

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

DISSERTATION

**Einfluss einer Pharmakotherapie mit Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten auf
Depressivität und Asthenische Konditionen in Patienten des mittleren und höheren
Lebensalters**

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Herzer
aus Arnstadt

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	4
ABSTRAKT.....	6
ABSTRACT.....	7
1. EINLEITUNG.....	8
1.1 Bedeutung und Risiken Unerwünschter Arzneimittelwirkungen	8
1.2 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	9
<i>1.2.1 Die Adrenorezeptoren</i>	10
<i>1.2.2 Klassifikation der Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten</i>	12
<i>1.2.3 Psychopathologische Nebenwirkungen von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten</i>	13
<i>1.2.4 Fallberichte gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur und der Food and Drug Administration</i>	15
1.3 Aktueller Literaturdiskurs und Stand der Forschung	16
1.4 Demenz bei Alzheimerkrankheit	19
1.5 Einfluss von Neurodegeneration und Schrankenstörung auf das Auftreten von zentralnervösen Unerwünschten Arzneimittelwirkungen	20
1.6 Zusammenfassung, Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit	22
2. METHODIK.....	24
2.1 Studiendesign	24
2.2 Patientenselektion	24
2.3 Individuelles Matching	28
2.4 Lipophilie und β_1-Selektivität der Betablocker	29
2.5 Untersuchungsinstrumente	30
<i>2.5.1 Vereinfachtes Beck-Depressionsinventar</i>	31
<i>2.5.2 Geriatrische Depressionsskala</i>	33
2.6 Statistische Methoden	37
3. ERGEBNISSE.....	39
3.1 Demographische Eigenschaften der untersuchten Gruppen	39
<i>3.1.1 Vergleich zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern</i>	39
<i>3.1.2 Vergleich zwischen Nutzern von moderat und stark lipophilen Wirkstoffen</i>	40
<i>3.1.3 Vergleich der Diagnosegruppen (SCD, DAT)</i>	41
3.2 Indikationen der Betablocker-Einnahme	42
3.3 Kennwerte der Fragebögen	43
3.4 Kennwerte der Fragebögen getrennt nach Diagnosegruppen	47
3.5 Effektstärken der Gruppenunterschiede	49
4. DISKUSSION.....	51

4.1 Ziele der Arbeit	51
4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse	51
4.2.1 Vergleich zwischen Nutzern und Nicht-Nutzern von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten ...	51
4.2.2 Vergleich zwischen moderat und stark lipophilen Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten.....	52
4.2.3 Vergleich zwischen Nutzern und Nicht-Nutzern von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten unter Berücksichtigung der kognitiven Diagnose	52
4.3 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur	53
4.4 Limitationen der Arbeit	55
4.3.1 Repräsentativität der Stichprobe.....	55
4.3.2 Vollständigkeit des Datensatzes	57
4.3.3 Eignung der Fragebögen.....	59
4.3.4 Wahl der statistischen Methoden.....	60
4.5 Fazit und Ausblick	61
5. ANHANG.....	63
5.1 Prüfung der Voraussetzungen für parametrische Testverfahren	63
5.1.1 Prüfung innerhalb der Gesamtstichprobe	63
5.1.2 Prüfung innerhalb der Teilstichprobe - Betablocker-Nutzer ohne Atenolol	63
5.2 Prüfung der Gruppenunterschiede	64
LITERATURVERZEICHNIS.....	65
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	78
LEBENS LAUF	79
DANKSAGUNG.....	81

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Fallberichte für psychiatrische UAW und Fatigue (gestrichelt dargestellt) von Metoprolol bis Juli 2019 in Europa gemäß der EMA und bis September 2019 in der USA gemäß der FDA [47, 48].....	16
Abbildung 2: Übersicht über die prozentuale Verteilung der Diagnosen von 578 Patienten aus der Gedächtnissprechstunde der Gerontopsychiatrischen Institutsambulanz.....	25
Abbildung 3: Flussdiagramm zur Verdeutlichung der Patientenselektion.....	27
Abbildung 4: Design angelehnt an Aufbau und Layout des BDI-V-Fragebogens [103].....	33
Abbildung 5: Verteilung der Indikationen der Betablocker-Einnahme der untersuchten Gruppe.....	43
Abbildung 6: Gegenüberstellung der Mediane von Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern in der GDS.....	45
Abbildung 7: Gegenüberstellung der Mediane von Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern im BDI46	
Tabelle 1: Vorkommen und Hauptwirkung der Subtypen des Beta-Adrenorezeptors [20].....	11
Tabelle 2: Vorkommen und Hauptwirkung des Alpha-Adrenorezeptors [20, 22]	11
Tabelle 3: Pharmakologische Eigenschaften verschiedener Beta-Adrenozeptor-Antagonisten [25-29]	13
Tabelle 4: Häufigkeitsangaben der Fachinformation zum Auftreten von Depression und Asthenie bei drei häufig verordneten Betablocker-Präparaten [36-39].....	14
Tabelle 5: Übersicht über Studien bezüglich Depressivität / Fatigue und Betablocker-Einnahme bis 2014 [33, 49, 56-65].....	18
Tabelle 6: Vorerkrankungen, deren Auftreten zum Ausschluss des betroffenen Patienten führte.....	26
Tabelle 7: Kriterien des individuellen Matchings	29
Tabelle 8: Einteilung der Betablocker in Gruppen anhand ihrer Lipophilie entsprechend dem Expertenkonsens der European Society of Cardiology [24]	29
Tabelle 9: Untersuchte Testverfahren mit Stichprobengröße.....	31
Tabelle 10: Kategorische Einteilung der depressiven Symptomatik anhand der 30 GDS-Items nach Adams et al. (2004) [108].....	36
Tabelle 11: Demographische Daten nach individuellem Matching in den Gruppen der Patienten mit und ohne Betablocker-Einnahme	40
Tabelle 12: Demographische Daten in den Gruppen der Patienten mit moderat und stark lipophilen Betablockern.....	41
Tabelle 13: Demographische und klinische Daten der Betablocker-Nutzer nach Diagnosegruppe.....	42
Tabelle 14: Vergleich der Punktwerte des Gesamtscores und der Subscores des BDI-V-Fragebogens und des GDS-Fragebogens zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern.....	44

Tabelle 15: Vergleich der Punktwerte des Gesamtscores und der Subscores bzw. Einzelitems des BDI-V-Fragebogens und des GDS-Fragebogens zwischen Nutzern von moderat und stark lipophilen Betablockern.....	47
Tabelle 16: Vergleich der mittleren Punktwerte des BDI-V und der GDS in Gesamt- und Subscores bzw. Einzelwerten für Betablocker-Nutzer getrennt nach Diagnosegruppe (SCD/DAT).....	49
Tabelle 17: Effektstärken der signifikanten Gruppenunterschiede in den antriebsbezogenen Subscores und Einzelitems als Pearson Korrelationskoeffizient r_{pb} beziehungsweise Cohen's d	50

ABSTRAKT

Einleitung. Beta-Adrenozeptor-Antagonisten (Betablocker, BB) gehören zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Arzneimittelklassen. In der Vergangenheit wurde das Potential der BB, psychische Symptome als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auszulösen, kontrovers diskutiert. Ursachen für die Heterogenität der bisherigen Befunde könnten in Unterschieden der Blut-Hirn-Schrankgängigkeit verschiedener BB sowie der zerebralen Vulnerabilität der exponierten Patienten liegen. In der vorliegenden Arbeit wird das Auftreten von Depressivität und Asthenischen Konditionen unter Einnahme von BB bei Patienten im mittleren und höheren Lebensalter untersucht. Weiterhin wird geprüft, ob das Risiko für derartige Symptome von der Lipophilie des eingesetzten BB oder vom Vorliegen einer Demenz bei Alzheimerkrankheit (DAT) als Ausdruck einer zerebralen Vorschädigung abhängt.

Methodik. Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Querschnittsanalyse. Daten von insgesamt 196 Patienten aus einer Gedächtnissprechstunde, darunter 98 Nutzer und 98 Nicht-Nutzer von Betablockern, wurden untersucht. Es wurden mit Hilfe eines randomisierten individuellen Matchings anhand demographischer Parameter (Geschlecht, Alter, Bildungsniveau), sowie dem Vorliegen einer DAT bzw. einer Depression Paare gebildet. Als Messinstrumente wurden einerseits das vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V), andererseits die Geriatrische Depressionsskala (GDS) genutzt. Das Vorliegen der Zielsymptome Depressivität und Asthenie wurde durch die Analyse von Subscores und Einzelitems ermittelt.

Ergebnisse. Zwischen der Einnahme eines Betablockers und Asthenie bestand in der GDS und im BDI-V ein signifikanter Zusammenhang. Betablocker-Nutzer erreichten zudem in der GDS signifikant höhere Werte im Depressivitäts-Subscore. Im Vergleich von moderat und stark lipophilen Betablockern waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. In einer Subgruppen-Analyse erzielten Patienten mit subjektivem kognitivem Defizit im BDI-V-Item bezüglich Asthenie einen signifikant höheren Punktwert als die Vergleichsgruppe mit DAT.

Diskussion. Das Risiko für Asthenie und Depressivität war bei Nutzern von BB erhöht. Weder eine zerebrale Vorschädigung noch die Lipophilie des BB hatten einen bedeutsamen Einfluss auf die Symptomausprägung. Bei Patienten mit Symptomen einer Asthenie oder depressiven Verstimmung sollte bei Vorliegen einer Medikation mit BB diese als mögliche ätiologische Komponente in Betracht gezogen werden.

ABSTRACT

Introduction. Beta-adrenoceptor antagonists (beta-blockers, BB) are among the most widely prescribed drug classes worldwide. In the past, the potential of BB to cause psychological symptoms as adverse drug reactions (ADRs) has been controversially discussed. Causes for the heterogeneity of the previous findings could lie in differences between BB in their ability to pass the blood-brain-barrier and the cerebral vulnerability of the exposed patients. The present study investigates the occurrence of depressed mood and asthenic conditions such as fatigue, exhaustion and lethargy under BB in middle-aged and older patients. Furthermore, the study examined whether the risk for such symptoms depends on the lipophilia of the BB or the presence of dementia in Alzheimer's disease (DAT) as an indicator of preexisting cerebral damage.

Methods. This study is a retrospective cross-sectional analysis. Data from a total of 196 patients specialise out-patient clinic for patients with memory complaints, including 98 users and 98 non-users of beta blockers, were analysed. Pairs were formed using randomized individual matching based on demographic parameters (gender, age, educational level) and the presence of DAT or depression. The simplified Beck Depression Inventory (BDI-S) and the Geriatric Depression Scale (GDS) were used for assessment. The presence of the target symptoms depression and asthenia was determined by subscores or single items.

Results. There was a significant correlation between use of a beta blocker and the GDS and the BDI-S asthenia subscore. Users were scoring higher than non-users. Furthermore users had a significant higher depression subscore in the GDS. In the comparison of moderate and high lipophilic beta blockers no significant differences were found in any of the scores examined. In a subgroup analysis, in patients with subjective cognitive decline significant higher scores than in patients with DAT were obtained in the BDI-S item related to asthenic conditions.

Discussion. The risk for asthenia and in the GDS also for depression symptoms was increased in users of BB. Neither pre-existing cerebral impairment nor lipophilia of BB had a significant effect on symptom severity. In patients with symptoms of asthenia and depression medication with BB should be considered as a possible etiology.

1. EINLEITUNG

1.1 Bedeutung und Risiken Unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Als Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) werden laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) alle unbeabsichtigten und schädlichen Reaktionen des Organismus auf ein Arzneimittel bezeichnet, welche in einem tatsächlichen oder potentiellen kausalen Zusammenhang zur Verabreichung eines Medikamentes stehen [1]. In einer aktuellen, multizentrischen Kohortenstudie aus dem Jahr 2018 erlitten rund 6,5% der 10.174 untersuchten Patienten¹ aus deutschen Krankenhausnotaufnahmen eine UAW [2]. Diese neuen Messungen entsprechen in etwa den Ergebnissen anderer deutscher Studien mit ähnlicher Fragestellung [3-5]. Die Liegedauer wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen hospitalisierter Patienten beträgt in Deutschland im Durchschnitt 9,3 Tage. Bei geschätzten Kosten von etwa 2.250 Euro pro Behandlung einer UAW belaufen sich die jährlich durch Medikamentennebenwirkung verursachten Gesamtkosten national auf etwa 435 Millionen Euro [6]. Eine zuverlässige und frühzeitige Prävention von UAW trägt demnach nicht nur zur individuellen Entlastung von Patienten bei, sie ermöglicht auch erhebliche finanzielle Einsparungen für das gesamte Gesundheitssystem. Zu diesem Zweck bedarf es einer akribischen Erfassung und Dokumentation von Inzidenz, Prävalenz und Schwere von UAW. Diese wird in Deutschland im Rahmen der Pharmakovigilanz hauptsächlich durch Spontanmeldesysteme, welche eine Dokumentation von Verdachtsfällen durch medizinisches Personal ermöglichen, gewährleistet. Seit 1978 ist diese als Aufgabe der Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker auch im Arzneimittelgesetz verankert. Führend ist hier das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Es besteht aus mehreren Datenbanken und enthält Daten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, des Paul-Ehrlich-Instituts und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit. Die Erfassung von UAW mittels dieser Systeme erfolgt jedoch nicht lückenlos. Die Erkennungsrate aller Verdachtsfälle liegt bei nur 10%, psychiatrische Nebenwirkungen werden hierbei besonders selten erkannt [7]. Ein weiteres Problem stellt das Meldeverhalten durch Ärzte sowie die Wahl der richtigen Behörde dar. Während in den meisten

¹Das in dieser Arbeit gewählte Maskulinum schließt ausdrücklich auch weibliche Individuen ein.

europäischen Ländern überwiegend an nationale oder regionale Erfassungsbehörden gemeldet wird, melden deutsche Ärzte einer Studie von Munter et al. zufolge am häufigsten an den Pharmareferenten (37,8%) oder den Hersteller (33,5%) selbst. Eine zuverlässige Weiterleitung der Meldung an eine offizielle Stelle erfolgt in diesen Fällen nicht immer. Direkt an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) melden nur 12,2% der deutschen Ärzte [8]. Aktuell sind klinische Studien die wichtigste Quelle zur zuverlässigen Ermittlung der Prävalenz von UAW und des Risikos für bestimmte Bevölkerungsgruppen und besitzen daher eine hohe Relevanz in der klinischen Forschung. Laut Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland durch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) handelt es sich bei der Beobachtung und Dokumentation von UAW um ein unverzichtbares Forschungsthema [9], das zu Zeiten einer demographischen Bevölkerungsentwicklung und voraussichtlich immer größeren finanziellen Anforderungen an das Gesundheitssystem zunehmend an Bedeutung gewinnt.

1.2 Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, im klinischen Sprachgebrauch kurz als Betablocker (BB) bezeichnet, gehören in Deutschland wie auch international zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln und zählen somit zu den erfolgreichsten Substanzklassen in der Medizin [10]. Durch kompetitive Hemmung an Adrenorezeptoren blockieren sie die Wirkung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin. Die Einnahme erfolgt meist in Form oraler Präparate oder bei der Therapie des Glaukoms lokal in Form von Augentropfen. In der Notfallmedizin finden darüber hinaus auch intravenöse Betablocker-Präparate Anwendung. Leitliniengerechte Indikationen für die Verschreibung von Betablockern sind vielfältig. So werden Betablocker häufig als prognoseverbesserndes Medikament bei der Herzinsuffizienz ab Stadium II nach New York Heart Association (NYHA), in speziellen klinischen Situationen zur Therapie der arteriellen Hypertonie, zur Frequenzkontrolle bei tachykarden Herzrhythmusstörungen wie auch zur Akuttherapie und Sekundärprophylaxe bei Myokardinfarkten eingesetzt [11, 12]. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2013 bestätigte die signifikante Verringerung der Mortalität bei Herzinsuffizienz unter Einnahme von Betablockern gegenüber Placebo und Enalapril [13]. Auch zur Behandlung der Angina pectoris oder als Kombinationstherapeutikum bei arterieller Hypertonie sind Betablocker etabliert, sofern weitere Indikationen wie beispielsweise eine koronare Herzkrankheit bestehen. Bei

geriatrischen Patienten gilt der Einsatz von Betablockern in erster Linie der Verringerung kardiovaskulärer Komplikationen sowie einer Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität [14]. Nicht-selektive Betablocker wie Carvedilol werden darüber hinaus auch bei portaler Hypertension angewendet. In der Neurologie werden Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten zur Migräneprophylaxe und zur Therapie des essentiellen Tremors eingesetzt [15]. Des Weiteren können sie im Off-Label-Use auch bei Akathisie unter Einnahme von Antipsychotika, Angstzuständen, Hyperthyreose und zur Prävention von Blutungen bei Ösophagusvarizen zum Einsatz kommen [16-18].

1.2.1 Die Adrenorezeptoren

Als Beta-Adrenorezeptoren wird eine Gruppe heptahelikaler G-Protein-gekoppelter Rezeptoren bezeichnet, deren Aktivierung durch die Katecholamine Adrenalin und Nordadrenalin erfolgt. Auf Basis ihrer pharmakologischen und molekularen Eigenschaften werden sie in drei Typen unterteilt: β_1 -, β_2 - und β_3 -Rezeptoren. In Literatur und Forschung wird darüber hinaus die Existenz eines vierten Typs, des „ β_4 -Adrenorezeptors“, diskutiert. Der aktuelle wissenschaftliche Konsens betrachtet den im Herzen nachgewiesenen β_4 -Adrenorezeptor entsprechend den Ergebnissen von Knock-out-Studien jedoch nur als einen Affinitätszustand des β_1 -Typs [19]. Die Signaltransduktion der Beta-Adrenorezeptoren erfolgt über eine G-Protein-gekoppelte Aktivierung der Adenylatzyklase, welche über eine Erhöhung der cAMP-Konzentration im Zytosol zur Aktivierung der Proteinkinase A führt. Je nach Zielorgan entfalten Beta-Adrenorezeptoren vielfältige Wirkungen. Eine Übersicht über die Subtypen, ihr Vorkommen und ihre Wirkung ist in *Tabelle 1* dargestellt.

Es wurde sich bei der Darstellung jeweils auf die Hauptwirkung des Rezeptors fokussiert, ein gleichzeitiges Auftreten mehrerer Subtypen von Beta-Adrenorezeptoren am gleichen Organsystem ist jedoch vorauszusetzen. So befinden sich beispielsweise β_2 -Rezeptoren am Herzmuskel und bewirken dort ebenfalls eine Sympathikusaktivierung. Ihr Effekt ist jedoch sekundär und steht hinter der Wirkung von β_1 -Rezeptoren zurück [20].

Alpha-Rezeptoren bilden die zweite Gruppe der Familie der Adrenorezeptoren. Es werden zwei Typen, der α_1 - und der α_2 -Rezeptor, unterschieden, welche sich hauptsächlich auf der glatten Gefäßmuskulatur, sowie auf Neuronen des vegetativen Nervensystems und des Zentralnervensystems (ZNS) befinden und ihrerseits anhand ihrer pharmakologischen Wirkungsspezifität in jeweils drei Subtypen unterteilt werden. Das Vorkommen und die Wirkung der Alpha-Rezeptoren sind in *Tabelle 2* aufgezeigt.

Tabelle 1: Vorkommen und Hauptwirkung der Subtypen des Beta-Adrenorezeptors [20]

Beta-Adrenorezeptor	Vorkommen	Wirkung
β_1 -Rezeptor	Herzmuskel und Sinusknoten	Sympathikusaktivierung (positiv inotrope, chronotrope, bathmotrope und lusitrope Wirkung)
	Niere	Reninsekretion
β_2 -Rezeptor	Glatte Muskulatur von Bronchien, Uterus und Blutgefäßen	Muskelrelaxation, Dilatation
β_3 -Rezeptor	Braunes Fettgewebe	Lipolyse, Thermogenese

Die neurologischen und zentralnervösen Funktionen von Alpha-Rezeptoren, welche postsynaptisch in einer hohen Dichte im ZNS vorkommen, sind Gegenstand der Forschung und gegenwärtig nicht in Gänze verstanden. Versuche mit Knock-out-Mäusen suggerieren einen Einfluss zentraler α_1 -Rezeptoren auf komplexe kognitive Funktionen wie beispielsweise Lernvorgänge und motorische Fähigkeiten sowie auf Nozizeption [21].

Tabelle 2: Vorkommen und Hauptwirkung des Alpha-Adrenorezeptors [20, 22]

Alpha-Adrenorezeptor	Vorkommen	Wirkung
α_1 -Rezeptor	Glatte Muskulatur der Blutgefäße und des Urogenitaltrakts	Muskelkontraktion, Blutdrucksteigerung, Harnverhalt
	Leber	Steigerung der Glykogenolyse
	ZNS	Möglicherweise Einfluss auf kognitive Funktionen, Vigilanz
α_2 -Rezeptor	Thrombozyten	Thrombozytenaggregation
	Neurone des vegetativen Nervensystems, ZNS	Autoinhibitorische Rückkopplung von Noradrenalin

1.2.2 Klassifikation der Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

Die Einteilung der Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten erfolgt anhand ihrer Wirkung auf die Rezeptorsubtypen. Es werden folgende vier Substanzgruppen unterschieden [23]:

- (1) nicht-selektive Betablocker
- (2) β_1 -selektive Betablocker
- (3) Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA)
- (4) Betablocker mit vasodilatierenden Eigenschaften

Die klinisch wichtigste dieser Klassen ist die Gruppe der β_1 -selektiven Betablocker, deren Verschreibung innerhalb der letzten 30 Jahre kontinuierlich zugenommen hat, während die Verordnung nicht-selektiver Präparate bereits seit einigen Jahren rückläufig ist [10]. Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität (ISA) wie beispielsweise Oxprenolol und Pindolol sollten heute keine Verwendung mehr finden, da sie die Mortalität in geringerem Maße senken als Wirkstoffe ohne ISA. Ihnen gegenüber wird in Leitlinien und Lehrbüchern zur Behandlung der Hypertonie und der chronischen Herzinsuffizienz den β_1 -selektiven Betablockern der Vorzug gegeben [23]. Alle gegenwärtig auf dem Markt verkäuflichen Präparate besitzen eine relative β_1 -Selektivität. Dosisabhängig wird demnach auch in der Gruppe der selektiven Betablocker eine Wirkung auf den β_2 -Rezeptor entfaltet. Ein neuerer Wirkstoff ist mit Nebivolol der erste hochselektive Betablocker, der sich durch das bisher größte und somit für kardiologische Indikationen günstigste Verhältnis von β_1/β_2 -Selektivität auszeichnet [10].

Auch hinsichtlich ihrer Lipophilie unterscheiden sich Wirkstoffe aus der Gruppe der Betablocker voneinander. Propranolol als der älteste klinisch genutzte Wirkstoff gilt als stark lipophil, ebenso Metoprolol aus der zweiten Generation. Das neuere Atenolol, ebenfalls ein Betablocker der zweiten Generation, wird hingegen zu den hydrophilen Arzneimitteln gezählt. Einige andere in der Klinik häufig eingesetzte Betablocker, darunter Bisoprolol und Carvedilol, werden hinsichtlich ihrer Lipophilie als moderat eingeschätzt [24].

