

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die  
Hippocampusstruktur und -funktion bei Patienten mit leichter  
kognitiver Beeinträchtigung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ariane Schnelle

aus Bremen

Datum der Promotion: 09.12.2016

## **Inhaltsverzeichnis**

Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung .....	X
Abstract .....	XII
1 Einleitung .....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Neurokognitive Störungen .....	2
1.3 Ätiopathogenese von MCI und Alzheimer-Demenz.....	5
1.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	7
1.3.2 Genetik .....	15
1.4 Hirnorganische Veränderungen.....	19
1.4.1 Hirnorganische Korrelate von MCI und Alzheimer-Demenz.....	20
1.4.2 Hirnorganische Befunde bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko .....	22
1.4.3 Hippocampus und Genetik.....	24
1.5 Herleitung der Aufgabenstellung .....	24
2 Methoden .....	28
2.1 Studienpopulation.....	28
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	28
2.1.2 Rekrutierung .....	29
2.2 Untersuchungsinstrumente.....	29
2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung .....	30
2.2.2 Neuropsychologische Testung.....	30
2.2.3 Fragebogenassessment .....	35
2.2.4 Laboranalyse der Blutparameter.....	35

2.2.5	DNA-Extraktion und Genetikanalysen.....	38
2.2.6	Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) .....	38
2.3	Analyse des kardiovaskulären Risikoprofils.....	40
2.4	Statistische Analyse .....	42
3	Ergebnisse .....	44
3.1	Deskriptive Statistik .....	44
3.1.1	Demographische Daten .....	44
3.1.2	Physiologische Daten .....	44
3.1.3	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	45
3.1.4	MRT-Daten .....	46
3.2	Hippocampusstruktur und Kognition.....	47
3.2.1	Hippocampusstruktur und Gedächtnis .....	47
3.2.2	Hippocampusstruktur und semantische Wortflüssigkeit.....	52
3.2.3	Hippocampusstruktur und weitere kognitive Domänen .....	52
3.3	Kardiovaskuläres Risiko und Kognition .....	54
3.3.1	Das kardiovaskuläre Risikoprofil (CVD) und die Hippocampusfunktion .....	54
3.3.2	Das kardiovaskuläre Risikoprofil (CVD) und weitere kognitive Domänen ..	54
3.4	Kardiovaskuläres Risiko und Hippocampusstruktur .....	57
3.5	Mediatoranalyse zum kardiovaskulären Risikoprofil (CVD) .....	59
3.6	Explorative Analysen zur Genetik.....	61
3.6.1	Genetik und Kognition.....	62
3.6.2	Genetik und Hippocampusstruktur.....	63
3.6.3	Kardiovaskuläres Risikoprofil, Kognition und Hippocampusstruktur in den ApoE-Risikogruppen .....	63
4	Diskussion.....	67
4.1	Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse .....	67
4.2	Hippocampusstruktur und Kognition.....	67

## Inhaltsverzeichnis

4.3	Kardiovaskuläres Risiko und Kognition .....	70
4.4	Kardiovaskuläres Risiko und Hippocampusstruktur .....	73
4.5	Genetik .....	75
4.6	Stärken und Limitationen der Studie.....	78
4.7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	81
5	Literaturverzeichnis .....	83
	Eidesstattliche Versicherung .....	104
	Lebenslauf .....	105
	Publikationsliste .....	107
	Danksagung .....	108
	Anhang A.....	109
	Einwilligungserklärung.....	109
	Anhang B.....	110
	Flyer .....	110
	Anhang C.....	111
	Telefonscreening.....	111

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>engl.</i> angiotensin converting enzyme
AD	Alzheimer-Demenz
AgeCoDe	German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients
AKT	Alters-Konzentrationstest
ALAT	Alanin-Aminotransferase
aMCI	amnestisches MCI
ApoE	Apolipoprotein E
APP	Amyloid-Precursor-Protein
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
AT1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
$\beta$	Regressionskoeffizient
BCAN	Berlin Center for Advanced Neuroimaging
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BDNF	<i>engl.</i> brain derived neurotrophic factor
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	<i>engl.</i> body mass index
CAA	<i>engl.</i> cerebral amyloid angiopathy
CAIDE	Cardiovascular Risk Factors, Aging, and Dementia
CHOD-PAP	Cholesterol Oxidase-Phenol + Aminophenazoan-Methode
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CVD	kardiovaskuläres Risikoprofil
Dg	Durchgang
DM	Diabetes mellitus
DNA	<i>engl.</i> deoxyribonucleic acid
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	<i>engl.</i> diffusion tensor imaging
DW	<i>engl.</i> diffusion weighted
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	<i>engl.</i> enzyme-linked Immunosorbent Assay
em.	emeritiert

## Abkürzungsverzeichnis

EPI	<i>engl.</i> echo-planar imaging
et al.	<i>lat.</i> und andere
FA	Fraktionelle Anisotropie
FCRS	Framingham Coronary Risk Score
FCVDRP	Framingham General Cardiovascular Disease Risk Profile
FKA	Freiburger Fragebogen zur Körperlichen Aktivität
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FSRP	Framingham Stroke Risk Profile
FWIT	Farb-Wort-Interferenztest
GGT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
HAAS	Honolulu-Asia Aging Study
HbA1c	glykiertes Hämoglobin
HDL	<i>engl.</i> high density lipoprotein
hs-CRP	hoch sensitives C-reaktives Protein
HC	Hippocampus
IDE	<i>engl.</i> insulin degrading enzyme
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
IGF	insulin-like growth factor
IL	Interleukin
kcal	Kilokalorie
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>engl.</i> low density lipoprotein
MCI	<i>engl.</i> mild cognitive impairment
MD	Mittlere Diffusivität
mdMCI	<i>engl.</i> multiple domains slightly impaired-MCI
mdMCI+a	mdMCI mit Gedächtniseinschränkungen
mdMCI-a	mdMCI ohne Gedächtniseinschränkungen
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MMSE	Mini Mental State Examination
MNI	Montreal Neurological Institute
MPRAGE	<i>engl.</i> Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MTA	Medizin-technische Assistentin
MTL	medialer Temporallappen

## Abkürzungsverzeichnis

MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
$n$	Stichprobengröße
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
$p$	Irrtumswahrscheinlichkeit
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PET-CT	Positronen-Emissions-Computer-Tomographie
PIA	Partikelimmunoassay
$r$	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RF	Risikofaktor(en)
$r_s$	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
rw	rückwärts
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	<i>engl.</i> standard deviation
SF 12	Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand
snMCI	<i>engl.</i> single non-memory domain-MCI
SNPa	<i>engl.</i> single-nucleotide polymorphisms
SPECT	<i>engl.</i> single photon emission computed tomography
STAI	State-Trait-Angst-Inventar
TA	<i>engl.</i> Time of Acquisition
TE	<i>engl.</i> Time to Echo
TMT	Trail-Making-Test
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
TR	<i>engl.</i> Time of Repetition
VaD	Vaskuläre Demenz
VLDL	<i>engl.</i> very low density lipoprotein
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
vw	vorwärts
WHO	<i>engl.</i> World Health Organisation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Blutparameter und Bestimmungsmethode .....	37
Tabelle 2.2: Untersuchungssequenzen und deren technische Parameter .....	39
Tabelle 2.3: Regressionskoeffizienten und Hazard Ratios des CVD-Kalkulators für Männer .....	42
Tabelle 2.4: Regressionskoeffizienten und Hazard Ratios des CVD-Kalkulators für Frauen .....	42
Tabelle 3.1: Demographische Charakteristika der Studienpopulation .....	44
Tabelle 3.2: Physiologische Parameter der Studienpopulation.....	45
Tabelle 3.3: Ergebnisse in den kognitiven Testungen .....	46
Tabelle 3.4: Korrelationen der Hippocampusstruktur zum Gedächtnis .....	49
Tabelle 3.5: Korrelationen des semantischen Wechsels zur Hippocampusstruktur.....	52
Tabelle 3.6: Korrelationen des kardiovaskulären Risikoprofils zur Kognition.....	55
Tabelle 3.7: Korrelationen des CVD zur Hippocampusstruktur.....	57
Tabelle 3.8: Mediatoranalyse.....	60
Tabelle 3.9: Demographische und physiologische Parameter, aufgeteilt in ApoE- Gruppen.....	62
Tabelle 3.10: Korrelationen des kardiovaskulären Risikoprofils zum Gedächtnis und semant. Wechsel, aufgeteilt in ApoE-Gruppen.....	64
Tabelle 3.11: Korrelationen des CVD zur HC-Struktur, aufgeteilt in ApoE-Gruppen .....	66

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Lernleistung und Hippocampusvolumen .....	50
Abbildung 3.2: Lernleistung und mittlere Diffusivität des .....	50
Abbildung 3.3: Verzögerter Abruf und Hippocampusvolumen .....	51
Abbildung 3.4: Verzögerter Abruf und mittlere Diffusivität des Hippocampus.....	51
Abbildung 3.5: Semantischer Wechsel und Hippocampusvolumen .....	53
Abbildung 3.6: Semantischer Wechsel und mittlere Diffusivität des Hippocampus .....	53
Abbildung 3.7: Verzögerter Abruf und kardiovaskuläres Risikoprofil .....	56
Abbildung 3.8: Semantischer Wechsel und kardiovaskuläres Risikoprofil .....	56
Abbildung 3.9: Mittlere Diffusivität des Hippocampus und kardiovaskuläres Risikoprofil .....	58
Abbildung 3.10: Hippocampusvolumen und kardiovaskuläres Risikoprofil .....	58
Abbildung 3.11: Mediatoranalyse mit dem kardiovaskulären Risikoprofil, der Hippocampusstruktur und der Hippocampusfunktion .....	59
Abbildung 3.12: durchschnittliches Hippocampusvolumen in den ApoE-Gruppen .....	63
Abbildung 3.13: Verzögerter Abruf und kardiovaskuläres Risikoprofil in den ApoE- Gruppen.....	64
Abbildung 3.14: Konsolidierung und kardiovaskuläres Risikoprofil in den ApoE-Gruppen .....	65

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** In unserer alternden Bevölkerung steigt die Zahl an Patienten mit neurodegenerativen Krankheiten wie der Alzheimer-Demenz (AD). Vor dem Hintergrund eines Mangels an Medikamenten, die dieses Krankheitsbild langfristig aufhalten können, gewinnen Ursachenforschung sowie Bemühungen, um Wege zur Prävention zu finden, eine immer größere Bedeutung. In den letzten Jahren wurden zunehmend Verbindungen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Einschränkungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit am Gesunden untersucht und gefunden. Auf hirnormischer Ebene ist dieser Zusammenhang bisher nur in Teilen nachvollzogen worden. Inwieweit genetische Faktoren einen Einfluss auf diese Beziehung nehmen, ist ebenfalls noch weitgehend ungeklärt.

**Methoden:** In einer Querschnittsanalyse wurde an 91 Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen (MCI) der Zusammenhang zwischen dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, ermittelt anhand eines Risikokalkulators aus der Framingham Heart Study, und Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Über strukturelle MRT wurde das Volumen des Hippocampus sowie dessen Integrität, gemessen über Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), bestimmt und diese Parameter hinsichtlich ihrer Korrelationen mit dem kardiovaskulären Risiko und zur Hippocampusfunktion betrachtet. Zuletzt wurde noch untersucht, inwiefern der ApoE-Genotyp einen Einfluss auf diese Zusammenhänge hat.

**Ergebnisse:** Ein höheres kardiovaskuläres Risiko war mit einer schlechteren Leistung in der Hippocampusfunktion assoziiert, indem es mit Parametern des verbalen Gedächtnisses sowie mit der semantischen Wortflüssigkeit signifikant negativ korrelierte, und ging einher mit einer höheren Atrophie und verminderten mikrostrukturellen Integrität des Hippocampus. Eine höhere Atrophie sowie eine geringere mikrostrukturelle Integrität des Hippocampus waren ebenfalls mit einer schlechteren Leistung im verbalen Gedächtnis und in der semantischen Wortflüssigkeit verbunden. Eine Mediatoranalyse offenbarte, dass die Hippocampusstruktur den Effekt des kardiovaskulären Risikos auf die Hippocampusfunktion teilweise vermittelt. Diese Zusammenhänge waren insbesondere bei Patienten mit der risikoärmeren ApoE-Konstellation ausgeprägt.

**Schlussfolgerung:** Diese Studie unterstützt die These, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren bei der Entstehung kognitiver Einschränkungen im Rahmen einer

## Zusammenfassung

beginnenden Demenz eine wichtige Rolle spielen, und gibt Hinweise auf die diesem Zusammenhang zugrunde liegenden hirnstrukturellen Veränderungen. Inwieweit die genetische Prädisposition zu berücksichtigen ist, bleibt zu überprüfen. Der in diesen Analysen zur Anwendung gekommene kardiovaskuläre Risikokalkulator nach der Framingham-Studie scheint ein geeignetes Mittel zu sein, im ambulanten Bereich eine Einschätzung über das Risiko für die Entwicklung kognitiver Einschränkungen treffen zu können.

## Abstract

**Background:** In our ageing population, the number of patients with neurodegenerative diseases such as Alzheimer`s disease (AD) is constantly increasing. Due to the lack of disease-modifying therapies, research investigating the mechanisms and strategies for prevention are gaining importance. In recent years, a growing number of studies focused on the association between cardiovascular risk factors and cognitive deficits in healthy adults. So far, this connection could have been reproduced on brain structural level only in part. To what extent genetic factors can influence this relationship, could not be determined by now either.

**Methods:** In a cross-sectional design, we studied the association of a composite risk profile, assessed with a cardiovascular risk score developed in the Framingham Heart Study, and parameters of cognitive performance in a cohort of 91 patients with mild cognitive impairment (MCI). The volume and integrity of the hippocampus, based on structural MRI and diffusion tensor imaging (DTI), was specified and their relationship to the cardiovascular risk and the hippocampal function was studied. Finally, we considered the influence of the genotype of the apolipoprotein E (ApoE).

**Results:** A higher cardiovascular risk score correlated negatively with cognitive performance, particularly with regard to verbal memory and the semantic fluency. Cardiovascular risk was also associated with higher atrophy and less microstructural integrity of the hippocampus. Brain structural alterations, in addition, were accompanied by worse verbal memory performance and semantic fluency. A mediator analysis revealed a partly mediating effect of the hippocampal structure on the association of the cardiovascular risk and cognitive performance. These relationships were more pronounced in patients with lower genetic risk (genotype of the ApoE).

**Conclusions:** This study supports the vascular hypothesis of AD, indicating an important role of cardiovascular risk factors in the development of age-related cognitive impairment. Furthermore, we provide first evidence for underlying brain structural changes mediating this relationship. Further research is needed to investigate the influence of the genetic predisposition on this relationship. The Framingham cardiovascular risk score seems to be a suitable tool for estimating the risk of developing cognitive impairment in primary care.

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Hintergrund

Anhand der aktuellen Entwicklungen der Bevölkerungsstruktur ist zu erkennen, dass unsere Gesellschaft aufgrund einer geringeren Sterblichkeit und sinkenden Fertilitätsrate altert (1). In einem Bericht der Vereinten Nationen zur weltweiten Bevölkerungsalterung aus dem Jahre 2013 wurde geschätzt, dass weltweit 841 Millionen Menschen über 60 Jahre alt sind und somit 11,7 % der Bevölkerung ausmachen (1). Im Jahre 2050 wird diese Zahl vermutlich zwei Milliarden betragen, sodass sich dann 21,1 % aller Menschen im höheren Lebensalter befinden. 80 % dieser Menschen werden in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen leben. Die Anzahl an über 80-Jährigen wird sich von 2000 bis 2050 beinahe vervierfacht haben (1). Auch wenn die Menschen länger leben werden, bedeutet das nicht unbedingt, dass sie gesünder sein werden als zuvor. Ebenfalls vervierfachen wird sich die Zahl an Pflegebedürftigen (1).

Mit steigendem Alter nehmen auch altersassoziierte Krankheiten mit neurodegenerativen Prozessen zu (2). Die häufigste neurodegenerative Erkrankung im Alter ist die Alzheimer-Demenz (AD) (3). Der World Alzheimer Report 2009 mit einer Aktualisierung von 2013 zeigte in einem systematischen Review eine Prävalenz der Demenz von weltweit 44,35 Millionen Menschen im Jahre 2013 (4). Schätzungsweise 25-30 % aller über 85-Jährigen leiden an stärkeren kognitiven Defiziten (5). Weiterhin wird vermutet, dass sich diese Zahl Demenzkranker fast alle 20 Jahre zu geschätzten 75,62 Millionen im Jahre 2030 und zu 135,46 Millionen im Jahre 2050 beinahe verdoppeln wird (4). Dies bringt auch erhebliche gesundheitspolitische Kosten mit sich (2). Derzeit leben 62 % der Demenzkranken in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen, bis 2050 werden vermutlich 71 % der Demenzkranken aus diesen Ländern stammen, da dort die Lebenserwartung proportional am stärksten steigt und gleichzeitig die soziale Versorgung und das Gesundheitsbewusstsein schlecht entwickelt sind. Die globalen sozioökonomischen Kosten, die Demenz im Jahr 2010 verursacht hat, lagen bei 604 Milliarden US-Dollar bzw. bei 1 % des weltweiten Bruttoinlandsproduktes; diese Kosten werden proportional zur Prävalenz ansteigen (4). So fordert die Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Anbetracht der zukünftigen Bevölkerungsstruktur, „gesundes Altern“ in den Hauptfokus der Forschung zu rücken, um präventive Gesundheitsprogramme etablieren zu können (6).

## 1.2 Neurokognitive Störungen

Unter der Kategorie *Neurokognitive Störungen* werden im Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) die Demenzen subsumiert. Die vormals und auch in dieser Arbeit weiterhin als Alzheimer-Demenz (AD) bezeichnete Erkrankung wird im DSM-5 als neurokognitive Störung aufgrund einer Alzheimer-Krankheit aufgeführt. Als eine weitere mögliche Ätiologie für eine neurokognitive Störung wird die vaskuläre Genese genannt, auch bekannt als Vaskuläre Demenz (VaD) (7). AD zählt mit einem Anteil von 50-70 % zu der häufigsten und VaD mit einem Anteil von 15-25 % zu der zweithäufigsten Form von Demenz (8). Die AD wird zudem unterschieden in eine familiäre Form (<1 % aller Fälle), die über genetische Mutationen einzelner bekannter Gene entsteht, und in die sporadische Form (>99 % aller Fälle), in der keine singuläre Mutation die Krankheit auslöst (9).

Neuropsychologisch lässt sich die AD gut von der VaD abgrenzen. Bei der VaD sind mit den Exekutivfunktionen (z. B. Planung, Handlungsabläufe, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) und der Aufmerksamkeit vorwiegend Funktionen des Frontallappens beeinträchtigt (10). Die kognitiven Defizite bei der AD sind besonders auffällig im episodischen Gedächtnis, welches zuständig ist für das Enkodieren, Speichern und Abrufen von spezifischen Episoden und Ereignisketten des persönlichen Erlebens (11). Jedoch können auch bestimmte Bereiche der Sprache eine frühe Störung erleben, wie z. B. das Benennen. In beiden Fällen handelt es sich um Funktionsstörungen des Parietal- und Temporallappens (12, 13). Bei der VaD fluktuiert die kognitive Leistungsfähigkeit sehr viel stärker als bei der AD, wo sie graduell progressiv über die Zeit abnimmt (10). Da in der vorliegenden Arbeit Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer AD untersucht wurden, gehe ich nachfolgend noch etwas genauer auf die neuropsychologischen Merkmale der AD ein.

Als Teilleistung des episodischen Gedächtnisses erfährt insbesondere der verzögerte Abruf eine Beeinträchtigung (11). Die Lernleistung verbaler Gedächtnistests scheint zwar sehr sensitiv in der Diagnostik von AD zu sein, jedoch nicht besonders spezifisch. Die Wiedererkennung stellt sich in vielen Studien als nicht sehr sensitiver Parameter heraus, vermutlich auf Grund von Deckeneffekten (14). Des Weiteren ist häufig die semantische Wortflüssigkeit verringert. Im Gegensatz zu der formallexikalischen Wortflüssigkeit, die eine Funktion des frontalen Kortex zu sein scheint (15), muss bei der Generierung von Wörtern einer Kategorie vermehrt auf semantisches Wissen zurückgegriffen werden,

welches im medialen Temporallappen (16) und hippocampalen Strukturen gespeichert ist (13, 15). So zeigten Studien, dass sich die kombinierte Untersuchung des verzögerten Abrufs und der semantischen Wortflüssigkeit sehr gut dazu eignet, um Gesunde von an AD-Erkrankten zu unterscheiden (17), bzw. eine verminderte Leistung in diesen beiden kognitiven Domänen der beste neuropsychologische Prädiktor für das spätere Auftreten einer AD darstellt (18).

### *Leichte kognitive Beeinträchtigung*

Eine Art Intermediärzustand zwischen normalen altersbedingten Einbußen und einer Demenzerkrankung nimmt die sogenannte leichte kognitive Beeinträchtigung (*engl.* Mild Cognitive Impairment, MCI) ein (19). Longitudinal beobachtet entwickeln MCI-Patienten mit einer beträchtlich höheren Rate eine AD als gleichaltrige kognitiv Gesunde (20). Dennoch ist die Prognose von MCI sehr unsicher, da einige Patienten stabil bleiben, wohingegen andere einen weiteren Verlust ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit erfahren, vermutlich aufgrund eines Zusammenspiels von genetischen und physiologischen Faktoren sowie Umwelteinflüssen (21). Eine MCI-Erkrankung kann vier verschiedenen Verlaufsformen folgen: 1) remittierend mit einer Erholung der kognitiven Einbußen, 2) fluktuierend mit Wechsel zwischen normaler und beeinträchtigter kognitiver Leistung, 3) stabil mit fortwährend leichter kognitiver Beeinträchtigung, 4) fortschreitend zur Demenz (22). 2001 wurde angeregt, das heterogene Bild des MCI in verschiedene Subtypen zu differenzieren, da die Ausprägung verschiedener kognitiver Defizite auch mit unterschiedlichen Prognosen einhergeht (23). Es wurde unterteilt in amnestisches MCI (aMCI), bei dem Gedächtnisprobleme vorrangig sind, in MCI mit Beeinträchtigungen in multiplen Domänen (*engl.* multiple domains slightly impaired-MCI, mdMCI) und MCI, bei dem nur eine einzelne Domäne, nicht jedoch das Gedächtnis, beeinträchtigt ist (*engl.* single non-memory domain-MCI, snMCI) (19). Inzwischen wird bei dem mdMCI noch unterschieden in einen Typ mit Gedächtniseinschränkungen (mdMCI+a) und einen Typ ohne Gedächtnisprobleme (mdMCI-a) (24). MCI wird als der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz angesehen (25). Anhand einer Metanalyse aus 41 Studien zeigten Mitchell und Shiri-Feshki, dass MCI-Patienten mit einer deutlich größeren Wahrscheinlichkeit eine AD (6,5 % /Jahr) als eine VaD (1,6 % /Jahr) entwickeln (20). Für die einzelnen MCI-Subtypen existieren diverse Ursachen und Pathomechanismen und dementsprechend auch unterschiedliche Progressionsraten zu verschiedenen Demenzformen; so entwickeln Patienten mit einem MCI-Subtyp, bei dem auch

## Einleitung

(mdMCI+a) oder hauptsächlich (aMCI) Gedächtnisprobleme bestehen, mit bis zu 20-45 % /Jahr (26) eher eine AD, wohingegen die anderen Subtypen eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, in eine andere Form von Demenz zu konvertieren (z. B. vaskuläre Demenz, frontotemporale Demenz) (20).

In der deutschen AgeCoDe-Studie (*German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients*) an 357 MCI-Patienten aus Hausarztpraxen wies MCI bei einem Durchschnittsalter von 80 Jahren eine Prävalenz von 15,4 % auf (27). Den häufigsten Subtyp bildete der, bei dem nur eine nicht-amnestische Domäne betroffen war (snMCI) mit 8,7 %; am seltensten anzutreffen war der Subtyp mit multiplen nicht-amnestischen Domänen (mdMCI-a) mit 1,9 %. Die amnestischen MCI-Typen zeigten eine Prävalenz von 2,0 % (aMCI) bis 2,8 % (mdMCI+a) (27). Ferner zeigte sich in der AgeCoDe-Studie, dass Patienten mit dem Subtyp mdMCI+a ein deutlich höheres Risiko für einen progressiven Verlauf der Erkrankung aufwiesen als aMCI-Patienten (22).

Ein schwererer Verlauf korrelierte außerdem mit einer schlechteren Leistung im Lernen, dem verzögerten Abruf, der Wiedererkennung und der semantischen Wortflüssigkeit (22). Auch Nordlund et al. stellten in der Göteborg-Studie fest, dass das Risiko der Konversion von MCI zu AD besonders hoch ist, wenn neben dem Gedächtnis noch weitere kognitive Domänen betroffen sind (28).

Aufgaben zum episodischen Lernen und Abruf sowie zur semantischen Wortflüssigkeit zeigen konstant eine gute Diskriminierungsmöglichkeit zwischen kognitiv Gesunden und MCI-Patienten sowie zwischen MCI-Patienten und AD-Patienten (29). Zwar geht per definitionem aMCI nur mit Störungen im episodischen Gedächtnis einher, aber die Forschung der letzten Jahre weist zunehmend daraufhin, dass zusätzlich zur Beeinträchtigung des episodischen Gedächtnisses aMCI außerdem durch Schwierigkeiten im bewussten Zugreifen auf semantische Gedächtnisinhalte charakterisiert wird (30). In einer Studie, die das neuropsychologische Muster von MCI- und AD-Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe verglich, boten Patienten mit aMCI eine stärkere Einschränkung in der semantischen Wortflüssigkeit als in der formallexikalischen Wortflüssigkeit auf (16).

Die Therapie bei AD beschränkt sich schon seit vielen Jahren nur auf eine medikamentöse Symptombehandlung oder kognitives Training, um dem weiteren Abbau in der kognitiven Leistungsfähigkeit so lang wie möglich entgegen zu wirken (31). In der Hoffnung, dass über Lebensstilinterventionen, Nahrungsmittelsupplementierung oder

kognitive Stimulation bereits im Vorstadium die Entwicklung der Erkrankung rechtzeitig aufzuhalten ist, gewinnt die Eruiierung potentieller Risikofaktoren für eine AD daher zunehmend an Bedeutung (32). So rückt das Krankheitsbild des MCI in letzter Zeit immer mehr in den Fokus der Forschung (33). Ein Patientenkollektiv mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD sekundärpräventiv zu behandeln, könnte das Auftreten einer AD womöglich verhindern oder zumindest verzögern (34).

### 1.3 Äthiopathogenese von MCI und Alzheimer-Demenz

Zwar ist die genaue Entstehung der sporadischen AD noch nicht endgültig geklärt, doch wurden einige pathologische Kennzeichen beschrieben, die sich gehäuft bei AD-Patienten nachweisen lassen (8, 9, 35). Die zwei pathologischen Hauptmerkmale einer AD sind sog. Neurofibrillenbündel (*engl.* neurofibrillary tangles), die aus hyperphosphorylierten Mikrotubuli-assoziierten tau-Proteinen bestehen, und extrazelluläre Amyloidplaques. Diese bestehen hauptsächlich aus A $\beta$ -Peptiden. A $\beta$  (38-43) ist ein proteolytisches Nebenprodukt des Amyloid-Precursor-Proteins (APP), das bei dessen Spaltung durch die Enzyme  $\beta$ - und  $\gamma$ -Sekretase entsteht (35). Es konnte nachgewiesen werden, dass die oligomere Form des A $\beta$  toxisch auf die Synapsen wirkt und im Hippocampus von Nagetieren zu einer verminderten Langzeit-Potenzierung führt. Über Glutamatrezeptoren wird eine vermehrte Langzeit-Depression sowie verminderte Dichte von neuronalen Dendriten ausgelöst (9). Studien mit *in vivo*-Nachweis der Amyloidablagerung konnten jedoch keinen Zusammenhang zur jährlichen Rate an Hirnatrophie und Neurodegeneration sowie zum Fortschreiten der klinischen Symptome einer AD finden. Die Dichte an Neurofibrillenbündeln korrelierte stärker mit dem Maß der kognitiven Beeinträchtigung als die Amyloidpathologie (35).

Ein weiteres Kennzeichen der AD ist die zerebrale Amyloidangiopathie (*engl.* cerebral amyloid angiopathy, CAA), die sich in A $\beta$ -Ablagerungen in der Muskelschicht der zerebralen Gefäßwände äußert (35). Die Prävalenz der CAA beträgt unter AD-Patienten über 80 % und in der nicht dementen älteren Bevölkerung 10-40 %. Es konnte ein starker Zusammenhang zwischen der CAA und kognitiver Beeinträchtigung ausgemacht werden (9).

Unter den Risikofaktoren für eine AD gilt das Alter bisher als führend. Die Prävalenz von AD verdoppelt sich alle 5,1 Jahre ab einem Alter von 60 Jahren (36). Mit dem Alter verlieren Blutgefäßendothelien und ihre Basalmembranen an Integrität, es kommt zu herabgesetzter Perfusion und verringertem Glukosemetabolismus.

## Einleitung

Neben den ca. 1-5 % der AD-Fälle, die durch die Mutation bestimmter Gene zu einer vermehrten Prozessierung von APP oder einer veränderten Form von A $\beta$  entstehen, wird die große Mehrheit der AD-Erkrankungen durch Umweltfaktoren und ihrer Interaktion mit genetischer Empfänglichkeit verursacht (37).

Seit den späten 80er Jahren wurde in vielen epidemiologischen Studien weltweit der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie vaskulären Erkrankungen und Demenz untersucht (38). Es zeigte sich überraschenderweise nicht nur ein Zusammenhang zur VaD, sondern auch zur AD (3). In den letzten Jahren wurden diese Assoziationen in systematischen Reviews verifiziert und in Metaanalysen zu prospektiven Studien quantifiziert (38).

Wie seit längerem bekannt ist, wird eine gesunde Lebensweise (Essgewohnheiten, körperliche Aktivität, gemäßigter Alkoholkonsum und der Verzicht auf Rauchen) assoziiert mit einem verminderten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall und Diabetes (39). Wie die einzelnen Faktoren mit kognitiven Einbußen und Demenz im Zusammenhang stehen, ist noch unklar. Konträre Ergebnisse sind möglicherweise auch auf die komplexe Interaktion verschiedener Lebensstilfaktoren zurückführbar (39).

Aus klinisch-pathologischen Studien ist ersichtlich, dass selten eine „reine“ Alzheimerpathologie die kognitiven Einschränkungen bei AD erklärt, sondern sich vielmehr ein gemischtes Bild aus pathologischen Veränderungen zeigt. Vaskuläre Läsionen, Plaqueablagerungen, Fibrillenbildungen und Entzündungsreaktionen sind in den Gehirnen von AD-Erkrankten oft parallel anzutreffen. Die Wahrscheinlichkeit, im hohen Alter eine AD zu entwickeln, steigt signifikant mit dem Vorliegen weiterer zerebraler Veränderungen neben der typischen Alzheimerpathologie (40). De la Torre geht sogar so weit, dass er AD als vaskuläre Erkrankung mit neurodegenerativen Folgen bezeichnet (41). Demnach werde AD durch eine zerebrale Hypoperfusion und einem Entzündungsgeschehen initiiert, welches die A $\beta$ -Produktion und –Ablagerung begünstige (36).

Im Folgenden sollen nun zwei Faktoren, die mit dem Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite in Zusammenhang stehen, näher beleuchtet werden. Zuerst wird der Einfluss des kardiovaskulären Risikos betrachtet und dann die genetische Prädisposition in Form von einem Polymorphismus im Apolipoprotein E-Allel vorgestellt.

### 1.3.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Demenz teilen sich dieselben Risikofaktoren (42). Patienten mit einem höheren Risiko für Schlaganfall haben auch ein gesteigertes Risiko für Demenz (43) und zerebrale vaskuläre Veränderungen und AD finden sich häufig koexistent (10). Viele Querschnitts- (44-46) und Längsschnittstudien (47-49) demonstrieren einen starken Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Demenz (50). In der Cardiovascular Health Study an 3602 nicht dementen Älteren, die über 5 Jahre nachverfolgt wurden, fand sich ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und einer um 30 % erhöhten Inzidenz von AD, insbesondere bei peripherer Atherosklerose (49). Auch Snowdon et. al. stellten in den Gehirnen von 102 autopsierten Nonnen fest, dass unter den 61 Nonnen, die die neuropathologischen Kriterien für eine AD erfüllten, diejenigen, die zusätzlich Hirninfarkte zeigten, zu Lebzeiten schlechtere kognitive Leistungen aufgewiesen und eher eine Demenz entwickelt hatten, als die Nonnen, bei denen keine vaskulären Schäden, sondern nur A $\beta$ -Plaques und Neurofibrillenbündel im Gehirn gefunden wurden. Bei den 41 Nonnen, die nicht die neuropathologischen Kriterien einer AD erfüllten, zeigte sich keine Korrelation von Infarkten und der kognitiven Leistung oder der Prävalenz von Demenz (51). In einer Querschnittsstudie an 457 kognitiv Gesunden und 140 MCI-Patienten (60-95 Jahre) aus China wiesen Probanden mit vaskulären Erkrankungen ein höheres Risiko für MCI auf (44).

Der gemeinsame Wirkmechanismus des Alters, Bluthochdrucks, Diabetes und Rauchens scheint der Schaden am Endothel zu sein, den diese Faktoren auslösen (43). Endothelschäden führen nicht nur zu Schlaganfall, sondern auch zu Schäden in der Bluthirnschranke (52), im zerebralen Blutfluss und Gehirnmetabolismus, insbesondere durch vermehrten oxidativen Stress (53). Durch Studien mit MRT, transkranieller Dopplersonographie oder Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (*engl.* single photon emission computed tomography, SPECT) wurde festgestellt, dass der zerebrale Blutfluss im Ruhezustand bei AD-Patienten signifikant erniedrigt ist. Auch in Studien mit kognitiv Gesunden korreliert der zerebrale Blutfluss mit der kognitiven Leistungsfähigkeit. Bei MCI-Patienten steigt im fMRT die zerebrale Durchblutung bei Aufgaben des episodischen Gedächtnisses nur verzögert an und MCI-Patienten mit erniedrigtem zerebralem Blutfluss konvertierten eher zu AD (9). Dies sind Hinweise darauf, dass eine regionale Reduktion des zerebralen Blutflusses ein frühes Ereignis im Rahmen einer AD-

Erkrankung darstellt. Der HC zeigt sich besonders vulnerabel bei akut vermindertem Blutfluss, eventuell aufgrund einer besonders hohen Dichte an NMDA- und Glukokortikoidrezeptoren, die besonders sensibel auf Hypoxie reagieren und kaskadenartig die Apoptose auslösen (54).

