund. Zu den „neuen geriatrischen Riesen“ zählen Gebrechlichkeit (Frailty), Sarkopenie, Altersanorexie und kognitiver Abbau [5]. In der Folge kommt es zu beeinträchtigenden Funktionseinbußen und einer reduzierten Lebensqualität. Resultierende Behinderungen können den Verlust der Unabhängigkeit und eine Institutionalisierung begründen [6].

Zum Verständnis des älteren Menschen und Patienten* mitsamt seinen Einschränkungen aber auch Ressourcen eignet sich besonders ein ganzheitlicher Ansatz entsprechend dem biopsychosozialen Modell [7-10]. Es müssen die sozio-ökonomische Situation, der Ernährungsstatus, Erkrankungen, Medikation, geriatrische Syndrome (z.B. Sarkopenie, Stürze, Immobilität, Inkontinenz), Psyche, Kognition und physische Funktion, sowie Lebensqualität in die Beurteilung, *das Assessment* mit einbezogen werden.

Die vorliegende Habilitationsschrift beschäftigt sich mit der Epidemiologie ausgewählter häufiger, chronischer, nicht-übertragbarer altersassoziiierter Erkrankungen anhand der Studiendaten der Berliner Altersstudie II (BASE-II). Durch Beschreibung und Untersuchung der altersspezifischen Aspekte von chronischen Erkrankungen, Multimorbidität und Polypharmazie sowie der Assoziationen mit funktionellen Phänotypen, beziehungsweise

*Aus Gründen der Lesbarkeit werden die männliche und weibliche Form alternierend verwendet.

Biomarkern für Gebrechlichkeit und biologisches Alter, soll zu einem tieferen Verständnis des Alterungsprozesses beigetragen werden. Die Untersuchungen sollen zudem Problembereiche in der klinischen Alltagsversorgung älterer Menschen identifizieren, sodass die Versorgung in den untersuchten Bereichen verbessert werden kann sowie präventive Strategien zur Erhaltung von Gesundheit im höheren Alter und zur Vermeidung von chronischen Krankheiten und funktionellen Einschränkungen entwickelt werden können.

Im Folgenden werden die Definitionen und Hintergründe sowie der aktuelle Kenntnisstand zu den dann nachfolgend angeführten Fragestellungen dargestellt (Kapitel 1). Es folgt eine kurze Beschreibung der relevanten eigenen Arbeiten (Kapitel 2). Anschließend werden die Ergebnisse der eigenen Arbeiten im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz diskutiert und im Hinblick auf die Bedeutung für die Prävention und Behandlung altersassoziierter Erkrankungen und die Förderung von Healthy ageing, sowie die zukünftige epidemiologische Forschung in diesem Bereich interpretiert (Kapitel 3).

1.1. Epidemiologie des Alterns

Der Trend zur Alterung der Weltbevölkerung bleibt ungebrochen. In den letzten 50 Jahren ist die Lebenserwartung in den OECD-Mitgliedsländern um rund 10 Lebensjahre gestiegen [11][12]. Projektionen gehen davon aus, dass bis 2050 in den OECD-Mitgliedsländern der Bevölkerungsanteil von Menschen, die älter als 65 Jahren sind 28% erreichen wird [13]. In der Europäischen Union (EU-28) ist die Lebenserwartung in den letzten 15 Jahren um 2,9 Jahre von 77,7 auf 80,6 Jahre gestiegen [14]. In der europäischen Union leben heute bereits fast 100 Millionen Menschen über 65 Jahren, entsprechend einem Bevölkerungsanteil von 18.5% [15]. In Deutschland machen Menschen, die 65 Jahre und älter sind (65+) ca. 22% der Bevölkerung aus, bis 2030 wird der Anteil wohl auf 29% steigen [16].

Überproportional stark wird insbesondere in den hochentwickelten Ländern die Zahl derer, die 80 Jahre und älter sind (80+), steigen [17][18].

Mit steigender Lebenserwartung und einem größeren Bevölkerungsanteil von älteren Menschen zeigen sich immer deutlicher die Folgen des demographischen Wandels, insbesondere im Hinblick auf Gesundheitsfragen: Durch das Erreichen eines höheren Lebensalters hat sich die Wahrscheinlichkeit ungünstige Auswirkungen des Alterns, wie zum Beispiel Dysfunktionen, Erkrankungen und Funktionseinbußen, wesentlich erhöht.

Die Zunahme chronischer nicht-übertragbarer Erkrankungen ist charakteristisch für das Alter, dazu zählen insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Nierenerkrankungen, Krankheiten des Bewegungsapparats, neurodegenerative Erkrankungen - v.a. Demenzen, oder Krebserkrankungen [19]. Es kommt zur Verschlechterung der subjektiven Gesundheit, der Lebensqualität sowie einem Anstieg von psychosozialen Einschränkungen, Unterstützungsbedarf im Alltag, und Pflegebedürftigkeit. Damit ergeben sich wirtschaftliche, gesundheitspolitische und ethische Herausforderungen [20][21].

Nicht zuletzt angesichts der stark überproportionalen Nutzung von Gesundheitsressourcen durch ältere Menschen ist der Erhalt von Gesundheit und Wohlbefinden im Altern zu einer „Public Health priority“, d.h. ein gesundheitspolitisches Thema ersten Ranges, geworden [22][23]. Vor diesem Hintergrund erscheint es zwingend erforderlich noch besser zu verstehen was den Gesundheitsstatus von älteren Menschen – objektiv wie subjektiv - ausmacht, sowie Risikofaktoren für Einschränkungen und Behinderungen und Ansatzpunkte für gezielte Prävention im Alter zu identifizieren.

1.2. Definition Altern

Altern ist ein fortschreitender biologischer Prozess, welcher gekennzeichnet ist durch die zunehmende Unfähigkeit des Körpers die strukturelle oder funktionale Integrität aufrechtzuerhalten. Dies führt zu einer reduzierten physiologischen Funktion und Reservekapazität über alle Organsysteme hinweg, reduziert die Anpassungsfähigkeit und macht den Organismus krankheitsanfälliger. Schließlich schlägt es sich in einer Zunahme der Todeswahrscheinlichkeit nieder [24][25].

Über den Lebensverlauf tragen soziale, verhaltensbedingte, biologische und genetische Einflüsse zum Altern bei [26][27]. Dabei führen altersassoziierte Veränderungen und akkumulierte Pathologien zwangsläufig zu strukturellen und funktionellen Veränderungen.

Auch die Lifecourse-Epidemiologie, ein Forschungsgebiet, welches untersucht wie sich die physischen und sozialen Expositionen und Erfahrungen etwa in utero, in der Kindheit, der Adoleszenz und im Erwachsenenleben auf die Gesundheit in späteren Lebensphasen auswirken, hat neben dem ursprünglichen Fokus auf nicht-übertragbare Erkrankungen zuletzt auch das Altern als wichtiges Feld entdeckt [28–30]. Entsprechend der jeweiligen höchst diversen Lifecourse-Expositionen nimmt die Heterogenität der Menschen mit dem Alter zu (differential ageing)[8]. Während sich manche Menschen einer noch guten physischen und kognitiven Gesundheit bis ins hohe Alter hinein erfreuen, leiden andere früh an zahlreichen altersassoziierten Krankheiten und Einschränkungen, welche die (gesunde) Lebenserwartung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität drastisch reduzieren [31].

1.3. Healthy Ageing

Ziel im Sinne einer präventiv ausgerichteten Altersmedizin ist das „gesunde Altern“ (Healthy ageing), also eine Verlängerung der gesunden Lebenserwartung, der Gesundheitsspanne, und die Verdrängung von Erkrankungen, Multimorbidität, Gebrechlichkeit und Behinderung in die letzten Lebensjahre sowie den Erhalt der optimalen Funktionalität für die maximale Zeitdauer [32-35].

Rowe et al. haben erfolgreiches Altern definiert als ein niedriges Level von Krankheit, und/oder krankheits-assoziiertes Behinderung, ein relativ hohes Funktionieren und erhaltene kognitive Funktionen, sowie aktives und produktives Engagement in Lebensaktivitäten [36].

Da wie oben beschrieben die vorausgesagte Zahl und der Bevölkerungsanteil von älteren Menschen in den nächsten Jahren das Potential haben die Gesundheitssysteme zu überfordern, stellt gesundes Altern eine zentrale Herausforderung für die nahe Zukunft dar.

Die Vereinten Nationen (United Nations, UN) haben entsprechend die Jahre 2021-2030 zur Dekade des gesunden Alterns („Decade of healthy Ageing“) erklärt [37].

1.4. Biologisches Alter

Da sich der Alterungsprozess interindividuell stark unterscheidet stimmt das chronologische Alter nicht zwangsläufig mit dem sogenannten biologischen Alter überein [38]. Tatsächlich führen divergente Alterungsprozesse zu einer großen Heterogenität im Alter, man spricht von „differential ageing“. Manche Menschen sehen jünger aus, fühlen sich jünger, und „funktionieren“ jünger, andere älter als ihr chronologisches Alter vermuten lassen würde [39][40]. Entsprechend besteht ein anhaltend großes Interesse daran möglichst akkurate Biomarker für das biologische Alter zu finden. Dabei sollte der Marker die Lebenserwartung bzw. Endpunkte wie Morbidität, Funktionalität und Mortalität besser als das ja bekannte chronologische Alter vorhersagen [41-43].

Neben Alterungs-Biomarkern wie den Telomerlängen oder den epigenetischen Uhren - DNA-Methylierungsmuster, anhand derer das biologische Alter eines Menschen bestimmt werden kann – konnte zuletzt auch gezeigt werden, dass die im Blut gemessene Konzentrationen von glykämischen, Lipid-, und inflammatorischen Biomarkern prädiktiv für Lebenserwartung und gesunde Lebenserwartung sind [42,44, 45].

1.5. Vulnerabilität - Frailty

Gebrechlichkeit (engl. Frailty) ist ein geriatrisches Syndrom. Geriatrische Syndrome sind klinische Phänomene, bzw. Symptomkomplexe, die bei älteren Menschen in hoher Prävalenz vorliegen, multifaktorieller Genese sind und mit schlechten gesundheitsbezogenen Outcomes assoziiert sind [46][44].

Das Frailty-Syndrom zeichnet sich durch eine erhöhte Vulnerabilität des Organismus gegenüber externen Stressoren und durch kritische Einschränkung der physiologischen Reserven aus [47]. Neben genetischen Faktoren, körperlicher Inaktivität und Alterungsprozessen können zahlreiche - in der Regel chronische - Erkrankungen und Pharmakotherapien zum Frailty-Syndrom führen [48,49]. Im Zustand der Gebrechlichkeit ist die Kompensationsfähigkeit des Organismus aufgrund des physiologischen altersassoziierten – oder auch durch Erkrankungen beschleunigten, frühzeitigen – organübergreifenden Abbaus kritisch eingeschränkt.

Der Verlauf ist in der Regel chronisch progredient und geht mit vermehrten körperlichen, funktionellen Einschränkungen und Behinderungen, dem Verlust von Selbständigkeit, zunehmender Pflegebedürftigkeit und erhöhter Mortalität einher [48]. Rockwood und Theou haben versucht eine möglichst einfache Definition von Frailty zu geben: "People are frail when they have more things wrong with them than do others of the same age" [50].

Es existieren im Wesentlichen zwei unterschiedliche Frailty-Konzepte, bzw. Möglichkeiten Frailty zu operationalisieren; das Phänotyp-Modell nach Fried et al. oder der Frailty Index nach Rockwood und Mitnitski [51,52]. Gemäß dem „Phänotyp-Modell“ nach Fried (2001) liegt ein Frailty-Syndrom vor, wenn drei oder mehr der folgenden fünf Kriterien zutreffen: 1) Gewichtsverlust (ungewollt, mehr als 5 kg oder 5% im letzten Jahr), 2) subjektive Erschöpfung, 3) Muskelschwäche, 4) niedrige Gehgeschwindigkeit, 5) niedrige körperliche Aktivität. Treffen nur ein oder zwei Kriterien zu spricht man von „Pre-Frailty“ [51].

Der Frailty-Index basiert auf der Akkumulation von Defiziten und integriert eine Vielzahl von Krankheiten, Krankheitszeichen, Symptomen, funktionellen Defiziten sowie psychosozialen Aspekten [51,52]. In verschiedenen klinischen Bereichen hat sich in letzter Zeit allerdings die Clinical Frailty Scale (CFS) durchgesetzt, die ebenfalls aus der Arbeitsgruppe von Rockwood stammt und letztlich auf dem Frailty-Index basiert. Nach umfassender Untersuchung und Befragung kann eine Patientin im Sinne einer zusammenfassenden Gesamteinschätzung auf der CFS in 9 Kategorien, von „very fit“ bis „terminally ill“, eingruppiert werden [50, 53].

Wichtig in dem Zusammenhang ist auch die strukturelle Reserve bzw. Reservekapazität. Individuen mit besser entwickelten Fähigkeiten (etwa Lungenfunktion, Knochenmasse, kognitive Fähigkeiten) haben eine höhere Resilienz gegenüber Umweltherausforderungen. Es dauert länger bis der Abbau die Schwelle zur krankhaften Einschränkung erreicht, wodurch Erkrankungen später im Leben, oder gar nicht auftreten, weil etwa eine alternative Ursache zum Tod führt [54].

Ebenfalls eng verwandt, wenn auch von der Konzeption her gegenläufig, ist die sogenannte intrinsische Kapazität (intrinsic capacity) [47]. Das Konzept wurde von der WHO lanciert, um die ganzheitliche Herangehensweise an den alternden Menschen zu fördern. Dabei soll die intrinsische Kapazität umfassend die physischen, mentalen und psychosozialen Kapazitäten eines Menschen abbilden [55].

Vulnerabilitäten, wie sie etwa durch das Frailty-Syndrom erfasst werden, spielen in der Behandlung von älteren Menschen eine große Rolle, sind sie – unerkannt und unbehandelt –

mit ausgeprägt schlechten Outcomes assoziiert [49]. Einmal erkannt, bestehen allerdings Möglichkeiten ungünstige Verlauf abzuwenden, die etwa durch zu inadäquate oder aggressive Therapien und Interventionen entstehen können. Mithilfe eines breiten geriatrischen Assessments (siehe Abschnitt 1.7.) können zudem modifizierbare Faktoren für Gebrechlichkeit, also Frailty, identifiziert werden.

1.6. Muskelmasse und Muskelfunktion im Alter, Sarkopenie

Die Muskelkraft nimmt regelhaft mit dem Alter ab. Der fortschreitende Rückgang der Skelettmuskelmasse ist sogar eines der evidentesten makroskopischen Phänomene des Alterns [56,57].

