

Aus der Klinik für Nephrologie und Psychiatrie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss des Blutdrucks auf die hippocampale
Glutamatkonzentration und die mnestiche Funktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marian Joppke

aus Quedlinburg

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. T. H. Westhoff
2. Prof. Dr. med. M. Tepel
3. Priv.-Doz. Dr. med. H. Appel

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhalt

1. Abstract	5
2. Einleitung	11
2.1 Die Arterielle Hypertonie	12
2.1.1 Die isolierte systolische Hypertonie im Alter	15
2.1.2 Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Hypertonus	16
2.1.3 Hypertonie und Demenz	17
2.2 Kognitive Störungen	21
2.2.1 Geschichte der Demenz.....	21
2.2.2 Die Demenz – Das Demenzsyndrom	22
2.3 Demenzformen	25
2.3.1 Alzheimer-Demenz	25
2.3.2 Vaskuläre Demenz	26
2.3.3 Frontotemporale Demenz (FD)	28
2.3.4 Lewy-Körperchen-Demenz.....	28
2.3.5 Andere degenerative Demenzen	29
2.4 Demenz im Frühstadium.....	29
2.5 Die leichten kognitiven Störungen (mild cognitive impairment - MCI)	30
2.6 Demenz - Kognitive Dysfunktion und Demenz	31
2.7 Synaptische Aktivität und Übertragung.....	32
2.8 Neurotransmitter	33
2.8.1 Glutaminsäure/Glutamat	34
2.8.2 N-Acetyl-Aspartat	35
2.9 Das Limbische System	35
2.9.1 Bedeutung und Funktion des Hippocampus	36
2.9.2 Der präfrontale Cortex (PFC).....	37

2.9.3 Der anteriore cinguläre Cortex (ACC).....	39
2.10 Die Magnetresonanztomographie (MRS).....	41
2.11 Die Arterielle Steifigkeit und Endothelfunktion.....	43
2.12 Der Augmentationsindex (AI)	44
2.13 Fragestellung.....	46
3. Material und Methoden	47
3.1 Protokoll	47
3.2 Studienpopulation	47
3.3 Messung von Glutamat und N-Acetyl-Aspartat in Hippocampus und ACC mittels MR-Spektroskopie	49
3.4 Die mnestiche Funktion mittels neuropsychologischer Testverfahren (der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT) und der Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT))...	51
3.4.1 Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT).....	51
3.5 Blutdruckmessung und Bestimmung der arteriellen Elastizität mit Hilfe des Augmentationsindex	52
3.6 Statistische Analysen	53
4. Ergebnisse	54
5. Diskussion	62
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis.....	68
8. Danksagung	77
9. Curriculum vitae.....	78
10. Eidesstattliche Erklärung.....	79

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen nach WHO – Bewertung ¹	15
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studienpopulation	48
Tabelle 3:	Ergebnisse - Charakterisierung der Studienpopulation bezüglich Alter, systolischem, diastolischem und mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP), Augmentationsindex adaptiert an eine Herzfrequenz von 75/min (AI ₇₅). MR-Spektroskopie Ergebnisse inklusive der Glutamat- und N-Acetyl-Aspartat (NAA-)Konzentration im Hippocampus (HIP) und im anterioren cingulären Kortex (ACC). Die mnestiche Funktion wird durch den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest und den (AVLT) und den Rivermead Behavioral Memory Test präsentiert.	54
Tabelle 4:	Ergebnisse - Pearson-Korrelation (adjustiert für Alter) zwischen arteriellem Mitteldruck und den Konzentrationen von Glutamat und N-Acetyl-Aspartat in Hippocampus und anteriorem cingulären Kortex. Nach Korrektur mit Bonferroni ($0.05/4=0.0125$) blieb die Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und dem arteriellen Mitteldruck signifikant.	56
Tabelle 5:	Erkenntnisgewinn durch diese Studie	66
Abbildung 1:	Blutdruck und Endorganschäden am Gehirn. (nach ²)	19
Abbildung 2:	Einfluss einer antihypertensiven medikamentösen Therapie mittels Nitrendipin auf die Demenz ³	20
Abbildung 3:	Das Limbische System ⁴	36
Abbildung 4:	Schematische Lokalisation des präfrontalen Kortex ⁵	39
Abbildung 5:	Schematische Gliederung des Gehirns, Medianschnitt ⁶	41
Abbildung 6: a)	Position der Voxel in MRS-Bildern des anterioren cingulären Kortex	50
Abbildung 6: b)	Position der Voxel in MRS-Bildern des Hippocampus	50

- Abbildung 7:** Assoziation von mittlerem arteriellen Blutdruck und der Glutamatkonzentration im Hippocampus. Pearson-Korrelationsanalyse (adjustiert für Alter) zeigt eine signifikant negative Korrelation 57
- Abbildung 8: a)** Assoziation von mittlerem arteriellen Blutdruck und mnestischer Funktion bestimmt mit Hilfe (A) des Lern-Merkfähigkeitstest 58
- Abbildung 8: b)** Assoziation von mittlerem arteriellen Blutdruck und mnestischer Funktion bestimmt mit Hilfe (B) des Rivermead Behavioral Memory Tests 59

Abkürzungslexikon

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
AI	Augmentationsindex
APO E4	Apolipoprotein E4
APP	Amyloid-Präkursor-Proteins
AVLT	Verbaler Lern-und Merkfähigkeitstest
BA	Brodman-Areal
BGS	Bundesgesundheitsurvey
BMI	Body Mass Index
CA	Cornu Ammonis
CBD	Kortikobasale Degeneration
CI	Cardiac Index (deutsch: Herzindex)
C1	Compliance der großen arteriellen Gefäße
C2	Compliance der kleinen arteriellen Gefäße
DALYs	Disability-Adjusted Life Years
DBP	Diastolischer Blutdruck
DLB	Dementia with Lewy bodies oder Lewy-Körperchen-Demenz
DLPFC	Dorso-lateraler präfrontaler Cortex
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FD	Frontotemporale Demenz
FID	Free induction dect

FMPFC	Fronto-medialer präfrontaler Cortex
GABA	γ -Aminobuttersäure
GBDS	Global Burden of Disease Study
GDS	Geriatric Depression Scale
HIP	Hippocampus
ICD	International Classification of Diseases
LD	Lerndurchgang
LKB	Leichte kognitive Beeinträchtigung
LTD	Long-term depression
LTP	Long-term potentiation (Langzeitpotenzierung)
MAP	Arterieller Mitteldruck
MCI	Mild cognitive impairment
MCI	Mild cognitive impairment (Milde kognitive Beeinträchtigung)
MDEFT	Modified driven equilibrium Fourier transform
MMSE	Mini Mental State Examination
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NAA	N-Acetyl-Aspartat
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex

PRESS	Point Resolved spectroscopy
PSP	Progressive supranukleäre Blickparese
PTB	Physikalisch technische Bundesanstalt
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
RBMT	Rivermead Behavioral Memory Test
REM	Rapid Eye Movement
RR	Blutdruck
SBP	Systolischer Blutdruck
SPECT	Single-photon emission computed tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
STD	Short-term depression
SVR	Systemic vascular resistance (deutsch: Systemsicher Gefäßwiderstand)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
VLPFC	Ventro-lateraler präfrontaler Cortex
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Abstract

Hintergrund: Die arterielle Hypertonie ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung, die im Allgemeinen mit einer fortgeschrittenen Arteriosklerose einhergeht. Viele unter Bluthochdruck leidende Patienten präsentieren jedoch kognitive Beeinträchtigungen, bevor eine zerebrovaskuläre Insuffizienz besteht. Aus diesem Grund prüft diese Studie den direkten Einfluss des Blutdruckes auf den Neurotransmitterstatus des Hippocampus, einer vulnerablen zerebralen Struktur mit großer Bedeutung für die Gedächtniskonsolidierung. Methoden: Die absolute Glutamatkonzentration und die N-Acetyl-Aspartat-Konzentration als alternative Marker für die neuronale Integrität wurden im Hippocampus und im anterioren cingulären Kortex (ACC) mit Hilfe einer 3-Tesla-Magnetresonanzspektroskopie (1 H-MRS) bei 16 Probanden ohne vorbekannte kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen untersucht. Die Gedächtnisfunktion wurde mit Hilfe des verbalen Lern – und Merkfähigkeitstests (AVLT) und des Rivermead Behavioral Memory Testes (RBMT) untersucht. Die mechanischen Eigenschaften der Gefäße wurden mit Hilfe des Augmentationsindex (AI) untersucht. Ergebnisse: Der arterielle Mitteldruck zeigte nach Adjustierung für das Alter eine signifikante negative Korrelation mit der absoluten Glutamatkonzentration des Hippocampus ($R = -0.655$, $p = 0.011$). Diese Korrelation blieb auch nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen signifikant. Eine Assoziation mit der Glutamatkonzentration im ACC lag nicht vor ($p > 0.05$). Für die N-Acetyl-Aspartat-Konzentration gab es weder in der Hippocampusregion noch im ACC eine signifikante Korrelation (jeweils $p > 0.05$). Der Augmentationsindex (AI), als Maß für arterielle Steifigkeit, zeigte keine signifikante Assoziation mit der hippocampalen Glutamatkonzentration. Darüber hinaus stellte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen arteriellem Mitteldruck und sowohl den verbalen Lern – und Merkfähigkeitstest – Scores ($r = -0.558$, $p = 0.025$), als auch den RBMT – Scores ($r = -0.555$, $p = 0.026$) heraus. Schlussfolgerung: In der vorliegenden Studie zeigt sich eine inverse Assoziation zwischen Blutdruck und Glutamatkonzentration im Hippocampus. Das Glutamat ist essentiell für das Langzeitgedächtnis, das neurobiologische Korrelat für Gedächtnisformationen in der Hippocampusregion. Die kognitive Beeinträchtigung bei Hypertonie ist somit möglicherweise nicht nur durch strukturelle arteriosklerotische Wandveränderungen, sondern auch durch funktionelle Änderungen des Neurotransmitterstatus bedingt.

2. Einleitung

Die vaskuläre Demenz ist die zweithäufigste Demenzform nach dem Morbus Alzheimer und nimmt etwa einen prozentualen Anteil von zehn bis 20 % aller Demenzgruppen ein.^{7, 8} Kognitive Defizite, die ursächlich mit einer vaskulären Grunderkrankung in Verbindung stehen, allerdings nicht die Kriterien einer Demenz erfüllen, werden als „milde kognitive Beeinträchtigung“ oder „mild cognitive impairment“ (MCI) bezeichnet. Bezüglich der traditionellen Definition einer vaskulären Demenz sollten zwei pathologische Entitäten unterschieden werden. Zum einen die Erkrankung der großen Gefäße, Makroangiopathie und zum anderen die der kleinen Gefäße, Mikroangiopathie, mit subkortikaler Lakunenbildung und chronischer subkortikaler Ischämie.⁹ Unser derzeitiges physiologisches Verständnis beider Erscheinungsformen basiert auf dem Konzept der irreversiblen arteriosklerotischen Wandveränderungen, die zu einer stetig progredienten Degeneration von neuronalem Gewebe führen. Viele hypertensive Patienten weisen jedoch wesentlich früher Zeichen einer kognitiven Beeinträchtigung auf, bevor überhaupt zerebrale Läsionen festgestellt werden können. Außerdem zeigen verschiedene Studien, dass ein arterieller Bluthochdruck an der Entstehung anderer Formen einer Demenz, inklusive der Alzheimer Demenz, mitwirkt, ohne dabei in der Bildgebung als zerebrovaskuläre Erkrankung in Erscheinung zu treten.¹⁰ Dies wirft die Frage auf, ob nur strukturell irreversible arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen mit einer Bluthochdruck assoziierten milden kognitiven Beeinträchtigung in Verbindung stehen oder, ob zusätzliche Bluthochdruck abhängige funktionelle Veränderungen, zum Beispiel der Neurotransmitterstatus, zu diesem Phänomen beitragen. Der arterielle Hypertonus ist assoziiert mit einem steigenden Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung. Verschiedene Studien, wie die Framingham-Studie, EVA und PROGRESS zeigen eine Assoziation zwischen Hypertonus im mittleren Alter und einer kognitiven Dysfunktion auf. Der Bluthochdruck erhöht das Risiko an einer Demenz, egal welcher Unterform, einschließlich der Demenz vom Alzheimer Typ, zu erkranken.^{11 12, 13 14 15} In der HOPE-Studie erzielte die Behandlung des Bluthochdruckes eine Reduktion der kognitiven Beeinträchtigung jeweils um 41 % und 50 %.^{16 3} Der am deutlichsten Evidenz basierte Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und kognitiver Dysfunktion ist die Entstehung einer vaskulären Demenz.¹⁷

Die vorliegende Studie prüft den Einfluss des Blutdruckes und der arteriellen Funktion auf den Neurotransmitterstatus in einer essentiellen und vulnerablen zerebralen Struktur für die

mnestische Funktion – dem Hippocampus bei normotensiven Probanden ohne das Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Anamnese. Zusätzlich wurde die Gedächtnisfunktion mit Hilfe des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstestes sowie des Rivermead Behavioral Memory Testes, die beide die Hippocampus assoziierte Gedächtnisfunktion reflektieren, bestimmt. Es wurden die Glutamat- und die N-Acetyl-Aspartat-Konzentrationen des Hippocampus, sowie im ACC, als repräsentative corticale Referenz, überprüft. Glutamat ist der bedeutendste exzitatorische Neurotransmitter des Hippocampus und somit ein essentieller Grundbaustein für das Langzeitgedächtnis, das neurobiologische Korrelat der Gedächtnisfunktion des Hippocampus. NAA ist ein Marker für neuronale Integrität und Plastizität.^{18 19}

