

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

DISSERTATION

**Zusammenhang zwischen Lipoprotein (a) und Kognition –
Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II
(BASE- II)**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Franziska Röhr

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Abstract (Deutsch).....	3
2. Abstract (Englisch).....	4
3. Manteltext.....	5
3.1. Einleitung.....	5
3.2. Methoden.....	6
3.2.1. BASE-II-Teilnahme.....	6
3.2.2. Laborparameter und Co-Variablen.....	8
3.2.3. CERAD-Plus- Testbatterie - die Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen im Alter.....	9
3.2.4. Faktorenanalyse CERAD.....	12
3.3. Ergebnisse.....	13
3.4. Diskussion.....	14
3.5. Literaturverzeichnis.....	23
4. Eidesstattliche Versicherung.....	26
5. Anteilserklärung.....	27
6. Auszug aus der Journal Summary List.....	28
7. Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	29
8. Lebenslauf.....	49
9. Publikationsliste.....	50
10. Danksagung.....	51

1. Abstract (Deutsch)

Hintergrund: Veränderte Lipidmuster in Verbindung mit kardiovaskulären Risikoprofilen stehen im Verdacht zu einem stetigen Verlust kognitiver Leistungsfähigkeit beizutragen. Inwieweit Lipoprotein (a) [Lp(a)] einen Einfluss auf Kognition hat, ist jedoch bisher kaum untersucht, insbesondere nicht in präklinischen Stadien des kognitiven Abbaus.

Methoden: In der aktuellen Studie wurden zur Erfassung der kognitiven Leistung für die im Zuge der Berliner Altersstudie II (BASE-II) erhobenen Querschnittsdaten die "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease"- (CERAD) -Plus-Testbatteriedaten verwendet. Die Ermittlung latenter Faktoren zur gezielten Bestimmung der domänenspezifischen kognitiven Funktion in den Bereichen Gedächtnis, Visuokonstruktion, sprachliche Fähigkeiten und exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit erfolgte durch eine konfirmatorische Faktorenanalyse (CFA). Lp(a) wurde unter Verwendung von immunologischen Trübungstests gemessen. Vollständige Querschnittsdaten von 1.380 BASE-II-Teilnehmern der älteren Probandengruppe (52,2% Frauen, 68 ± 4 Jahre) lagen vor. Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen Lp(a) und kognitiver Leistung wurden Regressionsmodelle für Lipidparameter, *APOE*- Genotypen und weitere Risikofaktoren für kognitiven Abbau adjustiert.

Ergebnisse: In adjustierten Modellen zeigten Männer mit niedrigem Lp(a)-Spiegel eine bessere Leistung in der Kognitionsdomäne exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit ($p=0.027$). Bei Frauen zeigte sich dieser Zusammenhang nicht. Die Resultate waren unabhängig von low-density-lipoprotein (LDL-C) Cholesterin, high-density-lipoprotein (HDL-C) Cholesterin, Triglyceriden und *APOE*- Genotypen.

Diskussion: Es gibt geringfügige Hinweise darauf, dass niedrige Lp(a)-Konzentrationen mit besseren kognitiven Leistungen im Bereich exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei älteren Männern einhergehen. Gründe für den Zusammenhang zwischen Lp(a) und kognitiver Leistungsfähigkeit im Allgemeinen und inwieweit bestimmte Therapien zur Senkung des Lp(a)-Niveaus die kognitive Funktion verbessern oder erhalten können, sind bisher noch nicht ausreichend geklärt. Neuere Therapieansätze zur Lp(a)- Senkung wie beispielsweise Antisense- Oligonukleotide oder PCSK9-Inhibitoren sind daher Gegenstand aktueller Forschungen.

2. Abstract (Englisch)

Background: Altered lipid patterns combined with cardiovascular risk profiles are suspected of promoting a progressive loss of cognitive performance. The extent to which lipoprotein (a) [Lp(a)] can have an influence on cognition has hardly been investigated so far, especially not in the preclinical stages of cognitive decline.

Methods: In the current study, the "Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease" (CERAD) -Plus test battery data was used to assess cognitive performance and to determine latent factors representing domain-specific cognitive function for verbal memory, visual construction, verbal fluency and executive functions and processing speed.

Lp(a) was measured by immunological turbidity tests.

Complete cross-sectional data from 1,380 BASE-II participants aged 60 years and older (52.2% women, 68 ± 4 years) were available. To figure out the relationship between Lp(a) and cognitive performance, regression models were adjusted for lipid parameters, *APOE* genotypes and other risk factors for cognitive decline.

Results: In adjusted regression models, men with low Lp(a) levels showed better performance in the cognitive domain of executive functions and processing speed ($p= 0.027$). These results were independent of adjusting for low-density lipoprotein (LDL-C) cholesterol, high-density lipoprotein (HDL-C) cholesterol, triglycerides, *APOE* genotypes and other risk factors. No significant results were observed in women.

Discussion: In elderly men there is weak evidence for low Lp(a) concentrations being associated with better performance in the cognitive domain executive functions and processing speed. Reasons for the association between Lp(a) and cognitive function in general and to what extent lipid-lowering target drugs can improve or receive cognitive function have not yet been sufficiently clarified. Therefore recent therapeutic approaches for lowering Lp(a) levels, such as antisense oligonucleotides and PCSK9 inhibitors, are subjects of current research.

3. Manteltext

3. 1. Einleitung

Kognitive Einschränkungen gehören zu den häufigsten Beeinträchtigungen im Alter. Nicht nur die betroffene Person und deren Familie wird davon maßgeblich beeinflusst, mit stetig steigender Lebenserwartung wachsen auch die sozio-ökonomischen und medizinischen Anforderungen [1, 2]. Da der Altersdurchschnitt der Menschen in Deutschland sowie weltweit insgesamt steigt [3], ist die Altersforschung ein überaus wichtiger Bereich der Forschung geworden. Während einige Menschen es schaffen gesund und aktiv bis ins hohe Alter zu bleiben, zeichnen sich bei anderen schon früh die Folgen des Alters ab. Diese Heterogenität im Alterungsprozess lässt verschiedenste Mechanismen und Einflussfaktoren vermuten, deren Erforschung auch ein zentrales Ziel der multidisziplinären Berliner Altersstudie II (BASE-II) als Fortführung der Berliner Altersstudie (BASE) ist. Bei BASE wurden zwischen 1990-1993 die Daten von 516 Männern und Frauen aus dem Berliner Westteil im Alter von 70 bis 100+ Jahren erhoben. Wie BASE ist auch BASE-II eine multidisziplinäre und multi-institutionelle Längsschnittstudie, die die verschiedenen Forschungsbereiche von Geriatrie, Innere Medizin, Immunologie, Psychologie, Molekulargenetik, Soziologie und Ökonomie einbezieht. Die vermutlich bedeutsamsten Risikofaktoren für kognitiven Abbau sind Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Übergewicht und Rauchen [4]. Auch zu den Blutfettwerten LDL-C, HDL-C, Cholesterin, *APOE4* und Lp(a) wird ein Zusammenhang gesehen, wobei die Studienlage bzgl. deren Bedeutung hierbei widersprüchlich ist. So fanden Van den Kommer et al. beispielsweise einen Zusammenhang zwischen niedrigen LDL-C-Spiegeln und schlechterer kognitiver Leistung im Allgemeinen, sowie ein schlechteres Abschneiden im Bereich Informationsverarbeitung, aber in Verbindung mit höheren HDL-C-Spiegeln eine bessere Gedächtnisleistung [5]. Ancelin et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen hohem Gesamtcholesterin, LDL-C und niedrigem HDL-C zu kognitiver Beeinträchtigung in den Bereichen psychomotorische Geschwindigkeit, ausführende Fähigkeiten und Wortflüssigkeit bei Männern [6]. Dagegen beschrieben sie bei Frauen im Bereich Psychomotorische Geschwindigkeit eine verringerte Leistung in Verbindung mit hohem HDL-C und im Bereich ausführende Fähigkeiten eine verringerte Leistung in Zusammenhang mit niedrigen LDL-C-Leveln und Triglyceriden [6]. Bezüglich Lp(a) zeigte die Mehrheit der Studien einen Zusammenhang von hohen Lp(a)-Spiegeln und vaskulärer Demenz (VD) [7,8] oder Alzheimer (AD) [9].

Kunutsor et al. beschrieben sogar einen protektiven Effekt hoher Lp(a)-Spiegel hinsichtlich kognitiver Leistungsfähigkeit im Allgemeinen [10], wohingegen andere Autoren überhaupt keinen Zusammenhang zwischen Lp(a) und kognitiver Funktion sahen [11].

Bei der Auswertung unserer Daten stellten wir die Annahme auf, dass hohe Lp(a)- Spiegel durch ein steigendes metabolisches und kardiovaskuläres Risikoprofil bei älteren Männern und Frauen zu einer reduzierten Leistung in den domänenspezifischen Kognitionsbereichen Gedächtnis, Visuokonstruktion, sprachliche Fähigkeiten und exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit führen.

3.2. Methoden

3.2.1. BASE-II-Teilnahme

Für BASE-II wurde eine Kohorte von 1600 älteren Probanden im Alter von 60 bis 80 Jahren und 600 jüngeren Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren aus dem Ballungsraum Berlin, Deutschland rekrutiert [12]. Die Rekrutierung erfolgte über Anzeigen und Aushänge in Lokalzeitungen und öffentlichen Verkehrsmitteln. Dies führte zu etwa 10.000 Bewerbungen, von welchen 2875 durch das Max-Planck-Institut für Bildungsforschung zunächst in die engere Auswahl kamen. Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie galten Übergewicht (>120kg), Rauchen (>10 Zigaretten pro Tag), insulinbedürftiger Diabetes mellitus, Schlaganfall und Herzinfarkt, um zu gewährleisten, dass es sich zu Beginn der Studie um möglichst gesunde Teilnehmer handelte. Basierend auf Alter und Geschlecht erfolgte die Auswahl von 2200 Probanden als Ausgangskohorte für BASE-II [12]. Die Studienteilnahme erfolgte freiwillig und konnte jederzeit eingeschränkt oder beendet werden. Die Auswertung und Speicherung der Daten erfolgte entsprechend der Bestimmungen der Datenschutzgesetze. Der erste Untersuchungszeitraum lag zwischen 2009 und 2014. Finanzielle Förderung erhielt die Studie vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), zusätzlich tragen die beteiligten Forschungseinrichtungen zur Finanzierung bei.

BASE-II unterscheidet sich in drei wesentlichen Aspekten von BASE. Zum einen ist die rekrutierte Probandenanzahl bei BASE-II deutlich größer (n=2200, vs. n=516) und zusätzlich werden jüngere Erwachsene in die Erhebung eingeschlossen. Zum anderen werden in der älteren Gruppe vorrangig relativ junge Senioren betrachtet, da sich der überwiegende Teil der Probanden hier in den frühen 60ern und 70ern befand. Die jüngsten Probanden bei BASE waren dagegen 70 Jahre alt, der Altersdurchschnitt lag bei 85 Jahren. Ein weiteres charakteristisches

Element von BASE-II ist unter anderem die Einbeziehung von detaillierten genetischen Analysen, immunologischen Biomarkern, physischer Gesundheit, kognitiver Funktionen und eigener Erwartungen an das Älterwerden und das soziale Umfeld [13]. Gleichzeitig sind aber eine Vielzahl von kognitiven und medizinischen Messungen identisch, sodass Vergleiche zwischen beiden Gruppen gezogen werden und mögliche Kohorteneffekte beim Älterwerden festgestellt werden können. Die Teiluntersuchung GendAge ist mit der aktuell stattfindenden zweiten medizinischen Datenerhebung von BASE-II verknüpft und soll helfen geschlechtsspezifische Einflüsse bzgl. Krankheitsentstehung und zugrundeliegenden Mechanismen aufzudecken und besser zu verstehen.

Die Untersuchung bei BASE-II bestand aus den Stationen "körperliche Gesundheit", "Lernen und Entwicklung" und "Leben in Deutschland" [13]. Die medizinischen Untersuchungen fanden in der Regel an zwei Tagen im Abstand von einer Woche statt, die Abläufe sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefasst:

Tabelle 1: Ablauf des ersten Untersuchungstages bei BASE-II

Ablauf	Inhalt
Aufklärungsgespräch	Allgemeine Studieninformationen
Neuropsychologische Testung	Dem Tect, MMSE, CES-D, GDS, erweitertes Assessment, Uhr-Ergänzungstest
Krankengeschichte	Befragung nach aktuellen Beschwerden und Erkrankungen nach Organsystemen geordnet
Anamnese bzgl. Alkohol-, Drogen- und Nikotinabusus	Erfragung von Menge und Häufigkeit
Familienanamnese	Stammbaum, Erkrankungen bzw. Todesursache der nächsten Angehörigen
Therapien	Medikamentenanamnese, Operationen, Impfungen, Hilfsmittelversorgung
Arztkontakte	Arztkontakte, Krankenhausaufenthalte, Versicherungsstatus, sozialrechtliche Fragestellungen
Geriatrische Assessments	Barthel-Index, IADL nach Lawton/Brody, Tinetti-Test, Timed Up & Go, 4-Meter Gehstest,

	MNA
Körperliche Untersuchung	umfassende internistische und neurologische Untersuchung inkl. Blutdruckmessungen und Pulswellenanalyse
Fragebögen	RAPA, SF-36, soziale Situation, 5-Tage Ernährungsprotokoll, Sexualfragebogen

MMSE: Mini-Mental-State-Examination; GDS: Geriatric Depression Scale; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; Dem Tect: Demenz Detection; RAPA: Fragebogen zur körperlichen Aktivität; SF-36: Gesundheitsfragebogen; MNA: Mini Nutritional Assessment; Timed Up & Go-Test: Mobilitätstest; IADL: Instrumentelle Aktivität des täglichen Lebens; Barthel-Index: Assessmentinstrument zur Bestimmung der Selbstständigkeit im täglichen Leben

Tabelle 2: Ablauf des 2. Untersuchungstages bei der Berliner Altersstudie II

Themenschwerpunkt	Medizinisch-technische Untersuchungen
Muskuloskeletales System	Greifkraftmessung, Feinmotorik, Bewegungsapparat
Anthropometrische Messungen	Calipermessungen, Körperumfangbestimmung, Digitometrie, Fotografie
Pulmonales System	Spirometrie, Pulsoxymetrie
Kardiovaskuläres System	Ruhe- und Langzeitelektrokardiogramm (2 Stunden), oraler Glukosetoleranztest, Orthostasetest
Körperanalyse	DXA-Messung, BIA
Labordiagnostik	Blutentnahme 8 Uhr und 10 Uhr, Urinprobe
Sonstiges	subjektive Selbsteinschätzung, subjektiver Gesundheitszustand, Hörfähigkeit des Teilnehmers, Schlafempfinden, körperliche Aktivität

DXA: Dual energy X-ray Absorptiometry; BIA: Bioelektrische Impedanzmessung; Spirometrie: kleine Lungenfunktion; Calipermessung: Körperfettbestimmung; Digitometrie: Messung der Fingerlänge

3.2.2. Laborparameter und Co-Variablen

Eine Blutentnahme erfolgte nach einer Nüchternzeit von mindestens 8 Stunden. Die Bestimmung der Plasmakonzentration von Lp(a) erfolgte mithilfe eines enzymgebundenen Immunosorbens-Assays. Die übrigen Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C und Triglyceride) wurden photometrisch mit dem Analysegerät von Roche erfasst. Der HbA1c-Wert wurde per Hochleistungschromatographie (Variante II Turbo HbA1c Kit-2.0, Bio-Rad) bestimmt.