Auch Atherosklerose scheint eine Schlüsselrolle in der Assoziation von zerebrovaskulärer Erkrankung und AD innezuhaben. Atherosklerotische Veränderungen der zerebralen Gefäße könnten direkt die A $\beta$ -Ablagerung und Entwicklung einer AD über verschiedenste Mechanismen begünstigen, z. B. durch gestörte Blutdruckregulierung, subklinische Ischämie, distale atheromatöse Mikroembolisation und erhöhtem oxidativen Stress im Parenchym. Es kommt zu einer Störung der Bluthirnschranke und A $\beta$  gelangt ins Gewebe (36).

Nachfolgend soll zuerst auf die Studienlage bezüglich eines Zusammenhanges zwischen einem allgemeinen kardiovaskulären Risiko und der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. dem MCI-/Demenzrisiko eingegangen werden. Anschließend werden die einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren und ihre möglichen Pathomechanismen näher erläutert. Die beste Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren (RF) und dem Risiko für AD besteht für Bluthochdruck und Diabetes (DM), v. a. wenn sie im mittleren Lebensalter auftreten (3).

### *1.3.1.1 Kardiovaskuläre Risikoprofile*

Kardiovaskuläre Risikofaktoren (RF) liegen insbesondere bei älteren Menschen selten isoliert vor (55). Zudem deuten Studien darauf hin, dass mehrere Risikofaktoren miteinander interagieren (50). Es erscheint sehr wahrscheinlich, dass das Risiko für eine AD mit der Anzahl an kardiovaskulären RF im mittleren (56) sowie späteren Lebensalter (45, 57, 58) steigt. In einer Längsschnittstudie an 1138 Älteren, die fünfeinhalb Jahre lang nachverfolgt wurden, stellten Luchsinger et. al. fest, dass Rauchen, Bluthochdruck, DM und Herzerkrankungen auf additive Weise das Risiko für das Auftreten einer AD verstärken. Rauchen und DM waren für sich allein genommen schon stark signifikante Prädiktoren, aber Bluthochdruck und Herzerkrankung wurden erst zusammengenommen signifikant im Einfluss auf das AD-Risiko (58). Qiu et al. zeigten an einer ähnlich großen Kohorte bei über neun Jahren Beobachtungszeit, dass mit jeder zusätzlich vorliegenden vaskulären Erkrankung (Bluthochdruck, DM, Schlaganfall, Herzinsuffizienz) das Risiko für eine AD auf bis über das Zweifache ansteigt (57). Whitmer et al. untersuchten an einer

## Einleitung

Kohorte von 8845 Männern und Frauen verschiedenster Ethnien den Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären RF Rauchen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und DM, gemessen im Alter von 40-44 Jahren, und der Prävalenz von Demenz ca. 27 Jahre später. Jeder der RF war mit einem 20-40 %igen Anstieg im Risiko für Demenz verbunden (56). Eine populationsbasierte Studie an 14.566 multiethnischen Probanden mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren kam zu dem Ergebnis, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Schlaganfallsymptomatik mit jedem modifizierbaren RF (Bluthochdruck, DM, Rauchen, fehlende Bewegung, depressive Episode) um je 35 % steigt. Das Risiko für eine kognitive Beeinträchtigung erhöhte sich pro dem Modell hinzugefügten RF um 12 % (45).

Aus diesem Grund entwickelten Forscher Kalkulatoren, die das individuelle kardiovaskuläre Risiko bestimmen sollen und dabei viele verschiedene RF in einem Modell vereinen. Die so erstellten Risikoprofile haben den Vorteil, dass mit ihrer Hilfe Menschen mit einem erhöhten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis oder auch einer Demenz erkannt und gezielt behandelt werden können. Ein weiterer Vorteil der Risikoprofile ist es, asymptomatischen Patienten ihr Risiko zu veranschaulichen und somit deren Bereitschaft zur Prävention zu erhöhen (59).

Zur Untersuchung des Zusammenhanges eines generell erhöhten kardiovaskulären Risikos und der kognitiven Leistungsfähigkeit wurden in einigen Studien schon bestehende Risikokalkulatoren für z. B. Schlaganfall (Framingham Stroke Risk Profile, FSRP (60), (61)), koronare Herzerkrankung (Framingham Coronary Risk Score, FCRS (62)) oder generelles kardiovaskuläres Risiko (Framingham General Cardiovascular Disease Risk Profile, FCVDRP (63)) „umfunktioniert“ (siehe Metaanalyse von DeRight et al., 2015 (50)).

Doch auch für eine Demenz wurden spezifische Risikokalkulatoren entwickelt (64-66). Reitz et al. erstellten mittels einer vierjährigen Studie einen Kalkulator, der anhand bestimmter kardiovaskulärer RF (Diabetes, Bluthochdruck, Rauchen, Dyslipidämie und Adipositas), Alter, Geschlecht, Ethnie, ApoE-Genotyp und Bildung das Risiko für AD bestimmt (64). Im CAIDE Risikokalkulator von Kivipelto et al. korrelierten die Faktoren hohes Alter, niedrige Bildung, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Adipositas mit einem höheren Risiko für eine Demenz. Auch körperliche Aktivität, unterteilt in aktiv oder inaktiv, wurde mit in diesen Kalkulator aufgenommen, obwohl sie keinen signifikanten Einfluss auf das Demenzrisiko zeigte. Die Daten für den Risikokalkulator wurden in einer

über 20 Jahre andauernden Studie an 1409 Probanden erhoben (65). Hinsichtlich seiner Vorhersagekraft für kognitive Veränderungen wurde der CAIDE Risikokalkulator 10 Jahre später von Kaffashian et al. mit dem FSRP und dem FCVDRP verglichen und schnitt i. Vgl. schlechter ab als diese (67). 2014 wurde er noch einmal in einer retrospektiven Studie an 9480 multiethnischen Teilnehmern, die über einen Zeitraum von ca. 36 Jahren nachverfolgt wurden, validiert (68). Es wurde überprüft, ob er durch das Hinzufügen potenzieller weiterer RF im mittleren Alter noch verbessert werden könnte. Dies war jedoch nicht der Fall (68). Einen weiteren Kalkulator für das Risiko einer Demenz entwickelten Barnes et al. an 3375 Älteren. Der Kalkulator soll anhand der Parameter Alter, kognitive Leistungsfähigkeit, BMI, ApoE-Genotyp, Auffälligkeiten im MRT (Läsionen der weißen Substanz oder Ventrikelvergrößerung), Dicke der Intima-Media der Carotis interna in der Ultraschalluntersuchung, Bypass-Operationen in der Anamnese, körperliche Leistungsfähigkeit und Alkoholkonsum das Risiko für das Auftreten einer Demenz in den folgenden sechs Jahren als niedrig, mittel oder hoch bestimmen (66). Problematisch an diesem Risikokalkulator ist sicherlich der Aufwand im Erwerb der nötigen Informationen und die dadurch bedingte geringe Relevanz in der ambulanten Versorgung.

Studien, die den Zusammenhang zwischen den genannten Risikokalkulatoren und kognitiven Funktionen untersucht haben, kommen, je nach verwendetem Kalkulator und getesteter kognitiver Domäne, zu unterschiedlichen Ergebnissen. Der FSRP, der das Risiko für einen Schlaganfall abschätzt, korrelierte mit der Gedächtnisleistung (47, 69-73), mit der Aufmerksamkeit und Konzentration (69, 72, 74), der semantischen Wortflüssigkeit (47, 72, 75) und anderen Exekutivfunktionen (71, 72). Ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, gemessen mittels des Risikokalkulators FCVDRP, war mit einer signifikant schlechteren Leistung im verbalen Gedächtnis und der Wortflüssigkeit assoziiert (76). In einer anderen Studie wurde ein höherer FCVDRP mit einer schlechteren Leistung in den Exekutivfunktionen in Zusammenhang gebracht (77).

### *1.3.1.2 Bluthochdruck*

Der systolische Blutdruck scheint im Allgemeinen negativ mit der kognitiven Leistungsfähigkeit zu korrelieren (78-80). Zudem ist erhöhter Blutdruck im mittleren Lebensalter assoziiert mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) im Alter, wie etliche Längsschnittstudien nachweisen konnten (78, 81-83).

## Einleitung

In Querschnittsstudien finden sich sowohl positive wie auch negative Korrelationen zwischen Bluthochdruck und der kognitiven Leistungsfähigkeit (50). Somit scheint hier eine komplexere als nur lineare Beziehung vorzuliegen (3, 50).

Bezüglich des Zusammenhanges von Bluthochdruck und dem Risiko für eine AD lassen sich ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse finden. Kurze Längsschnittstudien fanden oft keine oder nur inverse Korrelationen zwischen Blutdruck und AD-Risiko (38), interpretierbar womöglich als Folge der langen Latenzzeit der Erkrankung. So könnte der Blutdruck schon Jahre vor den ersten Demenzsymptomen sinken, da die Autoregulation durch neurodegenerative Prozesse beeinträchtigt wird (38). Auch Längsschnittstudien mit sehr alten Leuten zeigten Zusammenhänge zwischen niedrigerem Blutdruck und einem erhöhten AD-Risiko (84). Ein möglicher Grund hierfür könnte eine starke Atherosklerose z. B. aufgrund eines langjährigen Bluthochdruckes oder eine unausgewogene Behandlung mit Antihypertensiva im hohen Alter mit Phasen von Hypotension sein, die konsekutiv die Perfusion des Gehirns einschränkt und darüber zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit führt (84).

Zu der pathomechanischen Wirkung des erhöhten Blutdrucks gibt es verschiedene Thesen. Bluthochdruck ist ein bekannter Risikofaktor für Schlaganfall und Läsionen der weißen Substanz, die kognitive Einbußen mit sich bringen können (84). Auch kann Bluthochdruck zu einer Verschlechterung der Bluthirnschranke führen (85). Eine *post mortem*-Studie an 243 Männern zeigte zudem, dass ein erhöhter Blutdruck im mittleren Lebensalter mit einem niedrigeren Gesamthirngewicht und einer höheren Anzahl an neuritischen Plaques im Neokortex und im Hippocampus bei AD-Patienten zum Zeitpunkt des Todes einhergeht. Ein erhöhter diastolischer Blutdruck war hingegen mit einer größeren Anzahl an Neurofibrillenbündeln im HC verbunden (86). Zudem kann langanhaltend zu hoher Blutdruck zu einer zerebralen Atherosklerose führen, die in einigen Studien wiederum mit erhöhter Alzheimerpathologie assoziiert wurde (84). Grund hierfür könnte sein, dass toxisches Betaamyloid die Entzündungsreaktion verstärkt und Makrophagen in atherosklerotischen Plaques wiederum durch Prozessierung von APP in Thrombozyten die Bildung von A $\beta$  erhöhen (87).

Wie hilfreich eine Therapie des Bluthochdruckes ist, konnte noch nicht abschließend geklärt werden (3). Aber die Evidenz aus kontrollierten klinischen Studien, dass die Behandlung eines Bluthochdrucks kognitiven Abbau verlangsamt, scheint gut zu sein (43). Antihypertensiven Medikamenten wie z. B. ACE-Hemmern oder AT1-

Rezeptorblockern wird dabei sogar eine direkte Wirkung auf die A $\beta$ -Peptide im Gehirn zugeschrieben (36).

### 1.3.1.3 Diabetes

Zusammen mit Bluthochdruck übt eine Diabetes mellitus - Erkrankung (DM) unter den modifizierbaren Risikofaktoren vermutlich den größten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus (45, 71, 79) und hebt das Risiko für MCI (88) und AD (3, 89).

Mehrere Studien mit Patienten im mittleren Alter fanden signifikante Zusammenhänge zwischen DM und der Leistungsfähigkeit in Domänen der Exekutivfunktion (78, 80, 90) und des Gedächtnisses (78, 90). Luchsinger et al. zeigten in einer longitudinalen Studie an 918 Teilnehmern, dass DM mit einem höheren Risiko für amnestisches MCI vergesellschaftet ist (88). In einer *post mortem*-Studie mit Autopsien von 291 Personen stellte sich heraus, dass DM das Risiko für AD mehr als verdoppelt, obwohl Diabetespatienten weniger alzheimerartige Pathologien aufwiesen. Dafür waren vermehrt zerebrovaskuläre Pathologien wie Infarkte in den Gehirnen Diabeteskranker vorzufinden (89).

Sogar schon vor der klinischen Diagnose eines DM scheint eine verminderte Glukosetoleranz, erkennbar anhand eines leicht erhöhten HbA1c-Wertes, mit einer schlechteren Gedächtnisleistung zu korrelieren (91) und einen Risikofaktor für die Entwicklung von MCI oder Demenz darzustellen (92). Langzeitstudien deuten darauf hin, dass DM, der im mittleren Alter auftritt, stärker assoziiert ist mit einem erhöhten Risiko für AD als spät auftretender DM (38).

DM erhöht das Demenzrisiko vermutlich über oxidativen Stress und Proteinglykosylierung (64). Durch die Hyperglykämie steigt die Blutviskosität, das Endothel erleidet oxidativen Schaden und die Bluthirnschranke wird beeinträchtigt (52). Über die mikro- und makrovaskulären Läsionen kann es zu einer Hypoperfusion des Gehirns kommen mit nachfolgend beschleunigter A $\beta$ -Ablagerung (36).

Eventuell wird der negative Effekt von DM auf das AD-Risiko auch über eine schon lange vor Auftreten der ersten Anzeichen einer Hyperglykämie bestehenden Hyperinsulinämie vermittelt (93). Dafür sprechen die konsistent gefundenen Zusammenhänge zwischen erhöhten peripheren Insulinspiegeln und kognitiven Einbußen (91, 93) sowie der Umstand, dass eine große Anzahl an Insulinrezeptoren im Hippocampus entdeckt wurde (94). Es konnte gezeigt werden, dass AD-Patienten unter Gabe von Insulin i. Vgl. zur Gabe von Placebo bessere Leistungen in Gedächtnistests erbrachten, nicht jedoch in

anderen kognitiven Bereichen. Insulin scheint mehrere biochemische Prozesse im Gehirn zu beeinflussen, die im Lernen und Gedächtnis involviert zu sein scheinen (94).

Ein Faktor, der den negativen Einfluss einer Hyperinsulinämie auf das AD-Risiko erklären könnte, ist das Insulin-abbauende Enzym Insulysin (*engl.* insulin degrading enzyme, IDE). IDE baut nicht nur Insulin ab, sondern z. B. auch A $\beta$  (93). Es wird angenommen, dass bei hohen Insulinspiegeln durch die gegenseitige Konkurrenz um das IDE nur verringert A $\beta$  abgebaut werden kann, da Insulin eine höhere Affinität zu IDE aufweist als A $\beta$ . Hierfür spricht auch, dass bei bestimmten genetischen Varianten des IDE, durch die dieses Enzym in seiner Aktivität eingeschränkt ist, das Alzheimerisiko und Diabetesrisiko erhöht ist (93).

Des Weiteren spielt Insulin eine Rolle bei der Prozessierung von APP (93) sowie bei der Phosphorylierung des tau-Proteins (64). A $\beta$  wiederum beeinträchtigt die Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren (93).

Eine weitere These bezüglich des Pathomechanismus ist die erhöhte Cortisolausschüttung aufgrund einer Störung des Feedbackmechanismus in der Hypothalamus-Hypophysenachse. Cortisol hemmt direkt den Glukosetransport an hippocampalen Neuronen und übt NMDA-vermittelt zytotoxische Effekte aus. Die Transkription bestimmter Gene wird verändert, sodass es über eine verminderte BDNF-Sekretion zu einer verringerten Neurogenese kommt (54).

Dass die Therapie einer gestörten Glukosetoleranz die kognitive Leistungsfähigkeit verbessert, konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden (56, 77). Dennoch ist es in Anbetracht der vielen Studien, die einen starken Zusammenhang zwischen Hyperinsulinämie, erhöhten Glukosewerten oder DM und einer Demenz sehen, ratsam, eine gestörte Glukosetoleranz so gut wie möglich zu behandeln (3).

### 1.3.1.4 Cholesterin

Studien, die den Zusammenhang zwischen Cholesterinwerten und der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. dem Demenzrisiko untersucht haben, kamen zu sehr kontroversen Ergebnissen. Sowohl hohe (65, 71, 81) als auch niedrigere (44, 95, 96) Gesamtcholesterinspiegel wurde mit schlechter werdender kognitiver Leistungsfähigkeit und einem erhöhten Risiko für eine Demenz assoziiert. Wenige Studien fanden gar keinen signifikanten Zusammenhang (79). Ein niedriges HDL-Cholesterin wurde mit kognitiver Beeinträchtigung (65, 71) bzw. erhöhtem Risiko für eine AD (64) assoziiert.

Bei Längsschnittstudien spielte es häufig eine Rolle, ob die Cholesterinwerte im mittleren oder späten Lebensalter erhoben wurden. Diese altersabhängige Assoziation ist auch in einer Metaanalyse festgehalten (97). Ähnlich wie bei dem Blutdruck korrelierten im mittleren Lebensalter hohe Cholesterinwerte häufig mit einem gesteigerten Risiko für das spätere Auftreten einer AD, wohingegen im Alter eher niedrige Cholesterinwerte mit AD verbunden zu sein schienen (3).

So nehmen Elias et al. einen U-förmigen Zusammenhang an mit einem protektiven Wert eines mittleren Cholesterinspiegels in jungen Jahren sowie im hohen Alter und einem negativen Einfluss zu hoher Cholesterinwerte im mittleren Lebensalter (95). Eine mögliche Erklärung könnte der unterschiedliche Mechanismus sein, durch den hohe und niedrige Cholesterinspiegel die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen (95). Zudem geht ein niedriger Cholesterinspiegel häufig mit einem schlechteren Ernährungszustand sowie chronischen oder sogar malignen Erkrankungen einher und könnte somit indirekt mit einer schlechteren Leistung in kognitiven Domänen im Zusammenhang stehen (50). Eine andere These hierzu ist, dass niedrige Cholesterinspiegel bei Demenz, ähnlich wie geringere BMI- und Blutdruckwerte, ein Effekt dieser Krankheit sein könnten (3, 23). In der Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) an 1027 Männern wurde festgestellt, dass das Gesamtcholesterin 10-15 Jahre vor einer klinisch manifestierten Demenz, insbesondere bei AD, beginnt zu sinken und dann niedriger bleibt als bei Nichtdementen (98). So könnten ein sinkender Cholesterinspiegel ab dem mittleren Lebensalter und ein niedriger Cholesterinspiegel im späteren Lebensalter eventuell auch Marker einer Demenzentwicklung sein (38).

Doch selbst der Pathomechanismus des Cholesterins ist nicht eindeutig schädigend oder protektiv (3). Cholesterin beeinflusst die Aktivität der Enzyme, die an dem Stoffwechsel des APP und der Produktion von A $\beta$  beteiligt sind (99). Im Tiermodell führte eine induzierte Hypercholesterinämie zu einer vermehrten A $\beta$ -Akkumulation und verstärkten Tauopathie und evozierte Lern- und Gedächtnisschwierigkeiten (100). Zugleich ist Cholesterin als eine der Hauptkomponenten der Nervenzellmembranen zuständig für deren strukturelle Integrität und Fluidität; es ist essentiell für synaptische Integrität und Neurotransmission und hat somit eine wichtige schützende Funktion inne und trägt zur Neuroplastizität bei. Auch wird Cholesterin eine antioxidative Wirkung zugesprochen (96).

Bezüglich der Vorteile einer lipidsenkenden Therapie auf das Demenzrisiko gibt es ebenfalls unterschiedliche Ergebnisse (3). Über eine Reduktion des Schlaganfallrisikos

und möglichen vasoprotektiven und antiinflammatorischen Mechanismen könnte eine medikamentöse Cholesterinsenkung einen präventiven Effekt auf die Ausbildung kognitiver Defizite ausüben (36). Dennoch erscheint es angesichts der möglichen Nebenwirkungen einer Therapie laut Román nicht ratsam, nichtdementen Personen ohne Hyperlipidämie Statine zu verabreichen (43). Derzeit fehlt es noch an großangelegten, randomisiert-kontrollierten Studien, die einen klaren Vorteil der möglichen präventiven Wirkung gegenüber potenziell schädlichen Effekten sehen.

### *1.3.1.5 Rauchen*

In der Mehrheit der Studien zum Einfluss von Zigarettenkonsum zeigt sich, dass Rauchen einen großen Effekt auf die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen ausübt (77, 101, 102).

Zugleich scheint Rauchen gehäuft mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren einherzugehen und weist eine Interaktion mit diesen auf (3). Metaanalysen von Längsschnittstudien zeigen, dass aktuelles Rauchen verglichen mit niemals Rauchen mit einem 50-80 % erhöhtem Risiko für AD einhergeht (103-105). Insbesondere hoher Zigarettenkonsum (mind. zwei Packungen pro Tag) im mittleren Alter könnte das AD-Risiko mehr als verdoppeln, wie eine multiethnische Längsschnittstudie mit über 23 Jahren Beobachtungszeit an 21.123 Probanden nachwies (106).

Die freien Radikale im Zigarettenrauch schädigen vermutlich über verschiedenste Mechanismen das Endothel sowohl funktionell als auch morphologisch. Rauchen erhöht den Blutdruck, die atheromatöse Plaquebildung in den Carotiden und die Blutviskosität und –koagulation (107). In autopsierten Gehirnen von 218 Patienten fand sich zudem eine Korrelation zwischen der Anzahl neuritischer Plaques und dem Zigarettenkonsum zu Lebzeiten (102).

Dennoch werden dem Zigarettenrauch aufgrund seiner stimulierenden Wirkung auf nikotinerge Rezeptoren auch kognitionsverbessernde Effekte zugesprochen (36, 64).

Drei Längsschnittstudien kamen zu dem Ergebnis, dass ehemalige Raucher ein geringeres Risiko für AD aufweisen als aktuelle Raucher (106, 108, 109), sodass anzunehmen ist, dass es für die kognitive Leistungsfähigkeit von Vorteil ist, mit dem Rauchen aufzuhören.

### **1.3.2 Genetik**

Verschiedene genetische Polymorphismen sind mit einem erhöhten Risiko für neurodegenerative Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden (37). Der in Bezug

auf AD am besten erforschte genetische Einflussfaktor ist das Apolipoprotein E (ApoE) (37). Genetische Faktoren werden außerdem für eine unterschiedliche Beeinflussbarkeit altersassoziierter neuronaler Prozesse durch Lebensstilfaktoren verantwortlich gemacht (110-112).

ApoE ist ein Plasmaprotein, das für den Transport von Lipiden zuständig ist und im Gehirn den zentralen Transporter für Cholesterin darstellt. Das dazugehörige Gen liegt auf Chromosom 19 (36). Aufgrund von Einzelnukleotid-Polymorphismen (*engl.* single-nucleotide polymorphisms, SNPs) existieren drei verschiedene Isoformen des ApoE-Gens, die sich jeweils strukturell und funktionell voneinander unterscheiden: die Allele ApoE  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$  (113). Somit resultieren mit den Kombinationen  $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$ , und  $\epsilon 4/\epsilon 4$  sechs verschiedene Genotypen (114). Das Allel  $\epsilon 2$  ist zu ca. 8 %, das Allel  $\epsilon 3$  zu 77 % und  $\epsilon 4$  zu ca. 15 % in der Bevölkerung anzutreffen (115).

ApoE wird in mehreren Organen exprimiert, allen voran in der Leber, nachfolgend im Gehirn. Hier sind v. a. Astrozyten und Mikroglia für die Bildung zuständig, Neurone bilden ApoE eher selten und nur unter bestimmten Bedingungen (113).

ApoE fungiert als Ligand in der Rezeptor-assoziierten Endozytose von Lipoproteinpartikeln und mediiert über Signalkaskaden die Lipidhomöostase. Es kann in einem lipidgebunden und einem lipidfreien Konformationszustand vorkommen, wodurch sich seine biologischen Eigenschaften verändern (115). Im Gehirn ist es besonders dominant auf HDL-Partikeln (113).

Das Allel ApoE  $\epsilon 4$  ist der stärkste genetische Risikofaktor für sporadische AD und CAA, der bislang bekannt ist (113). 40-65 % der an AD-Erkrankten tragen mindestens ein ApoE  $\epsilon 4$ -Allel (9). Homozygote Träger mit dem Genotyp ApoE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  haben ein 10- bis 20-fach erhöhtes Risiko, an einer AD zu erkranken (115), wobei der Einfluss der Genetik weltweit sehr schwankt. Vermutlich liegt hier teilweise eine Interaktion der Genetik mit Umwelteinflüssen zugrunde (115). Heterozygote Träger haben, verglichen mit denen, die kein ApoE  $\epsilon 4$ -Allel besitzen, ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko an AD zu erkranken (113). Das ApoE  $\epsilon 4$ -Allel ist auch assoziiert mit einem früheren Beginn einer AD (113), einem gesteigerten Risiko für MCI und einer höheren Konversionsrate von MCI zu AD (21, 23, 116). In einer Studie an 181 MCI-Patienten wiesen diejenigen, die mind. ein ApoE  $\epsilon 4$ -Allel besaßen, in 5,7 Jahren ein 62 % erhöhtes Risiko für eine Konversion zu AD auf (116). In Studienkohorten ohne kognitiven Einschränkungen wurde zum Teil kein Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit abhängig vom ApoE-Genotyp

festgestellt (117, 118). Das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel tritt nur bei AD und amnestischen MCI und nicht bei VaD oder MCI vaskulären Ursprunges gehäuft auf (27, 46, 114).

Studien haben gezeigt, dass das Allel ApoE  $\epsilon$ 2 vor kognitivem Abbau durch AD schützen kann (119-122). In der Framingham Study an 1030 Probanden konnte festgestellt werden, dass 55 % der homozygoten ApoE  $\epsilon$ 4-Allel-Träger und 27 % der Probanden mit dem Genotyp ApoE  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 innerhalb von 16 Jahren eine AD entwickelten; nur 9,1 % der homozygoten ApoE  $\epsilon$ 3-Träger wurden alzheimerkrank. Genotypen mit dem ApoE  $\epsilon$ 2-Allel waren mit einem erniedrigten AD-Risiko verbunden (120). Erst kürzlich wurde ein weiteres Ergebnis der Nonnenstudie veröffentlicht, welches zeigte, dass Nonnen, die zu Lebzeiten keine kognitiven Einschränkungen aufgewiesen hatten, jedoch eine erhebliche Alzheimerpathologie in den autopsierten Gehirnen präsentierten, signifikant häufiger Träger des ApoE  $\epsilon$ 2-Allels waren als Nonnen mit vergleichbaren pathomorphologischen Veränderungen, die MCI oder eine AD entwickelt hatten (122).

Der Zusammenhang zwischen dem ApoE-Genotyp und dem AD-Risiko scheint jedoch im Alter schwächer zu werden (119, 123). Des Weiteren ist zu bedenken, dass das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel, auch wenn es für ca. 20-50 % des attributiven Gesamtrisikos einer Demenz verantwortlich sein könnte, weder notwendig noch ausreichend ist, um eine Demenz zu entwickeln (111).

### *1.3.2.1 Pathomechanismus*

Eine der führenden Hypothesen, wie ApoE  $\epsilon$ 4 das Risiko für AD erhöht, geht davon aus, dass ApoE  $\epsilon$ 4 an A $\beta$  bindet und dessen Aggregation erhöht sowie dessen Abbau vermindert (99). Noch nicht abschließend geklärt ist, ob der Effekt von ApoE  $\epsilon$ 4 auf die Alzheimerpathologie eher auf eine toxische oder eine geringere protektive Wirkung dieser Isoform zurückzuführen ist (113). ApoE zeigt spezifische Effekte auf die Formierung, Aggregationsfähigkeit und Beseitigung von A $\beta$  (124) und ist in den senilen Plaques anzutreffen (36). Das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel wurde mit einer erhöhten Dichte und einem früheren Beginn von A $\beta$ -Ablagerungen assoziiert (113). Es wurde die These formuliert, dass eine Interaktion von ApoE  $\epsilon$ 4 mit Cholesterin eine Rolle in der A $\beta$ -Sekretion spielt (36). ApoE  $\epsilon$ 4 bindet präferenziell VLDL- und LDL-Partikel, wohingegen ApoE  $\epsilon$ 2 und  $\epsilon$ 3 eher an HDL binden (115). Lipoproteine werden bei ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern schneller aus dem Gehirn entfernt und somit wird verfügbares ApoE stark reduziert (115). Dadurch steigt die Menge an Cholesterin im Gehirn, was wiederum die A $\beta$ -Ablagerung und APP-Prozessierung anregt sowie Atherosklerose der zerebralen Gefäße begünstigt (125).

Des Weiteren übt ApoE Einflüsse auf das Neuritenwachstum aus. ApoE  $\epsilon$ 3 wirkt stimulierend, ApoE  $\epsilon$ 4 hingegen eher hemmend (124) und geht mit einer verminderten Anzahl cholinergischer Neuronen einher (36). ApoE hat außerdem antioxidative Eigenschaften und eine wichtige Aufgabe in der Reparatur von Nervenzellmembranen inne. ApoE  $\epsilon$ 2 wirkt gegen die A $\beta$ -vermittelte Toxizität neuroprotektiv; ApoE  $\epsilon$ 4 übt sogar direkt oder indirekt (z. B. über vermehrte A $\beta$ -Anreicherung) Neurotoxizität aus und hat weniger positive, wenn nicht sogar schädliche Effekte auf die Synapsen und Neuriten (113). Eine mögliche Erklärung hierfür ist die instabilere und damit für Proteolyse anfälligere Form des ApoE  $\epsilon$ 4 (115). Ein weiterer Aspekt sind die proinflammatorischen oder zumindest weniger antiinflammatorischen Eigenschaften des ApoE  $\epsilon$ 4 gegenüber seinen Isoformen (113).

ApoE beeinflusst die Effektivität des Abtransportes von A $\beta$  durch die Bluthirnschranke. ApoE  $\epsilon$ 4 verlangsamt dabei den Abtransport deutlich stärker als ApoE  $\epsilon$ 3; ApoE  $\epsilon$ 2 stört diesen Prozess am geringsten (9). ApoE  $\epsilon$ 4 scheint auch zu der erhöhten Permeabilität der Bluthirnschranke bei AD-Patienten beizutragen (124).

Ein weiterer möglicher Mechanismus ist die Destabilisierung der neuronalen Mikrotubuli durch ApoE  $\epsilon$ 4, die die Bildung intrazellulärer Neurofibrillen begünstigt (124). Alzheimerpatienten, die homozygot für das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel sind, wiesen in einer Studie erhöhte Spiegel an phosphoryliertem und Gesamt-Tauprotein im Liquor auf (115).

### *1.3.2.2 ApoE und kardiovaskuläres Risiko*

In den vergangenen Jahren hat sich die Forschung zunehmend auf die mögliche Interaktion von Umweltfaktoren und Genetik hinsichtlich des Demenzrisikos konzentriert (111). Eine steigende Zahl an Studien hierzu deutet darauf hin, dass der Einfluss des ApoE-Genotyps auf das Demenzrisiko abhängig ist von diversen Lebensstilfaktoren, wie z. B. Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung und mentaler sowie körperlicher Aktivität (111, 112). Die Mechanismen, die diesen Zusammenhang erklären könnten, sind noch nicht geklärt. ApoE  $\epsilon$ 4 erhöht die Wahrscheinlichkeit, mikrovaskuläre Schäden zu entwickeln (71) und gilt als ein Risikofaktor für Schlaganfall (124). Wie eine Studie an MCI-Patienten feststellte, weisen ApoE  $\epsilon$ 4-Träger signifikant häufiger funktionelle und anatomische Beeinträchtigungen der zerebralen Gefäße auf (125). Sowohl kardiovaskuläre Faktoren als auch das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel könnten also über unterschiedliche Mechanismen eine Verletzung der Bluthirnschranke herbeiführen (124).

ApoE  $\epsilon$ 4 geht einher mit erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinspiegeln sowie einem gesteigerten Atheroskleroserisiko (126) und könnte darüber zu einer verschlechterten Perfusion und einem veränderten Stoffwechsel führen (113).

Der erhöhte LDL-Spiegel bei ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern resultiert wahrscheinlich aus dem verstärkten Bindungsverhalten von ApoE  $\epsilon$ 4 an LDL-Rezeptoren und einem beschleunigten Katabolismus, woraufhin die Synthese hepatischer Lipoproteinrezeptoren reduziert wird und das LDL-Cholesterin im Blut ansteigt (125).

In einigen Studien wurde der Einfluss des kardiovaskulären Risikos auf die kognitive Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit zum ApoE-Genotyp untersucht. Allerdings kommen die Studien hier zu unterschiedlichen Ergebnissen: es finden sich sowohl Studien, die einen negativen Effekt kardiovaskulärer Risikofaktoren vorwiegend bei ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern beschreiben (71, 110, 127-132), als auch Studien, die diesen Effekt nur bei Probanden ohne diesem Risikoallel sehen (93, 101, 109, 133, 134) oder gar keinen Unterschied in den Korrelationen abhängig von der Genetik ausmachen konnten (69, 77, 79).

### **1.4 Hirnorganische Veränderungen**

Viele neurodegenerative Erkrankungen sind morphologisch an einer über das im Alter normale Maß hinausgehenden Atrophie bestimmter Hirnareale frühzeitig erkennbar. Über die Volumenmessung ist es möglich, diese in der Magnetresonanztomographie quantitativ darzustellen (135). Eine erst in den letzten Jahren entwickelte sehr sensitive Methode, mit deren Hilfe schon kleinste strukturelle Veränderungen detektierbar sind (136), ist die Diffusions-Tensor-Bildgebung (*engl.* diffusion tensor imaging, DTI), die nachfolgend näher erläutert werden soll.

Eine DTI-Messung wird genutzt, um das dreidimensionale Diffusionsverhalten von Wassermolekülen im Gehirn abzubilden und zu charakterisieren (137).