Ab dem mittleren Lebensalter verliert der Mensch im Durchschnitt etwa 1% seiner Muskelmasse pro Jahr - es sei denn er wirkt dem gezielt durch Training entgegen -, wobei sich mit steigendem Alter die Abbaurate noch beschleunigt [56,60,61]. Geht der generalisierte Verlust von Skelettmuskelfunktion, -kraft und -masse über das normale Maß hinaus, spricht man von Sarkopenie. Der Begriff Sarkopenie wurde erst Ende der 1990er Jahre durch Irwin Rosenberg geprägt [58]. In Deutschland ist Sarkopenie seit 2018 in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) zu kodieren (M62.50) [59].

Die Sarkopenie ist erwiesenermaßen mit relevanten klinischen Folgeerscheinungen assoziiert. Betroffene leiden an einer zunehmenden Immobilität bzw. Behinderung und haben ein erhöhtes Risiko für Stürze, Frakturen, Gebrechlichkeit, sowie den Verlust der Unabhängigkeit. Nicht zuletzt ist die Sarkopenie mit erhöhter Morbidität und Mortalität verknüpft [56,62].

Die Sarkopenie tritt nicht bei jedem älteren Menschen automatisch auf und ist in der Regel multifaktorieller Genese [63]. Neben altersbedingten muskulo-skelettalen Veränderungen (primäre Sarkopenie) tragen genetische, neurologische, metabolische sowie hormonelle und nutritive Faktoren (insb. Mangelernährung), Inflammation, sowie natürlich das Ausmaß der individuellen körperlichen (In-)Aktivität zur Abnahme der Muskelmasse und -funktion bei [64]. Für eine Vielzahl chronischer Erkrankungen konnten bereits Assoziationen mit (sekundärer) Sarkopenie gezeigt werden: unter anderem mit der chronischen Niereninsuffizienz und dem metabolischen Syndrom [63,65,66]. Hierbei bleibt der zugrundeliegende Mechanismus sowie die (Richtung der) Kausalität häufig unklar und - wie so häufig im Bereich der Geriatrie und Gerontologie - aufgrund der komplexen Interdependenzen schwer aufzuklären.

Hinsichtlich der Diagnosestellung der Sarkopenie stehen seit der Revision der europäischen Konsensusdefinition (EWGSOP2) von 2018 die Abnahme von Muskelkraft neben der

reduzierten Muskelmasse im Vordergrund. Zur Diagnose erfolgt zunächst eine Messung der Handgreifkraft mit einem manuellen Dynamometer (alternativ Chair-Rising Test), gefolgt von einer Quantifizierung der Muskelmasse, idealerweise per Doppel-Röntgen-Absorptiometrie (DXA). Eine Stratifizierung nach der Schwere der Sarkopenie kann danach anhand der Gehgeschwindigkeit (etwa im 4-m-Gehtest) erfolgen [67].

Gemäß aktueller Prävalenzschätzungen kann davon ausgegangen werden, dass zwischen 5 und 13 % der 60-70-jährigen und 11-50% der über 80-jährigen von einer Sarkopenie betroffen sind [56,68]. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung ergibt sich aktuell noch kein einheitliches Bild. Je nach Population und verwendeter Definition werden entweder für Männer oder für Frauen jeweils höhere Prävalenzschätzungen berichtet [69].

Eine spezifische Behandlung der Sarkopenie existiert derzeit nicht. Allerdings haben epidemiologische Studien gezeigt, dass reichliche Proteinzufuhr und Muskeltraining, bzw. körperliche Aktivität den Erhalt der Muskelmasse positiv beeinflussen [70-72].

Eine erhaltene Muskelkraft ist essenziell für ein hohes Funktionsniveau [73]. Ebenso ist eine gesunde Muskulatur bedeutsam für eine Vielzahl von Stoffwechselprozessen, und die Sarkopenie zum Teil mit schwerwiegenden metabolischen Veränderungen vergesellschaftet [63,66,74].

1.6.1. Handgreifkraft

Nicht nur die Sarkopenie, sondern auch schon der alleinige Befund einer erniedrigten Handgreifkraft hat einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich Mortalität, aber auch funktionellem Abbau, Stürzen, Frakturen, Frailty, Behinderung, kardiovaskulären Ereignissen, Kognition, Hospitalisierung, Komplikationen im Rahmen einer stationären Behandlung, unter anderem [75-80].

Gegenüber der Sarkopenie, deren Diagnosestellung durchaus aufwendig ist, was eine Barriere sowohl hinsichtlich der breiten Nutzung in großen epidemiologischen Studien als auch bei der Diagnosestellung in der klinischen Praxis darstellt, ist die Handgreifkraft Messung einfach und schnell durchzuführen, reliabel und eigentlich in jedem Setting verfügbar [81].

1.7. Das geriatrische Assessment

Das geriatrische Assessment ist eine der zentralen Säulen der Geriatrie. Das geriatrische Assessment (comprehensive geriatric assessment, CGA) ist ein mehrdimensionaler, multidisziplinärer diagnostischer und auch in Teilen therapeutischer Prozess, der durchgeführt wird, um die medizinischen, kognitiven, funktionellen sowie psychosozialen Probleme und

Vulnerabilitäten, aber auch Ressourcen älterer Menschen in ihrer Gesamtheit zu erfassen und zu quantifizieren sowie einen koordinierten Plan für die interdisziplinäre Behandlung zu erstellen [82-84]. Typischerweise zählen die Domänen: Selbsthilfefähigkeit/Aktivitäten des täglichen Lebens, Kognition, Mobilität, Depression, Ernährungsstatus und soziale Situation zum Kern des geriatrischen Assessment in deutschen Kliniken. Diverse Assessment-Instrumente stehen zur Verfügung [85].

In einer ihrer wegweisenden Arbeiten bemerkten Fried et al., dass ähnlich wie auf der Ebene der Erkrankungen, wo präklinische Erkrankungen als Hauptrisikofaktor etwa für klinisch-manifeste Herz-Kreislauf-Erkrankungen gelten, es eine präklinische Phase des funktionellen Rückgangs gibt, die manifeste Mobilitätseinschränkungen und Behinderungen vorhersehen lässt [86]. Das geriatrische Assessment bietet in dieser Zwischenphase die Chance, dass beginnende Einschränkungen bzw. Vulnerabilitäten objektiviert und damit Risikopatienten identifiziert werden, die im besten Fall einer Therapie zugeführt werden können.

Es hat sich gezeigt, dass ältere Menschen, die im Rahmen der Krankenhausbehandlung ein geriatrisches Assessment erhalten, im Vergleich zur medizinischen Standardversorgung eher wieder nach Hause zurückkehren können und weniger wahrscheinlich im darauffolgenden Jahr in ein Pflegeheim eingeliefert werden müssen [85,87].

1.8. Chronische Erkrankungen im Alter und Multimorbidität

Altern kann nicht mit Krankheit gleichgesetzt werden. Doch ist das chronologische Alter ein Hauptrisikofaktor für Krankheit, bzw. kann „der Alterungsprozess (...) [als] der Nährboden, auf dem altersassoziierte Erkrankungen wachsen“ betrachtet werden [39,88].

Etwa zwei Drittel der Menschen in der Altersgruppe 65+ leiden an drei oder mehr behandlungsbedürftigen chronischen Erkrankungen [89,90]. In der Gruppe der 75- bis 79-Jährigen steigt der Anteil auf bis zu 80%. Der Anteil Hochaltriger ohne chronische Erkrankungen ist dagegen sehr gering (< 10%) [91].

Multimorbidität wird als das gleichzeitige Vorliegen von multiplen (je nach Definition 2 und mehr, oder 3 und mehr) nicht-übertragbaren Erkrankungen definiert [92,93]. Im Trend der vergangenen Jahre zeigt sich eine starke alterskorrigierte Zunahme von Multimorbidität [94]. Mehrfacherkrankungen treten häufig in nicht-zufälligen Kombinationen oder Clustern auf, was auf gemeinsame bzw. ähnliche einwirkende Risikofaktoren bzw. zugrunde liegende biologische Verbindungen bei ihrer Entstehung schließen lässt [95][96]. So zeigte etwa eine Analyse deutscher Krankenkassendaten, dass 42% aller multimorbiden Patienten in der Gruppe der über 65-Jährigen eine Dreierkombination aus 6 Diagnosen aufwiesen: Arterielle Hypertonie, Lumbalgie, Lipidstoffwechselstörung, Diabetes mellitus Typ II (DM2),

rheumatoide Arthritis und koronare Herzerkrankung [97][98]. Weitere typische Komorbiditäten von älteren Patienten sind etwa Herzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, Demenz, Sehbehinderungen und eingeschränktes Hören, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Vorhofflimmern, COPD, Depressionen, Anämien, schlafbezogene Atmungsstörungen und pAVK [91,95,97].

Multimorbidität hat sich zu einer der größten Herausforderungen für unser Gesundheitssystem entwickelt [99]. Patienten mit Mehrfacherkrankungen nehmen insbesondere auch aufgrund der resultierenden Funktionseinschränkungen häufiger Leistungen des Gesundheitssystems in Anspruch und sind eher pflegebedürftig [100]. Liegen neben Multimorbidität alltagsrelevante Beeinträchtigungen vor, die ein hohes Risiko für Einschränkungen der Alltagstätigkeiten und Pflegebedürftigkeit darstellen, spricht man auch von „geriatrietypischer Multimorbidität“ [101]. Nicht zuletzt ist Multimorbidität ein starker Risikofaktor für Mortalität, wie zuletzt in der COVID-19 Pandemie gesehen [102].

Multimorbidität ist wie auch einzelne nicht-übertragbare Erkrankungen wie etwa der DM2 und die KHK am ehesten auf die Exposition gegenüber klassischen (z.B. Lebensstilfaktoren) und neuartigen Risikofaktoren, wie z.B. die „sozioökonomischen Umstände im Lebensverlauf“, zurückzuführen [103,104]. In diesem Zusammenhang ist eine kürzlich publizierte Studie erwähnenswert, welche zeigen konnte, dass offenbar gemeinsame Krankheitsvorstufen existieren, welche jeweils mit der Inzidenz multipler nicht-übertragbarer Erkrankungen und Multimorbidität assoziiert sind, und die insbesondere dem Blutzucker-Haushalt, dem Fettstoffwechsel, Inflammationsprozessen, sowie Nieren- und Leberfunktion Übergewicht und Rauchen zuzurechnen sind [96].

Der Zusammenhang von Multimorbidität und dem Frailty-Syndrom ist von großem Interesse. Tatsächlich ist eine gewisse Überlappung biologisch plausibel, und ein bidirektionaler kausaler Zusammenhang zwischen Multimorbidität und Frailty wahrscheinlich. Gebrechlichkeit kann dazu führen, dass Menschen mehrere chronische Krankheiten entwickeln, aber Gebrechlichkeit kann auch auf das gleichzeitige Vorliegen mehrerer Krankheiten zurückzuführen sein [105].

Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz chronischer Erkrankungen und Multimorbidität in allen Altersgruppen zuletzt zwar zunahm, die altersspezifische Prävalenz von funktionsabhängigen Beeinträchtigungen allerdings stabil blieb oder sogar abgenommen hat [106]. Dies könnte darauf hinweisen, dass Multimorbidität eben nicht zwangsläufig zum Frailty-Syndrom führt, und dass eine erfolgreiche Therapie chronischer Erkrankungen, bzw. Sekundärprävention die funktionellen Folgeschäden und somit auch die Entstehung von Frailty verzögern oder verhindern kann [107].

1.9. Polypharmazie

Eine unmittelbare Folge von Multimorbidität ist Polypharmazie [108]. In der Regel wird ab *fünf gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln/Wirkstoffen* von Polypharmazie gesprochen [109]. Wichtig ist hierbei, dass nicht nur die verschreibungspflichtigen Medikamente zu zählen sind, sondern auch Nahrungsergänzungsmittel und rezeptfreie (over-the-counter, OTC) Medikamente berücksichtigt werden sollten, was allerdings häufig versäumt wird. Polypharmazie ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen, Interaktionen, vermehrten Medikationsfehlern, dem Einsatz potentiell-inadäquater Medikation (PIM), Unter-, Über- und Fehlmedikation, reduzierter Lebensqualität, schlechter Compliance/Adhärenz, sowie eingeschränkten funktionellen Fähigkeiten [110-112]. Beim älteren Patientinnen kommen zu den ohnehin ungünstigen Effekten von Polypharmazie die physiologischen Veränderungen des Körpers im Alter hinzu, wie etwa eine abnehmende Nierenfunktion, die Abnahme von Muskel- und Knochenmasse, ein abnehmender Wasseranteil bei zunehmendem Körperfettanteil, erschwerend hinzu [57,113].

Für die zahlreichen, häufig immer wiederkehrenden therapeutischen Konflikte, die durch Multimorbidität und Polypharmazie entstehen, gibt es nur in den wenigsten Fällen belastbare wissenschaftliche Evidenz oder operationell anwendbare Leitlinien [114]. Therapeutische Konflikte treten regelmäßig auf, wenn die Behandlung einer Erkrankung durch potenziell schädliche Wechselwirkungen („drug-drug“ und „drug-disease“ Interaktionen) mit einer gleichzeitig bestehenden weiteren Erkrankung oder Medikamenten des Patienten kontraindiziert ist [114]. Auch „disease-disease“ Interaktionen sind häufig. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass mit steigender Zahl an Diagnosen und Medikamenten, die Zahl der (bedeutsamen) Interaktionen exponentiell ansteigt [115,116]. Daher kann sich die therapeutische Entscheidungsfindung im Kontext von Multimorbidität und Polypharmazie als äußerst schwierig erweisen.

1.10. Chronische Nierenerkrankung im Alter

Aus Public Health Perspektive erscheint es günstig sich auf solche Erkrankungen zu fokussieren, die häufig sind, die schwerwiegend sind, und bei denen durch vergleichsweise einfache und bewährte Therapien größtmögliche Erfolge zu erzielen sind. Die chronische Nierenerkrankung und die arterielle Hypertonie erfüllen diese Kriterien [117]. Im Folgenden wird zunächst die chronische Nierenerkrankung mit ihren altersspezifischen Besonderheiten und Herausforderung eingeführt, anschließend die arterielle Hypertonie (Kapitel 1.11.).

In der Niere kommt es physiologischerweise zu altersassoziierten Veränderungen in Struktur und Funktion. Die Nierenfunktion, genauer die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nimmt ab dem 30. Lebensjahr um ca. 1 ml/1.73 m²/Jahr ab [118]. Unterschreitet die GFR dauerhaft die Schwelle von 60 ml/min/1,73m² liegt definitionsgemäß eine chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) vor. Alternativ können andere Anzeichen einer permanenten Nierenschädigung, wie eine Albuminurie, die Diagnose einer CKD begründen [119].

Die CKD ist ein wichtiges Public Health Problem, welches ältere Menschen überproportional stark betrifft, und durch schlechte gesundheitsbezogene Outcomes und sehr hohe Gesundheitskosten gekennzeichnet ist [120]. Menschen mit CKD haben zum Beispiel ein stark erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Tod verglichen mit Menschen mit erhaltener Nierenfunktion, sodass Patienten mit CKD als kardiovaskuläre Hoch- bzw. Höchstisikopatienten einzustufen sind [121].