TSH (Schilddrüsen-stimulierendes Hormon), Vitamin B12, Folsäure und CRP wurden mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassays gemessen. Magnesium wurde photometrisch mit Hilfe eines Xylidylblau-Komplexes gemessen. Natrium und Kalium wurden mittels Spannungsmessung an einer ionenselektiven Elektrode bestimmt. Die Homocystein- Messung erfolgte photometrisch. Die *APOE*-Genotypisierung wurde für zwei Polymorphismen durchgeführt, welche den Epsilon 2/3/4 Haplotyp definieren. Entweder erfolgte die Bestimmung durch direkte Sequenzierung (durchgeführt bei LGC Genomics, Berlin, Deutschland) oder durch gezielte Genotypisierung mittels TaqMan-Assays (ThermoFisher Scientific, Foster City, USA) auf einem QuantStudio-12K-Flex-System im 384-Well-Format.

Der aktuelle Raucherstatus und die Häufigkeit des Konsums von Alkohol wurden mit standardisierten Fragebögen erhoben. Zur Bestimmung der körperlichen Aktivität wurde der RAPA-Fragebogen (Rapid Assessment of Physical Activity) verwendet [14]. Um Depressionen zu erfassen wurde die geriatrische Depressionsskala (GDS) [15] angewendet.

Frühere oder aktuell bestehende Erkrankungen wurden durch die Anamnese, klinische Untersuchungen und Labortests erfasst. Ein weitgehend auf dem Charlson-Index basierender Morbiditätsindex wurde als gewichtete Summe von mittelschweren bis schweren Erkrankungen berechnet. Eingeschlossen waren hier Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz), Krebs (z.B. Lymphom) und Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) [16].

3.2.3. CERAD-Plus- Testbatterie - die Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen im Alter

Das „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease“ (CERAD) stellte im Jahr 1989 eine englischsprachige Testbatterie aus mehreren Einzeltests zu Funktionsbereichen vor, in denen bei Vorliegen einer demenziellen Erkrankung häufig Einschränkungen beobachtet werden können [17]. In viele Sprachen übersetzt, wurde das Ziel verfolgt ein einheitliches Diagnostikverfahren zur Erkennung kognitiver Beeinträchtigungen zu etablieren. Dies sollte den Vergleich von Studienergebnissen zur Epidemiologie von Demenz ermöglichen. Eine deutschsprachige Version wurde von Aebi [18] an 1100 gesunden Proband*innen im Alter zwischen 49 und 92 Jahren validiert und wird von der Memory Clinic des Universitätsspitals Basel bereitgestellt.

Bei Vorhandensein einer Demenz können Defizite in den Bereichen Orientierung, Sprache, konstruktive Praxis, Gedächtnis und Aufmerksamkeit beobachtet werden.

Eine ursprüngliche Testbatterie wurde um drei Tests auf insgesamt elf Untertests zur CERAD-Plus Batterie erweitert. Zur Bewertung der kognitiven Funktion stehen zudem alters-,

geschlechts- und bildungskorrigierte Normwerte zur Verfügung. Ein Überblick über die einzelnen Untertests ist im CERAD-Plus-Manual der Memory Clinic Basel [19] zu finden und in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: Untertests der CERAD-Plus-Testbatterie [19]

Untertest	Beschreibung
Semantische Wortflüssigkeit (Tiere)	Eine Minute lang so viele Tiere wie möglich aufzählen; gewertet wird die Anzahl genannter, verschiedener Tiere
Modifizierter Boston Naming Test	Benennung von 15 Objekten, die als Strichzeichnungen präsentiert werden
Mini Mental Status Test	Screeninginstrument zur Erfassung des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus
Wortliste lernen	Freier Abruf von 10 zuvor präsentierten Wörtern, die nacheinander gezeigt und der Person laut vorgelesen wurden; insgesamt drei Durchgänge, in denen die Wörter in einer anderen Reihenfolge dargeboten werden; gewertet wird die Anzahl richtig abgerufener Wörter (max. 30 Punkte)
Konstruktive Praxis	Abzeichnen von vier gezeichneten Figuren (Kreis, Rhombus, 2 sich überschneidende Rechtecke, Würfel); Bewertung nach vorgegebenen Auswertungskriterien (max. 11 Punkte)
Wortliste abrufen	nach einem Verzögerungsintervall (Bearbeitung der Aufgabe Konstruktive Praxis) erneuter freier Abruf der 10 Wörter aus Wortliste lernen
Wortliste wieder erkennen	Präsentation von 20 Wörtern (zehn Wörter der Wortliste lernen); bewertet wird die richtige Einteilung (zuvor präsentiert vs. zuvor nicht präsentiert) (max. 20 Punkte)
Konstruktive Praxis abrufen	nach einem Verzögerungsintervall (Bearbeitung der Aufgabe Wortliste wiedererkennen) sollen die vier Figuren aus Konstruktive Praxis frei abgerufen und gezeichnet werden; Bewertung wie bei Konstruktive

Praxis (max. 11 Punkte)

Trail Making Test A (TMT-A)	Zahlen von 1 bis 25, die zufällig auf einer DIN A4 Seite angeordnet sind, in aufsteigender Reihenfolge so schnell wie möglich verbinden; Fehler werden vom Versuchsleiter bemerkt und müssen während der Bearbeitungszeit korrigiert werden; bewertet wird die Zeit (in Sekunden)
Trail Making Test B (TMT-B)	Auf einer DIN A4 Seite zufällig angeordnete Zahlen (1 bis 13) und Buchstaben (A bis L)
Phonematische Wortflüssigkeit (S-Wörter)	Eine Minute lang so viele Wörter wie möglich aufzählen, die mit dem Buchstaben s beginnen (ohne Eigennamen); gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Wörter

Für die aus den elf Untertests ermittelten Werte stehen folgende vier weitere Parameter zur Verfügung:

- Wortliste Intrusionen: Anzahl der fälschlicherweise genannten Wörter in den Durchgängen Wortliste Lernen und Wortliste Abrufen
- Wortliste Savings: Wert für die Behaltensleistung (in %), der aus dem Quotienten des Summenwertes Wortliste Abrufen und des Summenwertes Wortliste Lernen im 3. Durchgang ermittelt wird
- Konstruktive Praxis Savings: Wert für die nonverbale Behaltensleistung (in %), der aus dem Quotienten des Summenwertes Konstruktive Praxis Abrufen und des Summenwertes Konstruktive Praxis ermittelt wird
- Trail B/A: Quotient aus den Ergebnissen der Untertests Trail Making Test A und Trail Making Test B

Insgesamt stehen somit 15 Parameter zur Beurteilung der kognitiven Funktionen zur Verfügung, die nach Angaben der CERAD-Plus-Autor*innen folgenden kognitiven Bereichen zugeordnet werden können (Tabelle 4):

Tabelle 4: kognitive Bereiche der CERAD-Plus- Testbatterie [18]

Untertest	kognitiver Bereich
Semantische Wortflüssigkeit (Tiere)	Verbale Produktionsfähigkeit, exekutive Funktionen, kognitive Flexibilität, semantisches Gedächtnis
Modifizierter Boston Naming Test	Visuelle Wahrnehmung, Wortfindung und –benennung
Mini Mental Status Test (MMST)	Allgemeines kognitives Funktionsniveau; Orientierung, Konzentrationsfähigkeit, Merkfähigkeit, Sprache
Wortliste lernen	Verbales Gedächtnis: Erlernen von neuen, nicht assoziierbaren Informationen
Konstruktive Praxis	Visuokonstruktive Fähigkeiten
Wortliste abrufen	Verbales Gedächtnis: verzögerte verbale Merkfähigkeit, freie Reproduktion
Wortliste Intrusionen	Verbale Merkfähigkeit
Wortliste Savings	Verbale Merkfähigkeit
Wortliste wieder erkennen	Verbales Gedächtnis: verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition, Speicher- vs. Abrufdefizite
Konstruktive Praxis abrufen	Figurales Gedächtnis
Konstruktive Praxis Savings	Nonverbale Merkfähigkeit
Trail Making Test A	Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit
Trail Making Test B	Arbeitsgedächtnis, exekutive Funktionen, Verarbeitungsgeschwindigkeit
Quotient TMT-A/TMT-B	Kognitive Flexibilität, exekutive Funktionen
Phonematische Wortflüssigkeit (S-Wörter)	Verbale Produktionsfähigkeit, exekutive Funktionen, kognitive Flexibilität

3.2.4. Faktorenanalyse CERAD

Die Faktorenanalysen basieren auf den alters-, bildungs-, und geschlechtskorrigierten z-Werten folgender elf Testparameter: Semantische Wortflüssigkeit – Tiere, Boston Naming Test, Wortliste Lernen, Wortliste Abrufen, Wortliste Intrusionen, Wortliste Wiedererkennen, Konstruktive Praxis (Figuren Zeichnen), Konstruktive Praxis Abrufen (Figuren Abrufen), Phonematische Flüssigkeit (S-Wörter), Trail Making Test A, Trail Making Test B.

Mögliche Faktorenstrukturen wurden anhand von explorativen Faktorenanalysen (EFA) mit MPlus Version 7 von Muthén und Muthén [20] untersucht. Im nächsten Schritt wurden verschiedene plausible Faktormodelle abgeleitet. Dies ergab ein allgemeines Faktormodel mit der Beladung aller CERAD-Untertests, ein Zwei-Faktoren-Modell mit der Unterteilung der Untertests in einen amnestischen (Wortliste lernen, Wortliste abrufen, Wortliste wieder erkennen und konstruktive Praxis abrufen) und nicht-amnestischen Bereich (semantische Wortflüssigkeit, phonematische Wortflüssigkeit, Trail Making Test A & B), ein Drei-Faktoren-Modell (verbales Gedächtnis, Visuokonstruktion, exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit) basierend auf den Ergebnissen von Morris et al. [17] und einem Vier-Faktoren-Modell (Gedächtnis, Visuokonstruktion, sprachliche Fähigkeiten und exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit). Diese Modelle wurden mithilfe von konfirmatorischen Faktorenanalysen (CFA) überprüft. So konnte berücksichtigt werden, dass einzelnen Untertests verschiedene kognitive Fähigkeiten zugrunde liegen bzw. ein Untertest durch mehrere übergeordnete Faktoren abgebildet werden kann [17, 21].

3.3. Ergebnisse

Vollständige Querschnittsdaten lagen von insgesamt 1380 Probanden der älteren Probandengruppe (Durchschnittsalter 68 ± 4 Jahre, 52,2% Frauen) vor. Bezüglich der Lipidparameter zeigten Männer niedrigere Konzentrationen von HDL-C, LDL-C und Lp(a), aber höhere Triglyceridspiegel als Frauen. *APOE*-Genotypen waren unabhängig vom Geschlecht gleich verteilt.

Einige Parameter wie z.B. Vitamine oder Elektrolytwerte können bei Erhöhung oder Erniedrigung die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen oder verfälschen. Männer zeigten niedrigere Vitamin B12- und Folsäurespiegel als Frauen, dagegen aber höhere Homocystein-Spiegel, höhere HbA1c-Werte und einen höheren BMI. Zusätzlich rauchten Männer häufiger, gaben häufigeren Alkoholkonsum an und waren weniger körperlich aktiv als Frauen.

Hinsichtlich Elektrolyt-Leveln und TSH-Konzentrationen gab es keine wesentlichen geschlechtsspezifischen Unterschiede, Frauen zeigten jedoch höhere CRP-Spiegel als Männer [22, Tabelle 2].

Bezüglich der Leistungsfähigkeit in den spezifischen kognitiven Domänen schnitten Frauen insgesamt im Bereich Gedächtnis, und sprachliche Fähigkeiten besser ab, wohingegen Männer im Bereich exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit und Visuokonstruktion bessere Ergebnisse erzielten.

In den Regressionsmodellen wurde Lp(a) in Quintile eingeteilt, sodass niedrige Lp(a)-Konzentrationen (Lp(a) Quintile 1) als unabhängige Variable verwendet wurden. Die Modelle wurden nachfolgend für eine immer höhere Anzahl von Risikofaktoren (Alter, Gewicht, Größe, HbA1c, *APOE*- Genotyp, Alkoholkonsum, Raucherstatus, körperliche Inaktivität, GDS, TSH, Homocystein, CRP, Vitamin B12, Magnesium, Kalium, Natrium, Folsäure, Morbiditätsindex) adjustiert. Bezüglich des Zusammenhangs von Lp(a) zu den beschriebenen vier Faktor-Domänen wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Lp(a)-Spiegeln und dem Bereich exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Männern deutlich (beta: -0.217; SE: 0.098; p= 0.027, R²= 0.050). Bei Frauen zeigte sich diese Assoziation nicht [vgl. 22, Modell 3, Tabelle 3].

Nach Anwendung der Bonferroni- Korrektur für multiples Testen war dieser Zusammenhang statistisch nicht mehr signifikant.

Die jeweilige Adjustierung des Modells mit HDL-C, LDL-C und Triglyceride hat die Ergebnisse nicht verändert. Desweiteren wurde das höchst adjustierte Modell mit Lp(a) und den 3 weiteren Kognitionsdomänen Gedächtnis, Visuokonstruktion und sprachliche Fähigkeiten zur Überprüfung möglicher weiterer Zusammenhänge Neuberechnet. Dies hat keine signifikanten Ergebnisse erbracht [vgl. 22, Zusatztabelle 3].

Auch die Berücksichtigung von *APOE4* als wichtiger Risikofaktor zur Alzheimer-Entwicklung hat die Ergebnisse nicht verändert [vgl. 22, Zusatztabelle 4].

3.4. Diskussion

In der aktuellen Auswertung von BASE-II mit 1.380 älteren Teilnehmern wurde mit geringer Signifikanz eine bessere kognitive Leistung in der Domäne exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Männern in Verbindung mit niedrigen Lp(a)-Plasmakonzentrationen gezeigt. Dieser Zusammenhang wurde bei Frauen nicht gefunden. Das Ergebnis zeigte sich unabhängig von anderen Lipidparametern, *APOE*-Genotypen und Co-Faktoren. Darüber hinaus gab es keine Assoziation zwischen LDL-C, HDL-C und Triglyceriden zur kognitiven Leistung.

Dies ist eine der ersten Studien, die auf Grundlage eines Vier-Faktor- Modells unter Verwendung von CERAD-Plus-basierten Tests Zusammenhänge zwischen spezifischen Kognitionsdomänen und Lp(a) in einer überwiegend gesunden, großen Stichprobe älterer Erwachsener untersuchte. Obwohl nach der Bonferroni-Korrektur für multiples Testen die Ergebnisse nicht mehr signifikant waren, deuten unsere Analysen auf einen möglichen

geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen Lp(a) und dem Bereich exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit hin.

Die kognitiven Funktionen und ihre Erhaltung zählen nicht ohne Grund zu den am häufigsten untersuchten Bereichen der Altersforschung. Der Erhalt der kognitiven Leistung ist sicherlich eines der zentralen Kriterien für ein erfolgreiches Altern.

Kognitive Veränderungen können sich jedoch auch bzgl. des Zeitpunktes ihres Auftretens unterscheiden. So beginnen einige altersgemäße kognitive Veränderungen im frühen Erwachsenenalter [23]. Andere longitudinale Studien haben gezeigt, dass einige kognitive Fähigkeiten, wie z.B. episodisches Gedächtnis bis zum Alter von ca. 60 Jahren relativ stabil bleiben [24]. Altersabhängige Veränderungen in Struktur und Leistung des Gehirns sind nicht immer gleich, so kann sowohl der Grad der kognitiven Beeinträchtigung als auch die betroffene kognitive Domäne variieren und verschiedenen Pathomechanismen unterliegen [25-28].

Einheitliche Diagnosekriterien und Testverfahren gibt es bisher leider nicht, beim Frühstadium eines kognitiven Abbaus wird meist von "milder kognitiver Beeinträchtigung" (MCI, mild cognitive impairment) gesprochen.