Diffusion findet in biologischem Gewebe sowohl außerhalb und innerhalb von zellulären Strukturen als auch um diese herum oder durch sie hindurch statt. Zelluläre Membranen und Organellen modulieren dabei diesen Vorgang, indem sie die freie Diffusivität des Wassers erschweren, sodass es Umwege in Kauf nehmen muss (138). Somit zeigt sich, je nach Dichte und Integrität des Gewebes, z. B. bei ödematösen Zellen häufig eine gesteigerte und bei Zellproliferationen eine verminderte Diffusivität. Nekrotisiert das Gewebe, lösen sich die zellulären Membranen auf und die Diffusivität des Gewebes erhöht sich (137).

Ein Verlust der Zellarchitektur (136, 138) und demyelinisierende Prozesse (139, 140) gehen ebenfalls mit einer gesteigerten Diffusivität einher (141).

Es wird angenommen, dass diese Prozesse bereits stattfinden, bevor sich eine Atrophie in der konventionellen MR-Volumenmessung bemerkbar macht (136, 140). Eine diffusionsgewichtete MRT eignet sich somit dazu, die Auswirkung von Alterung oder neurodegenerativer Erkrankungen auf die Mikrostruktur hochsensitiv zu veranschaulichen (137).

In der weißen Substanz kann das Wasser relativ ungehindert zumindest in eine Richtung parallel zu den Fasertrakten diffundieren, die Diffusion wird hier als gerichtet („anisotrop“) bezeichnet. In der grauen Substanz und im Liquor hingegen findet Diffusion eher ungerichtet („isotrop“) statt (141).

Als ein Maß der generellen Diffusivität eines Gewebes wird die Mittlere Diffusivität (MD) bestimmt (137), die die Größe der Diffusivität als durchschnittliche Diffusivitätsstrecke der Wassermoleküle pro Zeiteinheit darstellt (141). Die gerichtete Diffusion in der weißen Substanz wird durch die Fraktionelle Anisotropie (FA) gemessen (137), die zwischen 0 (= isotrope Diffusivität) und 1 (= Diffusivität nur entlang einer Richtung) rangiert (141).

### 1.4.1 Hirnorganische Korrelate von MCI und Alzheimer-Demenz

Eine der frühesten Regionen, die durch die typische Alzheimerpathologie mit neurofibrillären Ablagerungen und Neurodegeneration betroffen werden, ist der Hippocampus (HC) (142). Der HC ist eine Struktur im medialen Temporallappen (MTL) und wichtig in der Funktion des episodischen Gedächtnisses (12). In bildgebenden und neurobiologischen Studien mit MCI- und frühen AD-Patienten wurde deutlich, dass Bereiche des MTL früh im Rahmen der Erkrankung geschädigt sind (29). *Post mortem* Untersuchungen am Menschen (143) und Studien an Tieren (144) zeigten, dass Läsionen, die auf die Hippocampusformation beschränkt waren, genügten, um starke Gedächtnisdefizite zu evozieren. Auch die semantische Wortflüssigkeit, die bei MCI und AD häufig eine frühe Beeinträchtigung erfährt (16, 30), stellt sich partiell durch den hierfür nötigen Zugriff auf semantische Gedächtnisinhalte als eine Funktion des HC dar (13, 15). Eine Studie an Patienten mit Temporallappenepilepsie und gesunden Kontrollen kam zu dem Ergebnis, dass eine Schädigung des HC zu einer schlechteren Leistung in der semant. Wortflüssigkeit führt (15). Dies lässt den Schluss zu, dass eine Veränderung der HC-Struktur zu den für MCI und AD typischen Störungen des episodischen Gedächtnisses und der semantischen Wortflüssigkeit führen könnte.

Eine globale sowie v. a. regionale hippocampale Atrophie ist ein konsistenter Befund bei MCI und AD und deren strukturelles Hauptkennzeichen (145-151). Insbesondere das linke HC-Volumen zeigte eine hohe Korrelation zu der Gedächtnisleistung (145, 146, 148, 150). Von den getesteten kognitiven Domänen wies der verzögerte Abruf den stärksten Zusammenhang zum HC-Volumen auf (14, 145, 152, 153). In einer Studie an kognitiv gesunden Älteren war zudem ein verringertes HC-Volumen mit einer schlechteren Leistung in der semantischen Wortflüssigkeit verbunden (154).

Kril et al. wiesen durch eine Autopsiestudie nach, dass das Volumen des HC und die Anzahl der Neuronen bei kognitiv Gesunden miteinander korrelieren. Somit ist die Atrophie des HC bei AD-Patienten tatsächlich auf einen Verlust von Nervenzellen zurückzuführen (155). Auch die Alzheimerpathologie korreliert stark mit der Atrophie des HC, wie sich in der Nonnenstudie an *post mortem* MRT-Untersuchungen offenbarte (156).

Bei kognitiv Unbeeinträchtigten finden sich zwar Parallelen zwischen einem linearen Verlust an HC-Volumen und einer linearen Verschlechterung im verbalen episodischen Gedächtnis ab dem frühen Erwachsenenalter (157, 158), dennoch gibt es auch Studien, die solche Zusammenhänge nicht bestätigen konnten (159). Eine Metaanalyse über 33 Studien zeigte überraschend wenig Unterstützung der These „je größer desto besser“ bei kognitiv Gesunden und eine extreme Variabilität in den Ergebnissen mit einer gemittelten Korrelation von nur  $r=0,097$  (160). Ein Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse hierzu könnte sein, dass sich maximal fünf bis zehn Jahre vor Beginn der klinischen Symptome einer AD eine signifikante Reduktion des HC-Volumens im MRT bemerkbar macht (161). Vermutlich muss die Pathologie und die Menge an untergegangenen Neuronen erst eine gewisse Schwelle überschritten haben, bevor sie sich im MRT als signifikante Atrophie darstellen lässt (161).

Eine Metaanalyse, die die Effektgrößen von 76 Studien zur Messung des Volumens des MTL und 55 DTI-Studien bei MCI und AD miteinander verglich, stellte fest, dass zur Diskriminierung von kognitiv Gesunden und AD-Patienten bzw. MCI- und AD-Patienten die Volumenmessung am sensitivsten war. Bei der Differenzierung zwischen kognitiv gesund und kognitiv leicht beeinträchtigt war jedoch die MD des HC der Volumenmessung an Sensitivität überlegen (162). So vermuten Zhang et al., dass die mikrostrukturellen Veränderungen denen in der Makrostruktur vorausgehen (142).

In Studien zeigte sich, dass die MD des HC bei MCI-Patienten verglichen zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht ist (25, 150, 163, 164) und auch hier scheint dieser Zusammenhang deutlicher für den linken HC ausgeprägt zu sein (164).

Eine höhere MD des HC bei Baseline korreliert auch mit einem größeren Risiko der Konversion von MCI zu AD (142, 165). Eine Studie an kognitiv Gesunden konnte einen starken Zusammenhang zwischen einer höheren MD des HC und einer schlechteren Gedächtnisleistung über alle Altersgruppen hinweg feststellen; ein geringeres HC-Volumen war nur bei Älteren schwach mit einer schlechteren Leistung im verzögerten Abruf assoziiert (161).

So erscheinen mikrostrukturelle Veränderungen der grauen und weißen Substanz in der DTI-Messung unabhängig vom Volumenverlust als vielversprechende *in vivo*-Biomarker für eine frühe AD (142). Doch deuten Studien darauf hin, dass die Kombination aus einer Messung des HC-Volumens und der Bestimmung der neuronalen Integrität des HC mittels DTI die Sensitivität noch erhöhen könnte (25, 150).

An weiteren morphologischen Korrelaten für eine eingeschränkte Gedächtnisleistung bzw. einem erhöhten MCI-Risiko wurden zerebrale Mikroblutungen (166) und Hyperintensitäten der weißen Substanz beschrieben (167), die als Ausdruck einer zerebralen Mikroangiopathie gesehen werden (36).

Autopsiestudien zeigten, dass bei ca. 60-90 % der Alzheimerpatienten verschiedene Ausprägungen einer sogenannten stummen zerebrovaskulären Pathologie vorzufinden sind, wie z. B. periventrikuläre Hyperintensitäten der weißen Substanz, mikrovaskuläre Degeneration und zerebrale Amyloidangiopathie (36).

Zudem wurde eine Atrophie nicht nur im HC gefunden, sondern sekundär auch in den HC verbindenden Bahnen der weißen Substanz, wie in der Fornix und im Cingulum. Hier zeigte sich auch die FA erniedrigt, sodass es wahrscheinlich ist, dass bei AD einhergehend mit der Beschädigung der Neurone im HC auch die Axone in den projizierenden Bahnen degenerieren (142).

### 1.4.2 Hirnorganische Befunde bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko

Unter allen Hirnregionen scheint die HC-Formation diejenige zu sein, die in ihrer Größe am wenigsten genetisch determiniert ist (168). Eine Studie mit 168 männlichen Zwillingen wies nach, dass zwar fast 80 % der Varianz in der Größe des intrakraniellen Volumens von genetischen Faktoren abhängt, aber nur 40 % der Varianz in der Größe des HC-

Volumens genetisch erklärbar ist und somit mehr als die Hälfte der Varianz Umwelteinflüssen zugeschrieben werden kann (168).

Järvenpää et al. unterstützten diese These durch eine weitere Zwillingsstudie, in der demente Zwillingspartner ein signifikant geringeres HC-Volumen aufwiesen als ihre kognitiv unbeeinträchtigten monozygoten Zwillingspartner (169).

Das Volumen des HC scheint überwiegend durch exogene Faktoren wie z. B. Hypoxie, Stress oder Alkoholkonsum sowie durch endogene Faktoren wie Anorexie und Depression beeinflusst zu werden (159). Auch Bluthochdruck und andere kardiovaskuläre RF scheinen sich insbesondere auf den HC negativ auszuwirken (158).

Viele Studien untersuchten die Zusammenhänge zwischen bestimmten kardiovaskulären Risikofaktoren und den Veränderungen im Gehirn bei kognitiv Gesunden. Eine HC-Atrophie findet sich gehäuft bei Rauchern (170) und Patienten mit DM (170-173). Geringere HC-Volumina sind sogar schon bei Probanden, die lediglich erhöhte Nüchternblutglukosewerte aufweisen, ausgeprägt (91). Eine Metaanalyse konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und einem verminderten HC-Volumen feststellen (174). Bei gesunden Älteren korrelieren höhere Werte des HbA1c und des Insulins mit einer höheren MD des HC (91). Erhöhte MD- und erniedrigte FA-Werte der weißen Substanz zeigen sich auch bei starkem Alkoholkonsum, Bluthochdruck und DM (175). Einige Studien assoziieren eine Gesamthirnatrophie mit Rauchen (170) und erhöhtem systolischem Blutdruck (176). Zu einer Volumenzunahme der Hyperintensitäten in der weißen Substanz scheinen ebenfalls ein erhöhter systolischer Blutdruck (170, 176-178) und Rauchen (170) zu führen. In der HAAS wiesen DM-Patienten eine erhöhte Anzahl neuritischer Plaques und Neurofibrillenbündel im HC sowie mit größerer Wahrscheinlichkeit eine CAA auf (127).

In einigen wenigen Studien wurde der Einfluss eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils auf strukturelle Veränderungen im Gehirn nicht Dementer beleuchtet. Cardenas et al. stellten fest, dass ein hohes Risiko für koronare Herzerkrankungen, ermittelt über den FCRS-Risikokalkulator, assoziiert ist mit globaler und insbesondere temporaler, jedoch nicht frontaler, kortikaler Atrophie (179). Auch de Toledo et al. kamen zu dem Ergebnis, dass ein höherer Wert im FCRS mit einem geringeren Volumen in den Temporallappen korreliert (180). In einer Studie an der Framingham Offspring Kohorte, die den Einfluss des Risikos für einen Schlaganfall, kalkuliert mittels des FSRP, auf die kognitive Leistungsfähigkeit und auf hirnvolumetrische Veränderungen untersuchte,

korrelierte ein höherer Wert im FSRP mit einem niedrigeren Gesamthirnvolumen (181). Ein höheres Schlaganfallrisiko ging außerdem mit vermehrten Hyperintensitäten in der weißen Substanz einher (182).

Für die mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang stehenden hirnorganischen Veränderungen zeigten sich zudem Korrelationen mit schlechteren kognitiven Leistungen (170, 175, 176, 178, 181).

### 1.4.3 Hippocampus und Genetik

Kognitiv unbeeinträchtigte ApoE  $\epsilon$ 4-Träger zeigen in einigen Studien kleinere HC-Volumina oder eine höhere Atrophie des HC als Probanden, die dieses Allel nicht aufweisen (118, 183). Querschnittsstudien jedoch konnten oft keinen Unterschied im Volumen des HC zwischen ApoE  $\epsilon$ 4- und Nicht-ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern ausmachen (170, 184). In einigen Längsschnittstudien an nicht dementen Älteren wiesen trotz nicht signifikant unterschiedlicher Ausgangsvolumina ApoE  $\epsilon$ 4-Träger ein höheres Risiko für eine HC-Atrophie über die Zeit auf als Nicht-ApoE  $\epsilon$ 4-Träger (185, 186). Teilweise wurde zudem nachgewiesen, dass diese mit dem ApoE  $\epsilon$ 4-Trägerstatus korrelierende erhöhte Atrophieeigung nicht für das Gesamthirnvolumen ausgeprägt ist und somit evtl. ein spezifischer Effekt des ApoE  $\epsilon$ 4 auf den HC sein könnte (183, 185).

In einer Querschnittsstudie an AD-Patienten war das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel ebenfalls mit einer höheren Atrophierate im bilateralen parietalen Kortex sowie im rechten HC verbunden (187).

In einem Review kommen Leduc et al. zu dem Schluss, dass das Allel ApoE  $\epsilon$ 2 mit einer geringeren Atrophierate des HC korreliert (115).

Für den Zusammenhang zwischen dem ApoE-Genotyp und der mikrostrukturellen Integrität des HC ließen sich keine Studien finden.

## 1.5 Herleitung der Aufgabenstellung

In vielen Studien wurden bereits die Einflüsse bestimmter Lebensstilfaktoren und der Genetik auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachgewiesen. Wie diese Faktoren wirken und inwieweit sie eventuell die Gehirnmorphologie verändern, wurde bisher weniger untersucht. Zudem wurde die große Mehrzahl der Studien an kognitiv Gesunden durchgeführt. Veränderungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit dürften hier nur sehr gering ausgeprägt sein, wodurch die Varianz, insbesondere bei Testungen der Gedächtnisfunktion, kleiner ist und hirnorganische Folgen mitunter noch nicht sichtbar sind.

## Einleitung

So ist das Ziel dieser Studie, an einer Kohorte mit bereits vorhandenen kognitiven Einschränkungen (MCI-Patienten) den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu eruieren und dabei auch die Zusammenhänge untereinander sowie zu Strukturveränderungen im Gehirn näher zu beleuchten.

Um den Einfluss eines erhöhten kardiovaskulären Risikos zu untersuchen, soll sich nicht auf einzelne Faktoren fokussiert werden, sondern ein Risikoprofil zur Anwendung kommen. Dies hat mehrere Gründe. Die Untersuchung einzelner kardiovaskulärer Risikofaktoren, wie z. B. erhöhte Cholesterinwerte, hat kaum Praxisrelevanz. Niedergelassene Ärzte, die mit der Frage konfrontiert werden, ob ihr Patient eine Demenzerkrankung entwickeln könnte, müssen Möglichkeiten haben, in kurzer Zeit das individuelle Risiko weitestgehend abschätzen zu können. Studien haben gezeigt, dass Faktoren wie Alter und Geschlecht das Risiko kardiovaskulärer Parameter beeinflussen und die einzelnen Faktoren sich in ihrer Wirkweise potenzieren (43, 56, 58, 67).

Einige Studien beschreiben eine hohe Korrelation kardiovaskulärer Risikoprofile zur kognitiven Leistungsfähigkeit bei kognitiv Unbeeinträchtigten. Somit erscheint es interessant zu untersuchen, ob sich diese Korrelation auch bei kognitiv leicht Beeinträchtigten, also Patienten, die ein extrem erhöhtes Risiko für eine AD aufweisen, reproduzieren lässt. Gleiches gilt für die genetische Prädisposition durch den Polymorphismus des ApoE-Gens.

Das höchste Risiko für eine Konversion zu einer AD stellt ein Patientenkollektiv mit vorwiegend Beeinträchtigungen in der Hippocampusfunktion dar. Somit fokussiert sich diese Studie auf die Gedächtnisfunktion und die semantische Wortflüssigkeit als Funktionen des Hippocampus bei Patienten mit MCI.

Zudem fehlt es noch an einem Erklärungsansatz, durch welche Mechanismen auf morphologischer Ebene diese Faktoren ihre mögliche Wirkung ausüben. Aus diesem Grund werden auch die Zusammenhänge zum Volumen und der mittleren Diffusivität des Hippocampus als Maße für dessen Struktur beleuchtet. Die Kombination beider Techniken wurde erst in wenigen Studien hinsichtlich ihrer Korrelation zur Hippocampusfunktion untersucht (25, 150). In einigen Studien zeigte sich, dass die MD und das Volumen des HC nicht signifikant miteinander korrelieren (150, 161), was die Notwendigkeit unterstützt, beide Parameter zu betrachten, da sie eventuell unterschiedliche pathologische Mechanismen widerspiegeln (152).

Zur Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikoprofils (CVD) wird der kardiovaskuläre Risikokalkulator der Framingham Heart Study (FCVDRP) verwendet. Die

Framingham Heart Study hat sehr viele gute bis exzellente Werkzeuge entwickelt, das individuelle Risiko eines Patienten für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse einzuschätzen. Diese sind einfach zu handhaben und lassen sich (insbesondere der FCVDRP) mit einfachen und günstigen Mitteln in jeder Allgemeinarztpraxis anwenden. Die Risikokalkulatoren wurden schon in vielen anderen Studienpopulationen angewandt und hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft und Genauigkeit überprüft und validiert (188, 189). Sie zählen deshalb zu den weltweit am häufigsten genutzten und anerkanntesten Risikokalkulatoren, sowohl in der Forschung wie auch in der Praxis (67). Zudem erhöht die Nutzung eines etablierten und auch in anderen Studien angewandten Risikokalkulators die Vergleichbarkeit der aus dieser Studie gewonnenen Ergebnisse.

Es wäre wünschenswert, wenn die Ergebnisse dieser Studie nicht nur zu einem genaueren Verständnis in der Pathogenese der AD beitragen, sondern auch über eine bessere Einschätzung der Relevanz einzelner Risikofaktoren Personen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD frühzeitig identifizierbar machen. Eine Betrachtung der Zusammenhänge zwischen kardiovaskulärem Risiko und Genetik und deren Zusammenspiel in Bezug auf die Struktur und Funktion des Hippocampus soll es ermöglichen, Patientengruppen zu definieren, die durch lebensstilverändernde Maßnahmen in besonderem Maße profitieren könnten.

### *Fragestellungen und Hypothesen*

1. Untersuchung des Zusammenhanges struktureller Merkmale im Hippocampus und der kognitiven Leistungsfähigkeit  
→ *Hypothese*: bei MCI-Patienten korrelieren ein geringeres Volumen sowie eine höhere mittlere Diffusivität (MD) des Hippocampus als Zeichen einer gestörten mikrostrukturellen Integrität mit einer schlechteren Hippocampusfunktion (operationalisiert über die verbale Gedächtnisleistung und die semantische Wortflüssigkeit)
2. Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil und der Hippocampusstruktur und -funktion  
→ *Hypothese*: ein höheres kardiovaskuläres Risiko korreliert bei MCI-Patienten mit einer schlechteren Hippocampusfunktion und einem geringeren Volumen sowie einer höheren MD des Hippocampus

## Einleitung

3. Untersuchung eines möglichen Mediatoreffektes der Hippocampusstruktur bezüglich des Zusammenhanges zwischen dem kardiovaskulären Risiko und der Hippocampusfunktion

→ *Hypothese:* Kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinträchtigen über Veränderungen in der Struktur (Volumen und Diffusivität) des Hippocampus die Hippocampusfunktionen

### *Zusätzliche Fragestellung zur Genetik:*

- a) Inwiefern steht das ApoE-Profil mit der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Hippocampusstruktur im Zusammenhang und beeinflusst die Zusammenhänge zwischen kardiovaskulärem Risiko, Hippocampusstruktur und -funktion?

## 2 METHODEN

### 2.1 Studienpopulation

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten entstammen der BMBF-geförderten Längsschnittstudie „Verbesserung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen durch diätetische Maßnahmen und in Kombination mit Sport und kognitivem Training – „proof of principle“ und Mechanismen“. Diese wurde am 9. September 2010 durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin genehmigt und im September 2014 abgeschlossen. Durchgeführt wurde die Studie durch die Arbeitsgruppe Kognitive Neurologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Agnes Flöel. Hierbei wurden die Empfehlungen des Weltärztebundes zur Durchführung von Versuchen am Menschen gemäß der revidierten Fassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahr 2000 befolgt. Außerdem wurden die Empfehlungen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis der Charité berücksichtigt.

Alle teilnehmenden Patienten wurden zu Beginn ausführlich in mündlicher sowie schriftlicher Form über Intention und Charakter der Studie aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung in die Studienteilnahme und zur Speicherung und Analyse ihrer pseudonymisierten Daten (Anhang A). Nach vollständiger sechsmonatiger Studienteilnahme erhielten die Patienten eine Aufwandsentschädigung von 150 Euro.

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen in die Studie wurden Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen (MCI) (190), deren Definition sich an den klinisch am häufigsten angewandten Diagnosekriterien für amnestisches MCI (191) orientierte: die Patienten sollten unter subjektiven Gedächtnisverschlechterungen, mitgeteilt durch den Patienten oder einen Angehörigen, leiden, zudem aber auch objektivierbare Einbußen in der Gedächtnisleistung, die mind. 1,5 Standardabweichungen unter die Geschlechts-, Alters- und Bildungs-adjustierten Normwerte fallen, aufweisen. Weiterhin wurde verlangt, dass relativ normale Leistungen in anderen kognitiven Domänen, keine Einschränkungen bei sonstigen Alltagsaktivitäten und keine DSM-IV-manifeste Demenz zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses vorlagen. Die Patienten mussten ein Alter zwischen 50 und 80 Jahren aufweisen.

Ausschlusskriterien waren schwere unbehandelte internistische Erkrankungen einschließlich der Gastrointestinalorgane, der Lunge, des Herzens, der Gefäße, der

Leber und der Nieren. Schwere psychische Erkrankungen, wie eine Schizophrenie, Bulimia, Anorexia nervosa oder eine unbehandelte oder schlecht eingestellte Depression, führten ebenfalls zu einem Ausschluss. Außerdem durften keine Menschen mit Klaustrophobie, metallischen Implantaten oder Tätowierungen an der Untersuchung teilnehmen (MRT-Ausschlusskriterien). Ein Mangel an Vitamin B12 oder Folsäure stellte aufgrund des erhöhten Risikos von kognitiven Einschränkungen (192, 193) ebenfalls einen Ausschlussgrund dar.

### 2.1.2 Rekrutierung

Die Patienten wurden von September 2010 bis Februar 2014 in den universitären Gedächtnissprechstunden der Charité sowie in ambulanten Gedächtnissprechstunden in Berlin rekrutiert. Über Zeitungsannoncen und Flyer wurde auf die Studie aufmerksam gemacht (Anhang B). Zusätzlich rekrutierte der Kooperationspartner der Goethe Universität Frankfurt aus dem Teilnehmerpool früherer Studien sowie über Hausärztedatenbanken (194). Die Diagnose amnestisches MCI wurde fachärztlich und mithilfe standardisierter Testverfahren vor der Aufnahme der Patienten in die Studie gestellt.

In einem Telefonscreening wurden die weiteren Ein- und die Ausschlusskriterien überprüft und über die Studienteilnahme entschieden (Anhang C).

In die Studie wurden 140 Patienten aufgenommen. Aufgrund von frühen Studienabbrüchen oder Ausschlusskriterien, die sich erst nach anfänglichen Testungen als erfüllt zeigten, konnten letztendlich 91 Patienten in die Auswertung der vorliegenden Studie eingeschlossen werden. Von einem Patienten fehlte die MRT-Untersuchung, sodass von insgesamt 90 Patienten MRT-Bilder auswertbar waren. Von 84 Patienten konnte das kardiovaskuläre Risikoprofil ermittelt werden.

## 2.2 Untersuchungsinstrumente

Die Erstuntersuchung der Patienten fand in standardisierter Form vormittags statt. Die MRT-Untersuchung sowie eine Leistungsdiagnostik in einer standardisierten Spiroergometrie zur Bestimmung der körperlichen Fitness der Patienten folgten meist ein bis maximal zwei Wochen später.

Die Erstuntersuchung begann jeweils mit einer ausführlichen Anamnese, Blutabnahme und körperlichen Untersuchung. Nach diesem medizinischen Teil wurden alle Patienten

gebeten, eine halbstündige Frühstückspause einzulegen. Es folgte eine etwa einstündige neuropsychologische Testung. Nach dem ersten Untersuchungstag bekamen die Patienten Fragebögen ausgehändigt, die sie zuhause ausfüllen sollten.

Nachfolgend sind die demographischen und anthropometrischen Daten, die erhoben wurden, aufgeführt. Außerdem werden die neuropsychologischen Testungen erläutert und die Fragebögen, deren Parameter in die Analysen eingegangen sind, kurz beschrieben. Die Abläufe der Leistungsdiagnostik und der MRT-Untersuchung werden ebenfalls geschildert sowie die Aufarbeitung der MRT-Parameter dargestellt.

### 2.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Patienten wurden zu Alter, Schulabschluss, Anzahl der Bildungsjahre und ausgeübten Beruf befragt. Es wurde ihr Alkohol- und Zigarettenkonsum erhoben und aktuelle Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen und operative Eingriffe dokumentiert.

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden mittels geeichter Waage das Körpergewicht der bekleideten Patienten ohne Schuhe bestimmt und Körpergröße und Bauchumfang gemessen. Der Blutdruck wurde zu Beginn sowie nach Abschluss der medizinischen Untersuchung im Sitzen gemessen und die Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte berechnet. Zur Erfassung der Körperzusammensetzung wurde außerdem eine bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) durchgeführt und mittels Dopplersonographie relevante Stenosen der Carotiden ausgeschlossen und die Intima-Media-Dicke gemessen. Diese Messwerte sollen allerdings nicht Gegenstand der vorliegenden Untersuchung sein und werden deswegen nicht näher erläutert. Des Weiteren erfolgten eine venöse Blutabnahme und eine orientierend internistisch-neurologische Untersuchung, um etwaige bisher unentdeckte Erkrankungen auszumachen bzw. bereits bekannte Beschwerden zu quantifizieren und dokumentieren.

### 2.2.2 Neuropsychologische Testung

In der Studie wurden mehrere international anerkannte Tests zur Überprüfung verschiedenster kognitiver Domänen durchgeführt. Diese fanden während einer ca. einstündigen Sitzung unter standardisierten Bedingungen mit einheitlichen Instruktionen und in reizarmer Umgebung nach einer halbstündigen Frühstückspause statt. Das deklarative episodische Gedächtnis, die Wortflüssigkeit, das Arbeitsgedächtnis,

Aufmerksamkeit und Konzentration sowie Exekutivfunktionen waren Gegenstand der Untersuchung. Die durchgeführten Tests vereint eine hohe Validität und Reliabilität.

### 2.2.2.1 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Zur Erfassung des verbalen deklarativen episodischen Gedächtnisses wurde der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (195) durchgeführt. In diesem Test wird dem Patienten eine Lernliste mit 15 semantisch unabhängigen Wörtern unter der Aufgabenstellung, sich möglichst viele der Wörter einzuprägen, vorgelesen und der Patient daraufhin aufgefordert, alle ihm in Erinnerung gebliebenen Wörter zu wiederholen. Nach diesem Schema erfolgen noch vier weitere Durchgänge derselben Lernliste. Die jeweilige Anzahl richtig wiedergegebener Wörter wird notiert und die Anzahl der Wörter von Durchgang 1 bis Durchgang 5 addiert. Dieser Wert spiegelt die sogenannte „Lernleistung“ ( $\sum Dg1-Dg5$ ) wieder und gilt als Maß für die Kurzzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses im Sinne der Datenakquisition. Anschließend wird eine sogenannte Interferenzliste mit 15 neuen Wörtern vorgelesen und der Patient erneut gebeten, alle gemerkten Wörter zu wiederholen. Ohne Vorwarnung und ohne erneute Darbietung wird daraufhin nach der „alten“, zuvor fünfmal vorgetragenen Lernliste gefragt (Dg6). Nach einem Zeitraum von ca. 30 Minuten, in dem weitere kognitive Testungen stattfinden, wird abermals ohne Vorwarnung nach erinnerten Wörtern der Lernliste gefragt. Die Anzahl der nun noch korrekt abgerufenen Wörter nennt sich „absolute freie Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung“ (*Verzögerter Abruf*; Dg7) und wird als Maß für die Langzeitkomponente des deklarativen Gedächtnisses interpretiert. Sie gilt als sensitivster Parameter zur Diagnose einer geminderten verbalen Gedächtnisleistung. Da die Abrufleistung von der Lernleistung abhängt, lässt sich außerdem noch der „Verlust nach zeitlicher Verzögerung“ (*Konsolidierung*; Dg5-Dg7) bestimmen, der sich aus Subtraktion der erinnerten Wörter aus Durchgang 7 von der Summe der genannten Wörter nach Durchgang 5 ergibt. In der vorliegenden Arbeit wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit der Zahlenwert der Konsolidierung mit -1 multipliziert, sodass höhere Werte eine bessere Konsolidierungsleistung bedeuten.

Im Anschluss an Durchgang 7 wird eine Wortliste mit 50 Wörtern dargeboten. Hierunter befinden sich die 15 Wörter der Lernliste, die 15 Wörter der Interferenzliste sowie 20 neue, sich semantisch oder phonetisch den Wörtern aus den beiden Wortlisten ähnelnde Wörter. Der Patient wird gebeten, nach jedem vorgelesenen Wort zu entscheiden, ob dies ein Wort aus der Lernliste ist. Die Summe der korrekt erkannten Wörter abzüglich der

falsch positiven Nennungen wird als „korrigierte Wiedererkennungslleistung“ (*Wiedererkennung*; W-F) bezeichnet. Dieser Parameter kann als zusätzliche dritte Gedächtnisleistung hinzugenommen werden, sollte jedoch nicht unabhängig von den Leistungen in den Kurzzeitaspekten ( $\sum Dg1-Dg5$ ) und Langzeitaspekten (Dg7) des deklarativen Verbalgedächtnisses beurteilt werden.

### 2.2.2.2 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Die Testung der Wortflüssigkeit und Aufdeckung etwaiger Schwierigkeiten beim Lösen offener Probleme wurde mithilfe des RWT durchgeführt (196).

Zur Überprüfung der formallexikalischen Wortflüssigkeit wird dem Patienten ein Anfangsbuchstabe genannt, mit dem er möglichst viele Wörter innerhalb von einer Minute nennen soll. Diese Aufgabe wird jeweils mit den Anfangsbuchstaben „S“ und „P“ gestellt.

Zur Testung der semantischen Wortflüssigkeit wird nach Mitgliedern einer bestimmten Kategorie gefragt („Tiere“). Wiederum wird dem Patienten hierfür eine Minute Zeit gegeben.

Eine Erhöhung des Anspruches an die Exekutivfunktionen mit einer zusätzlichen Anforderung an die reaktive kognitive Flexibilität (Shifting) bildet die Aufgaben des Kategorienwechsels. Bei dem formallexikalischen Kategorienwechsel sollen innerhalb einer Minute abwechselnd Wörter mit den Anfangsbuchstaben „G“ und „R“ gefunden werden. Der semantische Kategorienwechsel erfordert das alternierende Nennen von Mitgliedern aus den zwei semantisch weit entfernten Kategorien „Sportarten“ und „Früchte“. Die Anzahl korrekt produzierter Wörter wird notiert. Da die Fähigkeit des divergenten Denkens insbesondere durch den Kategorienwechsel gefordert wird und durch die hohe Belastung des Arbeitsgedächtnisses die Sensitivität erhöht wird, sind auch nur die Ergebnisse dieser Untertests (nachfolgend als *formallex. Wechsel* und *semant. Wechsel* bezeichnet) Gegenstand näherer Betrachtung in der vorliegenden Arbeit.

### 2.2.2.3 Mini Mental State Examination (MMSE)

Die Mini Mental State Examination (MMSE) dient der groben Einschätzung, ob gravierende Gedächtnisstörungen und Beeinträchtigungen weiterer kognitiver Funktionen vorliegen, und wird klinisch häufig als erstes Screening-Instrument angewandt (197). Es werden Fragen zur Orientierung gestellt sowie kleine Aufgaben zur Testung der Merkfähigkeit, der Aufmerksamkeit, des Erinnerungsvermögens und der

Sprache durchgeführt. Erreichbar sind 30 Punkte, wobei erst ab einer Punktezahl von weniger als 24 von ernsthaften kognitiven Störungen ausgegangen wird. Aufgrund der geringen Sensitivität des Tests und dem Mangel an Differenzierungsmöglichkeiten, insbesondere auch zu amnestischen kognitiven Beeinträchtigungen, wird das Testergebnis in der Wissenschaft hauptsächlich zur Stichprobencharakterisierung verwendet.

### *2.2.2.4 Alters-Konzentrationstest (AKT)*

Zur Messung der Konzentrationsfähigkeit und Vigilanz wurde der Alters-Konzentrationstest (AKT) durchgeführt (198). Die Aufgabe besteht darin, auf einem Arbeitsblatt aus 55 Halbkreisen in verschiedener Lage die zuvor angegebene Form herauszustreichen, während dessen die Zeit gemessen wird. In einem Vortest sind die Halbkreise nur schwarz gefärbt, bei dem darauf folgenden Haupttest schwarz und weiß. Somit muss im Haupttest nicht nur auf die richtige Lage, sondern auch auf das korrekte Muster geachtet werden. Als Parameter für die Arbeitsgeschwindigkeit wird die Bearbeitungszeit genommen. Die Anzahl der auf dem Arbeitsblatt falsch ausgerichteten Halbkreise (35) addiert mit der Anzahl richtig herausgestrichener Halbkreise ( $R = \max. 20$ ) abzüglich der durch den Patienten falsch markierten Halbkreise (F) ergibt zudem einen Punktwert ( $35+R-F$ , max. 55 Punkte), der ähnlich der Einteilung beim MMSE als grobes Maß für eine Demenz gelten kann. Er wird nachfolgend *AKT-Gesamt* bezeichnet. Werden weniger als 50 Punkte erzielt, könnte bereits eine leichte Demenz vorliegen.