In *Tabelle 3* sind die pharmakologischen Eigenschaften der in dieser Arbeit untersuchten Betablocker aufgeführt. Die Potenz der β_1 -Blockade eines Wirkstoffes bemisst sich am Verhältnis zur Potenz des ältesten Betablockers Propranolol.

Tabelle 3: Pharmakologische Eigenschaften verschiedener Beta-Adrenozeptor-Antagonisten [25-29]

Wirkstoff	Generation	β 1-Blockade ¹	β 1/ β 2-Selektivität	Lipophilie	HWZ (h)
Atenolol	2	1.0	+	Hydrophil	6–9
Bisoprolol	2	10.0	++	Moderat	9–12
Carvedilol	3	10.0	0	Moderat	7–10
Metoprolol	2	1.0	++	Stark	3–4
Nebivolol	3	10.0	+++	Moderat	8–27
Propranolol	1	1.0	0	Stark	3–4

1 Verhältnis der Potenz der β 1-Inhibition im Vergleich zu Propranolol

1.2.3 Psychopathologische Nebenwirkungen von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

Zentralnervöse und psychopathologische Nebenwirkungen von Betablockern sind ein bekanntes Phänomen. Nicht nur kurzfristig, sondern auch bei Langzeiteinnahme sollen sie unter anderem das Risiko für (Major-)Depressionen, Asthenie und Schlafstörungen erhöhen [30-33]. Eine 2016 im amerikanischen Journal *Hypertension* publizierte Studie aus Schottland zeigte, dass Bluthochdruck-Patienten unter Betablocker-Einnahme ein etwa doppelt so hohes Risiko für eine Hospitalisierung auf Grund einer Depression oder einer anderen affektiven Störung aufwiesen als Patienten, deren Hypertonus mit einem Inhibitor des *Angiotensin Converting Enzymes* (ACE-Hemmer) oder einem Sartan behandelt wurde [34]. Auch in die Fachinformation haben psychopathologische UAW von Betablockern trotz einer insgesamt heterogenen Studienlage Einzug gehalten. In *Tabelle 4* sind anhand von vier in Deutschland häufig verordneten Präparaten aus den Fachinformationen entnommene Häufigkeitsangaben zu den psychopathologischen Nebenwirkungen Depression und Müdigkeit bzw. Asthenie aufgeführt. Für Metoprolol, Bisoprolol und Nebivolol wird auf ein gelegentliches Auftreten von Depression hingewiesen. Dies entspricht einer absoluten Häufigkeit von 1:1.000 bis < 1:100. Müdigkeit und Erschöpfungszustände werden als häufig (1:100 bis < 1:10) angegeben. Beim nicht-selektiven Wirkstoff Carvedilol wird das Auftreten einer Depression als häufige und Asthenie als sehr häufige (\geq 1:10) Nebenwirkung gekennzeichnet. Auch im ärztlichen Alltag wird immer wieder auf die Wichtigkeit einer erhöhten Aufmerksamkeit bezüglich psychopathologischer Nebenwirkungen bei der Verordnung von Betablockern verwiesen [35].

Tabelle 4: Häufigkeitsangaben der Fachinformation zum Auftreten von Depression und Asthenie bei drei häufig verordneten Betablocker-Präparaten [36-39]

Präparat	Nebenwirkung	Häufigkeit
Metoprolol Heumann®	Depression	Gelegentlich
	Erschöpfungszustände	Häufig
Bisoprolol-CT®	Depression	Gelegentlich
	Müdigkeit	Häufig
Nebivolol Heumann®	Depression	Gelegentlich
	Müdigkeit	Häufig
Carvedilol-ratiopharm®	Depression, depressive Verstimmung	Häufig
	Asthenie	Sehr häufig

Begrifflichkeiten: Depressivität und Asthenie

Eine unipolare Depression (F32/F33 nach ICD-10) ist eine affektive Störung, welche durch die Hauptsymptome gedrückte Stimmung, Interessenverlust und Antriebsstörung gekennzeichnet ist. Zwei dieser Symptome müssen zur Diagnosestellung über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen bestehen. Darüber hinaus sollen Nebensymptome wie beispielsweise Schlafstörungen, Schuldgefühle, Appetitlosigkeit und Suizidalität auftreten [40]. Von dieser Diagnose abzugrenzen ist der Begriff der Depressivität, welche als ein Zustand klassifiziert wird, der durch Traurigkeit, Schwermut und Niedergeschlagenheit charakterisiert ist [41].

Der ICD-10-Code für die Diagnose „Unwohlsein und Müdigkeit“ lautet R53. Darin enthalten sind die Begriffe Asthenie, Lethargie, Müdigkeit und Schwäche [42]. Im internationalen Sprachgebrauch wird für diesen Symptomkomplex auch die Bezeichnung „Fatigue“ verwendet, welche in Deutschland jedoch hauptsächlich mit der Tumor-Fatigue assoziiert wird. Im Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) sind die genannten Begriffe unter dem Punkt „asthenische Konditionen“ mit erfasst [43]. Patienten beschreiben ihre Beschwerden selbst häufig als Schwäche, Energiemangel, Kraftlosigkeit, Konzentrationsmangel, Schläfrigkeit, Erschöpfung und Antriebslosigkeit. Das Erleben der Symptomatik verbessert sich durch Schlaf und Ruhe nicht [44]. Im Rahmen dieser Arbeit werden die Begriffe Antriebsstörung, Fatigue und Asthenie zur Bezeichnung der asthenischen Konditionen gemäß des ICD-10-Codes R53 verwendet. Als eine eigene Entität

abzugrenzen ist das als neurologische Erkrankung klassifizierte chronische Fatigue-Syndrom (CFS) sowie die psychiatrische Diagnose Neurasthenie [45].

1.2.4 Fallberichte gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur und der Food and Drug Administration

Die European Medicines Agency (EMA) wurde 1995 zur Bewertung und Überwachung von Arzneimitteln in ganz Europa gegründet. Sie ist für die wissenschaftliche Beurteilung von Arzneimitteln verantwortlich, die von Pharmaunternehmen zur Verwendung in der EU entwickelt werden [46]. Seit 2012 verfügt sie über eine Datenbank, welche Daten zu Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen in Europa enthält. Diese werden von den nationalen Arzneimittel-Regulierungsbehörden und pharmazeutischen Unternehmen, die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel sind, elektronisch eingegeben. Für den Wirkstoff Metoprolol, den führenden β_1 -selektiven Betablocker in Deutschland, betrug bis Juli 2019 die Gesamtzahl aller gemeldeten Fälle von arzneimittelassoziierten Nebenwirkungen im AMIS 17.513 [10, 47]. Psychiatrische UAW machten hierbei mit 3.502 Fällen einen Anteil von circa 20% der Meldungen aus. Neben Schlafstörungen, psychotischen und affektiven Störungen wurde auch der (Verdacht auf) einen Suizidversuch durch Metoprolol (n=248) in diese Gruppe gezählt. Depression und depressive Verstimmung machten etwa 10% der gemeldeten psychiatrischen UAW und den damit größten Anteil in dieser Untergruppe aus [47]. Die Aufführung der Fatigue-Fallzahlen wurde nicht als psychiatrische UAW, sondern im Unterpunkt „Generelle Störungen“ vorgenommen. In der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erfolgten bis September 2019 bei Einnahme von Metoprolol 4.467 Meldungen von psychiatrischen UAW [48]. Während Depression und depressive Verstimmung sowie der Suizidversuch mit Metoprolol etwa gleich häufig gemeldet wurden wie in der EMA, ist die Fallzahl der Meldungen von psychotischen Störungen durch in den USA (n=46) deutlich geringer. Schlafstörungen hingegen wurden annähernd dreimal häufiger gemeldet als in Europa. Fatigue, welche auch in der FDA dem Unterpunkt genereller Störungen zugeordnet wurde, wurde in 847 Fällen als UAW von Metoprolol gemeldet [48]. Diese Fallzahl bleibt deutlich hinter der europäischen Meldung zurück. In *Abbildung 1* sind die absoluten Zahlen der Meldungen der genannten psychopathologischen Nebenwirkungen graphisch dargestellt.

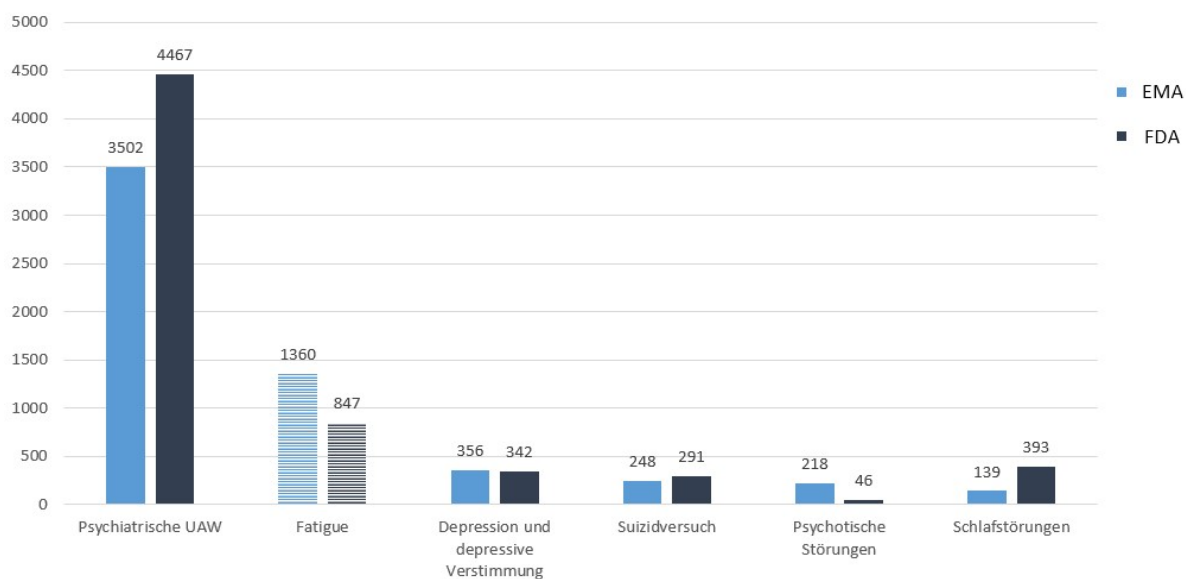


Abbildung 1: Anzahl der gemeldeten Fallberichte für psychiatrische UAW und Fatigue (gestrichelt dargestellt) von Metoprolol bis Juli 2019 in Europa gemäß der EMA und bis September 2019 in der USA gemäß der FDA [47, 48]

1.3 Aktueller Literaturdiskurs und Stand der Forschung

In *Tabelle 5* sind beispielhaft die in einer Literaturrecherche identifizierten Ergebnisse von elf Studien aus den Jahren 1981 bis 2014 dargestellt, welche sich mit dem Auftreten depressiver und asthenischer Symptomatik unter Einnahme von Betablockern auseinandersetzten. Es wird deutlich, dass im Falle beider UAW eine insgesamt heterogene Studienlage besteht.

In fünf wissenschaftlichen Arbeiten konnte ein Zusammenhang zwischen Betablockereinnahme und Depressivität nachgewiesen werden. Fünf weitere Studien konnten keinen solchen Zusammenhang zeigen. Barron et al. weisen demgegenüber im Rahmen ihrer systematischen Übersichtsarbeit sogar auf protektive Effekte von Betablockern im Hinblick auf Depressivität hin [49]. In insgesamt acht der elf aufgeführten Studien wurde auch das Auftreten asthenischer Symptomatik untersucht. Hier beschreiben vier Publikationen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Fatigue und der Einnahme eines Betablockers. Eine systematische Übersichtsarbeit, welche alle zum jetzigen Zeitpunkt verfügbaren Publikationen zu diesem Thema berücksichtigt, steht aktuell noch aus.

Ein möglicher Erklärungsansatz für die Heterogenität der Studienlage sind die deutlich variierenden Merkmale der untersuchten Wirkstoffe und exponierten Patienten innerhalb der in *Tabelle 5* dargestellten Studien.

Vorliegende Daten weisen darauf hin, dass das Risiko eine UAW zu erleiden mit zunehmendem Alter deutlich ansteigt [50]. Dies könnte einerseits auf die mit dem Patientenalter wachsende Polypharmazie, andererseits auf allgemeine Alterseffekte wie die verzögerte Elimination von Arzneimitteln zurückzuführen sein [50-53].

Faktoren, welche weiterhin einen Einfluss auf das Auftreten psychopathologischer UAW haben könnten, sind unter anderem neurologische Vorerkrankungen, welche mit Neurodegeneration und einer Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke einhergehen (zum Beispiel Apoplex und Demenzsyndrome) sowie variierende pharmakologische Eigenschaften der unterschiedlichen Betablocker [54, 55].

Tabelle 5: Übersicht über Studien bezüglich Depressivität / Fatigue und Betablocker-Einnahme bis 2014 [33, 49, 56-65]

Autoren	Jahr	Patientenzahl	Patientenalter	Untersuchte BB	Indikationen für BB	Studiendesign	Depressivität	Fatigue
Lyngstam et Ryden [56]	1981	55	k.A.	Metoprolol, Atenolol	Essentielle Hypertonie (WHO I-II)	Doppelblinde Studie	↑	∅
Andersson et al. [57]	1983	62	17-64 Jahre	Metoprolol	Migräne	Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie	↑	↑
Staessen et al. [58]	1985	331	21-88 Jahre	Propranolol	Hypertonie	Doppelblinde, randomisierte Studie	∅	↑
Carney et al. [59]	1987	75	Mittleres Alter: 54 Jahre	k.A.	(Verdacht auf) Koronare Herzkrankheit	Fall-Kontroll-Studie	∅	∅
Pradalier et al. [60]	1989	55	18-65 Jahre	Propranolol	Migräne	Doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie	↑	∅
McAinsh et Cruickshan [61]	1990	282	k.A.	Propranolol, Pindolol, Metoprolol, Atenolol	k.A.	Systematische Übersichtsarbeit	∅	n.u.
Gerstman et al. [63]	1996	3.782	Mittleres Alter in Subgruppen: 35-50 Jahre	k.A.	k.A.	Beobachtungsstudie	∅	n.u.
Head et al. [64]	1996	20	k.A.	Propranolol, Metoprolol	Gesunde Kohorte	Klinische Studie	↑	↑
Ko et al. [65]	2002	> 35.000	Mittleres Alter: 45-76 Jahre	Timolol, Oxprenolol, Propranolol, Sotalol, Metoprolol, Atenolol, Acebutolol, Carvedilol, Bucindolol	Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Hypertonie	Systematische Übersichtsarbeit	∅	↑
Barron et al. [49]	2013	17.828	k.A.	Bisoprolol, Bucindolol, Carvedilol, Metoprolol, Nebivolol	Herzinsuffizienz	Systematische Übersichtsarbeit	↓	∅
Ringoir et al. [33]	2014	573	60-85 Jahre	k.A.	Hypertonie ohne Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz	Querschnittsstudie aus Primärversorgungspraxen	↑	n.u.
							$\Sigma(\uparrow) = 5$ $\Sigma(\downarrow) = 1$ $\Sigma(\emptyset) = 5$	$\Sigma(\uparrow) = 4$ $\Sigma(\emptyset) = 4$

↑ : tritt häufiger auf
 ↓ : tritt seltener auf
 ∅ : kein Einfluss
 n.u.: nicht untersucht
 k.A.: keine Angabe
 Σ : Summe

1.4 Demenz bei Alzheimerkrankheit

Bei der Demenz bei Alzheimerkrankheit handelt es sich um eine schleichend progrediente neurodegenerative Erkrankung, die auf mikroskopischer Ebene durch intrazelluläre Ansammlungen neurofibrillärer Tangles sowie ein vermehrtes Auftreten extrazellulärer Aggregationen von Beta-Amyloid gekennzeichnet ist. Makroskopisch lässt sich in der kranialen Bildgebung eine Hirnvolumenabnahme nachweisen, die sich ausgehend vom mesiotemporalen Kortex über die gesamte Hirnoberfläche ausdehnen kann [66]. Es sind bereits frühzeitig Defizite in Kurz- und Langzeitgedächtnis, sowie Verschlechterungen von sprachlichen, Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen zu beobachten. Später kommt es darüber hinaus häufig auch zu Störungen von Raumverarbeitung, Auffassung, Lernfähigkeit, Urteilsvermögen und Praxis [67].

Laut Deutscher Alzheimer Gesellschaft e.V. leben in Deutschland zum jetzigen Zeitpunkt circa 1,7 Millionen Menschen mit einer Demenz. Mit einem Anteil von etwa 60% ist die Demenz bei Alzheimerkrankheit (Demenz vom Alzheimerstyp, DAT) die häufigste Form der Demenzerkrankungen [68]. Die Prävalenz der DAT beträgt in Europa zwischen 4,66% und 5,05% und steigt mit dem Patientenalter. Frauen (Prävalenz 7,13%) sind einer Meta-Analyse von 2016 zufolge deutlich häufiger betroffen als Männer (Prävalenz 3,31%) [69]. Die sichere Diagnose einer Demenz bei Alzheimerkrankheit kann nur durch eine postmortale neuropathologische Untersuchung gestellt werden [70]. In der Praxis erfolgt die Diagnosestellung mit einer hinreichenden Wahrscheinlichkeit zumeist nach einer umfangreichen neuropsychologischen Untersuchung. Notwendige Voraussetzung für die Diagnose einer klinisch wahrscheinlichen Demenz bei Alzheimerkrankheit sind:

1. Vorliegen eines dementiellen Syndroms mit Abnahme von Gedächtnis- und Denkvermögen in der klinischen und neuropsychologischen Untersuchung,
2. Defizite in mindestens zwei kognitiven Domänen,
3. fortschreitende Verschlechterung des Gedächtnisses und anderer kognitiver Funktionen mit
4. Beginn im 40.–90. Lebensjahr,
5. Fehlen einer Bewusstseinsbeeinträchtigung und
6. Ausschluss einer anderen die Symptomatik erklärenden somatischen Erkrankung [70].

Da die Demenz bei Alzheimerkrankheit wie die meisten anderen Demenzformen schleichend progredient verläuft, erfolgt der Übergang vom physiologischen kognitiven Altern zum

manifesten Demenzsyndrom fließend. Eine Erscheinungsform objektivierbarer, aber gering ausgeprägter kognitiver Defizite ist die leichte kognitive Störung (*mild cognitive impairment*, MCI). Wird eine MCI diagnostiziert, besteht im Verlauf mehrerer Jahre ein deutlich erhöhtes Risiko an einer Demenz zu erkranken. Jährlich entwickeln zwischen acht und 15 Prozent der Patienten mit MCI eine Demenz [71]. Bei einigen Patienten, welche sich auf Grund subjektiver kognitiver Defizite ärztlich vorstellen, sind in der neuropsychologischen Leistungsdiagnostik keine kognitiven Einbußen objektivierbar. Für diese Patienten wurde in der Literatur der Begriff des subjektiven kognitiven Defizits (*subjective cognitive decline*, SCD) eingeführt. Auch sie weisen im Verlauf mehrerer Jahre ein erhöhtes Risiko auf, an einer Demenz zu erkranken [72, 73].

1.5 Einfluss von Neurodegeneration und Schrankenstörung auf das Auftreten von zentralnervösen Unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Unter dem Begriff „Neurodegeneration“ sind pathologische Prozesse zu verstehen, welche zu einer fortschreitenden Funktionseinschränkung beziehungsweise zum Untergang von Nervenzellen führen. Die Schädigungsmechanismen, welche eine Neurodegeneration bedingen sind vielfältig. Hierzu zählen je nach Krankheitsbild unter anderem Störungen in Proteinhomöostase und intrazellulären Transportfunktionen, oxidativer Stress und Neuroinflammation [74]. Die Demenz bei Alzheimerkrankheit zeigt typischerweise eine Atrophie des Temporal- und Frontallappens. Die Hippocampusregion, welche für Gedächtnis und Lernprozesse verantwortlich ist, ist häufig frühzeitig betroffen [75]. Pathophysiologisch spielt die Anhäufung von extrazellulären senilen Plaques (beta-Amyloid) sowie neurofibrillären Tangles (fadenförmige Bruchstücke des Tau-Proteins) eine entscheidende Rolle. Amyloidablagerungen (A β 42 und A β 40) sind Fragmente des transmembranär vorkommenden β -Amyloid-Precursor-Proteins. Physiologisch wird es durch Alpha-Sekretase gespalten, erst durch Spaltung mittels Beta- und Gamma-Sekretase entsteht jedoch A β 40 oder A β 42. Insbesondere A β 42 führt im Krankheitsverlauf zur Entstehung neuritischer Plaques, welche eine neurotoxische Wirkung entfalten. Durch Neurofibrillendegeneration kommt es zu einem Zusammenbruch des Zytoskeletts und zugleich zu einer Störung des zellulären Transportsystems. Infolgedessen zeigt sich ein fortschreitender neuronaler Untergang [76]. Seit einiger Zeit ist das gehäufte Auftreten von Verwirrheitszuständen bis hin zum Delir bei der Verabreichung anticholinergischer Wirkstoffe an ältere Patienten mit zerebraler Vorschädigung bekannt [77]. Neurodegenerative Prozesse könnten demnach eine wichtige Rolle bei der Entwicklung zentralnervöser und psychopathologischer UAW spielen. Dies gilt gemäß der

PRISCUS-Liste auch für zahlreiche andere Substanzen aus den Gruppen der Antidepressiva, der Neuroleptika, der Antiarrhythmika und der Parkinson-Medikamente [78].

Neuere Untersuchungen legen zudem nahe, dass neurodegenerative Erkrankungen wie die Demenz bei Alzheimerkrankheit einen entscheidenden Einfluss auf die Funktion der Bluthirnschranke (*blood brain barrier*, BBB) ausüben. Die BBB ist die selektive physiologische Barriere zwischen den Flüssigkeitsräumen des Blutkreislaufs und des Zentralen Nervensystems (ZNS). Sie wird von Endothelzellen gebildet, welche kapilläre Blutgefäße auskleiden und über Tight Junctions miteinander verbunden sind. Etwa 20% der äußeren Endotheloberfläche der zerebralen Kapillaren ist von Perizyten bedeckt [79, 80]. Diese spielen eine entscheidende Rolle in der Autoregulation des Blutdrucks des ZNS [81]. Darüber hinaus besitzen sie auf zerebralem Endothel auch makrozytische Eigenschaften und stellen somit eine zweite Abwehr gegen diverse neurotoxische Moleküle dar, die die Endothelschicht bereits passiert haben. Hierdurch tragen sie entscheidend zum Immunsystem des ZNS bei [82]. Andererseits sind Perizyten durch ebendiese Eigenschaften auch an der Entstehung verschiedener Autoimmunerkrankungen beteiligt [83, 84]. Auch eine Beteiligung an der Entwicklung der Demenz bei Alzheimerkrankheit (DAT) ist Gegenstand aktueller Forschung [85]. In einer Meta-Analyse von Sweeney et al. konnten unter anderem Störungen der Permeabilität und der Transportfunktion, sowie eine Beeinträchtigung der Funktion des Effluxtransporters P-Glykoprotein (P-gp, MDR1) in der BBB bei Patienten mit DAT nachgewiesen werden, welche bereits in einem frühen Stadium der Erkrankung und unabhängig von anderen Komorbiditäten wie beispielsweise einer vaskulären Demenz auftraten [54]. Entsprechend der two-hit-Hypothese der DAT geht die Schädigung der Blutgefäße möglicherweise einer BBB-Dysfunktion und verminderten Hirndurchblutung voran. Diese führen wiederum zu neuronalen Verletzungen und A β -Ansammlungen im Gehirn [86, 87]. Ein erhöhtes Risiko für zentralnervöse und psychopathologische UAW bei Patienten mit einer Schädigung der BBB ist anzunehmen. Schinkel et al. konnten präklinisch im Mausmodell bei einer eingeschränkten Funktion des P-Glykoproteins, welches auch bei DAT beeinträchtigt ist, eine erhöhte Durchlässigkeit der BBB für diverse Medikamente (unter anderem Ondansetron und Phenytoin) nachweisen [54, 88].