2.1 Die Arterielle Hypertonie

Die Arterielle Hypertonie ist eine der häufigsten Erkrankungen des Menschen mit weltweit ca. 1,5 Mrd. Betroffenen.²⁰ Sie wird als wichtigster Risikofaktor bezüglich vermeidbarer Todesfälle beschrieben.^{21 22} Laut des World Health Report von 2002 beläuft sich die Zahl der an direkten oder indirekten Folgen einer Hypertonie versterbenden Patienten auf 7,1 Millionen Menschen jährlich.²³ Epidemiologische Prävalenzuntersuchungen der Hypertonie ergaben eine starke Schwankungsbreite weltweit. In der Bundesrepublik Deutschland wird eine mittlere Prävalenz von 20-25 % beschrieben, ab dem 65. Lebensjahr sind über 50 % der Bevölkerung betroffen.²⁴ In Deutschland war sie im Jahre 2002 für rund 26 % aller Todesfälle verantwortlich. So starben beispielsweise in Deutschland im Jahr 2004 insgesamt 152 659 Personen an einer ischämischen Herzerkrankung und 68 498 Personen an einer zerebrovaskulären Erkrankung als direkte Folge der beschriebenen Hypertonie in der Krankenanamnese. Im Jahre 2010 waren es 162 185 Männer und Frauen, die einem ischämischen Herzleiden und 44 279, die einer zerebrovaskulären Grunderkrankung erlagen.²⁵ Definiert wird die arterielle Hypertonie in den Leitlinien der European Society of Hypertension als ein Syndrom von Risikofaktoren mit erhöhtem Blutdruck, progredienter vaskulärer und kardialer Dysfunktion und metabolischer Störungen.²⁶ Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird der Bluthochdruck wie folgt klassifiziert (Tabelle 1): Ab einem systolischen Wert von 140 mmHg bis 159 mmHg sowie diastolisch 90 mmHg bis 99 mmHg besteht das Stadium I einer arteriellen Hypertonie, das Stadium II beschreibt systolische Werte von 160 mmHg bis 179 mmHg und diastolische von 100 mmHg bis 109 mmHg. Das dritte Stadium meint alle systolischen Blutdruckwerte größer als 180 mmHg und die

diastolischen Werte höher als 110 mmHg. Wenn systolischer und diastolischer Blutdruck bei einem Patienten in unterschiedliche Klassen fallen, so wird er in die höhere Klasse eingestuft.²⁷ Die arterielle Hypertonie entspricht also einer chronischen Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Die Weltgesundheitsorganisation hat 1999 die oben beschriebene, bis heute gültige Klassifikation der arteriellen Hypertonie vorgestellt, die auch von den deutschen medizinischen Fachgesellschaften übernommen und angewendet wird. Der Bluthochdruck stellt einen der Hauptrisikofaktoren für Herzinfarkt und den wichtigsten Risikofaktor für den Schlaganfall dar.²⁸

²⁹ Als zentraler kardiovaskulärer Risikofaktor besitzt die arterielle Hypertonie einen gravierenden Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und ist von großer volkswirtschaftlicher Relevanz.³⁰ Etwa zwei Drittel der Schlaganfälle und die Hälfte der ischämischen Herzerkrankungen können einem systolischen Blutdruck >115 mmHg zugerechnet werden.²⁸ Die arterielle Hypertonie kann damit unabhängig ihrer Genese als wichtigster regulierbarer Risikofaktor für die Entstehungsfolge eines Schlaganfalles angesehen werden.³¹ Sie kann in schätzungsweise 26 % - 49 % der Gesamtzahl aller Schlaganfälle als auslösender Faktor verantwortlich gemacht werden.³² Die Neuerkrankungsrate post Schlaganfall wird laut unterschiedlicher Literaturhinweise in einem Bereich von sechs bis 33 % beschrieben.^{33 34}

Innerhalb der letzten Jahrzehnte vollzog sich ein Paradigmenwechsel im Konzept der Behandlung des Bluthochdrucks in der Medizin. Die Hypertonie wird heutzutage nicht mehr als Blutdruck oberhalb eines bestimmten Grenzwerts angesehen, sondern als ein kontinuierlich ansteigender Risikofaktor verstanden, da die Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und kardiovaskulären Erkrankungen log-linear ist.³⁵ Jeder Versuch einer Kategorisierung des Bluthochdrucks ist willkürlich, da es keine biologische Grundlage für eine Einteilung in rein gesunde oder rein kranke Bluthochdruckpatienten gibt. Dies spiegelt auch der Grenzwert der Behandlungsbedürftigkeit des Blutdrucks wider, der seit etwa Ende der 60er Jahre eine kontinuierlich sinkende Tendenz aufgewiesen hat. Klinische Studien zeigen den Vorteil einer intensivierten gegenüber einer konventionellen, an einem Grenzwert orientierten Blutdrucktherapie hinsichtlich des absoluten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. So können Patienten mit Blutdruckwerten unterhalb eines definierten Grenzwerts dennoch ein erhöhtes absolutes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen und somit von einer zusätzlichen strafferen Blutdruckeinstellung, im Sinne einer weiteren Senkung, profitieren.³⁶

Der arterielle Blutdruck, insbesondere der systolische, steigt mit zunehmendem Alter. Aus diesem Grunde nimmt mit höherem Alter auch die Inzidenz der arteriellen Hypertonie zu. Dabei stellt das 60. Lebensjahr eine Grenze dar, ab der etwa 60 % der weltweiten Bevölkerung erhöhte

Blutdruckwerte von mehr als 140/90 mm Hg zeigen. Die oft zitierte Framingham-Studie bestätigte, dass unabhängig vom Geschlecht Frauen und Männer, die im Alter über 65 Jahren einen innerhalb der Norm liegenden systolischen und diastolischen Blutdruck aufweisen, ein ca. 35 % -iges Risiko im Verlauf der vier folgenden Beobachtungsjahre eine Hypertonie zu entwickeln, besitzen. Im Gegensatz dazu wird das prozentuale Inzidenzrisiko bei der jüngeren Vergleichsgruppe der 35 bis 64 Jährigen mit ca. 16 % um die Hälfte geringer angegeben.³⁷ Geht man von einem optimal eingestellten Blutdruck von unter 115/75 mmHg aus, verdoppelt sich das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen mit jedem systolischen Blutdruckanstieg von 20 mmHg sowie des diastolischen bereits von zehn mmHg.³⁸ In der überwiegenden Mehrheit der Fälle handelt es sich um eine essentielle Hypertonie, die auch als primäre Hypertonie bezeichnet werden kann. Die Genese dieser Hypertonieform ist bis zum aktuellen Stand weitestgehend unbekannt, hier konnten auch die deutlichen Fortschritte der Molekularbiologie nicht die in sie gesetzten Hoffungen erfüllen. Die essentielle Hypertonie wird nach heutiger Lehrmeinung als multifaktorielles Krankheitsbild sowohl durch Umweltfaktoren als auch genetische Faktoren geprägt, verstanden. Es werden bestimmte Lebensstilfaktoren beschrieben, die das Entstehen einer essentiellen Hypertonie maßgeblich beeinflussen, wie z. B. Übergewicht, Bewegungsmangel, hoher Kochsalz- und Alkoholkonsum. Im Vergleich zu Normalgewichtigen besitzen übergewichtige Menschen ein erhöhtes Risiko, eine primäre Hypertonie zu entwickeln³⁹. Eine Gewichtsreduktion ist auch bei konstanter Salzkonsumierung mit einer Senkung des Blutdrucks assoziiert.³⁹ Der Genuss von Alkohol beeinflusst ebenso stark die Höhe des Blutdrucks, beispielsweise steigt der Blutdruck ab einer täglichen Einnahme von über 30 g Alkohol je zehn Gramm um zwei mmHg systolisch und einen mmHg diastolisch.⁴⁰ Bei der INTERSALT-Studie konnte aufgezeigt werden, dass eine stärkere Vergesellschaftung zwischen Alkoholkonsum und Blutdruck vorliegt, als bei der Beziehung zwischen der Einnahme von Speisesalz und der Hypertonie.⁴¹ Weitere Faktoren, die zu einer Beeinflussung des Blutdruckes führen sind die Kaliumaufnahme, körperliche Aktivität und das Ernährungsverhalten. Daneben postulieren epidemiologische Untersuchungen in großen Kohorten eine Vererbungswahrscheinlichkeit der genetischen Determinanten zwischen 30 und 50 %.⁴² Kann hingegen eine zugrunde liegende Erkrankung identifiziert werden, so bezeichnet man die Hypertonie als sekundär. Dies ist bei unter zehn Prozent aller Hochdruck-Patienten der Fall. Die häufigsten Ursachen einer sekundären Hypertonie sind Erkrankungen der Nieren, wie die renoparenchymatöse und renovaskuläre Hypertonie, des endokrinen Systems, wie beispielsweise das Conn-Syndrom, Phäochromozytom, das Cushing-Syndrom, die

Hyperthyreose, seltener sind monogenetische Hypertonieformen wie das Little-Syndrom oder das Syndrom des apparenten Mineralokortikoidexzesses. Häufiger beobachtet man die sekundäre Hypertonie beim Schlafapnoesyndrom, der Aortenisthmusstenose oder auch der schwangerschaftsassozierten Hypertonie.

Tabelle 1: Definition und Klassifikation von Blutdruckbereichen nach WHO – Bewertung

	Blutdruck systolisch (mmHg)	Blutdruck diastolisch (mmHg)
optimaler Blutdruck	< 120	< 80
normaler Blutdruck	120-129	80-84
hoch-normaler Blutdruck	130-139	85-89
milde Hypertonie (Schweregrad 1)	140-159	90-99
mittelschwere Hypertonie (Schweregrad 2)	160-179	100-109
schwere Hypertonie (Schweregrad 3)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

2.1.1 Die isolierte systolische Hypertonie im Alter

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es zu einem stetigen Ansteigen des Blutdrucks, in besonderem Maße des systolischen.⁴³ Auf Grund einer zunehmenden Erhöhung des peripheren Widerstandes steigt auch der diastolische Blutdruck bis etwa zur 50. bis 60. Lebensdekade an, erreicht in diesem Lebensalter ein Plateau und sinkt anschließend wieder.⁴⁴ Der diastolische Blutdruckabfall mit zunehmendem Alter ist durch die sich verringernde Elastizität der Aorta mit einer daraus resultierenden Reduktion der Windkesselfunktion zu verstehen. Folglich wird ein Anstieg der Blutdruckamplitude bzw. des Pulsdruckes beobachtet, welcher kardiovaskuläre

Ereignisse hochsignifikant voraussagt. So ist mit zunehmendem Alter nicht nur eine steigende Anzahl von Hypertoniepatienten, sondern auch explizit eine Erhöhung des Anteiles der Hypertoniker, die eine besondere Erhöhung des systolischen Blutdruckwertes zeigen, zu verzeichnen. Diese Art der allmählichen Blutdrucksteigerung wird auch isolierte systolische Hypertonie genannt. Epidemiologisch liegt bei den über 65-Jährigen die Krankheitshäufigkeit der Hypertonie in Deutschland über 50%.⁴⁵ Nahezu jeder Dritte, der an einer Hypertonie erkrankten Patienten, leidet somit an einer isolierten systolischen Hypertonie. Ein erhöhter Pulsdruck ab etwa 65 mmHg ist vor allem bei älteren Menschen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden. Dabei kann die Höhe des alleinigen systolischen oder diastolischen Blutdrucks vernachlässigt werden. Er ist ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor und wird als ein Zeichen fortgeschrittener morphologischer Arterienwandveränderungen gesehen. Der außerordentliche Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist damit zu erklären, dass sowohl ein hoher systolischer als auch ein zu niedriger diastolischer Blutdruckwert mit einer kardiovaskulären Risikosteigerung einhergeht. Ein Absinken des diastolischen Druckes führt zu einer verringerten Durchblutung der Koronararterien und somit zu einer Erhöhung der Inzidenz von koronaren Ereignissen.^{46, 47} Das Therapieregime bei Patienten mit einer isolierten systolischen Hypertonie gestaltet sich schwierig, da die strukturellen Gefäßwandveränderungen eine geringe medikamentöse Beeinflussung erlauben. Antihypertensiva, die zum größten Teil der Gruppe der Vasodilatoren angehören, besitzen lediglich eine marginale Ansprechrate auf Grund der fortgeschrittenen Arteriosklerose.⁴⁸ Oft erfolgt die Versorgung der Patienten mittels multipler antihypertensiver Medikamente, die nur eine unzureichende Blutdruckeinstellung erreichen.

2.1.2 Die volkswirtschaftliche Bedeutung des Hypertonus

Die Global Burden of Disease Study (GBDS) untersucht den Stellenwert häufiger Risikofaktoren bezogen auf die Mortalität und Morbidität der Bevölkerung. In Zusammenarbeit mit der WHO beschäftigt sich die GBDS seit Beginn der 90er Jahre mit den weltweiten Auswirkungen von Risikofaktoren auf die Bevölkerung.²⁰ Im Rahmen der GBDS konnte aufgezeigt werden, dass der Bluthochdruck jährlich für ca. 13 % der Todesfälle weltweit verantwortlich gemacht werden konnte, was in Absolutzahlen eine Todesfallrate von über sieben Mio. Menschen bedeutet.⁴⁹ Somit ist die Hypertonie der weltweit wichtigste Risikofaktor in Bezug auf vermeidbare

Todesfälle. In Deutschland beträgt der Anteil der Hypertonie an der Gesamtmortalität etwa 26%. Betrachtet man die Anzahl der verlorenen gesunden Lebensjahre in den entwickelten Ländern, so ist der Bluthochdruck nach dem Rauchen der Risikofaktor mit der größten Krankheitslast. Die Hypertonie kann in diesen Ländern für über 23 Mio. Disability-Adjusted Life Years (DALYs) pro Jahr verantwortlich gemacht werden.⁴⁹ Mit dem Konzept der DALYs soll die Bedeutung verschiedener Krankheiten auf die Gesellschaft gemessen werden. Sie sind ein Maß für die Sterblichkeit sowie die Beeinträchtigung des normalen Lebens, das durch eine Krankheit beeinflusst wird. Auch in Entwicklungsländern stellt der Bluthochdruck zunehmend ein umfassendes gesundheitliches Problem dar. Die Prävalenzrate entwickelt sich in diesen Ländern ähnlich wie in industrialisierten Staaten.^{50 51} Diese Erscheinung wird auch im starken Anstieg der Krankheitslast kardiovaskulärer Erkrankungen in Entwicklungsländern innerhalb der letzten Jahrzehnte deutlich. Die Zahlen belegen, dass bereits 1990 nahezu eine Verdopplung der Todesfälle und eine Verdreifachung der DALYs aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen in Entwicklungsländern im Vergleich zu entwickelten Ländern vorherrschte. Zur Entwicklung von Präventionsmaßnahmen ist es wichtig, die Häufigkeit der Hypertonie in der Bevölkerung zu kennen. Informationen zu Häufigkeit und Einflussfaktoren der Hypertonie in einer Bevölkerung können im Rahmen von repräsentativen Querschnittsstudien gewonnen werden. Derartige Erhebungen stellen ein wichtiges Instrument zur Beschreibung des aktuellen Zustandes der Bevölkerung sowie zeitlicher Trends dar. Zur besseren Operationalisierung der Hypertonie spricht man von pathologisch erhöhtem Blutdruck oder einer Hypertonie ab Werten von systolisch ≥ 140 mmHg und/oder diastolisch ≥ 90 mmHg. Aussagekräftige Daten zur Häufigkeit der Hypertonie in Deutschland liefert der Bundesgesundheitsurvey (BGS) 1998 des Robert-Koch-Instituts.^{25, 52}