MCI beschreibt verallgemeinernd ein Übergangsstadium zu einer dementiellen Erkrankung, wobei die kognitive Beeinträchtigung entweder gleichbleibend sein oder fortschreiten kann. Die Schwierigkeit besteht in der Uneinigkeit über die genaue Definition einer MCI, internationale Diagnosekriterien fehlen. Nach Petersen [29], bezeichnet die MCI ein Störungsbild, bei dem die Betroffenen subjektiv und/oder im Fremdbereich wahrgenommene Gedächtnisprobleme beklagen. Grundlegende Fähigkeiten zur Bewältigung des täglichen Lebens sind jedoch intakt und die Ausführung komplexer instrumenteller Aktivitäten funktioniert weitgehend. Eine Demenz darf zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vorliegen.

Hinsichtlich der Symptomatik und des klinischen Bildes kann in einen amnestischen/ nicht-amnestischen und single-/ multiple- Domain- Subtyp unterschieden werden [29]. "Amnestisch" bedeutet hier das Vorhandensein, "nicht-amnestisch" das Fehlen von Gedächtnisstörungen. Beim "multi-domain-subtyp" sind Veränderungen in mehreren kognitiven Bereichen zu finden, beim "single-domain-subtyp" dagegen ausschließlich Gedächtnisstörungen.

Nicht alle Patienten mit einer MCI entwickeln zwangsläufig eine Demenz, die kognitiven Defizite können auch auf einem stabilen Niveau verbleiben. Daher stellt sich die Frage nach einer Kontrolle und einer möglichst frühzeitigen Erkennung dieses Prozesses.

Studienergebnisse deuten insbesondere in Bezug auf das Demenzrisiko bei Patienten mit erhöhten Cholesterinkonzentrationen im mittleren Lebensalter auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen kognitiven Abbau hin [Überblick in [30]. Die Rolle von Lp(a)

bezüglich kognitiver Leistungsfähigkeit und Entwicklung einer Demenz wurden bisher jedoch nicht ausreichend geklärt.

Es scheint aber plausibel, dass eine regelmäßige Kontrolle und Verringerung der kardiovaskulären Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit kognitiven Abbaus verringert [31]. Erhöhte Lp(a)-Werte steigern hierbei das atherothrombotische Risiko aufgrund verschiedener Mechanismen wie beeinträchtigte Fibrinolyse, erhöhte Cholesterinablagerung in den Arterienwänden und Stimulation entzündlicher Prozesse in den Gefäßwänden [32]. Hier lässt sich eine Verknüpfung zwischen Lp(a) und einer möglichen Einschränkung der kognitiven Leistung herstellen.

Darüber hinaus gelten Schlaganfälle als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz [33], zusätzlich ist ein erhöhter Lp(a)- Spiegel ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls [34].

Veränderungen in den kleinen Gefäßen, die durch erhöhte Lp(a) -Spiegel gefördert werden, könnten für mikrostrukturelle Veränderungen verantwortlich sein, die zu Schäden im Gehirn und daraus resultierend zu einer reduzierten kognitiven Funktion führen. Es erscheint plausibel, dass diese Effekte zunächst subklinisch sind und erst im Krankheitsverlauf klinisch relevant werden. Die aktuellen Ergebnisse könnten auf ein präklinisches bzw. prodromales Stadium eines vaskulär bedingten kognitiven Abbaus bei Männern hindeuten. Eine Besonderheit der aktuellen Studie ist die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen einzelnen kognitiven Domänen und Lp(a). Im Gegensatz zur vorliegenden Untersuchung konzentrierte sich die Mehrzahl der früheren Studien auf Zusammenhänge zwischen Lipidprofilen mit fortgeschrittenem kognitivem Abbau (Patienten mit vaskulärer Demenz (VD) und Alzheimer-Krankheit (AD) und unterschied nicht in spezifische kognitive Funktionsbereiche. In Bezug auf erhöhte Lp(a)-Konzentrationen fand die Mehrheit dieser Studien einen Zusammenhang zu VD [7, 8] oder AD [9] zusätzlich ein durch Lp(a) begünstigtes verstärktes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, Ischämie und Entzündungen als mögliche Ursache für zerebrovaskuläre Erkrankungen und kognitiven Abbau. Solfrizzi et al. [9] entdeckten ein erhöhtes Risiko für AD bei Patienten unter 72 Jahren und hohen Lp(a) -Werten, im Gegensatz zu älteren Menschen, die ebenfalls erhöhte Lp(a) -Werte hatten. Gründe für einen altersabhängigen Zusammenhang und die zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen, durch die erhöhte Lp(a)-Konzentrationen zu Kognitionsverlusten führen, sind derzeit unklar. Es stellt sich jedoch die Frage, ob hohe Lp(a)-Werte, insbesondere im mittleren oder frühen Alter, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von AD im Alter darstellen und natürlich, ob diese Vermutung für kognitiven Abbau im Allgemeinen gilt.

Iwamoto et al. deuten die Möglichkeit eines widersprüchlichen Effekts von hohen Lp(a) - Konzentrationen, nämlich ein erhöhtes VD-Risiko, aber ein geringeres Auftreten von AD an [7]. Im Gegensatz dazu führen Kunutsor et al. sogar einen möglichen protektiven Effekt von Lp(a) auf kognitive Funktionen im Allgemeinen [10] an, während andere Autoren gar keinen Effekt von Lp(a) auf Kognition nachweisen konnten [11].

Über die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse früherer Studien bezogen auf Lp(a) und kognitive Funktionen gibt die folgende Tabelle 5 [angepasst nach 22., Zusatztabelle 5] einen Überblick:

Tabelle 5: Zusammenhang erhöhter Lp(a)-Konzentrationen auf Kognition - eine widersprüchliche Studienlage

Kohorte	Title	Studiengröße	Alter (Jahre)	Erfassung kognitiver Leistung	Ergebniss	Literatur
Italian longitudinal Study on Aging (ILSA), Italien	Lipoprotein (a) and cognitive performances in an elderly white population	N=435	65-84	- MMST - Babcock Short Story - Matrix Test	Kein Einfluss	[11]
Asiatische (Japanische) Kohorte	Dual inverse effects of lipoprotein(a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease	N=346	65-96	- MMST - NINCDS-ADRSA - NINDS-AIREN - CT	- protektiv bzgl. AD - gesteigertes Risiko für VD	[7]
Asiatische (Japanische) Kohorte	Lipoprotein(a) phenotypes in patients with vascular dementia	N=108	VD:66 ± 12.6 AD:67.1 ± 13.5 gesund: 65.5 ± 13.3	- DSM-IV - NINCDS-ADRSA	- gesteigertes Risiko für VD	[8]
Kuopio Ischemic Heart Disease study (KIHD), Finnland	Is lipoprotein (a) protective of dementia?	N=2,532	42-61	- MMST - Geriatric Mental State	- protektiver Effekt bzgl. Demenz im Allgemeinen bei Männern mittleren Alters (wurde nur bei Männern untersucht)	[10]
Kaukasische (Italienische) Kohorte	Lipoprotein(a),apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease	N=124	mit AD: 71.36 (9.55) ohne AD: 67.67 (10.66)	-NINCDS-ADRSA	- Altersabhängigkeit: gesteigertes Risiko für AD ≤ 72 Jahre, aber protektiver Effekt bzgl. AD ≥ 72 Jahre	[9]

VD = vaskuläre Demenz, AD = Alzheimer (Alzheimer's disease), MMST = Mini Mental State Test, Babcock Short Story = Babcock Short Story Recall Test, Matrix Test = Visual Search Matrix Test, NINCDS-ADRSA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINDS-AIREN = National Institute of Neurologic Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences, DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Geriatric Mental State

Fundierte Erklärungen für diese widersprüchlichen Ergebnisse gibt es weiterhin nicht.

Das Gehirn ist das lipidreichste Organ [35] und Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil für die intakte Funktion der Neuronen. Durch eine intakte Blut-Hirnschranke findet jedoch im Normalfall kein Austausch zwischen Blut-Lipiden und den Lipoproteinen des Gehirns statt [36]. Es scheint, als ob nur kleinere HDL-C-Partikel die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, für den Stoffwechsel wichtige und im Gehirn vorhandene Lipoproteine müssen offenbar auch im Gehirn synthetisiert werden [28], wobei der Lipidmetabolismus strengen Regelkreisen unterworfen ist [28].

Dennoch wurde neben den schon beschriebenen Verbindungen zu VD und AD auch eine Verbindung zwischen Blut-Lipiden und anderen neuronalen Erkrankungen aufgezeigt [35, 37, 38]. So entsteht beispielsweise durch einen Enzymdefekt im Cholesterinstoffwechsel das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom [aufgegriffen in [35]], durch einen Defekt im Cholesterin-Gleichgewicht im Gehirn die Niemann-Pick- Typ C Krankheit [aufgegriffen in [37]] und niedrige HDL-C-Konzentrationen scheinen eine Verbindung zu Multipler Sklerose aufzuweisen [aufgegriffen in [38]].

Bezogen auf die Kognitionsdomäne exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit gibt es zwei mögliche Theorien für die Verschlechterung der Verarbeitungsgeschwindigkeit im Alter, zum einen die sogenannte "Verarbeitungsgeschwindigkeitstheorie" [25], zum anderen die "Präfrontale Ausführungstheorie" [26]. Einerseits kann demnach der diffuse Funktionsverlust der weißen Substanz zu einer Verlangsamung der Verarbeitungsgeschwindigkeit führen, andererseits können Veränderungen im präfrontalen Kortex, welcher auch mit den exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht wird, für eine schlechtere Leistung in diesem kognitiven Bereich verantwortlich sein. Beide Theorien wurden durch bildgebende Studien gestützt [27]. Ein pathophysiologischer Mechanismus, durch den Lp(a) den kognitiven Funktionsbereich exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit beeinflusst, kann durch die aktuelle Studie nicht geklärt werden, ein Zusammenhang zwischen Läsionen der weißen Substanz und Arteriosklerose wurde jedoch von anderen Autoren schon beschrieben [39].

Wie schon verdeutlicht ist es bekannt, dass Defekte im Cholesterinstoffwechsel zu neuronalen Störungen im Gehirn führen können [35,37,38]. Unklar bleibt jedoch, ob speziell Lp(a) eine Rolle im Cholesterinmetabolismus des Gehirns spielt und überhaupt im Gehirn vorkommt. Derzeit ist nicht bekannt, ob Lp(a) durch die Blut-Hirn-Schranke transportiert werden kann, was einen direkten Einfluss von erhöhten Lp(a) –Konzentrationen auf die kognitiven Leistungen ermöglichen würde. Analog zu unseren Ergebnissen wurden bei vaskulärer MCI im Vergleich zu Patienten mit nicht-vaskulärer MCI bereits Beeinträchtigungen im Bereich exekutive Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit festgestellt [28].

Basierend auf Daten der Berliner Altersstudie II konnte gezeigt werden, dass kognitive Funktionen mit erhöhten Entzündungsparametern im Blut assoziiert sind [40]. Die proinflammatorischen Effekte von Lp(a) sind bekannt [41] und könnten einen möglichen Mechanismus darstellen, der Veränderungen exekutiver Funktionen und Verarbeitungsgeschwindigkeit erklären könnte. Derzeit gibt es keine vergleichbaren Studien, die den Zusammenhang von Lp(a) mit kognitiven Funktionen so umfassend betrachten, wie es in der aktuellen Studie der Fall ist. Die Studie von Ancelin et al. bezog ebenso vier Kognitionsdomänen mit ein: "visuelles Gedächtnis", "verbale Flussgeschwindigkeit", "psychomotorische Geschwindigkeit" und "exekutive Funktionen" [6] und zeigte, dass eine schlechtere kognitive Leistung bei Männern und Frauen mit einem hypercholesterlämischen Muster im Allgemeinen zusammenhängt. Diese Studie berücksichtigte jedoch Lp(a) nicht.

Die Früherkennung und Behandlung spezifischer Risikoprofile sind ein vielversprechender Ansatz um kognitivem Abbau und Demenz vorzubeugen [2]. Neben genetischen Faktoren gehören Bluthochdruck, Diabetes Mellitus, Übergewicht und Rauchen zu den bedeutsamsten Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung [2].

Aus den Ergebnissen der aktuellen Analyse ergibt sich auch die Frage inwieweit eine Modulation der Lipidkonzentrationen - im Speziellen der Lp(a)-Konzentrationen - im Blut genutzt werden kann um einer kognitiven Beeinträchtigung vorzubeugen.

Auch wenn diese keinen direkten senkenden Einfluss auf Lp(a) haben, kann jedoch der Einsatz lipidsenkender Arzneimittel wie Statine durch pleiotrope Effekte wie z.B. die Beeinflussung der glatten Muskelfunktion, Makrophagen und Blutplättchen atherotrombotische Ereignisse verhindern, sowie durch neuroprotektive Effekte, die Verringerung von Entzündungsreaktionen, wie z.B. C-reaktive Protein- und Cytokin-Antworten [42,43] einen möglichen protektiven Effekt auf kognitive Funktionen haben. Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase kompetitiv, welche an der Cholesterinbildung durch die Überführung von HMG-CoA in Mevalonsäure beteiligt ist. Diese Reaktion wird in den Hepatozyten durch die HMG-CoA-Reduktase katalysiert. Durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase werden von den Hepatozyten vermehrt LDL-C- Rezeptoren exprimiert, sodass mehr LDL-C aus dem Plasma aufgenommen wird. So können LDL-C und Triglyceride im Blut gesenkt werden [42].

Bei neueren Lipidsenkungsansätzen wie PCSK9-Hemmung (Protein Convertase Subtilisin / Kexin Typ 9) oder Antisense-Oligonukleotiden, die die Produktion von Lp(a) in der Leber blockieren, könnte die Reduktion von Lp(a) zu einer besseren kognitiven Funktion führen [44-46]. PCSK9 ist ein Enzym, welches durch den Abbau von LDL-C-Rezeptoren auf den Hepatozyten die zelluläre Aufnahme von LDL-C verringert, was wiederum den Anstieg von LDL-C im Plasma bewirkt.

Durch die medikamentöse Hemmung von PCSK9 durch monoklonale Antikörper kann daher der LDL-Cholesterinspiegel um 50-60% gesenkt werden [47].

Bezüglich PCSK9 wurden zusätzlich genetische Variationen gefunden, so gibt es Menschen mit erhöhter PCSK9-Funktion ("gain of function") und Menschen mit erniedrigter PCSK9-Funktion ("loss of function"). "Gain of function"-Mutationen führen zu einer erhöhten PCSK9-Expression. Durch den dadurch bedingten verstärkten Abbau von LDL-C-Rezeptorkomplexen, verbleiben mehr LDL-C-Partikel im Plasma, was zu einer genetisch bedingten Hypercholesterinämie führt. Im Gegensatz dazu werden bei "loss of function"-Mutationen weniger LDL-C-Rezeptoren abgebaut, was zu einer größeren Aufnahme von LDL-C aus dem Plasma führt und letztlich in geringeren LDL-C- und Gesamtcholesterinspiegeln resultiert.

Einige Studien konzentrierten sich kürzlich insbesondere auch auf den möglichen kognitiven Funktionsverlust aufgrund des Einsatzes von PCSK9-Inhibitoren, da niedrige LDL-C-Spiegel den kognitiven Abbau auch fördern könnten. Lipide sind unter anderem wichtig für die Synapsenbildung und neuronale Membran-Integrität, so klingt es plausibel, dass zu niedrige Lipidwerte einen negativen Einfluss auf kognitive Funktionen haben könnten. Bisher konnte in diesen Studien jedoch kein Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit festgestellt werden [47, 48], Langzeiteffekte sind jedoch noch unklar.