Einfluss der Lipophilie auf das Auftreten zentralnervöser Nebenwirkungen

Die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für ein bestimmtes Molekül steht in direktem Verhältnis zu seiner Lipophilie und seiner molaren Masse. Je kleiner und lipophiler ein Molekül ist, desto leichter kann es die BBB passieren [89]. Bei der Entwicklung neuer Pharmaka ist die Fähigkeit einer Substanz die Blut-Hirn-Schranke zu passieren (*brain uptake*), eine wichtige pharmakologische Größe, welche in vivo, in vitro und mit Hilfe von Computersimulationen in silico bestimmt werden kann. Zur Berechnung der Aufnahme bestimmter Moleküle durch die BBB wird der Brain-Uptake-Index (BUI) herangezogen [90].

In einer Studie von Neil-Dwyer et al. konnte gezeigt werden, dass es abhängig von der Lipophilie zu deutlichen Unterschieden in der Konzentration verschiedener Betablocker-Wirkstoffe im ZNS im Vergleich zum Plasmaspiegel kommt. So wurde für den stark lipophilen Wirkstoff Metoprolol ein durchschnittliches Hirn/Plasma-Konzentrationsverhältnis von 12 nachgewiesen. Beim hydrophilen Wirkstoff Atenolol betrug dieses Verhältnis nur 0,2 [91]. In einem Vergleich zwischen Atenolol und dem lipophilen Propranolol zur Therapie der arteriellen Hypertonie konnte bei gleicher antihypertensiver Wirksamkeit eine signifikante Reduktion der zentralnervösen UAW wie Schlafstörungen und depressiver Verstimmung gezeigt werden [92]. Auch im Vergleich mit dem ebenfalls stark lipophilen Metoprolol wurde bereits eine signifikant geringere Assoziation von Atenolol zu zentralnervösen Nebenwirkungen nachgewiesen [93].

1.6 Zusammenfassung, Zielsetzung und Hypothesen der Arbeit

Die Erfassung epidemiologischer Daten von UAW besitzt in der Medizin großes wissenschaftliches Interesse, welches unter anderem im Hinblick auf finanzielle Anforderungen an das Gesundheitssystem von Bedeutung ist. Sie wird einerseits im Rahmen der Pharmakovigilanz, andererseits mit Hilfe aktueller Studien gewährleistet. Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten als eine der am häufigsten verordneten Arzneimittelklassen sind in den vergangenen Jahrzehnten wiederholt untersucht worden. Die Ergebnisse der Publikationen, welche sich mit dem Auftreten psychopathologischer UAW von Betablockern befassen, präsentieren sich jedoch äußerst heterogen. Bei der Untersuchung dieser Gruppe von Arzneimitteln gilt es, die Lipophilie und die β 1-Selektivität der sich auf dem Markt befindlichen Wirkstoffe zu berücksichtigen. Darüber hinaus könnte auch eine zerebrale Vorschädigung bei der Entstehung zentralnervöser UAW durch Betablocker eine Rolle spielen.

In der vorliegenden Arbeit werden in Form einer retrospektiven Datenanalyse mit Daten aus einer Berliner Gedächtnissprechstunde zentralnervöse Nebenwirkungen von Betablockern untersucht. Sie befasst sich mit dem Auftreten von Depressivität und asthenischen Konditionen bei Patienten im mittleren und höheren Lebensalter, die Betablocker einnahmen und stellt ihnen eine vergleichbare Kontrollgruppe von Patienten ohne Medikation mit einem Betablocker gegenüber. Die allgemeine Fragestellung lautet, ob Betablocker-Nutzer objektivierbar häufiger an Depressivität oder asthenischer Symptomatik leiden als die Patienten der Kontrollgruppe. Weiterhin wird untersucht, ob die Lipophilie des jeweiligen anti-betaadrenergen Wirkstoffs einen Einfluss auf das Auftreten der genannten UAW hat. Die Hypothese lautet, dass stark lipophile Betablocker durch ein vereinfachtes Passieren der Blut-Hirn-Schranke ein höheres Risiko für zentralnervöse Nebenwirkungen verursachen als moderat lipophile oder hydrophile Betablocker. Drittens wird im Rahmen dieser Arbeit betrachtet, ob bei Patienten mit einer Demenz vom Alzheimerertyp auf Grund der hierbei vorliegenden Neurodegeneration und einer möglichen Schädigung der BBB ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Depressivität und asthenischen Konditionen unter Einnahme von Betablockern besteht.

Konkret wurden der vorgelegten Arbeit folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

1. Patienten mit einer Betablocker-Medikation leiden häufiger unter Depressivität und asthenischen Konditionen.
2. Stark lipophile Betablocker-Präparate verursachen häufiger Depressivität und asthenischen Konditionen als moderat lipophile oder hydrophile Präparate.
3. Patienten mit einer Demenz bei Alzheimererkrankung und gleichzeitig bestehender Betablocker-Medikation leiden häufiger unter Depressivität und asthenischen Konditionen als Patienten mit einem subjektiven kognitiven Defizit und gleichzeitig bestehender Betablocker-Medikation.

2. METHODIK

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Datenanalyse auf Basis eines Patientenkollektivs aus der Gedächtnissprechstunde der Gerontopsychiatrischen Institutsambulanz (GIA) der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus Berlin. Es handelt sich hierbei um eine Spezialsprechstunde mit psychiatrischem Schwerpunkt. Patienten, bei denen eine aktuelle psychiatrische Begleiterkrankung im Vordergrund steht, werden im Regelfall zunächst in der allgemeinen Sprechstunde der GIA behandelt, sodass die Gedächtnissprechstunde hauptsächlich für Patienten mit kognitiven Beschwerden ohne sonstigen besonderen psychiatrischen Fokus vorbehalten ist. Es wurden im Rahmen dieser Arbeit insgesamt 951 Patientenakten berücksichtigt und in eine Datenbank eingepflegt. Die Patienten, deren Daten aufgenommen wurden, hatten sich zwischen den Jahren 2006 und 2018 auf Grund von subjektiven kognitiven Defiziten in der GIA vorgestellt und dort zur Einordnung der vorgebrachten Beschwerden eine umfangreiche, standardisierte Diagnostik erhalten. Ein Ethikvotum für diese Studie gemäß der Deklaration von Helsinki durch die Ethikkommission der Charité liegt vor. (Antragsnummer ES1/255/18)

2.2 Patientenselektion

Aus der oben beschriebenen Stichprobe wurden vor der Datenanalyse unter Berücksichtigung von Ausschlusskriterien Patienten selektiert. Im ersten Schritt der Arbeit wurden jene Patienten ausgeschlossen, bei denen anhand der Akten keine zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Diagnostik aktuelle Medikationsanamnese dokumentiert worden war, beziehungsweise die neuropsychologische Untersuchung selbst aus Gründen wie mangelnder Compliance, unzureichendem Verständnis der Testanforderungen, starker körperlicher Einschränkung oder Erschöpfung nicht durchgeführt wurde. Als weiteres Ausschlusskriterium definierten wir eine Betablocker-Applikation ausschließlich in Form von Augentropfen, da hierbei durch kapillare Resorption des Wirkstoffes zwar von einer möglichen systemischen Wirkung des Medikamentes auszugehen, diese jedoch nicht mit oraler Applikation vergleichbar ist [94]. Patienten, die Betablocker sowohl als Augentropfen, als auch als orales Präparat einnahmen, verblieben in der Datenbank. Um angesichts des geriatrischen, zum Teil kognitiv stark eingeschränkten Klientels eine möglichst gute Vergleichbarkeit der Testwerte zu

gewährleisten, schlossen wir Patienten aus, deren Muttersprache nicht Deutsch war. Darüber hinaus wurde als Einschlusskriterium eine Altersgrenze von 55 bis 89 Jahren definiert. Nach Durchführung dieser ersten Selektionsschritte verblieben 578 Patienten in der Datenbank. *Abbildung 2* zeigt schematisch die Verteilung der Diagnosen in dieser Gruppe.

Die auf Basis einer ausführlichen Anamnese, eines psychopathologischen Befundes sowie laborchemischer, neuropsychologischer und bildgebender Diagnostik in einer interdisziplinären Fallkonferenz am häufigsten vergebenen Diagnosen waren:

- (1) Demenz vom Alzheimertyp (DAT)
- (2) leichte kognitive Störung, oder *mild cognitive impairment* (MCI)
- (3) subjektive kognitive Störungen, oder *subjective cognitive decline* (SCD).

Letztere Gruppe bezeichnet Patienten, die zur Vorstellung in der GIA subjektiv eine Verschlechterung ihrer kognitiven Leistung beklagten, jedoch in der neuropsychologischen Diagnostik normwertige Testergebnisse erzielten, sodass eine klinisch manifeste kognitive Störung ausgeschlossen werden konnte.

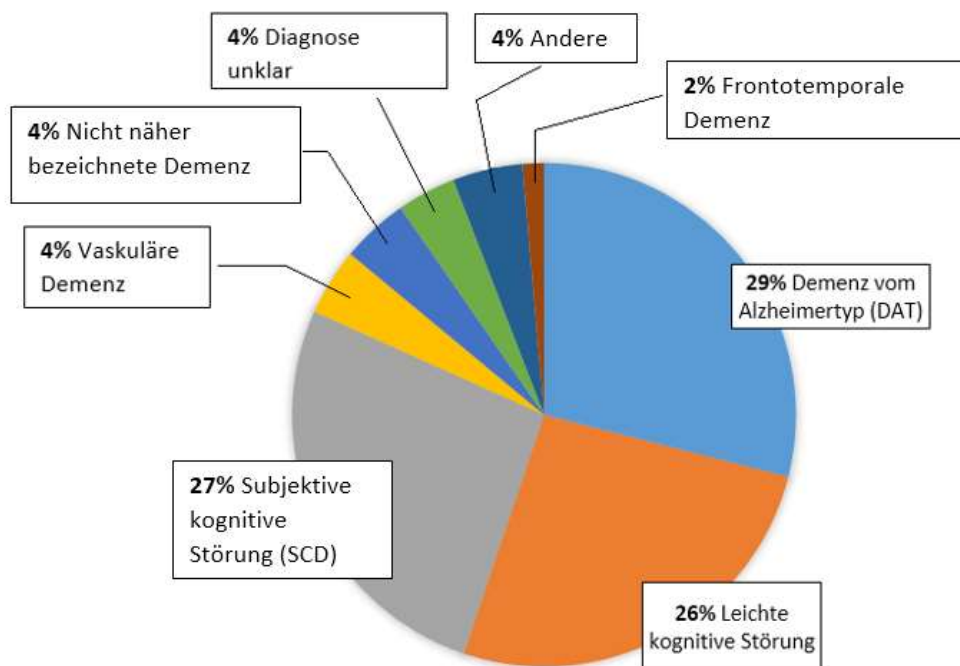


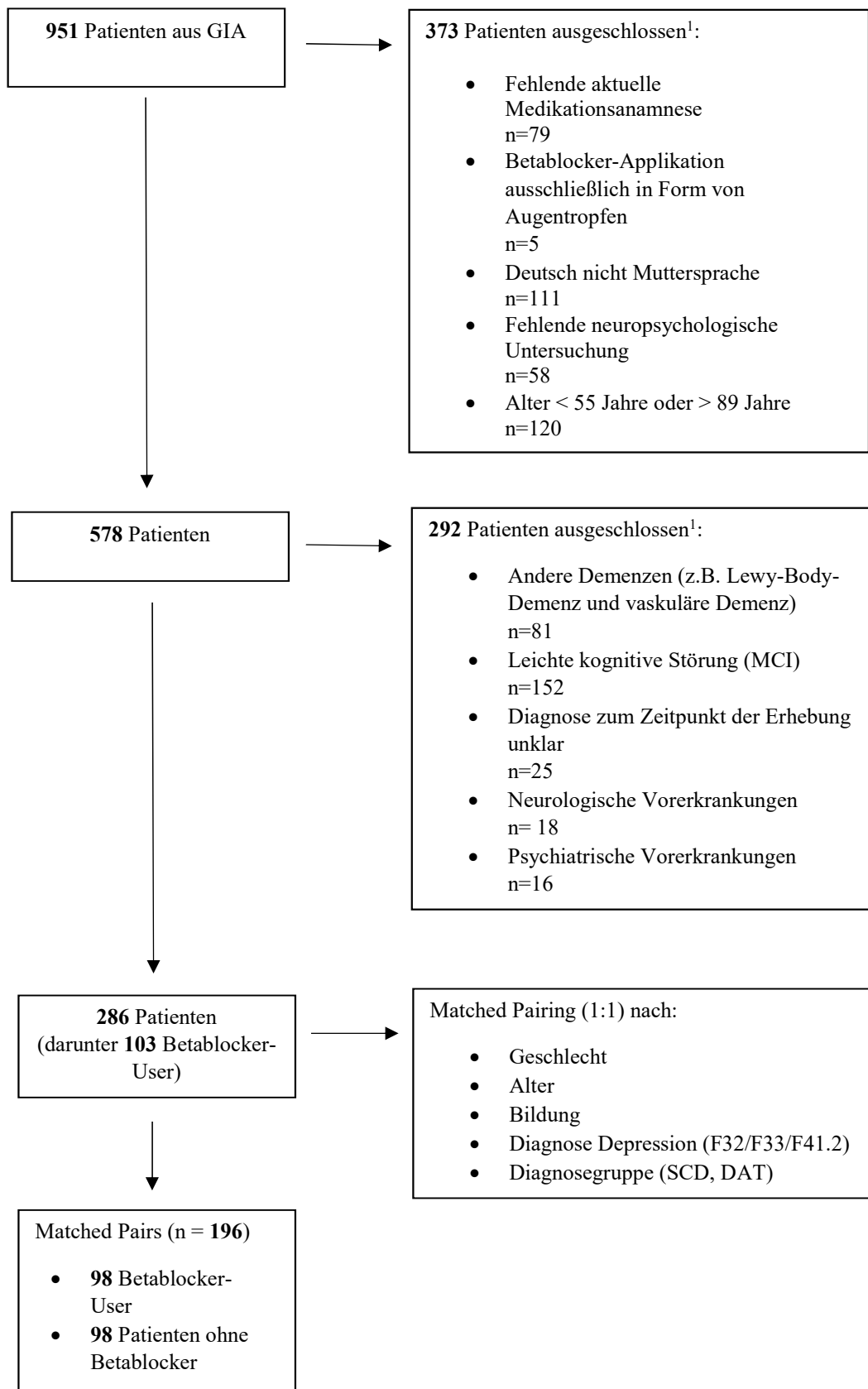
Abbildung 2: Übersicht über die prozentuale Verteilung der Diagnosen von 578 Patienten aus der Gedächtnissprechstunde der Gerontopsychiatrischen Institutsambulanz

Wir konzentrierten uns bei der Datenanalyse auf Patienten, die die Diagnose Alzheimer-Demenz (DAT) erhielten, oder bei denen der Ausschluss einer objektivierbaren kognitiven Störung erfolgte (SCD). Die seltener vergebenen Diagnosen, wie beispielsweise die vaskuläre und die frontotemporale Demenz wurden ausgeschlossen. Auch die leichte kognitive Störung (MCI), die eine bezüglich der Ursachen der kognitiven Leistungseinschränkung sehr heterogene Gruppe darstellte, wurde in der weiteren Analyse nicht berücksichtigt. Zuletzt bereinigten wir die Stichprobe um Patienten mit psychiatrischen und neurologischen Vorerkrankungen, welche das Risiko einer Verfälschung der Testergebnisse der psychometrischen Diagnostik erhöhten. Eine detaillierte Auflistung der Diagnosen, die hierbei zum Ausschluss führten, findet sich in *Tabelle 6*. Depressive Störungen (F32/F33) und Angst- und depressive Störungen, gemischt (F41.2) wurden nicht ausgeschlossen, da es sich bei der Symptomatik dieser Erkrankungen um Endpunkte der vorliegenden Analyse handelt. Auch Patienten mit der Diagnose Nikotinabusus (F17) verblieben in der Datenbank, da nicht von einem Einfluss dieser Diagnose auf die Testleistung oder die untersuchten psychopathologischen Parameter auszugehen ist [95].

Tabelle 6: Vorerkrankungen, deren Auftreten zum Ausschluss des betroffenen Patienten führte

Neurologische Diagnosen	n	Psychiatrische Diagnosen	n
Z.n. Schlaganfall /ICB / TIA	11	Alkoholabusus	4
Chronisches Subduralhämatom	3	Bipolare Störung	5
Subkortikale Enzephalopathie	2	Intelligenzstörung	2
Morbus Parkinson	1	Opioidabhängigkeit	1
Z.n. Astrozytom	1	Sedativaabhängigkeit	1
		Organisch wahnhafte Störung	1
		Schizo-affektive Psychose	1
		Schlafstörung	1
Σ	18	Σ	16

In *Abbildung 3* lassen sich die in diesem Abschnitt genannten Schritte der Patientenselektion in Form eines Flussdiagramms schematisch nachvollziehen.



¹ Das gleichzeitige Zutreffen mehrerer Ausschlusskriterien für einen Patienten ist möglich (Patienten wurden hierarchisch ausgeschlossen)

Abbildung 3: Flussdiagramm zur Verdeutlichung der Patientenselektion

2.3 Individuelles Matching

Nach Bereinigung der Stichprobe um alle Patienten, für die mindestens eines der oben genannten Ausschlusskriterien zutraf, reduzierte sich die Stichprobengröße auf 286. Insgesamt nahmen laut Medikationsplan 103 Patienten aus dieser Stichprobe zum Zeitpunkt der Vorstellung in der GIA ein Präparat aus der Gruppe der Betablocker ein. Ihnen wurden in Form eines individuellen Matchings 1:1 Patienten zugeordnet, die keinen Betablocker einnahmen. Die Parameter, nach denen beide Gruppen zunächst in Untergruppen eingeteilt wurden, waren:

1. Geschlecht
2. Kognitive Diagnosegruppe (SCD oder DAT)
3. Vorliegen einer diagnostizierten depressiven Störung (F32, F33 oder F41.2 nach ICD-10).

Aus diesen Untergruppen wurden unter Berücksichtigung des Alters und des Bildungsniveaus mit einer Fehlertoleranz von sechs beziehungsweise fünf Jahren Paare gebildet. Kam für einen Betablocker-Nutzer mehr als ein passender Nicht-Nutzer als Partner in Frage, erfolgte die Auswahl mit Hilfe eines nicht-physischen Zufallsgenerators. In *Tabelle 7* sind alle Parameter, nach denen gematcht wurde, sowie die jeweilige Fehlertoleranz aufgeführt. Insgesamt fünf Patienten, die einen Betablocker einnahmen, konnte kein passender Partner zugeordnet werden. Sie mussten daher aus der Datenanalyse ausgeschlossen werden. Es verblieben insgesamt 196 Patienten in der untersuchten Stichprobe, von denen jeweils 98 einen Betablocker einnahmen und 98 keine anti-beta-adrenerge Medikation erhielten. Mit Hilfe des individuellen Matchings konnte in der Ziel- und der Kontrollgruppe eine vergleichbare Verteilung des Alters, der Geschlechter, der Gesamtbildungsjahre und der Diagnosen (DAT, SCD und depressive Erkrankung als Nebendiagnose) erreicht und so der Confounding Bias minimiert werden.

Tabelle 7: Kriterien des individuellen Matchings

Kriterium	Toleranzbereich
Geschlecht	Identisch
Kognitive Diagnosegruppe (SCD, DAT)	Identisch
Vorliegen einer depressiven Störung	Identisch
Alter	6 Jahre
Bildungsniveau	5 Jahre

2.4 Lipophilie und β_1 -Selektivität der Betablocker

Die verordneten Wirkstoffe in der Gruppe der Betablocker-Nutzer wurden gemäß einem Expertenkonsens der *European Society of Cardiology* den Untergruppen (1) moderat oder schwach lipophiler Betablocker (MLBB) oder (2) stark lipophiler Betablocker (HLBB) zugeordnet. [24] *Tabelle 8* gibt einen Überblick über die Zuteilung der Wirkstoffe und die Patientenzahl in beiden Gruppen.

Tabelle 8: Einteilung der Betablocker in Gruppen anhand ihrer Lipophilie entsprechend dem Expertenkonsens der *European Society of Cardiology* [24]

Moderat / schwach lipophile BB	n	Stark lipophile BB	n
Bisoprolol	37	Metoprolol	44
Nebivolol	8	Propranolol	1
Carvedilol	7		
<i>Atenolol</i>	1		
Σ	53	Σ	45

Anmerkung: Atenolol als hydrophiler Wirkstoff ist kursiv dargestellt

2.5 Untersuchungsinstrumente

Zur Untersuchung in der GIA wurde die CERAD-NP Plus, die erweiterte Testbatterie des *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD) durchgeführt, sowie standardisierte Fragebögen zur Messung depressiver Symptome wie Traurigkeit, Freundlosigkeit und Antrieb von den Patienten selbst ausgefüllt.

Es kamen hierzu einerseits das *vereinfachte Beck-Depressions-Inventar* (BDI-V), andererseits die *Geriatrische Depressionsskala* (GDS) zum Einsatz [96-98].

Zur besseren Nachvollziehbarkeit der Diskriminierung der Gruppen SCD und DAT wurde aus der CERAD-Testbatterie in dieser Arbeit beispielhaft das Ergebnis des MMST (Mini Mental Status Test) dargestellt, um die Gruppenunterschiede zu verdeutlichen. Wenngleich der MMST allein nicht als Kriterium zur Diagnostik einer demenziellen Erkrankung empfohlen ist, so gilt er doch als reliables Screening-Tool [99]. Da der Einfluss von Betablockern auf kognitive Leistungen im Rahmen dieser Arbeit nicht weiterführend untersucht wird, wird auf eine ausführliche Darstellung der gesamten CERAD-Testbatterie verzichtet.