2.1.3 Hypertonie und Demenz

Die Hypertonie wird als etablierter Risikofaktor bei Schlaganfallpatienten sowie auch bei der Entstehung einer Demenz vom Alzheimer Typ oder einer vaskulären Demenz angesehen.⁵³ Viele epidemiologische Längs- und Querschnitt-Untersuchungen bestätigten mittlerweile, dass ein Bluthochdruck die kognitive Leistungsfähigkeit beeinträchtigt und dies bereits bei „hochnormalem“ Blutdruck festgestellt werden kann.⁵⁴ Laut epidemiologischer Studien konnte das Vorliegen einer über Jahre bestehenden Hypertonie bei Patienten mit vaskulärer Demenz

nachgewiesen werden.^{55 56} Weiterhin konnte der Grad der kognitiven Leistungseinschränkung abhängig vom Alter, Dauer der Hypertonie sowie Höhe des Blutdruckes im Vergleich zu normotensiven Patienten gezeigt werden.¹⁷ Im mittleren Lebensalter erhöht sich das Risiko an einer Demenz, einschließlich der Demenz vom Alzheimer-Typ, zu erkranken, im Verlauf von zehn bis 20 Jahren auf das vier- bis fünffache.⁵⁷ Der Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und der Entstehung einer Demenz blieb lange Zeit umstritten, da für Patienten mit einer manifesten Demenz überwiegend niedrige Blutdruckwerte dokumentiert worden sind. Worauf dieses Phänomen des Blutdruckabfalles bei Demenzerkrankten zurück zuführen ist, beispielsweise im Zuge der Gehirnerkrankung oder mit dem veränderten Lebensrhythmus, und daraus folgender Gewichtsverlust oder anderen metabolischen Veränderungen, ist bisher noch nicht sicher geklärt. In einer Studie mit inzwischen 32-jähriger Beobachtungsdauer zeigten Patienten, die im Verlauf eine Demenz entwickelten, zunächst größere Anstiege des systolischen Blutdrucks und etwa sechs Jahre vor Manifestation der Demenz einen stärkeren Abfall des systolischen Blutdrucks. Beide Trends ließen sich durch eine antihypertensive Therapie modifizieren. Kilander et al. untersuchten in einer Kohortenstudie 70-jährige Patienten, deren Blutdruckwerte seit 20 Jahren dokumentiert wurden. Die Autoren fanden bei diesen Patienten eine Korrelation zwischen erhöhten Blutdruckwerten im Alter von 50 Jahren und einer Verschlechterung der kognitiven Werte im Alter von 70 Jahren.⁵⁸ Auch bei über 80-Jährigen Patienten konnten milde Störungen der Exekutivfunktionen durch eine subkortikale Beeinträchtigung die Progression in eine Demenz auslösen.⁵⁹ Dies weist auf die Bedeutung der Hypertonie als Ursache für frühe Einschränkungen kognitiver Leistungen hin, bereits lange vor der Manifestation einer Demenz. Eine arterielle Hypertonie kann also offensichtlich direkt durch vaskuläre Schädigungen zu einer kognitiven Funktionseinschränkung führen.⁶⁰ Maßnahmen gegen Bluthochdruck, die Gefäßerkrankungen im Gehirn verhindern, könnten die zur Zeit beste Vorsorge sein, um das Demenzrisiko zu senken.⁶¹ Durch die Senkung des Bluthochdruckes konnte eine bis zu 50-prozentige Minderung des Risikos bezüglich der Entwicklung einer Demenz dokumentiert werden (Abb. 2).^{3, 62}

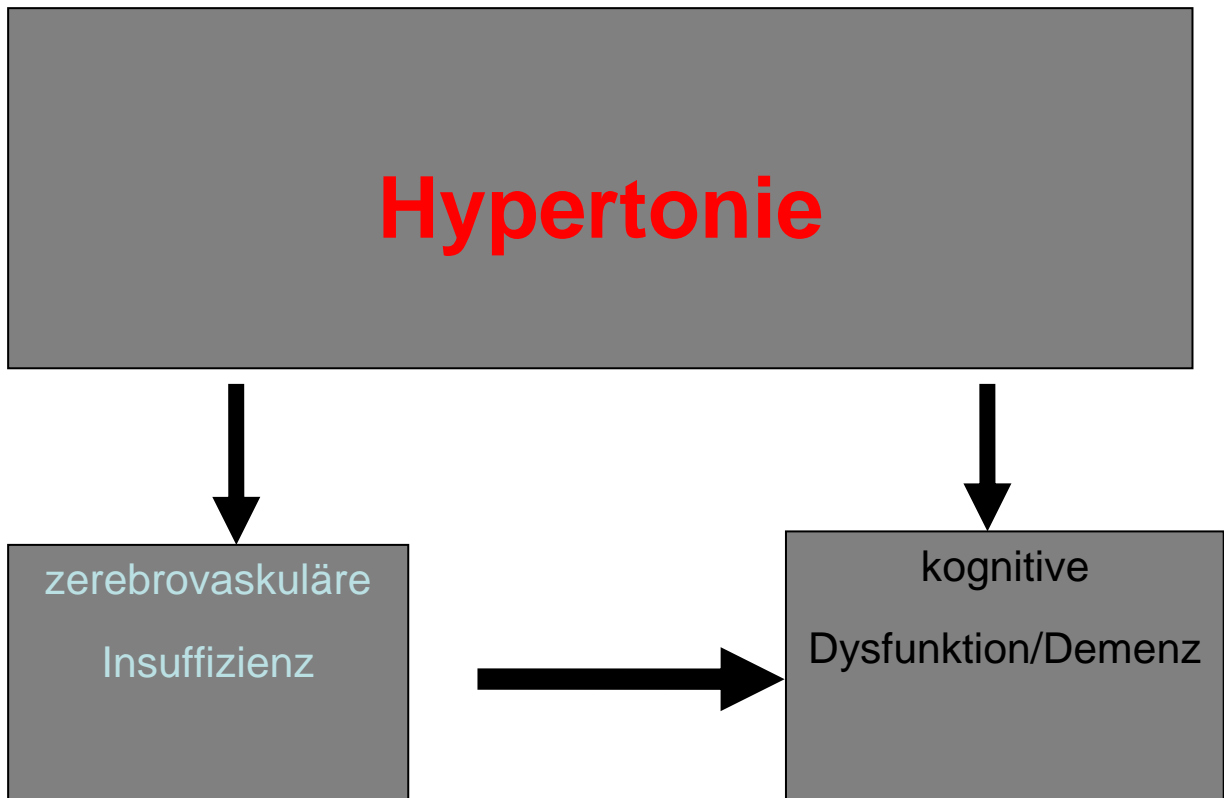


Abbildung 1: Blutdruck und Endorganschäden am Gehirn. (nach Schrader, J. et al [Cerebrovascular sequelae of hypertension]. Herz, 2003. 28(8): p. 707-16.)

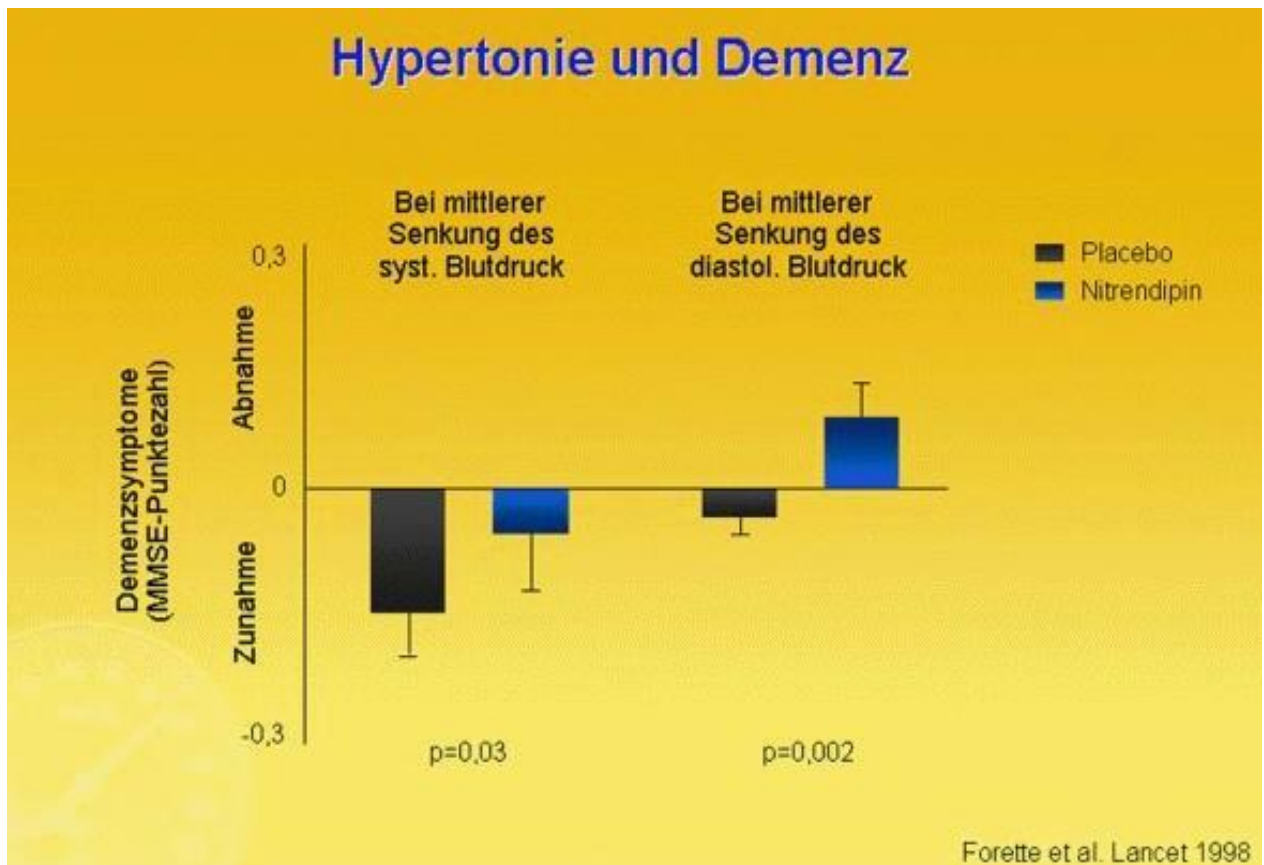


Abbildung 2: Einfluss einer antihypertensiven medikamentösen Therapie mittels Nitrendipin auf die Demenz (aus Forette, F. et al., (Syst-Eur) trial. Lancet, 1998)

2.2 Kognitive Störungen

2.2.1 Geschichte der Demenz

Bereits im 6. Jahrhundert vor Christus findet man bei dem griechischen Lyriker und Vorsokratiker Solon, der zu den Sieben Weisen von Griechenland gezählt wird, die erste bewusste Beschreibung und Wahrnehmung einer kognitiven Beeinträchtigung im Alter. Daraufhin beschäftigten sich andere bedeutende Persönlichkeiten wie beispielsweise der griechische Philosoph und Naturforscher Aristoteles, der Komödiendichter Terenz oder der griechische Arzt Hippokrates mit Beschreibungen eines Geistesverfalls. Die Bezeichnung Demenz ist abgeleitet vom lateinischen Wort *dementia* und bedeutet so viel wie 'Unvernunft'. "De" bedeutet "weg von" und "mens" wird übersetzt mit "Geist, Verstand". Der Begriff beschreibt also einen Zustand "fern vom Geist" oder, auf den Krankheitsverlauf bezogen, den Prozess des "sich von Geist und Verstand Entfernen". Auch im Römischen Reich wurde von den Symptomen der Demenz berichtet. Der römische Dichter und Satiriker Junius Juvenalis (60-140 n. Chr.) hat in seiner Schrift *Saturae* eindrucksvoll die Ansätze zur Beschreibung einer Demenz gegeben. Somit hat es den kognitiven Verlust im Alter bereits vor Jahrhunderten gegeben, allerdings sind in jenen früheren Zeiten wenige Menschen so alt wie heute geworden, so dass sie diesen Abbau nur in Ausnahmefällen erlebt haben dürften.⁶³ Das bedeutet nicht, dass jeder Mensch ab einem gewissen Alter unter einer Demenz leidet. Die Wiederentdeckung der Schriften Claudius Galenus Ende des 18. Jahrhunderts führte zu einem wiederauflebenden Interesse an, im Alter einsetzenden, Gedächtnisstörungen. Nicht zuletzt konnte auch, die sich rasch entwickelnde Neuroanatomie und die Lehre von der zerebralen Lokalisation bestimmter Leistungen wie Motorik, Sensibilität, Sprache und Gedächtnis, weitere Informationen der pathologischen und anatomischen Grundlagen zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes schaffen.⁶⁴ Mit Hilfe dieser neuen Erkenntnisse konnten neben der senilen Demenz, weitere Demenzformen wie z. B. der „arteriosklerotische Altersblödsinn“ nach Emil Kraepelin oder schließlich das Krankheitsbild der Alzheimer-Demenz, nach der Beschreibung von Alois Alzheimer im Jahr 1907, unterschieden werden.⁶⁵ Die Definitionen der senilen Demenz und anderer Demenzformen in der ICD (International Classification of Diseases) und der amerikanischen Variante DSM (Diagnostic und Statistical Manual of Mental Disorders) werden regelmäßig erneuert, zur Zeit liegt die vierte deutsche Auflage (DSM-IV, Stand 1994, mit Textversion von 2000) mit den aktuellen Kriterien des Demenzsyndroms vor. Die weitere Erforschung des Demenzsyndroms, insbesondere seiner Pathologie, sowie das wachsende

pharmakologische Wissen über die Wirkung von Substanzen auf das zentrale Nervensystem, begannen sich schließlich ab 1990 in ersten Therapieoptionen niederzuschlagen. Es wird seither untersucht, ob die positiven Effekte von Cholinergika, Calciumantagonisten und Neuroprotektiva auf den Verlauf verschiedener Demenzen, durch einen möglichst früh erfolgenden Einsatz, gesteigert werden können. Auf der Suche nach den frühesten Formen von Demenz stießen die Forscher auf eine Gruppe von älteren Menschen, die noch keine Demenz aufwiesen, jedoch bereits deutliche Beeinträchtigungen im Vergleich zu ihren Mitmenschen zeigten. Unter dem allgemeinen Begriff der leichten kognitiven Störungen wird diese Gruppe seither weiter erforscht.