### *2.2.2.5 Zahlenspanne*

Zur Überprüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses wurde die Zahlenspanne, ein Untertest des Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene (199), durchgeführt. Es wird eine Reihe mit Zahlen vorgelesen, die der Patient daraufhin wiederholen muss. Gelingt ihm dies korrekt bei mindestens ein von zwei unterschiedlichen Reihen derselben Ziffernlänge, wird der nächsten Zahlenreihe noch eine weitere Ziffer hinzugefügt. Misslingen beide Zahlenreihen, wird der Versuch abgebrochen. Die maximale Länge der Zahlenspanne beträgt neun Zahlen. Im ersten Teil des Tests wird lediglich die Wiederholung der Zahlen in der zuvor präsentierten Reihenfolge verlangt. Im zweiten Teil muss der Patient die Zahlen jedoch rückwärts wiederholen, was eine zusätzliche Manipulation der Information erfordert. Während durch den ersten Teil der Testung nur die Kapazität des Kurzzeitgedächtnisses geprüft wird, kann mithilfe des zweiten Testteils auch eine Einschätzung der Arbeitsgedächtniskapazität vorgenommen werden. Für jede

korrekt dargebotene Zahlenreihe wird ein Punkt vergeben und die insgesamt erzielten Punkte für die Zahlenspanne vorwärts (*vw*) bzw. Zahlenspanne rückwärts (*rw*) getrennt notiert.

### 2.2.2.6 *Trail-Making-Test (TMT)*

Der Trail-Making-Test setzt sich aus zwei Teilen zusammen: dem TMT-A und dem TMT-B. Im TMT-A werden die psychomotorische Geschwindigkeit, visuelle Aufmerksamkeit und Konzentration gemessen, im TMT-B zusätzlich noch exekutive Funktionen und mentale Flexibilität (200). Im ersten Teil müssen die auf einem Blatt befindlichen Ziffern 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbunden werden. Der zweite Teil des TMT erhöht die Schwierigkeit, indem neben den Ziffern 1 bis 13 nun auch noch die Buchstaben A bis L aufsteigend bzw. dem Alphabet folgend verbunden werden müssen, und zwar im Wechsel Ziffer-Buchstabe (1-A-2-B...). Während beider Untertests wird die Bearbeitungszeit in Sekunden gemessen und als Zielgröße genommen. Begeht der Patient einen Fehler, so wird er hierauf hingewiesen und muss an die zuletzt richtig verbundene Stelle zurückkehren. Somit verlängert sich durch Fehler auch die Zielgröße Bearbeitungszeit.

### 2.2.2.7 *Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop (FWIT)*

Mit dem sensomotorischen FWIT wurden in drei Subtests mit der Benennungsgeschwindigkeit oder Nomination, Selektivität bzw. Interferenzneigung und Grundgeschwindigkeit der Informationsverarbeitung inkl. Lesegeschwindigkeit Fähigkeiten aus dem optisch-verbale Funktionsbereich erfasst (201). Auf Testtafeln wird als erstes das Lesen von Farbwörtern, als zweites das Benennen der Farben von Farbstrichen und als drittes das Benennen von Farben bei „Farbe-Wort-Inkongruenz“ (sog. Interferenzversuch) getestet und hierbei die jeweilige Zeit, die der Patient für die Bearbeitung der Testtafeln benötigt, gemessen. Für die letzte Aufgabe ist eine besonders hohe Konzentration gefordert. Das Farbwort „Grün“ kann beispielsweise in Gelb geschrieben sein und musste demnach auch als „Gelb“ benannt werden. Es wird somit die Fähigkeit zur „hierarchischen Organisation“ der kognitiven Funktionskreise des Lesens bzw. Benennens ermittelt. Aufgrund seiner Komplexität und Aussagekraft wird in den Analysen nur auf diesen Test (nachfolgend *FWIT* abgekürzt) eingegangen werden.

### 2.2.2.8 *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*

Zur Feststellung des allgemeinen Intelligenzniveaus aus epidemiologischen Gesichtspunkten wird der MWT-B angewandt (202). Der Test besteht aus 37 Reihen mit

je fünf Wörtern, von denen aber nur eins richtig ist. Dieses gilt es zu erkennen und herauszustreichen. Pro richtig markiertem Wort wird ein Punkt vergeben. Somit kann ein Punktwert von 0 bis 37 Punkten erreicht und hiermit die Einteilung in sehr niedrige (0-5 P.), niedrige (6-20 P.), durchschnittliche (21-30 P.), hohe (31-33 P.) und sehr hohe Intelligenz (34-37 P.) vorgenommen werden. Ab einem Alter von 65 Jahren ist normalerweise keine Änderung der Punktezahl mehr zu erwarten.

### 2.2.3 Fragebogenassessment

Es wurden mehrere Fragebögen ausgehändigt, von denen allerdings nur der BDI in die Analysen eingeht und somit hier detaillierter beschrieben wird. Weitere Fragebögen der Studie waren das State-Trait-Angst-Inventar (STAI), das zur Erfassung von Angst als Zustand und Angst als Eigenschaft dient (203), der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) zur Affektlage (204), der Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand (SF 12) zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (205) sowie der Freiburger Fragebogen zur Körperlichen Aktivität (FKA) (206).

#### *Beck-Depressions-Inventar (BDI)*

Zur Erfassung einer depressiven Symptomatik und Einschätzung der Schwere etwaiger depressiver Symptome wird der BDI angewandt (207). Dieses Selbstbeurteilungsinstrument besteht aus 21 Items, durch die typische depressive Symptome erfragt werden (z. B. Pessimismus, Schuldgefühle, Reizbarkeit). Jede der 21 Gruppen enthält vier Aussagen, die in aufsteigender Schwere und zunehmender Beeinträchtigung die depressiven Symptome beschreiben. Der Patient wird angehalten, die Aussage auszuwählen, die seiner gegenwärtigen Lage am nächsten kommt. Die Auswertung erfolgt durch eine Addition der Punkte, die die getroffenen Aussagen zählen. Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 63 gilt ein Punktwert von weniger als 11 als unauffällig. 11 bis 17 Punkte deuten auf eine milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin, ab 18 Punkten kann von einer klinischen Relevanz ausgegangen werden.

### 2.2.4 Laboranalyse der Blutparameter

Die venöse Blutabnahme erfolgte vormittags vom nüchternen Patienten. Ein Teil des Blutes wurde innerhalb kürzester Zeit von Blutboten abgeholt und in das Institut für medizinische Diagnostik Berlin gebracht, wo zumeist noch am selben Tag die Analysen

## Methoden

der meisten Blutparameter durchgeführt wurden. Der andere Teil des Blutes wurde zuerst im Labor zentrifugiert und bei -80 °C bis zur weiteren gesammelten Analyse eingefroren.

Sowohl aus wissenschaftlichen als auch diagnostischen Zwecken wurden Parameter des Glukosestoffwechsels (Nüchternglukose, HbA1c, Nüchterninsulin), Entzündungsparameter (Fibrinogen, hsCRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-8), Neurotrophine (BDNF, IGF-1), Parameter des Lipidstoffwechsels (Triglyceride, HDL- und LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin) und der Leber (GGT, ASAT, ALAT, Quick), Folsäure, Vitamin B12 und das kleine Blutbild bestimmt. Kreatinin wurde ermittelt, um Aufschluss über die Nierenfunktion zu geben. Die Bestimmungsmethoden der einzelnen Blutparameter sowie die verwendeten technischen Geräte sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

**Tabelle 2.1:** Blutparameter und Bestimmungsmethode

Parameter	Einheit	Methode	Hersteller	Gerät
Kleines Blutbild		Durchflusszytometrie	Sysmex	XE2100
Cholesterin	mg/dl	CHOD-PAP-Methode	Roche	Modular
HDL-Cholesterin	mg/dl	enzymatischer Farbtest	Roche	Modular
LDL-Cholesterin	mg/dl	enzymatischer Farbtest	Roche	Modular
Triglyceride	mg/dl	CHOD-PAP-Methode	Roche	Modular
Nüchtern glukose	mg/dl	Hexokinase-Assay	Roche	Modular
Hämoglobin A1c	mmol/mol; %	Turbidimetrie	Roche	Integra 800
Nüchterninsulin	μU/ml	ECLIA	Roche	E 170
hs-CRP	mg/l	CLIA	Siemens	Immulite
TNF-α	pg/ml	CLIA	Siemens	Immulite
Interleukin-6	pg/ml	CLIA	Siemens	Immulite
Interleukin-8	pg/ml	CLIA	Siemens	Immulite
Fibrinogen	g/l	Koagulometrie	Roche	Star Evolution
BDNF	pg/ml	PIA	Procarta	Luminex
IGF-1	ng/ml	CLIA	Siemens	Immulite
Leptin	ng/ml	ELISA	Raybiotech	Tecan-Reader
Vitamin B12	pg/ml	ECLIA	Roche	Cobas 8000
Folsäure	ng/ml	ECLIA	Roche	Cobas 8000
ASAT	IU/l	Methode nach IFCC mit Pyridoxalphosphat	Roche	Modular
ALAT	IU/l	Methode nach IFCC mit Pyridoxalphosphat	Roche	Modular
GGT	IU/l	enzymatischer Farbtest nach IFCC	Roche	Modular
Quick	%	Koagulometrie	Roche	Star Evolution
Kreatinin	mg/dl	Kinetischer Farbtest	Roche	Cobas 8000

*Abk.:* HDL: high density lipoprotein. LDL: low density lipoprotein. hs-CRP: hoch sensitives C-reaktives Protein. TNF-α: Tumornekrosefaktor α. BDNF: brain derived neurotrophic factor. IGF-1: insulin-like growth factor-1. ASAT: Aspartat-Aminotransferase. ALAT: Alanin-Aminotransferase. GGT: γ-Glutamyltransferase. CHOD-PAP-Methode: Cholesterol Oxidase-Phenol + Aminophenazoan-Methode. ECLIA: Elektrochemilumineszenz-Immunoassay. CLIA: Chemilumineszenz-Immunoassay. PIA: Partikelimmunoassay. ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay. IFCC: International Federation of Clinical Chemistry.

### 2.2.5 DNA-Extraktion und Genetikanalysen

Um den ApoE-Status zu messen, wurde DNA mittels des *Blood Mini Kit* (Quiagen, Hilgen, Deutschland) aus Vollblut extrahiert und bis zur Analyse bei -80 °C aufbewahrt. Die Genotypisierung erfolgte im Labor von Prof. Dr. Dan Rujescu der Universität Halle mittels des *Sequenom® MassARRAY iPLEX* Taqman Assay nach zuvor beschriebenen Methoden (208). Wie in der Einleitung erläutert, werden die Allelkonstellationen ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  und  $\epsilon 4/\epsilon 4$  mit einem höheren Risiko und die Allelkonstellation  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  und  $\epsilon 2/\epsilon 2$  mit einem normalen bzw. niedrigeren Risiko für eine Alzheimererkrankung attribuiert (120). Demnach wird in der vorliegenden Arbeit in diese zwei genetischen Gruppen unterteilt.

### 2.2.6 Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Die MRT-Untersuchung erfolgte mit einem MR-Tomographen der Firma *Siemens* (Erlangen). Hierbei handelt es sich um ein *Magnetom Trio system* mit einer 12-Kanal-Magnetspule und einer Feldstärke von 3 Tesla. Die Untersuchungen fanden am Zentrum für fortgeschrittene neurologische Bildgebung (*Berlin Center for Advanced Neuroimaging, BCAN*) in Berlin nach standardisiertem Schema statt. Zuerst wurden die Patienten ausführlich aufgeklärt und etwaige Kontraindikationen ausgeschlossen. Nach der Lagerung des Patienten auf dem Rücken wurde die Kopfspule positioniert und die Messung begonnen.

Da für meine Fragestellung das Volumen sowie die Integrität des Hippocampus betrachtet werden soll, werden die hierfür relevanten Sequenzen, eine T1-gewichtete 3D MPRAGE-Sequenz (*engl.* 3D Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes) und eine diffusionsgewichtete Spinecho EPI-Sequenz (*engl.* echo-planar imaging), sowie deren technische Parameter in der Tabelle 2.2 dargestellt. Die Dauer der einzelnen Sequenzen (*Time of Acquisition, TA*), ist ebenfalls in der Tabelle angegeben. Die Bildverarbeitung und –analysen erfolgten mithilfe der Softwareprogramme FSL 4.1 ([www.fmrib.ox.ac.uk/fsl](http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl)), AFNI 2011 (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>) und FreeSurfer 5.3 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>).

**Tabelle 2.2:** Untersuchungssequenzen und deren technische Parameter

Untersuchungssequenz	Technische Parameter und Bildparameter
3D T1 MPRAGE sagittal	TR: 1900 ms TE: 2,52 ms TA: 4:26 min Flip Angle: 9° Schichtanzahl: 192 Auflösung: 1,0 x 1,0 x 1,0 mm <sup>3</sup> Matrix: 256 x 256
DTI DW Spinecho EPI axial	TR: 7500 ms TE: 86 ms TA: 12:16 min Flip Angle: 90° Schichtanzahl: 61 Auflösung: 2.3 x 2.3 x 2.3 mm <sup>3</sup> 64 Richtungen mit b-Wert = 1000 s/mm <sup>2</sup> 10 b0-Messungen mit b-Wert = 0 s/mm <sup>2</sup> Matrix: 96 x 96

Abk.: MPRAGE: Magnetization Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echoes. TR: Time of Repetition.  
TE: Time to Echo. TA= Time of Acquisition. DTI: Diffusions-Tensor-Bildgebung (*diffusion tensor imaging*).  
DW: diffusionsgewichtet (*diffusion weighted*). EPI: echo-planar imaging.

### 2.2.6.1 Hippocampusvolumen

Für die Bestimmung des Hippocampusvolumens wurden zu Beginn die hochaufgelösten T1-gewichteten Bilder unter Beibehaltung der Form auf ein standardisiertes Gehirn im MNI-Koordinatensystem registriert (*engl.* rigid body transformation, 6 Freiheitsgrade). Mit Hilfe der FreeSurfer Software erfolgte die Segmentierung des gesamten Gehirns in kortikale und subkortikale Areale, einschließlich des linken und rechten Hippocampus. Dafür wurde u. a. der Schädel mittels Wasserscheidentransformation entfernt sowie eine Bewegungskorrektur und Intensitätsnormalisierung durchgeführt (für weitere Details siehe (135, 209)). Das relative Volumen der individuell extrahierten Hippocampi wurde in Bezug auf das jeweilige Gesamthirnvolumen (intrakranielles Volumen) errechnet. Folgende Formel wurde dafür verwendet: *relatives Hippocampusvolumen = Ausgangsvolumen des Hippocampus – b x (intrakranielles Volumen – mittleres*

*intrakranielles Volumen*) (91, 161). Der Regressionskoeffizient  $b$  wurde hierbei mittels einer linearen Regression über die gesamte Stichprobe zwischen dem intrakraniellen Volumen als unabhängige Variable und dem Ausgangsvolumen des Hippocampus als abhängige Variable berechnet (entspricht dem Anstieg der Regressionsgeraden). Zur Qualitätskontrolle der Registrierung und Segmentierung wurden die anatomischen T1-Bilder mit den jeweils extrahierten Hippocampusbildern überlagert und visuell auf Genauigkeit geprüft.

### 2.2.6.2 Hippocampale Mikrostruktur

Wie bereits in vorherigen Studien gezeigt, wurde mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) die mittlere Diffusivität (MD) im Hippocampus als indirektes Maß für dessen Mikrostruktur bestimmt (91, 161). Für Wirbelströme (*engl.* eddy currents), die durch das sich ständig ändernde Magnetfeld entstehen können, sowie für leichte Kopfbewegungen wurde durch eine affine Registrierung (12 Freiheitsgrade) der DTI-Bilder auf das mittlere  $b_0$ -Referenzbild korrigiert. Im Anschluss erfolgte für jede Volumeneinheit (Voxel) die Berechnung eines Tensors, welcher das dreidimensionale Diffusionsverhalten der Wassermoleküle beschreibt und auf dessen Grundlage sowohl MD- als auch FA-Karten erstellt wurden. Für die Extraktion der MD-Werte wurden zunächst die individuellen FA-Karten auf die jeweiligen T1-gewichteten Bilder registriert (rigid body transformation). Anschließend erfolgte anhand der dadurch erzeugten Transformationsmatrix die Registrierung der zuvor segmentierten Hippocampusbilder auf die MD-Karten, um daraufhin die individuellen hippocampalen MD-Werte zu extrahieren.

## 2.3 Analyse des kardiovaskulären Risikoprofils

Mittels des Risikokalkulators FCVDRP, erstellt von der Arbeitsgruppe um d'Agustino et al. basierend auf der Framingham Heart Study (63), wurde für jeden Patienten ein Wert ermittelt, der das individuelle 10-Jahres-Risiko in % für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses widerspiegelt. Dieses Risikoprofil wird in der vorliegenden Arbeit als „CVD“ abgekürzt.

Die Entwicklung des FCVDRP basiert auf der Vorhersage von 1174 kardiovaskulären Ereignissen, die in einer Studienpopulation, bestehend aus 8491 30- bis 74-Jährigen ohne kardiovaskulären Vorerkrankungen, in einem Zeitraum von 12 Jahren aufgetreten sind.

## Methoden

Mit einer geschlechtsspezifischen Cox-Regressionsanalyse wurde der Effekt mehrerer Einflussgrößen auf die Zielvariable „kardiovaskuläres Ereignis“ geprüft. Als ein solches Ereignis wurden koronare Herzerkrankungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und Herzinsuffizienz gewertet. Sich als statistisch signifikant im Einfluss auf die Zielvariable erwiesene Parameter wurden als Kovariate in das Modell eingespeist. Hierzu zählte das Alter in Jahren, das Gesamtcholesterin und das HDL-Cholesterin in mg/dL, der systolische Blutdruck in mmHg, die Einnahme von Antihypertonika (ja/nein), aktuelles Rauchen (ja/nein) und das Vorliegen einer Diabeteserkrankung (ja/nein).

Das 10-Jahres-Risiko (CVD) wird nach der Formel

$$\text{CVD} = 100 \cdot (1 - \text{RiskPeriodFactor}^{e(\text{RiskFactors})})$$

berechnet, wobei der *Risk Period Factor* den Baseline-Hazard darstellt und der *Risk Factors* – Wert sich aus einer Addition der Werte der Einflussvariablen (stetige Variablen werden logarithmiert, dichotome Variablen als 0=nein bzw. 1=ja gewertet) multipliziert mit dem jeweiligen geschätzten Regressionskoeffizienten  $\beta$  zusammensetzt:

$$\text{RiskFactors} = (\ln(\text{Age}) * \text{AgeFactor}) + (\ln(\text{TotalChol}) * \text{TotalCholFactor}) + (\ln(\text{HDLChol}) * \text{HDLCholFactor}) + (\ln(\text{SysBP}) * \text{SysBPFactor}) + \text{Cig} + \text{DM} - \text{AvgRisk}$$

Der Gebrauch von Antihypertonika findet durch Adjustierung der Einflussstärke des systolischen Blutdrucks in der Formel Berücksichtigung.

In Tabelle 2.3 und 2.4 sind die Regressionskoeffizienten und Hazard Ratios der Einflussvariablen nach Geschlechtern unterteilt aufgelistet.

Für Männer wurde ein *Risk Period Factor* von 0.88936 ermittelt, für Frauen ein Faktor von 0.95012. Der außerdem in die Funktion eingehende allgemeine durchschnittliche Risikofaktor (*AvgRisk*) liegt für Männer bei 23.9802 und für Frauen bei 26.1931.

**Tabelle 2.3:** Regressionskoeffizienten und Hazard Ratios des CVD-Kalkulators für Männer

Variable	$\beta^{**}$	$p$	Hazard Ratio	95 % KI
Alter*	3,06117	<,0001	21,35	(14,03, 32,48)
Gesamtcholesterin*	1,12370	<,0001	3,08	(2,05, 4,62)
HDL-Cholesterin*	-0,93263	<,0001	0,40	(0,30, 0,52)
Syst. RR unbehandelt*	1,93303	<,0001	6,91	(3,91, 12,20)
Syst. RR behandelt*	1,99881	<,0001	7,38	(4,22, 12,92)
Aktuelle Raucher	0,65451	<,0001	1,92	(1,65, 2,24)
diabeteskrank	0,57367	<,0001	1,78	(1,43, 2,20)

Abk.: CVD: Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko nach Framingham. KI: Konfidenzintervall. HDL: high density lipoprotein. Syst. RR: systolischer Blutdruck.

\*kontinuierliche Variablen wurden logarithmiert. \*\*geschätzter Regressionskoeffizient.

**Tabelle 2.4:** Regressionskoeffizienten und Hazard Ratios des CVD-Kalkulators für Frauen

Variable	$\beta^{**}$	$p$	Hazard Ratio	95 % KI
Alter*	2,32888	<,0001	10,27	(5,65, 18,64)
Gesamtcholesterin*	1,20904	<,0001	3,35	(2,00, 5,62)
HDL-Cholesterin*	-0,70833	<,0001	0,49	(0,351, 0,691)
Syst. RR unbehandelt*	2,76157	<,0001	15,82	(7,86, 31,87)
Syst. RR behandelt*	2,82263	<,0001	16,82	(8,46, 33,46)
Aktuelle Raucher	0,52873	<,0001	1,70	(1,40, 2,06)
diabeteskrank	0,69154	<,0001	2,00	(1,49, 2,67)

Abk.: CVD: Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko nach Framingham. KI: Konfidenzintervall. HDL: high density lipoprotein. Syst. RR: systolischer Blutdruck.

\*kontinuierliche Variablen wurden logarithmiert. \*\*geschätzter Regressionskoeffizient.

## 2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms IBM SPSS Statistics 22 erstellt. Zuerst wurden die Daten auf Normalverteilung überprüft, indem ihre Schiefe bestimmt wurde. Lag diese zwischen -1 und +1, wurde von Normalverteilung ausgegangen. Für Gruppenvergleiche wurde die Homoskedastizität mithilfe des Levene-

## Methoden

Tests überprüft. Bei normalverteilten Parametern wurden unabhängige t-Tests, bei nicht normalverteilten Parametern Mann-Whitney-U-Tests angewandt. Die Mittelwerte der rechten und linken Hippocampusstruktur wurden mittels verbundenem t-Test bzw. Wilcoxon-Test bei nicht normalverteilten Daten verglichen. Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen dem kardiovaskulären Risiko, der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Hippocampusstruktur wurden Korrelationen nach Pearson bzw. Spearman bei nicht normalverteilten Daten erstellt. Mittels Streudiagrammen wurde sichergestellt, dass keine Ausreißer existieren, die eine Modifikation der statistischen Verfahren notwendig gemacht hätten. Wenn eine Adjustierung für Kovariaten vorgenommen werden sollte, wurden für Berechnungen mit dichotomen Variablen Kovarianzanalysen und für stetige Variablen partielle Korrelationen angewandt. Zur Aufdeckung etwaiger Mediationseffekte der Hippocampusstruktur auf den Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil und Hippocampusfunktion wurde eine Mediatoranalyse mithilfe der SOBEL-Toolbox unter *bootstrapping* (5000 Ziehungen) gerechnet (210). Für diese Analyse wurden z-transformierte Parameter verwendet und ein Gesamtwert für die Hippocampusfunktion erstellt, der sich wie folgt errechnet:  $(z\text{VLMT Lernleistung} + z\text{VLMT Verzögerter Abruf} + z\text{Semant. Wechsel}) / 3$ . Bei Betrachtung der Verteilung von demographischen und physiologischen Parametern in den genetischen Untergruppen wurden für stetige Variablen unabhängige t-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests und für dichotome Variablen Chi-Quadrat-Tests gerechnet. Die Überprüfung der Interaktionen zwischen Genetik und kardiovaskulärem Risikoprofil geschah mittels Kovarianzanalysen.

Die angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit basiert auf zweiseitigen Signifikanztests bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$ .

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Demographische Daten

Die demographischen Charakteristika der Studienpopulation sowie der durchschnittlich erreichte Wert im MMSE und BDI sind in der Tabelle 3.1 dargestellt.

**Tabelle 3.1:** Demographische Charakteristika der Studienpopulation

Demographische Daten	Mittelwert $\pm$ SD/ Anteil in der Stichprobe	Min	Max
Alter in Jahren	68,7 $\pm$ 7,5	50	80
Geschlecht	45 weiblich (49,5 %)		
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	25,8 $\pm$ 3,6	18,7	36,7
Bildungszeit in Jahren	15,3 $\pm$ 3,7	6	29
BDI	9,6 $\pm$ 5,7	0	21
MMSE	28,3 $\pm$ 1,5	24	30

Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  einer Standardabweichung bzw. der absolute und prozentuale Anteil des Merkmals sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) der Ausprägung in der Stichprobe.

Abk.: SD: standard deviation (=Standardabweichung). BMI: body mass index. BDI: Becks-Depressions-Inventar. MMSE: Mini Mental Status Examination.

##### 3.1.2 Physiologische Daten

Tabelle 3.2 stellt die Charakteristika der Studienpopulation bezüglich Physiologie sowie Genetik und Stoffwechselfparametern dar. Hierbei werden Faktoren, die in der Literatur mit einem erhöhten Risiko für eine Demenzentwicklung assoziiert sind, berücksichtigt. Es findet eine Auflistung der Einzelbestandteile des CVD statt (in der Tabelle schwarz markiert).

Männer wiesen mit einem durchschnittlichen Risiko von 31,98 % ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko auf als Frauen mit einem mittleren Risiko von 14,71 % ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 3.2:** Physiologische Parameter der Studienpopulation

Physiologische Daten	Mittelwert $\pm$ SD/ Anteil in der Stichprobe	Min	Max
ApoE-Allel [ $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 o. $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 3]	37 (40,7 %)		
ApoE $\epsilon$ 4-Träger	45 (49,5 %)		
<b>CVD [%]</b>	23,7 $\pm$ 16,5	3,5	95
<b>Syst. Blutdruck [mmHg]</b>	142 $\pm$ 18	107	188
Diast. Blutdruck [mmHg]	86 $\pm$ 11	60	123
<b>Aktuelle Raucher diabeteskrank</b>	3 (3,3 %) 10 (11 %)		
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	220,7 $\pm$ 38,1	128	356
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	64,7 $\pm$ 16,1	29	113
LDL-Cholesterin [mg/dl]	139 $\pm$ 32,2	82	251
Triglyceride [mg/dl]	112,6 $\pm$ 53,2	46	296
HbA1c [%]	5,9 $\pm$ 0,5	5,1	8,7
<b>antihypertensiv therapiert</b>	41 (45,1 %)		

Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  einer Standardabweichung bzw. der absolute und prozentuale Anteil des Merkmals sowie Minimum (Min) und Maximum (Max) der Ausprägung in der Stichprobe.

Abk.: SD: standard deviation (=Standardabweichung). CVD: Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko nach Framingham. HDL: high density lipoprotein. LDL: low density lipoprotein.

### 3.1.3 Kognitive Leistungsfähigkeit

Die durchschnittlich erzielten Werte  $\pm$  einer Standardabweichung und der minimal (Min) und maximal (Max) erreichte Wert in den kognitiven Testungen sind als Rohwerte in Tabelle 3.3 aufgeführt.

Bei Betrachtung des Zusammenhangs zwischen demographischen Parametern und dem Gedächtnis zeigte erwartungsgemäß insbesondere das Alter der Patienten eine starke Korrelation mit Parametern des verbalen deklarativen Gedächtnisses. So fand sich eine signifikante negative Korrelation des Alters zur Lernleistung ( $r=-0,358$ ,  $p<0,001$ ), zum verzögerten Abruf ( $r=-0,344$ ,  $p=0,001$ ) und tendenziell zur Konsolidierung ( $r=-0,206$ ,  $p=0,051$ ). Eine positive Korrelation zeigte sich zwischen Alter und -Bearbeitungszeit des

## Ergebnisse

AKT ( $r=0,316$ ,  $p=0,002$ ), TMT-A- ( $r=0,336$ ,  $p=0,001$ ) und -B- ( $r=0,383$ ,  $p<0,001$ ) und dem FWIT ( $r=0,361$ ,  $p=0,001$ ).

Im Gruppenvergleich bestand kein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf die Ergebnisse der kognitiven Testungen. Der BDI korrelierte mit keinem der kognitiven Parameter signifikant (alle  $p>0,1$ ). Es waren signifikante Zusammenhänge zwischen der Bildungszeit und der Zahlenspanne vw ( $r=0,244$ ,  $p=0,02$ ) und der Bildungszeit und dem formallex. Wechsel ( $r=0,231$ ,  $p=0,027$ ) und semant. Wechsel ( $r=0,277$ ,  $p=0,008$ ) des RWT ersichtlich.

**Tabelle 3.3:** Ergebnisse in den kognitiven Testungen

Kognitive Tests	Mittelwert $\pm$ SD	Min	Max
VLMT Lernleistung	43,5 $\pm$ 10,5	20	68
VLMT Verzögerter Abruf	7,0 $\pm$ 3,8	0	14
VLMT Konsolidierung	-3,9 $\pm$ 2,4	-9	1
VLMT Wiedererkennung	8,6 $\pm$ 7,0	-11	45
AKT-Bearbeitungszeit	42,1 $\pm$ 16,1	19	110
AKT-Gesamt	52,4 $\pm$ 6,0	2	55
Zahlenspanne vw	7,1 $\pm$ 1,8	2	11
Zahlenspanne rw	6,0 $\pm$ 1,7	2	11
TMT-A	46,2 $\pm$ 19,4	19	127
TMT-B	115,0 $\pm$ 58,3	41	300
RWT formallex. Wechsel	11,9 $\pm$ 3,5	5	20
RWT semant. Wechsel	13,2 $\pm$ 3,8	5	26
FWIT	99,3 $\pm$ 37,1	58	290

Abk.: SD: standard deviation (=Standardabweichung). VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest. AKT: Alters-Konzentrationstest. vw: vorwärts. rw: rückwärts. TMT-A: Trail-Making-Test A. TMT-B: Trail-Making-Test B. RWT: Regensburger Wortflüssigkeits-Test. FWIT: Farb-Wort-Interferenztest nach Stroop.

### 3.1.4 MRT-Daten

In der Analyse der MRT-Daten zeigte sich eine durchschnittliche mittlere Diffusivität von  $1,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  (SD:  $0,1 \times 10^{-3}$ ; Min-Max:  $0,77-1,56 \text{ mm}^2/\text{s}$ ) sowie ein durchschnittliches adjustiertes Hippocampusvolumen von  $3538,05 \text{ mm}^3$  pro

Hippocampus (SD: 545,5; Min-Max: 2240,18-4960,87 mm<sup>3</sup>). Das Alter hatte auch auf die Hippocampusstruktur erwartungsgemäß einen großen Einfluss. So wiesen ältere Patienten durchschnittlich eine höhere MD ( $r=0,542$ ,  $p<0,001$ ) sowie ein geringeres Volumen des Hippocampus auf ( $r=-0,320$ ,  $p=0,002$ ). Es konnte festgestellt werden, dass die Bildungszeit und der BDI keinen signifikanten Einfluss auf die Hippocampusstruktur ausübten (alle  $p>0,1$ ). Im Gruppenvergleich zeigte sich, dass ein signifikanter Geschlechterunterschied für die MD des Hippocampus existierte. Männer wiesen eine durchschnittlich höhere MD auf als Frauen ( $p=0,038$ ). Die MD und das durchschnittliche Volumen des Hippocampus korrelierten, auch bei Kontrolle für Alter und Geschlecht, signifikant negativ miteinander ( $r=-0,362$ ,  $p=0,001$ ).

Im Vergleich der Strukturen vom linken mit dem rechten Hippocampus zeigte sich, dass das adjustierte Volumen des rechten Hippocampus signifikant größer war als das des linken Hippocampus ( $p=0,003$ ) sowie eine signifikant niedrigere mittlere Diffusivität aufwies ( $p=0,015$ ).

### **3.2 Hippocampusstruktur und Kognition**

Zur Testung der ersten Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen der Hippocampusstruktur, die über das Volumen und die mittlere Diffusivität (MD) dargestellt wird, und den Parametern der Hippocampusfunktion (Gedächtnisleistung und semant. Wortflüssigkeit) berechnet. Explorativ sollten zudem noch mögliche Korrelationen zu weiteren kognitiven Parametern aufgedeckt werden. Bei Analysen mit dem HC-Volumen wurde für das Alter als nachgewiesene einflussnehmende Variable korrigiert; die MD erforderte zudem noch die Kontrolle für das Geschlecht. Der BDI korrelierte weder mit den Parametern des Hippocampus noch mit denen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dennoch wurden aufgrund der großen Streubreite im BDI und den vereinzelt sehr hohen Werten zusätzlich alle Analysen auch unter Korrektur für den BDI gerechnet.

#### **3.2.1 Hippocampusstruktur und Gedächtnis**

Die mittlere Diffusivität des HC korrelierte bei Kontrolle für Alter und Geschlecht als konfundierende Faktoren signifikant negativ mit der Lernleistung und dem freien Abruf nach zeitlicher Verzögerung. Mit denselben Parametern des Kurz- und Langzeitgedächtnisses war das HC-Volumen bei Kontrolle für Alter positiv signifikant assoziiert, zudem zeigte sich noch eine Korrelation mit der Wiedererkennung. Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Konsolidierung und der MD bzw. dem

## Ergebnisse

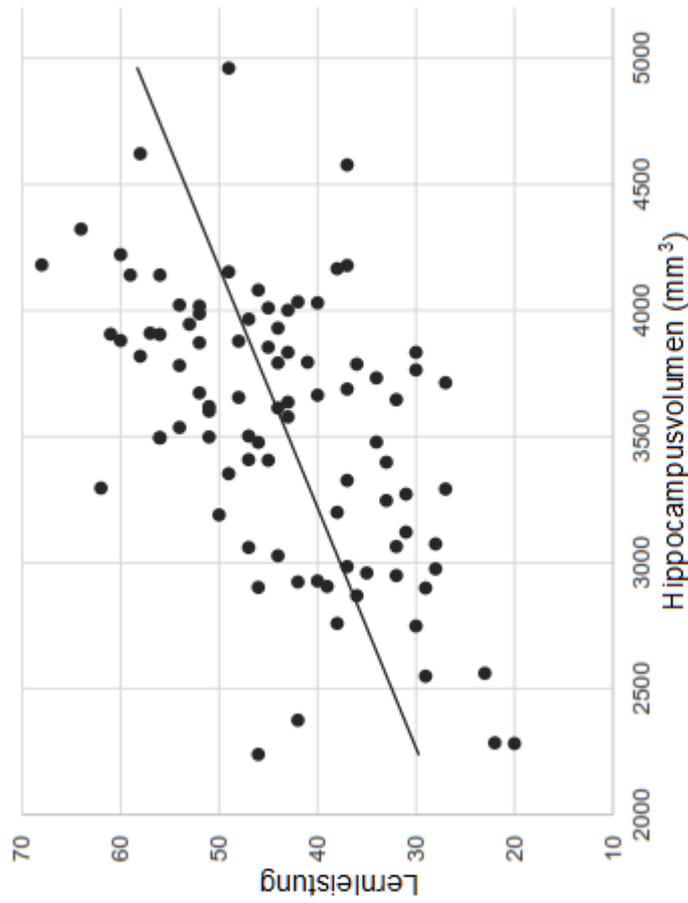
HC-Volumen gefunden werden (alle  $p > 0,1$ ). Die Tabelle 3.4 stellt die adjustierten Korrelationen zwischen der Hippocampusstruktur und den Gedächtnisparametern dar; Abbildungen 3.1 - 3.4 veranschaulichen die Verbindung zwischen Lernleistung und verzögertem Abruf zu dem HC-Volumen und der MD, gemittelt über links und rechts. Bei zusätzlicher Kontrolle für den BDI blieben die Korrelationen weiterhin signifikant (Ergebnisse aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt).