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung exponentiell an [122]. Mehr als 50% in der Gruppe der über 75-Jährigen sind von CKD betroffen [123]. Schon heute zählt die CKD zu den führenden Todesursachen [124]. Aufgrund des demographischen Wandels und der ausgeprägten Altersabhängigkeit wird die alterskorrigierte Prävalenz der CKD weiter zunehmen und die CKD absehbar zu einer geriatrischen Erkrankung [122]. Vor diesem Hintergrund erscheint es zwingend die Implikationen von Nierenerkrankungen im Alter besser zu erforschen.

1.10.1. Bestimmung der Nierenfunktion

Die glomeruläre Filtrationsrate wird im klinischen Alltag in der Regel anhand von Serumkreatinin (und oder Cystatin C), Alter und Hautfarbe geschätzt [125]. Es existieren mehrere Schätzformeln, welche unterschiedlich gut für die Verwendung bei älteren Menschen geeignet sind. Die verschiedenen Formeln werden ausführlich in Arbeit Nummer 1 vorgestellt [126]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die derzeit gebräuchlichen Schätzformeln die GFR bei älteren Menschen in der Regel nicht ausreichend akkurat und präzise schätzen und die Ergebnisse teils stark verzerrt sind [127-129]. Je nach verwendeter Formel kann die geschätzte GFR intraindividuell stark variieren [127]. Eine valide Bestimmung der Nierenfunktion, also der GFR ist allerdings wichtig: Auf der Individualebene etwa im Hinblick auf Therapiesteuerung, Pharmakokinetik, Arzneimitteltherapiesicherheit, Risikoeinschätzung und Berücksichtigung von Drug-Disease-Interaktionen [130], aber auch auf Populationsebene, etwa bei der Prävalenzbestimmung und Ressourcenallokation. Der Wahl einer adäquaten Schätzformel kommt somit eine enorme Bedeutung zu [131].

Mit steigendem Alter, mit fortgeschrittener Gebrechlichkeit, Immobilität und Sarkopenie, also geringer Muskelmasse führt Serumkreatinin als der zentrale Parameter der Nierenfunktionsschätzung regelmäßig zur Fehlklassifikation. Trotz bereits fortgeschrittenen Nierenfunktionsverlusts resultiert häufig noch eine „unauffällige“ eGFR größer 60 ml/min/1,73m², was im klinischen Alltag dazu führt, dass eine CKD nicht diagnostiziert wird und entsprechend im therapeutischen Management keine Berücksichtigung findet [132].

Die alternative oder zusätzliche Nutzung des Serummarkers Cystatin C zur GFR-Schätzung, erscheint vorteilhaft, da nicht von der Muskelmasse abhängig, hat sich aber bislang nicht durchgesetzt [133,134].

Neben der erniedrigten GFR ist die Albuminurie die zweite zentrale Säule der CKD-Diagnose und Stadieneinteilung [119]. Anders als womöglich die reduzierte GFR ist eine vermehrte Albumin Ausscheidung auch im Alter nicht physiologisch. Es ist plausibel belegt, dass eine vermehrte Albuminurie Ausdruck einer (abgelaufenen) Nierenschädigung ist und diese auch konsistent mit kardiovaskulären Endpunkten und Mortalität assoziiert ist [135,136].

1.10.2. Bedeutung der eingeschränkten Nierenfunktion im Alter

Neben der Suche nach der optimalen GFR-Schätzformel für ältere Menschen hat sich in den letzten Jahren auch ein reger wissenschaftlicher Diskurs um die Frage entzündet, ob und inwieweit die regelmäßig mit dem Altern zu beobachtende GFR-Abnahme als rein altersbedingt anzusehen ist oder doch überwiegend Folge von pathologischen Prozessen und chronischen Erkrankungen ist. In diesem Zusammenhang wird auch kontrovers über den Sinn und Nutzen von alters-adjustierten Grenzwerten zur Diagnose einer CKD (z.B. erst ab einer GFR <45 ml/min/1,73m²) diskutiert [137,138]. Dabei argumentiert die eine Seite, dass moderate Einschränkungen der GFR durchaus noch mit dem normalen Alterungsprozess zu vereinbaren sind und hier nicht von chronischer Nierenerkrankung gesprochen werden sollte, auch um eine Fehlattriution von „Krankheit“ mit allen Folgen zu vermeiden [139]. Auf der anderen Seite wird argumentiert, dass die Abnahme der GFR die hohe Prävalenz von Risikofaktoren widerspiegelt und auch eine nur moderat reduzierte Nierenfunktion mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist [140].

Unumstritten ist, dass das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer erhöhten medizinischen Komplexität im Alter assoziiert ist [141]. Die CKD ist mit einer großen Last an Komorbiditäten und Multimorbidität assoziiert. Patienten im noch frühen Stadium 3 haben im Mittel (median) drei Komorbiditäten [142]. Auch konnte zuletzt gezeigt werden, dass eine (subklinisch) eingeschränkte Nierenfunktion offenbar mehr als andere Funktionsstörungen, ein Krankheitstreiber für eine Vielzahl verschiedenster Krankheitsentitäten ist [96].

Während die Evidenz, die CKD als Risikofaktor für major adverse cardiovascular events (MACE) zeigt bereits sehr gut ist, ist die Beziehung zu geriatrischen Syndromen, sowie funktionellen Outcomes und Trajektorien noch wenig erforscht [143].

Verglichen mit Erkrankungen von ähnlicher Bedeutung, wie zum Beispiel der KHK oder Krebserkrankungen, ist die Awareness für eine chronische Nierenerkrankungen unter Patienten und auch klinisch tätigen Ärzten nach wie vor sehr gering [144]. Nicht nur wird die Häufigkeit, auch die Bedeutung hinsichtlich der Prognose wird regelmäßig unterschätzt.

1.10. Arterielle Hypertonie im Alter

Auch die arterielle Hypertonie ist eine klar altersassoziierte Erkrankung, steigt doch die Prävalenz des Bluthochdrucks mit dem Alter steil an. Die arterielle Hypertonie ist sogar die häufigste Erkrankung im höheren Alter. Mehr als zwei Drittel der Menschen über 65 Jahren sind von arterieller Hypertonie betroffen [145]. Aufgrund der hohen Prävalenz im Alter und der massiven Bedeutung für Morbidität und Mortalität kommt der adäquaten Behandlung der arteriellen Hypertonie bei älteren Patienten eine enorme Bedeutung zu.

Hinsichtlich der Bluthochdrucktherapie im Alter haben die vergangenen Jahre einen Paradigmenwechsel hin zu niedrigeren Zielwerten auch bei alten und hochaltrigen Menschen gebracht. Wurden über 80-Jährige bis 2008 kaum oder sehr zurückhaltend antihypertensiv behandelt, da es Sorgen bzw. Hinweise darauf gab, dass niedrige Blutdruckziele, etwa < 140 mmHg systolisch prognostisch ungünstig sein könnten [146], hat die HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) Studie dann 2008 erstmals überzeugend gezeigt, dass die antihypertensive Therapie bei Patienten über 80 Jahren mit dem systolischen Zielwerte < 150 mmHg sicher ist zu einer signifikanten Reduktion der Mortalität führt [147]. Insbesondere die SPRINT (Studie Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Studie konnte zuletzt zeigen, dass für Patienten über 75 Jahren, die die Einschlusskriterien erfüllten, ein Zielblutdruck von < 140 mmHg oder sogar < 135 mmHg (aber ≥ 120 mmHg) günstig zu sein scheint [148]. Bemerkenswert war, dass in SPRINT wie auch in HYVET auch die Gruppe der gebrechlichen Patienten profitierte [149].

Beobachtungsstudien, wie die Berlin Initiative Study (BIS) kamen hingegen zum Teil zu einem anderen Ergebnis. Die BIS Studie konnte zuletzt zeigen, dass eine Blutdrucksenkung auf < 140/90 mmHg bei überwiegend hochbetagten Probanden mit einem mittleren Alter von 81 Jahren mit einer um 26% erhöhten Mortalität einherging [150].

Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Befunde ist, dass die potenziellen Gefahren und Komplikationen einer intensiven antihypertensiven Therapie (z.B. Hypotonie, Stürze, Synkopen, Elektrolytstörungen, Nierenversagen) womöglich in klinischen Studien

unterschätzt werden wegen des engmaschigen Follow-ups [138,151]. So zeigte sich durchaus auch in der SPRINT Studie, dass die intensivierete Blutdruckkontrolle mit einer Zunahme von Komplikationen, wie oben aufgeführt, einherging [149]. Wie eine aktuelle Studie zeigen konnte, sind selbst die Teilnehmer von Studien mit älteren Probanden (z.B. HYVET oder SPRINT) weitgehend nicht repräsentativ für die gleichaltrige Allgemeinbevölkerung, sodass die Ergebnisse nicht ohne weiteres auf die oftmals deutlich multimorbideren realen Patienten zu übertragen sind [152].

Die gültigen ESC-Leitlinien aus dem Jahre 2018 empfehlen bei systolischen Blutdrücken ≥ 140 mmHg (65-79 Jahre), bzw. ≥ 160 mmHg (≥ 80 Jahre) eine medikamentöse antihypertensive Behandlung zu beginnen, und als Zielwerte einen Korridor von 130-139 mmHg systolisch und < 80 mmHg diastolisch, wobei eine Senkung unter 130 mmHg systolisch vermieden werden sollten, insbesondere bei gebrechlichen Patienten [153].

Wie bereits in den Abschnitten zu Frailty und biologischem Alter erwähnt, ist die Gruppe der älteren und hochbetagten Menschen sehr heterogen (differential ageing, siehe Kapitel 1.2. und 1.4.). Auch die ESC Leitlinien von 2018 stellten fest, dass die Definition von „alten Menschen“ basierend auf dem chronologischen Alter problematisch ist. Sie fordern daher, dass Behandlungsentscheidungen auf dem biologischen Alter gemacht werden sollten [153].

Auf der einen Seite werden also tendenziell niedrigere Zielwerte angestrebt, auf der anderen Seite zeigen zahlreiche Untersuchungen aus den letzten Jahren konsistent, dass sowohl ein großer Teil der älteren Menschen mit Bluthochdruck gar nicht behandelt wird, und ebenso ein großer Teil der immerhin antihypertensiv behandelten Patienten den angestrebten Zielblutdruck nicht erreicht [154]. Diese Untertherapie ist angesichts des großen Potentials der Bluthochdrucktherapie im Hinblick auf Verhinderung von vorzeitigem Tod, Krankheit und Behinderung geradezu dramatisch.[155] Daraus ergibt sich, dass es neuer, innovativer Behandlungsstrategien für die arterielle Hypertonie bei Älteren bedarf.

Im Alter findet die medikamentöse antihypertensive Therapie meist im Kontext bzw. Spannungsfeld von Polypharmazie, Multimorbidität und Gebrechlichkeit statt. Dies erfordert eine individualisierte Herangehensweise, die Berücksichtigung von Komorbiditäten, potenziellen Interaktionen und Strategien zur Förderung von Adhärenz (z.B. durch Einsatz von Kombinationspräparaten). Insofern ist auch im Hinblick auf die geringe Effektivität der aktuellen Therapiestrategien die Untersuchung von Verschreibungsmustern von großem Interesse.

Neben „harten“ kardiovaskulären Outcomes und Sterblichkeit sind wie bereits erwähnt im Alter andere zusätzliche oder alternative Outcomes von Bedeutung, etwa die Verschlechterung der Kognition, bzw. Demenzentwicklung, abnehmende physische Fähigkeiten und Behinderung, Stürze und sturzbedingte Frakturen, das Frailty-Syndrom und vor allem Lebensqualität. All diese Aspekte wurden in den randomisiert-kontrollierten Studien, welche auf kardiovaskuläre Effekte abgezielt haben, bislang unzureichend adressiert.

1.11. Gefäßsteifigkeit im Alter

Durch den mit dem Alter zunehmenden Verlust der Gefäßelastizität der zentralen Arterien vom elastischen Typ steigt die Gefäßsteifigkeit mit dem Alter an. In der Folge kommt es zu einem Anstieg des zentralen, aortalen Blutdrucks sowie des systolischen peripheren Blutdrucks. Regelmäßig kommt es zudem zu einem Abfall des diastolischen Blutdrucks, sodass eine erhöhte Blutdruckamplitude resultiert. Dementsprechend ist die isoliert systolische Hypertonie (ISH) die typische und verbreitete Hochdruckform im Alter [156].

Eine erhöhte Gefäßsteifigkeit ist eng assoziiert mit Endorganschäden, und hat eine hohe Prädiktivität für kardiovaskuläre Ereignisse, aber auch kognitiven Abbau, Schlaganfall und Niereninsuffizienz [157,158].

Während die Gefäßsteifigkeit zwar regelhaft mit dem Alter ansteigt, können verschiedenste Risikofaktoren, wie zum Beispiel Rauchen, Adipositas, Hypertonie, DM2, Dyslipidämie, COPD, Nierenerkrankungen oder Präeklampsie eine vorzeitige, beziehungsweise überschießende Gefäßsteifigkeit bedingen [157-159].

Die Gefäßsteifigkeit kann mittels Pulswellenanalyse nicht-invasiv gemessen werden. Hierzu stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung. Zu den wichtigsten Parametern, die bei der Pulswellenanalyse gemessen und berechnet werden, zählen der Augmentationsindex (AIX) und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), wobei die PWV als Goldstandard-Parameter für die nicht-invasiv gemessene Gefäßsteifigkeit angesehen wird [160]. Die PWV ist ein direktes Maß für die arterielle Steifheit: Je steifer das Gefäß, desto höher die PWV. Während der AIX Vorteile bei jungen Menschen aufweist, zeigt die PWV sehr gut das Gefäßalter im höheren Alter an [157].

Im Vergleich zur Blutdruckmessung liefert die Messung der Gefäßsteifigkeit zusätzliche Informationen, und insbesondere im klinischen Einsatz auch eine anschauliche Patientenbotschaft (etwa: „Ihre Gefäße sind 10 Jahre älter als ihr chronologisches Alter“).

Die Gefäßsteifigkeit ist ein objektiver Indikator der Gefäßgesundheit und interessant als Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko und „intermediärer Endpunkt“. Es können präklinische Veränderungen detektiert werden, ohne dass Endpunkte wie Myokardinfarkt oder

Schlaganfall bereits eingetreten wären. Durch die Möglichkeit die Gefäßsteifigkeit über Lebensstiländerungen und Medikamente zu beeinflussen, handelt es sich überdies um ein attraktives Ziel zur Therapiesteuerung.

Nicht zuletzt ist die Gefäßsteifigkeit ein attraktiver Marker für das biologische Alter - das Gefäßalter [161].