2.2.2 Die Demenz – Das Demenzsyndrom

Die Demenz ist zwar eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters, spiegelt jedoch nicht den natürlichen Alterungsprozess wider. In der Bundesrepublik Deutschland leben zurzeit schätzungsweise über eine Million Demenzkranke, wovon rund 700.000 dem Alzheimer-Typ zugesprochen werden. Jahr für Jahr treten fast 300.000 Neuerkrankungen auf.⁶⁶ Etwa sechs bis acht Prozent der Bevölkerung der über 65-Jährigen leiden an Demenzen mittleren und schweren Grades.⁵⁷ Hinzu kommen wahrscheinlich weitere sechs bis acht Prozent an leichten bzw. unklaren Demenzfällen.⁶⁷ Die Inzidenzrate steigt mit der heutigen höheren Lebenserwartung weiter an. Unumstritten ist dabei die deutlich erhöhte Demenzprävalenz mit ansteigendem Lebensalter. So ist etwa ein Drittel der über 90-Jährigen von einer Demenz betroffen. Es kann von einem exponentiellen Anstieg der Prävalenz einer Demenz ab dem 60. Lebensalter bis zum 90. ausgegangen werden.⁶⁸ Ab einem Lebensalter von 90 Jahren kann diese Theorie nicht mehr angewendet werden, es wird vermutet, dass es zu einem flacheren Anstieg der Prävalenzkurve, möglicherweise bis zu einem Plateauniveau kommt.⁶⁹ Es handelt sich bei der Demenz nicht um eine einzelne, ätiologisch definierte Erkrankungseinheit, vielmehr um ein klinisches Syndrom, das bei zahlreichen unterschiedlichen Erkrankungen auftreten kann. Eine Demenz wird nach den Kriterien der ICD-10 wie folgt definiert: Die Symptome beginnen schleichend und schreiten langsam voran. Die Gedächtnisleistungen verschlechtern sich, vor allem beim Erlernen neuer Informationen. Die Beeinträchtigung betrifft sowohl verbale als auch nonverbale Informationen. Der in Bezug auf den Prozess der chronisch fortschreitenden Erkrankung des Gehirns sowie der Störung höherer kortikaler Funktionen verwendete Begriff der Kognition bedeutet im Allgemeinen, die von einem verhaltenssteuernden System ausgeführte

Informationsumgestaltung. Weitere kognitive Fähigkeiten, z.B. die Urteilsfähigkeit, das Gedächtnis, die Orientierung und das Auffassungsvermögen nehmen ab. Der Grad des Gedächtnisverlustes und die Abnahme weiterer kognitiver Fähigkeiten resultieren in der Beeinträchtigung der Alltagsbewältigung. Die Wahrnehmung der Umgebung muss ausreichend lange erhalten sein, das bedeutet, dass eine Bewusstseinsstrübung lange ausbleibt. Es kann sich als eine Verminderung der Affektkontrolle, des Antriebs oder des Sozialverhaltens manifestieren. Die kognitive Symptomatik sollte für eine klinisch sichere Diagnose der Demenz mindestens sechs Monate vorhanden sein. Eine primär progrediente Aphasie stellt ebenfalls einen möglichen Faktor dar. Ein Delir muss differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Ein alternatives Klassifikationssystem, DSM-IV ⁷⁰ deutsch: ⁷¹, geht auf das Vorhandensein weiterer kognitiver Beeinträchtigungen spezieller ein. Zur oben beschriebenen Gedächtnisminderung und der damit verbundenen Beeinflussung sozialer und beruflicher Funktionen mit einer, im Vergleich zu einem früher höheren Leistungsniveau, herabgesetzten Belastungsfähigkeit muss noch mindestens eine der folgenden kognitiven Störungen wie eine Aphasie, Apraxie, Agnosie oder eine Störung der Exekutivfunktionen, vorliegen. Mit Aphasie wird eine erworbene, zentrale Störung der Sprache bezeichnet, die Auswirkungen in allen sprachlichen Modalitäten – Produktion, Rezeption, Lesen und Schreiben – zeigt. Linguistisch sind Aphasien als Beeinträchtigungen in den verschiedenen Komponenten des Sprachsystems sowohl der Phonologie, Syntax und der Semantik zu beschreiben.⁷² Eine Apraxie liegt vor, wenn Patienten eine Störung oder eine Unfähigkeit zeigen, zweckgerichtete Bewegungen auszuführen, ohne dass eine Lähmung der Extremitäten vorliegt. Eine Agnosie bezeichnet wiederum eine teilweise oder vollkommene Unfähigkeit, sensorische Reize wahrzunehmen, z.B. eine Störung des Erkennens von Objekten, auch Objektagnosie genannt, oder Gesichtern, die als Prosopagnosie bezeichnet wird. Die rein visuellen Fähigkeiten bleiben hierbei unbeeinträchtigt. Die Exekutivfunktionen umfassen die kognitiven Prozesse des Planens und Handelns. Hierzu gehören die Informationsanalyse, der Planungsprozess bzw. das logische Denken, das Abrufen von Routinehandlungen und das Ausführen und die Kontrolle von Handlungen. Störungen dieser Prozesse werden auch als dysexekutives Syndrom bezeichnet. Im Wesentlichen werden hierunter Störungen des Planens, des Problemlösens, des Initiierens und der Unterdrückung von Handlungen sowie der Handlungskontrolle verstanden. Das Demenzsyndrom lässt sich je nach Symptomatik und Ätiologie in mehrere Untertypen gliedern, wobei die Demenz vom Alzheimer-Typ die bekannteste und auch die am meisten verbreitete Demenzform darstellt. Aus diesem Grunde werden terminologisch die Alzheimererkrankung und die Demenz fälschlicherweise oft

synonym gebraucht. Die Entstehung einer Demenz kann unterschiedlichen Ursprunges, sowohl degenerativ, vaskulär, als auch inflammatorisch sein, wobei diese Einflüsse separat auftreten, oder sich gegenseitig synergistisch verstärken können. Allen Ursachen gemeinsam ist die Beeinträchtigung der integrativen Leistungsfähigkeit des Gehirns.⁷³ Bei der Entwicklung einer dementiellen Erkrankung stellt sich der Verlauf oft schleichend und inhomogen, über Jahre bis Jahrzehnte, dar. So beschreibt die internationale Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) neben dem Kardinalkriterium einer Merkfähigkeitsstörung, Störungen der Orientierung, der Kognition, der planerischen Leistung, der sprachlichen Verarbeitung, des Verhaltens, des Affektes oder der Persönlichkeit. Unbekannt ist bisher das genaue Auftreten dieser Beeinträchtigungen im Erkrankungsverlauf, allerdings haben sie eine erhebliche Bedeutung für die Bewältigung des Alltags eines Patienten. Die möglichst frühzeitige Erkennung von Demenzen im Alter, ist ein noch nicht ausreichend gelöstes Problem. Für diese Frage spielen sogenannte leichte kognitive Beeinträchtigungen, die im englischen Sprachgebrauch unter „mild cognitive impairment“ (MCI) verstanden werden, als denkbare Vorstufe einer Demenz eine wichtige Rolle. Eine einheitliche Charakterisierung dieses Begriffs findet sich in der Literatur nicht, vielmehr existieren zahlreiche unterschiedliche Definitionen. Ähnlich stark variieren die Angaben zu Konversionsraten der an MCI leidenden Patienten, je nach Literaturangaben erkranken elf bis 33 % innerhalb von zwei Jahren an einer manifesten Demenz⁷⁴. Eine genauere Charakterisierung des zeitlichen Erkrankungsverlaufes der Patienten mit leichten kognitiven Störungen erscheint deshalb in Bezug auf eine mögliche Verbesserung der Diagnostik beginnender Demenzprozesse erfolgversprechend. Im Vergleich konvertieren nur circa ein bis zwei Prozent der kognitiv unauffälligen über 65-Jährigen jährlich in eine Demenz.⁷⁵ Unter der genannten leichten kognitiven Störung leiden je nach Definition sieben Prozent bis 38 Prozent der Bevölkerung der über 65-Jährigen.^{74, 76} Wie eine kürzlich veröffentlichte Studie der Mayo Clinic Study of Aging erneut bewies sind Männer häufiger als Frauen von einer MCI betroffen. Laut der erhobenen Daten von circa 1450 Probanden zwischen 70 und 89 Jahren entwickeln Männer bis zu 20 Prozent häufiger eine MCI als Frauen.⁷⁷ Hingegen sind zwei Drittel der Demenzpatienten Frauen, was sich in erster Linie darauf zurückführen lässt, dass weibliche Patienten ein höheres Lebensalter als Männer erreichen sowie ein im Vergleich erhöhtes Erkrankungsrisiko aufweisen.⁵⁷ Bestätigt ist, dass im Vergleich zu kognitiv unauffälligen Personen, Patienten mit leichten kognitiven Störungen eine Hochrisikogruppe für die Konvertierung in eine Demenz darstellen. Unter gleichaltrigen Männern und Frauen mit einer

nachgewiesenen MCI steigt die Wahrscheinlichkeit innerhalb der folgenden drei Jahre eine Demenz zu entwickeln um mehr als das 20-fache an.⁷⁸

2.3 Demenzformen

In Deutschland leben etwa 1,3 Millionen Demenzkranke, davon sind zwei Drittel über 80 Jahre alt. Weltweite epidemiologische Untersuchungen weisen auf 24,3 Millionen Menschen, die an einer Demenz erkrankt sind, hin, wobei die jährliche Inzidenzrate 4,6 Millionen Neuerkrankungen beträgt. Was einem neuen Demenzkranken alle sieben Sekunden entspräche.⁷⁹ Die derzeit sehr lückenhafte Versorgungssituation stellt ein bedeutendes volkswirtschaftliches und soziales Problem dar, das durch die alternde Bevölkerungsstruktur zusätzlich verstärkt wird. Im Jahre 2050 wird ein Anstieg auf etwa 2,6 Millionen Demenzkranke in Deutschland prognostiziert.⁸⁰ Globale Prognosen deuten auf eine Verdopplung der Erkrankungsrate alle 20 Jahre hin, so dass im Jahre 2040 weltweit etwa 81 Millionen betroffene Demenzkranke zu verzeichnen sein werden.⁷⁹ Demenzen sind degenerative Gehirnerkrankungen und führen im Durchschnitt innerhalb von sechs bis acht Jahren zum Tode. Nach ICD-10 wird die Demenz definiert als eine alltagsrelevante Abnahme von Gedächtnis und Denkvermögen, die seit mindestens sechs Monaten besteht. Die Patienten leiden oft zusätzlich unter nicht-kognitiven Störungen wie Verlust der emotionalen Kontrolle, Agitiertheit oder Persönlichkeitsveränderungen. Psychiatrische Begleiterkrankungen, beispielsweise wie Wahn, Angst, Depression oder aggressives Verhalten treten vor allem im fortgeschrittenen Stadium auf und stellen besonders für die Angehörigen ein großes Problem dar. Nur subjektiv bestehende oder nicht zu alltagsrelevanten Einschränkungen führende kognitive Defizite bezeichnet man als "leichte kognitive Störung", welche eine Vorstufe darstellt und nicht zur Definition einer Demenz gezählt wird. Aus dieser prädisponierenden Vorstufe entwickeln etwa zwölf bis 20 % der Betroffenen pro Jahr eine Alzheimer-Demenz.^{81 82}

2.3.1 Alzheimer-Demenz

Die nach dem deutschen Psychiater und Neuropathologen Alois Alzheimer benannte Demenz vom Alzheimer-Typ stellt die häufigste Demenzform in Deutschland mit einer geschätzten Zahl von ca. einer Millionen Betroffenen, auf europäischer Ebene etwa acht Millionen sowie weltweit

mehr als 24 Millionen Erkrankten, dar. Der Anteil an der Gesamtheit aller Demenzen wird mit 40 bis 60 % aller Fälle angegeben. Zwei pathophysiologische Veränderungen des Gehirns sind kennzeichnend für das Vorliegen der Alzheimer-Demenz: So bilden sich im Kortex vermehrt extrazelluläre Ablagerungen in β -Faltblatt-Struktur, sogenannte Amyloid-Plaques. Deren Hauptbestandteil sind A β -Peptide, die bei der enzymatischen Spaltung des Amyloid-Präkursor-Proteins (APP) entstehen. Wenn diese Peptide aggregieren und sich zwischen den Nervenzellen ablagern, entsteht eine chronische Neuroinflammation.⁸³ Die zweite pathophysiologische Veränderung bei der Alzheimer-Demenz ist das Auftreten von Neurofibrillenbündeln, die auch als *tangles* bezeichnet werden, in den Nervenzellen. Diese beinhalten unter anderem das Tau-Protein, welches der Stabilisierung in den Mikrotubuli dient.⁸³ Allerdings liegt bei der Alzheimer-Demenz das Tau-Protein in einer erhöhten Konzentration in der hyperphosphorylierten Form vor. Durch die erhöhte Phosphorylierung wird die Bindungsfähigkeit des Tau-Proteins an die Mikrotubuli herabgesetzt, folglich kommt es zur Funktionseinschränkung sowohl des Zytoskeletts als auch des axonalen Transportes. Diese histologisch nachweisbaren pathognomonischen Charakteristika können allerdings erst post mortem die endgültige Diagnose einer Alzheimer-Demenz erbringen.⁸⁴ Wie bei allen Demenzformen besteht in der klinischen Routine die Diagnosesicherung in Form sekundärer, weniger eindeutiger Marker, wie der umfangreichen neuropsychologischen Anamnese und Testung, der modernen bildgebenden Verfahren mittels Magnetresonanztomographie, 18-F-FDG-PET und der Liquordiagnostik. Die fortschreitenden Veränderungen führen zur Dysfunktion und zum Verlust kortikaler Synapsen, Neurone schrumpfen und sterben schließlich ganz ab. Die Degeneration beginnt beim hippocampalen System und mündet im mittleren und späten Stadium in eine generalisierte peripher betonte Hirnatrophie. Die Alzheimer-Demenz zeigt typischerweise einen chronisch-progredienten Verlauf mit zunehmenden kognitiven Einbußen und Verlust der Selbständigkeit. Von der Diagnosestellung bis zum Tod vergehen meist fünf bis acht Jahre, häufigste Todesursache der im Endstadium bettlägerigen Patienten sind Pneumonien.⁸⁵