**Tabelle 3.4:** Korrelationen der Hippocampusstruktur zum Gedächtnis

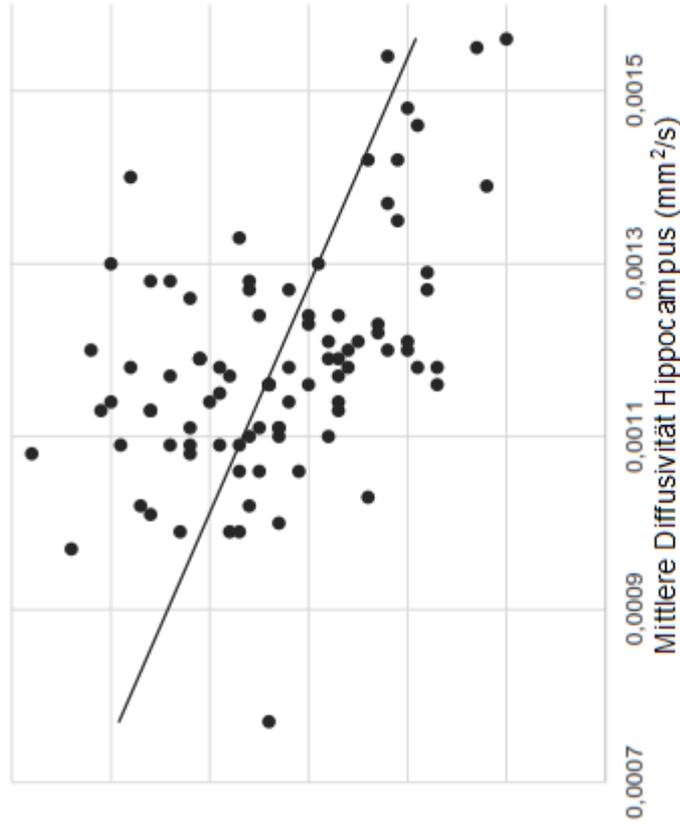
	Lernleistung	Verzögerter Abruf	Konsolidierung	Wiedererkennung
HC-Vol. gesamt	<b>0,482**</b> (<0,001)	<b>0,344**</b> (0,001)	0,066 (0,542)	<b>0,298**</b> (0,005)
HC-Vol. links	<b>0,487**</b> (<0,001)	<b>0,380**</b> (<0,001)	0,097 (0,367)	0,149 (0,163)
HC-Vol. rechts	<b>0,445**</b> (<0,001)	<b>0,300**</b> (0,004)	0,045 (0,672)	0,159 (0,138)
MD gesamt	<b>-0,331**</b> (0,002)	<b>-0,255*</b> (0,016)	-0,005 (0,965)	-0,160 (0,136)
MD links	<b>-0,257*</b> (0,016)	<b>-0,247*</b> (0,020)	-0,070 (0,515)	-0,131 (0,225)
MD rechts	<b>-0,343**</b> (0,001)	<b>-0,220*</b> (0,040)	0,055 (0,611)	-0,160 (0,136)

Es wurden partielle Korrelationen zwischen der Hippocampusstruktur und den Gedächtnistests durchgeführt. Adjustiert wurde, je nach Einfluss, für Alter und Geschlecht. Die p-Werte stehen in Klammern; signifikante Korrelationen sind fett gedruckt.

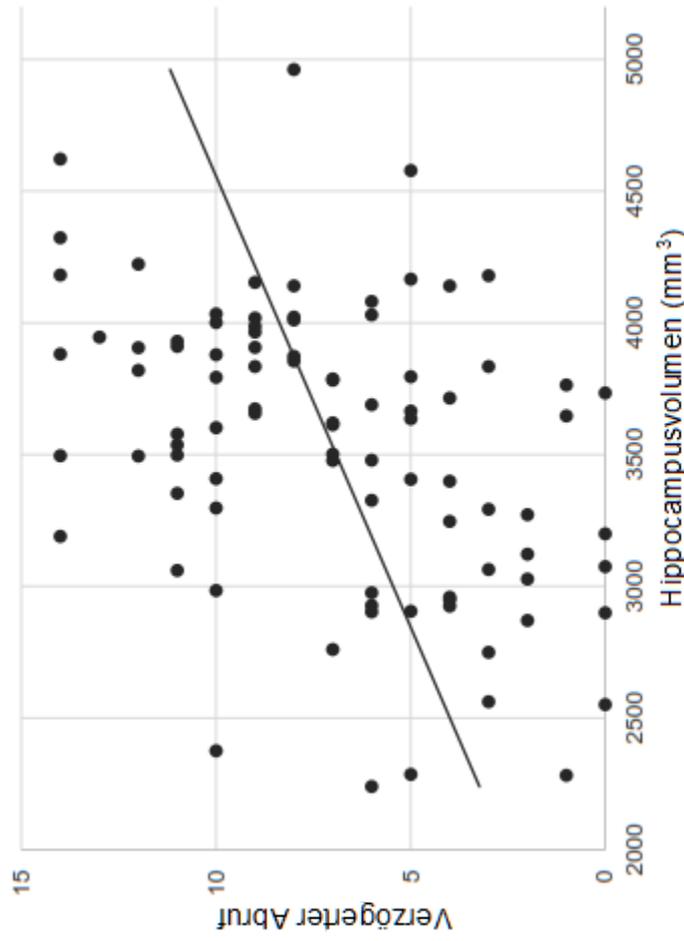
\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .



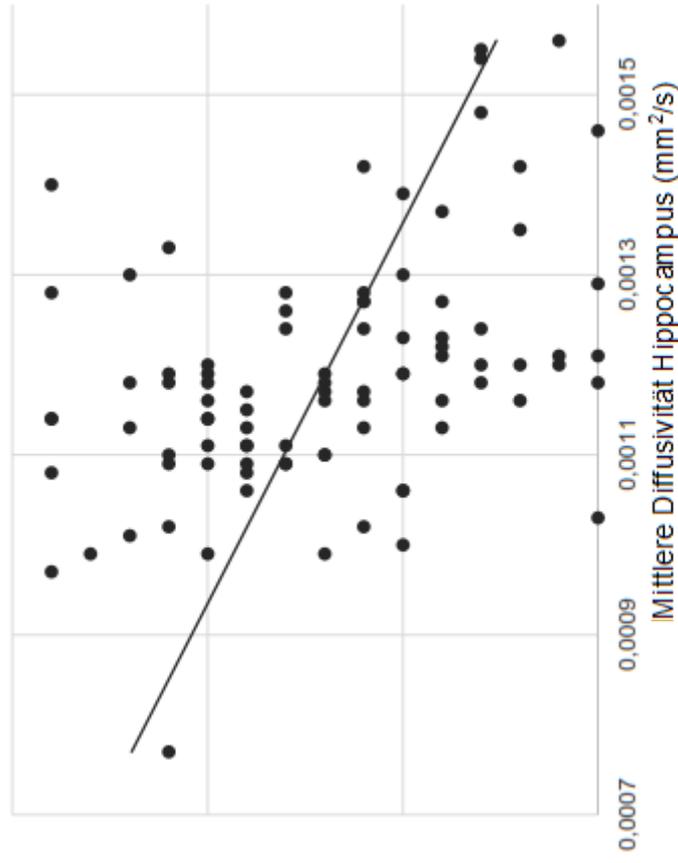
**Abbildung 3.1:** Lernleistung und Hippocampusvolumen  
 $r=0,482, p<0,001$ .



**Abbildung 3.2:** Lernleistung und mittlere Diffusivität des Hippocampus  
 $r=-0,331, p=0,002$ .



**Abbildung 3.3:** Verzögerter Abruf und Hippocampusvolumen  
 $r=0,344, p=0,001$ .



**Abbildung 3.4:** Verzögerter Abruf und mittlere Diffusivität des Hippocampus  
 $r=-0,255, p=0,016$ .

### 3.2.2 Hippocampusstruktur und semantische Wortflüssigkeit

Die Korrelationen zwischen der semantischen Wortflüssigkeit und der Hippocampusstruktur sind in Tabelle 3.5 dargestellt. Korrigiert wurde, bei Bildung als mit der semantischen Wortflüssigkeit konfundieren Variablen, jeweils für Alter und Bildung bzw. Alter, Bildung und Geschlecht bei Analysen zur MD. Eine Kontrolle unter zusätzlicher Korrektur für den BDI zeigte keine Änderung in der Signifikanz der Ergebnisse. Abbildungen 3.5 und 3.6 veranschaulichen den Zusammenhang zwischen der semantischen Wortflüssigkeit und der gemittelten MD bzw. dem gemittelten Volumen des HC.

**Tabelle 3.5:** Korrelationen des semantischen Wechsels zur Hippocampusstruktur

	Semant. Wechsel	p-Wert
HC-Vol. gesamt	<b>0,221*</b>	0,038
HC-Vol. links	<b>0,264*</b>	0,013
HC-Vol. rechts	<b>0,235*</b>	0,027
MD gesamt	<b>-0,227*</b>	0,035
MD links	<b>-0,227*</b>	0,034
MD rechts	-0,189	0,080

Es wurden partielle Korrelationen zwischen der Hippocampusstruktur und dem semantischen Wechsel durchgeführt.

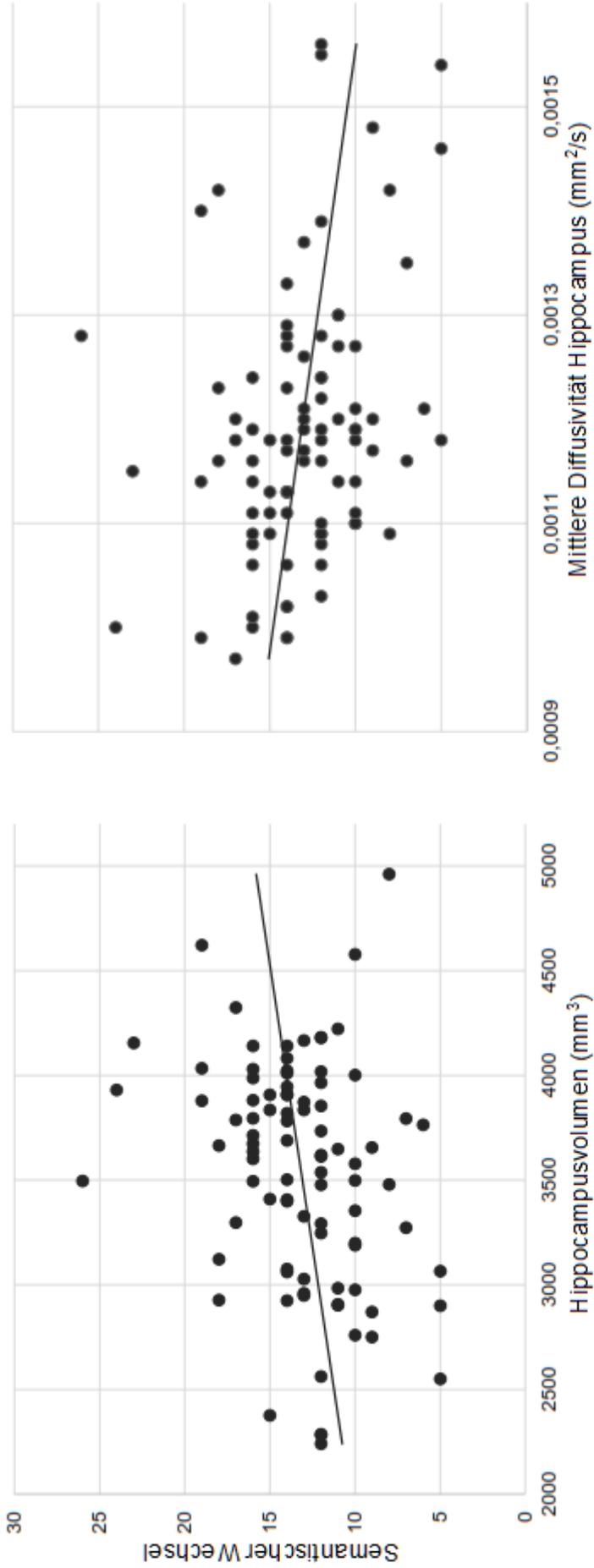
Adjustiert wurde für, je nach Einfluss, für Alter, Geschlecht und Bildung.

Die signifikanten Korrelationen sind fett gedruckt.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

### 3.2.3 Hippocampusstruktur und weitere kognitive Domänen

Unter Kontrolle für Alter bzw. Alter und Geschlecht (bei Analysen mit der MD) konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem AKT-Gesamt und dem rechten HC-Volumen ( $r=0,217$ ,  $p=0,041$ ) sowie der MD beider HC ( $r=-0,324$ ,  $p=0,002$ ) ausgemacht werden. Zu den weiteren kognitiven Parametern fanden sich bei Berücksichtigung aller konfundierenden Variablen keine signifikanten Korrelationen zur HC-Struktur (alle  $p > 0,1$ ).



**Abbildung 3.5:** Semantischer Wechsel und Hippocampusvolumen

$r=0,221, p=0,038.$

**Abbildung 3.6:** Semantischer Wechsel und mittlere Diffusivität des Hippocampus

$r=-0,227, p=0,035.$

### **3.3 Kardiovaskuläres Risiko und Kognition**

Zur Überprüfung der zweiten Hypothese wurde der Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil (CVD) und der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht. Zur Hypothesentestung soll vor allem die Assoziation des CVD zur Gedächtnisleistung und zur semantischen Wortflüssigkeit überprüft und nur sekundär auf mögliche Korrelationen zu anderen kognitiven Parametern eingegangen werden. Auch hier wurden zur Kontrolle, trotz ebenfalls nicht signifikanter Korrelationen des BDI mit dem CVD, alle Analysen auch unter Korrektur für den BDI durchgeführt.

#### **3.3.1 Das kardiovaskuläre Risikoprofil (CVD) und die Hippocampusfunktion**

Das kardiovaskuläre Risikoprofil (CVD) zeigte signifikante negative Korrelationen insbesondere zu Leistungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses. Die Zusammenhänge sind in Tabelle 3.6 detailliert aufgeführt. Die stärksten Korrelationen bestanden zum verzögerten Abruf (siehe auch Abbildung 3.7) und zu der Konsolidierung; zur Wiedererkennung hingegen war kein signifikanter Zusammenhang aufzufinden.

Wie aus der Tabelle 3.6 ersichtlich ist, zeigte sich unter Kontrolle für Bildung, welche einen signifikanten Einfluss auf die Leistung hatte, auch eine stark signifikante Korrelation zum semantischen Wechsel des RWT (siehe Abbildung 3.8).

Unter Korrektur für den BDI änderten sich die signifikanten Zusammenhänge nicht.

#### **3.3.2 Das kardiovaskuläre Risikoprofil (CVD) und weitere kognitive Domänen**

Ebenfalls in der Tabelle 3.6 dargestellt sind die Zusammenhänge zwischen dem CVD und den Ergebnissen aus den weiteren getesteten kognitiven Domänen. Es zeigte sich unter anderem, dass ein ungünstiges kardiovaskuläres Risikoprofil teilweise mit einer schlechteren Leistung in den Exekutivfunktionen, wie dem formallex. Wechsel des RWT und der Leistung im TMT, assoziiert war. Bei zusätzlicher Kontrolle für den BDI blieben die bereits signifikanten Korrelationen weiterhin signifikant (Ergebnisse aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt).

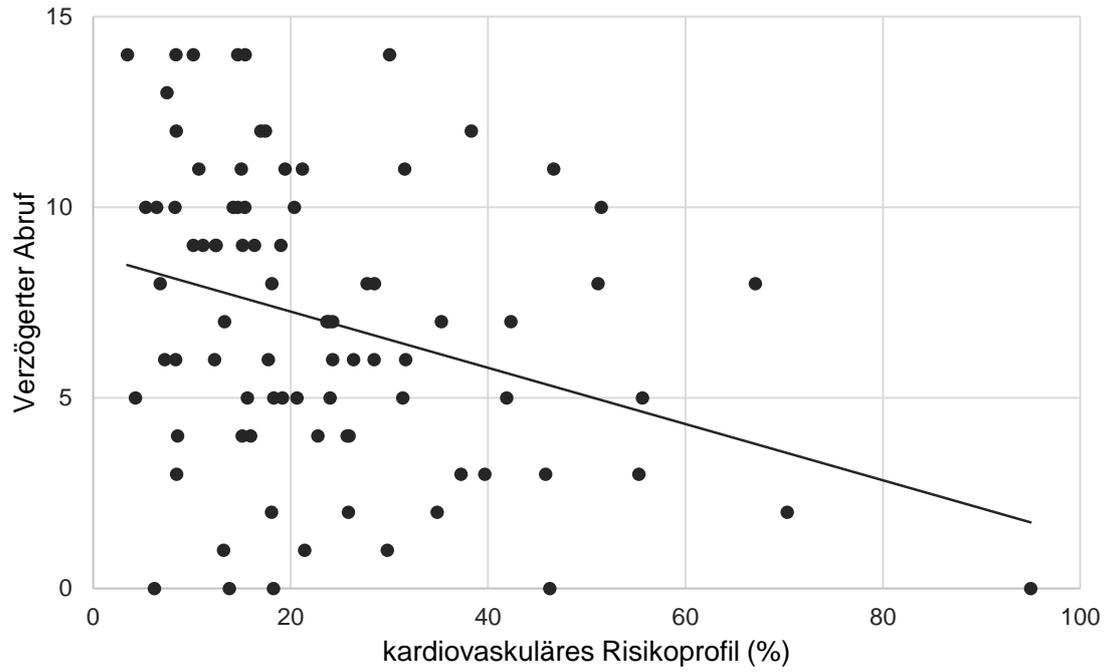
**Tabelle 3.6:** Korrelationen des kardiovaskulären Risikoprofils zur Kognition

Kognitive Tests	Kardiovaskuläres Risikoprofil	p-Wert
VLMT Lernleistung	<b>-0,228*</b>	0,037
VLMT Verzögerter Abruf	<b>-0,302**</b>	0,005
VLMT Konsolidierung	<b>-0,304**</b>	0,005
VLMT Wiedererkennung	-0,065	0,556
RWT semant. Wechsel	<b>-0,352**</b>	0,001
RWT formallex. Wechsel	<b>-0,281*</b>	0,010
AKT-Bearbeitungszeit	0,172	0,119
AKT-Gesamt	-0,001	0,995
Zahlenspanne vw	0,010	0,926
Zahlenspanne rw	-0,066	0,550
TMT-A	<b>0,231*</b>	0,034
TMT-B	<b>0,215*</b>	0,049
FWIT	0,155	0,161

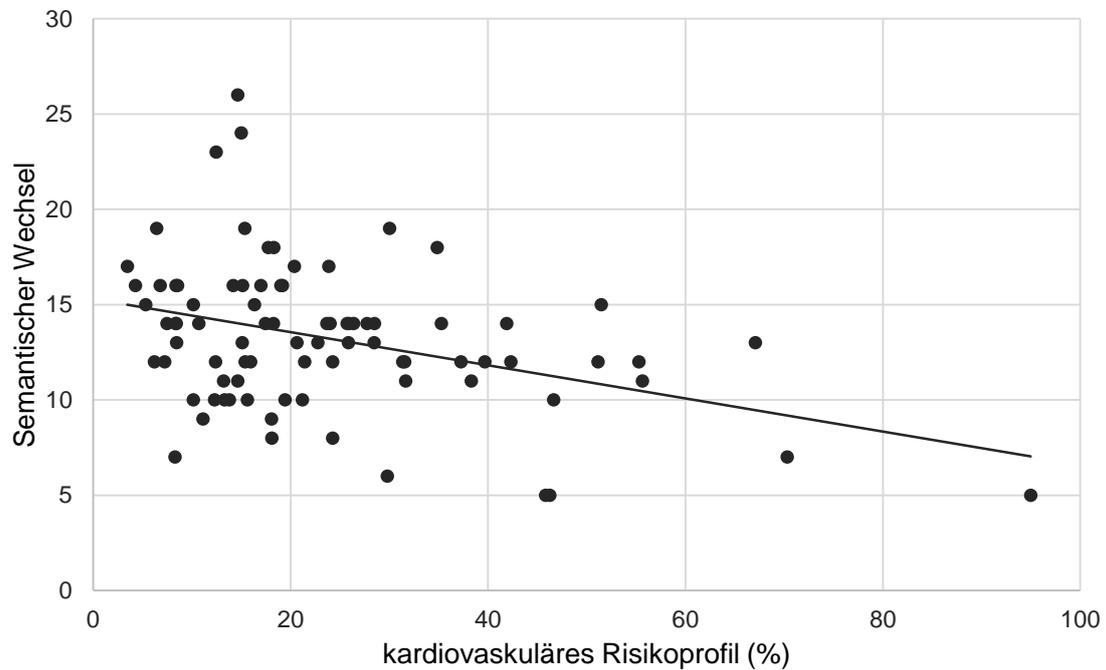
Abk.: siehe Tabelle 3.3. Es wurden Korrelationen nach Spearman zwischen den kognitiven Tests und dem kardiovaskulären Risikoprofil durchgeführt. Für die Analysen mit der Zahlenspanne vw und dem RWT wurde für Bildung adjustiert. Die signifikanten Korrelationen sind fettgedruckt.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

## Ergebnisse



**Abbildung 3.7:** Verzögerter Abruf und kardiovaskuläres Risikoprofil  
 $r_s = -0,302$ ,  $p = 0,005$ .



**Abbildung 3.8:** Semantischer Wechsel und kardiovaskuläres Risikoprofil  
 $r_s = -0,352$ ,  $p = 0,001$ .

### 3.4 Kardiovaskuläres Risiko und Hippocampusstruktur

Um die Hypothese, dass ein höheres kardiovaskuläres Risikoprofil mit einem geringeren Volumen und einer schlechteren Mikrostruktur des HC korreliert, zu überprüfen, wurden hierzu Analysen durchgeführt. Ein höherer Prozentwert im kardiovaskulären Risikoprofil war signifikant mit einer höheren mittleren Diffusivität assoziiert ( $r_s=0,445$ ,  $p<0,001$ ; siehe Abbildung 3.9). Zum durchschnittlichen HC-Volumen zeigte das CVD eine signifikante negative Korrelation ( $r_s=-0,243$ ,  $p=0,027$ ; siehe Abbildung 3.10), die zum linken HC-Volumen sogar noch stärker ausgeprägt war ( $r_s=-0,287$ ,  $p=0,009$ ). Für eine Aufstellung der Zusammenhänge siehe Tabelle 3.7.

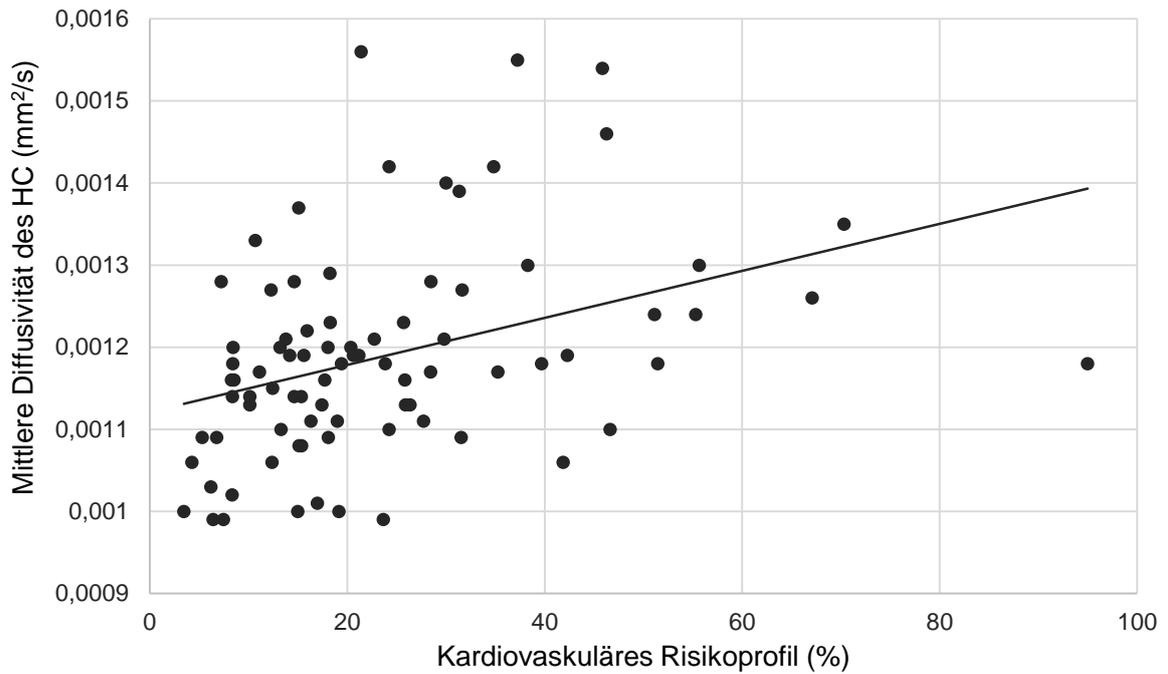
Bei erneuten Analysen mit Kontrolle für den BDI als Parameter mit einer großen Streubreite und teilweise sehr hohen Werten blieben die Korrelationen zwischen dem CVD und der Hippocampusstruktur weiterhin signifikant. Die vormals nicht das Signifikanzniveau erreichende Korrelation des CVD mit dem rechten HC-Volumen wurde nun signifikant ( $r_s=-0,223$ ,  $p=0,05$ )

**Tabelle 3.7:** Korrelationen des CVD zur Hippocampusstruktur

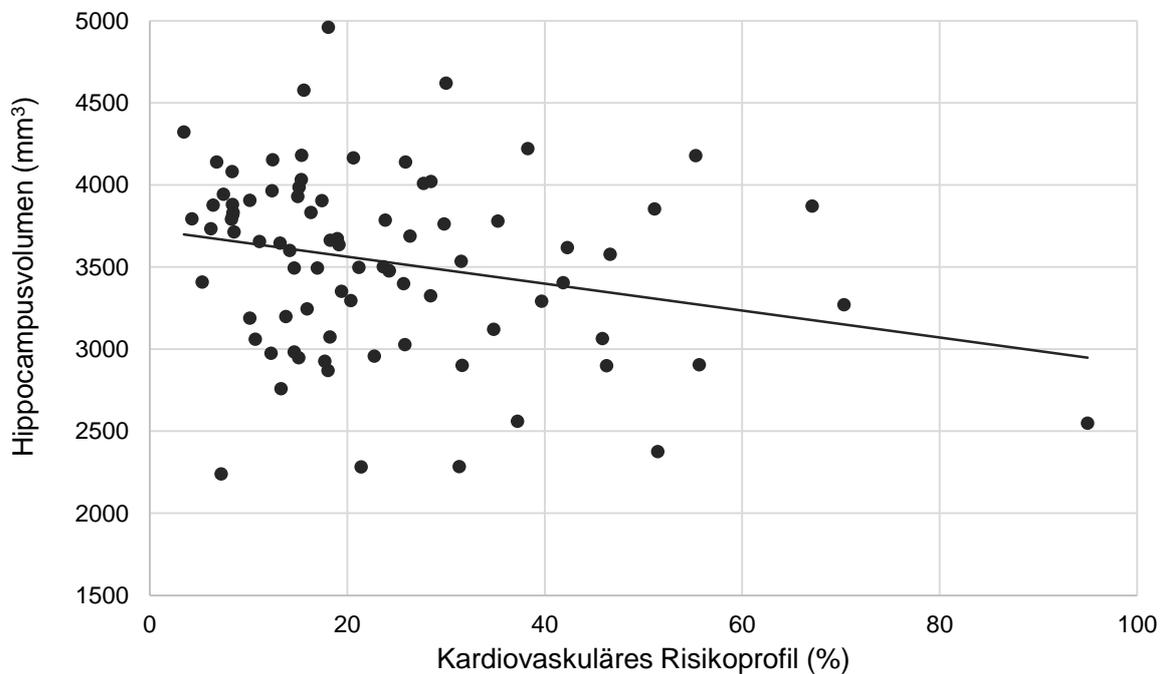
Hippocampusstruktur	Kardiovaskuläres Risikoprofil	p-Wert
HC-Vol. gesamt	<b>-0,243*</b>	0,027
HC-Vol. links	<b>-0,287**</b>	0,009
HC-Vol. rechts	-0,204	0,065
MD gesamt	<b>0,445**</b>	<0,001
MD links	<b>0,404**</b>	<0,001
MD rechts	<b>0,433**</b>	<0,001

Es wurden Korrelationen nach Spearman zwischen der Hippocampusstruktur und dem kardiovaskulären Risikoprofil durchgeführt. Die signifikanten Korrelationen sind fett gedruckt. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

## Ergebnisse



**Abbildung 3.9:** Mittlere Diffusivität des Hippocampus und kardiovaskuläres Risikoprofil  
 $r_s=0,445$ ,  $p<0,001$ .

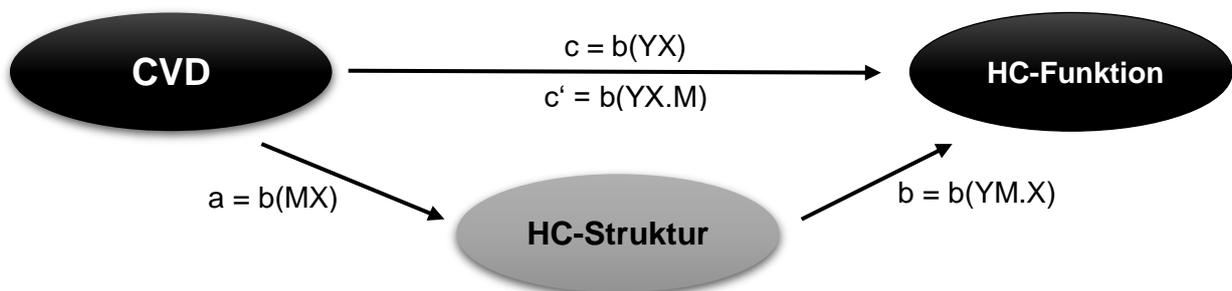


**Abbildung 3.10:** Hippocampusvolumen und kardiovaskuläres Risikoprofil  
 $r_s=-0,243$ ,  $p=0,027$ .

### 3.5 Mediatoranalyse zum kardiovaskulären Risikoprofil (CVD)

Da ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem CVD und Parametern der HC-Funktion, zwischen HC-Struktur und den Parametern der HC-Funktion sowie dem kardiovaskulären Risikoprofil und der HC-Struktur nachgewiesen werden konnte, stellte sich die Frage, ob die HC-Struktur eventuell teilweise den Effekt des kardiovaskulären Risikoprofils auf die HC-Funktion mediiert. Um dies zu überprüfen, wurde eine Mediatoranalyse angefertigt (siehe Abbildung 3.11). Der CVD wurde zur unabhängigen Variablen  $x$  bestimmt, Gedächtnisparameter und semant. Wechsel sollten die abhängige Variable  $y$  bilden. Hierfür wurde ein Gesamtwert, bestehend aus den z-transformierten Werten der Lernleistung, des verzögerten Abrufs und der semantischen Wortflüssigkeit, als Korrelat HC-abhängiger Funktionen gebildet.

Das Volumen sowie die mittlere Diffusivität des HC fungierten als zu überprüfende Mediatoren  $M$ . Als Bedingung für die Rechnung einer Mediatoranalyse müssen die einzelnen Variablen im Modell signifikant miteinander korrelieren (210). Ein solcher signifikanter Zusammenhang war für die Wege  $a$ ,  $b$  und  $c$  gegeben.



**Abbildung 3.11:** Mediatoranalyse mit dem kardiovaskulären Risikoprofil, der Hippocampusstruktur und der Hippocampusfunktion.

*Abk.:*  $a$ : Effekt vom CVD auf HC-Struktur.  $b$ : Effekt der HC-Struktur auf HC-Funktion.  $c$ : Gesamteffekt vom CVD auf HC-Funktion.  $c'$ : direkter Effekt vom CVD auf HC-Funktion, kontrolliert für HC-Struktur.  $X$ : CVD als unabhängige Variable.  $Y$ : HC-Funktion als abhängige Variable.  $M$ : HC-Struktur als Mediator.

Somit ergaben sich zwei verschiedene Modelle für die Aufstellung einer Mediatoranalyse: das Modell A mit dem HC-Volumen als Mediator und das Modell B mit der MD des HC als Mediator.

In beiden Modellen wurde zudem für Bildung adjustiert, da dieser Parameter einen signifikanten Einfluss auf die Hippocampusfunktion zeigte ( $r=0,243$ ,  $p=0,02$ ).

Wenn der Effekt der unabhängigen auf die abhängige Variable ( $c$ ) unter Berücksichtigung des Mediators ( $c'$ ) zu 0 strebt und das 95 %-ige Konfidenzintervall (95 % KI) des mittleren indirekten Effekts ( $a*b = c-c'$ ) nicht die „0“ umfasst, kann die Nullhypothese  $c-c'=0$

## Ergebnisse

verworfen werden und von Mediation ausgegangen werden. Diese wird allerdings erst als vollständig angesehen, wenn der direkte Effekt ( $c'$ ) nicht mehr signifikant ist (210).