Im Regelfall fand eine Untersuchung mit allen genannten Instrumenten statt. In Einzelfällen wurden Untertests aus Zeitgründen, bei Überforderung oder bei Ablehnung durch Patienten jedoch nicht durchgeführt, beziehungsweise Fragebögen nur teilweise oder inkorrekt ausgefüllt. Traf dies zu, wurden die Gesamtscores der betroffenen Fragebögen nicht in der Datenauswertung berücksichtigt. In mehreren Fällen füllten die Patienten nur einen der beiden Depressions-Fragebögen aus. *Tabelle 9* zeigt eine Zusammenfassung der angewandten Testverfahren, sowie eine Aufschlüsselung der jeweiligen Stichprobengröße.

Tabelle 9: Untersuchte Testverfahren mit Stichprobengröße

Testverfahren	Patientengruppen	
	Betablocker-Nutzer Anzahl = 98	Patienten ohne Betablocker Anzahl = 98
BDI-V Gesamtscore	74	86
BDI-V Depressivität	77	90
BDI-V Asthenie	77	90
GDS Gesamtscore	95	96
GDS Depressivität	95	98
GDS Asthenie	97	96

2.5.1 Vereinfachtes Beck-Depressionsinventar

Das Depressions-Inventar von Beck et al. (BDI; [100]) ist ein 1961 entwickeltes Testverfahren der Depressionsdiagnostik. Die Originalversion (BDI-O) umfasst 21 Depressionssymptome, die in einem Fragebogen von jeweils vier Aussagen erfasst und beurteilt werden. Diverse Untersuchungen bezüglich seiner Validität bestätigen dem BDI-O eine hohe Zuverlässigkeit und Messgenauigkeit [100, 101]. Schmitt und Meas modifizierten diesen Test im Jahr 2000 zum vereinfachten Beck-Depressionsinventar (BDI-V) [97]. Dieses enthält mit Ausnahme des Symptoms Gewichtsverlust alle im Original enthaltenen Symptome. Sie werden in der vereinfachten Version anhand jeweils einer konkret ausformulierten Aussage abgefragt. Dabei wählt der Patient bei jedem der 20 Items die Häufigkeit des Auftretens mit Hilfe einer sechsstufigen Skala (0/nie bis 5/fast immer) aus. Auf diese Weise kann eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 100 erzielt werden, wobei die Höhe der Punktzahl mit der Schwere der depressiven Symptomatik korreliert. Da das BDI-V im Vergleich zum Original weniger als ein Viertel der Items umfasst, ist eine schnellere und effizientere Durchführung des Testverfahrens möglich, welche die Belastung des Patienten reduziert und zugleich die Datenerhebung vereinfacht. In einer Untersuchung von Schmitt et al. aus dem Jahr 2003 konnte gezeigt werden, dass sich die Messqualität in Bezug auf depressive Symptomatik zwischen BDI-V und BDI-O nicht signifikant unterscheidet und das BDI-V daher ein ebenso valides Messinstrument darstellt wie das Original [97, 102]. In *Abbildung 4* ist das Layout eines BDI-V-Fragebogens dargestellt. Die

abgebildeten 20 Items befassen sich sowohl mit psychischen, als auch mit physischen Symptomen depressiver Störungen. Diese lassen sich in der im Test abgefragten Reihenfolge folgenden Kategorien zuordnen [97]:

1. Stimmung
2. Hoffnungslosigkeit
3. Unzufriedenheit
4. Genussunfähigkeit
5. Schuldgefühl
6. Bestrafungsgefühl
7. Selbsthass
8. Selbstanklage
9. Selbstbestrafung
10. Weinen
11. Reizbarkeit
12. Sozialer Rückzug
13. Entschlusslosigkeit
14. Körperwahrnehmung
15. Arbeitsunfähigkeit
16. Schlafstörungen
17. Ermüdbarkeit
18. Appetitlosigkeit
19. Hypochondrie
20. Libidoverlust

Im Rahmen der Datenanalyse wurde zum einen der Gesamtscore des BDI-V, zum anderen zwei Einzelwerte untersucht. Item 1, in welchem die Stimmung bewertet werden soll und Item 17, welches asthenische Konditionen bzw. Ermüdbarkeit erfasst, wurden hierfür ausgewählt. Im Gesamtscore variiert die erreichbare Punktzahl zwischen 0 und 100, in den Einzelitems können jeweils 0 bis 5 Punkte vergeben werden. Es gilt hierbei, dass eine höhere Punktzahl mit einer stärkeren Symptomausprägung assoziiert ist.


Wie ist Ihr gegenwärtiges Lebensgefühl?							
Bitte geben Sie zu jeder Frage an, wie häufig Sie die genannte Stimmung oder Sichtweise erleben.							
		<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> Nie Fast immer </div> 					
1	Ich bin traurig.	0	1	2	3	4	5
2	Ich sehe mutlos in die Zukunft.	0	1	2	3	4	5
3	Ich fühle mich als Versager(in).	0	1	2	3	4	5
4	Es fällt mir schwer, etwas zu genießen.	0	1	2	3	4	5
5	Ich habe Schuldgefühle.	0	1	2	3	4	5
6	Ich fühle mich bestraft.	0	1	2	3	4	5
7	Ich bin von mir enttäuscht.	0	1	2	3	4	5
8	Ich werfe mir Fehler und Schwächen vor.	0	1	2	3	4	5
9	Ich denke daran, mir etwas anzutun.	0	1	2	3	4	5
10	Ich weine.	0	1	2	3	4	5
11	Ich fühle mich gereizt und verärgert.	0	1	2	3	4	5
12	Mir fehlt das Interesse an Menschen.	0	1	2	3	4	5
13	Ich schiebe Entscheidungen vor mir her.	0	1	2	3	4	5
14	Ich bin besorgt um mein Aussehen.	0	1	2	3	4	5
15	Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen.	0	1	2	3	4	5
16	Ich habe Schlafstörungen.	0	1	2	3	4	5
17	Ich bin müde und lustlos.	0	1	2	3	4	5
18	Ich habe keinen Appetit.	0	1	2	3	4	5
19	Ich mache mir Sorgen um meine Gesundheit.	0	1	2	3	4	5
20	Sex ist mir gleichgültig.	0	1	2	3	4	5

Abbildung 4: Design angelehnt an Aufbau und Layout des BDI-V-Fragebogens [103]

2.5.2 Geriatrische Depressionsskala

Die Geriatrische Depressionsskala nach Yesavage et al. aus dem Jahr 1982 [98] ist ein international weit verbreitetes Assessmentinstrument zur Erfassung depressiver Störungen im Alter. Sie umfasst 30 als Fragen formulierte Items, welche dichotom mit Ja oder Nein beantwortet werden können, wodurch geringere Anforderungen an die kognitiven Fähigkeiten der geriatrischen Patienten gestellt werden als im BDI-V. Somatische Depressionssymptome wie Appetitlosigkeit und Libidoverlust werden in der GDS nicht abgefragt, um die potentielle Fehlerquelle falsch-positiver Antworten bei häufig und unabhängig von depressiven Störungen vorkommenden körperlichen Einschränkungen im Alter auszuschließen. Für jede Antwort, welche einen Hinweis auf depressive Symptomatik liefert, wird ein Punkt vergeben. Es sind 2/3 der Items so formuliert, dass die Antwort „Ja“ für eine Ausprägung des jeweiligen Symptoms spricht, während bei 1/3 der Items eine negative Beantwortung der Frage mit einem Punkt bewertet wird. Die Gesamtpunktzahl der GDS liegt zwischen 0 und 30, wobei in

Validierungsstudien mehr als 10 Punkte als kritischer Wert in Bezug auf depressive Störungen vorgeschlagen wurden. [104] Die Testkennwerte der GDS zeigen, dass sie ein zuverlässiges Messinstrument mit hoher Validität und Reliabilität ist. [105-107] In der deutschen Version sind die Items des Fragebogens wie folgt formuliert (Items, bei denen bei negativer Beantwortung ein Punkt vergeben wird, sind kursiv dargestellt):

- (1) *Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?*
- (2) Haben Sie viele von Ihren Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?
- (3) Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?
- (4) Ist Ihnen oft langweilig?
- (5) *Denken Sie mit Hoffnung an die Zukunft?*
- (6) Gibt es Gedanken, die Ihnen ständig durch den Kopf gehen und Ihnen keine Ruhe lassen?
- (7) *Sind Sie meist guter Laune?*
- (8) Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlechtes zustoßen könnte?
- (9) *Sind Sie meist glücklich und zufrieden?*
- (10) Fühlen Sie sich manchmal hilflos?
- (11) Sind Sie oft unruhig und nervös?
- (12) Sind Sie lieber zu Hause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?
- (13) Machen Sie sich oft Sorgen um die Zukunft?
- (14) Glauben Sie, dass Sie mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten haben als andere?
- (15) *Finden Sie Ihr jetziges Leben schön?*
- (16) Fühlen Sie sich niedergeschlagen und traurig?
- (17) Fühlen Sie sich in Ihrem jetzigen Zustand ziemlich wertlos?
- (18) Quälen Sie Gedanken über die Vergangenheit?
- (19) *Finden Sie das Leben aufregend?*
- (20) Fällt es Ihnen schwer, etwas Neues zu beginnen?
- (21) *Fühlen Sie sich voller Energie?*
- (22) Halten Sie Ihre Situation für hoffnungslos?
- (23) Finden Sie, dass es den meisten Menschen besser geht als Ihnen?
- (24) Sorgen Sie sich oft um Kleinigkeiten?
- (25) Ist Ihnen oft zum Weinen zumute?
- (26) Haben Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren?
- (27) *Stehen Sie am Morgen mit Freude auf?*
- (28) Gehen Sie gesellschaftlichen Anlässen lieber aus dem Weg?

(29) Fällt es Ihnen leicht, Entscheidungen zu treffen?

(30) Können Sie so klar denken wie früher?

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch für die GDS neben der Gesamtpunktzahl zwei Subscores berechnet. Um die 30 Items des Fragebogens jeweils einer Symptomkategorie zuzuordnen, orientierten wir uns an einer konfirmatorischen Faktorenanalyse von Adams et al. aus 2004 [108], bei der insgesamt fünf Subdimensionen der depressiven Symptomatik bei älteren Patienten zugeordnet und verifiziert wurden. Die Ergebnisse dieser Studie sind in *Tabelle 10* aufgeführt. Die Kategorien, aus welchen die GDS-Subscores dieser Arbeit berechnet wurden, sind kursiv dargestellt.

Der Subscore bezüglich Depressivität setzte sich aus den insgesamt dreizehn Items der Kategorien „Dysphorie, Depression“ und „Dysphorie, Hoffnungslosigkeit“ zusammen. Aus den sechs Items der Dimension „Rückzug, Apathie, fehlende Energie“ wurde wie unten dargestellt die antriebsbezogene Untersumme berechnet.

Subscore GDS Depressivität = *Item 1 + Item 3 + Item 4 + Item 5 + Item 7 + Item 9 + Item 10 + Item 15 + Item 16 + Item 17 + Item 22 + Item 23 + Item 25*

Subscore GDS Asthenie = *Item 2 + Item 12 + Item 19 + Item 20 + Item 21 + Item 28*

Tabelle 10: Kategorische Einteilung der depressiven Symptomatik anhand der 30 GDS-Items nach Adams et al. (2004) [108]

Item	Kategorie
1. (Nicht) mit dem Leben zufrieden sein	<i>Dysphorie, Depression</i>
2. Aufgabe von Interessen und Aktivitäten	<i>Rückzug, Apathie, fehlende Energie</i>
3. Gefühl von Leere im Leben	<i>Dysphorie, Depression</i>
4. Langeweile	<i>Dysphorie, Depression</i>
5. (Keine) Zuversicht für die Zukunft	<i>Dysphorie, Hoffnungslosigkeit</i>
6. Plagende Gedanken	Sorge
7. (Keine) gute Laune	<i>Dysphorie, Depression</i>
8. Sorgen vor etwas Schlimmen	Sorge
9. Die meiste Zeit (nicht) glücklich sein	<i>Dysphorie, Depression</i>
10. Hilflosigkeit	<i>Dysphorie, Hoffnungslosigkeit</i>
11. Unruhe und Nervosität	Agitation
12. Lieber zuhause bleiben	<i>Rückzug, Apathie, fehlende Energie</i>
13. Zukunftssorgen	Sorge
14. Gedächtnisprobleme	Kognitive Einschränkung
15. (Nicht) schön finden, in dieser Zeit zu leben	<i>Dysphorie, Depression</i>
16. Niedergeschlagenheit	<i>Dysphorie, Depression</i>
17. Sich wertlos fühlen	<i>Dysphorie, Hoffnungslosigkeit</i>
18. Negative Gedanken über die Vergangenheit	Sorgen
19. Leben (nicht) aufregend finden	<i>Rückzug, Apathie, fehlende Energie</i>
20. Schwierigkeiten, etwas Neues zu beginnen	<i>Rückzug, Apathie, fehlende Energie</i>
21. Voller Energie fühlen	<i>Rückzug, Apathie, fehlende Energie</i>
22. Situation ist hoffnungslos	<i>Dysphorie, Hoffnungslosigkeit</i>
23. Anderen geht es besser	<i>Dysphorie, Depression</i>
24. Über Kleinigkeiten aufregen	Agitation
25. Weinen	<i>Dysphorie, Depression</i>
26. Konzentrationsschwierigkeiten	Kognitive Einschränkung
27. Morgens (nicht) gern aufstehen	Agitation
28. Gesellschaft aus dem Weg gehen	<i>Rückzug, Apathie, fehlende Energie</i>
29. (Nicht) leicht Entscheidungen treffen	Kognitive Einschränkung
30. (Keine) klare Gedanken fassen	Kognitive Einschränkung

2.6 Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde das Programm IBM SPSS Statistics 25 für Microsoft Windows genutzt. Die statistische Beratung während der Datenanalyse erfolgte durch die Statistik-Ambulanz vom Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Sofern die Testvoraussetzungen, eine Normalverteilung und Homogenität der Varianzen erfüllt waren, konnte die Analyse mit parametrischen Verfahren durchgeführt werden. Waren sie nicht erfüllt, wurden stattdessen nicht-parametrische Tests verwendet. Alle Analysen erfolgen zweiseitig. Die Prüfung der Voraussetzungen durch den Kolomogorov-Smirnov-Test und den Levene-Test mit Angabe der Testgrößen ist im Anhang aufgeführt.

Das für alle Analysen verwendete Signifikanzniveau wurde auf $p=0.05$ festgelegt, um das Risiko für Alpha-Fehler möglichst gering zu halten. Es wurde jeweils zweiseitig getestet.

Demografische Eigenschaften der Gruppen

Die statistischen Kennwerte Mittelwert und Standardabweichung für Alter und Bildungsniveau wurden bei allen Patienten bestimmt und die Geschlechterverteilung, sowie das Auftreten einer Depressionsdiagnose (F32, F33 oder F41.2 nach ICD-10) und die Zugehörigkeit hinsichtlich der in der Gedächtnissprechstunde vergebenen Diagnose (subjektive kognitive Störung [SCD] und Demenz bei Alzheimerkrankheit [DAT]) ausgezählt. Diese demographischen Eigenschaften wurden jeweils für die Gruppen der Patienten mit Betablocker-Einnahme (BB), der Patienten ohne Betablocker-Einnahme (\emptyset BB), sowie die Untergruppen der Patienten mit stark lipophilen (HLBB) und moderat lipophilen (MLBB) Wirkstoffen berechnet. Zur genaueren Charakterisierung der untersuchten Diagnosegruppen wurden darüber hinaus Mittelwert und Standardabweichung für Alter, Bildungsniveau und die Testwerte der Untertests der CERAD-NP-Plus für SCD und DAT bestimmt.

Es erfolgte eine Unterschiedsprüfung der Gruppen hinsichtlich der genannten demographischen Parameter. Da es sich aus statistischer Sicht bei einer Matched-Pair-Analyse um eine Untersuchung von nicht unabhängigen Gruppen handelt, wurden t-Tests beziehungsweise deren nicht-parametrischen Alternativtests für verbundene Stichproben durchgeführt [109]. Die Untersuchung wurde für das Alter mittels t-Test und für das Bildungsniveau bei Verletzung der Normalverteilung der Differenzen der Testwerte als Testvoraussetzung mithilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde

für die Vergleiche von Geschlechterverteilung, Depressionsdiagnose und Demenzdiagnose herangezogen.

Testwerte der Fragebögen und Gruppencharakterisierung

Für die Gesamtpunktzahl des BDI-V und der GDS, sowie deren Subscores und die untersuchten Einzelitemwerte wurden die statistischen Kennwerte Mittelwert und Standardabweichung für die Gruppen BB und ØBB berechnet. Es erfolgte jeweils eine Prüfung des Signifikanzniveaus bezüglich der Unterschiede in den untersuchten Scores mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests beziehungsweise eines t-Tests von verbundenen Stichproben bei Erfüllung der Testvoraussetzungen. Vergleiche zwischen den Gruppen HLBB und MLBB wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Gruppen durchgeführt. Zusätzlich wurde aus der Gruppe der Betablocker-Nutzer abhängig von der Zugehörigkeit zur Diagnosegruppe (SCD oder DAT) Untergruppen gebildet. Zwischen diesen Untergruppen erfolgte ebenfalls eine paarweise Unterschiedsprüfung durch den Mann-Whitney-U-Test.

Bei allen signifikanten Ergebnissen wurden als Maß für die Diskriminierbarkeit der Gruppen zusätzlich die Effektgrößen für nonparametrische Daten (Cohen's d und η^2) der Gruppenunterschiede bestimmt [110].

3. ERGEBNISSE

Detaillierte Angaben zu den Prüfgrößen der in den folgenden Abschnitten durchgeführten Voraussetzungsprüfungen für parametrische Testverfahren sind Anhang 5.1 zu entnehmen. Die Teststatistik für die paarweisen Gruppenvergleiche findet sich in Anhang 5.2.

3.1 Demographische Eigenschaften der untersuchten Gruppen

Ein Überblick über die demographischen Charakteristika der Gruppen der Betablocker-Nutzer und Nicht-Nutzer ist in *Tabelle 11* dargestellt. Es sind Daten zur Anzahl der Patienten (n), der Geschlechterverteilung, der Anzahl und prozentualen Häufigkeiten der in der GIA vergebenen Diagnosen (SCD/DAT) und der Depressionsdiagnosen (F32, F33 und F41.2 nach ICD-10), sowie jeweils die Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) von Alter und Bildung aufgeführt. Die gesamte Bildungsdauer berechnet sich als Summe der Dauer der Schuljahre ohne Klassenwiederholungen zuzüglich der Dauer der Berufsausbildung beziehungsweise des Studiums mit dem höchsten Abschluss. Die in der Literatur gängige Bezeichnung „subjektives kognitives Defizit“ (SCD) wurde für Patienten verwendet, die über einen kognitiven Leistungsabfall klagten, in der psychometrischen Diagnostik jedoch normwertige Testergebnisse erzielten und einen unauffälligen Befund in der kranialen Bildgebung aufwiesen, sodass in der Gedächtnissprechstunde der Ausschluss einer Demenz erfolgte.

3.1.1 Vergleich zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern

Die Voraussetzungen für eine Varianzanalyse für die Parameter Alter und Bildung, eine Normalverteilung und eine Homogenität der Varianzen, sind in der Gesamtstichprobe nicht erfüllt. Die paarweisen Vergleiche erfolgten daher jeweils nicht-parametrisch in Form einer Rangvarianzanalyse mit Hilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests. Die Variablen Geschlecht, Depressionsdiagnose und Zugehörigkeit zu den Gruppen SCD oder DAT wurden als dichotome Parameter jeweils mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Nach Durchführung des individuellen Matchings von Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern anhand der aufgeführten demographischen Parameter bestehen naturgemäß keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 11: Demographische Daten nach individuellem Matching in den Gruppen der Patienten mit und ohne Betablocker-Einnahme

	BB¹	ØBB²	Signifikante Kontraste
	n = 98	n = 98	(p-Wert)
Geschlecht (w/m)	55/43	55/43	Nicht signifikant (p=1.000)
Alter M (SD) ³	75,01 (7,36)	74,58 (5,97)	Nicht signifikant (p=0.180)
Bildung M (SD) ³	13,16 (2,64)	13,44 (2,69)	Nicht signifikant (p=0.225)
Depressionsdiagnose	13 (13,3%)	13 (13,3%)	Nicht signifikant (p=1.000)
SCD	38 (38,8%)	38 (38,8%)	Nicht signifikant (p=1.000)
DAT	60 (61,2%)	60 (61,2%)	Nicht signifikant (p=1.000)

1 Betablocker-Nutzer

2 Patienten ohne Einnahme von Betablockern

3 Angabe in Jahren

3.1.2 Vergleich zwischen Nutzern von moderat und stark lipophilen Wirkstoffen

In *Tabelle 12* sind die demographischen Charakteristika der Untergruppen der Nutzer von moderat und stark lipophilen Betablockern gegenübergestellt. Aus dieser Darstellung und allen folgenden Analysen in diesen beiden Gruppen wurde eine Patientin ausgeschlossen, die den Betablocker Atenolol einnahm, welcher als einziger der verordneten Wirkstoffe zu den hydrophilen Betablockern gezählt wird und sich daher keiner der beiden Subgruppen eindeutig zuordnen lässt.

Die Annahme einer Normalverteilung für die Parameter Alter und Bildung ist in dieser Stichprobe verletzt. Die Vergleiche erfolgten daher für Alter und Bildung jeweils mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben, beziehungsweise für alle dichotomen Parameter mit dem Chi-Quadrat-Test. Zwischen den Nutzern von moderat und stark lipophilen Betablockern bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der untersuchten demographischen Parameter.

Tabelle 12: Demographische Daten in den Gruppen der Patienten mit moderat und stark lipophilen Betablockern

	MLBB^{1,2}	HLBB³	Signifikante Kontraste
	n = 54	n = 43	(p-Wert)
Geschlecht (w/m)	32/22	23/20	Nicht signifikant (p=0.569)
Alter M (SD) ⁴	74,98 (7,75)	75,09 (7,01)	Nicht signifikant (p=0.942)
Bildung M (SD) ⁴	13,06 (2,73)	13,35 (2,56)	Nicht signifikant (p=0.695)
Depressionsdiagnose	8 (14,8%)	5 (11,6%)	Nicht signifikant (p=0.647)
SCD	21 (38,9%)	17 (39,5%)	Nicht signifikant (p=0.948)
DAT	33 (61,1%)	26 (60,5%)	Nicht signifikant (p=0.948)

1 Moderat lipophile Betablocker

2 Der hydrophile Wirkstoff Atenolol ist von dieser Analyse ausgeschlossen

3 Stark lipophile Betablocker

4 Angabe in Jahren

3.1.3 Vergleich der Diagnosegruppen (SCD, DAT)

Der Vergleich der demographischen Charakteristika in den Diagnosegruppen SCD und DAT mit Betablocker-Medikation ist in *Tabelle 13* dargestellt. Die statistischen Analysen wurden analog zum Vergleich der Gruppen HLBB und MLBB für metrische Daten jeweils mit dem Mann-Whitney-U-Test und für dichotome Parameter mit dem Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es bestehen zwischen den untersuchten Diagnosegruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Verteilung von Geschlecht, Depressionsdiagnose und Betablocker-Einnahme. Alter und Bildungsniveau unterscheiden sich zwischen den Gruppen: Patienten mit einer diagnostizierten Demenz bei Alzheimerkrankheit sind signifikant älter, die Differenz der Mittelwerte beider Gruppen beträgt 7,11 Jahre. Sie verfügen in der untersuchten Stichprobe darüber hinaus über ein signifikant geringeres Bildungsniveau als Patienten mit einem subjektiven kognitiven Defizit. Der Mini-Mental-Status-Test als objektivierbares Maß für die kognitive Leistung zum Untersuchungszeitpunkt unterstreicht den signifikanten Kontrast zwischen beiden Gruppen. Die detaillierte Aufführung der Testwerte findet sich im Anhang unter 5.2.