2.3.2 Vaskuläre Demenz

Als vaskuläre Demenz werden alle dementiellen Syndrome, die auf Erkrankungen der Hirngefäße basieren, bezeichnet. Sie ist mit 20 bis 40 %, der weltweit etwa 25 Millionen betroffenen Demenzkranken, die zweithäufigste Demenzform.^{86 87 34} Oft liegen kardiovaskuläre

Begleiterkrankungen wie eine Hypertonie, eine koronare Herzerkrankung, ein Diabetes mellitus oder eine Hyperlipidämie vor. Die kognitiven Störungen beginnen meist plötzlich, fluktuieren im Verlauf und verschlechtern sich schrittweise. Ursächlich sind Infarkte im Versorgungsgebiet großer hirnzuführender Arterien oder im Rahmen einer Mikroangiopathie. In der Praxis sind vor allem drei Formen der vaskulären Demenz relevant. Zum Ersten, die nach mehreren territorialen Insulten auftretende Multiinfarktdemenz, welche vor allem durch kardiale Emboliequellen oder hochgradige Karotisstenosen verursacht wird. Zum Zweiten, Demenzen nach einmaligem Schlaganfall, wobei entweder ein großer Insult oder ein kleinerer Insult in sensiblen Arealen vorliegen kann. Und drittens eine Demenz bei subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie. Hierbei handelt es sich um eine zerebrale Mikroangiopathie mit diffuser Schädigung und Lakunenbildung im Marklager und in tieferen Kernen. Zusätzlich ist zu erwähnen, dass ca. 30 % der Patienten, die einen Schlaganfall erlitten, drei Monate nach dem Ereignis eine Demenz entwickelten.⁸⁸ Außerdem erhöht sich das Risiko an einer vaskulären Demenz zu erkranken, um das Neunfache.⁸⁹ Bei der Diagnosestellung spielen bildgebende Verfahren wie die kraniale Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie eine wichtige Rolle. Zur klinischen Unterscheidung zwischen Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz kann die Hachinski-Ischämie-Skala herangezogen werden, wobei die Abgrenzung nicht immer eindeutig ist.⁹⁰ In ca. zehn bis 15 % der Fälle, aller an einer Demenz erkrankten Patienten, findet sich eine gemischte Demenz mit sowohl vaskulären bildgebenden Veränderungen als auch der, für den Morbus Alzheimer, typische neurodegenerative Aspekt. Da die vaskuläre Demenz häufig auch Patienten mit höherem Alter betrifft, findet man eine gehäufte Komorbidität vaskulärer und neurodegenerativer Prozesse, die klinisch keine genaue Abgrenzung erlauben. Eine eindeutige Diagnosebeurteilung lässt sich erst post mortem stellen. Mehrere Studien deuteten auf eine besondere Bedeutung vaskulärer Begleitursachen bei der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz.^{91 92 93} Zur vaskulären Demenz werden folgende Subtypen gerechnet. Die Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie bzw. der status lacunaris, was auch als subkortikale Demenz bezeichnet wird. Die durch multiple kortikale Infarkte hervorgerufene, sogenannte kortikale Demenz, die Demenz durch strategische Infarkte, beispielsweise durch bilaterale Thalamusinfarkte. Die Demenz durch Arteriopathien, zu denen Vaskulitiden zählen, oder als Folge zerebraler Hämorrhagien, z.B. infolge multipler Angiome oder kongophiler Angiopathie. In sehr seltenen Fällen, z. B. einer schweren Herzinsuffizienz kann es auch zu der Hypoperfusionsdemenz kommen, die ebenfalls den vaskulären Demenzen untersteht. Laut

epidemiologischer Untersuchungen erkranken männliche Patienten ab dem 65. Lebensjahr etwa doppelt so häufig wie weibliche desselben Alters an einer vaskulären Demenz.⁹⁴

2.3.3 Frontotemporale Demenz (FD)

Die auch als Pick-Krankheit bezeichnete frontotemporale Demenz ist die dritthäufigste Demenzart nach der AD und der vaskulären Demenz. Sie ist gekennzeichnet durch einen Untergang oder Verlust von Nervenzellen, die sich besonders im Frontal- und Temporallappen befinden.^{95 96} Bei der FD ist die Beeinträchtigung der Merkfähigkeits- und Gedächtnisleistungen sekundär zu betrachten, im Vordergrund steht eine stetig fortschreitende Veränderung und Beeinträchtigung der Persönlichkeit und des sozialen Verhaltens.⁹⁷ Dabei stützen folgende klinische Merkmale die Diagnosestellung einer FD. Ein schleichender Beginn mit allmählicher Verschlechterung, früh im Verlauf auftretende Verrohung des Sozialverhaltens, Persönlichkeitsveränderung, Verflachung des Affektes sowie frühzeitiger Verlust einer Krankheitseinsicht.⁹⁸ Der Krankheitsbeginn liegt zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr und somit deutlich früher als bei den anderen Demenzerkrankungen. Es tritt ein progredienter Verlust von Nervenzellen des frontalen und temporalen Kortex sowie der Inselrinde auf, der durch Perfusions-SPECT oder Glucose-PET-Untersuchungen nachgewiesen werden kann. In der kraniellen Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zeigen sich oft schon im frühen Stadium frontopolar oder temporal gelegene Atrophien mit Erweiterung des vorderen Mittellinienspaltes.⁹⁹

2.3.4 Lewy-Körperchen-Demenz

Die Lewy-Körperchen-Demenz wird mit etwa 15 % - 20 % der Fälle aller Demenzformen angegeben.¹⁰⁰ Charakteristische Symptome sind ein fluktuierender Verlauf, optische Halluzinationen und Parkinsonismus.¹⁰¹ Die Patienten weisen außerdem häufig eine Neuroleptika-Überempfindlichkeit auf. Andere diagnostisch bedeutsame Hinweise können plötzlich auftretende Episoden von Somnolenz, orthostatische Hypotonie oder eine REM-Schlafstörung darstellen.¹⁰² Lewy-Körperchen sind eosinophile Einschlüsse im neuronalen Zytoplasma, die hauptsächlich aus dem präsynaptischen Protein α -Synuclein bestehen. Bei der Parkinsonschen Erkrankung findet man diese Aggregate in den Basalganglien, während sie bei

der Lewy-Body-Demenz auch in den kortikalen Neuronen nachweisbar sind. Zur Behandlung der Parkinson-Symptomatik bei Lewy-Body-Demenz zeigt L-DOPA kaum Wirksamkeit, Dopamin-Agonisten sollten aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate generell nicht angewendet werden.¹⁰³ Dagegen ist der Einsatz von Acetylcholinesterase-Hemmern (AChE-I) wie beispielsweise Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin Erfolg versprechend.¹⁰⁴

2.3.5 Andere degenerative Demenzen

Seltenere Ursachen für neurodegenerative Demenzen sind die Trinukleotiderkrankung Chorea Huntington und atypische Parkinson-Syndrome wie die Kortikobasale Degeneration, die Multisystematrophie oder Progressive supranukleäre Blickparese.

2.4 Demenz im Frühstadium

Angesichts einer immer älter werdenden Bevölkerung sind wir mit dem Problem einer zunehmenden Zahl an Patienten mit Demenzerkrankungen konfrontiert. In der Frühdiagnostik einer Demenz spielen neben klinischen, neuropsychologischen und laborchemischen Untersuchungen nichtinvasive Bildgebungsverfahren wie die MRT eine bedeutende Rolle. Wichtig ist dabei die Frühdiagnostik einer Demenz bereits im Vorstadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI), da dieses Krankheitsbild mit einem deutlich erhöhten Demenzrisiko einhergeht und durch eine frühzeitige Therapie der Krankheitsverlauf abgemildert oder deutlich verzögert werden kann. Neben morphologischen Veränderungen helfen verschiedene funktionelle Magnetresonanz-Verfahren bei der Frühdiagnostik einer Demenz. Darüber hinaus ist es von großer Bedeutung, diejenigen MCI-Patienten zu detektieren, die in besonderem Maße von einer Demenz bedroht sind. Bei der Differenzierung von Konvertern zu Nonkonvertern deuten erste Studien darauf hin, dass v. a. die voxelbasierte Morphometrie, die MR-Spektroskopie und die Diffusionstensorbildgebung wichtige Zusatzinformationen liefern könnten.

2.5 Die leichten kognitiven Störungen (mild cognitive impairment - MCI)

Das Ziel Menschen in eine Art Risikogruppenklassifizierung bezüglich der Demenz einzuteilen bestand schon seit Beginn des 20. Jahrhunderts. Der Begriff MCI beschreibt ein sehr heterogenes Störungsbild, was seine Entstehung durch die Vielzahl der Beschreibungen und Begrifflichkeiten verdeutlicht. Das besondere Problem bestand vor allem darin, dass nur wenige insbesondere ältere Menschen überhaupt keine kognitiven Beeinträchtigungen aufwiesen. In der Erforschungsgeschichte der leichten kognitiven Störungen stellte es sich schwierig dar, zwischen geringen kognitiven Beeinträchtigungen mit dem normalen Alterungsprozess einerseits und den sowohl physischen, psychischen als auch psychiatrischen Erkrankungen, die andererseits mit Gedächtnisstörungen einhergehen, eine Unterteilung zu finden. Bereits im Jahre 1949 postulierten Behringer und Mallison den Begriff des „vorzeitigen Versagenszustandes im Alter“, der für Patienten zwischen dem 40. bis 69. Lebensjahr beschrieben wurde. Sie ordneten darunter Patienten mit nur geringen Störungen des Intellekts und des Gedächtnisvermögens, einer neuroradiologisch detektierbaren Hirnatrophie sowie Persönlichkeitsveränderungen im Hinblick auf den Affekt, die Grundstimmung, das psychomotorische Tempo und den gesamtseelischen Antrieb, ohne dass eine bestimmte Diagnose gestellt werden konnte. In der Folgezeit beschäftigten sich viele Wissenschaftler mit diesem Phänomen, doch erst in den 80er Jahren wurden die nächsten Schritte zu einer definierbaren über das Altersmaß hinausgehende Gedächtniseinschränkung getan. So beschrieben Reisberg et al. 1982 die „mild cognitive decline“, den leichten kognitiven Verfall und führten als Beurteilungsskala die Geriatric Depression Scale (GDS) ein. Die „mild cognitive decline“ sollte das erste Stadium darstellen, in dem Gedächtnisstörungen durch eine ausführliche fachmännische Anamnese und Befragung festgestellt werden können. Drei Jahre später, im Jahre 1985 wurde der Begriff „mild cognitive impairment“ (MCI) zum ersten Mal von Weissman et al. verwendet, um Patienten zu beschreiben, die in einer neuropsychologischen Screeninguntersuchung für Demenzen, der sogenannten Mini Mental State Examination (MMSE), einen Punktescore zwischen 18 und 23 von maximal 30 Punkten erreichten. Zaudig bemühte sich in den Jahren 1990 bis 1992 um das deutschsprachige Korrelat der „Leichten Kognitiven Beeinträchtigung“ (LKB). Dieses fußte auf der Grundlage des SIDAM (Strukturiertes Interview für die Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt-Demenz und Demenzen anderer Ätiologien nach DSM-III-R und ICD-10), das zunächst zur besseren Erfassung der Demenz nach DSM-III-R und ICD-10 entwickelt worden war. Dabei handelte es sich um eine rein deskriptive Definition der

eingeschlossenen Kriterien. All diese Konzepte konnten sowohl Kliniker als auch Forscher nicht vollends überzeugen, um sie in eine tägliche Routine zu integrieren. Dementsprechend waren auch die Kriterien entweder zu beschränkend oder aber diagnostisch unbrauchbar. Andere nützliche Konzepte waren nicht beschränkt auf ältere Menschen oder basierten auf bestimmten Annahmen zur Genese und Einordnung, die nicht von allen Forschern unterstützt werden konnten. Der Begriff der „mild cognitive impairment“ wurde 1995 von Petersen et al. erneut aufgegriffen und beruhte nun auf subjektiven Beschwerden des Gedächtnisses, einem Defizit in verschiedenen kognitiven Tests, ohne vorzuschreiben, welche Tests genau durchgeführt werden sollten sowie unauffälligen anderen kognitiven Bereichen speziell bei älteren Menschen.¹⁰⁵ Obwohl auch dieses Konzept nicht alle Wünsche erfüllte, wurde es in weiten Bereichen akzeptiert und bildet heute einen Kernpunkt der Erforschung der leichten kognitiven Störungen. Im derzeitigen Forschungskontext wird diese Bezeichnung am häufigsten genutzt und ist auch in vielen Studien erforscht worden. Die Abgrenzung einer MCI muss sowohl in Richtung der noch dem Alter entsprechenden kognitiven Leistung, als auch zu Formen der Demenz geschehen.¹⁰⁶ Zurzeit existieren ungefähr 25 Termini, die diese Störung bezeichnen, wobei sich in Deutschland zunächst der Begriff der leichten kognitiven Beeinträchtigung (LKB) durchgesetzt hat.¹⁰⁶ Diese Form beschreibt eine kognitive Beeinträchtigung im Alter, wobei die psychosozialen Kompetenzen der Personen nicht beeinträchtigt sind, aber subjektiv über ein Nachlassen der Leistungen geklagt wird.¹⁰⁷ In den vergangenen Jahren hat sich der Begriff MCI als Bezeichnung für eine Gruppe von Personen durchgesetzt, bei denen Gedächtnisbeeinträchtigungen bestehen, aber die Kriterien einer Demenz noch nicht erfüllt sind. Definiert wurde das Vorhandensein einer MCI bisher nach Petersen et al. mit folgenden Kriterien, subjektives Klagen über Gedächtnisbeeinträchtigungen, objektiver Nachweis von Gedächtnisbeeinträchtigungen, generelle kognitive Funktionen intakt, keine Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens.¹⁰⁵ Unter einer MCI leiden je nach Definition etwa sieben bis 38 % der Bevölkerung der über 65-Jährigen.⁷⁶ Es wird geschätzt, dass etwa 25 % der Patienten mit leichten kognitiven Störungen im Verlauf an einer Demenz erkranken.¹⁰⁸