Die detaillierten Ergebnisse der beiden Modelle sind in Tabelle 3.8 dargestellt. Anhand des errechneten prozentualen Anteils des indirekten Effektes am Gesamteffekt zeigte sich, dass das Hippocampusvolumen als partieller Mediator fast 30 % des Effektes vom kardiovaskulären Risikoprofil auf die Funktion des Hippocampus erklärt. Die durchschnittliche mittlere Diffusivität des Hippocampus fungiert mit einer partiellen Mediation von ca. 43 % als Bindeglied für den Einfluss des kardiovaskulären Risikoprofils auf die Hippocampusfunktion.

**Tabelle 3.8:** Mediatoranalyse  
für die Mediation der Hippocampusstruktur auf den Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil ( $x$ ) und der Hippocampusfunktion ( $y$ )

	Koeffizient (% Mediation)	$p$ -Wert	95 % KI
<b>Modell A</b> (M: HC-Vol)			
<b>a</b> ( $x \rightarrow M$ )	-0,2497	0,0255	
<b>b</b> ( $M \rightarrow y$ )	0,3558	<0,0001	
<b>c</b> ( $((x \rightarrow y) + M)$ )	-0,3000	0,0009	
<b>c'</b> ( $((x \rightarrow y) - M)$ )	-0,2112	0,0109	
<b>a x b</b> ( $x \rightarrow M \rightarrow y$ )	-0,0888 (29,6 %)		-0,1919; -0,0132 <sup>a</sup>
<b>Modell B</b> (M: MD)			
<b>a</b> ( $x \rightarrow M$ )	0,3740	0,0006	
<b>b</b> ( $M \rightarrow y$ )	-0,3411	0,0002	
<b>c</b> ( $((x \rightarrow y) + M)$ )	-0,3000	0,0009	
<b>c'</b> ( $((x \rightarrow y) - M)$ )	-0,1752	0,0495	
<b>a x b</b> ( $x \rightarrow M \rightarrow y$ )	-0,1276 (42,53 %)		-0,2832; -0,0443 <sup>a</sup>

Abk.: KI: Konfidenzintervall. a: Effekt vom CVD auf HC-Struktur. b: Effekt der HC-Struktur auf HC-Funktion.  
c: Gesamteffekt vom CVD auf HC-Funktion. c': direkter Effekt vom CVD auf HC-Funktion, kontrolliert für HC-Struktur.  
a x b: indirekter Effekt vom CVD auf HC-Funktion durch HC-Struktur (% des Gesamteffektes).  
Mediatoranalyse zwischen dem CVD, dem Volumen und der MD des HC und der HC-Funktion; korrigiert für Bildung.  
Anhand des bias-korrigierten 95 %-igen KIs nach *bootstrapping* wird die Signifikanz<sup>a</sup> des Mediators (M) beurteilt.

### 3.6 Explorative Analysen zur Genetik

In einer explorativen Analyse sollte zusätzlich noch der Einfluss des ApoE-Genotyps auf die zuvor beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Hippocampusfunktion (Gedächtnis und semant. Wechsel), der Integrität und dem Volumen des Hippocampus und dem kardiovaskulärem Risikoprofil untersucht werden. Betrachtet wurde, in wieweit die genetische Ausstattung mit den jeweiligen Parametern der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Hippocampusstruktur zusammenhängt. Des Weiteren sollte geprüft werden, ob sich die genetischen Gruppen hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil, Hippocampusfunktion und -Struktur unterscheiden. Hierzu wurde die gesamte Stichprobe aufgeteilt in die Gruppen „hohes Risiko“ für Patienten mit dem Genotyp ApoE  $\epsilon 3/\epsilon 4$  und  $\epsilon 4/\epsilon 4$  und „normales oder niedrigeres Risiko“ für Patienten mit der Allelkonstellation ApoE  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  und  $\epsilon 2/\epsilon 2$ .

Wie in Tabelle 3.9 dargestellt, unterschieden sich die genetischen Gruppen weder in den demographischen noch in den physiologischen Parametern signifikant voneinander (die Einzelbestandteile des CVD sind schwarz markiert).

**Tabelle 3.9:** Demographische und physiologische Parameter, aufgeteilt in ApoE-Gruppen

	Mittelwert $\pm$ SD / Anteil in der Stichprobe		
	hohes genetisches Risiko	niedrigeres bzw. normales Risiko	p-Wert
Patientenanzahl	37	54	
Alter	68,7 $\pm$ 6	68,7 $\pm$ 8	0,98
Geschlecht	43,2 % weiblich	53,7 % weiblich	0,33
Bildungszeit in Jahren	15,4 $\pm$ 3	15,3 $\pm$ 4	0,94
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,9 $\pm$ 3	26,4 $\pm$ 4	0,05
BDI	9,0 $\pm$ 6	10,2 $\pm$ 6	0,33
MMSE	28,0 $\pm$ 1	28,4 $\pm$ 1	0,12
<b>CVD [%]</b>	22,6 $\pm$ 14	24,4 $\pm$ 19	0,83
<b>Syst. Blutdruck [mmHg]</b>	139,3 $\pm$ 18	143,3 $\pm$ 19	0,34
Diast. Blutdruck [mmHg]	85,3 $\pm$ 10	86,6 $\pm$ 12	0,60
<b>Aktuelle Raucher</b>	2,9 %	4,1 %	0,77
<b>diabeteskrank</b>	14,3 %	10,2 %	0,57
<b>Cholesterin [mg/dl]</b>	221,4 $\pm$ 33	220,0 $\pm$ 42	0,87
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>	63,7 $\pm$ 15	65,4 $\pm$ 17	0,63
LDL-Cholesterin [mg/dl]	141,9 $\pm$ 28	136,9 $\pm$ 35	0,47
Triglyceride [mg/dl]	103,0 $\pm$ 36	119,2 $\pm$ 62	0,41
HbA1c [%]	5,9 $\pm$ 0,6	5,9 $\pm$ 0,4	0,63
<b>antihypertensiv therapiert</b>	42,9 %	53,1 %	0,36

Dargestellt sind die Mittelwerte  $\pm$  einer Standardabweichung bzw. der prozentuale Anteil in der Gruppe mit hohem genetischen Risiko (ApoE  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 und  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4) und in der Gruppe mit niedrigerem bzw. normalem Risiko (ApoE  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 und  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2) sowie der p-Wert für die Signifikanzprüfung eines Unterschiedes in der Verteilung der jeweiligen Parameter in den Gruppen.

Abk.: SD: standard deviation (=Standardabweichung). BMI: body mass index. BDI: Becks-Depressions-Inventar. MMSE: Mini Mental Status Examination. CVD: Kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko nach Framingham. HDL: high density lipoprotein. LDL: low density lipoprotein.

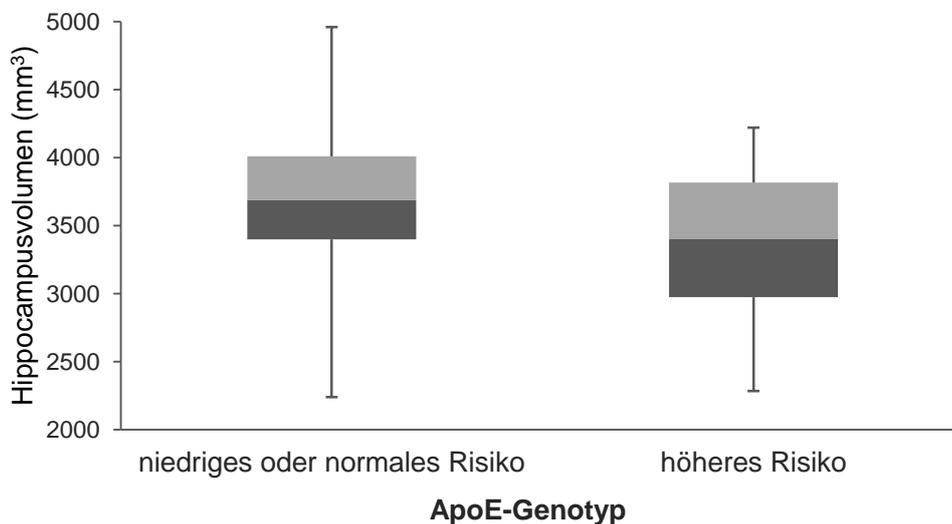
### 3.6.1 Genetik und Kognition

In den Analysen des Zusammenhanges zwischen genetischer Ausstattung und der kognitiven Leistungsfähigkeit konnten auch bei Kontrolle für einflussnehmende demographische Faktoren keine Gruppenunterschiede in den Gedächtnistests, im

semant. Wechsel oder sonstigen kognitiven Parametern nachgewiesen werden (alle  $p > 0,1$ ).

### 3.6.2 Genetik und Hippocampusstruktur

Patienten mit der günstigeren Allelkonstellation ( $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ) wiesen ein signifikant höheres durchschnittliches HC-Volumen auf ( $p = 0,022$ , vgl. Abbildung 3.12). Unter Berücksichtigung des Alters als auf das HC-Volumen einflussnehmende Variable wurde dieser Zusammenhang noch deutlicher ( $p = 0,018$ ). Die genetische Ausstattung hatte insbesondere auf das rechte HC-Volumen einen starken Einfluss ( $p = 0,006$ ). Bezüglich der mittleren Diffusivität konnte kein Unterschied der genetischen Gruppen ausgemacht werden (alle  $p > 0,1$ ).



**Abbildung 3.12:** durchschnittliches Hippocampusvolumen in den ApoE-Gruppen bei günstiger vs. ungünstiger ApoE-Allel-Konstellation  
Dargestellt sind Median sowie Minimum und Maximum des jeweiligen Datensatzes.  
 $p = 0,022$ .

### 3.6.3 Kardiovaskuläres Risikoprofil, Kognition und Hippocampusstruktur in den ApoE-Risikogruppen

Um zu untersuchen, ob sich die Zusammenhänge zwischen CVD, HC-Struktur und HC-Funktion in den genetischen Gruppen voneinander unterscheiden, wurden diese Korrelationen aufgeteilt nach ApoE-Konstellation erneut berechnet.

Es zeigte sich, dass die Zusammenhänge zwischen CVD und den Parametern der HC-Funktion nur für die Gruppe mit normalem bzw. niedrigerem genetischen Risiko signifikant waren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.10 dargestellt und die

## Ergebnisse

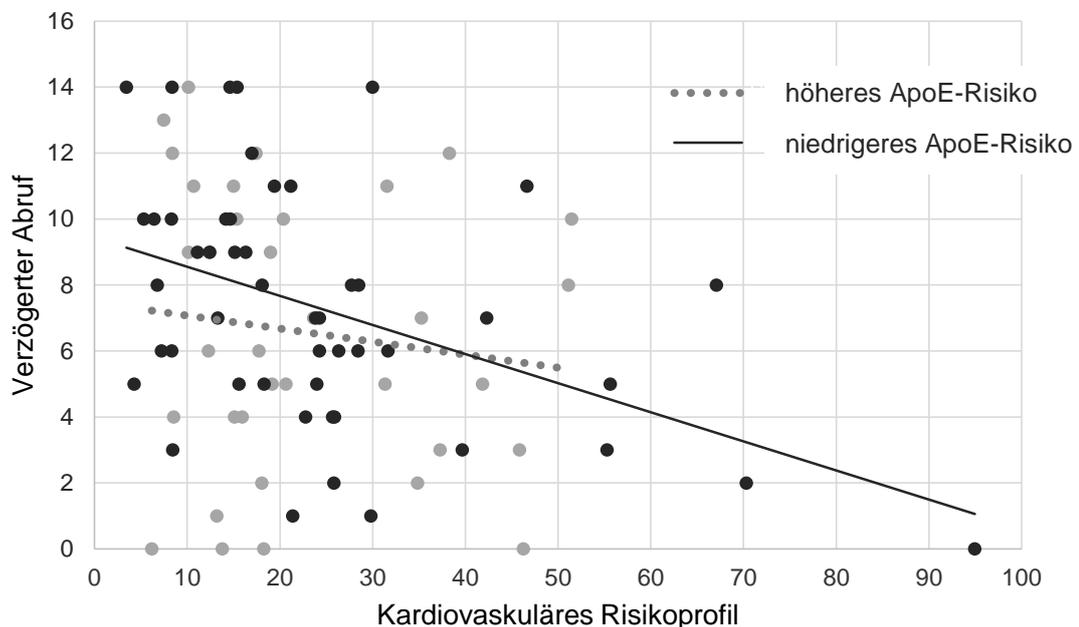
Zusammenhänge zwischen dem verzögerten Abruf und dem CVD bzw. der Konsolidierung und dem CVD in den Abbildungen 3.13 und 3.14 graphisch veranschaulicht.

**Tabelle 3.10:** Korrelationen des kardiovaskulären Risikoprofils zum Gedächtnis und semant. Wechsel, aufgeteilt in ApoE-Gruppen

	hohes genetisches Risiko		niedrigeres bzw. normales Risiko		Interaktion CVD*ApoE
	CVD	p-Wert	CVD	p-Wert	
Lernleistung	-0,097	0,581	<b>-0,318*</b>	0,026	0,558
Verzögerter Abruf	-0,161	0,356	<b>-0,429**</b>	0,002	0,386
Konsolidierung	-0,093	0,596	<b>-0,474**</b>	0,001	0,132
Wiedererkennung	0,012	0,946	-0,142	0,332	0,052
Semant. Wechsel	-0,239	0,173	<b>-0,405**</b>	0,004	0,743

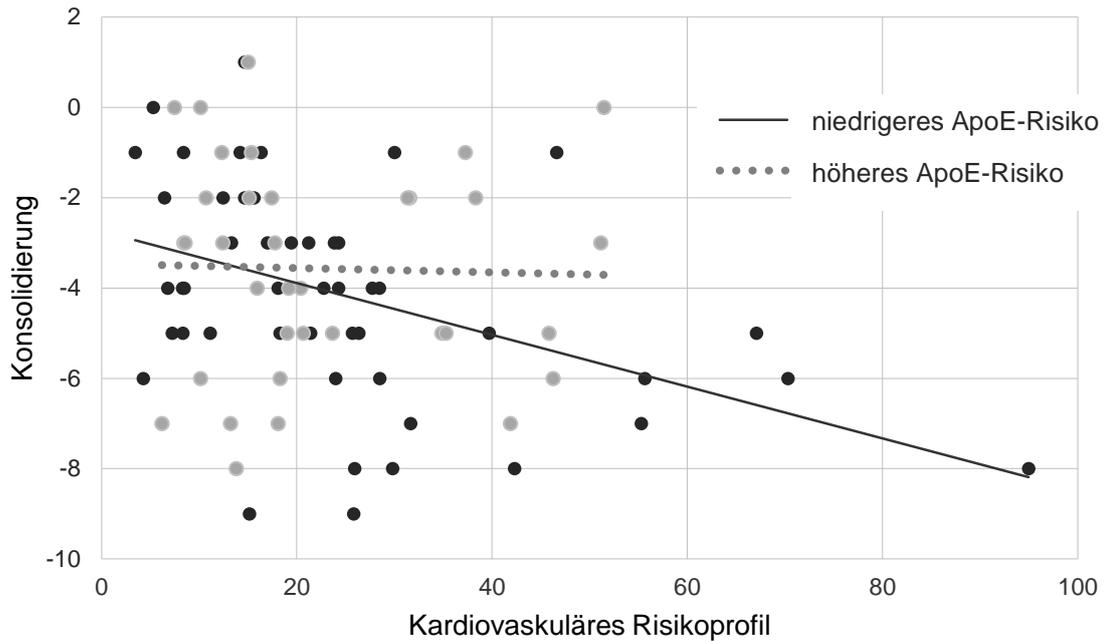
Es wurden Korrelationen nach Spearman zwischen den Gedächtnistests und dem kardiovaskulären Risikoprofil in den jeweiligen genetischen Gruppen durchgeführt. Für Analysen mit dem semant. Wechsel wurde für Bildung adjustiert. Mittels Kovarianzanalysen wurde die Interaktion vom CVD mit dem ApoE-Genotyp auf die jeweiligen kognitiven Parameter geprüft. Die signifikanten Korrelationen sind fettgedruckt.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .



**Abbildung 3.13:** Verzögerter Abruf und kardiovaskuläres Risikoprofil in den ApoE-Gruppen bei günstiger ( $r=-0,429$ ,  $p=0,002$ ) vs. ungünstiger ApoE-Konstellation ( $r=-0,161$ ,  $p=0,356$ ).

## Ergebnisse



**Abbildung 3.14:** Konsolidierung und kardiovaskuläres Risikoprofil in den ApoE-Gruppen bei günstiger ( $r=-0,474$ ,  $p=0,001$ ) vs. ungünstiger ApoE-Konstellation ( $r=-0,093$ ,  $p=0,596$ ).

Bei Testung einer möglichen Interaktion des kardiovaskulären Risikoprofils mit dem ApoE-Status zeigte sich bis auf einen Trend zu einer Interaktion für die Leistung der Wiedererkennung keine Signifikanz der Ergebnisse. Die  $p$ -Werte sind in Tabelle 3.10 aufgeführt.

Zudem wurden in den genetischen Gruppen die zuvor als signifikant getesteten Zusammenhänge zwischen dem CVD und den Exekutivfunktionen auf Unterschiede überprüft. Auch hier zeigten sich signifikante Korrelationen nur für die genetisch günstiger ausgestattete Patientengruppe (TMT-A:  $r=0,426$ ,  $p=0,002$ ; TMT-B:  $r=0,324$ ,  $p=0,023$ ; RWT formallex. Wechsel:  $r=-0,352$ ,  $p=0,014$ ).

Für die Korrelationen zwischen dem CVD und den Parametern der HC-Struktur in den ApoE-Gruppen präsentierte sich ein eher heterogenes Bild. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Volumen fand sich nur für das Volumen des linken HC und dies auch nur in der genetischen Hochrisikogruppe; die genetisch besser aufgestellte Gruppe zeigte hier nur einen Trend. Das Volumen des rechten HC sowie das durchschnittliche HC-Volumen korrelierten in keiner der beiden Gruppen signifikant mit dem CVD (alle  $p>0,1$ ). Die MD des HC zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit dem CVD in beiden genetischen Gruppen, wobei die jeweiligen Effektgrößen in der Gruppe mit normalem bzw. niedrigerem Risiko größer waren. Hier war auch eine signifikante

## Ergebnisse

Interaktion zwischen dem CVD und dem ApoE-Status feststellbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.11 dargestellt.

**Tabelle 3.4:** Korrelationen des CVD zur HC-Struktur, aufgeteilt in ApoE-Gruppen

	hohes genetisches Risiko		niedrigeres bzw. normales Risiko		Interaktion CVD*ApoE
	CVD	$\rho$ -Wert	CVD	$\rho$ -Wert	
HC-Vol. ges.	-0,282	0,101	-0,233	0,111	0,574
HC-Vol. links	<b>-0,384*</b>	0,023	-0,242	0,098	0,118
HC-Vol. rechts	-0,181	0,299	-0,220	0,133	0,613
MD gesamt	<b>0,355*</b>	0,036	<b>0,523**</b>	<0,001	0,094
MD links	0,276	0,108	<b>0,489**</b>	<0,001	0,361
MD rechts	<b>0,440**</b>	0,008	<b>0,496**</b>	<0,001	<b>0,031</b>

Es wurden Korrelationen nach Spearman zwischen der Hippocampusstruktur und dem kardiovaskulären Risikoprofil in den jeweiligen genetischen Gruppen durchgeführt. Mittels Kovarianzanalysen wurde die Interaktion vom CVD mit dem ApoE-Genotyp auf die jeweiligen Parameter der Hippocampusstruktur geprüft. Die signifikanten Korrelationen und Interaktionen sind fettgedruckt.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ .

## **4 DISKUSSION**

### **4.1 Zusammenfassung der zentralen Ergebnisse**

In dieser Studie an Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung konnten verschiedene Hypothesen bestätigt und Erkenntnisse gewonnen werden. Zum einen wurde gezeigt, dass ein höheres kardiovaskuläres Risiko mit einer schlechteren Leistung in kognitiven Bereichen, die als Funktionen des Hippocampus angesehen werden, signifikant korreliert. Zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass eben dieses kardiovaskuläre Risikoprofil auch mit Veränderungen in der Struktur des Hippocampus einhergeht. Da sich zudem ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Hippocampusstruktur und den kognitiven Funktionen in diesem Bereich zeigte, überprüften wir, ob das Volumen und die mikrostrukturelle Integrität des Hippocampus eventuell eine Art Mediatorrolle in dem Einfluss des kardiovaskulären Risikoprofils auf die Hippocampusfunktion einnimmt. Hier war eine partielle Mediation, die für die mittlere Diffusivität des Hippocampus besonders stark ausgeprägt war, auszumachen.

In der explorativen Untersuchung der Zusammenhänge zwischen dem ApoE-Genotyp, der kognitiven Leistungsfähigkeit und der Hippocampusstruktur zeigte sich, dass Patienten mit der günstigeren ApoE-Konstellation zwar keine kognitiven Vorteile gegenüber den genetisch schlechter gestellten Patienten aufwiesen, jedoch größere Hippocampusvolumina besaßen. In den ApoE-Gruppen waren die Zusammenhänge zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil und der Hippocampusfunktion nur in der genetisch besser gestellten Gruppe signifikant. Für die Korrelationen des kardiovaskulären Risikoprofils mit der Hippocampusstruktur war die genetische Ausstattung weniger entscheidend, jedoch interagierte sie hier teilweise mit dem kardiovaskulären Risikoprofil.

### **4.2 Hippocampusstruktur und Kognition**

Bei der Betrachtung der Hippocampusstruktur fällt auf, dass sich das Volumen des rechten HC signifikant größer darstellte als das des linken. Auch wies der rechte HC eine signifikant niedrigere mittlere Diffusivität auf. Dieses Ergebnis passt zu den Befunden vorausgegangener Studien, die die Beobachtung gemacht haben, dass im Vergleich zu Gesunden bei MCI-Patienten insbesondere das Volumen des linken HC geringer ausgeprägt ist, während das rechte HC-Volumen deutlich weniger atrophiert (146, 148, 150). Für die MD ist der Seitenunterschied in den Hippocampi ebenfalls beschrieben

(152, 164), wenn auch, wie in der vorliegenden Studie, teilweise etwas geringer ausgeprägt als für das Volumen und in einigen Studien sogar nicht nachweisbar (150, 165).

Der Seitenunterschied lässt sich vermutlich darüber erklären, dass der linke Hippocampus eher mit dem Verschlüsseln und dem Abruf verbaler Gedächtnisinhalte verbunden ist, wohingegen der rechte Hippocampus eine Rolle in der nonverbalen und visuell-räumlichen Gedächtnisfunktion einnimmt (211).

Interessanterweise konnten andere Studien, die sowohl die MD als auch das Volumen des HC untersuchten, im Gegensatz zu unserem Ergebnis keine signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Messungen finden (150, 161). Die Korrelation des Alters mit der Hippocampusstruktur war bei den Heijer et al., gleich dem Muster in dieser Studie, besonders ausgeprägt zur MD und in etwas geringerem Maße auch zum Volumen des Hippocampus (161).

Wie schon in vielen Studien nachgewiesen, zeigte sich auch in unseren Analysen ein Zusammenhang zwischen einem größeren Hippocampusvolumen und einer besseren Leistung in Domänen des verbalen Gedächtnisses, die insbesondere zwischen dem linken Hippocampusvolumen und der Lernleistung sowie dem verzögerten Abruf ausgeprägt war. Bereits Studien an Gesunden konnten einen Zusammenhang zwischen dem HC-Volumen und dem verzögerten Abruf vorfinden (153, 161). Eine Querschnittsstudie, die 57 AD-Patienten mit 34 gesunden Kontrollen verglich, stellte jedoch fest, dass die starke Korrelation des verzögerten Abrufs zum HC-Volumen nur bei den AD-Patienten ausgeprägt war. Auch hier war insbesondere der linke HC mit dem verzögerten Abruf assoziiert (145). In einer gemischten Kohorte aus 18 MCI-Patienten und 18 kognitiv Unbeeinträchtigten fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem linken HC-Volumen und dem verzögerten Abruf, der für das rechte HC-Volumen oder für nonverbale Gedächtnisdomänen nicht vorhanden war (150).

Auch auf mikrostruktureller Ebene demonstrieren unsere Analysen ebenso wie die anderer Studien (150, 161) eine Korrelation zwischen einer höheren MD und einer schlechteren Leistung im verbalen Gedächtnis. Anders als in der vorliegenden Studie war bei der gemischten Kohorte von Müller et al. der Zusammenhang zwischen der MD beider HC und dem verzögerten Abruf sogar noch höher als die Korrelation zwischen dem Volumen des linken HC und dem verbalen Gedächtnistest (150). Einschränkend muss hier jedoch angemerkt werden, dass weder für Alter noch Geschlecht korrigiert wurde.

Auch den Heijer et al. fanden in ihrer Studie an 892 nichtdementen Älteren, dass im Gegensatz zu der nur schwach ausgeprägten Assoziation des Volumens zum verzögerten Abruf eine höhere MD des HC mit allen Gedächtnistests stark signifikant assoziiert war, insbesondere jedoch, wie auch in der vorliegenden Studie, mit der Lernleistung (161). Vergleichbar zu den Ergebnissen dieser Studie, konnten weder den Heijer et al. (161) noch Müller et al. (150) eine Seitendifferenz in der Stärke der Korrelation zwischen MD und Gedächtnisfunktion feststellen.

Dass von den Bereichen des verbalen Gedächtnisses insbesondere der verzögerte Abruf und die Lernleistung mit den Parametern der HC-Struktur assoziiert sind, veranschaulichten auch Wolk und Dickerson in einer Studie an 146 Patienten mit einer frühen AD, in der die neurologischen Korrelate des verbalen Gedächtnisses untersucht wurden. Während die Lernleistung am stärksten mit dem Volumen des Temporalpols, jedoch auch mit dem des HC verbunden war, zeigte sich der verzögerte Abruf nur mit dem Volumen des HC assoziiert. Die Wiedererkennung korrelierte hauptsächlich mit dem Volumen der Regio perirhinalis und entorhinalis (14). Wolk und Dickerson stellten die Vermutung an, dass dies daran liege, dass der freie Abruf nur auf die Erinnerung angewiesen sei, wohingegen sich die Wiedererkennung auch auf die Vertrautheit der Wörter stützt, was v. a. über extrahippocampale Strukturen des medialen Temporallappens vermittelt werde (14). Anhand einer Metaanalyse stellte van Petten fest, dass bei kognitiv Gesunden die Lernleistung in etwa in gleichem Maße mit dem HC-Volumen korreliert wie der verzögerte Abruf (160).

In der vorliegenden Untersuchung fand sich die Hypothese bestätigt, dass neben der Gedächtnisleistung auch die semantische Wortflüssigkeit mit den Strukturen des Hippocampus korreliert. Wie erwartet, konnte für die formallexikalische Wortflüssigkeit und für andere Bereiche der Exekutivfunktion kein signifikanter Zusammenhang beschrieben werden. Nur die Konzentrationsfähigkeit, gemessen mittels des AKT-Gesamt, war ebenfalls mit dem Volumen des rechten und der MD beider Hippocampi assoziiert. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte man in der Aufgabenstellung des AKT sehen, sich zuerst eine bestimmte Form und ein Muster einprägen zu müssen, um diese daraufhin aus einer Liste verschiedener Formen herausstreichen zu können (198). Es lässt sich annehmen, dass neben einer erhöhten Konzentrationsfähigkeit zur Bewältigung dieser Aufgabe auch ein gutes Kurzzeitgedächtnis, insbesondere im visuellen Bereich, von Vorteil ist.

In einer fMRT-Studie zeigte sich, dass bei Aufgaben der semantischen Wortflüssigkeit, nicht jedoch bei der formallexikalischen Wortflüssigkeit, der Hippocampus aktiviert war (13). Studien zum Zusammenhang zerebraler Volumina und der semantischen Wortflüssigkeit sind rar. Catheline et al. veröffentlichten hierzu kürzlich eine Studie an 316 kognitiv gesunden Älteren mit dem Ergebnis, dass zwischen der semantischen Wortflüssigkeit in der späteren Phase der Wortgenerierung und dem linken Hippocampusvolumen eine signifikante Korrelation besteht (154). Sheldon und Moscovitch vermuten als Ursache hierfür, dass mit der Zeit neue Wörter über episodische oder autobiographische Inhalte rekrutiert werden müssen (13). Somit erklärt sich auch unser Befund einer, wenn auch im Vergleich zur verbalen Gedächtnisleistung schwächeren, signifikanten Korrelation der semantischen Wortflüssigkeit mit dem Volumen des insbesondere linken Hippocampus. Erstmals wurde auch der Zusammenhang zwischen der semantischen Wortflüssigkeit und der Mikrostruktur des Hippocampus untersucht. Auch hier konnte eine signifikante Korrelation einer besseren semantischen Wortflüssigkeit mit einer geringeren mittleren Diffusivität beider Hippocampi nachgewiesen werden.

### **4.3 Kardiovaskuläres Risiko und Kognition**

In den Analysen des kardiovaskulären Risikoprofils nach Framingham zur kognitiven Leistungsfähigkeit konnte die Annahme bestätigt werden, dass insbesondere Funktionen des Hippocampus bei höherem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen eine Einschränkung erfahren. So zeigte der CVD die stärksten Korrelationen zum verbalen Gedächtnis sowie zur semantischen Wortflüssigkeit.

Andere Studien, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen bestimmten kardiovaskulären Risikoprofilen und der kognitiven Leistungsfähigkeit untersuchten, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen, was eine Korrelation mit der Gedächtnisleistung betrifft. Jefferson et al. stellten hierzu die These auf, dass diese Heterogenität eventuell an den unterschiedlichen Studienpopulationen liegen könnte, an denen der Zusammenhang getestet wurde (73). Ein Großteil der Studien, die keinen solchen Zusammenhang nachweisen konnten, befassten sich mit einer jüngeren Kohorte mit zumeist niedrigerem kardiovaskulären Risiko (67, 71, 74, 75). Die Probanden von Studien, die eine signifikante Korrelation zwischen der Gedächtnisleistung und dem kardiovaskulären Risiko aufzeigen, sind hingegen im Durchschnitt häufig älter und weisen ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf (47, 69, 70, 72). Zudem kommt hinzu,

dass der Zusammenhang bisher fast nur an Probanden untersucht wurde, die kognitiv unbeeinträchtigt sind (70, 74, 75). Studien an Gesunden lassen jedoch weniger Variationen in den Gedächtnisparametern zu und in vielen Gedächtnistests sollten kognitiv Gesunde ähnliche Ergebnisse erzielen (170).

Neben dem in der vorliegenden Studie angewandten FCVDRP, der als letzter Risikokalkulator in der Framingham Heart Study entwickelt wurde, kamen in anderen Studien noch der FSRP, der das Risiko für Schlaganfall abschätzen soll (60, 61), und der FCRS, der die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten koronarer Herzerkrankungen errechnet (62) zum Einsatz. Diese nur für die Vorhersage spezieller kardiovaskulärer Erkrankungen konzipierten Risikokalkulatoren stehen hinsichtlich ihrer Möglichkeit zur Risikogesamtbeurteilung hinter dem FCVDRP zurück (63). Der FSRP und der FCRS weisen gegenüber dem FCVDRP weitere Nachteile auf, indem sie sogar stete Parameter nur kategorial in die Wertung aufnehmen (63) und der FSRP die Cholesterinwerte als für das AD-Risiko wichtige Faktoren (97) nicht betrachtet, stattdessen jedoch den in der Praxis eher schwer zu erhebenden Parameter der Linkherzhypertrophie mit einbezieht (60, 61).

Im Vergleich mit dem CAIDE-Demenzrisikokalkulator von Kivipelto et al. (65) schnitten der FSRP und FCVDRP bezüglich ihrer Korrelation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit besser ab (67).

Brady et al. untersuchten an 235 gesunden Männern den Zusammenhang zwischen einer modifizierten Form des FSRP und den kognitiven Domänen semantische Wortflüssigkeit, Gedächtnis und visuell-räumliches Denken im Längsschnitt über drei Jahre. Es zeigte sich, dass ein höheres Schlaganfallrisiko mit einem Rückgang der Leistung in der semant. Wortflüssigkeit signifikant assoziiert war. Korrelationen zum Gedächtnis fanden sich jedoch nicht (75). Zu einem nahezu gegenteiligen Ergebnis kam eine Querschnittsstudie an 46 Brasilianern. Hier wiesen Probanden mit einem höheren FSRP zwar eine signifikant schlechtere Leistung im Gedächtnis auf, jedoch nicht in der semantischen Wortflüssigkeit (70). Keinen Zusammenhang zum verbalen Gedächtnis konnten Elias et al. in ihrer Studie an 2175 kognitiv unbeeinträchtigten Probanden der Framingham Offspring Study finden (74). Der FSRP korrelierte nur mit abstraktem Denken, dem visuell-räumlichen Gedächtnis und der Fähigkeit zur Organisation, Konzentration und der visuellen Erfassung und Verfolgung, sodass sich ein Muster ähnlich dem einer vaskulären Demenz (10) ergab. Die Wortflüssigkeit wurde nicht untersucht (74). Als Kritik könnte man hier

anführen, dass die Studienpopulation derselben Kohorte entstammte, an der auch schon der FSRP entwickelt wurde.

Die Annahme, dass eine fehlende Korrelation zwischen dem kardiovaskulären Risiko und der Gedächtnisleistung mitunter auch auf die kognitive Gesundheit der Studienpopulationen zurückzuführen sei, bestätigten Ergebnisse der Studie von Jefferson et al.. Im Vergleich von 3117 MCI-Patienten mit 6602 Gesunden hinsichtlich des Zusammenhanges zwischen ihrem FSRP und der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigte sich, dass nur bei den kognitiv Beeinträchtigten ein höheres Schlaganfallrisiko mit einem schlechteren Wert im verzögerten Abruf signifikant korrelierte (73). In einer Studie an einer kognitiv gemischten Gruppe, bestehend aus 37 kognitiv Gesunden und 38 MCI-Patienten, wurde in eine Gruppe mit niedrigerem und eine Gruppe mit höheren Schlaganfallrisiko unterteilt. Die Gruppe mit dem höheren FSRP schnitt in allen getesteten kognitiven Domänen (Gedächtnis, Exekutivfunktion, Wortflüssigkeit, Aufmerksamkeit und visuell-räumliches Denken) signifikant schlechter ab als die Gruppe mit niedrigerem FSRP (72).