Tabelle 13: Demographische und klinische Daten der Betablocker-Nutzer nach Diagnosegruppe

	SCD-BB¹	DAT-BB²	Signifikante Kontraste	
	n = 38	n = 60	(p-Wert)	
Geschlecht (w/m)	19/19	36/24	Nicht signifikant (p=0.331)	
Alter M (SD) ³	70,66 (7,31)	77,77 (5,96)	SCD<DAT	(p=0.000)
Bildung M (SD) ³	14,26 (2,69)	12,47 (2,38)	SCD>DAT	(p=0.002)
Depressionsdiagnose	7 (18,4%)	6 (10,0%)	Nicht signifikant (p=0.231)	
MMST ⁴	27,55 (2,96)	23,27 (3,95)	SCD>DAT	(p=0.000)

1 Subjektives kognitives Defizit und Medikation mit BB

2 Demenz bei Alzheimerkrankheit und Medikation mit BB

3 Angabe in Jahren

4 Mini Mental Status Test

3.2 Indikationen der Betablocker-Einnahme

Die Vorerkrankungen aller Patienten der Stichprobe wurden soweit möglich anhand der Akten und aktueller Arztbriefe erhoben und in die Datenbank eingepflegt. Wenn laut Medikationsliste ein Betablocker eingenommen wurde, wurde anhand der vorbestehenden Diagnosen die wahrscheinlichste Indikation der Verordnung ermittelt. Es bestanden vordergründig kardiologische Indikationen wie beispielsweise Frequenzkontrolle bei tachykarden Herzrhythmusstörungen, Sekundärprophylaxe nach einem Myokardinfarkt oder die Therapie der arteriellen Hypertonie oder Herzinsuffizienz. Ein Patient nahm einen Betablocker zur Migräneprophylaxe ein. Seltener leitliniengerechte Indikationen der Betablocker-Verordnung, beispielsweise die Therapie des essentiellen Tremors, waren in der untersuchten Stichprobe nicht vertreten. Die Therapie eines Glaukoms mit Hilfe von Betablocker-Augentropfen erfolgte bei einigen Patienten additiv zur oralen Applikation. *Abbildung 5* zeigt in der Gruppe der Betablocker-Nutzer in Form eines Säulendiagramms in absoluten Zahlen die Verteilung der Diagnosen, welche die Medikation indizierten.

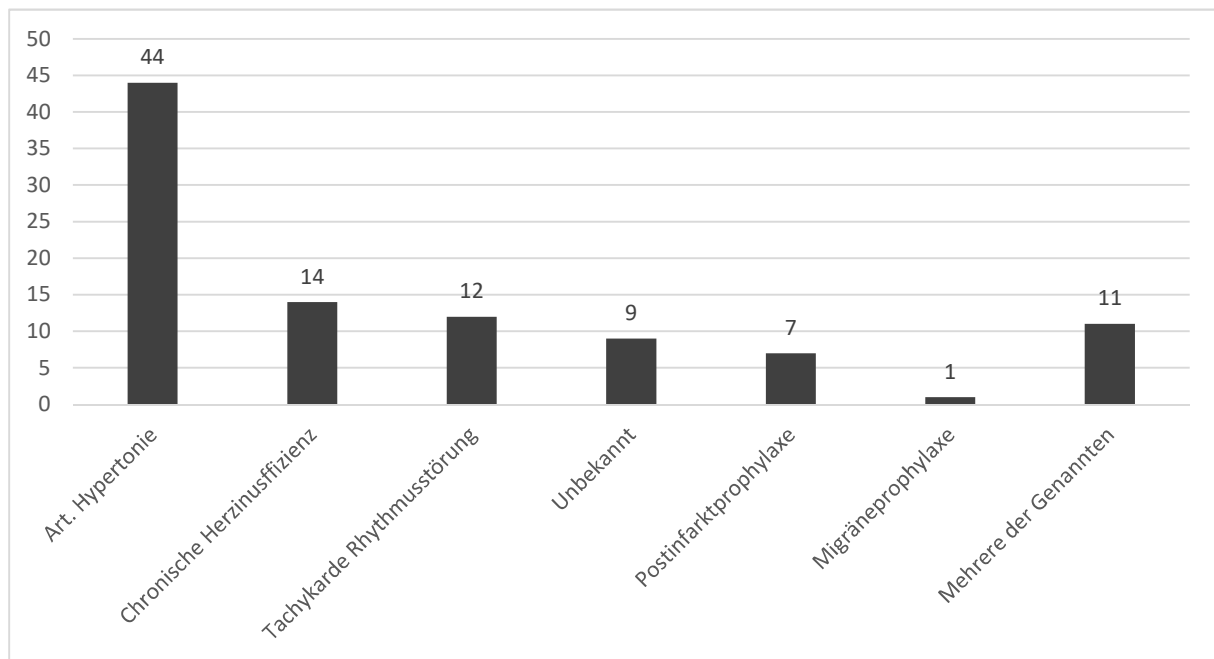


Abbildung 5: Verteilung der Indikationen der Betablocker-Einnahme der untersuchten Gruppe

3.3 Kennwerte der Fragebögen

Vergleich zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern

Die statistischen Kennwerte Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) für Gesamtpunktzahl und untersuchte Subscores beziehungsweise Einzelitems des BDI-V und der GDS in den Gruppen der Betablocker-Nutzer und Nicht-Nutzer sind in *Tabelle 14* dargestellt. Darüber hinaus wurden die Kontraste der Gruppen auf dem lokalen Signifikanzniveau, sowie die ermittelten p-Werte aufgeführt.

Die beschriebenen Scores sind wie folgt abgekürzt:

- BDI-20 Gesamtpunktzahl der 20 Items des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars
- BDI-17 Astheniebezogenes Item des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars
- BDI-1: Depressivitätsitem des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars
- GDS-30 Gesamtpunktzahl der 30 Items der Geriatrischen Depressionsskala
- GDS-A Subsumme der sechs astheniebezogenen Items der Geriatrischen Depressionsskala [108]

- GDS-D: Subsumme der 13 Items der Geriatrischen Depressionsskala aus den Kategorien „Dysphorie, Depression“ und „Dysphorie, Hoffnungslosigkeit“ [108]

Die Gruppenvergleiche wurden jeweils zwischen Betablocker-Nutzern, für welche im Datensatz ein vollständig ausgefüllter Fragebogen beziehungsweise korrekt angegebene Punktwerte für alle für die Berechnung des Subscores erforderlichen Items vorlagen durchgeführt. Zudem musste der im zuvor vorgenommenen individuellen Matching zugeordnete Partner ohne Betablocker-Einnahme ebenfalls über einen vollständig ausgefüllten Fragebogen oder Subscore verfügen. Die für jede Analyse verwendete Stichprobengröße ist als Anzahl (n) *Tabelle 16* zu entnehmen.

Tabelle 14: Vergleich der Punktwerte des Gesamtscores und der Subscores des BDI-V-Fragebogens und des GDS-Fragebogens zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern

		BB¹	ØBB²	Paare³	Signifikante Kontraste
		n = 98	n = 98		(p-Wert)
BDI-20	M (SD)	21,82 (13,51)	20,23 (14,41)	74	Nicht signifikant (p=0.361)
BDI-17	M (SD)	1,62 (1,42)	1,24 (1,16)	77	BB > ØBB (p=0.023)
BDI-1	M (SD)	1,47 (1,21)	1,47 (1,20)	77	Nicht signifikant (p=0.530)
GDS-30	M (SD)	9,39 (6,38)	7,59 (5,14)	95	BB > ØBB (p=0.034)
GDS-A	M (SD)	2,83 (1,63)	1,96 (1,62)	96	BB > ØBB (p=0.000)
GDS-D	M (SD)	2,39 (3,28)	1,62 (2,42)	95	BB > ØBB (p=0.043)

1 Betablocker-Nutzer

2 Patienten ohne Einnahme von Betablockern

3 Anzahl der getesteten Paare mit jeweils vollständigem (Sub-)Score

Zwischen den Medikationsgruppen liegen keine signifikanten Unterschiede im BDI-V-Gesamtscore sowie im BDI-V-Item bezüglich Depressivität vor. In den Untersummen der astheniebezogenen Items erzielten Patienten, die zum Zeitpunkt der psychometrischen Diagnostik einen Betablocker einnahmen in der GDS und im BDI-V einen signifikant höheren Punktwert, welcher auf eine stärkere Ausprägung der erfragten Symptomatik in dieser Gruppe hinweist. Auch der Subscore bezüglich Depressivität sowie der Gesamtscore der GDS zeigt signifikant höhere Werte bei Einnahme von Betablockern. Die statistischen Kennwerte der GDS und des BDI-17 in den Medikationsgruppen sind in Form von Boxplots in

Abbildung 6 und Abbildung 7 visualisiert.

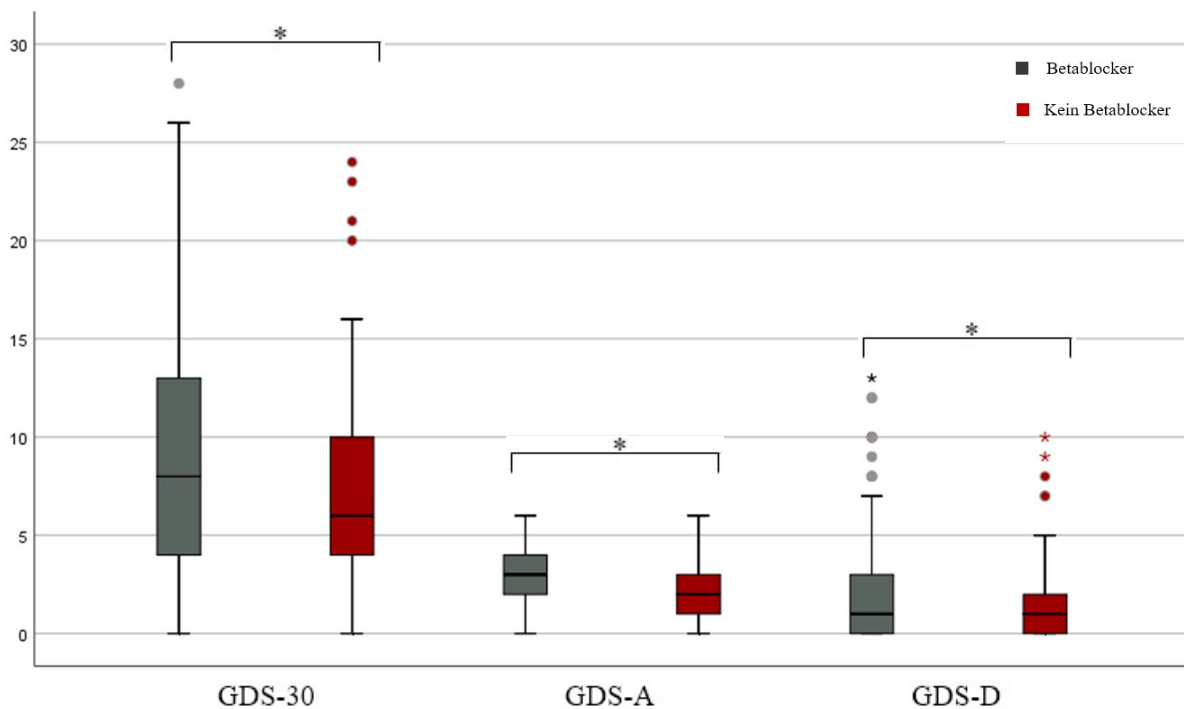


Abbildung 6: Gegenüberstellung der Mediane von Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern in der GDS

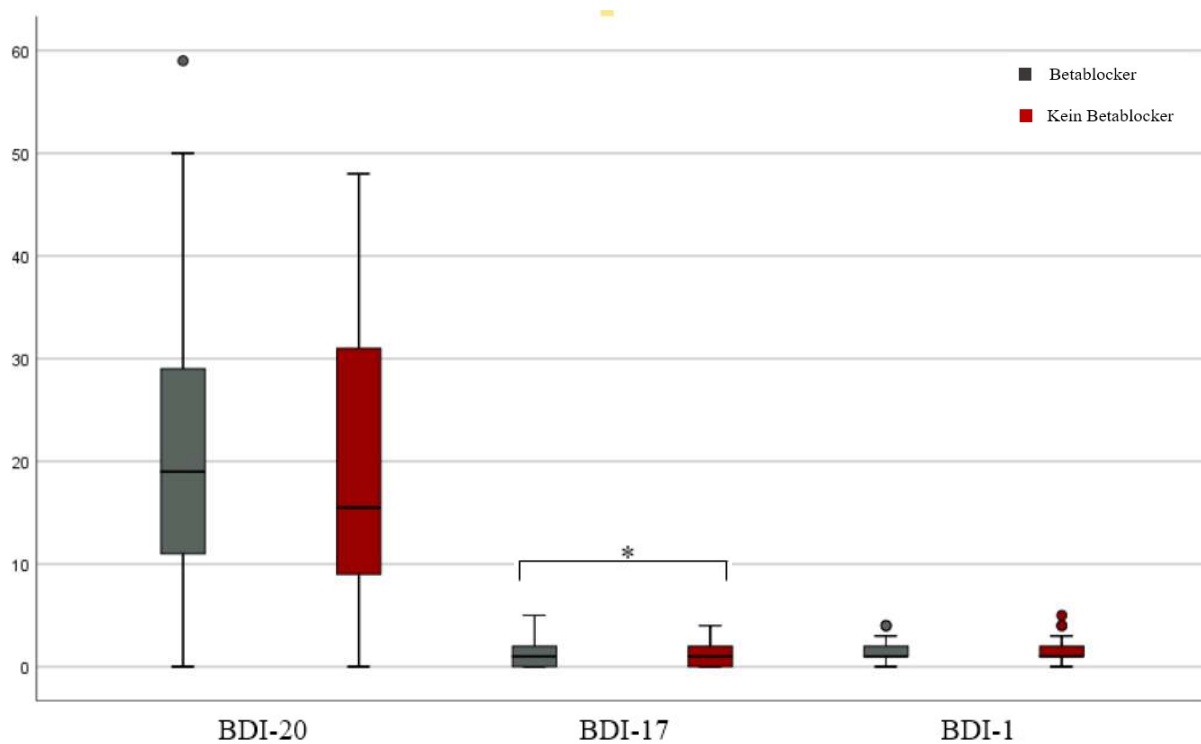


Abbildung 7: Gegenüberstellung der Mediane von Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern im BDI

Es sind jeweils der Median, die beiden Quartile, sowie Maximum und Minimum der Summe aller depressivitäts- und antriebsbezogenen Items sowie der Gesamtsumme in der GDS und des antriebsbezogenen Items des BDI-V in den Medikationsgruppen gegenübergestellt.

Vergleich zwischen Nutzern von moderat und stark lipophilen Wirkstoffen

Die statistischen Kennwerte und signifikanten Kontraste der Gesamt- und Untersummen bzw. Einzelitems der Depressionsfragebögen zwischen den Gruppen der Nutzer von moderat und stark lipophilen Betablocker finden sich in *Tabelle 15*. Wie bereits beschrieben, wurde aus dieser und allen weiteren Analysen in diesen beiden Subgruppen die Nutzerin des einzig hydrophilen Betablockers der untersuchten Stichprobe (Atenolol) ausgeschlossen.

Die Nutzer stark lipophiler Betablocker erreichten im BDI-V durchschnittlich höhere Punktwerte als die Nutzer moderat lipophiler Betablocker. Es bestanden jedoch in keinem der untersuchten Scores statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 15: Vergleich der Punktwerte des Gesamtscores und der Subscores bzw. Einzelitems des BDI-V-Fragebogens und des GDS-Fragebogens zwischen Nutzern von moderat und stark lipophilen Betablockern

		MLBB^{1,2}	HLBB³	Signifikante Kontraste (p-Wert)
BDI-20	M (SD)	20,36 (11,14)	24,73 (17,02)	Nicht signifikant (p=0.500)
	n	47	26	
BDI-17	M (SD)	1,71 (1,34)	1,54 (1,55)	Nicht signifikant (p=0.436)
	n	48	28	
BDI-1	M (SD)	1,40 (1,20)	1,61 (1,26)	Nicht signifikant (p=0.431)
	n	48	28	
GDS-30	M (SD)	9,50 (5,42)	9,33 (7,61)	Nicht signifikant (p=0.329)
	n	54	40	
GDS-A	M (SD)	2,89 (1,56)	2,77 (1,74)	Nicht signifikant (p=0.761)
	n	54	42	
GDS-D	M (SD)	2,57 (3,29)	2,18 (3,33)	Nicht signifikant (p=0.202)
	n	54	40	

1 Moderat lipophile Betablocker

2 Der hydrophile Wirkstoff Atenolol ist von dieser Analyse ausgeschlossen

3 Stark lipophile Betablocker

3.4 Kennwerte der Fragebögen getrennt nach Diagnosegruppen

Aus der Gruppe der Betablocker-Nutzer wurden anhand der in der Gedächtnissprechstunde vergebenen kognitiven Diagnose (SCD oder DAT) erneut zwei Untergruppen gebildet:

- SCD-BB: Patienten mit subjektivem kognitiven Defizit und Medikation mit einem Betablocker
- DAT-BB: Patienten mit Demenz vom Alzheimerstyp und Medikation mit einem Betablocker

Die Mittelwertvergleiche für unverbundene Stichproben für die Gesamt- und Subscores beziehungsweise Einzelitems der Depressionsfragebögen wurden für diese beiden Subgruppen wiederholt. Für diese Analyse wurden ausschließlich Daten von Patienten herangezogen, für die im Datensatz alle zur Berechnung des jeweiligen Scores nötigen Fragebogen-Items korrekt

und vollständig ausgefüllt vorlagen. Auch für den jeweiligen Partner des individuellen Matchings musste diese Voraussetzung erfüllt sein. Bei einer Verletzung der Normalverteilung als Voraussetzung für parametrische Analyse wurde auch hier auf den Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrische Alternative zurückgegriffen. Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD) für die Gesamtpunktzahlen und Subscores/ Einzelitems des BDI-V und der GDS sowie Angaben zu signifikanten Kontrasten sowohl innerhalb der Diagnose-, als auch der Medikationsgruppen finden sich in *Tabelle 16*.

Für die Gesamtpunktzahl beider Fragebögen sowie deren Scores bezüglich Depressivität konnten in den untersuchten Gruppen keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Zwischen den kognitiven Diagnosegruppen besteht im astheniebezogenen Item 17 des BDI-V ein signifikanter Kontrast ($p=0.044$). Patienten mit einem subjektiven kognitiven Defizit erzielen in dieser Subgruppe höhere Punktwerte in der Summe der astheniebezogenen Items des BDI-V als Patienten mit einer Demenz bei Alzheimerkrankheit.

In der GDS konnten diese Unterschiede nicht nachgewiesen werden. Es bestanden zwischen den kognitiven Diagnosegruppen jeweils rein numerische Unterschiede ohne statistische Signifikanz.

Tabelle 16: Vergleich der mittleren Punktwerte des BDI-V und der GDS in Gesamt- und Subscores bzw. Einzelwerten für Betablocker-Nutzer getrennt nach Diagnosegruppe (SCD/DAT)

		SCD-BB¹	DAT-BB²	Signifikante Kontraste (p-Wert)
BDI-20	M (SD)	24,19 (13,92)	20,12 (13,10)	Nicht signifikant (p=0.252)
	n	31	43	
GDS-30	M (SD)	8,83 (6,94)	9,72 (6,07)	Nicht signifikant (p=0.295)
	n	35	60	
BDI-1	M (SD)	1,55 (1,29)	1,41 (1,17)	Nicht signifikant (p=0.755)
	n	31	46	
GDS-D	M (SD)	2,34 (3,40)	2,42 (3,23)	Nicht signifikant (p=0.372)
	n	35	60	
BDI-17	M (SD)	2,03 (1,49)	1,35 (1,30)	SCD-BB > DAT-BB (p=0.044)
	n	31	46	
GDS-A	M (SD)	2,49 (1,63)	3,03 (1,60)	Nicht signifikant (p=0.129)
	n	37	60	

1 Betablocker-Nutzer mit subjektivem kognitiven Defizit

2 Betablocker-Nutzer mit Demenz bei Alzheimererkrankung

3.5 Effektstärken der Gruppenunterschiede

Die Effektstärken der ermittelten signifikanten Gruppenunterschiede der Abschnitte 3.4 und 3.5 sind in *Tabelle 17* und *Tabelle 18* wiedergegeben.

Da es sich bei den vorliegenden Analysen in diesen Gruppen mit einer Ausnahme um nicht-parametrische Testungen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests beziehungsweise Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests handelt und die Annahme einer Normalverteilung initial verworfen werden musste, wurde unter Berücksichtigung der Teststatistik und der Fallzahl der Pearson Korrelationskoeffizient r berechnet [111, 112]. Für die Analyse des Gesamtscores der GDS, welche mit Hilfe eines t-Tests für verbundene Stichproben erfolgte, wurde Cohen's d berechnet [113].

Tabelle 17: Effektstärken der signifikanten Gruppenunterschiede in den antriebsbezogenen Subscores und Einzelitems als Pearson Korrelationskoeffizient r_{pb} beziehungsweise Cohen's d

		BB¹	ØBB²	Effektstärke
		n = 98	n = 98	
BDI-17	M (SD)	1,62 (1,42)	1,24 (1,16)	$r_{pb} = 0,25$ – schwacher Effekt
GDS-30	M (SD)	9,39 (6,38)	7,59 (5,14)	$d = 0,22$ – schwacher Effekt
GDS-A	M (SD)	2,83 (1,63)	1,96 (1,62)	$r_{pb} = 0,36$ – mittlerer Effekt
GDS-D	M (SD)	2,39 (3,28)	1,62 (2,42)	$r_{pb} = 0,21$ – schwacher Effekt

Tabelle 18: Effektstärken der signifikanten Gruppenunterschiede in den antriebsbezogenen Subscores und Einzelitems als Pearson Korrelationskoeffizient r_{pb}

		SCD-BB¹	DAT-BB²	Effektstärke
BDI-17	M (SD)	2,03 (1,49)	1,35 (1,30)	$r_{pb} = 0,23$ – schwacher Effekt
	n	31	46	

r-Werte unter 0,3 gelten in dieser Analyse als schwache, Werte zwischen 0,3 und 0,5 als mittlere und Werte größer als 0,5 als starke Effekte. Cohen's d wird ab 0,2 als schwacher, zwischen 0,5 und 0,8 als mittlerer und bei Werten größer als 0,8 als starker Effekt interpretiert.