2.6 Demenz - Kognitive Dysfunktion und Demenz

Mehrere Beobachtungsstudien zeigen, dass ein erhöhter Blutdruck mit einer Einschränkung kognitiver Funktionen assoziiert ist und dass bei Menschen mit einer Hypertonie in der Vorgeschichte Demenzsyndrome häufiger vorkommen als bei Menschen mit normalem

Blutdruck, was vordergründig die Folge einer fortgeschrittenen zerebralen Arteriosklerose ist.¹¹⁻
¹⁵ Lakunäre Infarkte und Läsionen in der weißen Substanz sind bekannte Folgeerscheinungen der hypertoniebedingten Mikroangiopathie im ZNS.⁹ Diese Veränderungen werden mit der Verschlechterung kognitiver Funktionen bei hypertensiven Patienten in Zusammenhang gebracht. Während der Zusammenhang zwischen Blutdrucksenkung und Schlaganfallrisikoreduktion als eindeutig belegt gilt, ist der Einfluss einer Blutdrucksenkung auf die Entwicklung von Läsionen der weißen Substanz, von kognitiven Funktionsstörungen und auf die Progression der Demenz weniger gut dokumentiert. Viele Patienten mit einem Hypertonus leiden, lange bevor zerebrovaskuläre Erkrankungen in Erscheinung treten, an kognitiven Einschränkungen. Die folgende Studie beschäftigt sich mit den direkten Auswirkungen des Blutdruckes auf den Neurotransmitterstatus der Hippocampusregion. Im Hippocampus fließen Informationen verschiedener sensorischer Systeme zusammen, die verarbeitet und von dort zum Kortex zurückgesandt werden. Damit ist er eminent wichtig für die Gedächtniskonsolidierung, also für die Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis. Der Hippocampus wird als Struktur gesehen, die Erinnerungen generiert, während die Gedächtnisinhalte an verschiedenen anderen Stellen in der Großhirnrinde gespeichert werden. Es wurde nachgewiesen, dass sich im erwachsenen Gehirn im Hippocampus neue Verbindungen zwischen bestehenden Nervenzellen bilden (synaptische Plastizität) und dass diese Neubildung mit dem Erwerb neuer Gedächtnisinhalte zusammenhängt. Die synaptische Plastizität ist ein Begriff der die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung beschreibt. Die synaptische Plastizität ist ein wichtiger Forschungsgegenstand der Neurowissenschaften. Es gilt inzwischen als gesichert, dass die synaptische Plastizität die Voraussetzung für Lernen und Gedächtnis ist.¹⁰⁹

2.7 Synaptische Aktivität und Übertragung

Nahezu alle Lern- oder Gedächtnisprozesse spiegeln Änderungen in den Signalübertragungswegen zwischen Nervenzellen, die über Synapsen miteinander in Verbindung stehen, wider. Es wird angenommen, dass die synaptische Plastizität die zelluläre Basis der Gedächtnisformation sowie der Kognition bildet.¹⁰⁹ Synapsen können ruhen oder aktiv sein. An einer aktiven Synapse ist das präsynaptische Endknöpfchen erregt, das heißt dort treten Aktionspotentiale auf. Es kommt zur Freisetzung von Transmittern in den synaptischen Spalt und ihre Bindung an Rezeptoren der postsynaptischen Membran.¹¹⁰ Wird dadurch im

postsynaptischen Neuron eine Antwort hervorgerufen, hat eine synaptische Übertragung stattgefunden. Die Antwort muss nicht notwendigerweise in einem Aktionspotential bestehen sondern ist häufig unterschwellig. Hierbei bedeutet aktivitätsabhängig, dass die Änderungen der Synapsen betrachtet werden, die deren Aktivität als Ursache haben. Die Übertragungsstärke meint, dass ein einzelnes Aktionspotential am präsynaptischen Endknöpfchen im postsynaptischen Neuron eine unterschiedlich starke Änderung des Membranpotentials bewirken kann. Je größer diese Änderung ist, desto stärker ist deren Übertragung und umgekehrt. Je nach Dauer der synaptischen Veränderungen nach einer bestimmten Form der synaptischen Aktivierung unterscheidet man zwischen kurzzeitiger und langandauernder Plastizität (short-term plasticity und long-term plasticity). Short-term plasticity beschreibt die Änderung der Übertragungsstärke und kann einige Millisekunden bis höchstens einige Minuten andauern. Bei der Long-term plasticity ändert sich die Stärke der Übertragung für viele Minuten bis einige Stunden möglicherweise auch lebenslang. Ein bereits gut erforschtes Beispiel der synaptischen Plastizität ist die Langzeitpotenzierung (long-term potentiation LTP) im Hippocampus. Es beschreibt ein Phänomen, das man an Synapsen von Nervenzellen beobachten kann und das durch eine lang andauernde (long term plasticity) Verstärkung der synaptischen Übertragung entsteht. In aktuellen Studien wird die LTP als der bedeutendste Faktor bei der neuronalen Vermittlung von Lernen und Gedächtnisverarbeitung behandelt.¹¹¹

2.8 Neurotransmitter

Neurotransmitter sind biochemische Stoffe, welche elektrische Reize von einer Nervenzelle zu einer anderen Nervenzelle oder Zelle weitergeben, verstärken oder modulieren. Neurotransmitter sind heterogene biochemische Stoffe, welche die Information von einer Nervenzelle zur anderen über die Kontaktstelle der Nervenzellen, der Synapse, weitergeben. In die Synapse einlaufende elektrische Impulse, auch Aktionspotentiale genannt, veranlassen die Ausschüttung der chemischen Botenstoffe aus ihren Speicherorten, den synaptischen Vesikeln. Das geschieht durch einen exozytotischen Mechanismus. Durch die Fusion der Vesikelmembran mit der präsynaptischen Membran gelangen die Transmittermoleküle in den synaptischen Spalt, durch den sie zu den Rezeptoren des nachgeschalteten postsynaptischen Neurons diffundieren. Die Neurotransmitter werden nach ihrer Ausschüttung auf verschiedene Weise deaktiviert und/oder abgebaut. Die Neurotransmitter können nach Stoffklassen in verschiedene Arten eingeteilt werden. Die wichtigsten Neurotransmitter sind biogene Amine wie Acetylcholin, die

Katecholamine Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin, Serotonin, Dimethyltryptamin und Histamin, wobei sich hier die biochemische Struktur von anderen biogenen Aminen unterscheidet. Weitere Neurotransmitter sind Neuropeptide wie beispielsweise Endorphine und Enkephaline, die Substanz P, Somatostatin, Insulin und Glucagon. Aminosäuren stellen eine weitere Klasse von Neurotransmittern dar, bei denen man inhibitorische Aminosäuretransmitter wie γ -Aminobuttersäure-GABA-4-Aminobuttersäure, Glycin, β -Alanin, Taurin und exzitatorische, wie die in dieser Studie besonders betrachtete Glutaminsäure, Asparaginsäure, Cystein oder Homocystein unterscheidet. Eine letzte Gruppe präsentiert lösliche Gase wie das Stickoxid oder Kohlenstoffmonoxid. Der wichtigste erregende Transmitter im zentralen Nervensystem (ZNS) ist Glutamat. Die wichtigsten hemmenden Transmitter im ZNS sind Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und Glycin. Andere bekannte Transmitter sind Noradrenalin oder Acetylcholin, Dopamin und Serotonin. Häufig wird die Wirkung der Neurotransmitter noch durch weitere Stoffe moduliert, dann spricht von den sogenannten Neuromodulatoren.

2.8.1 Glutaminsäure/Glutamat

Glutaminsäure, abgekürzt Glu oder E, zählt zu den nicht essentiellen α -Aminosäuren und kann in Form von zwei Spiegelbildisomeren (Enantiomere) vorliegen. In Biologie und Medizin wird die Glutaminsäure meist Glutamat genannt, da die Verbindung im Körper dissoziiert vorliegt. Glutamat ist einer der wichtigsten erregenden Neurotransmitter im zentralen Nervensystem (ZNS). Ein großer Anteil des von Neuronen freigesetzten Glutamats wird von Gliazellen aufgenommen und durch Übertragung von Ammoniak in Glutamin überführt.¹¹² Im menschlichen Körper kommt, wie bei allen Aminosäuren, nur das L-Isomer des Glutamates vor. Neben der Rolle als Neurotransmitters, ist Glutamat auch ein wichtiger Baustein der Proteine und dient als Ausgangsstoff für die Synthese verschiedener Aminosäuren und biogener Amine. Im ZNS wird L-Glutaminsäure durch das Enzym L-Glutaminsäuredecarboxylase zu γ -Aminobuttersäure (GABA), einem inhibitorischen Neurotransmitter, decarboxyliert. L-Glutaminsäure ist die einzige Aminosäure, die im Gehirn oxidiert, transaminiert, aminiert und decarboxyliert wird und auf diese Weise als Akzeptormolekül an der Ammoniakentgiftung des Gehirns unter Bildung von Glutamin maßgeblich beteiligt. Abgesehen davon spielt sie eine wesentliche Rolle im Zellstoffwechsel, da sie über den Citratzyklus in Verbindung zum Kohlenhydratstoffwechsel steht. L-Glutaminsäure bindet das bei Protein- und Aminosäureabbau freiwerdende Zellgift Ammoniak unter Bildung von Glutamin durch die Reaktion von α -

Ketoglutarat und Glutaminsäure. Es wird synaptisch freigesetzt und bindet an spezifische Glutamat-Rezeptoren.¹¹³

2.8.2 N-Acetyl-Aspartat

N-Acetyl-Aspartat (NAA), ist ein Derivat von Asparaginsäure mit einer Formel $C_6H_9NO_5$ und einem Molekulargewicht von 175,139. NAA ist das am zweithäufigsten im Gehirn vorkommende Molekül nach der bereits oben beschriebenen Aminosäure Glutamat. Es ist eine in Neuronen vorkommene Säure, die aus der Aminosäure Asparaginsäure und Acetyl-Coenzym A synthetisiert wird. Die verschiedenen Funktionen durch NAA werden noch genauer untersucht, aber die primären Funktionen sind unter anderem folgende. Ein neuronaler Osmolyt, der Einfluß auf den zerebralen Flüssigkeitshaushalt hat. Es ist eine Acetatquelle für die Lipid- und Myelin-Synthese in Oligodendrozyten, den Gliazellen, welche die neuronalen Axone myelinisieren. NAA dient als ein Vorläufer für die Synthese des wichtigen neuronalen Dipeptids N-Acetyl-Aspartyl-Glutamat. Es ist beteiligt an der Energiebereitstellung aus der Aminosäure Glutamat in den neuronalen Mitochondrien. Im Gehirn wirkt NAA somit als einer der wichtigsten neuronalen Marker. Es zeigt das deutlichste Signal in der Magnetresonanz-Spektroskopie im menschlichen Gehirn. Die gemessenen Werte geben über zahlreiche neuropathologische Zustände von einer allgemeinen Schädigung zerebralen Gewebes über den Schlaganfall, die Epilepsie bis hin zur Alzheimer-Krankheit Auskunft.¹¹⁴ Diese Tatsache macht NAA zu einem zuverlässigen diagnostischen Marker bei der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Hirnschädigungen. NAA kann zusätzlich auch als ein Marker für Kreativität angesehen werden.

2.9 Das Limbische System

Das limbische System [limbus (lat.), Saum] besteht größtenteils aus allokortikalen (paleo und archikortikale) Strukturen. Dabei wurden ursprünglich die Gehirnteile beschrieben, die sich wie ein Saum um den Balken, die Basalganglien und das Zwischenhirn herumlagern und einen Übergangsbereich zwischen Neokortex und Hirnstamm darstellten. Heute erfasst der Begriff des limbischen Systems nicht nur die anatomisch topographische Beziehung zu einander stehenden Gehirnteilen, als vielmehr das funktionelle Zusammenspiel in Verbindung stehender zentralnervöser Regionen, wie des Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis mit Regio

entorhinales, Corpus amygdaloideum, Corpus mamillare und dem Hippocampus. Diese Strukturen vereint der starke Einfluß auf emotionale und vegetative Parameter, wie Motivation, Antrieb, Lernvermögen und Gedächtnis.¹¹⁰