Llewellyn et al. und Bangen et al. beschrieben Studien, die hinsichtlich des Ergebnisprofils mit der vorliegenden Studie die größte Ähnlichkeit aufweisen. Bei 7377 nichtdementen Älteren war ein höherer FSRP mit einer schlechteren Leistung im Lernen, im verzögerten Abruf und in der semantischen Wortflüssigkeit verbunden. Zudem wies, vergleichbar mit dem Ergebnis in dieser Studie, auch die Informationsverarbeitungszeit eine etwas schwächere Korrelation mit dem FSRP auf (47). Da in dieser Studie Demenz nur eigenanamnestisch ausgeschlossen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass bei einigen der Studienteilnehmer bereits leichte kognitive Beeinträchtigungen bestanden. Bangen et al. untersuchten eine kognitiv gemischte Kohorte aus 90 Patienten, von denen zwei Drittel eine AD aufwiesen. Auch hier fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem FSRP und der verbalen Gedächtnisleistung sowie der Informationsbearbeitungszeit, die ebenfalls mittels TMT-A gemessen wurde. Weitere Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeit korrelierten nicht mit dem Schlaganfallrisiko, die Wortflüssigkeit wurde nicht gemessen (69).

Den gleichen Risikokalkulator wie in der vorliegenden Studie benutzten nur Kaffashian et al. (76) und Joosten et al. (77). Die Studienkohorte von Kaffashian et al. umschloss 4827 Männer und Frauen mittleren Alters mit einem, im Vergleich mit der vorliegenden Studie, sehr niedrigem durchschnittlichen kardiovaskulären Risikoprofil von 9,8 %. Im

Querschnitt korrelierte bei Adjustierung für Kovariaten die verbale Gedächtnisleistung sowie bei den Männern auch die Leistung in der semantischen und formallexikalischen Wortflüssigkeit mit dem FCVDRP (76). Allerdings wurden ca. 650 Studienteilnehmern teilweise erst Jahre nach Erfassung einiger der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z. B. dem systolischen Blutdruck oder den Cholesterinwerten, kognitiv getestet. So lässt sich vermuten, dass der Zusammenhang zwischen dem FCVDRP und den kognitiven Leistungen nur unzureichend eingeschätzt wurde. Joosten et al. untersuchten ebenfalls eine sehr große Kohorte, bestehend aus 3778 Probanden mit einer fast 50 Jahre umschließenden Streuung des Alters. Der durchschnittliche Wert im kardiovaskulären Risikoprofil lag nur bei ca. 7,8 %. Leider wurde sich auf die Analyse des Zusammenhanges zwischen dem FCVDRP und einem Test der Exekutivfunktion sowie einem visuellen Assoziationstest beschränkt; diese Korrelationen erwiesen sich allerdings als signifikant. (77).

In der vorliegenden Untersuchung fanden sich neben den stark signifikanten Zusammenhängen zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil und Parametern der Hippocampusfunktion etwas schwächere Korrelationen zu einigen Domänen der Exekutivfunktion. Die formallexikalische Wortflüssigkeit war, wenn auch in geringerem Maße als die semantische Wortflüssigkeit, mit dem CVD assoziiert und auch der TMT-A und der TMT-B zeigten signifikante Korrelationen. Diese Befunde sind keineswegs überraschend, bedenkt man das hohe durchschnittliche kardiovaskuläre Risiko (23,7 %) der Kohorte, das sich sicherlich auch in einer Verschlechterung von Funktionen frontaler Hirnstrukturen niederschlägt (10). Zudem sind sie vergleichbar mit den Ergebnissen zuvor aufgeführter Studien (47, 69, 72, 76, 77).

#### **4.4 Kardiovaskuläres Risiko und Hippocampusstruktur**

In der vorliegenden Studie konnte nicht nur nachgewiesen werden, dass ein höheres kardiovaskuläres Risiko mit einer schlechteren Leistung in Funktionsbereichen des Hippocampus einhergeht, die wiederum mit einem geringeren Volumen und einer herabgesetzten mikrostrukturellen Integrität des Hippocampus korreliert. Es ließ sich auch ein Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil und der Hippocampusstruktur darstellen, der bisher nur in wenigen Studien untersucht wurde.

In mehreren Studien an kognitiv Gesunden der Framingham Offspring Kohorte korrelierte ein höherer Wert im FSRP mit einem niedrigeren Gesamthirnvolumen (181), vermehrten

Hyperintensitäten der weißen Substanz (182) sowie geringeren regionalen Volumina des Frontal- und Temporallappens, wobei sich auch eine nicht die Signifikanz erreichende Assoziation zu einem niedrigeren Hippocampusvolumen abzeichnete (71). Cardenas et al. (179) und de Toledo et al. (180) untersuchten den Zusammenhang zwischen Veränderungen der grauen Substanz und dem FCRS als Risikokalkulator für koronare Herzerkrankungen an Kohorten kognitiv unbeeinträchtigter Älterer. Während beide Studien über eine signifikante Korrelation eines hohen FCRS mit einer Atrophie insbesondere temporaler Bereiche berichten, war in der Studie von de Toledo et al. das Hippocampusvolumen in der Gruppe mit hohem Risiko für koronare Herzerkrankungen signifikant größer als in der Gruppe mit niedrigem Risiko (180). Dieser dem Ergebnis der vorliegenden Studie widersprechende Befund könnte evtl. auf einen Selektionsbias zurückzuführen sein. Probanden, die im MRT jegliche Art von Läsionen aufwiesen und wahrscheinlich der Gruppe mit hohem FCRS-Profil zugeordnet worden wären, ebenso wie MCI-Patienten, wurden aus den Analysen ausgeschlossen. Somit könnte es sich bei der Studienkohorte um ein Selektiv mit speziellen Schutzmechanismen gegen kognitiven Abbau handeln.

Studien, die den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikoprofilen und der Mikrostruktur des Gehirns untersucht haben, ließen sich nicht finden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie demonstrieren jedoch eine besonders hohe Korrelation zwischen dem CVD und der mittleren Diffusivität des Hippocampus, die zwar trotz erheblicher Assoziation der MD mit dem Alter den Zusammenhang mit dem HC-Volumen in Stärke noch übersteigt.

In der Betrachtung der MD und des Volumens des Hippocampus als mögliche Mediatoren für einen Einfluss des kardiovaskulären Risikoprofils auf die Hippocampusfunktion ließ sich sowohl für das Volumen als auch für die MD des Hippocampus eine signifikante Mediatorrolle ausmachen. Dieser erstmalig so untersuchte Zusammenhang hilft, die Wirkweise kardiovaskulärer Risikofaktoren besser zu verstehen und ihren Einfluss auf die Entstehung kognitiver Defizite zu veranschaulichen. Der Hippocampus als ein durch Umweltfaktoren ganz besonders vulnerables Hirnareal (158, 159) lässt sich durch ein Zusammenspiel kardiovaskulärer Risikofaktoren in seiner Struktur beeinträchtigen und bedingt hierüber einen Abfall der Leistung im Gedächtnis wie auch in der semantischen Wortflüssigkeit.

Dass insbesondere die mittlere Diffusivität als ein starker Mediator fungierte, unterstützt die Ergebnisse vorheriger Studien, die der Messung der mittleren Diffusivität des HC eine höhere Sensitivität bescheinigen als der Volumenmessung des HC (150, 161, 162). Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass das Volumen des HC erst eine messbare Atrophie erfährt, wenn es auf mikrostruktureller Ebene bereits zu Veränderungen der Zellarchitektur gekommen ist (136, 140). Diese führen zu einer Zunahme des extrazellulären Raumes, was sich in der Messung einer erhöhten MD bemerkbar macht (141).

### 4.5 Genetik

Die Studienkohorte überrascht mit einem sehr hohen Anteil an Patienten, die einen ApoE-Genotyp aufweisen, der einen erheblichen Risikofaktor für kognitive Einschränkungen darstellt (113). Mit 49,5 % zählt fast die Hälfte der Studienteilnehmer zu ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern; 40,7 % der Patienten sind im Besitz der Risikokonstellation ApoE  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 und ApoE  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4. Dass bei einer Population von MCI-Patienten das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel häufiger anzutreffen ist als in der Normalbevölkerung, wo es mit einer Prävalenz von ca. 15 % vertreten ist (115), verwundert nicht. Aber auch im Vergleich mit Studien an MCI-Patienten liegt der Anteil an ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern dieser Studienkohorte über dem Durchschnitt. In der Cardiovascular Health Studie trugen 26 % der MCI-Patienten das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel; in der Pittsburgh-Kohorte, die noch in die einzelnen MCI-Subtypen differenzierte, waren es bei den Patienten mit anamnestischen MCI immerhin 33 % (46). Aggarwal et al. berichten über 28,17 % MCI-Patienten mit der Risikokonstellation (116), bei Viticchi et al. waren 32 % der MCI-Patienten ApoE  $\epsilon$ 4-Träger (125). In der AgeCoDe-Studie aus Deutschland wiesen von den 480 MCI-Patienten 25,8 % das ApoE  $\epsilon$ 4-Allel auf, wobei in den anamnestischen MCI-Subtypen die Prävalenz mit ca. 32-35 % deutlich höher war (27). Dem Ergebnis der vorliegenden Studie am ähnlichsten kommt die Prävalenz aus der Studie von Traykov et al. aus Frankreich. Hier waren 51,1 % der Patienten mit aMCI Träger eines  $\epsilon$ 4-Allels und 48,9 % wiesen die Risikokonstellation auf (114).

In dieser Studie wurden Patienten mit dem Genotyp ApoE  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4 zu der Gruppe ohne erhöhtem Risiko gezählt, da viele Studien nachweisen konnten, dass das ApoE  $\epsilon$ 2-Allel mit einem geringeren Risiko für kognitive Defizite einhergeht und somit die negativen Effekte des ApoE  $\epsilon$ 4-Allels ausgleicht (119, 120). Dennoch gibt es auch Studien, die dies anders darstellen (123). Aus diesem Grund wurden zur Kontrolle alle Analysen mit dem ApoE-Genotyp noch einmal gerechnet, wobei nur zwischen ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern und –

Nichtträgern unterschieden wurde. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Ergebnisse hierzu nicht detailliert aufgeführt; sie unterschieden sich jedoch nicht signifikant von den anderen Ergebnissen.

In den Analysen fiel auf, dass Patienten, die eine Konstellation der ApoE-Allele aufwiesen, mit denen ihr Risiko für die Entwicklung einer AD erhöht ist, zum Zeitpunkt der Untersuchung eine genauso gute Leistung in allen kognitiven Domänen präsentierten wie die Patientengruppe mit dem günstigeren ApoE-Genotyp. In wenigen Studien an kognitiv Gesunden konnte eine ähnliche Beobachtung gemacht werden, so z. B. bei Jorm et al., die nach ApoE-Status stratifiziert an 6560 Probanden unterschiedlicher Altersgruppen bei Kontrolle für Bildung, Gesundheitsstatus, Aktivitätsumfang und kardiovaskulären Pathologien keinen Unterschied in der kognitiven Leistungsfähigkeit ausmachen konnten (117). Auch Cohen et al. stellten in einer Längsschnittstudie an 25 kognitiv unbeeinträchtigten Frauen fest, dass die ApoE  $\epsilon$ 4-Allel-Trägerinnen zwar eine signifikant stärkere HC-Atrophie aufwiesen, sich kognitiv jedoch nicht von der Gruppe ohne ApoE  $\epsilon$ 4-Allel unterschieden (118). Die Studienautoren resümierten daraufhin, dass das genetische Risiko evtl. zuerst zu einem geringeren HC-Volumen führe, bevor es sich in einer kognitiven Minderleistung bemerkbar mache (118).

Diese These findet auch in den Ergebnissen der vorliegenden Studie Unterstützung, da sich zeigte, dass Patienten mit der genetischen Risikokonstellation ein signifikant geringeres HC-Volumen aufweisen als Patienten mit normalem oder niedrigerem genetischen Risiko. Eine Studie an 511 nicht dementen Älteren kommt ebenfalls zu dem Befund höherer HC-Atrophieraten bei ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern im Vergleich zu Probanden mit dem Genotyp ApoE  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3, allerdings fiel bei den ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern auch eine schlechtere Gedächtnisleistung auf (183).

Bezüglich der Mikrostruktur ließen sich keine Studien finden, die diesen Zusammenhang explizit untersuchten bzw. hierüber Ergebnisse berichten. In dieser Studie zeigte sich kein Unterschied in der Integrität des Hippocampus in den jeweiligen genetischen Gruppen.

Des Weiteren wurde in der vorliegenden Arbeit analysiert, inwieweit der Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risikoprofil und der HC-Struktur und –Funktion durch den Faktor der Genetik geprägt ist. In den Analysen zu dem CVD und den kognitiven Domänen des HC war ein signifikanter Zusammenhang nur in der Gruppe mit geringerem genetischem Risiko vorhanden. Signifikante Interaktionen des ApoE-Status mit dem kardiovaskulären Risikoprofil konnten nicht nachgewiesen werden.

Studien, die ebenfalls diesen Zusammenhang in den ApoE-Gruppen getrennt untersuchten, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Einige Studien konnten signifikante Korrelationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der kognitiven Leistungsfähigkeit nur bei ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern nachweisen (71, 110, 127-132), wobei teils von einem synergistischen (71, 110, 129, 132), teils von einem additiven Effekt (127, 130) zwischen der Genetik und den kardiovaskulären Risikofaktoren ausgegangen wird.

Andere Studien wiederum fanden diese Zusammenhänge ebenfalls nur bzw. vorwiegend bei Nicht-ApoE  $\epsilon$ 4-Trägern (93, 101, 109, 133, 134). Hierzu wurde die These formuliert, dass bei ApoE  $\epsilon$ 4-Allel-Trägern allein die Alzheimerpathologie ausreichen könnte, um kognitive Einschränkungen hervorzurufen, wohingegen Personen ohne genetische Belastung über ihre Lebenszeit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sein müssen, um das gleiche Maß an kognitiven Defiziten zu erfahren (133, 134).

In zwei groß angelegten longitudinalen Studien zum Zusammenhang zwischen Rauchen und dem Risiko für eine AD entwickelten Raucher, die kein ApoE  $\epsilon$ 4-Allel aufwiesen, mit einer signifikant größeren Wahrscheinlichkeit eine AD als Raucher, die ApoE  $\epsilon$ 4-Allel-Träger waren (101, 109). Für diesen Befund wurden die Vermutungen angestellt, dass einerseits ältere Raucher mit dem ApoE  $\epsilon$ 4-Allel speziell selektiert sein könnten, da normalerweise ihre Mortalität besonders hoch sei, und andererseits Rauchen, je nach Genotyp, unterschiedliche oder sogar gegensätzliche Wirkungen auf das Risiko für eine AD ausüben könnte. Auf der einen Seite wirke es sich über seine vaskulären Effekte schädlich aus, auf der anderen Seite könne es die bei AD-Patienten verringerte Dichte an Nikotinrezeptoren erhöhen und die Ausschüttung von Acetylcholin begünstigen (101).

In einigen Studien stellt sich der Zusammenhang zwischen kardiovaskulärem Risiko und der kognitiven Leistungsfähigkeit gänzlich unabhängig vom ApoE  $\epsilon$ 4-Trägerstatus dar (69, 77, 79) und auch eine signifikante Interaktion zwischen dem Trägerstatus und dem kardiovaskulärem Risiko ist nicht konstant nachweisbar (89).

In der Assoziation der HC-Struktur zum CVD unterschieden sich die genetischen Gruppen dieser Studie weniger eindeutig voneinander. Jedoch war eine signifikante interagierende Wirkung der Genetik und des kardiovaskulären Risikoprofils auf die Mikrostruktur des rechten Hippocampus nachweisbar. In der Gruppe der Patienten mit normalem oder niedrigerem genetischem Risiko zeigte sich ein größerer Zusammenhang zwischen dem CVD und der MD als in der Gruppe der Patienten mit höherem genetischem Risiko.

Vorherige Studien konnten bezüglich eines Unterschiedes im Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Hirnstruktur in den ApoE-Gruppen keinen spezifischen Einfluss des ApoE-Genotyps eruieren (71, 179, 180).

Dennoch deuten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung darauf hin, dass ein höheres kardiovaskuläres Risiko insbesondere bei Patienten, die genetisch nicht vorbelastet sind, mit vermehrten Defiziten in Funktionen des Hippocampus und mit einer schlechteren Hippocampusstruktur einhergeht. Ob sich dies pathomechanisch begründen lässt oder auf einem Selektionsbias dieser Studie beruht, ist nur schwer nachvollziehbar. In jedem Fall sollte es zu weitergehenden Untersuchungen veranlassen, die diesem angedeuteten Zusammenhang in größeren Stichproben und möglichst im Längsschnitt nachgehen.

### **4.6 Stärken und Limitationen der Studie**

Die der Arbeit zugrunde liegende Studie weist neben vielen Stärken auch einige Schwächen auf.

Zum einen ist die Zahl der Studienteilnehmer mit 91 Patienten größer als in den meisten bildgebenden Studien an MCI-Patienten. Jedoch ist sie noch nicht vergleichbar mit der von großen, multizentrischen und populationsbasierten Studien. Je kleiner die Studienkohorte, desto schwieriger ist es, signifikante Ergebnisse zu erzielen. Dass dies für einen Großteil der Analysen gelungen ist, spricht für eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse.

Zum anderen wurden die Daten nur aus Querschnittsanalysen gewonnen. Kausale Schlüsse lassen sich somit aus den Zusammenhängen nicht ziehen. Abhilfe leistete hier jedoch die Mediatoranalyse, mit deren Hilfe die Korrelationen zwischen kardiovaskulärem Risikoprofil, Hippocampusstruktur und –funktion einen sinnvollen Aufbau erhielten.

Bezüglich der Auswahl der Teilnehmer ist der Studie zugute zu halten, dass nur Patienten, bei denen MCI vom amnestischen Subtyp nachgewiesen werden konnte, in die Studie aufgenommen wurden. Dies vermag die für das Krankheitsbild typische Heterogenität zumindest in Teilen zu kompensieren. Allerdings wurden die Patienten überwiegend aus neurologischen Gedächtnissprechstunden rekrutiert, wodurch das Studienkollektiv vermutlich nicht gänzlich den Ansprüchen einer repräsentativen Stichprobe nachkommt. Es wäre z. B. anzunehmen, dass Patienten, die aufgrund ihrer

kognitiven Defizite ärztlichen Rat suchen, eine höhere Bildung genossen haben und eher familiär vorbelastet sind. Für letzteren Punkt spricht auch die hohe Prävalenz des ApoE  $\epsilon$ 4-Allels in der untersuchten Studienkohorte.

Auffällig war, dass die Studienkohorte eine sehr breite Spannweite in den Ergebnissen der VLMT-Testung aufwies. So schnitten einige Patienten z. B. im verzögerten Abruf mit 0 erinnerten Wörtern überaus schlecht und andere wiederum mit 14 von 15 erinnerten Wörtern überdurchschnittlich gut ab. Interessant wäre es an dieser Stelle gewesen, diese Ergebnisse mit denen zu vergleichen, die zur Diagnosestellung amnestisches MCI geführt hatten, um die möglicherweise rapiden Verschlechterungen bzw. Verbesserungen in der Gedächtnisleistung nachvollziehen zu können. Leider lagen uns diese Testungen, die fachärztlich vor Studienaufnahme der Patienten durchgeführt worden waren, nicht alle vor. Eventuell liegt dieser Ergebnisvariabilität ein fluktuierender Verlauf der MCI-Erkrankung bei den betroffenen Patienten zugrunde (22). Es ist nicht auszuschließen, dass sich hierdurch die beobachteten Korrelationen als zu stark oder auch als zu gering dargestellt haben.

Ebenfalls als limitierend muss der Umstand betrachtet werden, dass aufgrund des hohen Alters der Studienteilnehmer und der Vorgabe, Deutsch als Muttersprache zu sprechen, damit die verbalen Testungen aussagekräftig sind, die Multiethnizität der untersuchten Kohorte begrenzt ist. Somit lassen sich die aus der Studie gewonnenen Ergebnisse sicherlich nicht auf alle Menschen übertragen. Der verwendete kardiovaskuläre Risikokalkulator der Framingham Heart Study wurde aber an verschiedensten Populationen validiert (188, 189), sodass eine globale Verwertbarkeit der Ergebnisse anzunehmen ist. Einschränkend ist hier allerdings zu werten, dass der Risikokalkulator ursprünglich an einer Kohorte von 30- bis 74-Jährigen entwickelt wurde (63), während er in der vorliegenden Untersuchung bei 50- bis 80-Jährigen zur Anwendung kam.

Weitere Limitationen der Studie sind die nur anamnestisch erfragte Medikamenteneinnahme sowie die Nicht-Berücksichtigung einer Therapie mit Statinen oder anderen cholesterinsenkenden Medikamenten im kardiovaskulären Risikokalkulator. Eigentlich müssten die Cholesterinwerte, ähnlich wie bei dem behandelten oder nicht behandelten Blutdruckwert, vor dem Hintergrund einer lipidsenkenden Therapie betrachtet werden. Eine Stärke der Studie hingegen ist, dass die Frage nach einer Diabeteserkrankung nicht nur anamnestisch geklärt, sondern auch nach Betrachtung der Laborparameter Nüchtern glukose und HbA1c beurteilt wurde.

## Diskussion

Die neuropsychologische Testbatterie umfasste eine sehr umfangreiche Messung verschiedenster kognitiver Domänen. So konnte z. B. die Hypothese bestätigt werden, dass das kardiovaskuläre Risiko vor allem auf kognitive Funktionen des Hippocampus Einfluss nimmt. Jedoch wurde nur das verbale und nicht das visuelle Gedächtnis überprüft. Es wäre interessant gewesen zu sehen, ob auch hier Korrelationen mit der Struktur bestehen, v. a. verstärkt mit der des rechten Hippocampus.

Nicht berücksichtigt werden konnten die Daten von Patienten, die die Studienteilnahme abgelehnt hatten. Es wäre möglich, dass diese Patienten noch stärker in ihrer kognitiven Leistung und durch eine vermehrte Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren beeinträchtigt sind und ihnen deshalb der mit der Studienteilnahme verbundene Aufwand zu hoch erschien. Somit könnten die gemessenen Korrelationen geringer ausgefallen sein, als sie bei Einschluss der noch stärker betroffenen Patienten gewesen wären.

In der Studie wurde der Einfluss vieler wichtiger Faktoren wie z. B. Alter, Geschlecht und Bildung sowie Depressivität getestet. Bei Letzterem zeigten einige wenige Studienteilnehmer laut dem BDI-Fragebogen pathologische Werte. Anstatt diese Patienten auszuschließen, korrigierten wir in zusätzlichen Analysen auch für den BDI, wodurch sich jedoch die Signifikanz der Ergebnisse nicht verringerte, sodass hier ein signifikanter Konfundierungseffekt zumindest unwahrscheinlich ist. Dennoch verbleiben zwangsläufig potenzielle Störgrößen, die nicht kontrolliert werden konnten. Hierzu zählen z. B. der soziale Rückhalt, die intrinsische Motivation des Patienten bei Lösung der neuropsychologischen Aufgaben oder auch nur die Qualität des Schlafes in der Nacht vor der Untersuchung. Die Ausprägung der Alzheimerpathologie, wie es in Studien mit Amyloid-PET oder Autopsien möglich ist, konnte ebenfalls nicht gemessen werden.

Dafür konnte auf qualitativ hochwertige MR-Bilder zurückgegriffen werden. Durch die hohe Feldstärke des MRT-Geräts (3 T) sowie der hohen Anzahl an angewandten Richtungen in der Diffusions-Tensor-Bildgebung wurde eine hohe Auflösung der Bilder erreicht (137). Da die Berechnung der Hippocampusvolumina und der mittleren Diffusivität von einer anderen Person vorgenommen wurde als die Durchführung der neuropsychologischen Testung, herrschte zudem eine Verblindung bezüglich der jeweiligen Ergebnisse.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Studie zwar nicht frei von möglicherweise auf die Ergebnisse einflussnehmenden Faktoren ist, weitestgehend jedoch diese zu

kontrollieren wusste. Zudem besticht sie durch Besonderheiten wie die einer für Studien mit Bildgebung relativ großen und homogenen Kohorte an MCI-Patienten, der ausführlichen kognitiven Testung und Laborparameteruntersuchung sowie der Betrachtung zweier Strukturmerkmale des Hippocampus.

#### **4.7 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Derzeit beschränkt sich die Therapie der AD nur auf eine Symptombehandlung und nicht Ursachenbehandlung (31). Auf Grund der dynamischen Struktur des Hippocampus und seiner Beeinflussbarkeit durch verschiedenste positive wie auch negative Faktoren (54) ist es unwahrscheinlich, dass ein einzelnes Medikament entwickelt wird, das eine AD-Erkrankung aufhalten oder abwenden kann.

In den vergangenen Jahren hat sich deshalb die Alzheimerforschung zunehmend dem Thema der frühen Prävention durch gezielte Lebensstilmodifikation gewidmet. Hierbei wurden in jüngerer Zeit vermehrt Patientenkollektive in den Fokus gerückt, die entweder aufgrund genetischer Voraussetzung oder wegen bereits beeinträchtigter kognitiver Leistungsfähigkeit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer AD ausgesetzt sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Stärke des Zusammenhanges zwischen bestimmten Risikofaktoren und Parametern der Hippocampusfunktion und -struktur bei Patienten mit MCI untersucht. Die erste Hypothese, dass ein geringeres Volumen sowie eine höhere mittlere Diffusivität des Hippocampus mit einer schlechteren Hippocampusfunktion korrelieren würden, konnte bestätigt werden. Auch die zweite Hypothese, ein höheres kardiovaskuläres Risiko ginge mit einer schlechteren Leistung in den bei AD am frühesten beeinträchtigten kognitiven Domänen und einem geringeren Volumen sowie einer höheren MD des Hippocampus einher, kann anhand unserer Ergebnisse angenommen werden. Einen zentralen Punkt stellt das Ergebnis der Mediatoranalyse und die dadurch gerechtfertigte Annahme der dritten Hypothese dar: ein hohes kardiovaskuläres Risiko scheint über Veränderungen in der Hippocampusstruktur die kognitiven Defizite bei aMCI zumindest partiell zu verursachen. Damit wurde zum einen mit einem etablierten kardiovaskulären Risikokalkulator der Framingham Heart Study (FCVDRP) ein Werkzeug entdeckt, welches sich dafür eignen könnte, in der ambulanten ärztlichen Patientenbetreuung das individuelle Risiko für die Entwicklung einer AD abzuschätzen. Zum anderen wurde einer der möglichen Pathomechanismen für die Entstehung kognitiver Defizite gefunden. Als ein weiteres Ergebnis konnte gezeigt werden, dass

dieser Mechanismus anscheinend insbesondere bei Patienten ohne genetischem Risiko ausgeprägt ist. Der ApoE-Genotyp spielte zudem im Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit eine eher untergeordnete Rolle, wenn auch Patienten mit der Risikokonstellation makrostrukturell größere Einbußen im Hippocampus aufwiesen als Patienten mit genetisch geringerem Risiko.

Zuletzt sollen anhand der Studienergebnisse mögliche präventive Maßnahmen zur zukünftigen Vermeidung oder zumindest Verzögerung einer AD diskutiert und weiterführende Studien empfohlen werden.

Zwar lässt diese Querschnittsstudie keine Rückschlüsse über die mögliche Wirkung vorbeugender Lebensstilinterventionen hinsichtlich einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu, dennoch deutet sich an, dass eine Senkung des modifizierbaren kardiovaskulären Risikos kognitive Defizite einschränken oder verzögern könnte.

Bei Patienten, die genetisch nicht vorbelastet sind, spielen anscheinend insbesondere Faktoren wie Blutdruck, Cholesterinspiegel, Glukosetoleranz und Zigarettenkonsum eine wichtige Rolle. Wie sich die Therapie einzelner Risikofaktoren auf das Demenzrisiko auswirkt, ist aus der bisherigen Studienlage nicht eindeutig zu beantworten (3, 56, 77) Jedoch konnten zwei Studien berichten, dass die Behandlung multipler Risikofaktoren gegenüber der Therapie nur einiger der Risikofaktoren das Fortschreiten kognitiver Defizite bei AD-Patienten (212) sowie die Konversion von MCI zu AD (213) signifikant verlangsamen kann. Optimistische Schätzungen gehen dahin, dass bis zu 10% der Inzidenz von Demenz durch optimale Gesundheitsvorsorge und –aufklärung gesenkt werden könnten, wobei der Fokus auf die Vermeidung von Rauchen, körperlicher Inaktivität, Adipositas und die Kontrolle von Bluthochdruck und Diabetes gelegt werden sollte (4).

Mithilfe des FCVDRP sollte den Patienten nicht nur ihr Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall veranschaulicht werden, sondern auch über die damit verbundene Gefahr für kognitive Einschränkungen aufgeklärt und eine Optimierung des individuellen Risikos angestrebt werden.

## 5 LITERATURVERZEICHNIS

1. United Nations DoEaSA, Population Division. World population ageing 2013 New York 2013 [cited 2015 May 30]. Available from: <http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>.
2. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015;385(9967):549-62.
3. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vascular health and risk management*. 2008;4(2):363-81.
4. International AsD. Policy brief: The global impact of dementia 2013-2050 London, UK [updated Dec 2013; cited 2015 May 08]. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/G8-policy-brief/>.
5. (WHO) WHO. Facts about ageing 2014 [cited 2015 May 30]. Available from: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>.
6. (WHO) WHO. "Ageing well" must be a global priority 2014 [cited 2015 May 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/lancet-ageing-series/en/>.
7. Maier W, Barnikol UB. Neurokognitive Störungen im DSM-5 - Durchgreifende Änderungen in der Demenzdiagnostik. *Der Nervenarzt*. 2014;5(85):564-70.
8. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2009;11(2):111-28.
9. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica*. 2009;118(1):103-13.
10. Desmond DW. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit? *Journal of the neurological sciences*. 2004;226(1-2):3-7.
11. Salmon DP, Bondi MW. Neuropsychological assessment of dementia. *Annual review of psychology*. 2009;60:257-82.

12. Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science (New York, NY)*. 1991;253(5026):1380-6.
13. Sheldon S, Moscovitch M. The nature and time-course of medial temporal lobe contributions to semantic retrieval: an fMRI study on verbal fluency. *Hippocampus*. 2012;22(6):1451-66.
14. Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2011;54(2):1530-9.
15. Gleissner U, Elger CE. The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*. 2001;37(1):55-63.
16. Murphy KJ, Rich JB, Troyer AK. Verbal fluency patterns in amnesic mild cognitive impairment are characteristic of Alzheimer's type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2006;12(4):570-4.
17. Gomez RG, White DA. Using verbal fluency to detect very mild dementia of the Alzheimer type. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2006;21(8):771-5.
18. Jessen F, Wiese B, Bickel H, Eifflander-Gorfer S, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, et al. Prediction of dementia in primary care patients. *PloS one*. 2011;6(2):e16852.
19. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2001;58(12):1985-92.
20. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2009;119(4):252-65.
21. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein epsilon4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2013;50(2):257-63.
22. Kaduszkiewicz H, Eisele M, Wiese B, Prokein J, Lippa M, Luck T, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in general practice: results of the German AgeCoDe study. *Annals of family medicine*. 2014;12(2):158-65.

23. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Parigi AD, Capurso SA, et al. Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiology of aging*. 2006;27(7):933-40.
24. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183-94.
25. Cherubini A, Peran P, Spoletini I, Di Paola M, Di Iulio F, Hagberg GE, et al. Combined volumetry and DTI in subcortical structures of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;19(4):1273-82.
26. Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C, Bartolini M, Luzzi S, et al. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2012;33(6):1127 e1-9.
27. Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(4):307-16.
28. Nordlund A, Rolstad S, Gothlin M, Edman A, Hansen S, Wallin A. Cognitive profiles of incipient dementia in the Goteborg MCI study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2010;30(5):403-10.
29. Collie A, Maruff P. The neuropsychology of preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2000;24(3):365-74.
30. Price SE, Kinsella GJ, Ong B, Storey E, Mullaly E, Phillips M, et al. Semantic verbal fluency strategies in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*. 2012;26(4):490-7.
31. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Wilcock G. Disease-modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *The Lancet Neurology*. 2007;6(1):56-62.
32. Qiu C. Preventing Alzheimer's disease by targeting vascular risk factors: hope and gap. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;32(3):721-31.
33. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*. 2009;66(12):1447-55.

34. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):614-29.
35. Thal DR, Griffin WS, Braak H. Parenchymal and vascular Abeta-deposition and its effects on the degeneration of neurons and cognition in Alzheimer's disease. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2008;12(5b):1848-62.
36. Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the beta-amyloid cascade. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2012;39(6):712-28.
37. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2011;7(3):137-52.
38. Qiu C. Epidemiological findings of vascular risk factors in Alzheimer's disease: implications for therapeutic and preventive intervention. *Expert review of neurotherapeutics*. 2011;11(11):1593-607.
39. Floel A, Witte AV, Lohmann H, Wersching H, Ringelstein EB, Berger K, et al. Lifestyle and memory in the elderly. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):39-47.
40. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ. Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nature reviews Neurology*. 2009;5(12):649-58.
41. de la Torre JC. Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neuro-degenerative diseases*. 2008;5(3-4):126-32.
42. Laughlin GA, McEvoy LK, von Muhlen D, Daniels LB, Kritz-Silverstein D, Bergstrom J, et al. Sex differences in the association of Framingham Cardiac Risk Score with cognitive decline in community-dwelling elders without clinical heart disease. *Psychosomatic medicine*. 2011;73(8):683-9.
43. Roman GC. Vascular dementia prevention: a risk factor analysis. *Cerebrovascular diseases*. 2005;20 Suppl 2:91-100.
44. Zou Y, Zhu Q, Deng Y, Duan J, Pan L, Tu Q, et al. Vascular risk factors and mild cognitive impairment in the elderly population in Southwest China. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*. 2014;29(3):242-7.