Antisense-Oligonukleotide bewirken in der Leber eine reduzierte Bildung von Apolipoprotein B und interessanterweise wie bei den PCSK9-Inhibitoren auch eine Senkung von Lp(a). Der zugrundeliegende Mechanismus des Lp(a) - Abfalls ist bei beiden Medikamentengruppen bisher noch unbekannt [46, 49].

Die aktuelle Analyse unterliegt neben vielen Stärken, wie z.B. die umfassende Tiefe und Bandbreite der erhobenen Daten, auch einigen Einschränkungen. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit früheren Studienergebnissen ist insofern begrenzt, dass es aktuell noch kein international einheitliches Testverfahren zur Erhebung und Auswertung von Kognitionsdaten gibt.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien haben wir außerdem Unterschiede in Frühstadien des kognitiven Abbaus untersucht, insbesondere im Hinblick auf Lp(a). Die Datenlage ähnlicher Studien ist bisher nur spärlich, weshalb die Vergleichsmöglichkeiten der Ergebnisse begrenzt ist. Da zusätzlich bislang lediglich Querschnittsdaten zur Verfügung stehen, können keine kausalen Schlussfolgerungen gezogen werden. Es besteht die Möglichkeit einer umgekehrten Kausalität, was im vorliegenden Fall bedeutet, dass eine kognitive Beeinträchtigung zu Hyperlipidämie führen kann, beispielsweise aufgrund eines ungesunden Lebensstils und körperlicher Inaktivität. Diese Mechanismen sollten die Ergebnisse hinsichtlich der hauptsächlich genetisch bestimmten Lp(a) - Spiegel jedoch nicht wesentlich beeinflussen. Darüber hinaus basiert unter anderem die Beurteilung

der Rauchgewohnheiten oder der körperlichen Aktivität hauptsächlich auf der Beantwortung von Fragebögen, was zu einer Über- oder Unterinterpretation geführt haben könnte.

Zusätzlich weisen die Probanden der BASE-II Studie einen relativ guten Gesundheitszustand auf [12]. Dies könnte zur Unterschätzung der Prävalenzen von Erkrankungen führen. Insbesondere kognitiv oder motorisch eingeschränkte Personen könnten insofern von vornherein automatisch von einer Studienteilnahme ausgeschlossen worden sein, als dass sie aufgrund der Einschränkungen keinen Zugang zu den Aushängen hatten und zudem bei Teilnahme die Möglichkeit vorausgesetzt wurde, selbstständig die Räumlichkeiten der Forschungseinrichtung zu einem vereinbarten Termin aufsuchen zu können. Die aktive Anmeldung seitens der Studienteilnehmer kann weiterhin für ein ausgeprägtes und evtl. überproportionales Gesundheitsbewusstsein in der Studienpopulation sprechen.

Zu den Stärken dieser Studie zählt unter anderem die Berücksichtigung vieler potenzieller Einflussfaktoren, was eine komplexe Erfassung der Risikofaktoren des kognitiven Abbaus im Alter ermöglicht hat. Zusätzlich ist die Erfassung der kognitiven Leistung anhand der CERAD-Plus-Testbatterie, gefolgt von der Ermittlung latenter Faktoren zur Repräsentation verschiedener kognitiver Domänen, eine weitere Stärke der aktuellen Studie, da dies die gezielte Bewertung der kognitiven Leistung in einzelnen kognitiven Bereichen ermöglicht.

Insgesamt stellt sich jedoch auch die Frage nach der Vergleichbarkeit der Ergebnisse, da die Zusammenhänge möglicherweise von der ausgewählten Kohorte abhängen.

Zusammenfassend lassen sich Hinweise auf einen zumindest geringgradigen Zusammenhang von erhöhten Lp(a)-Konzentrationen und reduzierter kognitiver Leistungsfähigkeit bei Männern feststellen. Die Erfassung einzelner spezifischer Kognitionsbereiche könnte daher einen vielversprechenden Ansatz für die weitere Erforschung vaskulärer Demenz bieten um Veränderungen in diesen Regionen noch früher zu diagnostizieren und zugrundeliegende Pathomechanismen besser einzuordnen, auch im Hinblick auf die Weiterentwicklung neuerer Therapien und pharmakologischer Wirkstoffe.

3.5. Literaturverzeichnis

1. Schaller, S., Mauskopf, J., Kriza, C., Wahlster, P., & Kolominsky-Rabas, P. L. (2015). The main cost drivers in dementia: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*, 30(2), 111-129.
2. Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard C., Banerjee S., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., Fox N., Gitlin L., Howard R., Kales H., Larson E., Ritchie K., Rockwood K., Sampson E., Sumus Q., Schneider L., Selbaek G., Teri L., Mukadam N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390(10113), 2673-2734.
3. Sütterlin, S., I. Hoßmann, and R. Klingholz, Demenz-Report: Wie sich die Regionen in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf die Alterung der Gesellschaft vorbereiten können. 2011: DEU.
4. Etgen, T., Sander, D., Bickel, H., & Förstl, H. (2011). Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(44), 743.
5. van den Kommer, T. N., Dik, M. G., Comijs, H. C., Jonker, C., & Deeg, D. J. (2012). The role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact?. *Neurobiology of aging*, 33(1), 196-e1.
6. Ancelin, M. L., Ripoche, E., Dupuy, A. M., Samieri, C., Rouaud, O., Berr, C., Carrière I. & Ritchie, K. (2014). Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly. *European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1056-1066
7. IWAMOTO, T., WATANABE, D., UMAHARA, T., SAKURAI, H., HANYU, H., & KANAYA, K. (2004). Dual inverse effects of lipoprotein (a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*, 4(3), 64-71
8. Urakami, K., Wada-Isoe, K., Wakutani, Y., Ikeda, K., Ji, Y., Yamagata, K., Kowa H., Okada A., Adachi Y. & Nakashima, K. (2000). Lipoprotein (a) phenotypes in patients with vascular dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 11(3), 135-138.
9. Solfrizzi V, Panza F, D'introno A, Colacicco A, Capurso C, Basile A, et al. Lipoprotein (a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2002;72(6):732-6.
10. Kunutsor SK, Khan H, Nyssönen K, Laukkanen JA. Is lipoprotein (a) protective of dementia? *European journal of epidemiology*. 2016;31(11):1149-52.
11. Sarti C, Pantoni L, Pracucci G, Di Carlo A, Vanni P, Inzitari D. Lipoprotein (a) and Cognitive Performances in an Elderly White Population: Cross-sectional and Follow-up Data. *Stroke: Journal of the American Heart Association*. 2001;32(7):1678-83.
12. Bertram, L., Böckenhoff, A., Demuth, I., Düzel, S., Eckardt, R., Li, S. C., Lindenberger U., Pawelec G., Siedler T., Wagner G & Steinhagen-Thiessen, E. (2014). Cohort profile: the Berlin aging study II (BASE-II). *International journal of epidemiology*, 43(3), 703-712. <https://www.base2.mpg.de/de/projektinformation>
13. Topolski, T. D., LoGerfo, J., Patrick, D. L., Williams, B., Walwick, J., & Patrick, M. M. B. (2006). Peer reviewed: the Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Preventing chronic disease*, 3(4).
14. Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*, 17(1), 37-49.
15. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 40, 373-383 (1987).

17. Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, Mellits E.D. & Clark, C. (1989). The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*.
18. Aebi, C., Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: eine Multi-Center Studie. 2002, University_of_Basel.
19. Mistridis, P., Egli, S. C., Iverson, G. L., Berres, M., Willmes, K., Welsh-Bohmer, K. A., & Monsch, A. U. (2015). Considering the base rates of low performance in cognitively healthy older adults improves the accuracy to identify neurocognitive impairment with the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease-Neuropsychological Assessment Battery (CERAD-NAB). *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 265(5), 407-417
20. Muthén, L.K. and M. BO, Mplus User's Guide, Seventh edn, Los Angeles, CA: Muthén & Muthén. Google Scholar, 1998
21. Strauss, M. E. & Fritsch, T. Factor structure of the CERAD neuropsychological battery. *Journal of the international Neuropsychological Society* **10**, 559-565 (2004).
22. Röhr, F., Bucholtz, N., Toepfer, S., Norman, K., Spira, D., Steinhagen-Thiessen, E., Lill, C.M., Bertram, L., Demuth, I., Buchmann, N. & Düzel, S. (2020). Relationship between Lipoprotein (a) and cognitive function—Results from the Berlin Aging Study ii. *Scientific reports*, 10(1), 1-10
23. Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin?. *Neurobiology of aging*, 30(4), 507-514
24. Rönnlund, M., Nyberg, L., Bäckman, L., & Nilsson, L. G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging*, 20(1), 3
25. Salthouse, T.A., The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*, 1996. 103(3): p. 403.
26. West, R.L., An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological bulletin*, 1996. 120(2): p. 272.
27. Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C., & Alexopoulos, G. S. (2009). Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 24(2), 109-117
28. Nordlund, A., Rolstad, S., Klang, O., Lind, K., Hansen, S., & Wallin, A. (2007). Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology*, 21(6), 706
29. Petersen, R.C., Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 2004. 256(3): p. 183-194
30. Anstey, K.J., D.M. Lipnicki, and L.-F. Low, Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *The American journal of geriatric psychiatry*, 2008. 16(5): p. 343-354.
31. Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 718-726
32. Malaguarnera, M., Vacante, M., Russo, C., Malaguarnera, G., Antic, T., Malaguarnera, L., Bella, R., Pennisi, G., Galvano, F. & Frigiola, A. (2013). Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *BioMed research international*, 2013.
33. Kuźma, E., et al., Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia*, 2018. 14(11): p. 1416-1426
34. Nave, A. H., Lange, K. S., Leonards, C. O., Siegerink, B., Doehner, W., Landmesser, U., Steinhagen-Thiessen, E., Endres, M. & Ebinger, M. (2015). Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*, 242(2), 496-503.

35. Björkhem, I. and S. Meaney, Brain cholesterol: long secret life behind a barrier. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2004. 24(5): p. 806-815.
36. Wang, H. and R.H. Eckel, What are lipoproteins doing in the brain? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2014. 25(1): p. 8-14
37. Zhang, J. and Q. Liu, Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein & cell*, 2015. 6(4): p. 254-264.
38. Vitali, C., C.L. Wellington, and L. Calabresi, HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovascular research*, 2014. 103(3): p. 405-413.
39. Bots, M. L., Breteler, M. M. B., Hofman, A., Grobbee, D. E., Van Swieten, J. C., van Gijn, J., & de Jong, P. T. V. M. (1993). Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *The Lancet*, 341(8855), 1232-1237.
40. Tegeler, C., et al., The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function—data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiology of aging*, 2016. 38: p. 112-117.
41. Orsó, E. and G. Schmitz, Lipoprotein (a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clinical research in cardiology supplements*, 2017. 12(1): p. 31-37.
42. Hess, D. C., Demchuk, A. M., Brass, L. M., & Yatsu, F. M. (2000). HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention. *Neurology*, 54(4), 790- 796.
43. Cramer, C., Haan, M. N., Galea, S., Langa, K. M., & Kalbfleisch, J. D. (2008). Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology*, 71(5), 344-350.
44. He, N. Y., Li, Q., Wu, C. Y., Ren, Z., Gao, Y., Pan, L. H., Wang, M.M., Wen, H.Y., Jiang, Z.S., Tang Z.H. & Liu, L. S. (2017). Lowering serum lipids via PCSK9-targeting drugs: current advances and future perspectives. *Acta Pharmacologica Sinica*, 38(3), 301-311.
45. Raal, F. J., Giugliano, R. P., Sabatine, M. S., Koren, M. J., Langslet, G., Bays, H., Blom D., Eriksson M., Dent R., Wasserman S.M., Xue A., Albizem M., Scott R., Stein E. A. & Huang, F. (2014). Reduction in lipoprotein (a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(13), 1278-1288.
46. Yamamoto, T., Wada, F., & Harada-Shiba, M. (2016). Development of antisense drugs for dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, RV16001.
47. Drexel, H., Malin, C., & Säly, C. H. (2017). PCSK9-Hemmung als neues Prinzip der Lipidsenkung//PCSK9-Inhibitor as new Principle in Reducing the Lipid-Levels. *Journal für Kardiologie-Austrian Journal of Cardiology*, 24(5), 102-104.
48. Giugliano, R. P., Mach, F., Zavitz, K., Kurtz, C., Im, K., Kanevsky, E., Schneider, J., Wang, H., Keech, A., Pedersen, T. R., Sever, P.S., Robinson, J.G., Honarpour, N., Wassermann, S.M., Ott, B.R. & Sabatine, M. S. (2017). Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 633-643.
49. Parhofer, K., Lipidsenkung: Was kommt nach den Statinen? *Dtsch Arztebl International*, 2014. 111(39): p. [17].

4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Franziska Röhr, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Zusammenhang zwischen Lipoprotein (a) und Kognition– Eine Analyse im Rahmen der Berliner Altersstudie II (BASE II) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer 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 (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, 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:

5. Anteilserklärung

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Franziska Röhr¹, Nina Bucholtz¹, Sarah Toepfer¹, Kristina Norman^{2,3}, Dominik Spira¹, Elisabeth Steinhagen-Thiessen¹, Christina M. Lill^{4,5}, Lars Bertram^{6,7}, Ilja Demuth^{1,8}, Nikolaus Buchmann^{1,9,11} & Sandra Düzel^{10,11}

Relationship between Lipoprotein (a) and cognitive function – Results from the Berlin Aging Study-II (BASE-II)

Beitrag im Einzelnen:

Die Promovendin, Franziska Röhr, entwickelte auf Grundlage einer umfangreichen Literaturrecherche und zusammen mit Dr. Nikolaus Buchmann und Prof. Dr. Ilja Demuth die Fragestellung und das Konzept der vorliegenden Arbeit. Die statistische Auswertung der Patientendaten, Erstellung aller Tabellen (ausgenommen die Faktorenanalysen) und die inhaltliche Auswertung der Literatur erfolgte durch die Promovendin und mit Ausnahme der Faktorenanalysen weitgehend selbstständig und im Austausch mit den Koautoren.

Das Manuskript wurde von Franziska Röhr (erster Entwurf) gemeinsam mit Prof. Dr. Ilja Demuth und Dr. Nikolaus Buchmann verfasst.