1.12. Die Berliner Altersstudie II

Die Berliner Altersstudie II (BASE-II) ist eine multidisziplinäre Kohortenstudie, in welche 2200 Berlinerinnen und Berliner im Zeitraum zwischen 2009 bis 2015 eingeschlossen wurden. Explizite Intention war es Faktoren zu identifizieren, die mit gesundem vs. nicht-gesundem Altern assoziiert sind ("To identify and characterize the factors associated with 'healthy' vs. 'unhealthy' ageing".) [162].

Die Berliner Altersstudie II ist die Nachfolgestudie der Berliner Altersstudie (BASE), welche in den Jahren 1990–1993 durchgeführt worden war [163].

Das erste Follow-up der BASE-II Studie erfolgte in den Jahren 2019 bis 2020 unter neuem Namen, „GendAge - Geschlechtssensitive Vorbeugung kardiovaskulärer und metabolischer Krankheiten bei älteren Erwachsenen in Deutschland“ [164].

Die Berliner Altersstudie II verfolgte von der Konzeption an einen interdisziplinären Ansatz. Mediziner, Genetiker, Immunologen Psychologen, Ernährungs- und Sozialwissenschaftler sind jeweils für einen Schwerpunkt verantwortlich.

Anders als die Vorgängerstudie BASE, bei der Männer und Frauen zwischen 70 und über 100 Jahren untersucht wurden, hat BASE-II Teilnehmer zwischen 60 und 80 Jahren untersucht. Das für eine Altersstudie zunächst ungewöhnlich junge Eintrittsalter von nur 60 Jahren begründet sich damit, dass insbesondere die Krankheitsentstehung untersucht werden sollte bzw. langfristige Entwicklungsverläufe im Alter. Dem dient auch das Spezifikum einer ebenfalls rekrutierten jungen Vergleichsgruppe von ca. 600 Teilnehmern und Teilnehmerinnen zwischen 20 und 35 Jahren [162].

Bis dato wurden die Ergebnisse der Berliner Altersstudie II unter anderem in über 157 Zeitschriftenartikeln publiziert [165].

1.13. Zielsetzung und Fragestellungen

Aus den vorgestellten Themenkomplexen haben sich folgende Fragestellung ergeben:

Fragestellung 1: Wie hoch ist die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung in der BASE-II Kohorte, bzw. bei älteren zuhause lebenden Menschen in Deutschland? Wie wirkt sich die Verwendung unterschiedlicher GFR-Schätzformeln auf die CKD-Prävalenz aus? Wie hoch ist das Bewusstsein der Menschen für eine vorhandene chronische Nierenerkrankung?

Fragestellung 2: Welche Bedeutung hat eine nur gering bis moderat ausgeprägte CKD hinsichtlich des funktionellen Status älterer Menschen? Bestehen Assoziationen zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und Defiziten in den verschiedenen Domänen des geriatrischen Assessments (Aktivitäten des täglichen Lebens, Kognition, Mobilität, Depression, Ernährungsstatus)?

Fragestellung 3: Wie hoch ist die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der BASE-II Kohorte? Wie viele ältere Patienten erreichen die formulierten Therapieziele? Erfolgt die Therapie evidenzbasiert bzw. leitliniengerecht? Welche Faktoren sind mit dem Erreichen der Therapieziele assoziiert?

Fragestellung 4: Wie hängen die Handgreifkraft, als Surrogatparameter für die Gesamtmuskelkraft und Indikator für Sarkopenie und Frailty, und die Gefäßsteifigkeit als „intermediate Marker“ für Herz-Kreislauf-Gesundheit zusammen?

Fragestellung 5: Im Rahmen des Alterungsprozesses kommt es regelmäßig zu Veränderungen der Körperzusammensetzung, u.a. zu einer Abnahme der Muskelmasse bei zunehmendem Körperfettanteil. Mit der Zunahme von Mehrfacherkrankungen nimmt auch die Prävalenz der Polypharmazie im Alter zu. Besteht ein Zusammenhang zwischen Polypharmazie und Sarkopenie?

2. EIGENE ARBEITEN

Im folgenden Teil werden die dieser Habilitationsarbeit zugrundeliegenden Veröffentlichungen vorgestellt.

2.1. Chronische Nierenerkrankung im Alter

2.1.1. Prävalenz, Awareness und Determinanten der chronischen Nierenerkrankung im Alter

In der ersten Arbeit zur chronischen Nierenerkrankung war das Ziel die Prävalenz sowie Stadieneinteilung der CKD basierend auf der glomerulären Filtrationsrate und der Albuminurie für die BASE-II Kohorte korrekt zu ermitteln, sowie den Einfluss der verschiedenen zur Verfügung stehenden GFR-Schätzformeln zu untersuchen. Des Weiteren sollte das Bewusstsein für Nierenerkrankungen untersucht werden, sowie Faktoren, die mit einer erniedrigten Nierenfunktion bei älteren Menschen assoziiert sind, identifiziert werden. Insbesondere sollte die Hypothese untersucht werden, dass Polypharmazie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CKD assoziiert ist.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Nr. 1:

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831> [166]

“Background: In aging populations with an ever-growing burden of risk factors such as obesity, diabetes, and hypertension, chronic kidney disease (CKD) is on the rise. However, little is known about its exact prevalence among elderly adults, and often albuminuria is not included in the definition of CKD. Moreover, novel equations for the estimated glomerular filtration rate (eGFR) have recently emerged, which have not been applied comprehensively to older adults. Data on CKD awareness among the elderly are sparse. Objectives: To determine the prevalence of CKD among older adults by eGFR and albumin/creatinine ratio (ACR), compare the performance of 6 established and novel eGFR formulas, explore risk factors, and determine the awareness of CKD in a large cohort of community-dwelling elderly from Germany. Methods: A total of 1,628 subjects from the Berlin Aging Study II (BASE-II) were included in this analysis (mean age 68.7 years; 51.2% female). Extensive cross-sectional data

on sociodemographics, lifestyle, medication, and diagnoses were inquired during structured interviews and a medical examination, and blood and urine parameters were measured. Results: In all, 77.1% of the subjects had hypertension, 12.4% had diabetes, and 18.3% were obese. The prevalence of CKD strongly depended on the eGFR equations used: 25.4% (full age spectrum [FAS] equation), 24.6% (Berlin Initiative Study), 23.1% (Lund-Malmö revised), 19.3% (Cockcroft-Gault), 16.4% (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration [CKD-EPI]), and 14.7% (Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]). Of the subjects with an eGFR_{FAS} <60 mL/min/1.73 m² and/or an ACR >30 mg/g, only 3.9% were aware of having CKD. Polypharmacy, age, BMI, coronary artery disease, non-HDL cholesterol, and female sex were independently associated with CKD. Conclusions: CKD is prevalent among older adults in Germany, but awareness is low. The FAS equation detects higher rates of CKD than MDRD and CKD-EPI, which are most widely used at present. Also, when CKD is defined based on eGFR and albuminuria, considerably more people are identified than by eGFR alone. Finally, polypharmacy is associated with an increased risk for CKD in the elderly.“

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E: Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology* 2017;63:201-209. <https://doi.org/10.1159/000454831>

2.1.2. Assoziation von chronischer Nierenerkrankung und funktionellen Defiziten

Nachdem in der ersten Arbeit gezeigt wurde, dass eine chronische Nierenerkrankung in der BASE-II Kohorte zwar häufig ist, allerdings meist nur gering bis moderat ausgeprägt ist, stellte sich die Frage, welche Bedeutung eine nur gering bis moderat ausgeprägte CKD nicht nur hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, sondern auch für den funktionellen Status älterer Menschen, für gesundes Altern hat. Dies war insbesondere vor dem Hintergrund der lebhaft geführten wissenschaftlichen Debatte darüber, zu welchem Grad eine Abnahme der GFR mit fortschreitendem Alter noch physiologisch ist, und ab wann von chronischer Nierenerkrankung gesprochen werden sollte, interessant.

Als Instrument zur Erfassung des funktionellen Status diente das geriatrische Assessment mit seinen Bestandteilen: Activities of Daily Living Scale (ADL), Timed up and Go (TUG) Test, Tinetti Test, Mini-Mental-State Examination (MMSE), Geriatric Depression Scale (GDS) und Mini Nutritional Assessment (MNA).

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Nr. 2:

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126. <https://doi.org/10.1159/000484140> [167]

„Background: Mild-to-moderate chronic kidney disease (CKD G3a) is prevalent in older adults. Substantial evidence suggests that individuals with advanced CKD face a high risk for common geriatric conditions, like functional impairment and cognitive decline, whereas the relationships between mild-to-moderate CKD and functional impairment and cognitive decline, but also poor nutritional status and mood disorders, are still unclear.

Objective: The aim of this study was to explore associations between mild-to-moderate CKD and impairments in the core domains of geriatric assessment (GA) in a large cohort of community-dwelling older adults.

Methods: This was a cross-sectional analysis of 1,476 participants of the Berlin Aging Study II. Study participants were stratified as to presence or absence of CKD G3a (estimated glomerular filtration rate [eGFR] 45-59 mL/min/1.73 m² vs. eGFR ≥60 mL/min/1.73 m²). GA comprised the following instruments: the Activities of Daily Living Scale (ADL), the Timed up and Go (TUG), the Tinetti test (Tinetti), the Mini-Mental-State Examination (MMSE), the Geriatric Depression Scale (GDS), and the Mini Nutritional Assessment (MNA). We used

logistic regression models to estimate multivariable-adjusted associations between CKD G3a and impairments in the respective domains.

Results: A total of 282 subjects with mild-to-moderate CKD (CKD G3a) were identified (19.1%). Overall, the prevalence of impairments identified was higher among subjects with compared to without CKD G3a (21 vs. 15.9%, $p = 0.043$). In multivariable-adjusted models, CKD G3a was consistently associated with increased odds of an impaired gait performance as to the TUG (adjusted odds ratio 2.06, 95% CI 1.04-4.09). In contrast, on average, individuals with and without CKD G3a did not differ as to their results in the MMSE, the ADL, the MNA, and the GDS.

Conclusion: GA identified impairments in 21 versus 15.9% of older adults with and without mild-to-moderate CKD, respectively. However, except for an increased likelihood of impaired gait performance (TUG) with mild-to-moderate CKD, we did not find independent associations between mild-to-moderate CKD and geriatric conditions.“

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64(2):118-126.
<https://doi.org/10.1159/000484140>

2.2. Arterielle Hypertonie im Alter

In der Untersuchung des Bluthochdrucks in der BASE-II-Kohorte bestand ebenfalls der erste Schritt darin, die Prävalenz der Hypertonie in der Kohorte sowie den Anteil derer, die die Blutdruckzielwerte (unter Therapie) erreichen, zu bestimmen. Darüber hinaus sollten über die Analyse von Verschreibungsmustern in Verbindung mit klinischen Parametern neue Einblicke in die derzeitige Praxis des Hypertonie-Managements bei älteren zuhause lebenden Senioren gewonnen werden, und Hindernisse für eine ausreichende Blutdruckkontrolle identifiziert werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Nr. 3:

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>. [168]

“Background: Hypertension is highly prevalent in older adults and represents a major public health issue since recognition, awareness, treatment and control are insufficient. Analyses of prescription patterns in conjunction with clinical parameters can provide novel insights into the current practice of hypertension management and help to identify barriers to sufficient hypertension control.

Methods: A cross-sectional analysis was conducted. Prevalence of hypertension, patterns of antihypertensive therapy, and determinants of blood pressure (BP) control were examined in the Berlin Aging Study II cohort, including 1654 community-dwelling older adults (60-85 years of age).

Results: Of the participants, 75.9% had hypertension; 40.6% of these were not prescribed BP medications. Lack of hypertension awareness, younger age, absence of comorbidities, not being on a statin, and not having visited a physician in the past 3 months were associated with lack of treatment. Forty-two percent of treated hypertensive individuals received monotherapy and 58.0% received combination therapy. Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors, and β -blockers were most commonly prescribed, while calcium channel blockers were least prescribed. Only 38.5% of treated hypertensive individuals had their BP controlled to < 140/90 mmHg. Number and choice of BP medications were not predictive of BP control; neither were age, glycated hemoglobin (HbA1c), kidney function, or number of healthcare visits. However, female sex, lower low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and

current smoking, amongst others, were positively associated with BP control. There was evidence of significant effect modification by statins in the association of LDL-C and BP. Conclusion: The majority of older adults do not reach BP goals. Antihypertensive prescription patterns do not conform to current guidelines. Using more BP medications was not associated with higher odds of BP control. Lowering LDL-C might be favorable in terms of BP control.“

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018 Nov;35(11):993-1003. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0580-0>.

2.3. Multimorbidität – Polypharmazie – Sarkopenie und Frailty – Gefäßsteifigkeit

2.3.1 Zusammenhang von reduzierter Muskelkraft und Gefäßsteifigkeit

Wie sich auch in den vorherigen Arbeiten gezeigt hat, nehmen mit dem Alter die Inzidenz und Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen stark zu, wobei nicht alle gleichaltrigen älteren Menschen in gleicher Weise betroffen sind. Entsprechend ergibt sich der Bedarf individuell mittels Biomarkern das „wahre“, biologische (Gefäß-)Alter zu erfassen und damit Erkrankungsrisiko und Mortalität vorherzusagen.

Die Gefäßsteifigkeit kann nicht-invasiv gemessen werden, wobei eine erhöhte Gefäßsteifigkeit mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Gesamtmortalität verbunden ist. Ein weiterer attraktiver Biomarker, der unter anderem mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, ist die Handgreifkraft, ein Surrogatparameter für die Gesamtmuskelkraft. Es wurde postuliert, dass das erhöhte Risiko für ungünstige Outcomes bei erniedrigter Handgreifkraft zumindest teilweise über eine erhöhte Gefäßsteifigkeit und endotheliale Dysfunktion vermittelt wird [80].

Entsprechend sollte in der nachfolgenden Arbeit untersucht werden, ob eine erniedrigte Handgreifkraft mit einer erhöhte Gefäßsteifigkeit assoziiert ist.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Nr. 4:

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. Sci Rep. 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>. [169]

“Low handgrip strength and increased arterial stiffness are both associated with poor health outcomes, but evidence on the relationship between handgrip strength and arterial stiffness is limited. In this cross-sectional analysis of combined baseline datasets from the LipidCardio and Berlin Aging Study II cohorts we aimed to examine whether handgrip strength (HGS) is associated with arterial stiffness. 1511 participants with a median age of 68.56 (IQR 63.13–73.08) years were included. Arterial stiffness was assessed by aortal pulse wave velocity (PWV) with the Mobil-O-Graph device. Handgrip strength was assessed with a handheld dynamometer.

The mean HGS was 39.05 ± 9.07 kg in men and 26.20 ± 7.47 kg in women. According to multivariable linear regression analysis per 5 kg decrease in handgrip strength there was a mean increase in PWV of 0.08 m/s after adjustment for the confounders age, sex, coronary

artery disease, systolic blood pressure, body mass index, cohort, and smoking. Thus, there was evidence that low handgrip strength and increased arterial stiffness go hand in hand. Arterial stiffness can possibly create the missing link between low handgrip strength and increased cardiovascular morbidity and mortality. Causality and direction of causality remain to be determined.“

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep.* 2021 Feb 3;11(1):2906. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81084-z>.