Die Effektstärke des signifikanten Kontrastes im astheniebezogenen Subscore der GDS zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern ist mittelstark ausgeprägt. Alle sonstigen Effekte stellen sich schwach dar.

4. DISKUSSION

4.1 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wird das Auftreten von Depressivität und asthenischen Konditionen unter Einnahme von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten bei Patienten im mittleren und höheren Lebensalter untersucht. Hierzu wurden einerseits Betablocker-Nutzer und Nicht-Nutzer und andererseits Nutzer von moderat beziehungsweise stark lipophilen Wirkstoffen miteinander verglichen. Zusätzlich wurde geprüft, ob Patienten mit zerebraler Vorschädigung eine erhöhte Vulnerabilität für derartige Effekte zeigen. Dazu wurden Patienten mit einer klinisch diagnostizierten Demenz bei Alzheimer mit Patienten mit subjektiver kognitiver Störung aber unauffälligem neuropsychologischen Status und ohne zerebrale Defekte in der Bildgebung verglichen. Im Rahmen der Analyse wurden Daten von insgesamt 196 Patienten aus der Gedächtnissprechstunde der Gerontopsychiatrischen Institutsambulanz (GIA) der Psychiatrischen Universitätsklinik der Charité im St. Hedwig-Krankenhaus herangezogen. Es erfolgte zur Bias-Minimierung ein individuelles Matching der Nutzer und Nicht-Nutzer von Betablockern anhand demographischer und klinischer Eigenschaften. Als Messinstrumente wurden das vereinfachte Beck-Depressionsinventar (BDI-V) und die Geriatrische Depressionsskala (GDS) genutzt. Sowohl die Gesamtpunktwerte der Fragebögen, als auch Subscores bzw. Einzelitems bezüglich Depressivität und Asthenischen Konditionen wurden untersucht.

4.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Untersuchung zusammengefasst und im Kontext der übergeordneten Fragestellungen und konkreten Hypothesen diskutiert.

4.2.1 Vergleich zwischen Nutzern und Nicht-Nutzern von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

Zwischen der Einnahme von Betablockern und dem Punktwert des antriebsbezogenen Items des BDI-V sowie der Subscores und des Gesamtscores der GDS besteht ein Zusammenhang. Patienten, welche einen Betablocker einnahmen, erzielten höhere Punktwerte in diesen Scores.

Der Effekt ist gemessen an Pearson's Korrelationskoeffizienten r und Cohen's d in diesen Gruppen jedoch nur schwach ausgeprägt. Eine Ausnahme bildet der astheniebezogene Subscore der GDS. Hier zeigt sich ein mittelstark ausgeprägter Effekt. Höhere Testwerte sind in den dargestellten Untersuchungen mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik assoziiert. Die sonstigen Punktwerte in dieser Analyse (Gesamtscore des BDI-V, Item des BDI-V bezüglich Depressivität) unterscheiden sich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander. Die Hypothese, es bestehe grundsätzlich ein Zusammenhang zwischen Depressivität und Betablocker-Einnahme ist nur bezüglich der GDS anzunehmen. Hier bestehen sowohl im depressionsbezogenen Subscore als auch im Gesamtscore signifikante Unterschiede. Im BDI-V ist dies jedoch nicht nachweisbar.

Der angenommene Zusammenhang zwischen Betablocker-Einnahme und asthenischen Konditionen ließ sich anhand des Subscores der GDS und des Items des BDI-V beweisen. Die im Abschnitt 1.6 formulierte Hypothese kann in Bezug auf asthenische Konditionen somit angenommen werden.

4.2.2 Vergleich zwischen moderat und stark lipophilen Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten

Im Vergleich zwischen moderat und stark lipophilen Wirkstoffen konnte in dieser Stichprobe in keinem der untersuchten Scores (Gesamt-Score, Depressivität und Asthenie von BDI-V und GDS) ein signifikanter Kontrast dargestellt werden. Die Hypothese, stärker lipophile Betablocker verursachten im Vergleich zu moderat lipophilen Betablockern insgesamt häufiger Depressivität und Asthenie kann daher verworfen werden.

4.2.3 Vergleich zwischen Nutzern und Nicht-Nutzern von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten unter Berücksichtigung der kognitiven Diagnose

Im letzten Schritt der Untersuchung wurden Betablocker-Nutzer getrennt nach kognitiven Diagnosegruppen (subjektives kognitives Defizit [SCD] oder Demenz bei Alzheimererkrankung [DAT]) miteinander verglichen. In den Gesamtscores und den Scores bezüglich Depressivität fanden sich sowohl im BDI-V als auch in der GDS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Im astheniebezogenen Item 17 des BDI-V erzielten Betablocker-Nutzer mit einem subjektiven kognitiven Defizit (SCD) signifikant höhere Punktwerte als Betablocker-Nutzer mit einer

Demenz bei Alzheimerkrankheit (DAT). Dieser Effekt ist gemessen an Pearson's Korrelationskoeffizienten schwach ausgeprägt. Das Ergebnis ist der ursprünglichen Hypothese, Patienten mit kognitiver Vorschädigung bei DAT seien potentiell anfälliger für psychopathologische UAW, entgegengerichtet. In der GDS ist ein solcher Unterschied zwischen den Diagnosegruppen nicht nachweisbar. Die zerebrale Vorschädigung bei DAT hat in der Analyse der GDS entgegen der Ausgangshypothese demnach keinen fördernden Einfluss auf das Auftreten psychopathologischer UAW.

4.3 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Literatur

Nachdem seit 1970 gehäuft Kasuistiken von Patienten berichtet wurden, welche im zeitlichen Zusammenhang zur Einnahme von Propranolol an einer Depression erkrankten, gewann die Frage nach dem Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und Betablockern zusehends wissenschaftliches Interesse [114]. Bei der Markteinführung von Propranolol 1967 wurden 20 Fälle von Depressivität unter 89 Patienten gemeldet [115, 116]. Erste longitudinale Studien wurden in den 1980er Jahren veröffentlicht und beobachteten lediglich die Verordnungshäufigkeit von Antidepressiva bei Patienten, welche mit BB behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, welche andere Antihypertensiva oder Antidiabetika einnahmen. Hierbei wurde ein positiver Zusammenhang zwischen BB-Therapie und Verordnungshäufigkeit von Antidepressiva gefunden [117]. Es folgten weitere Studien mit differierenden Ergebnissen und schließlich auch randomisierte Kontrollstudien, welche die ursprüngliche Hypothese prüfen sollten. Hier konnte zumeist kein Zusammenhang zwischen Depressivität und BB-Einnahme nachgewiesen werden, jedoch ist zu berücksichtigen, dass bei der Untersuchung von UAW auf Grund der geringen Auftretenswahrscheinlichkeit große Gruppengrößen vonnöten sind, welche in den Kontrollstudien nicht immer gewährleistet wurden [115]. Bis zum heutigen Tage liegen in der MEDLINE-Datenbank zahlreiche Publikationen zu diesem Thema vor. Ihre Ergebnisse sind wie in Abschnitt 1.3 beschrieben weiterhin äußerst divergent. Eine größere und häufig zitierte systematische Untersuchung, welche sich mit dem Auftreten psychopathologischer UAW bei Betablocker-Einnahme auseinandersetzt, wurde 2002 von Ko et al. im Journal *JAMA* publiziert. Sie analysiert 15 randomisierte Studien mit insgesamt circa 35.000 untersuchten Patienten und resümiert, dass anhand der Literatur kein Zusammenhang zwischen Betablockern und depressiver Symptomatik dargestellt werden kann. Das Ergebnis dieses Reviews konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht vollständig reproduziert werden. In der GDS findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressivität und Betablocker-Einnahme. Dieser

Effekt ist jedoch nur schwach ausgeprägt und kann daher kritisch hinterfragt werden. Ko et al. beschreiben in ihrer Analyse schwache Zusammenhänge zwischen Betablocker-Einnahme und Fatigue sowie sexueller Dysfunktion. Letztere konnte auf Grund der Tatsache, dass nur ein Item der genutzten Fragebögen (Item 20 des BDI-V) sich mit Sexualität befasste in dieser Arbeit als Endpunkt nicht hinreichend untersucht werden.

Aktuell wurde im Mai 2021 im Journal *Hypertension* eine Metaanalyse aus dem Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin publiziert [118]. Es wurden in der Literaturrecherche ausschließlich doppel-blinde, randomisierte Kontrollstudien berücksichtigt. Hierbei konnten 285 Studien mit insgesamt 53.533 Patienten eingeschlossen werden. Die Untersuchung ergab ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Depressivität und BB-Einnahme. Es wurde jedoch ein möglicher Zusammenhang zwischen BB und Schlafstörungen, Insomnia und Alpträumen beschrieben. Interessanterweise bestand auch in der großangelegten Metaanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen asthenischer Symptomatik respektive Fatigue und BB-Einnahme, dieses Ergebnis zeigte sich im Einzelnen auch in Placebo-kontrollierten Studien und in Studien, die einen Vergleich zwischen BB-Einnahme und Einnahme von RAS-Blockern und Calciumantagonisten anstellten [119, 120]. Nicht selten waren nach Angaben der Autoren der Metaanalyse von Riemer et al. asthenische Konditionen sogar Grund für eine Beendigung der BB-Therapie in klinischen Studien [118]. Auch in der vorliegenden Arbeit war der Zusammenhang zwischen asthenischen Konditionen und BB-Einnahme in beiden genutzten Fragebögen nachweisbar. Es ist somit in Zusammenschau der aktuellen Literatur und der Ergebnisse dieser Arbeit von einem erhöhten Risiko antriebsmindernder Effekte einer BB-Therapie auszugehen.

Bisherige Untersuchungen bezüglich der Lipophilie von Betablockern legen nahe, dass diese pharmakologische Eigenschaft bei der Entstehung von psychopathologischen UAW eine Rolle spielen könnte. So scheinen stark lipophile Substanzen wie Propranolol und Metoprolol häufiger mit zentralnervösen UAW assoziiert zu sein als das hydrophile Atenolol [61]. In dieser Arbeit fanden sich im Vergleich der Nutzer von moderat und stark lipophilen Substanzen keine statistisch signifikanten Kontraste. Dies könnte auf eine ähnlich gute zerebrale Penetration moderat lipophiler und stark lipophiler Betablocker zurückzuführen sein. Die am häufigsten verordneten Wirkstoffe Metoprolol und Bisoprolol besitzen auch laut Fachinformation ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil mit gleichen Häufigkeitsangaben für Depression bzw. Müdigkeit und Erschöpfungszustände [36, 37].

Eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber zentralnervösen UAW bei Patienten mit einer Demenz

vom Alzheimertyp konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Über alle untersuchten Gruppen bestand statistisch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Depressivität und Betablocker-Einnahme. Auch asthenische Konditionen traten bei Patienten mit DAT nicht häufiger auf als bei Patienten mit SCD. Es wurde hingegen ein der ursprünglichen Hypothese entgegen gerichteter signifikanter Zusammenhang im astheniebezogenen Item des BDI-V nachgewiesen. Dies könnte einerseits als Ergebnisverzerrung in Folge der größeren kognitiven Anforderungen des BDI-V zu werten sein. Es könnten beim Auftreten asthenischer Konditionen neben einer zentralen Genese jedoch auch periphere Effekte (wie etwa eine muskuläre Fatigue) eine Rolle spielen.

Es gilt künftig, neben der Lipophilie auch die potentiellen Vorteile der vasodilatierenden Eigenschaften von Nebivolol und Carvedilol gegenüber den älteren Wirkstoffen zu prüfen [24, 25, 121].

4.4 Limitationen der Arbeit

Im folgenden Abschnitt soll erörtert werden, inwieweit die in dieser Arbeit eingesetzten Methoden geeignet sind, um die vorab formulierten Fragestellungen zu beantworten.

4.3.1 Repräsentativität der Stichprobe

Nach einer umfangreichen Patientenselektion verblieben von ursprünglich 951 in die Datenbank eingegebenen Patientenakten nur 196 in der zur Analyse genutzten Stichprobe. Andere Untersuchungen haben ähnliche Fragestellungen in der Vergangenheit bereits mit größeren Patientenzahlen bearbeitet [62, 63]. Mit Hilfe des Ausschlusses neuropsychiatrischer Vorerkrankungen, welche einen Einfluss auf die psychometrisch erhobene Symptomatik bzw. das Auftreten psychopathologischer UAW ausüben könnten, wurde in dieser Arbeit eine möglichst starke Bias-Minimierung angestrebt. Zusätzlich wurde die Analyse auf Daten von Patienten beschränkt, welche Deutsch auf Muttersprachniveau beherrschten, um die Testvoraussetzungen über die gesamte Stichprobe weitest möglich zu homogenisieren.

Mittels eines individuellen Matchings wurde in der Gegenüberstellung der Nutzer und Nicht-Nutzer von Betablockern eine Vergleichbarkeit der demographischen Parameter Alter, Geschlecht und Bildungsniveau erreicht. Auch eine Gleichverteilung von Depressionsdiagnosen (F32, F33, F41.2 nach ICD-10) und kognitiven Diagnosen (SCD, DAT)

in den gegenübergestellten Gruppen wurde mit Hilfe des individuellen Matchings erzeugt. Zahlreiche potentielle Störfaktoren konnten somit minimiert werden. Dies ist als Alleinstellungsmerkmal dieser Arbeit zu betrachten.

Ein Faktor, welcher im individuellen Matching nicht berücksichtigt werden konnte, war das Vorliegen schwerer kardiovaskulärer Vorerkrankungen. Müdigkeit und Abgeschlagenheit sind als klassische Symptome etwa bei der chronischen Herzinsuffizienz bekannt [122]. Da Betablocker in der Therapie dieser Erkrankung als diagnoseverbessernde Medikamente gelten, befand sich in der untersuchten Querschnitts-Stichprobe nur eine geringe Anzahl von Patienten, welche trotz diagnostizierter Herzinsuffizienz nicht mit einem Betablocker behandelt wurden [13]. Auch in anderen Studien wurde dieser Faktor häufig nicht berücksichtigt [60, 62]. Es ist daher zu diskutieren, ob das Vorliegen spezieller kardiovaskulärer Erkrankungen möglicherweise unabhängig von der Arzneimitteltherapie zu asthenischer Symptomatik führen oder diese verstärken könnte.

Als Einschlusskriterium wurde für diese Analyse eine Altersgrenze von 55 bis 89 Jahre gewählt. Es wurden nicht ausschließlich geriatrische Patienten ab dem 65. Lebensjahr untersucht, sondern ein möglichst repräsentativer Querschnitt der Gedächtnissprechstunde gewählt, welcher über eine vergleichbar umfangreiche Testbatterie verfügte [123]. Die für die Analyse genutzten Fragebögen zur Selbsteinschätzung wurden im Rahmen der Gedächtnissprechstunde von den meisten Patienten dieser Altersgruppe routinemäßig ausgefüllt (Teilnehmer BDI-V: 160/196, Teilnehmer GDS: 191/196). Weiterhin erhielten alle Patienten eine neuropsychologische Untersuchung mit Hilfe der CERAD-NP-Plus. Im Rahmen der interdisziplinären Fallkonferenz der Gedächtnissprechstunde konnte jedoch für jeden in der Analyse berücksichtigten Patienten anhand der Untersuchungsergebnisse eine DAT diagnostiziert oder eine objektivierbare kognitive Störung ausgeschlossen werden. Indem als untere Altersgrenze 55 Jahre festgelegt wurden, konnten in dieser Arbeit auch Patienten mit einer Demenz mit frühzeitigem Beginn (F00.0 nach ICD-10) berücksichtigt werden.

Bei der Gegenüberstellung von moderat und stark lipophilen Betablockern im zweiten Schritt der Arbeit ist zu beachten, dass die Vorteile des individuellen Matchings nicht zum Tragen kommen. In der Gegenüberstellung der demographischen und klinischen Parameter bestehen jedoch auch in diesem Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede. Es ist bei der Interpretation der Ergebnisse dieser Analyse jedoch zu berücksichtigen, dass möglicherweise auf Grund der reduzierten Gruppengröße (n=97) bestehende numerische Unterschiede statistisch keine Signifikanz erreichten.

Als weiterer Aspekt der Repräsentativität der untersuchten Stichprobe sind die kognitiven Diagnosegruppen kritisch zu diskutieren. Die SCD wurde im dritten Schritt der Analyse als Kontrollgruppe Patienten mit DAT gegenübergestellt. Es handelte sich hierbei um Personen, die sich auf Grund subjektiv empfundener kognitiver Defizite in der Gedächtnissprechstunde vorstellten, jedoch normwertige Testergebnisse in der neuropsychologischen Diagnostik erzielten. Wie in Abschnitt 1.4 erläutert, besteht für diese Patienten ein erhöhtes Risiko im Verlauf mehrerer Jahre an einem Demenzsyndrom zu erkranken [72, 73]. Es kann daher trotz unauffälliger Testergebnisse nicht sicher ausgeschlossen werden, dass auch Patienten aus der SCD-Gruppe sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits in einem präklinischen Stadium der Demenz befanden. In diesem Stadium treten gegebenenfalls bereits erste neurodegenerative Veränderungen auf, welche klinisch jedoch noch kompensiert werden können [124].

Da es sich bei der Demenz bei Alzheimerkrankheit um eine Erkrankung handelt, welche nur durch eine postmortale neuropathologische Untersuchung gesichert werden kann, musste in der DAT-Gruppe mit einer klinischen Verdachtsdiagnose gearbeitet werden [70]. Studien beweisen jedoch eine hohe Konkordanz zwischen auffälligen Ergebnissen in neuropsychologischen Testungen und dem Vorliegen einer neuropathologisch gesicherten DAT [125].

4.3.2 Vollständigkeit des Datensatzes

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Querschnittsuntersuchung handelt, liegen keine Daten zu Einnahmedauer und Dosierung der Betablocker vor. Es konnte daher keine Gruppierung der Patienten anhand dieser Merkmale vorgenommen werden. Von Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten verursachte UAW scheinen insgesamt jedoch über eine längere Einnahmedauer hinweg seltener zu werden und sind mit der Dosis des eingenommenen Medikamentes korreliert [126]. Bei älteren Patienten treten Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zudem häufiger auf als bei Patienten im jüngeren Lebensalter [126]. Der Einfluss dieser Effekte ließ sich im Rahmen der Arbeit nicht überprüfen. Auch potentiell additive Effekte durch die zusätzliche Verabreichung von Timolol als Augentropfen sind nicht in der Analyse berücksichtigt. Dies betraf allerdings nur wenige Patienten der Stichprobe (n=3). Eine Betablocker-Applikation ausschließlich in Form von Augentropfen führte zum Ausschluss des betroffenen Patienten.

Im zweiten Schritt der Untersuchung erfolgte eine Einteilung der Wirkstoffe anhand ihrer Lipophilie. Auf Grund der zum Teil geringen Gruppengrößen (nur ein Patient der Stichprobe nahm den Betablocker Propranolol ein), war eine Zusammenfassung mehrerer Wirkstoffe unter

den Überbegriffen „moderat lipophil“ beziehungsweise „stark lipophil“ erforderlich. Einzelne Wirkstoffe konnten daher nicht gegeneinander verglichen werden. Dem Expertenkonsensus der *European Society of Cardiology* zufolge ist die Lipophilie der innerhalb einer Gruppe zusammengefassten Betablocker jedoch vergleichbar [11]. Eine Gegenüberstellung von stark lipophilen und hydrophilen Wirkstoffen konnte auf Grund der Tatsache, dass nur ein Patient das hydrophile Atenolol einnahm nicht durchgeführt werden. In einer Studie von Neil-Dwyer et al. wurde bereits nachgewiesen, dass Atenolol die Blut-Hirn-Schranke in deutlich geringerem Maße passiert als das stark lipophile Propranolol [91]. Ob Atenolol auf Grund dieser Eigenschaft weniger psychopathologische UAW hervorruft, bleibt weiterhin fraglich. Einige Studien belegen diese Annahme jedoch [61, 127, 128].

Neben der Lipophilie ist auch die β_1 -Selektivität von Betablockern bei der Betrachtung psychopathologischer UAW von Interesse. Ein Vergleich des hochselektiven Wirkstoffes Nebivolol mit dem nicht-selektiven Carvedilol und Propranolol konnte auf Grund der geringen Gruppengröße (Nebivolol [n=8], Carvedilol [n=7], Propranolol [n=1]) in dieser Untersuchung nicht durchgeführt werden. Weiterhin wurden die verstärkt vasodilatierenden Eigenschaften einiger Wirkstoffe aus der Gruppe der Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten in dieser Analyse nicht untersucht. Besonders der Wirkstoff Nebivolol erzeugt über die endotheliale Freisetzung von Stickstoffmonoxid eine zusätzliche arterielle Relaxation [121]. Diese wird mit therapeutisch günstigen Eigenschaften in Verbindung gebracht: Nebivolol verbesserte Studien zufolge signifikant stärker als Atenolol das Schlagvolumen, Herzminutenvolumen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion [129]. Auch das Nebenwirkungsprofil scheint bisherigen Untersuchungen zufolge günstig [130]. Im Vergleich zu älteren Betablockern muss die Therapie mit Nebivolol seltener abgebrochen werden [131, 132].

Als zusätzlicher Faktor bleibt darüber hinaus der unterschiedlich stark ausgeprägte Alpha-Antagonismus der untersuchten Wirkstoffe zu diskutieren. Dieser könnte insbesondere hinsichtlich nicht selektiver Betablocker wie Carvedilol eine Rolle bezüglich dem Auftreten psychopathologischer Nebenwirkungen spielen. Seki et al. gelang es in einer experimentellen Studie am Tiermodell einen signifikanten Alpha-1-Antagonismus von Carvedilol nachzuweisen [133]. Dieser Mechanismus könnte abhängig von der Selektivität des Betablockers potentiell für zusätzliche Effekte auf das zentrale Nervensystem und die Vigilanz verantwortlich sein [20].

4.3.3 Eignung der Fragebögen

Zur Objektivierung von Depressivität und asthenischen Konditionen wurden im Rahmen dieser Arbeit Fragebögen zur Selbsteinschätzung genutzt. Das vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) wurde von insgesamt 160 Patienten vollständig ausgefüllt. Dies entspricht einem Anteil von etwa 82% der Gesamtstichprobe. In einigen Fällen konnte kein Gesamtscore errechnet werden, da Patienten das Item bezüglich Sexualität (Item 20) nicht ausfüllten.

In der paarweisen Gegenüberstellung von Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern wurde darauf geachtet, dass lediglich Paare, bei denen beide Partner über einen vollständig ausgefüllten Fragebogen bzw. über alle zur Errechnung der Subscores benötigten Items verfügten in die Analyse eingeschlossen wurden. Dies reduzierte die Stichprobengröße bei der Untersuchung des Gesamtscores des BDI-V auf 70 Paare. Für die Items für Depressivität und Asthenie betrug die untersuchte Stichprobengröße jeweils 74 Paare.