45. Wadley VG, McClure LA, Howard VJ, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Cognitive status, stroke symptom reports, and modifiable risk factors among individuals with no diagnosis of stroke or transient ischemic attack in the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(4):1143-7.
46. Lopez OL, Jagust WJ, Dulberg C, Becker JT, DeKosky ST, Fitzpatrick A, et al. Risk factors for mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 2. *Archives of neurology*. 2003;60(10):1394-9.
47. Llewellyn DJ, Lang IA, Xie J, Huppert FA, Melzer D, Langa KM. Framingham Stroke Risk Profile and poor cognitive function: a population-based study. *BMC neurology*. 2008;8:12.
48. Luck T, Riedel-Heller SG, Lupp M, Wiese B, Wollny A, Wagner M, et al. Risk factors for incident mild cognitive impairment--results from the German Study on Ageing, Cognition and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2010;121(4):260-72.
49. Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, Jackson S, Lyketsos C, Jagust W, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(7):1101-7.
50. DeRight J, Jorgensen RS, Cabral MJ. Composite Cardiovascular Risk Scores and Neuropsychological Functioning: A Meta-Analytic Review. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2015.
51. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *Jama*. 1997;277(10):813-7.
52. Mooradian AD. Central nervous system complications of diabetes mellitus--a perspective from the blood-brain barrier. *Brain research Brain research reviews*. 1997;23(3):210-8.
53. Yu BP, Chung HY. Oxidative stress and vascular aging. *Diabetes research and clinical practice*. 2001;54 Suppl 2:S73-80.

54. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(4):189-202.
55. Genest J, Jr., Cohn JS. Clustering of cardiovascular risk factors: targeting high-risk individuals. *The American journal of cardiology*. 1995;76(2):8a-20a.
56. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-81.
57. Qiu C, Xu W, Winblad B, Fratiglioni L. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: a population-based longitudinal study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;20(1):293-300.
58. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(4):545-51.
59. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1169-77.
60. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(3):312-8.
61. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25(1):40-3.
62. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
63. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
64. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons. *Archives of neurology*. 2010;67(7):835-41.

65. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *The Lancet Neurology*. 2006;5(9):735-41.
66. Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index. *Neurology*. 2009;73(3):173-9.
67. Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, Shipley MJ, Sabia S, Kivimaki M, et al. Predicting cognitive decline: a dementia risk score vs. the Framingham vascular risk scores. *Neurology*. 2013;80(14):1300-6.
68. Exalto LG, Quesenberry CP, Barnes D, Kivipelto M, Biessels GJ, Whitmer RA. Midlife risk score for the prediction of dementia four decades later. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2014;10(5):562-70.
69. Bangen KJ, Delano-Wood L, Wierenga CE, McCauley A, Jeste DV, Salmon DP, et al. Associations between stroke risk and cognition in normal aging and Alzheimer's disease with and without depression. *International journal of geriatric psychiatry*. 2010;25(2):175-82.
70. Maineri Nde L, Xavier FM, Berleze MC, Moriguchi EH. Risk factors for cerebrovascular disease and cognitive function in the elderly. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2007;89(3):142-6, 58-62.
71. Zade D, Beiser A, McGlinchey R, Au R, Seshadri S, Palumbo C, et al. Interactive effects of apolipoprotein E type 4 genotype and cerebrovascular risk on neuropsychological performance and structural brain changes. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2010;19(4):261-8.
72. Merrill DA, Siddarth P, Kepe V, Raja PV, Saito N, Ercoli LM, et al. Vascular risk and FDDNP-PET influence cognitive performance. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013;35(1):147-57.
73. Jefferson AL, Hohman TJ, Liu D, Haj-Hassan S, Gifford KA, Benson EM, et al. Adverse Vascular Risk is Related to Cognitive Decline in Older Adults. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;44(4):1361-73.

74. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, Elias PK, Beiser A, Au R, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(2):404-9.
75. Brady CB, Spiro A, 3rd, McGlinchey-Berroth R, Milberg W, Gaziano JM. Stroke risk predicts verbal fluency decline in healthy older men: evidence from the normative aging study. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2001;56(6):P340-6.
76. Kaffashian S, Dugravot A, Nabi H, Batty GD, Brunner E, Kivimaki M, et al. Predictive utility of the Framingham general cardiovascular disease risk profile for cognitive function: evidence from the Whitehall II study. *European heart journal*. 2011;32(18):2326-32.
77. Joosten H, van Eersel ME, Gansevoort RT, Bilo HJ, Slaets JP, Izaks GJ. Cardiovascular risk profile and cognitive function in young, middle-aged, and elderly subjects. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(6):1543-9.
78. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42-8.
79. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH, Atherosclerosis Risk in Communities Study Brain MRIS. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2009;5(3):207-14.
80. Vicario A, Del Sueldo M, Fernandez RA, Enders J, Zilberman J, Cerezo GH. Cognition and vascular risk factors: an epidemiological study. *International journal of hypertension*. 2012;2012:783696.
81. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001;56(12):1683-9.
82. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2007;64(12):1734-40.

83. Inzelberg R, Massarwa M, Schechtman E, Strugatsky R, Farrer LA, Friedland RP. Estimating the Risk for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in an Elderly Arab Community. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015.
84. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *The Lancet Neurology*. 2005;4(8):487-99.
85. Skoog I. The relationship between blood pressure and dementia: a review. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1997;51(9):367-75.
86. Petrovitch H, White LR, Izmirilian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiology of aging*. 2000;21(1):57-62.
87. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature reviews Neuroscience*. 2004;5(5):347-60.
88. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2007;64(4):570-5.
89. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, Solomon A, Tuomilehto J, Winblad B, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010;75(13):1195-202.
90. Garcia-Casares N, Jorge RE, Garcia-Arnes JA, Acion L, Berthier ML, Gonzalez-Alegre P, et al. Cognitive dysfunctions in middle-aged type 2 diabetic patients and neuroimaging correlations: a cross-sectional study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;42(4):1337-46.
91. Kerti L, Witte AV, Winkler A, Grittner U, Rujescu D, Floel A. Higher glucose levels associated with lower memory and reduced hippocampal microstructure. *Neurology*. 2013;81(20):1746-52.
92. Yaffe K, Blackwell T, Whitmer RA, Krueger K, Barrett Connor E. Glycosylated hemoglobin level and development of mild cognitive impairment or dementia in older women. *The journal of nutrition, health & aging*. 2006;10(4):293-5.
93. Qiu WQ, Folstein MF. Insulin, insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in Alzheimer's disease: review and hypothesis. *Neurobiology of aging*. 2006;27(2):190-8.

94. Park CR. Cognitive effects of insulin in the central nervous system. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2001;25(4):311-23.
95. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Sullivan LM, Wolf PA. Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *Psychosomatic medicine*. 2005;67(1):24-30.
96. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, Steen B, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*. 2005;64(10):1689-95.
97. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. 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 : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2008;16(5):343-54.
98. Stewart R, White LR, Xue QL, Launer LJ. Twenty-six-year change in total cholesterol levels and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of neurology*. 2007;64(1):103-7.
99. Wolozin B. Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 2004;41(1):7-10.
100. Park SH, Kim JH, Choi KH, Jang YJ, Bae SS, Choi BT, et al. Hypercholesterolemia accelerates amyloid beta-induced cognitive deficits. *International journal of molecular medicine*. 2013;31(3):577-82.
101. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*. 1998;351(9119):1840-3.
102. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiology of aging*. 2003;24(4):589-96.
103. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *American journal of epidemiology*. 2007;166(4):367-78.
104. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC geriatrics*. 2008;8:36.

105. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;19(2):465-80.
106. Rusanen M, Kivipelto M, Quesenberry CP, Jr., Zhou J, Whitmer RA. Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of internal medicine*. 2011;171(4):333-9.
107. Michael Pittilo R. Cigarette smoking, endothelial injury and cardiovascular disease. *International journal of experimental pathology*. 2000;81(4):219-30.
108. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G, et al. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Archives of general psychiatry*. 2012;69(6):627-35.
109. Merchant C, Tang MX, Albert S, Manly J, Stern Y, Mayeux R. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999;52(7):1408-12.
110. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *Jama*. 1999;282(1):40-6.
111. Luck T, Riedel-Heller SG, Lupp M, Wiese B, Kohler M, Jessen F, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease dementia. *Psychological medicine*. 2014;44(6):1319-29.
112. Wirth M, Villeneuve S, La Joie R, Marks SM, Jagust WJ. Gene-environment interactions: lifetime cognitive activity, APOE genotype, and beta-amyloid burden. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2014;34(25):8612-7.
113. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009;63(3):287-303.
114. Traykov L, Rigaud AS, Baudic S, Smagghe A, Boller F, Forette F. Apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in demented and cognitively impaired patients with and without cerebrovascular disease. *Journal of the neurological sciences*. 2002;203-204:177-81.

115. Leduc V, Domenger D, De Beaumont L, Lalonde D, Belanger-Jasmin S, Poirier J. Function and comorbidities of apolipoprotein e in Alzheimer's disease. *International journal of Alzheimer's disease*. 2011;2011:974361.
116. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, Bienias JL, Berry-Kravis E, Bennett DA. The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase*. 2005;11(1):3-7.
117. Jorm AF, Mather KA, Butterworth P, Anstey KJ, Christensen H, Eastaerl S. APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology*. 2007;21(1):1-8.
118. Cohen RM, Small C, Lalonde F, Friz J, Sunderland T. Effect of apolipoprotein E genotype on hippocampal volume loss in aging healthy women. *Neurology*. 2001;57(12):2223-8.
119. Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Jr., et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nature genetics*. 1994;7(2):180-4.
120. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, D'Agostino R, Ordovas JM, Espino A, et al. Apolipoprotein E epsilon4 association with dementia in a population-based study: The Framingham study. *Neurology*. 1996;46(3):673-7.
121. Qiu C, Kivipelto M, Aguero-Torres H, Winblad B, Fratiglioni L. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungsholmen project: variation by age and sex. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(6):828-33.
122. Iacono D, Zandi P, Gross M, Markesbery WR, Pletnikova O, Rudow G, et al. APOepsilon2 and education in cognitively normal older subjects with high levels of AD pathology at autopsy: findings from the Nun Study. *Oncotarget*. 2015;6(16):14082-91.
123. Slooter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Archives of neurology*. 1998;55(7):964-8.
124. Donahue JE, Johanson CE. Apolipoprotein E, amyloid-beta, and blood-brain barrier permeability in Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2008;67(4):261-70.

125. Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C, Altavilla R, Luzzi S, et al. Apolipoprotein E genotype and cerebrovascular alterations can influence conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2014;41(2):401-10.
126. Ilveskoski E, Perola M, Lehtimäki T, Laippala P, Savolainen V, Pajarinen J, et al. Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. *Circulation*. 1999;100(6):608-13.
127. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-62.
128. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, Sabbagh MN, Ahern GL, Rapcsak SZ, et al. Cerebrovascular risk factors and preclinical memory decline in healthy APOE epsilon4 homozygotes. *Neurology*. 2011;76(12):1078-84.
129. Bender AR, Raz N. Age-related differences in episodic memory: a synergistic contribution of genetic and physiological vascular risk factors. *Neuropsychology*. 2012;26(4):442-50.
130. Ferrari C, Xu WL, Wang HX, Winblad B, Sorbi S, Qiu C, et al. How can elderly apolipoprotein E epsilon4 carriers remain free from dementia? *Neurobiology of aging*. 2013;34(1):13-21.
131. Bangen KJ, Beiser A, Delano-Wood L, Nation DA, Lamar M, Libon DJ, et al. APOE genotype modifies the relationship between midlife vascular risk factors and later cognitive decline. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2013;22(8):1361-9.
132. Oberlin LE, Manuck SB, Gianaros PJ, Ferrell RE, Muldoon MF, Jennings JR, et al. Blood Pressure Interacts With APOE epsilon4 to Predict Memory Performance in a Midlife Sample. *Neuropsychology*. 2015.
133. Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, Schellenberg GD, McCormick WC, Bowen JD, et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2005;26(3):325-34.
134. Xu W, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The effect of borderline diabetes on the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Diabetes*. 2007;56(1):211-6.

135. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341-55.
136. Neil J, Miller J, Mukherjee P, Huppi PS. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review. *NMR in biomedicine*. 2002;15(7-8):543-52.
137. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field A. Diffusion Tensor Imaging of the Brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(3):316-29.
138. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in biomedicine*. 2002;15(7-8):435-55.
139. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *NeuroImage*. 2002;17(3):1429-36.
140. Sun SW, Song SK, Harms MP, Lin SJ, Holtzman DM, Merchant KM, et al. Detection of age-dependent brain injury in a mouse model of brain amyloidosis associated with Alzheimer's disease using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Experimental neurology*. 2005;191(1):77-85.
141. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Frontiers in neuroscience*. 2013;7:31.
142. Zhang B, Xu Y, Zhu B, Kantarci K. The role of diffusion tensor imaging in detecting microstructural changes in prodromal Alzheimer's disease. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2014;20(1):3-9.
143. Rempel-Clover NL, Zola SM, Squire LR, Amaral DG. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996;16(16):5233-55.
144. Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE. Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2000;20(1):451-63.

145. Laakso MP, Hallikainen M, Hanninen T, Partanen K, Soininen H. Diagnosis of Alzheimer's disease: MRI of the hippocampus vs delayed recall. *Neuropsychologia*. 2000;38(5):579-84.
146. Du AT, Schuff N, Amend D, Laakso MP, Hsu YY, Jagust WJ, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;71(4):441-7.
147. Chetelat G, Baron JC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: contribution of structural neuroimaging. *NeuroImage*. 2003;18(2):525-41.
148. Pennanen C, Kivipelto M, Tuomainen S, Hartikainen P, Hanninen T, Laakso MP, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiology of aging*. 2004;25(3):303-10.
149. Wolf H, Hensel A, Kruggel F, Riedel-Heller SG, Arendt T, Wahlund LO, et al. Structural correlates of mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2004;25(7):913-24.
150. Muller MJ, Greverus D, Dellani PR, Weibrich C, Wille PR, Scheurich A, et al. Functional implications of hippocampal volume and diffusivity in mild cognitive impairment. *NeuroImage*. 2005;28(4):1033-42.
151. Mueller SG, Schuff N, Yaffe K, Madison C, Miller B, Weiner MW. Hippocampal atrophy patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. 2010;31(9):1339-47.
152. Fellgiebel A, Yakushev I. Diffusion tensor imaging of the hippocampus in MCI and early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;26 Suppl 3:257-62.
153. Walhovd KB, Fjell AM, Reinvang I, Lundervold A, Fischl B, Quinn BT, et al. Size does matter in the long run: hippocampal and cortical volume predict recall across weeks. *Neurology*. 2004;63(7):1193-7.
154. Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Bernard C, Duperron MG, Helmer C, et al. Semantic retrieval over time in the aging brain: Structural evidence of hippocampal contribution. *Hippocampus*. 2015.

155. Kril JJ, Hodges J, Halliday G. Relationship between hippocampal volume and CA1 neuron loss in brains of humans with and without Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2004;361(1-3):9-12.
156. Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowdon DA. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. *Neurology*. 2002;58(10):1476-82.
157. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Archives of neurology*. 2003;60(7):989-94.
158. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral cortex*. 2005;15(11):1676-89.
159. Sullivan EV, Marsh L, Pfefferbaum A. Preservation of hippocampal volume throughout adulthood in healthy men and women. *Neurobiology of aging*. 2005;26(7):1093-8.
160. Van Petten C. Relationship between hippocampal volume and memory ability in healthy individuals across the lifespan: review and meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2004;42(10):1394-413.
161. den Heijer T, der Lijn F, Vernooij MW, de Groot M, Koudstaal PJ, der Lugt A, et al. Structural and diffusion MRI measures of the hippocampus and memory performance. *NeuroImage*. 2012;63(4):1782-9.
162. Clerx L, Visser PJ, Verhey F, Aalten P. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012;29(2):405-29.
163. Kantarci K, Jack CR, Jr., Xu YC, Campeau NG, O'Brien PC, Smith GE, et al. Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology*. 2001;219(1):101-7.
164. Fellgiebel A, Wille P, Muller MJ, Winterer G, Scheurich A, Vucurevic G, et al. Ultrastructural hippocampal and white matter alterations in mild cognitive impairment: a diffusion tensor imaging study. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2004;18(1):101-8.

165. Kantarci K, Petersen RC, Boeve BF, Knopman DS, Weigand SD, O'Brien PC, et al. DWI predicts future progression to Alzheimer disease in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*. 2005;64(5):902-4.
166. Qiu C, Cotch MF, Sigurdsson S, Jonsson PV, Jonsdottir MK, Sveinbjrnsdottir S, et al. Cerebral microbleeds, retinopathy, and dementia: the AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2010;75(24):2221-8.
167. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Archives of neurology*. 2001;58(4):643-7.
168. Sullivan EV, Pfefferbaum A, Swan GE, Carmelli D. Heritability of hippocampal size in elderly twin men: equivalent influence from genes and environment. *Hippocampus*. 2001;11(6):754-62.
169. Jarvenpaa T, Laakso MP, Rossi R, Koskenvuo M, Kaprio J, Raiha I, et al. Hippocampal MRI volumetry in cognitively discordant monozygotic twin pairs. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(1):116-20.
170. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, Au R, Himali JJ, Palumbo C, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77(5):461-8.
171. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia*. 2003;46(12):1604-10.
172. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes care*. 2006;29(10):2268-74.
173. Gold SM, Dziobek I, Sweat V, Tirsi A, Rogers K, Bruehl H, et al. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(4):711-9.
174. Beauchet O, Celle S, Roche F, Bartha R, Montero-Odasso M, Allali G, et al. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2013;31(8):1502-16.

175. Wang R, Fratiglioni L, Laukka EJ, Lovden M, Kalpouzos G, Keller L, et al. Effects of vascular risk factors and APOE epsilon4 on white matter integrity and cognitive decline. *Neurology*. 2015;84(11):1128-35.
176. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology*. 1998;51(4):986-93.
177. Manolio TA, Kronmal RA, Burke GL, Poirier V, O'Leary DH, Gardin JM, et al. Magnetic resonance abnormalities and cardiovascular disease in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25(2):318-27.
178. Hajjar I, Quach L, Yang F, Chaves PH, Newman AB, Mukamal K, et al. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2011;123(8):858-65.
179. Cardenas VA, Reed B, Chao LL, Chui H, Sanossian N, DeCarli CC, et al. Associations among vascular risk factors, carotid atherosclerosis, and cortical volume and thickness in older adults. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43(11):2865-70.
180. de Toledo Ferraz Alves TC, Scazufca M, Squarzoni P, de Souza Duran FL, Tamashiro-Duran JH, Vallada HP, et al. Subtle gray matter changes in temporo-parietal cortex associated with cardiovascular risk factors. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;27(3):575-89.
181. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Elias MF, Au R, Kase CS, et al. Stroke risk profile, brain volume, and cognitive function: the Framingham Offspring Study. *Neurology*. 2004;63(9):1591-9.
182. Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Massaro J, Seshadri S, D'Agostino RB, et al. Stroke risk profile predicts white matter hyperintensity volume: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2004;35(8):1857-61.
183. den Heijer T, Oudkerk M, Launer LJ, van Duijn CM, Hofman A, Breteler MM. Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. *Neurology*. 2002;59(5):746-8.
184. Cherbuin N, Anstey KJ, Sachdev PS, Maller JJ, Meslin C, Mack HA, et al. Total and regional gray matter volume is not related to APOE\*E4 status in a community sample

of middle-aged individuals. The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences. 2008;63(5):501-4.

185. Moffat SD, Szekely CA, Zonderman AB, Kabani NJ, Resnick SM. Longitudinal change in hippocampal volume as a function of apolipoprotein E genotype. *Neurology*. 2000;55(1):134-6.

186. Jak AJ, Houston WS, Nagel BJ, Corey-Bloom J, Bondi MW. Differential cross-sectional and longitudinal impact of APOE genotype on hippocampal volumes in nondemented older adults. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;23(6):382-9.

187. Agosta F, Vessel KA, Miller BL, Migliaccio R, Bonasera SJ, Filippi M, et al. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(6):2018-22.

188. Khalili D, Hadaegh F, Soori H, Steyerberg EW, Bozorgmanesh M, Azizi F. Clinical usefulness of the Framingham cardiovascular risk profile beyond its statistical performance: the Tehran Lipid and Glucose Study. *American journal of epidemiology*. 2012;176(3):177-86.

189. D'Agostino RB, Sr., Pencina MJ, Massaro JM, Coady S. Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Global heart*. 2013;8(1):11-23.

190. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of neurology*. 1999;56(3):303-8.

191. Jelic V, Kivipelto M, Winblad B. Clinical trials in mild cognitive impairment: lessons for the future. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(4):429-38.

192. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(1):114-22.

193. Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(4):765-72.

194. Rahn M. Befindlichkeit bei Menschen mit Mild cognitive Impairment(MCI): Frankfurt am Main; 2013.
195. C. Helmstaedter ML, S. Lux Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Beltz, editor. Göttingen 2001.
196. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). Göttingen: Hogrefe; 2000.
197. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
198. Gatterer G. AKT Alters-Konzentrations-Test. 2. Auflage ed. Göttingen: Hogrefe; 2008.
199. Tewes U. HAWIE-R. Hamburg-Wechsel-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisung. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber; 1994.
200. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists. 2004;19(2):203-14.
201. Bäuml G. Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J.R.Stroop, Handanweisung. Göttingen, Toronto, Zürich: Verlag für Psychologie; 1985.
202. Lehrl S. Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest: Manual mit Block MWT-B. Balingen: Spitta Verlag; 1999.
203. Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD. Das state-trait-Angstinventar. Weinheim: Beltz; 1981.
204. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect - the Panas Scales. Journal of Personality and Social Psychology. 1988;54(6):1063-70.
205. Bullinger M, Kirchberger I. Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF12. Göttingen: Hogrefe; 1998.
206. Frey I, Berg A, Grathwohl D, Keul J. Freiburger Fragebogen zur körperlichen Aktivität - Entwicklung, Prüfung und Anwendung. Soz - Präventivmed. 1999;44:55-64.

207. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. BDI Becks-Depressions-Inventar Testhandbuch 2. überarbeitete Auflage. Bern: Verlag Hans Huber; 1995.
208. O'Dwyer L, Lamberton F, Matura S, Tanner C, Scheibe M, Miller J, et al. Reduced hippocampal volume in healthy young ApoE4 carriers: an MRI study. *PloS one*. 2012;7(11):e48895.
209. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*. 1999;9(2):179-94.
210. Preacher K, Hayes A. SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 2004;36(4):717-31.
211. Trenerry MR, Jack CR, Jr., Ivnik RJ, Sharbrough FW, Cascino GD, Hirschorn KA, et al. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology*. 1993;43(9):1800-5.
212. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2009;73(9):674-80.
213. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;76(17):1485-91.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Ariane Schnelle, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihr Einfluss auf die Hippocampusstruktur und –funktion bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Lebenslauf**

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



## Publikationsliste

1. *Combined omega-3 fatty acids, aerobic exercise and cognitive stimulation prevents decline in gray matter volume of the frontal, parietal and cingulate cortex in patients with mild cognitive impairment.*  
Köbe T, Witte AV, **Schnelle A**, Lesemann A, Fabian S, Tesky VA, Pantel J, Flöel A.  
Neuroimage. 2015 Oct 1. pii: S1053-8119(15)00872-1. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.050.
2. *Vitamin B12 concentration, memory performance and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment.*  
Köbe T, Witte AV, **Schnelle A**, Grittner U, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, Hahn A, Bohlken J, Rujescu D, Flöel A.  
Am J Clin Nutr. 2016 Apr;103(4):1045-54. doi: 10.3945/ajcn.115.116970. Epub 2016 Feb 24.
3. *Resveratrol improves glucose control and hippocampus functional connectivity in patients with mild cognitive impairment.*  
Köbe T, Witte AV, **Schnelle A**, Tesky VA, Pantel J, Schuchardt JP, Hahn A, Bohlken J, Flöel A.  
Bei Human Brain Mapping eingereicht (September 2016, Manuscript number: HBM-16-0973)

## **Danksagung**

Die Anfertigung und Fertigstellung meiner Doktorarbeit wäre ohne die Hilfe einer Reihe von Personen nicht möglich gewesen. Deswegen möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Unterstützern bedanken.

Zu allererst gilt mein Dank meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Agnes Flöel, die mir vertrauensvoll die Arbeit an dieser klinischen Studie ermöglicht, mir bei der Themenwahl beratend beiseite gestanden und die Arbeit einer kritischen Beurteilung unterzogen hat.

Mein herzlicher Dank geht auch an Frau Dr. rer. nat. Kristin Prehn, die mir stets und ausnahmslos eine großartige Betreuerin während der Studiendurchführung und geduldige Beraterin in statistischen sowie inhaltlichen Dingen bei der Anfertigung dieser Arbeit war.

Ebenso danken möchte ich Frau Dr. rer. nat. Veronica Witte für ihre Einführung in die klinische Studie und ihre Hilfe in der Vermittlung statistischer Grundlagen.

Ein ganz besonderer Dank gilt Theresa Köbe, die mir eine treue Weggefährtin in der Durchführung der Studie war und insbesondere als Fachfrau für MRT-Auswertungen einen wichtigen Teil zu der Entstehung dieser Arbeit beigetragen hat. Nicht zuletzt dank ihrer aufmunternden und motivierenden Art habe ich nie aufgegeben.

Auch den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe sei herzlich gedankt für ihre Unterstützung und die entspannte und freundliche Atmosphäre im Büro.

Doch würde eine klinische Studie ohne die Teilnahmeeinwilligung einer ausreichenden Anzahl an Probanden gar nicht erst zustande kommen. Somit gilt mein größter Dank den Patienten dieser Studie und ihrer geduldigen Mitarbeit und Kooperation.

Zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung und ihren Zuspruch sowie für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

## Anhang A

### Einwilligungserklärung



CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

Charité | Campus Mitte | 10098 Berlin

**Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Alte Nervenlinik  
Bonhoefferweg 3**

Direktor: Prof. Dr. med. M. Endres

Pathophysiologie cerebrovaskulärer Erkrankungen  
Prof. Dr. med. Agnes Flöel  
Tel. 030/450 - 560 284  
Fax. 030/450 - 560 932  
agnes.floel@charite.de  
www.charite.de/neurologie/

#### Einwilligungserklärung

Teilnahme an der Studie: „Verbesserung von Gedächtnisfunktionen bei Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen durch diätetische Maßnahmen und in Kombination mit Sport und kognitivem Training – „proof of principle“ und Mechanismen.“

Hiermit erkläre ich,

\_\_\_\_\_  
Vorname, Name

\_\_\_\_\_  
Adresse

\_\_\_\_\_  
Geburtsdatum

\_\_\_\_\_  
Code-Nr (wird von Studienmitarbeitern ausgefüllt)

dass ich durch Herrn/Frau Dr. \_\_\_\_\_

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin

mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Studienarzt/Studienärztin zu klären.

Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Teilnehmerinformation (Version November 2010) verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten.

Ich erkläre darüber hinaus, dass ich alle Angaben zur Krankengeschichte wahrheitsgemäß gemacht habe.

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN  
Gliedkörperschaft der Freien Universität Berlin und der Humboldt-Universität zu Berlin  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin | Telefon +49 30 450-50 | www.charite.de

## Anhang B

### Flyer



**Sehr geehrte Patientin,  
Sehr geehrter Patient,**



Für eine 6-monatige Studie zum Einfluss von gesundem Essen und Sport auf die Gedächtnisleistung suchen wir interessierte Probanden.

**Wir suchen Frauen und Männer, die bereits an leichten Gedächtniseinschränkungen leiden, jedoch noch keine Demenz aufweisen.**

**Untersucht wird die Wirkung von gesundem Essen und Sport auf die Gehirnmleistung.**

**Werden Sie Proband einer der folgenden Studienteile:**

Im **1.** Studienteil erhalten Sie entweder Nahrungsergänzungsmittel (**Fischöl**-, **Resveratrolkapseln**) oder **Placebokapseln** (Scheinmedikamente).

In einem **2. Studienteil** wird das Nahrungsergänzungsmittel Fischöl (Omega-3-Fettsäuren) in Kombination mit **Sport** und **kognitivem Training** gesetzt, um eine Verbesserung der Gedächtnisleistung zu erzielen.

Die Intervention läuft insgesamt über **6 Monate**. **Davor und danach** werden neuropsychologische Tests, medizinische Untersuchungen sowie ein MRT vom Kopf durchgeführt.

**Leichte Einschränkungen im Gedächtnis können eine Vorstufe für Demenzen im höheren Alter sein.**

Die Demenz stellt eine der häufigsten Erkrankungen im höheren Alter dar. Kennzeichen einer Demenz können eine Verschlechterung der Gedächtnisleistungen, der Orientierung und der Entscheidungsfähigkeit sein. Die Einflussfaktoren sowie die zugrunde liegenden Mechanismen sind noch weitgehend unerforscht.



**Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass ein gesunder Lebensstil wie ausgewogenes Essen und regelmäßige Bewegung eine wichtige vorbeugende Rolle spielen.**

## Anhang C

### Telefonscreening

#### Einschlussbefähigung (Telefonscreening)

Name: Herr Frau \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_

Anschrift: \_\_\_\_\_

wie haben Sie von der Studie erfahren? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie schon Fischölkapseln ein? **ja**            nein

#### Voraussetzungen:

Wie alt sind Sie?            \_\_\_\_\_ Jahre (zwischen 50-80)            ja            **nein**

Haben Sie in letzter Zeit Gedächtnis-Verschlechterungen bei sich festgestellt (MCI)?            ja            **nein**

- haben Sie auch andere Beschwerden (Orientierung, Rechnen, Sprache, Bewegung)?            ja            nein

- können Sie sich im Alltag noch recht gut zurechtfinden?            ja            **nein**

- Wurden „leichte k. Einschr. (MCI)“ diagnostiziert, wenn ja wo?            ja            nein

- Wann? \_\_\_\_\_

(>2 Jahre: neuer Termin Gedächtnissprechstunde)

- Wurde bereits eine Demenz oder ein dementielles Syndrom bei Ihnen diagnostiziert?            **ja**            nein

Ist Deutsch Ihre Muttersprache?            ja            **nein**

Wie groß sind Sie?            \_\_\_\_\_ m

Wie viel wiegen Sie?            \_\_\_\_\_ kg

BMI=kg/m<sup>2</sup> (25-35)?            \_\_\_\_\_

Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)?            **ja**            nein

Leiden Sie an einer Stoffwechselkrankheit?            ja            nein

Welche? \_\_\_\_\_

(z. B. Schilddrüsenüber-/unterfunktion, M. Wilson, Vit. B12-/Folsäure-Mangel)

*Das Diätprogramm findet vorr. zwischen.. und ... statt. Könnten Sie sich vorstellen, Ihre Ernährung und/oder Sportgewohnheiten in dieser Zeit deutlich zu verändern/umzustellen?*            ja            **nein**

Planen Sie in dieser Zeit einen längeren Urlaub bzw. eine Operation?            **ja**            nein

Wenn ja, wann/wie lange? \_\_\_\_\_

## Anhang C. Telefonscreening

Wurde bei Ihnen momentan oder früher eine Essstörung diagnostiziert (z. B. Magersucht, Ess-/Brech-Sucht) oder hat sich Ihr Gewicht in den letzten 3 Monaten stark geändert (>3 kg)? **ja** nein

Nehmen Sie bereits an einer anderen Studie teil, bzw. planen Sie dies? Wenn ja, an welcher, worum geht es dort? **ja** nein

**Informationen über die Studie:** s. Studienzusammenfassung

### **Medizinische Fragen:**

*Haben Sie einen Herzschrittmacher oder eine Medikamentenpumpe?* **ja** nein

Schwere unbehandelte art. Hypertonie (behandelt: dauerhaft syst. RR> 140)? **ja** nein

*Schwere unbehandelte Herz- oder Gefäßerkrankung?  
Leiden Sie an Gelenkerkrankungen oder Rheuma?* **ja** nein  
(z. B. Vaskulitis, systemischer Lupus, Sarkoidose, M. Wegener)

Jemals Durchblutungsstörungen des Gehirns (Schlaganfall)? **ja** nein

Schwere unbehandelte Leber- oder Niereninsuffizienz? **ja** nein

Werden Sie wegen einer Einschränkung der Nierenfunktion behandelt? **ja** nein

Leiden Sie an Platzangst? **ja** nein

Gab es bei einer vorangegangenen Kontrastmittelgabe Probleme?  
CT oder MRT?  
(Kontrastmittel: Gadobutrol, Wirkstoff: Gadolinium) **ja** nein

Ist bei Ihnen eine Allergie bekannt? **ja** nein

*Schwere unbehandelte Atemwegserkrankung?* **ja** nein  
(z. B. Asthma, chronische Bronchitis, Lungenemphysem, COPD)

Neurologische Erkrankung?  
(z. B. Multiple Sklerose, M. Parkinson, Chorea Huntington, Epilepsie, Hirnhautentzündung) **ja** nein

Hatten Sie schon einmal eine Krebserkrankung?  
Wenn ja, welche/wann?  
Bei Frauen: Hatten Sie schon einmal Brustkrebs?

*Jemals Tumor im Kopf festgestellt worden?* **ja** nein

Jemals Kopfverletzung mit Bewusstseinsstörung oder nachgewiesener Hirnschädigung erlitten? **ja** nein

*Jemals Epilepsie/ epileptische Anfälle?* **ja** nein

Haben Sie häufiger Anfälle/ leidet jemand in Ihrer Familie an Epilepsie? **ja** nein

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente? Wenn ja: welche ?  
(**Aspirin/ASS/Marcumar (für CR/Placebo kein Ausschluss)?!**) **ja** nein

## Anhang C. Telefonscreening

---

---

---

---

---

---

---

Sind Sie zurzeit in psychiatr. Behandlung (Depression, Manie, Schizophrenie, etc.)? **ja**      nein

Sind in Ihrem Körper Metallteile (Künstliche Herzklappe, Cochlea-Implantat, Künstliche Linse, Stents (in Gefäßen), Shunt, Gefäßclips, Metallsplitter, Port, Permanent Make-Up/sonstiges Tattoos)? **ja**      nein

Haben Sie eine akute Erkrankung? \_\_\_\_\_ **ja**      nein

---

Besteht eine Drogen- / Medikamenten -/ Alkohol**abhängigkeit**? **ja**      nein

Trinken Sie **Alkohol**? Wenn ja, wie viele Gläser regelmäßig pro Tag? \_\_\_\_ **ja**      nein  
(mehr als ½ l Wein oder 1 l Bier) ? (*mehr als 50g = ja = mögl. Ausschluss*)

Rauchen Sie? Wenn ja, wie viele **Zigaretten** pro Tag ? \_\_\_\_\_ **ja**      nein  
(*mehr als 10 = ja = mögl. Ausschluss*)

Bei Frauen zwischen 50-55: sind Sie schon in der **Menopause**? **ja**      nein

(→ wenn nein: Sind sie zur Zeit schwanger, besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft?)

**Sonstige Anmerkungen/Fragen?:** **ja**      nein  
Name, Telefon-Info, E-Mail

**Danke!**