2.3.2. Zusammenhang von Polypharmazie und reduzierter Muskelmasse

Neben der altersassoziierten primären Sarkopenie tragen auch chronische Erkrankungen zum Verlust von Muskelmasse, -kraft und -funktion bei. Aufgrund ihrer Wirkungsweise erscheint es ferner plausibel, dass auch Medikamente, gerade wenn sie, wie bei multimorbiden Patienten, in größerer Zahl zum Einsatz kommen (Polypharmazie), sich nachteilig auf Muskelmasse, -kraft und -funktion auswirken und zur Entstehung der (sekundären) Sarkopenie beitragen. In der folgenden Originalarbeit sollte die Assoziation von Polypharmazie und erniedrigter Muskelmasse untersucht werden.

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit Nr. 5:

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2017 Dec 12;73(1):117-122.

<https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>. [170]

“Background: Sarcopenia affects more than 10% of older adults. Next to age-associated physiologic changes, diseases like diabetes or inflammatory, neurological, malignant and endocrine disorders may contribute to the development of sarcopenia. Likewise, polypharmacy, i.e., multiple drug use, is common among older adults. Although the two conditions frequently co-occur, the association of polypharmacy with sarcopenia has not yet been examined. We investigated the association of polypharmacy and sarcopenia in a large cohort of community-dwelling older adults (60-84 years).

Methods: Thousand five hundred and two participants from the Berlin Aging Study II were included. Polypharmacy was defined as concurrent use of 5 or more drugs (prescription and nonprescription). Body composition was assessed with dual-energy X-ray absorptiometry, and appendicular lean mass (ALM) was calculated as sum of the four limbs' lean mass. Sarcopenia was defined as low ALM-to-body mass index (BMI)-ratio using validated sex-specific cutoffs.

Results: Mean age was 68.7 ± 3.7 years, 50.7% were female. The median (interquartile range) number of drugs was 2 (1-4); 21.1% of subjects reported regular use of ≥ 5 drugs. Subjects with polypharmacy were more often sarcopenic according to the applied ALM/BMI-cutoffs (16.3% vs 6.9%, $p < 0.001$), with a higher BMI ($p < 0.001$) and lower ALM/BMI ($p < 0.001$), but no significant difference in mean ALM. Notably, polypharmacy was also associated with higher rates of reduced gait speed and exhaustion. Even after multivariable adjustment (sex, age, comorbid conditions and physical activity) polypharmacy was consistently associated with a

significantly increased likelihood of sarcopenia (odds ratio = 2.24, 95% confidence interval [CI] = 1.33-3.75).

Conclusion: Polypharmacy is associated with clinically relevant sarcopenia, as assessed by a low ALM/BMI.”

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):117-122. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>.

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):117-122. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>.

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):117-122. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>.

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):117-122. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>.

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):117-122. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>.

König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a Risk Factor for Clinically Relevant Sarcopenia: Results From the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 Dec 12;73(1):117-122. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx074>.

3. DISKUSSION

Die dieser Habilitationsschrift zugrunde liegenden Originalarbeiten haben zum einen Erkenntnisse geliefert, die unmittelbar der Weiterentwicklung der klinischen Versorgung von älteren Menschen dienen (Kapitel 3.1.), zum anderen haben die Arbeiten zum tieferen Verständnis des Zusammenhangs von chronischen Erkrankungen, Multimorbidität und Polypharmazie mit geriatrischen Syndromen und Funktionalität beigetragen (Kapitel 3.2.).

3.1. Versorgungswissenschaftliche Erkenntnisse

In Arbeit Nr. 1 zeigte sich, dass die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung (CKD) in unserer Stichprobe älterer zuhause lebender Menschen aus Berlin hoch ist und mit zunehmendem Alter stetig ansteigt [166]. In einem im Vergleich zu anderen Stichproben älterer Menschen und Alterskohorten relativ gesunden und jungen (mittleres Alter 68 Jahre) Studienkollektiv zeigte sich bei leitlinienkonformer Schätzung, unter Mitberücksichtigung der Albuminurie, allerdings eine eher niedrige CKD-Prävalenz [123,162,171-173]. Die Verwendung unterschiedlicher GFR-Schätzformeln zeigte großen Einfluss auf die individuelle Nierenfunktionsschätzung wie auch auf die Prävalenzschätzung (zwischen 14,7% mit der MDRD-Formel und 25,4% mit der FAS-Formel) [166]. Diesen Befund haben mittlerweile zahlreiche Studien weltweit reproduzieren können [174-177].

Bemerkenswert ist, dass je nach Formel bis zu 41% der CKD-Patienten über die Mitberücksichtigung der Albuminurie identifiziert wurden. Das bedeutet, dass sie bei ausschließlicher Berücksichtigung der GFR nicht detektiert worden wären. Dieser Befund unterstreicht die Wichtigkeit der Urindiagnostik, will man alle nierenkranken Patienten identifizieren.

Die korrekte Schätzung der GFR ist gerade bei älteren Patienten, bei denen die GFR durch die physiologische Abnahme häufig ohnehin schon in den Grenzbereich zur CKD kommt, besonders wichtig, hängt doch eine Vielzahl von behandlungsrelevanten Aspekten von der Nierenfunktion ab, etwa die korrekte Dosierung von Medikamenten und die Durchführung von diagnostisch-therapeutischen Interventionen (z.B. Computertomographie mit Kontrastmittel, Herzkatheter, Nierenersatztherapie). Dementsprechend gibt es weiter rege Bemühungen möglichst *eine* Formel zu finden, die über das gesamte Altersspektrum, und eben auch im Alter und hohem Alter, die GFR akkurat schätzt. Bei Erscheinen von Arbeit Nr. 1 war die FAS-Gleichung, die anders als die kurz zuvor entwickelten BIS-Gleichungen für das gesamte Altersspektrum geeignet sein sollte, gerade vorgestellt worden [134,178]. Zuletzt, im Jahr

2021, wurde eine weitere Formel, die EKFC-Gleichung (European Kidney Function Consortium), eine modifizierte Version der FAS-Gleichung, vorgestellt, welche eine verbesserte Richtigkeit und Präzision bietet [179].

Es bleibt allerdings zu zeigen, dass die Nutzung einer besseren GFR-Schätzformel tatsächlich Einfluss auf Therapie und Prognose bei älteren Patienten hat. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 kam zu dem Ergebnis, dass die verwendete Formel keinen Einfluss auf den Zeitpunkt der Überweisung zur nephrologischen Mitbetreuung und die weitere Behandlung bei älteren Patienten zu haben scheint [175]. In dieser Studie wurden die Patienten überwiegend erst sehr spät, d.h. mit oftmals (prä-)terminaler Nierenerkrankung überwiesen. Idealerweise sollte die Überweisung spätestens bei Unterschreiten einer eGFR von 30 ml/min/1.73m², beziehungsweise bei signifikanter Albuminurie, erfolgen [119]. Dies setzt eine hohe Sensibilität für Nierenerkrankungen bei Ärztinnen und insbesondere älteren Patienten voraus.

Interessanterweise war das Bewusstsein (Awareness) für eine Nierenschädigung oder eingeschränkte Nierenfunktion bei den BASE-II Teilnehmern mit 4% äußerst gering. Dieses Ergebnis deckt sich erstaunlich genau mit den Ergebnissen anderer Studien, z.B. der REGARDS-Studie (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) [180]. Die Implikationen einer solch geringen Awareness etwa hinsichtlich längsschnittlicher Endpunkte sind weitgehend unklar [180]. Angesichts der angenommenen Bedeutung der Nierenfunktion für erfolgreiches Altern und für das klinisch-therapeutische Management erscheint eine Erhöhung der Awareness aber à priori wünschenswert. Das Ergebnis der vorliegenden Studie unterstreicht den dringenden Bedarf an Maßnahmen, wie etwa Öffentlichkeitskampagnen zur Erhöhung des Bewusstseins bzw. der Aufmerksamkeit für Nierenerkrankungen [181].

Die große Mehrheit der BASE-II Teilnehmer mit CKD wies eine nur gering bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion (eGFR 45-59 ml/min/1.73m²) auf. In Arbeit Nr. 2 konnte gezeigt werden, dass eine gering bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion mit Defiziten im Timed-up-and-go Test, also der Domäne Mobilität, assoziiert war [167]. Es zeigte sich hingegen keine Assoziation im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Damit scheint eine gering bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion überwiegend noch nicht mit alltagsrelevanten funktionellen Einschränkungen einherzugehen. Die gefundene Assoziation mit beginnenden Mobilitätsdefiziten sollte aber dennoch ernst genommen werden, stehen Mobilitätseinschränkungen und Stürze doch oft am Anfang einer fatalen Abwärtsspirale bei älteren Menschen [182,183]. Wichtig ist zu betonen, dass, wenn Mobilitätsdefizite im Assessment auffallen, möglicherweise modifizierbare Ursachen identifiziert werden können

und Präventionsmaßnahmen, etwa zur Maßnahmen zur Sturzprophylaxe, ergriffen werden können [183,184]. Im Bereich Kognition ergab sich kein Zusammenhang zwischen Nierenfunktion und kognitiver Einschränkung. Der eingesetzte Kognitions-Screening-Test, die Mini-Mental State Examination (MMSE), ist allerdings nicht ausreichend gut geeignet um eine milde kognitive Einschränkung (mild-cognitive impairment, MCI), insbesondere bei Menschen mit höherer Bildung, bzw. bei Personen mit hohem prämorbidem Intelligenzniveau, zu detektieren [185,186]. Hier sind andere Tests günstiger, die allerdings aktuell noch nicht standardmäßiger Bestandteil des geriatrischen Assessments in deutschen Kliniken sind, und daher nicht Teil der Untersuchung waren (s.o.). Eine Assoziation zwischen einer gering bis moderat eingeschränkten Nierenfunktion und leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) ist also trotz des negativen Ergebnisses dieser Studie durchaus möglich und aufgrund von anderen Arbeiten, die eine entsprechende Assoziation haben zeigen können, wahrscheinlich [187].

Angesichts der stark steigenden Zahlen von alten Menschen mit CKD, der ungünstigen Prognose der CKD, der Rolle als Risikomultiplikator und der Möglichkeit die Inzidenz sowie die Progression durch die Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren zu beeinflussen ergibt sich ein drängendes, aktuell noch ungelöstes Public Health Problem [96,120,188]. Zur Verbesserung der Situation wären ein gezieltes Screening, regelmäßige Check-Up-Untersuchungen, etwa alle 5 Jahre (z.B. als „Ü-Untersuchungen“ analog zu der U-Reihe im Kindesalter) und öffentliche Informationskampagnen denkbar [189].

Ein zentraler und modifizierbarer Risikofaktor für die Entstehung und Progression der CKD ist die arterielle Hypertonie. In Arbeit Nr. 3 konnte abermals gezeigt werden, dass im Alter nahezu vier von fünf älteren Menschen von arterieller Hypertonie betroffen sind - und dies offenbar auch in einer überdurchschnittlich gesunden Stichprobe [162,171,190].

Wie auch in anderen Studien zeigte sich in der BASE-II Kohorte, dass die große Mehrheit die formulierten Blutdruckziele aktuell nicht erreicht [150]. Nur etwas mehr als jeder zweite diagnostizierte Hypertoniker wurde antihypertensiv behandelt. Hier spielt das Wissen um eine diagnostizierte Erkrankung, sowie die Regelmäßigkeit der Arztbesuche vermutlich eine wichtige Rolle, wie unsere Ergebnisse zeigen. Einen kontrollierten Bluthochdruck (definiert als medikamentös behandelte Blutdruck < 140/90 mmHg) wiesen gar nur 38,5% auf. Diesbezüglich zeigt sich interessanterweise konsistent in verschiedensten Populationen, dass der Anteil jeweils um 40% liegt [150,191]. Angesichts der immer stärker werdenden Evidenz, die für das Gros der älteren Menschen klare Vorteile bei Erreichen von niedrigen Blutdruckzielen von mindestens < 140/90 mmHg belegt, ergibt sich hieraus ein Arbeitsauftrag

zur Entwicklung von Strategien, die dazu beitragen, dass die formulierten Ziele zukünftig auch regelmäßig erreicht werden. Dies kann eventuell - hierzu liefert unsere Studie einige Hypothesen - über die Förderung von Adhärenz, die Schulung von Ärzten, etwa hinsichtlich des Einsatzes anderer im Alter günstigerer, wirkungsvollere Bluthochdruckmedikamente, bzw. einer frühen Kombinationstherapie, mit denen eine ausreichende Blutdrucksenkungen gelingen kann, sowie die konsequente Therapie von Komorbiditäten, wie etwa Lipidstoffwechselstörungen, gelingen [168].

Eine kürzlich erschienene Auswertung der BIS-Studie mahnt indes, dass bei der Absenkung des Blutdrucks differenziert werden sollte, da bei Menschen, die älter als 80 Jahre sind oder die bereits einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt erlitten haben, die Mortalität in der Gruppe derjenigen, deren Blutdruck unter 140/90 mmHg lag, sogar zu steigen scheint [192]. Diesbezüglich forderten auch bereits die ESC Leitlinien von 2018, dass Behandlungsentscheidungen anhand des biologischen Alters gemacht werden sollten, da das chronologische Alter die große Heterogenität im Alter nicht ausreichend abbildet [153].

Hinsichtlich der Gruppe der jungen, fitten Älteren zwischen 65-75 Jahren, welche die Mehrheit der BASE-II Kohorte ausmachen, besteht allerdings Einigkeit, dass ein Blutdruck zumindest von < 140/90 mmHg oder sogar < 130/80 mmHg angestrebt werden sollte.

Wie sich die Blutdruckkontrolle und andere Therapiemerkmale bei älteren Patienten auf die Prognose, kardiovaskuläre Endpunkte, sowie Funktionalität und Lebensqualität auswirken, soll anhand der seit kurzem vorliegenden Follow-Up-Daten in Zukunft untersucht werden. Insbesondere im Hinblick auf funktionelle Endpunkte, geriatrische Syndrome, Demenz und Lebensqualität ist die Evidenzlage immer noch unzureichend. Gesichert ist, dass Bluthochdruckpatienten häufiger an Demenz erkranken, wobei eine medikamentöse antihypertensive Therapie das Demenzrisiko bei Menschen mit Bluthochdruck offenbar signifikant reduzieren kann [193].

Insbesondere bei der Bluthochdrucktherapie zeigt sich die Diskrepanz zwischen dem in Studien belegten Möglichen und der Versorgungswirklichkeit (sogenannter effectiveness gap). Dabei bietet sich im Hinblick auf die Krankheitsfolgen wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Demenz und Herzinsuffizienz, welche regelmäßig zu Funktionsverlust, Gebrechlichkeit und Behinderung führen, in der Bluthochdrucktherapie ein vergleichsweise einfacher Ansatzpunkt mit einem großen Hebel. Es besteht ein großes Potential für Prävention, welches bislang nicht realisiert werden konnte.