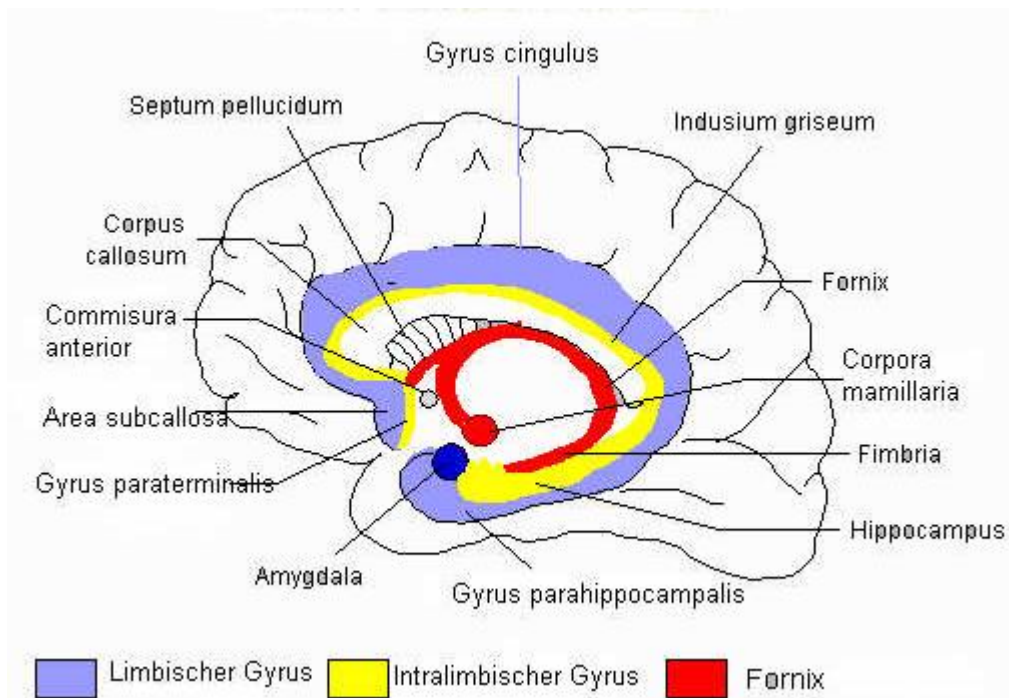


Abbildung 3: Das Limbische System

2.9.1 Bedeutung und Funktion des Hippocampus

Der Hippocampus ist nicht nur Bestandteil des medialen temporalen Kortex, sondern auch, Hauptbestandteil des Archikortex, der mit seinem dreischichtigen histologischen Aufbau dem sechsschichtigen Neokortex gegenüber steht.¹¹⁵ Durch zahlreiche Afferenzen und Efferenzen ist der Hippocampus mit vielen anderen Hirnregionen, wie durch Afferenzen mit dem Thalamus und Gyrus cinguli, dem entorhinalen Kortex, wodurch Impulse aus Riechhirn, Amygdala und Neokortex hierher gelangen und der Hippocampus mit somatischen, visuellen, auditorischen, olfaktorischen und motorischen Informationen gespeist wird.^{110, 116} Der Hippocampus projiziert

über seine Efferenzen, die hauptsächlich über den Fornix verlaufen zum Septum pellucidum, zur Amygdala, dem Hypothalamus sowie den Corpora mamillaria und dem posterioren Cingulum. Aufgrund dieser mannigfaltigen Verbindungen hat der Hippocampus eine herausragende Bedeutung für die Gedächtnisbildung, das bewusste deklarative Gedächtnis, welches nach Squire aus einer episodischen und einer semantischen Komponente besteht.¹¹⁷ So spielt er eine wichtige Rolle bei der Überführung von bewussten Gedächtnisinhalten, wie von im Laufe des Lebens erworbenen Informationen, Ereignissen, Fakten oder autobiographischem Wissen, aus dem Kurz- ins Langzeitgedächtnis, und ist auch maßgeblich für den Zugriff bzw. die Assoziation von Erinnerungen zuständig. Der Hippocampus speichert nicht selbst langfristige Gedächtnisinhalte, das übernehmen funktions- und modalitätsspezifisch andere visuelle, auditorische Kortextbereiche oder im Falle der sprachlichen Erinnerungen die Sprachzentren. Eine der Hauptaufgaben des Hippocampus besteht vor allem in der Akquisition und Speicherung von episodischem Gedächtnis, bevor Gedächtnisinhalte in neokortikalen Netzwerken des Langzeitgedächtnisses abgespeichert werden.¹¹⁰ Bei Atrophie des Hippocampus können einerseits, neue Inhalte nur defizitär im deklarativen bzw. episodischen Gedächtnis generiert werden, andererseits aber auch der Abruf von deklarativen Gedächtnisinhalten gestört sein. Zudem besitzt der Hippocampus, als Teil des limbischen Systems eine wichtige Funktion bei der Entstehung und Kontrolle von Aggression, Affektverhalten, Bewusstsein, Orientierung und Motivation.

2.9.2 Der präfrontale Cortex (PFC)

Der präfrontale Cortex ist ein Teil des Frontallappens der Großhirnrinde, was auch als Cortex bezeichnet werden kann. Mit Hilfe dieses Begriffes werden neokortikale Anteile des Frontallappens zusammengefasst, die rostral der prämotorischen Rinde bis hin zum Frontalpol gelegen sind. Er befindet sich somit an der Stirnseite des Gehirns und ist eng mit den sensorischen Assoziationsgebieten des Cortex, mit subcorticalen Modulen des limbischen Systems und mit den Basalganglien verbunden.⁴ Der präfrontale Cortex empfängt die verarbeiteten sensorischen Signale aus nahezu allen anderen Großhirnrindenarealen, aus der medialen Kerngruppe des Thalamus sowie aus dopaminergen Hirnstammzentren der Formatio reticularis und verarbeitet sie mit Gedächtnismaterial aus dem limbischen System, generiert die Verarbeitung emotionaler Bewertungen und initiiert auf dieser Basis Handlungen.⁴ Der PFC erhält demzufolge kortikale Afferenzen aus visuellen, olfaktorischen, somatischen, auditorischen

sowie gustatorischen Quellen und wird als höchstes übergeordnetes Kontrollzentrum einer bewussten situationsangepaßten Handlungssteuerung angesehen und reguliert zugleich emotionale Verarbeitungsprozesse. Eine große Anzahl kognitiver Funktionen werden daneben auch über den präfrontalen Cortex gesteuert, wie beispielsweise allgemeine Gedächtnisleistungen, oder die Fähigkeit mentale Handlungspläne zu erstellen.¹¹⁸ Weitere Beispiele sind abstraktes und strategisches Denken, das Verarbeiten von Rückmeldungen aus der Umwelt sowie die Fähigkeit sich in die Lage von anderen Menschen zu versetzen.¹¹⁹ Den präfrontalen Cortex kann man in einen orbitofrontalen, medialen und lateralen Anteil gliedern. Der laterale präfrontale Cortex wird in dorsolaterale und ventrolaterale Bereiche unterteilt. Präfrontale Läsionen können zum Zerfall des Kurzzeitgedächtnisses, der Langzeitplanung, zu Perseveration und Inflexibilität im Verhalten führen. Die Funktionen einzelner Anteile des präfrontalen Cortex sind aktuell noch Gegenstand der klinischen Forschung. Anatomisch topografisch unterscheidet man den VLPFC - ventro-lateraler präfrontaler Cortex, das Brodmann-Areal (BA) 45 und laterale Anteile von BA 47/12, den DLPFC - dorso-lateraler präfrontaler Cortex, BA 9/46, einen frontopolaren oder anterioren präfrontalen Bereich, einen orbitofrontalen Bereich, ein frontales Augenfeld (BA 8), das sprachmotorische Broca-Areal (BA 44) sowie den FMPFC - fronto-medialen präfrontalen Cortex, insbesondere den anterioren cingulären Cortex (ACC).¹¹⁰

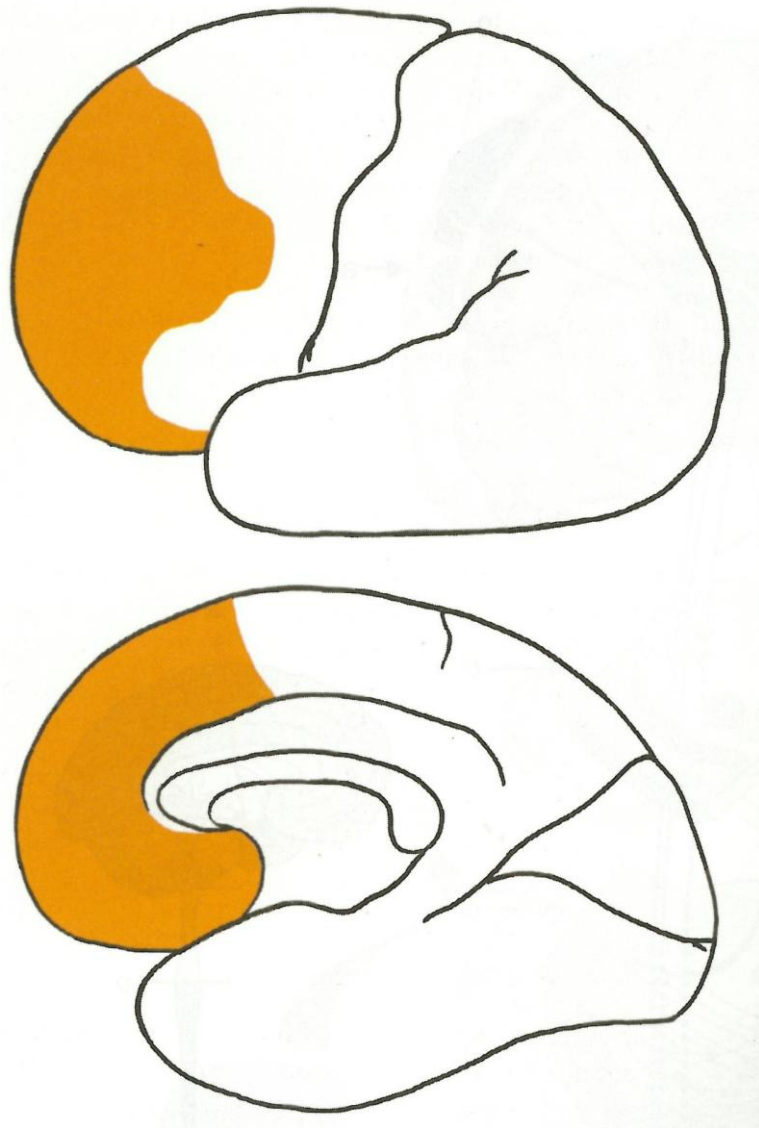


Abbildung 4: Schematische Lokalisation des präfrontalen Kortex - laterale Ansicht (oberes Bild), mediale Ansicht (unteres Bild)

2.9.3 Der anteriore cinguläre Cortex (ACC)

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) als Teil des Präfrontalcortex steuert zahlreiche höhere Hirnfunktionen, wie zum Beispiel die Entscheidungsfindung, komplexe Lernvorgänge, das Sozialverhalten, u.v.m. Auch die Steuerung zielgerichteter Verhaltensweisen, die zum Erreichen bestimmter Ziele führt, erfolgt unter Beteiligung des Präfrontalcortex einschließlich des ACC.

Der ACC lässt sich in zwei funktionell getrennte Regionen einteilen: zum Einen den rostralen „affektiven“ ACC, der an der Schmerzwahrnehmung und Affektregulation beteiligt ist und zum Anderen der caudale „kognitive“ ACC, der mit Hilfe des „error checking systems“ in Konfliktsituationen entscheidet.¹²⁰⁻¹²² Welche Lernvorgänge bzw. Entscheidungsprozesse der ACC detailliert verarbeitet und welche neurochemischen Signale im ACC bestimmte kognitive Leistungen steuern, ist noch weitgehend unentdeckt.¹¹⁰ Ergebnisse neuerer Studien zur Regulation und Organisation des ACC werden in Neuroimaging-Studien unterschieden. Auf der einen Seite wird der ACC als maßgeblicher Bestandteil im Netzwerk kognitiver Funktionen beschrieben, auf der anderen Seite haben einige Studien die Beteiligung des ACC an vorübergehenden Stimmungsschwankungen, dem Auftreten von Depressionen und Angstzuständen, sowie der Schmerzwahrnehmung herausgestellt. Wie ist diese Unterteilung zu bewerten? Eine bedeutende Verbesserung war, den ACC in Subgebiete zu unterteilen, wie oben bereits beschrieben, die für affektive und kognitive Prozesse getrennt verantwortlich sind. Einige gegenwärtige Studien können die Rolle des ACC als autonome Regulationseinheit nicht ganz bestätigen. Unklar ist, warum der anteriore cinguläre Cortex in Ruhe metabolisch sehr aktiv ist. Hingegen ist gesichert, dass der ACC als Verbindungsstruktur für die Verarbeitung von kognitiven und affektiven Prozessen fungiert.¹²³

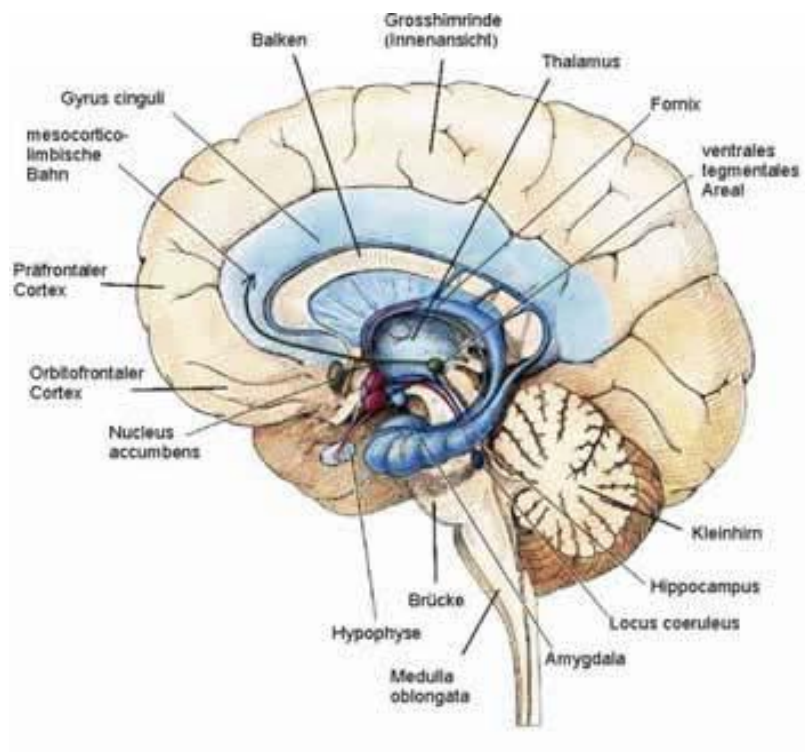


Abbildung 5: Schematische Gliederung des Gehirns, Medianschnitt

2.10 Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS)