Frau Röhr beteiligte sich aktiv an der Datenerhebung der Folgeuntersuchungen von BASE-II im Rahmen der GendAge-Studie. Dies beinhaltete 1:1-Interviews und die Durchführung verschiedener medizinischer Testverfahren (incl. Dateneingabe) mit etwa 45 StudienteilnehmerInnen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

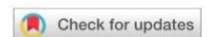
6. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: Selected JCR Year: 2018 Selected Editions: SCIE Selected Categories:
'MULTIDISCIPLINARY SCIENCES' Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 69 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	745,692	43.070	1.284860
2	SCIENCE	680,994	41.063	1.069980
3	National Science Review	1,842	13.222	0.006500
4	Science Advances	21,901	12.804	0.109970
5	Nature Communications	243,793	11.878	1.103160
6	Nature Human Behaviour	1,230	10.575	0.006540
7	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	661,118	9.580	1.021890
8	Science Bulletin	3,569	6.277	0.009830
9	Scientific Data	3,240	5.929	0.015610
10	Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	1,994	5.122	0.006530
11	Journal of Advanced Research	2,691	5.045	0.004780
12	Research Synthesis Methods	1,932	5.043	0.005420
13	GigaScience	2,674	4.688	0.012500
14	Annals of the New York Academy of Sciences	46,385	4.295	0.025840
15	Scientific Reports	302,086	4.011	1.061370

Copyright © 2020 Clarivate Analytics, Selected JCR Year: 2018; Selected Categories:
'MULTIDISCIPLINARY SCIENCES'

7. Druckexemplar der Publikation



OPEN

Relationship between Lipoprotein (a) and cognitive function – Results from the Berlin Aging Study II

Franziska Röhr¹, Nina Buchholtz¹, Sarah Toepfer¹, Kristina Norman^{2,3}, Dominik Spira¹, Elisabeth Steinhagen-Thiessen¹, Christina M. Lill^{4,5}, Lars Bertram^{6,7}, Ilja Demuth^{1,8}✉, Nikolaus Buchmann^{1,9,11} & Sandra Düzel^{10,11}

It has been suggested that an age-related loss of cognitive function might be driven by atherosclerotic effects associated with altered lipid patterns. However, the relationship between Lipoprotein (a) [Lp(a)] and healthy cognitive aging has not yet been sufficiently investigated. For the current analysis we used the cross-sectional data of 1,380 Berlin Aging Study II (BASE-II) participants aged 60 years and older (52.2% women, mean age 68 ± 4 years). We employed the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)-Plus test battery to establish latent factors representing continuous measures of domain specific cognitive functions. Regression models adjusted for APOE genotypes, lipid parameters and other risk factors for cognitive impairment were applied to assess the association between Lp(a) and performance in specific cognitive domains. Men within the lowest Lp(a)-quintile showed better cognitive performance in the cognitive domain executive functions and processing speed ($p = 0.027$). No significant results were observed in women. The results of the current analysis of predominantly healthy BASE-II participants point towards an association between low Lp(a) concentrations and better cognitive performance. However, evidence for this relationship resulting from the current analysis and the employment of a differentiated cognitive assessment is rather weak.

The prevalence and incidence of dementia and cognitive impairment are increasing with advancing age^{1,2}. Decline of cognitive functioning is a health risk, personally resulting in significant socio-economic and medical consequences^{1,2}. The trajectories of cognitive decline in healthy aging can vary, affecting cognitive domains differently. The best studied and presumably most relevant modifiable risk factors for cognitive decline are e.g. hypertension, diabetes mellitus, obesity, and smoking habits³. To date, early detection and treatment of these specific risk profiles seem to be the most promising approach so far to prevent or delay age-related cognitive decline or dementia^{2,4}. Moreover, an association between plasma lipid levels (low-density-lipoprotein (LDL) cholesterol, high-density-lipoprotein (HDL) cholesterol, apolipoprotein E4 (APOE4) and Lipoprotein(a) [Lp(a)]) with cognitive function has been reported. In particular, atherosclerosis and cerebrovascular diseases which are favored by altered lipid concentrations are discussed to promote cognitive impairment, including e.g. Alzheimer's disease or vascular dementia [reviewed in⁵]³. So far, findings regarding the association between blood lipid levels and cognition are contradictory. Besides that, there is no yet common or internationally standardized assessment used within these analyses to define and evaluate different domains of cognitive function.

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Endocrinology and Metabolism, 10117, Berlin, Germany. ²German Institute of Human Nutrition, Department of Nutrition and Gerontology, Potsdam-Rehbrücke (DIfE), Nuthetal, Germany. ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Forschungsgruppe Geriatrie am EGZB, Berlin, Berlin, Germany. ⁴Section for Translational Surgical Oncology and Biobanking, Department of Surgery, University of Lübeck and University Medical Center Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 23552, Lübeck, Germany. ⁵Ageing Epidemiology Research Unit, School of Public Health, Imperial College, London, SW71, UK. ⁶Lübeck Interdisciplinary Platform for Genome Analytics, Institutes of Neurogenetics and Cardiogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany. ⁷Center for Lifespan Changes in Brain and Cognition (LCBC), Department of Psychology, University of Oslo, Oslo, Norway. ⁸Charité - Universitätsmedizin Berlin, BCRT - Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies, Berlin, Germany. ⁹Department of Cardiology, Charité - University Medicine Berlin (Campus Benjamin Franklin), Berlin, Germany. ¹⁰Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Germany. ¹¹These authors contributed equally: Nikolaus Buchmann and Sandra Düzel. ✉e-mail: ilja.demuth@charite.de

With regard to the relationship between metabolic markers and cognitive functioning, Van den Kommer and colleagues analyzed data from the Longitudinal Aging Study Amsterdam and reported a link between low LDL-C and worse cognitive performance in general. They also found a faster decline in processing speed in subjects with low LDL-C. Additionally, high HDL-C concentrations were found to be associated with better memory performance⁶. Ancelin *et al.* defined specific cognitive domains (visual memory, verbal fluency, psychomotor speed and executive abilities) and found associations between high total cholesterol, low HDL-C, high LDL-C and the risk of cognitive decline in psychomotor speed, executive abilities, and verbal fluency, but in men only⁷. In contrast, lower performance in motor speed was found to be associated with high HDL-C. Lower executive abilities were linked to low LDL-C and triglycerides in women⁷.

With respect to the relationship between Lp(a) and cognitive function, current studies reported conflicting results.

Lp(a) consists of an LDL-like particle, which is covalently attached to the apo(a) protein and differs structurally from other apolipoproteins. Its serum concentration is mainly genetically determined and its physiological function is still relatively unknown^{8,9}.

Results from observational studies and studies employing mendelian randomization suggest a causal association between Lp(a) and cardiovascular diseases, e.g. myocardial infarction, stroke, and aortic valve stenosis and metabolic health^{10–12}.

Notably, higher Lp(a) concentrations have also been linked to positive outcomes such as lower incidence of diabetes or better pulmonary function^{13–17}.

A majority of studies found a link between higher Lp(a) concentrations and vascular dementia (VD)^{18,19} or Alzheimer's disease (AD)²⁰, thus interpreting an increased occurrence of cardiovascular diseases, ischemia and inflammation promoted by Lp(a) as a possible mechanism for cerebrovascular disease and cognitive decline. Solfrizzi *et al.*²⁰ discovered a non-linear relationship between Lp(a) and AD, whilst study participants over 72 years and high Lp(a) levels showing a reduced risk to develop AD. Iwamoto *et al.* suggested an inverse effect were high Lp(a) levels being associated to an increased risk of VD but an decreased occurrence of AD¹⁸. In contrast, Kunutsor *et al.* even reported evidence for a protective effect of Lp(a) on cognitive decline in general²¹. Other authors found no association of elevated Lp(a) levels with poorer cognitive performances at all²².

It also has been shown that the combination of high Lp(a) plasma level and carrier status of the apolipoprotein E (APOE) epsilon 4 allele increases the risk for late-onset Alzheimer's disease, while Lp(a) might protect against this decline in APOE-4 non-carriers²³.

Taken together, the mechanisms for conflicting cross-sectional results on the relationship between Lp(a) and cognitive performance are still unclear. Existing studies mainly focus on advanced stages of cognitive decline, e.g. dementia or AD, and mostly not differentiate between cognitive domains. Moreover, studies investigating sex-specific links and differences between Lp(a) and cognitive performance are sparse.

To address these limitations and shed more light in investigating the associations of Lp(a) on different cognitive abilities, we employed the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)-Plus test battery²⁴. The German CERAD-Plus test battery contains various tasks for assessing different cognitive abilities. Existing studies that investigated the factor structure of the CERAD test battery using exploratory factor analyses (EFA) show inconsistent results. While Strauss and Fritsch found a general factor, Morris *et al.* (1989) reported a three factor structure, whereas Collie *et al.* (1999) found even five factors of selected CERAD subtest²⁵. It is important to mention that all studies differ in the samples selected (Alzheimer's patients and healthy adults) and in the selection of CERAD subtest which makes it hard to compare the resulting factor structures. While Morris *et al.* (1989), for example, included the total score of MMST and the word list learning, Collie *et al.* (1999) only chose individual subtests of single tests of the MMST²⁵. Strauss and Fritsch (2004) also used subtests of the MMST, whereby the composition of the subtests in Collie *et al.* (1999) differs^{25,26}. In addition, the CERAD items have so far only been examined using EFA but the theoretical assumptions about different cognitive domains or specific relationships between factors have not taken into account. In addition, the German version of CERAD Plus includes novel sub-tests, namely trail making test A & B and phonemic word fluency test. These tasks have not yet been included in the factor analyses mentioned above. Taken together, the factor structure of the complete CERAD items in a large sample of healthy older adults remains unclear.

To this end, we carried out exploratory and confirmatory factor analyses which resulted in establishing four latent cognitive factors representing different domain specific cognitive functions in a large sample of 1,380 older and generally healthy Berlin Aging Study II (BASE-II) participants. We hypothesized that elevated Lp(a) levels are associated with poorer cognitive performance in specific domains that might be vulnerable to unfavorable metabolic and cardiovascular risk profile in older males and females, such as executive functions working memory and episodic memory.

Methods

Participants. The Berlin Aging Study II (BASE-II) aims to identify factors involved in 'healthy' and 'unhealthy' aging and collected medical baseline data of 2,171 participants (≈75% aged 60–84 years and ≈25% aged 20–37 years) between 2009 and 2014. The participants comprise a convenient sample of community-dwelling participants, living in the greater metropolitan area of Berlin, Germany, and the collected data cover numerous ageing-relevant variables^{27,28}. All participants scored more than 27 points on the MMSE²⁹. All participants gave written informed consent to participation and the Ethics Committee of the Charité-Universitätsmedizin Berlin approved this study (approval number EA2/029/09) and all research was performed in accordance with relevant guidelines/regulations.

Laboratory tests. Blood samples were drawn after a fasting period of at least 8 hours. Plasma concentration of Lp(a) was assessed using an enzyme-linked immunosorbent assay. Triglycerides were quantitatively acquired

photometrically by an enzymatic *in vitro* test using the analyses instrument of Roche. Total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were determined in the same way. HbA1c was measured using high-performance chromatography (Variant II Turbo HbA1c Kit- 2.0, Bio-Rad). The thyroid stimulating hormone (TSH), Vitamin B12, folic acid and the concentration of C-reactive protein (CRP) were measured by an electrochemiluminescence immunoassay. Magnesium was measured photometrically by using a xylidyl blue complex. Sodium and potassium were determined by an ion-selective electrode. Homocystein was measured photometrically by an enzyme-cycling assay. *APOE* genotyping was performed for two polymorphisms defining the epsilon 2/3/4 haplotype from blood-derived DNA samples either by direct sequencing (performed at LGC Genomics, Berlin, Germany) or by targeted genotyping using TaqMan assays (ThermoFisher Scientific, Foster City, CA) on a QuantStudio-12K-Flex system in 384-well format. *APOE* haplotypes were then classified according to the “epsilon 2/3/4” allele designation derived from polymorphisms rs7412 [a.k.a. as “epsilon 2-allele”] and rs429358 [a.k.a. “epsilon 4-allele”].

Co-variables. Regular alcohol intake (yes/no) and current smoking status (yes/no) were evaluated by standardized questions. Information on past and current diseases was obtained from participant reports, clinical examinations and laboratory tests. Diagnoses were used to compute a morbidity index largely based on the categories of the Charlson index, which is a weighted sum of moderate to severe, mostly chronic physical illnesses, including cardiovascular (e.g., congestive heart failure), cancer (e.g., lymphoma), and metabolic diseases (e.g., diabetes mellitus)^{30,31}. We used the Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) questionnaire to assess physical activity of the study participants³².

As a screening for depression we employed the geriatric depression scale (GDS)³³.

Neuropsychological assessment. To assess cognitive performance the German version of the neuropsychological test battery CERAD-Plus (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease) was applied²⁴. The complete test battery was administered in individual sessions to all BASE-II participants of the older group studied here. The following nine CERAD-Plus (age, gender, education adjusted z-values) scores were finally used to evaluate the cognitive performance of the subjects: Word list learning, word list recall, word list recognition, recall the figure, copying a figure, responses of semantic fluency, phonemic fluency, Trail Making Test A and Trail Making Test B.

Behavioral data analysis. *Exploratory factor analyses (EFA) of CERAD-Plus test.* In a first set of analyses we aimed to explore the factor structure of CERAD-Plus in our large BASE-II sample consisting of healthy older adults by applying EFA. In this first set of analyses we carried out a principal component analyses (PCA) in SPSS based on the age, education and gender-corrected z-values of the following eleven CERAD-Plus tests: word list learning, word list recall, word list recognition, recall the figure, copying a figure, semantic fluency, phonemic fluency, Trail Making Test A and Trail Making Test B, Boston naming test, and word list intrusions.

Confirmatory factor analyses (CFA) of CERAD test. In order to investigate whether CERAD tests form the hypothesized specific cognitive domains we selected the remaining nine CERAD subtest and covariates according to our hypothesis and applied CFA before using the extracted factor scores for conducting regression analyses. CFA allows testing structural hypotheses about associations among multiple variables by examining how well a given model is able to reproduce the variance–covariance matrix of a set of observed variables. Factor analysis represents the variance shared by the observed (measured) variables. The latent variables can be assumed to be free of task-specific sources of variance as well as measurement error. Previous studies demonstrated specific factor structures of the CERAD tests^{24,26}.

In the current study, latent factor models were established by using MPlus v6.1³⁴. We relied on standard indices such as the Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) and the Comparative Fit Index (CFI) for evaluation of model fit. Commonly accepted thresholds indicating good model fit are $0 < = RMSEA < = 0.05$ and $0.97 < = CFI < = 1$ ³⁵.

We performed CFA to tests weather previous suggested factor models fit to our data: (A) a general latent factor model on which all nine CERAD-Plus tasks simultaneously loaded on^{24,26}, (B) a two latent factor model which is based on the theoretical differentiation of MCI in amestic (word list learning, word list recall, word list recognition, recall the figure) and non-amnestic (semantic fluency, phonemic fluency, Trail Making Test A and Trail Making Test B) state, (C) a three latent factor model (verbal memory, visuo-construction, executive functions and processing speed) based on the results of Morris *et al.*²⁴ and (D) in a four latent factor (verbal memory, visuo-construction, executive functions and processing speed, verbal fluency) model that was suggested by our exploratory factor analyses (PCA, Supplementary Table 7). For details regarding model comparisons and fit indices, see Table 1.

Each latent factor was defined by at least two indicators, namely the sum of correct responses from word list learning, word list recall, word list recognition (3 indicators) for the verbal memory factor, the sum of correct responses of copying a figure and recall the figure (2 indicators) for the visuo-construction factor, the number of correct responses of the semantic fluency and the phonemic fluency task (2 indicators) for defining the verbal fluency factor, and the score of time in seconds spend to finish the Trail Making Test part A and B (2 indicators) for the executive functions and processing speed factor.

Factor scores of the four factor model (D). For each participant the four individual intercorrelated factor scores of the best fitting model (D) were estimated using the regression method (modal posterior estimator) in Mplus v6.1 (Muthén & Muthén, 2007) on the basis of the final selected model D (Fig. 1)³⁴.

domain/test	factor loadings (standardized)			
	general factor model	2 factor model	3 factor model	4 factor model
verbal memory/word list learning	0.771**	0.749**	0.732**	0.730**
verbal memory/word list recall	0.823**	0.889**	0.915**	0.905**
verbal memory/word list recognition	0.422**	0.432**	0.428**	0.424**
visuo-construction/copying a figure	0.091**	-0.004	0.466**	0.491**
visuo-construction/recall the figure	0.306**	0.272**	0.980**	0.932**
verbal fluency/semantic fluency	0.371**	0.497**	0.477**	0.613**
verbal fluency/phonemic fluency	0.349**	0.486**	0.460**	0.491**
executive functions & processing speed/Trail Making Test part A	-0.210**	-0.449**	-0.517**	0.526**
executive functions & processing speed/Trail Making Test part B	-0.340**	-0.648**	-0.647**	0.847**

Table 1. Communalities (h^2) of the nine CERAD subtests of CFA models 1–4. CERAD subtests: encode = word list learning; recall = word list recall; recogn = word list recognition; frecall = recall the figure; fcopy = copying a figure; semantic = responses of the semantic fluency; phonem = phonemic fluency; TMTA = Trail Making Test part A; TMTB Trail Making Test part B, ** $p < 0.001$.