Für die Handgreifkraft, deren Messung mit äußerst geringem Aufwand und Kosten und mit exzellenter Test-Retest-Reliabilität verbunden ist, konnte in Arbeit Nr. 4 die Rolle als

aussichtsreicher kardiovaskulärer Biomarker, die sie bereits aufgrund von vorangegangenen Studien hat, durch den Nachweis einer starken Assoziation mit der Gefäßsteifigkeit, untermauert werden [169,194,195]. Zudem ist die Handgreifkraft bekanntermaßen eng mit dem Frailty-Syndrom assoziiert, und führt zur Diagnose der Sarkopenie [196]. Unsere Arbeit unterstreicht, dass mit der simplen Handgreifkraftmessung eine ausgesprochene Risikogruppe identifiziert werden kann. Auch verdeutlicht gerade die Handgreifkraft als Biomarker für verschiedenste Konditionen die enge Verbindung, bzw. den wahrscheinlich gemeinsamen Kern von altersassoziierten Erkrankungen, Multimorbidität, und beschleunigtem Altern bzw. Gebrechlichkeit (siehe 3.2.).

Bemerkenswert ist, dass sowohl basierend auf den Kriterien der EWGSOP2 für eine niedrige Handgreifkraft (Arbeit Nr. 5) als auch anhand der Grenzwerte für den ALM/BMI, also der BMI-korrigierten Skelettmuskelmasse (Arbeit Nr. 4), jeweils 8,8% der BASE-II Teilnehmer von einer wahrscheinlichen Sarkopenie betroffen waren. Damit liegt die Prävalenz in dem Bereich, der auf Basis anderer vergleichbarer Studien erwartet werden konnte [197]. Angesichts der Positivselektion (s.o.) der BASE-II Studienteilnehmer verwundert es zudem nicht, dass die Prävalenz etwas unter der mutmaßlichen Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung liegt [190,198].

3.2. Altersassoziierte Erkrankungen und geriatrische Syndrome vs. „gesundes Altern“

Die altersassoziierten Erkrankungen arterielle Hypertonie, CKD und der DM2 zählen ohne Zweifel zu den Haupttreibern von Multimorbidität und Polypharmazie, wie auch die Ergebnisse der Arbeiten Nr 1. und Nr. 5 zeigen [166,170]. Wie eingangs erwähnt kommt dem Verständnis vom Zusammenhang zwischen Multimorbidität und der Entwicklung funktioneller Beeinträchtigungen und Gebrechlichkeit eine zentrale Bedeutung zu im Hinblick auf präventive Ansätze, die erfolgreiches, „gesundes Altern“ ermöglichen. In Arbeit Nr. 5 konnten wir erstmalig zeigen, dass Polypharmazie mit Sarkopenie assoziiert ist [170]. Im Vergleich zu Probanden, die weniger als fünf Medikamente einnahmen, hatten Probanden die fünf und mehr Medikamente einnahmen, eine mehr als 2-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit eine reduzierte Muskelmasse aufzuweisen [170]. Polypharmazie spiegelt sicherlich, trotz des Versuchs für Komorbidität bzw. Multimorbidität in den Analysen zu adjustieren, eine hohe Krankheitslast wider. Dass eine hohe Krankheitslast, also Multimorbidität mit niedriger Handgreifkraft und Sarkopenie, ebenso wie mit dem Frailty-Phänotyp verbunden ist, konnte bereits mehrfach gezeigt werden [199]. In unserer Studie zeigte sich bei Probanden mit

Polypharmazie ebenfalls eine signifikant erhöhte Prävalenz von reduzierter Gehgeschwindigkeit, Erschöpfung und Frailty bzw. Pre-frailty [170].

Wie in Arbeit Nr. 5 diskutiert, erscheint ein kausaler Zusammenhang von Polypharmazie und Sarkopenie - etwa vermittelt über Arzneimittelnebenwirkungen und Interaktionen, oder eine Medikamenten-induzierte Dysfunktion der Mitochondrien - sehr plausibel [200]. Die Mitochondrien sind in diesem Zusammenhang, also bei der Suche nach den Ursachen für Frailty und Sarkopenie, bzw. „un-healthy ageing“, zuletzt durch immer neue Erkenntnisse stark in den Vordergrund gerückt [201,202]. Ein rezente Arbeit von Rattray et al. kommt zu dem Schluss, dass zur Prävention und Behandlung von Frailty der Energiestoffwechsel und die mitochondriale Funktion ins Ziel genommen werden sollten [202]. Über die Vermeidung von problematischer Polypharmazie – viele moderne Medikamente haben in erster Linie positive Effekte, wirken effektiv symptomkontrollierend und lebensverlängernd - könnte auf diesem Weg also unmittelbar günstig zur Prävention von Sarkopenie und Frailty beigetragen werden.

Neben den vielen anderen bekannten ungünstige Auswirkungen von Polypharmazie im Alter (siehe Kapitel 1.9) schlägt unsere Arbeit also einen zusätzlichen Pfad vor, über den Polypharmazie zur erhöhten Vulnerabilität, zu Sarkopenie und Frailty führen könnte.

Nicht nur das querschnittliche Studiendesign, auch die bekanntermaßen komplexen Beziehungsgeflechte im Alter und diversen Exposition über den gesamte Lebensverlauf erschweren den Nachweis von Kausalität und von einzelnen zugrundeliegenden Pathomechanismen.

In Studie Nr. 4 konnten wir zeigen, dass eine erniedrigte Handgreifkraft, als Surrogatparameter für die Gesamtmuskelkraft, und eine erhöhte Gefäßsteifigkeit miteinander einhergehen [169]. Ähnliche Befunde haben sich zwischenzeitlich in einer Reihe weiterer Publikationen gezeigt [203-205]. Auch auf molekularer Ebene konnten enge Verbindungen von Gefäßsteifigkeit und Körperzusammensetzung bzw. dem Muskel(-stoffwechsel) gezeigt werden [206].

Beide Parameter nehmen regelhaft mit dem Alter kontinuierlich ab (Handgreifkraft) bzw. zu (Gefäßsteifigkeit) [157,207,208]. Zudem gelten beide Parameter als Marker für das biologische Alter, beziehungsweise Indikatoren für „Healthy Ageing“.

Die Handgreifkraft erwies sich in zahlreichen Studien als guter, wenn auch unspezifischer, Risikomarker, beziehungsweise Indikator der „intrinsischen Kapazität“ [209]. Eine erniedrigte Handgreifkraft erscheint im Übrigen geeignet um beschleunigtes Altern („accelerated ageing“) zu identifizieren, denn sie bildet Verschlechterungen in zahlreichen, diversen

Gesundheitsdomänen, sei es funktionell, psychologisch, kognitiv oder sozial ab, und ist mit zahlreichen Parametern (z.B. Geschlecht, körperliche Aktivität, Körperzusammensetzung, Gesamtmuskelkraft, Knochendichte, Frakturen, Stürze, Frailty, Behinderung, ADLs, Malnutrition, Kognition, Depression, Schlafstörungen, Diabetes, kardiovaskuläre Erkrankungen, Multimorbidität, Lebensqualität) assoziiert [75-80,210].

Die Assoziation von Handgreifkraft und Gefäßsteifigkeit ist insofern interessant als durch den starken Anstieg der altersbedingten kardiovaskulären Morbidität das Verständnis vom Zusammenhang zwischen der Alterung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen immer wichtiger wird. Während große epidemiologische Studien bereits vermuteten, dass Muskelkraft und Herz-Kreislauf-Endpunkte über Mechanismen wie endotheliale Dysfunktion und Gefäßsteifigkeit zusammenhängen könnten, erhärten die vorliegenden Erkenntnisse die Hypothese, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit tatsächlich ein wichtiger Mediator zwischen Muskelkraft und manifester kardiovaskulärer Krankheit und Mortalität sein könnte [80].

Mutmaßlich handelt es sich um eine bidirektionale Beziehung: zum einen begünstigt eine dysfunktionale Muskulatur die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, etwa über Veränderungen in endokrinen, metabolischen, entzündlichen und immunologischen Systemen [211,212]. Auf der anderen Seite, wie oben erwähnt, sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit geringerer physischer Aktivität, Multimorbidität und Polypharmazie und in der Folge einer Abnahme der Muskelfunktion verknüpft [213-215].

3.3. Zusammenfassung und Ausblick

Die vorgestellten Arbeiten haben sich mit altersspezifischen Aspekten und Herausforderungen häufiger chronischer nicht-übertragbarer altersassoziierter Erkrankungen sowie geriatrischer Syndrome befasst: der arteriellen Hypertonie, der chronischen Nierenerkrankung sowie Polypharmazie, Sarkopenie, dem Funktionalen Status, sowie Markern für das biologische Alter beziehungsweise gesundes Altern.

Dabei konnte gezeigt werden, dass selbst in einem vergleichsweise gesunden Kollektiv älterer Menschen mit überdurchschnittlicher Bildung und hohem Gesundheitsbewusstsein wie der BASE-II Kohorte altersassozierte Erkrankungen wie die arterielle Hypertonie und die chronische Nierenerkrankung sehr häufig sind. Zudem ist das Vorliegen altersassoziierter Erkrankungen und Polypharmazie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Einschränkungen der Funktionalität und geriatrischer Syndrome assoziiert.

Das präventive Potential wird offensichtlich nicht ausgeschöpft. Insbesondere bei der Bluthochdrucktherapie zeigt sich die Diskrepanz zwischen dem in Studien belegten Möglichen und der Versorgungswirklichkeit.

Auch im Bereich der chronischen Nierenerkrankung, einem weiteren modifizierbaren Risikofaktor für ungünstige Verläufe im Alter, offenbaren die Ergebnisse bestehende Defizite bei Diagnose und Awareness.

Der Skelettmuskulatur kommt bei der Funktionalität sowie im Stoffwechsel eine zentrale Rolle zu. Die Handgreifkraft als Surrogat-Parameter für die Gesamtmuskelkraft empfiehlt sich aufgrund der gezeigten Assoziation mit der Gefäßsteifigkeit als ein vielversprechender und einfach einzusetzender Biomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Zugleich zeigt die Assoziation einen möglichen zugrundeliegenden verbindenden Mechanismus von Frailty, Sarkopenie oder Funktionalität und kardiovaskulären Ereignissen und Tod auf. Außerdem konnte Polypharmazie - als regelmäßige Folge von Multimorbidität - als mögliche unabhängige Ursache von Veränderungen der Körperzusammensetzung im Alter und Sarkopenie identifiziert werden.

Die dargestellten epidemiologischen Arbeiten basieren überwiegend auf Daten der Baseline-Erhebung der Berliner Altersstudie II. Zusammen mit den vielen anderen Arbeiten haben die Arbeiten zu einem tiefen Verständnis der Kohorte der Berliner Altersstudie II beigetragen und stellen eine wichtige Grundlage und Ausgangspunkt für weitergehende longitudinale Auswertungen und Analysen unter Einbezug der Follow-up Daten dar.

Basierend auf den vorliegenden Studienergebnissen soll in den kommenden Jahren die längsschnittliche Betrachtung der Probanden mit Fokus auf die Nierenfunktion und arterielle Hypertonie und ihre Bedeutung für Multimorbidität, funktionellen Abbau und Frailty erfolgen. Im Sinne von GendAge werden dabei geschlechtersensible Auswertungen bzw. Analysen, die das „soziale Geschlecht“, Gender im Sinne des biopsychosozialen Modells, mitberücksichtigen, im Vordergrund stehen.

5. LITERATURANGABEN

1. Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. Radiol Clin North Am. 2008;46: 643–52, v.
2. Global Health and Aging. [cited 31 May 2021]. Available: https://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdfhttps://www.who.int/ageing/publications/global_health.pdf
3. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2016.

doi:10.17886/RKI-GBE-2016-021.2

4. Olshansky SJ, Ault AB. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q.* 1986;64: 355–391.
5. Morley JE. The New Geriatric Giants. *Clin Geriatr Med.* 2017;33: xi–xii.
6. Hazra NC, Gulliford M. Evolution of the “fourth stage” of epidemiologic transition in people aged 80 years and over: population-based cohort study using electronic health records. *Popul Health Metr.* 2017;15: 18.
7. Smith J, Maas I, Mayer KU, Helmchen H, Steinhagen-Thiessen E, Baltes PB. Two-wave longitudinal findings from the Berlin aging study: introduction to a collection of articles. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2002;57: P471–3.
8. Gerstorf D, Smith J, Baltes PB. A systemic-wholistic approach to differential aging: longitudinal findings from the Berlin Aging Study. *Psychol Aging.* 2006;21: 645–663.
9. Beard JR, Bloom DE. Towards a comprehensive public health response to population ageing. *Lancet.* 2015;385: 658–661.
10. Kominski G, Andersen R, Bastani R, Gould R, Hackman C, Huang D, et al. UPBEAT: the impact of a psychogeriatric intervention in VA medical centers. *Unified Psychogeriatric Biopsychosocial Evaluation and Treatment.* *Med Care.* 2001;39: 500–512.
11. OECD Better Life Index. [cited 31 May 2021]. Available: <http://www.oecdbetterlifeindex.org/de/topics/health-de>
12. GHO | By category | Life expectancy and Healthy life expectancy - Data by WHO region. [cited 31 May 2021]. Available: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.SDG2016LEXREGv?lang=en>
13. Demographic trends. *Health at a Glance.* OECD; 2017.
14. Archive:Statistiken zur Sterblichkeit und Lebenserwartung. [cited 31 May 2021]. Available: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Archive:Statistiken_zur_Sterblichkeit_und_Lebenserwartung
15. Eurostat data explorer. Population on 1 January by broad age group and sex. [cited 31 May 2021]. Available: http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=demo_pjanbroad&lang=en/
16. Prognose des Anteils der älteren Bevölkerung in Deutschland 2030 und 2060. [cited 18 Aug 2021]. Available: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/196598/umfrage/prognose-des-anteils-der-bevoelkerung-ab-65-jahren-in-deutschland/>
17. Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health.* 2017;5: 335.
18. Population projections - Population (Demography, Migration and Projections) - Eurostat. [cited 31 May 2021]. Available: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-projections-data>
19. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet.* 2016. pp. 1603–1658.
20. Lindenberger U. *Die Berliner Altersstudie.* Akad.-Verlag; 2010.
21. Robert Koch-Institut. *Wie gesund sind die älteren Menschen?* RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut); 2015. doi:10.17886/rkipubl-2015-003-8
22. Hodgson TA, Cohen AJ. Medical expenditures for major diseases, 1995. *Health Care Financ Rev.* 1999;21: 119–164.
23. Fried LP. Epidemiology of aging. *Epidemiol Rev.* 2000;22: 95–106.
24. Partridge L, Gems D. Mechanisms of ageing: public or private? *Nat Rev Genet.* 2002;3: 165–175.
25. Galloway A. *The evolutionary biology of aging.* By Michael R. Rose. New York: Oxford University Press. 1991. ix 221 pp. ISBN 0-19-506133-0. \$35.00 (cloth). *American Journal of Physical*