Das BDI-V bezieht sich in 20 Items stets auf das „gegenwärtige Lebensgefühl“ und stellt somit eine Momentaufnahme dar. Es wurde nicht vorrangig zur Anwendung bei Patienten im höheren Lebensalter entwickelt und berücksichtigt daher unter anderem auch somatische Symptome. Bei Patienten mit DAT erreicht das BDI-V eine vergleichsweise geringere Sensitivität und Spezifität als bei Patienten ohne kognitive Vorerkrankung [134]. Insgesamt wurden dem vereinfachten Beck-Depressions-Inventar im Vergleich zu anderen Fragebögen jedoch sehr gute Messeigenschaften bescheinigt. Es handelt sich um ein etabliertes Screeninginstrument mit hoher Reliabilität und einer guten Messökonomie, das sich auch zum Einsatz in größeren Stichproben und der klinischen Forschung eignet [97]. Der Gruppenkontrast zwischen Betablocker-Nutzern mit SCD und DAT im antriebsbezogenen Item 17 des BDI-V (SCD > DAT) könnte als Ergebnisverzerrung durch die größere Komplexität des BDI-V erklärt werden, welches auf Grund der sechsstufigen Antwortskala höhere Anforderungen an kognitive Fähigkeiten stellt als die GDS und daher für Patienten mit DAT schwieriger zu beantworten ist. Das BDI-V ist jedoch trotz seiner Komplexität und der Berücksichtigung somatischer Beschwerden als Screeninginstrument für depressive Störungen auch für die Anwendung bei Patienten mit Demenz empfohlen [135]. Zudem bestand in der SCD-Gruppe prozentual häufiger eine Depressionsdiagnose als Vorerkrankung (SCD: 18,4%; DAT 10,0%). Zwischen beiden Gruppen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Weiterhin kommt eine typische allgemeine Bagatellisierungstendenz und mangelnde Einsicht der Krankheitssymptome bei der Demenz bei Alzheimerkrankheit als mögliche Erklärung für genannten Gruppenkontrast in Frage [136].

Die Geriatrische Depressionsskala (GDS) verfügt gegenüber dem BDI-V über den Vorteil, speziell für ältere Patienten entwickelt worden zu sein. Das dichotome Beantworten der Fragen mit Ja oder Nein stellt geringere Anforderungen an das kognitive Leistungsprofil der Testperson [108]. Zudem wurde auf das Abfragen somatischer Depressionssymptome gezielt verzichtet, um eine Verzerrung durch allgemeine körperliche Einschränkungen im Alter zu vermeiden. Der Zeitraum, für den das Vorliegen der abgefragten Symptomatik eingeschätzt werden soll, beträgt eine Woche. Es wird somit ein größerer Zeitraum berücksichtigt als im BDI-V. Jedoch entspricht auch dies nicht den ICD-10-Kriterien, die zur Diagnose einer Depression das Vorliegen der Symptomatik über mindestens zwei Wochen voraussetzen [40]. Beide Fragebögen dienen lediglich dem Screening depressiver Erkrankungen und sind als alleinige Instrumente zur Diagnosestellung nicht geeignet. Validität und Reliabilität wurden für die GDS insgesamt als hoch eingeschätzt [104]. Sie eignet sich trotz sinkender Spezifität und Sensitivität auch zur Anwendung bei Patienten mit einem leichten oder mittelschweren Demenzsyndrom [137].

Die Einordnung der Einzelitems der Fragebögen in Kategorien erfolgte beim BDI-V anhand der von Schmitt und Maes vorgeschlagenen Überbegriffe der Items [97]. Im Falle der GDS konnte sich bei der Einordnung der Items an einer Faktorenanalyse orientiert werden, welche die Einordnung in Subkategorien bereits validierte [108]. Diese Validierung der Subscores fehlt beim BDI-V. Es konnten daher nur Einzelitems untersucht und keine Subscores ermittelt werden.

Wenngleich beide Fragebögen auf Grund ihrer Messgüte und Testökonomie etabliert sind, ist die Geriatrische Depressionsskala für die Bearbeitung der Fragestellungen dieser Arbeit gegenüber dem BDI-V als geeigneteres Instrument zu betrachten. Darüber hinaus wurde sie von insgesamt 191 (97%) der Stichprobe vollständig ausgefüllt. Es konnte in der Auswertung von Gesamt- und Subscores daher mit größeren Stichproben gearbeitet werden.

4.3.4 Wahl der statistischen Methoden

Bei nicht-normalverteilten Daten wurden zur Unterschiedsprüfung nicht-parametrische Verfahren genutzt. Diese besitzen als Rangvarianzanalysen im Vergleich zu parametrischen Verfahren eine ähnliche Reliabilität [138]. Die Prüfung der Effektstärken erfolgte bei allen signifikanten Ergebnissen mit Hilfe von Pearson's Korrelationskoeffizienten r und Cohen's d [139]. Es wurde insgesamt eine vergleichsweise große Anzahl statistischer Testverfahren durchgeführt [140]. Hiermit steigt statistisch die Gefahr für Fehler erster Art [141]. In der

Literatur werden diverse Korrekturmöglichkeiten beschrieben, um dieser Alphafehler-Kumulierung entgegenzuwirken [140]. Jedoch steigt durch ihre Anwendung das Risiko eines Fehlers zweiter Art, welcher die Gefahr birgt, potentielle Zusammenhänge zu übersehen [142]. Es muss daher abgewogen werden, ob ein solches Korrekturverfahren im konkreten Falle in Frage kommt. Auf eine Bonferroni-Holm-Adjustierung der p-Werte wurde in dieser Arbeit verzichtet, da sie in Anbetracht der heterogenen Literaturlage keinen klar konfirmatorischen Charakter besitzt.

4.5 Fazit und Ausblick

In der Fachinformation von Betablockern wird auf Depression und Asthenie als potentielle Unerwünschte Arzneimittelwirkungen verwiesen. Demgegenüber steht ein mittlerweile Jahrzehnte andauernder Literaturdiskurs, dessen Ergebnis noch immer nicht gänzlich geklärt ist. Weitere systematische Analysen zu diesem Thema könnten dazu beitragen, ein besseres Verständnis und mehr Sicherheit bezüglich der Einschätzung des Risikos psychopathologischer UAW bei Einnahme eines Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten zu erlangen und eine Übersicht über die komplexe Literaturlage zu diesem Thema zu gewinnen.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte bei Patienten im mittleren und höheren Lebensalter ein schwacher Zusammenhang zwischen Depressivität und Betablocker-Einnahme in einem der beiden genutzten Fragebögen nachgewiesen werden. Asthenische Konditionen wie Müdigkeit und Lethargie traten in beiden Fragebögen bei Betablocker-Nutzern signifikant häufiger auf als bei Nicht-Nutzern. Die Art der Messung depressiver Symptomlast, im Falle dieser Untersuchung die Auswahl eines standardisierten Fragebogens, scheint hierbei ausschlaggebend für die Detektion der Symptomatik. Dies könnte auch hinsichtlich der Heterogenität der aktuellen Studienlage eine Rolle spielen. Die Erfassung asthenischer Konditionen scheint hingegen weniger abhängig von der gewählten Untersuchungsmethode. Da asthenische Konditionen definitionsgemäß auch Teil einer Depression sein können, sollte bei Patienten mit depressiven Symptomen in der Vorgeschichte bei der Verordnung eines Betablockers mit Vorsicht vorgegangen werden [40]. Möglicherweise besteht hier das Risiko einer Verschlechterung der vorbestehenden Symptomatik. Eine erhöhte Aufmerksamkeit ist auch bei Neuauftreten einer Fatigue geboten, welche im zeitlichen Zusammenhang zum Beginn einer Betablocker-Therapie steht und sich nicht durch somatische Konstellationen erklären lässt. Bei hohem Leidensdruck und klinischer Vertretbarkeit kann hier eine Beendigung der

Therapie erwogen beziehungsweise in einem ersten Schritt der Wechsel auf ein anderes Präparat durchgeführt werden.

Das unmittelbare Risiko eines psychopathologisch unvorbelasteten Patienten bei Einnahme eines Betablockers an einer Depression zu erkranken, ist anhand der vorliegenden Daten insgesamt als sehr gering einzuschätzen. Angesichts der deutlichen Verringerung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sollten Betablocker bei entsprechender Indikation daher weiterhin verordnet werden [13]. Auch Patienten im höheren Lebensalter oder Patienten mit kognitiver Einschränkung können hiervon profitieren. Neuere Wirkstoffe sollten auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften gesondert untersucht werden. Hierbei ist der Fokus neben Lipophilie auf vasodilatierende Eigenschaften und β_1 -Selektivität zu legen, welche sich in den jüngeren Generationen signifikant von stark lipophilen und nicht-selektiven Betablockern unterscheiden.

5. ANHANG

5.1 Prüfung der Voraussetzungen für parametrische Testverfahren

Im Folgenden sind die Teststatistik und die p-Werte der Voraussetzungstest für parametrische Testverfahren aufgeführt. Es wurden die Gesamtstichprobe, die Teilstichproben der Betablocker-Nutzer und Nicht-Nutzer mit vollständig ausgefüllten Fragebögen und Matching-Partner mit vollständig ausgefüllten Fragebögen, sowie die Teilstichprobe der Betablocker-Nutzer ausschließlich einer Patientin, welche den hydrophilen Wirkstoff Atenolol einnahm, getestet. Die Stichprobengröße dieser Subgruppe beträgt 97.

5.1.1 Prüfung innerhalb der Gesamtstichprobe

Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Testauswahl
Differenz Alter	$D_{\text{Max}}=0,100$, $p=0.017$	t-Test für verbundene Stichproben
Differenz Bildung	$D_{\text{Max}}=0,120$, $p=0.001$	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
Differenz BDI-20	$D_{\text{Max}}=0,076$, $p=0.200$	t-Test für verbundene Stichproben
Differenz BDI-17	$D_{\text{Max}}=0,143$, $p=0.001$	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
Differenz BDI-1	$D_{\text{Max}}=0,198$, $p=0.000$	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests
Differenz GDS-30	$D_{\text{Max}}=0,062$, $p=0.200$	t-Test für verbundene Stichproben
Differenz GDS-A	$D_{\text{Max}}=0,126$, $p=0.001$	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test
Differenz GDS-D	$D_{\text{Max}}=0,161$, $p=0.000$	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

5.1.2 Prüfung innerhalb der Teilstichprobe - Betablocker-Nutzer ohne Atenolol

Test	Kolmogorov-Smirnov-Test	Levene-Test	Testauswahl
Alter	$D_{\text{Max}}=0,096$, $p=0.027$	$F(1,95)=0,230$, $p=0.632$	t-Test für unverbundene Stichproben
Bildung	$D_{\text{Max}}=0,147$, $p=0.000$	$F(1,95)=0,154$, $p=0.696$	Mann-Whitney-U-Test
MMST	$D_{\text{Max}}=0,139$, $p=0.000$	$F(1,94)=0,132$, $p=0.718$	Mann-Whitney-U-Test
BDI-20	$D_{\text{Max}}=0,078$, $p=0.200$	$F(1,71)=8,783$, $p=0.004$	Mann-Whitney-U-Test
BDI-17	$D_{\text{Max}}=0,216$, $p=0.000$	$F(1,74)=0,898$, $p=0.346$	Mann-Whitney-U-Test
BDI-1	$D_{\text{Max}}=0,230$, $p=0.000$	$F(1,74)=0,244$, $p=0.622$	Mann-Whitney-U-Test
GDS-30	$D_{\text{Max}}=0,122$, $p=0.001$	$F(1,92)=3,764$, $p=0.056$	Mann-Whitney-U-Test
GDS-A	$D_{\text{Max}}=0,136$, $p=0.000$	$F(1,94)=1,863$, $p=0.176$	Mann-Whitney-U-Test
GDS-D	$D_{\text{Max}}=0,271$, $p=0.000$	$F(1,92)=0,017$, $p=0.896$	Mann-Whitney-U-Test

5.2 Prüfung der Gruppenunterschiede

Alle Vergleiche für zwei unabhängige Stichproben erfolgten mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Vergleiche für zwei abhängige Stichproben wurden bei Verletzung der Testvoraussetzungen mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und bei Erfüllen der Testvoraussetzungen mit einem t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

5.2.1 Vergleich zwischen Betablocker-Nutzern und Nicht-Nutzern

Variable	Prüfgrößen	Signifikanzwerte
Alter	t(73)=-1,351	p=0.180
Bildung	z=-1,212	p=0.225
BDI-20	t(97)=2,462	p=0.361
BDI-17	z=-2,270	p=0.023
BDI-1	z=-0,628	p=0.530
GDS-30	t(92)=-2,156	p=0.034
GDS-A	z=-3,502	p=0.000
GDS-D	z=-2,020	p=0.043

5.2.2 Vergleich zwischen Nutzern von moderat und stark lipophilen Wirkstoffen

Variable	Prüfgrößen	Signifikanzwerte
Alter	t(95)=0,230	p=0.942
Bildung	z=0,392	p=0.695
BDI-20	z=0,647	p=0.500
BDI-17	z=0,779	p=0.436
BDI-1	z=0,787	p=0.431
GDS-30	z=0,977	p=0.329
GDS-A	z=0,304	p=0.761
GDS-D	z=-1,275	p=0.202

5.2.3 Vergleich der Diagnosegruppen (SCD, DAT)

Variable	Prüfgrößen	Signifikanzwerte
Alter	t(95)=2,822	p=0.000
Bildung	z=-3,030	p=0.002
MMST	z=-5,719	p=0.000
BDI-20	z=-1,144	p=0.252
BDI-17	z=-1,903	p=0.044
BDI-1	z=0,312	p=0.755
GDS-30	z=1,046	p=0.295
GDS-A	z=-1,517	p=0.129
GDS-D	z=-0,892	p=0.372

LITERATURVERZEICHNIS

1. Edwards, I.R. and J.K. Aronson, *Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management*. Lancet, 2000. **356**(9237): p. 1255-9.
2. Schurig, A.M., M. Böhme, K.S. Just, C. Scholl, H. Dormann, B. Plank-Kiegele, T. Seufferlein, I. Gräff, M. Schwab, and J.C. Stingl, *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in der Krankenhausnotaufnahme*. Dtsch Arztebl International, 2018. **115**(15): p. 251-8.
3. Dormann, H., M. Criegee-Rieck, A. Neubert, T. Egger, A. Geise, S. Krebs, T. Schneider, M. Levy, E. Hahn, and K. Brune, *Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma*. Drug Saf, 2003. **26**(5): p. 353-62.
4. Meier, F., R. Maas, A. Sonst, A. Patapovas, F. Muller, B. Plank-Kiegele, B. Pfistermeister, O. Schoffski, T. Burkle, and H. Dormann, *Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015. **24**(2): p. 176-86.
5. Schneeweiss, S., J. Hasford, M. Gottler, A. Hoffmann, A.K. Riethling, and J. Avorn, *Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study*. Eur J Clin Pharmacol, 2002. **58**(4): p. 285-91.
6. Rottenkolber, D., S. Schmiedl, M. Rottenkolber, K. Farker, K. Salje, S. Mueller, M. Hippus, P.A. Thuermann, and J. Hasford, *Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2011. **20**(6): p. 626-34.
7. Alvarez-Requejo, A., A. Carvajal, B. Begaud, Y. Moride, T. Vega, and L.H. Arias, *Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system*. Eur J Clin Pharmacol, 1998. **54**(6): p. 483-8.
8. Munter, K.-H., B. Müller-Oerlinghausen, J. Hasford, and M. Göttler, *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Zu viele Ärzte sind „meldemüde“*. Dtsch Arztebl International, 1999. **96**(25): p. 1704-.
9. Bundesministerium für Gesundheit. *Aktionsplan 2016–2019 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland* Aug 2016 12.04.2020]; Available from:

- https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/Arzneimittelversorgung/Aktionsplan_AMTS_2016-2019.pdf.
10. Lemmer, B., *Betarezeptorenblocker*. In: *Arzneiverordnungs-Report 2018*, Schwabe U, Paffrath W, Ludwig W-D, Klauber J (Hrsg). 2018. p. 445-451.
 11. European Society of Cardiology. *Beta-blockers Modes of action & cardiovascular effects, indications, contraindications & side effects* 2017, Jun 30 05.11.2019]; Available from: <https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Treatment-goals/Cardio-Protective-drugs/beta-blockers>.
 12. VersorgungsLeitlinien, P.f.N. *NVL Chronische Herzinsuffizienz, 2. Auflage, 2017. Version 3*. 2017 05.11.2019]; Available from: <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/kapitel-1>.
 13. Chatterjee, S., G. Biondi-Zoccai, A. Abbate, F. D'Ascenzo, D. Castagno, B. Van Tassell, D. Mukherjee, and E. Lichstein, *Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis*. *Bmj*, 2013. **346**: p. f55.
 14. Chobanian, A.V., G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L. Izzo, Jr., D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T. Wright, Jr., and E.J. Roccella, *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**(19): p. 2560-72.
 15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. *Tremor Leitlinien der DGN*. 2008 05.11.2019]; Available from: https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2008/archiv/ll08kap_013.pdf.
 16. Günnewig, T. and F. Erbguth, *Praktische Neurogeriatrie: Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Sozialmedizin*. 2006: Kohlhammer Verlag.
 17. Quist Paulsen, A., *[Beta-adrenergic blockade in hyperthyreosis]*. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 1977. **97**(17-18): p. 911-2.
 18. dos Santos, J.M., A.R. Ferreira, E.D. Fagundes, A.P. Ferreira, L.S. Ferreira, M.C. Magalhaes, P.F. Bittencourt, S.D. Carvalho, P.P. Figueiredo Filho, and F.J. Penna, *Endoscopic and pharmacological secondary prophylaxis in children and adolescents with esophageal varices*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013. **56**(1): p. 93-8.
 19. Kaumann, A.J., S. Engelhardt, L. Hein, P. Molenaar, and M. Lohse, *Abolition of (-)-CGP 12177-evoked cardiostimulation in double beta1/beta2-adrenoceptor knockout mice. Obligatory role of beta1-adrenoceptors for putative beta4-adrenoceptor pharmacology*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2001. **363**(1): p. 87-93.

20. Georg Löffler, P.E.P., *Biochemie und Pathobiochemie*. Vol. 8. Auflage. 2006, Berlin: Springer.
21. Tanoue, A., T.A. Koshimizu, and G. Tsujimoto, *Transgenic studies of alpha(1)-adrenergic receptor subtype function*. *Life Sci*, 2002. **71**(19): p. 2207-15.
22. Graf, H. *Modulation kognitiver Funktionen durch die Einnahme einer Einmaldosis des Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Atomoxetin bei gesunden freiwilligen Probanden: eine randomisierte, placebo-kontrollierte Studie mittels funktioneller Magnetresonanztomographie*. 2009 03.01.2020]; Open Access Repositorium der Universität Ulm. Dissertation.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.18725/OPARU-1979>.
23. Kreutz, R. and R. Kolloch, *Arterielle Hypertonie*, in *Pharmakotherapie: Klinische Pharmakologie*, B. Lemmer and K. Brune, Editors. 2010, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 197-218.
24. Lopez-Sendon, J., K. Swedberg, J. McMurray, J. Tamargo, A.P. Maggioni, H. Dargie, M. Tendera, F. Waagstein, J. Kjekshus, P. Lechat, and C. Torp-Pedersen, *Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(15): p. 1341-62.
25. Lechat, P., *Clinical pharmacology of beta-blockers in cardiology: trial results and clinical applications*. *Hot Topics in Cardiology*, 2008(1).
26. Poirier, L. and S.W. Tobe, *Contemporary Use of β -Blockers: Clinical Relevance of Subclassification*. *Canadian Journal of Cardiology*, 2014. **30**(5, Supplement): p. S9-S15.
27. Manrique, C., T.D. Giles, K.C. Ferdinand, and J.R. Sowers, *Realities of newer beta-blockers for the management of hypertension*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2009. **11**(7): p. 369-75.
28. Frishman, W.H. and E. Saunders, *beta-Adrenergic blockers*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011. **13**(9): p. 649-53.
29. Mason, R.P., T.D. Giles, and J.R. Sowers, *Evolving mechanisms of action of beta blockers: focus on nebivolol*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009. **54**(2): p. 123-8.
30. Koella, W.P., *CNS-related (side-)effects of beta-blockers with special reference to mechanisms of action*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1985. **28 Suppl**: p. 55-63.
31. Ahmed, A.I., P. van Mierlo, and P. Jansen, *Sleep disorders, nightmares, depression and anxiety in an elderly patient treated with low-dose metoprolol*. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010. **32**(6): p. 646.e5-7.

32. Bengtsson, C., J. Lennartsson, O. Lindquist, H. Noppa, and J. Sigurdsson, *Sleep disturbances, nightmares and other possible central nervous disturbances in a population sample of women, with special reference to those on antihypertensive drugs.* Eur J Clin Pharmacol, 1980. **17**(3): p. 173-7.
33. Ringoir, L., S.S. Pedersen, J.W. Widdershoven, F. Pouwer, J.M. Keyzer, A.C. Romeijnders, and V.J. Pop, *Beta-blockers and depression in elderly hypertension patients in primary care.* Fam Med, 2014. **46**(6): p. 447-53.
34. Boal, A.H., D.J. Smith, L. McCallum, S. Muir, R.M. Touyz, A.F. Dominiczak, and S. Padmanabhan, *Monotherapy With Major Antihypertensive Drug Classes and Risk of Hospital Admissions for Mood Disorders.* Hypertension, 2016. **68**(5): p. 1132-1138.
35. Rogers, D. and R. Pies, *General medical with depression drugs associated.* Psychiatry (Edgmont), 2008. **5**(12): p. 28-41.
36. Pharma, H. *Fachinformation für Metoprolol 200 retard Heumann.* Sep 2018 10.02.2020]; Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020984>.
37. AbZ-Pharma. *Fachinformation Bisoprolol-CT 1,25 mg, 2,5 mg, 3,75 mg Tabletten.* Jan 2018 10.02.2020]; Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020037>.
38. GmbH, r. *Fachinformation Carvedilol-ratiopharm® 6,25 mg/12,5 mg/25 mg Tabletten.* Mai 2014 10.02.2020]; Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012229>.
39. Heumann Pharma. *Fachinformation Nebivolol Heumann 5 mg Tabletten.* Okt 2018 10.02.2020]; Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010876>.
40. DGPPNBÄK, K., AWMF. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression.* 2015 24.02.2020]; Available from: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/depression/depression-2aufl-vers5-lang.pdf>.
41. Wirtz, M.A., *Dorsch - Lexikon der Psychologie.* 18. überarbeitete Auflage. Jan 2017.
42. (KKG), D.I.f.M.D.u.I.D.i.A.d.B.f.G.B.u.B.d.A.I.d.K.f.F.d.K.i.G. *ICD-10-GM Version 2019.* 2019 25.02.2020]; Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-r50-r69.htm>.
43. (MedDRA), M.D.f.R.A.T. *Asthenic conditions.* April 2019 25.02.2020]; Available from: <http://purl.bioontology.org/ontology/MEDDRA/10003550>.
44. Rosenthal, T.C., B.A. Majeroni, R. Pretorius, and K. Malik, *Fatigue: an overview.* Am Fam Physician, 2008. **78**(10): p. 1173-9.