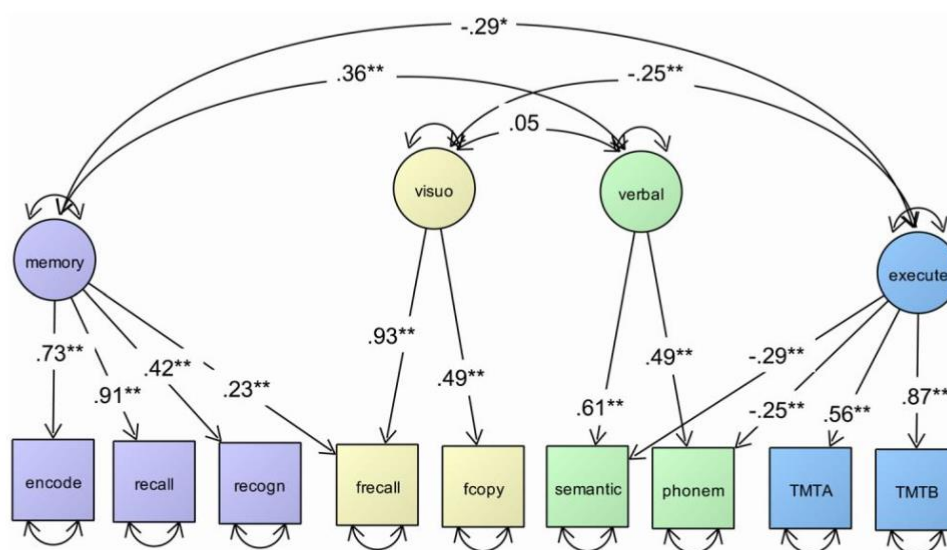


Figure 1. Depiction of a simplified CFA of the final selected four latent factor model of CERAD with good model fit ($\chi^2 71.102$, $DF = 20$; $RMSEA = 0.031$; $CFI = 0.979$) including standardized factor loadings (single headed arrows) and covariances between latent factors (double headed arrows). Circles represent latent factors and squares represent manifest variables. Double-headed arrows with both heads pointing on a manifest variable represent the variance of this variable. Latent factors: memory = verbal memory; visuo = visuo-construction; verbal = verbal fluency; execute = executive functions and processing speed. Manifest variables: encode = word list learning; recall = word list recall; recogn = word list recognition; frecall = recall the figure; fcopy = copying a figure; semantic = responses of the semantic fluency; phonem = phonemic fluency; TMTA = Trail Making Test part A; TMTB Trail Making Test part B, ** $p < 0.001$.

We applied the extracted individual four factor scores as independent variables for subsequent regression analyses within our sample.

The data was analyzed using the Statistical Package for Social Science (SPSS, IBM Analytics) version 25. Mann-U-test was performed to assess differences between continuous data. Comparisons between groups were performed applying Chi²-test. Adjusted regression models were performed to estimate whether Lp(a) is associated with four cognitive factor scores. According to the EAS consensus panel Lp(a) levels in the upper quintile can be considered as elevated with respect to its role as a cardiovascular risk factor¹¹ and it has become current practice in the field to examine Lp(a) by quintiles. Following this, we divided Lp(a) in quintiles and low Lp(a)-concentrations (Lp(a) quintile 1) were used as an independent variable. During the data quality check less than 15 unrealistically high or low values, especially for potassium, were excluded from the analyses (for example attributed to preanalytical problems and due to low plausibility).

All reported associations were stepwise controlled for age, weight, height, HbA1c and APOE epsilon 4 carrier status (i.e. participants carrying the APOE 24, APOE 34 or APOE 44) (model1), additionally for regular alcohol intake, current smoking, physical activity level (RAPA), depression (GDS-Score), TSH, homocysteine and CRP (model 2) as depression, endocrinopathies and inflammation are known to mimic or rather promote cognitive

deficits. Since vitamin deficiencies, and shifted electrolytes are also known to affect cognitive performance we additionally considered vitamin B12, folic acid, sodium, potassium and magnesium as covariates in model 3, also adjusting for the morbidity burden (morbidity index). Due to the genetic determination of Lp(a), which can hardly be influenced by other factors – and which has no influence on the co-variables used here –, we considered all the co-variables used as confounders and assumed no mediation effect here.

P-values of <0.05 were considered to indicate statistical significance. Additionally, we applied Bonferroni correction to account for multiple testing (four latent factors of cognitive performance), therefore p-values below $0.05/4 = 0.0125$ were considered to be statistically significant.

Results

Cross-sectional data for Lp(a), *APOE* epsilon 4 carrier status and the four latent factor scores estimated here and reflecting cognitive functions of different domains (verbal memory, visuo-construction, executive functions and processing speed, verbal fluency) were available for 1,380 old BASE-II participants (mean age 68 ± 4 years; 52.2% women).

Baseline characteristics of the study population are displayed in Table 2, divided by sex. Due to known sex-specific differences in Lp(a) levels,^{36–38} in brain development³⁹ and metabolism^{40,41}, we performed sex-specific analyses. Men were significantly more frequently current smokers, reported regular alcohol intake more often, and were less frequently physically active. Regarding lipid patterns, men had significantly lower concentrations of HDL-C, LDL-C and Lp(a), but increased levels of serum triglycerides, when compared to women.

The exploratory PCA including all CERAD subtests resulted in one to five factor model solutions. Only the three to five factor models showed a good model fit (see supplementary table 6). By inspecting the factor loadings, the indicators Boston naming test, and word list intrusion did not load significantly (all p 's > 0.05) on the factors. As a consequence we excluded the two tests from the PCA, resulting in one-four factor model solutions which are summarized in supplementary table 7. The best model fit showed model 4 consisting of a verbal memory factor, a visuo-construction factor, an executive functions and processing speed factor and a verbal fluency factor.

Next, by applying CFA we established four different latent factor models based on previous PCA findings and theoretical assumptions reported in the literature. Model D provided the best fit to the data [$\chi^2 = 71.102$, CFI = 0.979, RMSEA = 0.031], relative to the global (model A), two (model B) and three-factor models (Model C; see Table 4 for fit indices of model comparison).

We used model D subsequent analyses. Core results of the CFA for model D are shown in Fig. 1 where we specified four intercorrelated latent variables, each with unique loadings from the corresponding nine CERAD-Plus test scores (Fig. 1). All items loaded reliably on the postulated latent factors ($p < 0.001$).

Next, we extracted the four factor scores from model D and used them as independent variables for subsequent analyses. Factor scores are z-standardized composite variables which provide information about an individual's placement on the factors. For factor 1 (verbal memory; mean = 0.00; SD = 0.91; range = -3.69 – 2.46) the higher the standardized score the better is the performance within this domain. The same direction applies for factor 2 (visuo-construction; mean = 0.00, SD = 0.86, range = -2.45 – 2.15), and factor 4 (verbal fluency; mean = 0.00, SD = 0.73, range = -2.51 – 2.45). In contrast, a high factor score on factor 3 (executive functions and processing speed; mean = 0.00, SD = 0.93, range = -2.53 – 3.82), reflects a lower performance.

By inspecting the extracted individual four cognitive factors scores, women performed significantly better in tests related to verbal memory, executive functions and processing speed and verbal fluency, while men showed better results in tests representing visuo-construction (see Table 2). As shown in supplementary tables 1 and 2, we found no significant difference between cognitive functions and Lp(a) levels in men and women in unadjusted calculations.

With respect to other covariates, which may be linked to cognitive performance, men had lower concentrations of vitamin B12 and folic acid. Moreover, men showed higher levels of homocysteine, higher concentrations of HbA1c and higher BMI. Electrolyte levels and TSH concentrations were equally distributed, independent of sex. Notably, CRP concentrations were higher in women.

Next, we set up different linear regression models assessing the association between Lp(a) and the four latent factors for cognitive functions, namely verbal memory, visuo-construction, executive functions and processing speed, and verbal fluency. Lp(a) was divided in quintiles and low Lp(a)-concentrations (Lp(a) quintile 1) were used as an independent variable. Table 3 shows the results of three linear regression models adjusted for an increasing number of confounders with the factor scores for executive functions and processing speed as the dependent variable.

In the fully adjusted model 3 we found a nominal statistically significant association between low Lp(a) levels and the factor score of executive functions and processing speed (beta: -0.217 ; SE: 0.098; $p = 0.027$, $R^2 = 0.050$) in men; in women, however, this association was not detected. Following correction for multiple testing (testing the Lp(a) association with each of the four latent factors of cognitive performance), this association found in men was no longer statistically significant. A recalculation of this model including sedatives as an additional co-variable did not change these results significantly (0.220 SE: 0.096; $p = 0.023$, $R^2 = 0.052$).

We recalculated model 3 adding HDL-C (model 4), LDL-C (model 5) and triglycerides (model 6) separately as independent variables, and also included the use of lipid lowering medication as a co-variable in the regression analyses. Adjustment for these other lipid parameters did not change the results significantly. The supplementary table 3 summarizes the results of the calculated and fully adjusted models investigating the relationship between Lp(a) and the four latent factor scores for cognitive function established in the current study. Except the above described association between Lp(a) and executive functions and processing speed in older men, no nominal association was found between Lp(a) and the three other cognitive domains studied here. As the *APOE* epsilon 4 allele is a risk factor for the development of AD, we additionally recalculated model 3 (see supplementary table 4) excluding subjects with *APOE* epsilon 4 alleles, this, however, did not change the results significantly.

	Men (n = 659)	Women (n = 721)	p-value
Age [years]	68 ± 3.6	68 ± 3.4	<0.001
Weight [kg]	83.95 ± 12.27	69.77 ± 12.34	<0.001
Height [cm]	175.55 ± 6.21	162.83 ± 6.02	<0.001
BMI [kg/m ²]	27.23 ± 3.65	26.34 ± 4.62	<0.001
Regular alcohol intake ^a	598 (91.0)	633 (87.8)	0.055
Current smoking ^a	73 (11.1)	63 (8.8)	<0.001
Physically inactive ^a	73 (11.1)	56 (7.8)	0.04
GDS score	24.61 (1.04)	24.63 (1.05)	n.s.
Cognitive function (factor scores).			
Verbal memory	-0.1805 ± 0.9406	0.2259 ± 0.8751	<0.001
Visuo-construction	0.1460 ± 0.9589	-0.1276 ± 0.9381	<0.001
Executive functions and processing speed	0.0505 ± 0.9427	-0.0708 ± 0.8245	0.032
Verbal fluency	-0.1015 ± 0.7355	0.1018 ± 0.7065	<0.001
Lipid profile			
Total Cholesterol [mg/dL]	202 ± 38	226 ± 38	<0.001
HDL-C [mg/dL]	55 ± 14	69 ± 16	<0.001
LDL-C [mg/dL]	123 ± 34	136 ± 35	<0.001
TG [mg/dL]	122 ± 77	104 ± 51	<0.001
Lp(a) [mg/L]	230.2 ± 320.6	265 ± 338.5	0.004
APOE genotypes^a			
22	5 (0.8)	3 (0.4)	n.s.
23	89 (13.5)	102 (14.1)	n.s.
24	15 (2.3)	25 (3.5)	n.s.
33	394 (59.8)	441 (61.2)	n.s.
34	146 (22.2)	138 (19.1)	n.s.
44	10 (1.5)	12 (1.7)	n.s.
Vitamin B12 [ng/L]	371.8 ± 213.5	423.1 ± 293.8	<0.001
Homocysteine [μmol/L]	14.29 ± 3.99	12.49 ± 3.44	<0.001
CRP [mg/L]	1.8 ± 2.4	2.2 ± 3.4	0.015
Folic acid [μg/L]	10.88 ± 5.34	11.97 ± 5.77	<0.001
HbA1c [%]	5.7 ± 0.6	5.6 ± 0.5	0.012
TSH basal [mU/L]	2.10 ± 3.07	2.29 ± 4.2	0.034
Sodium [mmol/L]	139 ± 3	140 ± 3	0.005
Potassium [mmol/L]	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	n.s.
Magnesium [mmol/L]	0.82 ± 0.07	0.81 ± 0.07	n.s.

Table 2. Characteristics of the BASE-II study population divided by sex. BMI = body mass index; GDS = geriatric depression scale; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a), APOE = apolipoprotein E; CRP = C-reactive protein; HbA1c = hemoglobin A 1c; TSH = thyroid stimulating hormone. Mann-U-test was performed to assess differences between continuous data. Comparisons between groups were performed applying Chi-squared- test (^a).

Discussion

In the current analysis of 1,380 older community-dwelling participants of BASE-II, low plasma concentrations of Lp(a) were associated with better cognitive performance in executive functions and processing speed in men only at nominal significance. This association was not found in women. This association was independent of other lipid parameters, APOE genotype and potential confounders. Moreover, there was no association between single markers of LDL-C, HDL-C and triglycerides with cognitive function.

This is to our knowledge the first study that established a four latent factor-structure including all CERAD-Plus based tests and investigated the associations between the four resulting cognitive domains to Lp(a) in a predominantly healthy large sample of older adults. Albeit after correcting for multiple testing none of the results remained significant, our analyses point towards a possible sex-specific link between Lp(a) and executive functions and processing speed.

Our finding is in line with other studies that have been shown that an optimal control of cardiovascular risk factors may reduce the risk of cognitive decline⁴², whilst high levels of Lp(a) increase the atherothrombotic risk by various mechanisms such as impaired fibrinolysis, increased cholesterol deposition in arterial walls and by stimulating inflammatory processes at the vascular walls^{43,44}. From this pathogenic viewpoint, a link between Lp(a) and impaired cognitive performance remains plausible. In addition, stroke is an established risk factor for all-cause dementia⁴⁵ and elevated Lp(a) is an independent risk factor for stroke⁴⁶.

	Men				Women			
	beta	SE	p-value	R ^{2*}	beta	SE	p-value	R ^{2*}
Model 1	-0.178	0.088	0.043	0.049	-0.093	0.080	0.246	0.045
Model 2	-0.202	0.092	0.029	0.056	-0.087	0.084	0.301	0.040
Model 3	-0.217	0.098	0.027	0.050	-0.110	0.089	0.215	0.039
Model 4	-0.223	0.098	0.023	0.048	-0.110	0.088	0.211	0.045
Model 5	-0.221	0.098	0.025	0.047	-0.124	0.087	0.155	0.057
Model 6	-0.215	0.098	0.028	0.048	-0.103	0.088	0.241	0.049

Table 3. Association between Lp(a) and the latent factor score reflecting *executive functions and processing speed* divided by sex including lipid-lowering agents. Model 1: age, weight, height, HbA1c, APOE genotype. Model 2: Model 1 + regular alcohol intake, current smoking, physical inactivity, GDS score, TSH, homocysteine, CRP. Model 3: Model 2 + vitamin B12, magnesium, potassium, sodium, folic acid, morbidity index. Model 4: Model 3 + HDL-C + lipid-lowering agents. Model 5: Model 3 + LDL-C + lipid-lowering agents. Model 6: Model 3 + TG + lipid-lowering agents. GDS = geriatric depression scale; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; TG = triglycerides, Lp(a) = lipoprotein(a), APOE = apolipoprotein E; CRP = C-reactive protein; HbA1c = hemoglobin A 1c; TSH = thyroid stimulating hormone, * = R² corrected, p-values <0.05 = statistical significant, corrected p-value (Bonferroni). <0.0125 = statistical significant.