- Anthropology. 1993. pp. 260–262. doi:10.1002/ajpa.1330910217
26. Kuh D, Ben-Shlomo Y. Socioeconomic pathways between childhood and adult health. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. 2004. pp. 371–396. :
 27. Steinhagen-Thiessen E, Wrobel N, Borchelt M. *Der Zahn der Zeit. Körperliche Veränderungen im Alter*. Funkkolleg Altern 1. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften; 1999. pp. 277–317.
 28. Nilsen C, Darin-Mattsson A, Hyde M, Wastesson JW. Life-course trajectories of working conditions and successful ageing. *Scand J Public Health*. 2021; 14034948211013279.
 29. George KM, Gilsanz P, Peterson RL, Barnes LL, DeCarli CS, Mayeda ER, et al. Impact of Cardiovascular Risk Factors in Adolescence, Young Adulthood, and Midlife on Late-life Cognition: Study of Healthy Aging in African Americans (STAR). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021. doi:10.1093/gerona/glab143
 30. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002;31: 285–293.
 31. Strandberg TE, Pitkälä KH, Tilvis RS. Frailty in older people. *Eur Geriatr Med*. 2011;2: 344–355.
 32. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med*. 1980;303: 130–135.
 33. Fuellen G, Jansen L, Cohen AA, Luyten W, Gogol M, Simm A, et al. Health and Aging: Unifying Concepts, Scores, Biomarkers and Pathways. *Ageing Dis*. 2019;10: 883–900.
 34. Olshansky SJ. From Lifespan to Healthspan. *JAMA*. 2018;320: 1323–1324.
 35. Martin P, Kelly N, Kahana B, Kahana E, Willcox BJ, Willcox DC, et al. Defining successful aging: a tangible or elusive concept? *Gerontologist*. 2015;55: 14–25.
 36. Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Gerontologist*. 1997;37: 433–440.
 37. Decade of Healthy Ageing (2021-2030). [cited 31 May 2021]. Available: <https://www.who.int/initiatives/decade-of-healthy-ageing>
 38. McCrory C, Kenny RA. Rebuking the concept of ageing as a disease. *The lancet. Diabetes & endocrinology*. 2018. p. 768.
 39. Schosserer M, Grubeck-Loebenstien B, Grillari J. [Principles of biological aging]. *Z Gerontol Geriatr*. 2015;48: 285–294.
 40. Kubben N, Misteli T. Shared molecular and cellular mechanisms of premature ageing and ageing-associated diseases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18: 595–609.
 41. Vetter VM, Spira D, Banszerus VL, Demuth I. Epigenetic Clock and Leukocyte Telomere Length Are Associated with Vitamin D Status but not with Functional Assessments and Frailty in the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75: 2056–2063.
 42. Jylhävä J, Pedersen NL, Hägg S. Biological Age Predictors. *EBioMedicine*. 2017;21: 29–36.
 43. Banszerus VL, Vetter VM, Salewsky B, König M, Demuth I. Exploring the Relationship of Relative Telomere Length and the Epigenetic Clock in the LipidCardio Cohort. *Int J Mol Sci*. 2019;20. doi:10.3390/ijms20123032
 44. Li X, Ploner A, Wang Y, Zhan Y, Pedersen NL, Magnusson PK, et al. Clinical biomarkers and associations with healthspan and lifespan: Evidence from observational and genetic data. *EBioMedicine*. 2021;66: 103318.
 45. Jackson SHD, Weale MR, Weale RA. Biological age--what is it and can it be measured? *Arch Gerontol Geriatr*. 2003;36: 103–115.
 46. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394: 1365–1375.
 47. Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med*. 2019;6: 133.
 48. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14: 392–397.

49. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013;381: 752–762.
50. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*. 2020;23: 210–215.
51. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56: M146–56.
52. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007. pp. 722–727.
53. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173: 489–495.
54. Atamna H, Tenore A, Lui F, Dhahbi JM. Organ reserve, excess metabolic capacity, and aging. *Biogerontology*. 2018;19: 171–184.
55. World Health Organization. *World Report on Ageing and Health*. World Health Organization; 2015.
56. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: update 2012. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3: 213–217.
57. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med*. 1981;135: 434–440.
58. Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50: 1231–1233.
59. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7: 512–514.
60. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev*. 2018;47: 123–132.
61. von Haehling S, Morley JE, Anker SD. An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1: 129–133.
62. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393: 2636–2646.
63. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13: 1–7.
64. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24: 623–627.
65. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10: 956–961.
66. Spira D, Buchmann N, Mai K, Bobbert T, Spranger J, Demuth I, et al. Sarkopenie im Kontext von Insulinresistenz und Diabetes mellitus im Alter – Daten aus der Berliner Altersstudie II. *Diabetol Stoffwechs*. 2020;15: 400–408.
67. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48: 16–31.
68. Dodds RM, Granic A, Davies K, Kirkwood TBL, Jagger C, Sayer AA. Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8: 229–237.
69. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2014;5: 253–259.
70. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010;5: 217–228.
71. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2010;1: 9–21.
72. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87: 150–155.

73. Reid KF, Fielding RA. Skeletal muscle power: a critical determinant of physical functioning in older adults. *Exerc Sport Sci Rev.* 2012;40: 4–12.
74. Buchmann N, Nikolov J, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Eckardt R, et al. Identifying Sarcopenia in Metabolic Syndrome: Data from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71: 265–272.
75. Musalek C, Kirchengast S. Grip Strength as an Indicator of Health-Related Quality of Life in Old Age-A Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14. doi:10.3390/ijerph14121447
76. García-Peña C, García-Fabela LC, Gutiérrez-Robledo LM, García-González JJ, Arango-Lopera VE, Pérez-Zepeda MU. Handgrip strength predicts functional decline at discharge in hospitalized male elderly: a hospital cohort study. *PLoS One.* 2013;8: e69849.
77. Willems SM, Wright DJ, Day FR, Trajanoska K, Joshi PK, Morris JA, et al. Large-scale GWAS identifies multiple loci for hand grip strength providing biological insights into muscular fitness. *Nat Commun.* 2017;8: 16015.
78. Qian T, Sun H, Xu Q, Hou X, Hu W, Zhang G, et al. Hyperuricemia is independently associated with hypertension in men under 60 years in a general Chinese population. *J Hum Hypertens.* 2020. doi:10.1038/s41371-020-00455-7
79. Celis-Morales CA, Welsh P, Lyall DM, Steell L, Petermann F, Anderson J, et al. Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants. *BMJ.* 2018;361: k1651.
80. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A Jr, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet.* 2015;386: 266–273.
81. Blanquet M, Ducher G, Sauvage A, Dadet S, Guiyedi V, Farigon N, et al. Handgrip strength as a valid practical tool to screen early-onset sarcopenia in acute care wards: a first evaluation. *Eur J Clin Nutr.* 2021. doi:10.1038/s41430-021-00906-5
82. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9: CD006211.
83. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39: 8S–16S; discussion 17S–18S.
84. Eamer G, Taheri A, Chen SS, Daviduck Q, Chambers T, Shi X, et al. Comprehensive geriatric assessment for older people admitted to a surgical service. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1: CD012485.
85. Berthold HK. *Leitfaden Geriatrie Medizin.* Elsevier Health Sciences; 2020.
86. Fried LP, Young Y, Rubin G, Bandeen-Roche K, WHAS II Collaborative Research Group. Self-reported preclinical disability identifies older women with early declines in performance and early disease. *J Clin Epidemiol.* 2001;54: 889–901.
87. Parker SG, McLeod A, McCue P, Phelps K, Bardsley M, Roberts HC, et al. New horizons in comprehensive geriatric assessment. *Age Ageing.* 2017;46: 713–721.
88. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol.* 2012;22: R741–52.
89. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo MET, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ.* 2012;345: e6341.
90. Hien P, Pilgrim RR, Neubart R. *Moderne Geriatrie und Akutmedizin: Geriatriisch-internistische Strategien in Notaufnahme und Klinik.* Springer-Verlag; 2013.
91. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380: 37–43.
92. Nguyen H, Manolova G, Daskalopoulou C, Vitoratou S, Prince M, Prina AM. Prevalence of multimorbidity in community settings: A systematic review and meta-analysis of observational

- studies. *J Comorb.* 2019;9: 2235042X19870934.
93. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity. *Eur J Gen Pract.* 1996;2: 65–70.
 94. Maxwell CJ, Mondor L, Pefoyo Koné AJ, Hogan DB, Wodchis WP. Sex differences in multimorbidity and polypharmacy trends: A repeated cross-sectional study of older adults in Ontario, Canada. *PLoS One.* 2021;16: e0250567.
 95. Marengoni A, Rizzuto D, Wang H-X, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57: 225–230.
 96. Pietzner M, Stewart ID, Raffler J, Khaw K-T, Michelotti GA, Kastenmüller G, et al. Plasma metabolites to profile pathways in noncommunicable disease multimorbidity. *Nat Med.* 2021;27: 471–479.
 97. van den Bussche H, Koller D, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011;11: 101.
 98. Ward BW, Schiller JS. Prevalence of multiple chronic conditions among US adults: estimates from the National Health Interview Survey, 2010. *Prev Chronic Dis.* 2013;10: E65.
 99. Moffat K, Mercer SW. Challenges of managing people with multimorbidity in today's healthcare systems. *BMC Fam Pract.* 2015;16: 129.
 100. Koller D, Schön G, Schäfer I, Glaeske G, van den Bussche H, Hansen H. Multimorbidity and long-term care dependency--a five-year follow-up. *BMC Geriatr.* 2014;14: 70.
 101. Meinck M, Lübke N. [Geriatric multimorbidity in claims data: part 3: prevalence and predictive power of geriatric conditions in an age-specific systematic sample]. *Z Gerontol Geriatr.* 2013;46: 645–657.
 102. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* 2020;76: 366–372.
 103. Freisling H, Viallon V, Lennon H, Bagnardi V, Ricci C, Butterworth AS, et al. Lifestyle factors and risk of multimorbidity of cancer and cardiometabolic diseases: a multinational cohort study. *BMC Med.* 2020;18: 5.
 104. Tucker-Seeley RD, Li Y, Sorensen G, Subramanian SV. Lifecourse socioeconomic circumstances and multimorbidity among older adults. *BMC Public Health.* 2011;11: 313.
 105. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74: 659–666.
 106. Hung WW, Ross JS, Boockvar KS, Siu AL. Recent trends in chronic disease, impairment and disability among older adults in the United States. *BMC Geriatr.* 2011;11: 47.
 107. Head A, Fleming K, Kypridemos C, Schofield P, Pearson-Stuttard J, O'Flaherty M. Inequalities in incident and prevalent multimorbidity in England, 2004–19: a population-based, descriptive study. *The Lancet Healthy Longevity.* 2021;2: e489–e497.
 108. Onder G, Marengoni A. Polypharmacy. *JAMA.* 2017;318: 1728.
 109. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65: 989–995.
 110. Stevenson JM, Davies JG, Martin FC. Medication-related harm: a geriatric syndrome. *Age Ageing.* 2019;49: 7–11.
 111. Toepfer S, Bolbrinker J, König M, Steinhagen-Thiessen E, Kreutz R, Demuth I. Potentially inappropriate medication in older participants of the Berlin Aging Study II (BASE-II) - Sex differences and associations with morbidity and medication use. *PLoS One.* 2019;14: e0226511.
 112. Borchelt M. [Important aspects of geriatric pharmacotherapy]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2005;48: 593–598.

113. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16: 624–633.
114. Battegay E, Cheetham M, Holzer BM, Nowak A, Schmidt D, Rampini S. [Multimorbidity management and the physician's daily clinical dilemma]. *Internist* . 2017;58: 344–353.
115. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120: 733–741.
116. Markun S, Holzer BM, Rodak R, Kaplan V, Wagner CC, Battegay E, et al. Therapeutic conflicts in emergency department patients with multimorbidity: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9: e110309.
117. Lonergan ET, Krevans JR. A national agenda for research on aging. *N Engl J Med*. 1991;324: 1825–1828.
118. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest*. 1950;29: 496–507.
119. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158: 825–830.
120. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013;382: 158–169.
121. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351: 1296–1305.
122. Bowling CB, Muntner P. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67: 1379–1386.
123. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298: 2038–2047.
124. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395: 709–733.
125. Levey AS, Inker LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102: 405–419.
126. König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology*. 2017;63: 201–209.
127. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5: 1003–1009.
128. Lopes MB, Araújo LQ, Passos MT, Nishida SK, Kirsztajn GM, Cendoroglo MS, et al. Estimation of glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C in octogenarians and nonagenarians. *BMC Nephrol*. 2013;14: 265.
129. Koppe L, Klich A, Dubourg L, Ecochard R, Hadj-Aissa A. Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*. 2013;26: 716–723.
130. Ebert N, Koep C, Schwarz K, Martus P, Mielke N, Bartel J, et al. Beta Trace Protein does not outperform Creatinine and Cystatin C in estimating Glomerular Filtration Rate in Older Adults. *Sci Rep*. 2017;7: 12656.
131. Campbell KH, O'Hare AM. Kidney disease in the elderly: update on recent literature. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17: 298–303.
132. Rosner M, Abdel-Rahman E, Williams ME, ASN Advisory Group on Geriatric Nephrology. Geriatric nephrology: responding to a growing challenge. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5: 936–

942.

133. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367: 20–29.
134. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, Frei U, Gaedeke J, Jakob O, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*. 2012;157: 471–481.
135. Toto RD. Microalbuminuria: definition, detection, and clinical significance. *J Clin Hypertens* . 2004;6: 2–7.
136. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375: 2073–2081.
137. Hallan SI, Gansevoort RT. Moderator’s View: Should we diagnose CKD using the “one-size fits all” KDIGO 2012 guideline or do we need a more complex age-specific classification system? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29: 780–782.
138. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, Christensson A, Dubourg L, Eriksen BO, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30: 1785–1805.
139. Ellam T, Twohig H, Khwaja A. Chronic kidney disease in elderly people: disease or disease label? *BMJ*. 2016;352: h6559.
140. Conte G, Minutolo R, De Nicola L. Pro: Thresholds to define chronic kidney disease should not be age-dependent. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29: 770–4; discussion 780–2.
141. Gullion CM, Keith DS, Nichols GA, Smith DH. Impact of comorbidities on mortality in managed care patients with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;48: 212–220.
142. Tonelli M, Wiebe N, Guthrie B, James MT, Quan H, Fortin M, et al. Comorbidity as a driver of adverse outcomes in people with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88: 859–866.
143. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017;68: 135–142.
144. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, Stevens LA, Miller ER 3rd, Saran R, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med*. 2008;168: 2268–2275.
145. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289: 2560–2572.
146. Oates DJ, Berlowitz DR, Glickman ME, Silliman RA, Borzecki AM. Blood pressure and survival in the oldest old. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55: 383–388.
147. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358: 1887–1898.
148. Pajewski NM, Berlowitz DR, Bress AP, Callahan KE, Cheung AK, Fine LJ, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control in Adults 80 Years or Older: A Secondary Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68: 496–504.
149. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Campbell RC, Chertow GM, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315: 2673–2682.
150. Douros A, Tölle M, Ebert N, Gaedeke J, Huscher D, Kreutz R, et al. Control of blood pressure and risk of mortality in a cohort of older adults: the Berlin Initiative Study. *Eur Heart J*. 2019;40: 2021–2028.
151. Ewen S, Mahfoud F, Böhm M. Blood pressure targets in the elderly: many guidelines, much confusion. *European heart journal*. 2019. pp. 2029–2031.
152. Sheppard JP, Lown M, Burt J, Temple E, Lowe R, Ashby H, et al. Generalizability of Blood Pressure Lowering Trials to Older Patients: Cross-Sectional Analysis. *J Am Geriatr Soc*.