45. National Guideline, C., *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. A primer for clinical practitioners*. 2012.
46. Agency, E.M. *Das Europäische Arzneimittelregulierungssystem*. 2016 18.08.2019]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_de.pdf.
47. Agency, E.M. *The number of individual cases identified in EudraVigilance for METOPROLOL (up to 13/07/2019)*. 2019 19.08.2019]; Available from: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>.
48. Dashboard, F.A.E.R.S.F.P., *Metoprolol (G)*. 2019.
49. Barron, A.J., N. Zaman, G.D. Cole, R. Wensel, D.O. Okonko, and D.P. Francis, *Systematic review of genuine versus spurious side-effects of beta-blockers in heart failure using placebo control: recommendations for patient information*. *Int J Cardiol*, 2013. **168**(4): p. 3572-9.
50. Cooper, J.W., *Probable Adverse Drug Reactions in a Rural Geriatric Nursing Home Population: A Four-Year Study*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1996. **44**(2): p. 194-197.
51. Turgeon, J., V. Michaud, and L. Steffen, *The Dangers of Polypharmacy in Elderly Patients**The Dangers of Polypharmacy in Elderly Patients**Letters*. *JAMA Internal Medicine*, 2017. **177**(10): p. 1544-1544.
52. Siegmund-Schultze, N., *Polypharmakotherapie im Alter: Weniger Medikamente sind oft mehr*. *Dtsch Arztebl International*, 2012. **109**(9): p. 418-20.
53. Crooks, J., K. O'Malley, and I.H. Stevenson, *Pharmacokinetics in the Elderly*. *Clinical Pharmacokinetics*, 1976. **1**(4): p. 280-296.
54. Sweeney, M.D., A.P. Sagare, and B.V. Zlokovic, *Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders*. *Nature reviews. Neurology*, 2018. **14**(3): p. 133-150.
55. Haley, M.J. and C.B. Lawrence, *The blood-brain barrier after stroke: Structural studies and the role of transcytotic vesicles*. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017. **37**(2): p. 456-470.
56. Lyngstam, O. and L. Ryden, *Metoprolol and atenolol administered once daily in primary hypertension. A clinical comparison of the efficacy of two selective beta-adrenoceptor blocking agents*. *Acta Med Scand*, 1981. **209**(4): p. 261-6.

57. Andersson, P.G., S. Dahl, J.H. Hansen, P.E. Hansen, C. Hedman, T.N. Kristensen, and B. de Fine Olivarius, *Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol--a comparison with placebo*. *Cephalalgia*, 1983. **3**(4): p. 207-12.
58. Staessen, J., R. Fagard, R. Fiocchi, P. Lijnen, G. Rorive, and A. Amery, *Double-blind comparison of ketanserine with propranolol in hypertensive patients: interim report*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1985. **7 Suppl 7**: p. S140-7.
59. Carney, R.M., M.W. Rich, A. teVelde, J. Saini, K. Clark, and K.E. Freedland, *Prevalence of major depressive disorder in patients receiving beta-blocker therapy versus other medications*. *Am J Med*, 1987. **83**(2): p. 223-6.
60. Pradalier, A., G. Serratrice, M. Collard, E. Hirsch, J. Feve, M. Masson, C. Masson, J. Dry, G. Koulikovsky, and G. Nguyen, *Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study*. *Cephalalgia*, 1989. **9**(4): p. 247-53.
61. McAinsh, J. and J.M. Cruickshank, *Beta-blockers and central nervous system side effects*. *Pharmacol Ther*, 1990. **46**(2): p. 163-97.
62. Bright, R.A. and D.E. Everitt, *Beta-blockers and depression. Evidence against an association*. *Jama*, 1992. **267**(13): p. 1783-7.
63. Gerstman, B.B., H.M. Jolson, M. Bauer, P. Cho, J.M. Livingston, and R. Platt, *The incidence of depression in new users of beta-blockers and selected antihypertensives*. *J Clin Epidemiol*, 1996. **49**(7): p. 809-15.
64. Head, A., M.J. Kendall, R. Ferner, and C. Eagles, *Acute effects of beta blockade and exercise on mood and anxiety*. *Br J Sports Med*, 1996. **30**(3): p. 238-42.
65. Ko, D.T., P.R. Hebert, C.S. Coffey, A. Sedrakyan, J.P. Curtis, and H.M. Krumholz, *Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction*. *Jama*, 2002. **288**(3): p. 351-7.
66. Blennow, K., M.J. de Leon, and H. Zetterberg, *Alzheimer's disease*. *Lancet*, 2006. **368**(9533): p. 387-403.
67. Perry, R.J. and J.R. Hodges, *Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review*. *Brain*, 1999. **122 (Pt 3)**: p. 383-404.
68. Lobo, A., L.J. Launer, L. Fratiglioni, K. Andersen, A. Di Carlo, M.M. Breteler, J.R. Copeland, J.F. Dartigues, C. Jagger, J. Martinez-Lage, H. Soininen, and A. Hofman, *Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. *Neurology*, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S4-9.

69. Niu, H., I. Alvarez-Alvarez, F. Guillen-Grima, and I. Aguinaga-Ontoso, *Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis*. *Neurologia*, 2017. **32**(8): p. 523-532.
70. McKhann, G., D. Drachman, M. Folstein, R. Katzman, D. Price, and E.M. Stadlan, *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*, 1984. **34**(7): p. 939-44.
71. Petersen, R.C., *Mild Cognitive Impairment*. Continuum (Minneap Minn), 2016. **22**(2 Dementia): p. 404-18.
72. Rabin, L.A., C.M. Smart, and R.E. Amariglio, *Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease*. *Annu Rev Clin Psychol*, 2017. **13**: p. 369-396.
73. Jessen, F., R.E. Amariglio, M. van Boxtel, M. Breteler, M. Ceccaldi, G. Chetelat, B. Dubois, C. Dufouil, K.A. Ellis, W.M. van der Flier, L. Glodzik, A.C. van Harten, M.J. de Leon, P. McHugh, M.M. Mielke, J.L. Molinuevo, L. Mosconi, R.S. Osorio, A. Perrotin, R.C. Petersen, L.A. Rabin, L. Rami, B. Reisberg, D.M. Rentz, P.S. Sachdev, V. de la Sayette, A.J. Saykin, P. Scheltens, M.B. Shulman, M.J. Slavin, R.A. Sperling, R. Stewart, O. Uspenskaya, B. Vellas, P.J. Visser, and M. Wagner, *A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease*. *Alzheimers Dement*, 2014. **10**(6): p. 844-52.
74. Jellinger, K., *Recent advances in our understanding of neurodegeneration*. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 2009. **116**: p. 1111-62.
75. Chapleau, M., J. Aldebert, M. Montembeault, and S.M. Brambati, *Atrophy in Alzheimer's Disease and Semantic Dementia: An ALE Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies*. *J Alzheimers Dis*, 2016. **54**(3): p. 941-955.
76. Sery, O., J. Povova, I. Misek, L. Pesak, and V. Janout, *Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review*. *Folia Neuropathol*, 2013. **51**(1): p. 1-9.
77. Gray, S.L., M.L. Anderson, S. Dublin, J.T. Hanlon, R. Hubbard, R. Walker, O. Yu, P.K. Crane, and E.B. Larson, *Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study**Strong Anticholinergics and Incident Dementia*. *JAMA Internal Medicine*, 2015. **175**(3): p. 401-407.

78. Mühlberg, W. and C. Sieber, *Iatrogene Schäden durch Polypharmazie im Alter*. Praxishandbuch Altersmedizin. Geriatrie–Gerontopsychiatrie–Gerontologie. Kohlhammer, Stuttgart, 2014: p. 245-261.
79. Daneman, R. and A. Prat, *The blood-brain barrier*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015. 7(1): p. a020412.
80. Pardridge, W.M., *Molecular biology of the blood-brain barrier*. Mol Biotechnol, 2005. 30(1): p. 57-70.
81. Herman, I.M. and P.A. D'Amore, *Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins*. J Cell Biol, 1985. 101(1): p. 43-52.
82. Sabine Wolf, B.S., Klaus Minol, Hans Günter Gassen *Die Blut-Hirn-Schranke: Eine besonderheit des cerebralen mikrozirkulationssystems*. Naturwissenschaften volume 83, pages302–311 1996.
83. Ortiz, G.G., F.P. Pacheco-Moises, M.A. Macias-Islas, L.J. Flores-Alvarado, M.A. Mireles-Ramirez, E.D. Gonzalez-Renovato, V.E. Hernandez-Navarro, A.L. Sanchez-Lopez, and M.A. Alatorre-Jimenez, *Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis*. Arch Med Res, 2014. 45(8): p. 687-97.
84. Weiss, N., F. Miller, S. Cazaubon, and P.-O. Couraud, *The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 2009. 1788(4): p. 842-857.
85. Raja, R., G.A. Rosenberg, and A. Caprihan, *MRI measurements of Blood-Brain Barrier function in dementia: A review of recent studies*. Neuropharmacology, 2018. 134(Pt B): p. 259-271.
86. Zlokovic, B.V., *Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders*. Nat Rev Neurosci, 2011. 12(12): p. 723-38.
87. Nelson, A.R., M.D. Sweeney, A.P. Sagare, and B.V. Zlokovic, *Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease*. Biochim Biophys Acta, 2016. 1862(5): p. 887-900.
88. Schinkel, A.H., E. Wagenaar, C.A. Mol, and L. van Deemter, *P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs*. The Journal of Clinical Investigation, 1996. 97(11): p. 2517-2524.
89. Oldendorf, W.H., *Lipid solubility and drug penetration of the blood brain barrier*. Proc Soc Exp Biol Med, 1974. 147(3): p. 813-5.

90. Bickel, U., *How to measure drug transport across the blood-brain barrier*. NeuroRx, 2005. **2**(1): p. 15-26.
91. Neil-Dwyer, G., J. Bartlett, J. McAinsh, and J.M. Cruickshank, *Beta-adrenoceptor blockers and the blood-brain barrier*. British journal of clinical pharmacology, 1981. **11**(6): p. 549-553.
92. Fodor, J.G., A. Chockalingam, A. Drover, F. Fifield, and C.J. Pauls, *A comparison of the side effects of atenolol and propranolol in the treatment of patients with hypertension*. J Clin Pharmacol, 1987. **27**(11): p. 892-901.
93. Cove-Smith, J.R. and C.A. Kirk, *CNS-related side-effects with metoprolol and atenolol*. Eur J Clin Pharmacol, 1985. **28 Suppl**: p. 69-72.
94. Vaajanen, A. and H. Vapaatalo, *A Single Drop in the Eye - Effects on the Whole Body?* Open Ophthalmol J, 2017. **11**: p. 305-314.
95. Karishma Rajbhandari, P., P. Dipesh Raj, S. Nidesh, D. Anish, S. Akshay, S. Sandeep, and K.C. Deependra. - **7**(-): p. - 1-3.
96. Morris, J.C., A. Heyman, R.C. Mohs, J.P. Hughes, G. van Belle, G. Fillenbaum, E.D. Mellits, and C. Clark, *The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease*. Neurology, 1989. **39**(9): p. 1159-65.
97. Schmitt, M., M. Beckmann, D. Dusi, J. Maes, A. Schiller, and K. Schonauer, *Messgüte des vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V)*. Diagnostica, 2003. **49**(4): p. 147-156.
98. Yesavage, J.A., T.L. Brink, T.L. Rose, O. Lum, V. Huang, M. Adey, and V.O. Leirer, *Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report*. J Psychiatr Res, 1982. **17**(1): p. 37-49.
99. Tombaugh, T.N. and N.J. McIntyre, *The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review*. Journal of the American Geriatrics Society, 1992. **40**(9): p. 922-935.
100. Beck, A.T., R.A. Steer, and M.G. Garbin, *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation*. Clinical Psychology Review, 1988. **8**(1): p. 77-100.
101. Richter, P., J. Werner, and R. Bastine, *Psychometrische Eigenschaften des Beck-Depressionsinventars (BDI): Ein Überblick. [Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: An overview.]*. Zeitschrift für Klinische Psychologie, 1994. **23**(1): p. 3-19.

102. Schmitt, M., A. Hübner, and J. Maes, *Validierung des Vereinfachten Beck-Depressions-Inventars (BDI-V) an Fremdeinschätzungen*. Diagnostica, 2010. **56**(3): p. 125-132.
103. Schmitt, M., C. Altstötter-Gleich, A. Hinz, J. Maes, and E. Brähler, *Normwerte für das Vereinfachte Beck-Depressions-Inventar (BDI-V) in der Allgemeinbevölkerung*. Diagnostica, 2006. **52**(2): p. 51-59.
104. Gauggel, S. and B. Birkner, *Validität und Reliabilität einer deutschen Version der Geriatrischen Depressionsskala (GDS)*. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 1999. **28**(1): p. 18-27.
105. Herrmann, N., N. Mittmann, I. Silver, K. I. Shulman, U. A. Busto, N. Shear, and C. A. Naranjo, *A validation study of the Geriatric Depression Scale (GDS) short form*. Vol. 11. 1996. 457-460.
106. Brink, T.L., P. Curran, and M.L. Dorr, *Geriatric depression scale reliability: Order, examiner and reminiscence effects*. Vol. 3. 1985. 57-60.
107. Morishita, L., C. Boult, B. Ebbitt, M. Rambel, K. Fallstrom, and T. Gooden, *Concurrent validity of administering the Geriatric Depression Scale and the physical functioning dimension of the SIP by telephone*. J Am Geriatr Soc, 1995. **43**(6): p. 680-3.
108. Adams, K.B., H.C. Matto, and S. Sanders, *Confirmatory Factor Analysis of the Geriatric Depression Scale*. The Gerontologist, 2004. **44**(6): p. 818-826.
109. Prel, J.-B.d., B. Röhrig, G. Hommel, and M. Blettner, *Auswahl statistischer Testverfahren*. Dtsch Arztebl International, 2010. **107**(19): p. 343-8.
110. Lenhard, W.L., A., *Berechnung von Effektstärken*. Dettelbach: Psychometrica, 2016.
111. Ellis, P.D., *The essential guide to effect sizes : statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*. 2010, Cambridge University Press: Cambridge, UK;.
112. McGrath, R.E. and G.J. Meyer, *When effect sizes disagree: The case of r and d*. Psychological Methods, 2006. **11**(4): p. 386-401.
113. Cohen, J., *A power primer*. Psychol Bull, 1992. **112**(1): p. 155-9.
114. Patten, S.B., *Propranolol and depression: evidence from the antihypertensive trials*. Can J Psychiatry, 1990. **35**(3): p. 257-9.
115. Luijendijk, H.J. and X. Koolman, *The incentive to publish negative studies: how beta-blockers and depression got stuck in the publication cycle*. J Clin Epidemiol, 2012. **65**(5): p. 488-92.
116. Waal, H.J., *Propranolol-induced depression*. Br Med J, 1967. **2**(5543): p. 50.
117. Avorn, J., D.E. Everitt, and S. Weiss, *Increased antidepressant use in patients prescribed beta-blockers*. Jama, 1986. **255**(3): p. 357-60.

118. Riemer, T.G., L.E. Villagomez Fuentes, E.A.E. Algharably, M.S. Schäfer, E. Mangelsen, M.A. Fürtig, N. Bittner, A. Bär, L. Zaidi Touis, K. Wachtell, T. Majic, M.J. Dinges, and R. Kreutz, *Do β -Blockers Cause Depression?: Systematic Review and Meta-Analysis of Psychiatric Adverse Events During β -Blocker Therapy*. Hypertension, 2021. **77**(5): p. 1539-1548.
119. Weber, M.A., G.L. Bakris, E.A. Tarka, M. Iyengar, R. Fleck, and D.A. Sica, *Efficacy of a once-daily formulation of carvedilol for the treatment of hypertension*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2006. **8**(12): p. 840-9.
120. Deedwania, P.C., T.D. Giles, M. Klibaner, J.K. Ghali, J. Herlitz, P. Hildebrandt, J. Kjekshus, J. Spinar, J. Vitovec, H. Stanbrook, and J. Wikstrand, *Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF*. Am Heart J, 2005. **149**(1): p. 159-67.
121. Gupta, S. and H.M. Wright, *Nebivolol: a highly selective beta1-adrenergic receptor blocker that causes vasodilation by increasing nitric oxide*. Cardiovasc Ther, 2008. **26**(3): p. 189-202.
122. Bloom, M.W., B. Greenberg, T. Jaarsma, J.L. Januzzi, C.S.P. Lam, A.P. Maggioni, J.N. Trochu, and J. Butler, *Heart failure with reduced ejection fraction*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17058.
123. Sieber, C.C., *Der ältere Patient – wer ist das?* Der Internist, 2007. **48**(11): p. 1190-1194.
124. Mizuno, A., M. Ly, and H.J. Aizenstein, *A Homeostatic Model of Subjective Cognitive Decline*. Brain sciences, 2018. **8**(12): p. 228.
125. Kosunen, O., H. Soininen, L. Paljärvi, O. Heinonen, S. Talasniemi, and P.J. Riekkinen Sr, *Diagnostic accuracy of alzheimer's disease: A neuropathological study*. Acta Neuropathologica, 1996. **91**(2): p. 185.
126. Cruickshank, J.M., T.J. Higgins, K. Pennert, J.M. Thorp, F.M. Zacharias, and F.J. Zacharias, *The efficacy and tolerability of antihypertensive treatment based on atenolol in the prevention of stroke and the regression of left ventricular hypertrophy*. J Hum Hypertens, 1987. **1**(2): p. 87-93.
127. Kirk, C.A. and R. Cove-Smith, *A comparison between atenolol and metoprolol in respect of central nervous system side effects*. Postgrad Med J, 1983. **59 Suppl 3**: p. 161-3.

128. Henningsen, N.C. and I. Mattiasson, *Long-term clinical experience with atenolol--a new selective beta-1-blocker with few side-effects from the central nervous system.* Acta Med Scand, 1979. **205**(1-2): p. 61-6.
129. Rousseau, M.F., F. Chapelle, C. Van Eyll, L. Stoleru, D. Hager, L. Van Nueten, and H. Pouleur, *Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction.* J Card Fail, 1996. **2**(1): p. 15-23.
130. Van Nueten, L., F.R. Taylor, and J.I. Robertson, *Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial.* J Hum Hypertens, 1998. **12**(2): p. 135-40.
131. Choi, Y.J., Y.M. Ah, J. Kong, K.H. Choi, B. Kim, N. Han, Y.M. Yu, J.M. Oh, W.G. Shin, H.Y. Lee, and J.Y. Lee, *Implication of different initial beta blockers on treatment persistence: atenolol vs new-generation beta blocker, a population-based study.* Cardiovasc Ther, 2016. **34**(4): p. 268-75.
132. Bhosale, V.V., S.C. Inamdar, K. V B, B. S R, M. M B, and G. A, *Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension.* Journal of clinical and diagnostic research : JCDR, 2014. **8**(6): p. HC01-HC4.
133. Seki, N., T. Nagao, K. Komori, and H. Suzuki, *Alpha and beta adrenoceptor blocking action of carvedilol in the canine mesenteric artery and vein.* J Pharmacol Exp Ther, 1988. **246**(3): p. 1116-22.
134. Wagle AC, H.L., Wagle SA, *The Beck Depression Inventory had low sensitivity and moderate specificity for detecting depression in patients with Alzheimer's disease.* Evidence Based Mental Health, 2000. **3**(3): p. 87.
135. Torbey, E., N.A. Pachana, and N.N. Dissanayaka, *Depression rating scales in Parkinson's disease: A critical review updating recent literature.* J Affect Disord, 2015. **184**: p. 216-24.
136. Leicht, H. and H.-J. Gertz, *Methoden zur Erfassung von Krankheitseinsicht bei Alzheimerdemenz – eine kritische Übersicht.* Psychiatrische Praxis - PSYCHIAT PRAX, 2009. **36**: p. 58-66.
137. Kørner, A., L. Lauritzen, K. Abelskov, N. Gulmann, A. Marie Brodersen, T. Wedervang-Jensen, and K. Marie Kjeldgaard, *The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study.* Nordic Journal of Psychiatry, 2006. **60**(5): p. 360-364.

138. Whitney, J., *Testing for differences with the nonparametric Mann-Whitney U test*. J Wound Ostomy Continence Nurs, 1997. **24**(1): p. 12.
139. Bortz, J., Schuster, Christof, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010: Springer.
140. Bender, R., S. Lange, and A. Ziegler, *Multiples testen*. DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2007. **132**(S 01): p. e26-e29.
141. Beck-Bornholdt, H.-P. and H.-H. Dubben, *Multiple Signifikanztests und ihre Bedeutung bei der Beurteilung von Resultaten*. Strahlentherapie und Onkologie, 2000. **176**(8): p. 344-349.
142. Perneger, T.V., *What's wrong with Bonferroni adjustments*. BMJ, 1998. **316**(7139): p. 1236-1238.

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Laura Herzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Einfluss einer Pharmakotherapie mit Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten auf Depressivität und Asthenische Konditionen in Patienten des mittleren und höheren Lebensalters (Impact of a therapie with beta-adrenoceptor antagonists on depression symptoms and asthenic conditions in patients of middle and higher age) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe. Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte. Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

LEBENS LAUF

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

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Kreutz, sowie meinem großartigen Betreuer Dr. med. Thomas Riemer für die konsequente, kritische und dabei stets freundliche und anregende fachliche Unterstützung in allen Abschnitten meiner Dissertation.

Den anderen Doktoranden*innen der Arbeitsgruppe GIA Frau Nora Karara, Frau Ulrike Kronberg und Herrn Jakob Mailahn danke ich für die Unterstützung und die hervorragende Zusammenarbeit bei der Datenerhebung, sowie allen weiteren Arbeitsschritten, für ein stets offenes Ohr und eine wunderbare gemeinsam verbrachte Zeit. Im gleichen Sinne dankbar bin ich auch allen Mitarbeitern des Gerontopsychiatrischen Zentrums des St. Hedwig-Krankenhauses für die gute Zusammenarbeit und Hilfsbereitschaft bei der Aktenarbeit und organisatorischen Fragen. Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Bempohl, Dr. Mell und Frau Rosenthal für Ihre ausnehmend freundliche und hilfreiche Unterstützung.

Nicht zuletzt möchte ich meinen wunderbaren Freunden Noémi, Anna und Juliane für ihr geduldiges Zuhören in guten und schlechten Momenten und jedwede kritische Anmerkung danken.

Schließlich und endlich danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern, Jacqueline und Holger Herzer, die mir zu keinem Zeitpunkt die Unterstützung versagten, mich in Schnee und Eis nach Berlin fuhren und ohne die für mich die Erstellung dieser Dissertation nicht einmal denkbar gewesen wäre.