Model	χ^2	df	p	RMSEA	CFI
A (1 factor)	954.792	27	<0.001	0.149	0.613
B (2 factors)	708.014	25	<0.001	0.132	0.715
C (3 factors)	271.416	23	<0.001	0.083	0.897
D (4 factors)	71.102	20	<0.001	0.031	0.979

Table 4. CFA results of the model comparisons and fit indices testing different latent factor solutions of the 11 CERAD-Plus indices. CFA = Confirmatory factor analyses; CFI = comparative fit index; RMSEA = root mean square error of approximation.

Further, Lp(a) levels seem to be significantly higher in both men and women with coronary artery disease compared to those without⁴⁷ and small-vessel disease promoted by elevated Lp(a) may induce microstructural alterations leading to brain damage and poorer cognitive function^{9–12}.

Thus, the current results may indicate a preclinical/prodromal stage of sex-specific vascular-related cognitive decline. A sex-specific difference seems plausible, as atherosclerotic manifestations affect men earlier in life, although increased Lp(a) concentrations are observed in postmenopausal women due to hormonal changes^{36–38}.

Premenopausal women commonly have a less proatherogenic plasma lipid pattern than men, although physiological alterations regarding hormones (due to the menstrual cycle or menopause) do not affect lipid homeostasis significantly⁴⁸. Moreover, there are sex differences in insulin sensitivity of glucose metabolism in the liver and muscle and insulin is an important regulator of lipid metabolism⁴⁸. Women seem to be more sensitive to insulin regarding to glucose metabolism, whereas there are no differences between men and women in lipolysis⁴⁹.

The generalizability of the results to the general population is limited by the convenient sampling of the BASE-II participants. This led to a bias of recruiting cognitively and physically high functioning individuals with relatively low incidence of comorbidity, especially cardiovascular diseases²⁷. This may also drive the weak significant associations found in this study between cognition and Lp(a).

Additionally, the comparability of our results to previous studies is limited due to the differences in measures of cognitive functioning and decline. We aimed to investigate cognitive domains in a widely used measure such as CERAD. To our knowledge there is no internationally standardized assessment of cognitive function. Moreover, assessment of e.g. smoking habits or physical activity are mainly based on questionnaires, which might have led to over- or underreporting.

On the other hand the measurement of cognitive function employing the CERAD-Plus test battery followed by extracting latent factor scores representing different cognitive functions is a strength of the current study, however, this also raises the question about the comparability of the cognitive variables assessed in other studies, because the relations might depend on the selected cohort tests and cohorts.

Executive functions (EF) include a range of cognitive skills that facilitate purposeful, goal-directed and socially-competent behavior⁵⁰. The three core EFs are “inhibition (inhibitory control, including self-control) and interference control” (selective attention and cognitive inhibition), “working memory” (holding information in mind and mentally working with; includes verbal working memory and visual-spatial working memory) and “cognitive flexibility” (changing perspectives spatially or interpersonally)⁵⁰. Processing speed describes the efficiency an individual is able to perceive and act upon a stimulus^{51,52}. Six variables have been described to assess the processing speed: “decision speed” (time to respond in cognitive tests with complex content), “perceptual speed” (time to respond in cognitive tests with simple content), “psychomotor speed” (simple tasks like drawing lines), “reaction time” (choice reaction time with visual stimuli and manual keypress responses), “psycho-physical speed” (decision accuracy with visual or auditory stimuli) and “time course of internal responses” (event-related potential)⁵².

The association (at nominal significance) between Lp(a), executive functions and processing speed found in the male group only of our dataset is in line with two theories with respect to deterioration of processing speed in older individuals the so-called “processing speed theory”⁵³ and the “prefrontal-executive theory”⁵⁴. On the one hand, diffuse age-related deterioration of white matter may result in the slowing of processing speed, on the other hand, structural age-related alterations of grey and white matter in the prefrontal cortex, which also has been associated with executive functions and processing speed might be responsible for worse performance in this cognitive domain. Both theories have been supported by neuroimaging studies⁵⁵. An exact mechanism such as brain integrity through which Lp(a) may effect this specific cognitive domain has not been in the focus of the current study. However, an association between white matter lesions and atherosclerosis has been described elsewhere⁵⁶. We think that white and gray matter integrity should be subject of further research, when investigating the association between Lp(a) and cognitive performance, although, it is currently unknown if Lp(a) can cross the blood brain barrier⁵⁷, which may enable a direct influence of elevated Lp(a) blood levels on cognitive functioning.

Considering the inconsistent study results with respect to the association between Lp(a) and cognitive function (see supplementary table 5) the approach of investigating separate cognitive domains rather than cognitive performance in general could be useful to shed light on the relationship between Lp(a) and cognition.

Worse performance in tests assessing executive functions and processing speed have already been found to be related to vascular disease in patients with mild cognitive impairment (MCI) when compared to patients without vascular disease⁵⁸. Notably, executive functions and processing speed have also been shown to be associated with inflammatory markers in BASE-II⁵⁹. Pro-inflammatory effects of Lp(a) have been reported before^{49,60}, which a mechanism that may also influence cognition, regarding the association between Lp(a) and the domains of executive functions and processing speed found in the current study^{48,59}.

Similar to our approach, by examining the relationships between serum lipids and cognitive functions, Ancelin *et al.* defined four cognitive domains, visual memory, verbal fluency, psychomotor speed and executive abilities⁷ and demonstrated a poorer cognitive performance in men and women with a hypercholesterolemic pattern in general. In contrast to our study they did not specifically test for the effect of Lp(a).

Further research of the links and mechanisms between Lp(a) and cognition is desirable, because a medical Lp(a) modulation could be used as a treatment to prevent or decelerate age-related cognitive decline. With new lipid lowering approaches treatments such as PCSK9 inhibitors (Protein convertase subtilisin/kexin type 9) or antisense oligonucleotides that block the production of Lp(a) in the liver, the reduction of Lp(a) might result in better cognitive function^{61–63}. Two studies investigated the relationship between AD or cognitive decline and their putative risk associated with PCSK9 inhibitors. However, no effect on cognitive performance was detected in these studies^{50,51,64,65}. Sub-analysis in such large-scale studies might be of interest to detect Lp(a)-cognition association.

Conclusion

In conclusion, we found a weak evidence for an association between Lp(a) plasma concentrations and cognitive performance in the male group only. However, our results suggest, that the cognitive domain of executive functions and processing speed might be of interest for future research based on the observed association with Lp(a) found here, e.g. in larger cohorts with longitudinal data. With respect to the current literature, the results of our study are plausible and controversial at the same time. Future studies using a longitudinal design and new Lp(a)-lowering target drugs may shed light on the potential mechanisms. Assessment of specific cognitive domains in vascular dementia research could represent a promising approach to detect specific and cognitive changes at an early stage of disease development.

Received: 13 November 2019; Accepted: 26 May 2020;

Published online: 30 June 2020

References

- Schaller, S., Mauskopf, J., Kriza, C., Wahlster, P. & Kolominsky-Rabas, P. L. The main cost drivers in dementia: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry* **30**(2), 111–29 (2015).
- Livingston, G. *et al.* Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*. **390**(10113), 2673–734 (2017).
- Etgen, T., Sander, D., Bickel, H. & Förstl, H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsches Ärzteblatt International* **108**(44), 743 (2011).
- Deckers, K. *et al.* Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International journal of geriatric psychiatry* **30**(3), 234–46 (2015).
- Cooper, C., Sommerlad, A., Lyketsos, C. G. & Livingston, G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* **172**(4), 323–34 (2015).
- van den Kommer, T. N., Dik, M. G., Comijs, H. C., Jonker C. & Deeg, D. J. The role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact? *Neurobiology of aging* **33**(1), 196. e1–e12. (2012).
- Ancelin, M.-L. *et al.* Gender-specific associations between lipids and cognitive decline in the elderly. *European Neuropsychopharmacology*. **24**(7), 1056–66 (2014).
- Utermann, G. *et al.* Lp (a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp (a)-lipoprotein concentrations in plasma. *The Journal of clinical investigation* **80**(2), 458–65 (1987).
- Kronenberg, F. & Utermann, G. Lipoprotein (a): resurrected by genetics. *Journal of internal medicine* **273**(1), 6–30 (2013).
- Bennet, A. *et al.* Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary heart disease: large-scale prospective data. *Archives of internal medicine* **168**(6), 598–608 (2008).
- Nordestgaard, B. G. *et al.* Lipoprotein (a) as a cardiovascular risk factor: current status. *European heart journal* **31**(23), 2844–53 (2010).
- Kamstrup, P. R., Tybjaerg-Hansen, A. & Nordestgaard, B. G. Extreme lipoprotein (a) levels and improved cardiovascular risk prediction. *Journal of the American College of Cardiology* **61**(11), 1146–56 (2013).
- Buchmann, N. *et al.* Higher Lipoprotein (a) Levels Are Associated with Better Pulmonary Function in Community-Dwelling Older People—Data from the Berlin Aging Study II. *PLoS one*. **10**(9), e0139040 (2015).

14. Buchmann, N. *et al.* Association between lipoprotein (a) level and type 2 diabetes: no evidence for a causal role of lipoprotein (a) and insulin. *Acta diabetologica*. **54**(11), 1031–8 (2017).
15. Ye, Z. *et al.* The association between circulating lipoprotein (a) and type 2 diabetes: is it causal? *Diabetes*. **63**(1), 332–42 (2014).
16. Ding, L. *et al.* Serum lipoprotein (a) concentrations are inversely associated with type 2 diabetes, prediabetes, and insulin resistance in a middle-aged and elderly Chinese population. *Journal of lipid research* **56**(1), P049015 (2015).
17. Mora, S. *et al.* Lipoprotein (a) and risk of type 2 diabetes. *Clinical chemistry*. **56**(8), 1252–60 (2010).
18. Iwamoto, T. *et al.* Dual inverse effects of lipoprotein (a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* **4**(3), 64–71 (2004).
19. Urakami, K. *et al.* Lipoprotein (a) phenotypes in patients with vascular dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders* **11**(3), 135–8 (2000).
20. Solfrizzi, V. *et al.* Lipoprotein (a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **72**(6), 732–6 (2002).
21. Kunutsor, S. K., Khan, H., Nyyssönen, K. & Laukkanen, J. A. Is lipoprotein (a) protective of dementia? *European journal of epidemiology* **31**(11), 1149–52 (2016).
22. Sarti, C. *et al.* Lipoprotein (a) and Cognitive Performances in an Elderly White Population: Cross-sectional and Follow-up Data. *Stroke: Journal of the American Heart Association* **32**(7), 1678–83 (2001).
23. Mooser, V. *et al.* Interactions between apolipoprotein E and apolipoprotein (a) in patients with late-onset Alzheimer disease. *Annals of internal medicine* **132**(7), 533–7 (2000).
24. Morris, J. C. *et al.* The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD): I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* (1989).
25. Collie, A. *et al.* Psychiatry NZJo. Norms and the effects of demographic variables on a neuropsychological battery for use in healthy ageing Australian populations **33**(4), 568–75 (1999).
26. Strauss, M. E. & Fritsch, T. Factor structure of the CERAD neuropsychological battery. *Journal of the international Neuropsychological Society* **10**(4), 559–65 (2004).
27. Bertram, L. *et al.* Cohort profile: the Berlin aging study II (BASE-II). *International journal of epidemiology* **43**(3), 703–12 (2013).
28. Gerstorf, D. *et al.* The Berlin Aging Study II: An overview. *Gerontology*. **62**(3), 311–62 (2016).
29. Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* **12**(3), 189–98 (1975).
30. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* **40**(5), 373–83 (1987).
31. Meyer, A. *et al.* Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II), 2. *The American journal of clinical nutrition* **103**(1), 178–83 (2015).
32. Topolski, T. D. *et al.* Peer reviewed: the Rapid Assessment of Physical Activity (RAPA) among older adults. *Preventing chronic disease* **3**, 4 (2006).
33. Yesavage, J. A. *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research* **17**(1), 37–49 (1982).
34. Muthen, L. K. & BO, M. Mplus User's Guide, Seventh edn, Los Angeles, CA: Muthén & Muthén. Google Scholar. 1998.
35. Schermelleh-Engel, K., Kerwer, M. & Klein, A. G. Evaluation of model fit in nonlinear multilevel structural equation modeling. *Frontiers in Psychology* **5**, 181 (2014).
36. Phan, B. A. P. & Toth, P. P. Dyslipidemia in women: etiology and management. *International journal of women's health* **6**, 185 (2014).
37. Shenoy, R. & Vernekar, P. Fasting lipid profile in pre- and postmenopausal women: a prospective study. *International Journal of Scientific Study* **3**(9), 116–9 (2015).
38. Derby, C. A. *et al.* Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *American journal of epidemiology* **169**(11), 1352–61 (2009).
39. Gennatas, E. D. *et al.* Age-related effects and sex differences in gray matter density, volume, mass, and cortical thickness from childhood to young adulthood. *Journal of Neuroscience*, 3550–16 (2017).
40. Satterthwaite, T. D. *et al.* Impact of puberty on the evolution of cerebral perfusion during adolescence. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 201400178 (2014).
41. Jack, C. R. *et al.* Age, sex, and APOE ϵ 4 effects on memory, brain structure, and β -amyloid across the adult life span. *JAMA neurology* **72**(5), 511–9 (2015).
42. Baumgart, M. *et al.* Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia* **11**(6), 718–26 (2015).
43. Malaguarnera, M. *et al.* Lipoprotein (a) in cardiovascular diseases. *BioMed research international* **2013**, (2013).
44. Bucci, M., Tana, C., Giamberardino, M. & Cipollone, F. Lp (a) and cardiovascular risk: Investigating the hidden side of the moon. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* **26**(11), 980–6 (2016).
45. Kuzma, E. *et al.* Stroke and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia* **14**(11), 1416–26 (2018).
46. Nave, A. H. *et al.* Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. **242**(2), 496–503 (2015).
47. Frohlich, J., Dobiášová, M., Adler, L. & Francis, M. Gender Differences in Plasma Levels of Lipoprotein (a) in Patients with Angiographically Proven Coronary Artery. *Physiol Res*. **53**, 481–6 (2004).
48. Wang, X., Magkos, F. & Mittendorfer, B. Sex differences in lipid and lipoprotein metabolism: it's not just about sex hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **96**(4), 885–93 (2011).
49. Magkos, F., Wang, X. & Mittendorfer, B. Metabolic actions of insulin in men and women. *Nutrition*. **26**(7-8), 686–93 (2010).
50. Diamond, A. Executive functions. *Annual review of psychology* **64**, 135–68 (2013).
51. Kail, R. & Salthouse, T. A. Processing speed as a mental capacity. *Acta psychologica*. **86**(2-3), 199–225 (1994).
52. Salthouse, T. A. Aging and measures of processing speed. *Biological psychology*. **54**(1-3), 35–54 (2000).
53. Salthouse, T. A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychological review*. **103**(3), 403 (1996).
54. West, R. L. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological bulletin*. **120**(2), 272 (1996).
55. Gunning-Dixon, F. M., Brickman, A. M., Cheng, J. C. & Alexopoulos, G. S. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences* **24**(2), 109–17 (2009).
56. Bots, M. L. *et al.* Cerebral white matter lesions and atherosclerosis in the Rotterdam Study. *The Lancet*. **341**(8855), 1232–7 (1993).
57. Wang, H. & Eckel, R. H. What are lipoproteins doing in the brain? *Trends in Endocrinology & Metabolism*. **25**(1), 8–14 (2014).
58. Nordlund, A. *et al.* Cognitive profiles of mild cognitive impairment with and without vascular disease. *Neuropsychology*. **21**(6), 706 (2007).
59. Tegeler, C. *et al.* The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function—data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiology of aging* **38**, 112–7 (2016).
60. Orsó, E. & Schmitz, G. Lipoprotein (a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clinical research in cardiology supplements* **12**(1), 31–7 (2017).
61. He N-y. *et al.* Lowering serum lipids via PCSK9-targeting drugs: current advances and future perspectives. *Acta Pharmacologica Sinica* **38**(3), 301 (2017).
62. Raal, F. J. *et al.* Reduction in lipoprotein (a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *Journal of the American College of Cardiology* **63**(13), 1278–88 (2014).