- 2020;68: 2508–2515.
153. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39: 3021–3104.
 154. Plantinga LC, Miller ER 3rd, Stevens LA, Saran R, Messer K, Flowers N, et al. Blood pressure control among persons without and with chronic kidney disease: US trends and risk factors 1999-2006. *Hypertension*. 2009;54: 47–56.
 155. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373: 2103–2116.
 156. Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Hypertension Management in Older and Frail Older Patients. *Circ Res*. 2019;124: 1045–1060.
 157. Seeland U, Demuth I, Regitz-Zagrosek V, Steinhagen-Thiessen E, König M. Sex differences in arterial wave reflection and the role of exogenous and endogenous sex hormones: results of the Berlin Aging Study II. *J Hypertens*. 2020;38: 1040–1046.
 158. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open*. 2019;2: e1912831.
 159. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for Achieving Healthy Vascular Aging. *Hypertension*. 2018;71: 389–402.
 160. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27: 2588–2605.
 161. Wang M, Monticone RE, McGraw KR. Proinflammatory Arterial Stiffness Syndrome: A Signature of Large Arterial Aging. *J Vasc Res*. 2018;55: 210–223.
 162. Bertram L, Böckenhoff A, Demuth I, Düzel S, Eckardt R, Li S-C, et al. Cohort profile: The Berlin Aging Study II (BASE-II). *Int J Epidemiol*. 2014;43: 703–712.
 163. Lindenberger U, Baltes PB. *Die Berliner Altersstudie*. Akademie Verlag; 2010.
 164. Demuth I, Banszerus V, Drewelies J, Düzel S, Seeland U, Spira D, et al. Cohort profile: follow-up of a Berlin Aging Study II (BASE-II) subsample as part of the GendAge study. *BMJ Open*. 2021;11: e045576.
 165. Alle Publikationen BASE-II. [cited 19 Aug 2021]. Available: <https://www.base2.mpg.de/projektinformation/publikationen>
 166. König M, Gollasch M, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E. Prevalence of Impaired Kidney Function in the German Elderly: Results from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *Gerontology*. 2017;63: 201–209.
 167. König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, et al. Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology*. 2018;64: 118–126.
 168. König M, Gollasch M, Rosada A, Demuth I, Spira D, Steinhagen-Thiessen E. Antihypertensive Treatment Patterns and Blood Pressure Control in Older Adults: Results from the Berlin Aging Study II. *Drugs Aging*. 2018;35: 993–1003.
 169. König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep*. 2021;11: 2906.
 170. König M, Spira D, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, Norman K. Polypharmacy as a risk factor for clinically relevant sarcopenia: Results from the Berlin Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73: 117–122.
 171. Gerstorff D, Bertram L, Lindenberger U, Pawelec G, Demuth I, Steinhagen-Thiessen E, et al. Editorial. *Gerontology*. 2016;62: 311–315.
 172. Forni Ognà V, Ognà A, Ponte B, Gabutti L, Binet I, Conen D, et al. Prevalence and determinants of chronic kidney disease in the Swiss population. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:

w14313.

173. Okparavero A, Foster MC, Tighiouart H, Gudnason V, Indridason O, Gudmundsdottir H, et al. Prevalence and complications of chronic kidney disease in a representative elderly population in Iceland. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31: 439–447.
174. Lengnan X, Aiqun C, Ying S, Chuanbao L, Yonghui M. The effects of aging on the renal function of a healthy population in Beijing and an evaluation of a range of estimation equations for glomerular filtration rate. *Aging* . 2021;13: 6904–6917.
175. Torreggiani M, Chatrenet A, Fois A, Moio MR, Mazé B, Coindre JP, et al. Elderly Patients in a Large Nephrology Unit: Who Are Our Old, Old-Old and Oldest-Old Patients? *J Clin Med Res*. 2021;10. doi:10.3390/jcm10061168
176. Corsonello A, Roller-Wirnsberger R, Wirnsberger G, Årnlöv J, Carlsson AC, Tap L, et al. Clinical Implications of Estimating Glomerular Filtration Rate with Three Different Equations Among Older People. Preliminary Results of the Project “Screening for Chronic Kidney Disease among Older People across Europe (SCOPE).” *J Clin Med Res*. 2020;9. doi:10.3390/jcm9020294
177. da Silva Selistre L, Rech DL, de Souza V, Iwaz J, Lemoine S, Dubourg L. Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Intern Med*. 2019;179: 796–804.
178. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31: 798–806.
179. Pottel H, Björk J, Courbebaisse M, Couzi L, Ebert N, Eriksen BO, et al. Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate : A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. *Ann Intern Med*. 2021;174: 183–191.
180. Tummalapalli SL, Vittinghoff E, Crews DC, Cushman M, Gutiérrez OM, Judd SE, et al. Chronic Kidney Disease Awareness and Longitudinal Health Outcomes: Results from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *Am J Nephrol*. 2020;51: 463–472.
181. Vorhang auf für die Nieren! [cited 30 Aug 2021]. Available: https://www.ukw.de/fileadmin/uk/portal/04_Aktuelles/_Bilder/2021/05_Mai_2021/2021-05-07-_-PM2021_05_05_Kampagne_Wanner_ERA_regional.pdf
182. Taylor-Piliae RE, Peterson R, Mohler MJ. Clinical and Community Strategies to Prevent Falls and Fall-Related Injuries Among Community-Dwelling Older Adults. *Nurs Clin North Am*. 2017;52: 489–497.
183. Glass NL, Bellettiere J, Jain P, LaMonte MJ, LaCroix AZ, Women’s Health Initiative. Evaluation of Light Physical Activity Measured by Accelerometry and Mobility Disability During a 6-Year Follow-up in Older Women. *JAMA Netw Open*. 2021;4: e210005.
184. Lord SR, Close JCT. New horizons in falls prevention. *Age Ageing*. 2018;47: 492–498.
185. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; CD010783.
186. Website. [cited 2 Jun 2021]. Available: ürger Bauer, Michael Denking, Ellen Freiberger et al. (2019) S1-Leitlinie „Geriatrisches Assessment der Stufe 2“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/084-002I_Geriatrisches-Assessment-Stufe-2_2019-08_01.pdf
187. Viggiano D, Wagner CA, Blankestijn PJ, Bruchfeld A, Fliser D, Fouque D, et al. Mild cognitive impairment and kidney disease: clinical aspects. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35: 10–17.
188. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int*. 2011;80: 1258–1270.

189. Europäische Kampagne gibt Nieren eine Bühne! [cited 30 Aug 2021]. Available: <https://idw-online.de/de/news768573>
190. König M, Drewelies J, Norman K, Spira D, Buchmann N, Hülür G, et al. Historical trends in modifiable indicators of cardiovascular health and self-rated health among older adults: Cohort differences over 20 years between the Berlin Aging Study (BASE) and the Berlin Aging Study II (BASE-II). *PLoS One*. 2018;13: e0191699.
191. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34: 2159–2219.
192. Douros A, Schneider A, Ebert N, Huscher D, Kuhlmann MK, Martus P, et al. Control of blood pressure in older patients with heart failure and the risk of mortality: a population-based prospective cohort study. *Age Ageing*. 2020. doi:10.1093/ageing/afaa261
193. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C, et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19: 61–70.
194. Bohannon RW. Test-Retest Reliability of Measurements of Hand-Grip Strength Obtained by Dynamometry from Older Adults: A Systematic Review of Research in the PubMed Database. *J Frailty Aging*. 2017;6: 83–87.
195. König M, Buchmann N, Seeland U, Spira D, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I. Low muscle strength and increased arterial stiffness go hand in hand. *Sci Rep*. 2021;11: 2906.
196. Goldeck D, Pawelec G, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Oettinger L, Haehnel K, et al. No strong correlations between serum cytokine levels, CMV serostatus and hand-grip strength in older subjects in the Berlin BASE-II cohort. *Biogerontology*. 2016;17: 189–198.
197. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43: 748–759.
198. Moreno-Gonzalez R, Corbella X, Mattace-Raso F, Tap L, Sieber C, Freiburger E, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults using the updated EWGSOP2 definition according to kidney function and albuminuria : The Screening for CKD among Older People across Europe (SCOPE) study. *BMC Geriatr*. 2020;20: 327.
199. Cheung C-L, Nguyen U-SDT, Au E, Tan KCB, Kung AWC. Association of handgrip strength with chronic diseases and multimorbidity: a cross-sectional study. *Age*. 2013;35: 929–941.
200. Will Y, Shields JE, Wallace KB. Drug-Induced Mitochondrial Toxicity in the Geriatric Population: Challenges and Future Directions. *Biology*. 2019;8. doi:10.3390/biology8020032
201. Ferrucci L, Zampino M. A mitochondrial root to accelerated ageing and frailty. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16: 133–134.
202. Rattray NJW, Trivedi DK, Xu Y, Chandola T, Johnson CH, Marshall AD, et al. Metabolic dysregulation in vitamin E and carnitine shuttle energy mechanisms associate with human frailty. *Nat Commun*. 2019;10: 5027.
203. Sola-Rodríguez S, Vargas-Hitos JA, Gavilán-Carrera B, Rosales-Castillo A, Sabio JM, Hernández-Martínez A, et al. Relative Handgrip Strength as Marker of Cardiometabolic Risk in Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18. doi:10.3390/ijerph18094630
204. Hernández-Martínez A, Gavilán-Carrera B, Vargas-Hitos JA, Morillas-de-Laguno P, Sola-Rodríguez S, Rosales-Castillo A, et al. Ideal cardiovascular health in women with systemic lupus erythematosus: Association with arterial stiffness, inflammation, and fitness. *Int J Cardiol*. 2021;330: 207–213.
205. Zhang Y, Miyai N, Abe K, Utsumi M, Uematsu Y, Terada K, et al. Muscle mass reduction, low muscle strength, and their combination are associated with arterial stiffness in community-

- dwelling elderly population: the Wakayama Study. *J Hum Hypertens*. 2021;35: 446–454.
206. Pucci G, Ministrini S, Nulli Migliola E, Nunziangeli L, Battista F, D'Abbondanza M, et al. Relationship between serum myostatin levels and carotid-femoral pulse wave velocity in healthy young male adolescents: the MACISTE study. *J Appl Physiol*. 2021;130: 987–992.
207. Beller J, Miething A, Regidor E, Lostao L, Epping J, Geyer S. Trends in grip strength: Age, period, and cohort effects on grip strength in older adults from Germany, Sweden, and Spain. *SSM Popul Health*. 2019;9: 100456.
208. Ling CHY, de Craen AJM, Slagboom PE, Westendorp RGJ, Maier AB. Handgrip strength at midlife and familial longevity : The Leiden Longevity Study. *Age* . 2012;34: 1261–1268.
209. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, García-Hermoso A, Cano CA, Izquierdo M. Reference values for handgrip strength and their association with intrinsic capacity domains among older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10: 278–286.
210. Sayer AA, Kirkwood TBL. Grip strength and mortality: a biomarker of ageing? *The Lancet*. 2015. pp. 226–227.
211. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol*. 2017;8: 1045.
212. Lopez-Candales A, Hernández Burgos PM, Hernandez-Suarez DF, Harris D. Linking Chronic Inflammation with Cardiovascular Disease: From Normal Aging to the Metabolic Syndrome. *J Nat Sci*. 2017;3. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28670620>
213. Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2017;380: 1–10.
214. Wong AKW, Lord SR, Trollor JN, Sturnieks DL, Delbaere K, Menant J, et al. High arterial pulse wave velocity is a risk factor for falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62: 1534–1539.
215. Turusheva A, Frolova E, Kotovskaya Y, Petrosyan Y, Dumbadze R. Association Between Arterial Stiffness, Frailty and Fall-Related Injuries in Older Adults. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16: 307–316.

Danksagung

Ich möchte an erster Stelle Frau Prof. Elisabeth Steinhagen-Thiessen danken. Durch ihre Bekanntschaft, durch das Erleben ihres enormen Engagements und ihrer großen Begeisterung für ihr Fach sowie die erfolgreiche gemeinsame Arbeit in der Forschungsgruppe Geriatrie der Charité wurde der Grundstein für diese Arbeit und meine Karriere in der Geriatrie gelegt. Herrn Prof. Ilja Demuth gebührt ebenfalls großer Dank. Als Co-Leiter der Forschungsgruppe Geriatrie habe ich durch ihn vom ersten Tag an verlässlich Unterstützung erfahren. Durch seinen großen wissenschaftlichen Sachverstand konnte ich von ihm viel lernen. Gemeinsam haben wir zahlreiche Publikationen und auch größere Projekte, wie die LipidCardio-Studie, erfolgreich realisiert.

Weiter möchte ich an dieser Stelle den vielen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere den Koautoren und Koautorinnen meiner Publikationen, danken, die gemeinsam mit mir im Team der Berliner Altersstudie II und der LipidCardio-Studie gearbeitet haben. Namentlich seien erwähnt Herr Dr. Nikolaus Buchmann, Herr Prof. Maik Gollasch, Frau Prof. Kristina Norman, Herr Dr. Adrian Rosada, Herr Dr. André Sander, Frau Dr. Ute Seeland und Herr Dr. Dominik Spira.

Meiner Frau Imke und meinen Kindern Jakob und Caspar gebührt ebenso tiefer Dank. Ihr Verständnis, ihr Rückhalt und ihre Liebe haben mir die notwendige Kraft gegeben, um den herausfordernden Weg einer wissenschaftlichen Karriere zu gehen.

Ebenso gebührt meinen Eltern Christa und Klaus Günter (†) und meinem Bruder Julius Dank, die ebenfalls wichtigen Anteil an dem Gelingen meiner medizinisch-wissenschaftlichen Karriere haben.

Erklärung

(§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité)

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....
Datum Unterschrift