63. Yamamoto, T., Wada, F. & Harada-Shiba, M. Development of antisense drugs for dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* **23**(9), 1011–25 (2016).
64. Giugliano, R. P. *et al.* Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *New England Journal of Medicine* **377**(7), 633–43 (2017).
65. Schmidt, A. F. *et al.* Phenome-wide association analysis of LDL-cholesterol lowering genetic variants in PCSK9. bioRxiv:329052. 2018.

Acknowledgements

The BASE-II research project (Co-PIs are Lars Bertram, Ilja Demuth, Denis Gerstorff, Ulman Lindenberger, Graham Pawelec, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, and Gert G. Wagner) is supported by the German Federal Ministry of Education and Research (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) under grant numbers #16SV5536K, #16SV5537, #16SV5538, #16SV5837, #01UW0808, 01GL1716A and 01GL1716B. Another source of funding is the Max Planck Institute for Human Development, Berlin, Germany. Additional contributions (e.g., equipment, logistics, personnel) are made from each of the other participating sites.

Author contributions

F.R. and N.B. analyzed the data and wrote the first manuscript draft. S.T. prepared data on medication use. S.D. and Nina B. established latent factors representing continuous measures of domain specific cognitive functions. C.L. and L.B. provided genetic data. K.N. and D.S. discussed results. I.D. and E.S.T. provided phenotypic data. I.D. conceived the study, interpreted and discussed data, edited the manuscript, is the guarantor of this work, had full access to all data in the study, and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors reviewed the manuscript.

Competing interests

EST received research grants and honoraria for lectures, consultancy and for being a member of advisory boards from the following companies (within the past three years): Sanofi, Amgen, MSD, Fresenius Medical Care and Chiesi. ID received a research grant from Sanofi and honorary for consultancy from uniQure biopharma B.V.

Additional information

Supplementary information is available for this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66783-3>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to I.D.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

Supplementary Tables

Relationship between Lipoprotein (a) and cognitive function – Results from the Berlin Aging Study II

Franziska Röhr, Ilja Demuth, Nina Bucholtz, Sarah Töpfer, Kristina Norman, Dominik Spira, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Christina M. Lill, Lars Bertram, Nikolaus Buchmann and Sandra Düzel

Supplementary Table 1: Characteristics of the BASE-II study population according to Lp(a) in men

Men (n=659)	Lp(a) quintiles 2-5	Lp(a) quintile1	p-value
Age [years]	68 ± 4	68 ± 4	n.s.
Weight [kg]	83.41 ± 11.81	85.86 ± 13.65	n.s.
Height [cm]	175.59 ± 6.41	175.41 ± 5.45	n.s.
BMI [kg/m ²]	27.05 ± 3.51	27.88 ± 4.06	0.046
Regular alcohol intake	464 (90.4)	143 (93.1)	n.s.
Current smoking	57 (11.1)	16 (11.1)	n.s.
Physically inactive	48 (9.4)	25 (17.4)	n.s.
GDS- score	24.61 ± 1.05	24.61 ± 1.01	n.s.
Cognitive function			
Verbal memory	-0.2133 ± 0.9781	-0.0644 ± 0.7825	n.s.
Visuo-construction	0.1364 ± 0.9799	0.1802 ± 0.8831	n.s.
Executive functions and processing speed	0.0852 ± 0.9898	-0.0728 ± 0.7425	n.s.
Verbal fluency	-0.0881 ± 0.7612	-0.1490 ± 0.6363	n.s.
Lipid profile			
Total Cholesterol [mg/dl]	204 ± 38	197 ± 35	0.027
HDL- C [mg/dL]	56 ± 14	53 ± 14	0.023
LDL - C [mg/dL]	125 ± 35	118 ± 31	0.023
TG [mg/dL]	119 ± 75	132 ± 82	0.017
Lp(a) [mg/L]	290.9 ± 339.3	15.3 ± 2.2	< 0.001
APOE genotype			
22	2 (0.4)	3 (2.1)	n.s.
23	61 (11.9)	28 (19.3)	n.s.
24	11 (2.1)	4 (2.8)	n.s.
33	317 (61.7)	77 (53.1)	n.s.
34	115 (22.4)	31 (21.4)	n.s.
44	8 (1.6)	2 (1.4)	n.s.
Vitamin B12 [ng/L]	370.3 ± 214.5	377.1 ± 210.8	n.s.
Homocysteine	14.11 ± 3.72	14.92 ± 4.79	n.s.

[$\mu\text{mol/L}$]			
C-reactive protein [mg/L]	1.7 \pm 2.4	2 \pm 2.5	n.s.
Folic acid [$\mu\text{g/L}$]	11.04 \pm 5.64	10.28 \pm 4.08	n.s.
HbA1c [%]	5.7 \pm 0.6	5.7 \pm 0.6	n.s.
TSH basal [mU/L]	1.99 \pm 1.72	2.48 \pm 5.67	n.s.
Sodium [mmol/L]	139 \pm 3	139 \pm 3	n.s.
Potassium [mmol/L]	4.5 \pm 0.4	4.5 \pm 0.4	n.s.
Magnesium [mmol/L]	0.82 \pm 0.07	0.82 \pm 0.07	n.s.

BMI = body mass index; GDS = geriatric depression scale; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a), APOE= apolipoprotein E; CRP = C-reactive protein; HbA1c =hemoglobin A 1c; TSH = thyroid stimulating hormone

Supplementary Table 2: Characteristics of the BASE-II study population according to Lp(a) in women

Woman (n=721)	Lp(a) quintiles 2-5	Lp(a) quintile 1	p- value
Age [years]	68 ± 3	67 ± 3	n.s.
Weight [kg]	69.71 ± 12.5	70.05 ± 11.61	n.s.
Height [cm]	162.95 ± 6.01	162.27 ± 6.04	n.s.
BMI [kg/m ²]	26.27 ± 4.66	26.64 ± 4.45	n.s.
Regular alcohol intake	515 (87.3)	118 (90.1)	n.s.
Current smoking	57 (9.7)	6 (4.6)	n.s.
Physically inactive	44 (7.5)	12 (9.2)	n.s.
GDS score	24.60 ± 1.03	24.73 ± 1.11	n.s.
Cognitive function (factor scores)			
Verbal memory	0.2198 ± 0.8847	0.2534 ± 0.8334	n.s.
Visuo-construction	-0.1333 ± 0.9310	-0.1016 ± 0.9727	n.s.
Executive functions and processing speed	-0.0514 ± 0.8571	-0.1578 ± 0.6541	n.s.
Verbal fluency	0,1043 ± 0.6975	0.0905 ± 0.7485	n.s.
Lipid profile			
Total cholesterol [mg/dL]	227 ± 37	222 ± 41	n.s.
HDL- C [mg/dL]	69 ± 16	69 ± 17	n.s.
LDL- C [mg/dL]	138 ± 35	131 ± 38	0.049
TG[mg/dL]	103 ± 47	110 ± 65	n.s.
Lp(a) [mg/L]	320.4 ± 350.8	15.3 ± 2.1	< 0.001
APOE genotypes			
22	3 (0.5)	0 (0)	n.s.
23	86 (14.6)	16 (12.2)	n.s.
24	19 (3.2)	6 (4.6)	n.s.
33	362 (61.4)	79 (60.3)	n.s.
34	110 (18.6)	28 (21.4)	n.s.
44	10 (1.7)	2 (1.5)	n.s.
Vitamin B12 [ng/L]	428.9 ± 314.7	397.3 ± 169.8	n.s.
Homocysteine [µmol/L]	12.51 ± 3.45	12.4 ± 3.45	n.s.
C-reactive protein [mg/L]	2.2 ± 3.4	2.1 ± 3.4	n.s.
Folic acid [µg/L]	11.9 ± 5.81	12.26 ± 5.6	n.s.
HbA1c [%]	5.6 ± 0.5	5.6 ± 0.6	n.s.
TSH basal [mU/L]	2.35 ± 4.59	2.03 ± 1.56	n.s.
Sodium [mmol/L]	140 ± 3	140 ± 3	n.s.
Potassium [mmol/L]	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.3	n.s.
Magnesium [mmol/L]	0.81 ± 0.06	0.81 ± 0.09	n.s.

BMI = body mass index; GDS = geriatric depression scale; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a), APOE = apolipoprotein E; CRP = C-reactive protein; HbA1c =hemoglobin A 1c; TSH = thyroidstimulating hormone

Supplementary Table 3: Association between Lp(a) and cognitive function

Latent factor	Men				Women			
	beta	SE	p-value	R2*	beta	SE	p-value	R2*
Verbal memory	0.128	0.099	0.196	0.015	0.029	0.097	0.765	0.031
Visuo-construction	0.050	0.103	0.630	-0.013	-0.011	0.103	0.916	0.013
Executive functions and processing speed	-0.217	0.098	0.027	0.050	-0.110	0.089	0.215	0.039
Verbal fluency	-0.052	0.079	0.511	-0.010	0.044	0.078	0.571	0.007

The models were adjusted for: age, weight, height, HbA1c, *APOE* status, regular alcohol intake, current smoking, physical inactivity, GDS score, TSH, homocysteine, CRP, vitamin B12, magnesium, potassium, sodium, folic acid, morbidity index

*= R² corrected, p-values < 0.05 = statistical significant, corrected p-value (Bonferroni) < 0.0125 = statistical significant

Supplementary Table 4: Association between Lp(a) with *executive functions and processing speed* according to sex in subjects without *APOE4* genotype

	m				w			
	beta	SE	p	R ^{2*}	beta	SE	p	R ^{2*}
Model 1	-0.178	0.88	0.043	0.049	-0.093	0.080	0.246	0.035
Model 2	-0.202	0.092	0.029	0.056	-0.087	0.084	0.301	0.040
Model 3	-0.217	0.098	0.027	0.050	-0.010	0.089	0.215	0.039
Model 4	-0.221	0.098	0.024	0.050	-0.110	0.089	0.219	0.038
Model 5	-0.217	0.098	0.027	0.048	-0.124	0.088	0.159	0.054
Model 6	-0.213	0.098	0.029	0.049	-0.104	0.089	0.244	0.041

Model 1: weight, *APOE* genotype, age, HbA1c, height

Model 2: Model 1 + regular alcohol intake, current smoking, TSH, physical inactivity, homocysteine, CRP, GDS score

Model 3: Model 2 + vitamin B12, magnesium, potassium, sodium, folic acid, morbidity index

Model 4: Model 3 + HDL-C

Model 5: Model 3 + LDL-C

Model 6: Model 3 + TG

GDS = geriatric depression scale; HDL-C = high density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low density lipoprotein cholesterol; Lp(a) = lipoprotein(a), *APOE* = apolipoprotein E; CRP = C-reactive protein; HbA1c = hemoglobin A 1c; TSH = thyroid stimulating hormone

* = R² corrected, p-values < 0.05 = statistical significant, corrected p-value (Bonferroni) < 0.0125 = statistical significant

Supplementary Table 5: Association of Lp(a) levels and cognitive function – an overview of the (inconsistent) study results from the literature

Cohort	Title	Study size	Age (years)	Cognitive assessment	Findings	Ref.
Italian longitudinal Study on Aging (ILSA)	Lipoprotein (a) and cognitive performances in an elderly white population	N=435	65-84	- MMSE - Babcock Short Story - Matrix Test	No association with cognition at all	[1]
Asian (Japanese) cohort	Dual inverse effects of lipoprotein(a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease	N=346	65-96	- MMSE - NINCDS-ADRSA - NINDS-AIREN - brain computed tomography	- protective of AD - increased risk of VD	[2]
Asian (Japanese) cohort	Lipoprotein(a) phenotypes in patients with vascular dementia	N=108	VD:66 ± 12.6 AD:67.1 ± 13.5 healthy: 65.5 ± 13.3	- DSM-IV - NINCDS-ADRSA	- increased risk of VD	[3]
Kuopio Ischemic Heart Disease study (KIHD; Finland)	Is lipoprotein (a) protective of dementia?	N=2,532	42-61	- MMSE - Geriatric Mental State	-protective effect on dementia in general in middle-aged men (only examined in men)	[4]
Caucasian (Italian) cohort	Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease	N=124	With AD: 71.36 (9.55) without AD: 67.67 (10.66)	-NINCDS-ADRSA	-age dependency: increased risk of AD ≤ 72 years, but a protective effect of AD with participants ≥72 years	[5]

Abbreviations

VD: vascular dementia

AD: Alzheimer's disease

MMSE = Mini Mental State Examination

Babcock Short Story = Babcock Short Story Recall Test

Matrix Test = Visual Search Matrix Test

NINCDS-ADRSA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NINDS-AIREN = National Institute of Neurologic Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

Geriatric Mental State

Supplementary Table 6. Model fit of results of PCA on eleven CERAD-Plus tests including 1, 2, 3, 4 and 5 factors

numbers of factors	χ^2	df	p	RMSEA	CFI
1	752.481	44	<.001	.126	.593
2	418.949	34	<.001	.106	.779
3	141.713	25	<.001	.068	.933
4	26.132	17	.072	.023	.995
5	6.809	10	.7433	<.001	>.999

Supplementary Table 7. Model fit of results of PCA on nine CERAD-Plus tests including 1, 2, 3, and 4 factors

numbers of factors	χ^2	df	p	RMSEA	CFI
1	689.002	27	<.001	.155	.587
2	387.682	19	<.001	.138	.770
3	107.793	12	<.001	.089	.940
4	9.176	6	.164	.023	.998

References

1. Sarti, C., et al., *Lipoprotein (a) and Cognitive Performances in an Elderly White Population: Cross-sectional and Follow-up Data*. Stroke: Journal of the American Heart Association, 2001. **32**(7): p. 1678-1683.
2. IWAMOTO, T., et al., *Dual inverse effects of lipoprotein (a) on the dementia process in Japanese late-onset Alzheimer's disease*. Psychogeriatrics, 2004. **4**(3): p. 64-71.
3. Urakami, K., et al., *Lipoprotein (a) phenotypes in patients with vascular dementia*. Dementia and geriatric cognitive disorders, 2000. **11**(3): p. 135-138.
4. Kunutsor, S.K., et al., *Is lipoprotein (a) protective of dementia?* European journal of epidemiology, 2016. **31**(11): p. 1149-1152.
5. Solfrizzi, V., et al., *Lipoprotein (a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2002. **72**(6): p. 732-736.

8. Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

- „Relationship between Lipoprotein (a) and cognitive function – Results from the Berlin Aging Study II“, Publikation in Scientific Reports, 30.6. 2020
 - > Journal Impact Factor: 4.011
 - > Eigenfactor Score: 1.061370

10. Danksagung

Zuallererst möchte ich Frau Prof. Dr. E. Steinhagen- Thiessen danken, die mir die Teilnahme an der Berliner Altersstudie II ermöglichte und mich mit dem Thema der vorliegenden Arbeit betraute.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herr Prof. Dr. I. Demuth, Herr Dr. N. Buchmann und Frau Dr. S. Düzel, die mich während des gesamten Entstehungsprozesses meiner Arbeit begleitet und unterstützt haben. Auch danke ich Frau Dr. S. Düzel, Herr Dr. L. Bertram und Frau. C.M. Lill, welche gemeinsam mit Herr Prof. Dr. I. Demuth und Herr Dr. N. Buchmann die zeitaufwändige Aufgabe der Durchsicht und Korrektur übernahmen.

Zuletzt danke ich meiner Familie und Freunde für die stetige Unterstützung nicht nur im Rahmen meiner Dissertation.