Bei der MRS trifft man auf die gleichen physikalischen Grundlagen wie bei der Magnetresonanztomographie. Beide Verfahren unterscheidet jedoch, dass bei der Spektroskopie statt Bildern, Intensitätsspektren von Frequenzsignalen, die die biochemische Zusammensetzung bestimmter Gehirnregionen widerspiegelt, erzeugt werden. Anders als beispielsweise bei der Computertomographie werden zur Erzeugung der Bilder keine Röntgenstrahlen eingesetzt, sondern starke Magnetfelder und Radiowellen. Mit Hilfe dieser Technik lassen sich in relativ kurzer Zeit Schichtaufnahmen nahezu jeden Körperteiles in beliebigem Winkel und Richtung erzeugen. Diese Informationen liegen in digitaler Form vor, was dem Befundenden ermöglicht, nach der Untersuchung mit Hilfe leistungsstarker Computer verschiedenste Ansichten des untersuchten Körperteiles zu erzeugen. Die Magnetresonanzspektroskopie (MRS) ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode, die die Identifizierung chemischer Substanzen *in vitro* und *in vivo* ermöglicht. Sie hat sich in der analytischen Chemie und Biochemie in den letzten fünf Jahrzehnten zu einem Standardverfahren entwickelt, mit dem Moleküle identifiziert sowie deren

intra- und intermolekulare Wechselwirkungen untersucht werden können. Mit der Entwicklung klinischer MR – Tomographen steht die MR-Spektroskopie seit den 1980er Jahren auch für die medizinische Forschung und Diagnostik am Lebenden zur Verfügung. Die Geschichte der Magnetresonanztomographie beginnt bereits zu Beginn der 70er Jahre, seit dem hat dieses bildgebende Verfahren eine zügige Entwicklung genommen und ist heute zu einer weit verbreiteten diagnostischen Methode sowohl in der klinischen Patientenversorgung als auch auf dem Gebiet der Wissenschaft und Forschung geworden. Sie ergänzt die MR-Bildgebung, indem sie Rückschlüsse auf pathobiochemische Prozesse in Zellverbänden erlaubt. Das Signal des Wasserstoffatomkerns, der aus einem Proton besteht, ist Grundlage der MR-tomographischen Bildgebung. Für MR-spektroskopische in-vivo-Untersuchungen wurde zunächst das Signal des Phosphorkerns ausgewertet (31P-MRS). Wie aus dem Namen bereits abzulesen ist, bedeutet Kernspintomographie (=Magnetresonanztomographie), dass ein Kernspin die Grundlage dieser Methode darstellt. Alle Atomkerne mit ungerader Anzahl von Kernbausteinen, den sogenannten Nukleonen, besitzen einen Eigendrehimpuls, der immer mit einem magnetischen Moment (μ) verbunden ist. Das magnetische Moment und der Kernspin sind über γ , das gyromagnetische Verhältnis, zueinander proportional. Dieses Verhältnis präsentiert eine Stoffkonstante und bestimmt die Nachweisempfindlichkeit eines Kernes. Der essentiellste Kern für die MR-Bildgebung ist der Wasserstoffkern, da er am häufigsten in biologischen Geweben vorkommt. In den 1990er Jahren gelang es, auch vom Wasserstoffkern aussagekräftige in vivo-Spektren zu erhalten (1H-MRS). Der Vorteil der 1H-MRS gegenüber der 31P-MRS ist die größere Empfindlichkeit, so dass kleinere Volumina in vergleichsweise kurzer Zeit untersucht werden können. Die 1H-MRS ermöglicht die Identifizierung und Quantifizierung zahlreicher Substanzen im Hirnparenchym des Menschen. In der Neuroradiologie findet sie bisher vor allem in der Diagnose und Differenzialdiagnose von Hirntumoren, aber auch von anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen Anwendung. Er besitzt definitionsgemäß das größte gyromagnetische Verhältnis. Wenn sich die Atomkerne in einem homogenen statischen Magnetfeld B_0 befinden, folgt eine parallele oder antiparallele Ausrichtung der Kernspins zur Feldrichtung. Die magnetischen Momente präzedieren dabei um die Achse der Feldrichtung. Die Frequenz dieser Drehbewegung hängt von der Stärke von B_0 und dem gyromagnetischen Verhältnis ab und wird Larmor-Frequenz (ω_0) genannt. Die Kernspins werden häufig als Elementarmagnete bezeichnet, da sie mit ihren Präzessionsbewegungen im magnetischen Feld, kreiselförmige Bewegungen ausführen. Dabei ist die energetisch günstigere, die parallele Ausrichtung der magnetischen Momente zur Feldrichtung, weshalb ein Überschuss an parallelen

zu antiparallel orientierten Spins vorherrscht und demzufolge eine resultierende Magnetisierung M_0 in Richtung des äußeren Feldes entsteht. Man kann die Spins in Ihrer Ausrichtung durch den sogenannten elektromagnetischen Hochfrequenz-Puls ändern und sie dadurch auf ein energiereicheres Niveau überführen. Die daraus entstehende Magnetisierung wird in Form einer Drehung um den Winkel α in die zu B_0 transversale Ebene dargestellt. Durch eine Unterbrechung des Hochfrequenzfeldes relaxieren die Spins in ihre ursprüngliche Gleichgewichtslage zurück, die Quermagnetisierung wird aufgehoben und die Magnetisierung in Richtung des externen Magnetfeldes tritt wieder ein. Dabei wird elektromagnetische Strahlung mit der Larmorfrequenz emittiert. Das auch als „free induction decay“ (FID) bezeichnete Signal und seine räumliche Zuordnung zum Messort stellen die Messwerkzeuge der Magnetresonanztomographie dar. Für eine ausführlichere Übersicht siehe.^{124 125}

2.11 Die Arterielle Steifigkeit und Endothelfunktion

Die arterielle Gefäßsteifigkeit beschreibt die strukturellen und funktionellen Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems.¹²⁶ Die Arterien werden in zwei Gruppen geteilt: Zum einen die großen Kapazitätsgefäße wie die Aorta und deren große aortale Äste (C_1). Diese dienen nach der Theorie des Windkesselprinzips zum anderen der Blutversorgung der kleinen nachgeschalteten Arteriolen und Kapillaren (C_2). Die arterielle Compliance der großen Gefäße (C_1) und der kleinen Gefäße (C_2) reguliert nicht nur den Blutdruck, sondern besitzt auch direkten Einfluss auf die Herzfunktion.¹²⁷ Unter arterieller Compliance wird eine Änderung des Gefäßquerschnittes unter einer bestimmten Volumenbelastung pro Zeiteinheit verstanden. Dabei nehmen die großen Gefäße während der Systole das ejezierte Blutvolumen auf, speichern es, um es in der anschließenden Diastole durch passive Kontraktion weiterzuleiten. Durch diesen Mechanismus wird der diastolische Blutfluss aufrechterhalten.¹²⁸ Mit zunehmendem Alter versteifen insbesondere die proximalen großen Gefäße durch eine Verminderung der elastischen Fasern. Folge dieser morphologischen Veränderungen der aortalen Gefäßwände ist die Verringerung der Gefäßelastizität und die Abnahme der Windkesselfunktion.¹²⁹ Diese Abnahme des Druckausgleichvermögens zwischen Systole und Diastole führt zur Steigerung des systolischen Blutdruckes bei gleichzeitigem Absinken des diastolischen Blutdrucks, da der Puffereffekt der Aorta sinkt.¹³⁰ Der Augmentationsindex wird anhand der arteriellen Pulskurve bestimmt und

quantifiziert den Anstieg des aortalen Blutflusses. Die arterielle Gefäßsteifigkeit kann auf diese Weise valide bestimmt werden.¹²⁹

2.12 Der Augmentationsindex (AI)

Der Augmentationsindex ist ein sorgfältig evaluierter Funktionsparameter, der sich international etabliert hat. Er charakterisiert die Gefäßsteifigkeit und wird bestimmt durch die Differenz von systolischem und diastolischem Blutdruck. Seine Aussagekraft stützt sich auf folgende Überlegungen. Der Blutdruck bzw. die Pulsdruckkurven sind komplex aufgebaute Summationswellen. Sie sind aus den im Herzen generierten Druckwellen und allen, an den verschiedenen Grenzflächen der Gefäßwände reflektierten Wellen zusammengesetzt. Zur Berechnung des Augmentationsindex wird die Gesamtkurve in zwei Teile zerlegt. Der erste Anteil ist jene Druckwelle, die entstehen würde, wenn es keine Reflexionen gäbe. Der zweite Anteil ist die Summe aller reflektierten Druckwellen. Die Augmentation ist der Druckzuwachs, der durch die reflektierte Welle bedingt ist. Das Ausmaß der errechneten Augmentation hängt von der Messtechnik und vom Messort ab, an dem der Druckzuwachs bestimmt wird. Parameter, die den Augmentationsindex modulieren sind unabhängig davon, wie die Augmentation berechnet wird, enthält sie Informationen über den Zufluss (Herzminutenvolumen), die Kapazität des Gefäßbaumes, die Wandelastizität und den Abfluss aus dem arteriellen Gefäßbaum.¹³¹ Wenn sich eine dieser Größen ändert, ohne dass diese Veränderung durch eine Gegenregulation kompensiert wird, ändert sich der AI. Wie bereits oben erwähnt, ergibt sich die Druckkurve an jeder Stelle des arteriellen Systems aus der Summe von antegrader und reflektierter Welle. Während der arterielle Mitteldruck und der diastolische Blutdruck in den Arterien weitestgehend konstant sind, kommt es durch die Zunahme der Steifigkeit von zentral nach peripher und die Pulswellenreflexionen zu einer Zunahme des systolischen Blutdrucks (SBP) und des Pulsdrucks von der Aorta bis zur A. brachialis (A. femoralis) – Pulsdruckamplifikation. SBP und PP unterscheiden sich somit deutlich zwischen Aorta und der Peripherie, wobei der zentrale Blutdruck (und nicht der am Oberarm gemessene) derjenige ist, der an Herz und ZNS wirksam ist: Der SBP in der Aorta determiniert die kardiale Nachlast, der DBP in der Aorta ist für die koronare Perfusion relevant, der PP in der Aorta ist ein Schlüsselparameter für die physiologischen (Alter) und pathologisch-akzelerierten (Hypertonie, Diabetes) degenerativen Veränderungen der großen Arterien. Die muskulären Arterien (A. brachialis, A. radialis) sind davon viel weniger betroffen. Der optimale Zustand – das Eintreffen der reflektierten Pulswelle

in der ascendierenden Aorta in der Diastole – ist bei gesunden Jugendlichen gegeben. Mit zunehmendem Alter erreicht die reflektierte Pulswelle durch Zunahme der PWV die ascendierende Aorta schon in der Systole und erhöht hier den SBP und den PP, während der DBP abnimmt. Dieses Phänomen ist nun häufig schon optisch an der Druckkurve erkennbar - der sogenannte Inflektionspunkt: Dieser markiert den Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Druckwelle in der ascendierenden Aorta. Die Drucksteigerung in der Aorta nach dem Inflektionspunkt bis zum maximalen Druck, dem SBP, nennt man Pressure Augmentation, und den Anteil dieser AP an der gesamten Differenz SBP – DBP (also PP) nennt man Augmentationsindex. Physiologisch betrachtet sind neben dem Zeitpunkt der Pulswellenreflexionen auch ihr Ausmaß für den Einfluss auf die zentrale Hämodynamik (zentraler SBP und PP, AI) relevant: Während der Zeitpunkt der Pulswellenreflexionen von Körpergröße, Herzfrequenz und PWV abhängt, resultiert deren Ausmaß vom funktionellen (Vasokonstriktion vs. -dilatation; Endothelfunktion; Sympathikotonus) und anatomischen (z. B. Rarefaktion bei langdauernder Hypertonie) Zustand der peripheren Zirkulation. Die wesentlichsten klinischen Determinanten des AIx sind Alter, Körpergröße, Herzfrequenz, Geschlecht, Herzfunktion, Blutdruck (peripherer Widerstand), kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikamente. Obwohl die invasive Messung in der Aorta den Goldstandard darstellt (und auch schon für kleinere Studien verwendet wurde), sind für die epidemiologischen Studien und für die klinische Routine verständlicherweise nur nicht invasive Methoden geeignet. Die Druckkurve in der Aorta ascendens kann durch Ermittlung der Druckkurve an der A. radialis unter Zuhilfenahme einer sog. Transfer-Funktion oder durch Ermittlung der Druckkurve an der A. carotis abgeschätzt werden, wobei meist die Technik der Applanationstonometrie mit hochempfindlichen Drucksensoren (Millar Instruments, USA) eingesetzt wird. Der Messort an der Radialis ist anatomisch günstiger, und die Validität der Transfer-Funktion ist gut durch Studien abgesichert. Während die Kurvenform und somit z. B. der AI per definitionem unabhängig von absoluten Blutdruckwerten sind, gilt dies natürlich nicht für den zentralen SBP und PP. Um diese zu ermitteln, muss die Druckkurve (gewonnen an A. radialis oder carotis) noch kalibriert werden, üblicherweise mit dem nicht invasiv gemessenen mittleren Blutdruck am Oberarm.

2.13 Fragestellung

Eine Abnahme der kognitiven Funktion bei Hypertonikern als Ausdruck struktureller Defizite durch eine zerebrovaskuläre Insuffizienz konnte bereits durch viele Studien belegt werden.¹⁷ Da viele Hypertoniker jedoch bereits lange Zeit vor einer morphologisch nachvollziehbaren zerebrovaskulären Insuffizienz mnestiche Defizite entwickeln, kann die Hypothese aufgestellt werden, dass neben den strukturell-vaskulären Veränderungen auch funktionelle blutdruckabhängige Faktoren eine Rolle spielen. Die zentrale Frage der vorliegenden Arbeit ist folglich, ob es einen direkten Zusammenhang zwischen Blutdruck und Neurotransmission gibt. Dies soll für ein zentrales Element mnesticher Funktion, den Hippocampus, untersucht werden. Hat der Blutdruck einen direkten Einfluss auf die Neurotransmission in dieser für die mnestiche Funktion zentralen Struktur des limbischen Systems? Es wurden die Glutamatkonzentration und die N-Acetyl-Aspartat-Konzentration mittels MR-Spektroskopie bestimmt. Das Glutamat ist einer der bedeutendsten exzitatorischen Transmitter im menschlichen Gehirn. N-Acetyl-Aspartat ist als Marker für neuronale Integrität sowie Funktionalität anerkannt.^{114, 132} Um lokale von systemischen zerebralen Neurotransmissionsveränderungen unterscheiden zu können, wurden die beiden Neurotransmitter ferner im ACC als Vergleichsregion untersucht.

3. Material und Methoden

3.1 Protokoll

Eine Anzahl von 16 gesunden Studienteilnehmern, die alle nicht verwandt sind (8 Männer, 8 Frauen, mittleres Alter 28.9 ± 7.8 Jahre, im Bereich von 20 - 47 Jahren) wurden für diese Studie rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte über Zeitungsinserate und schriftliche Aushänge in den Universitätsgebäuden. Einschlusskriterium war ein Blutdruck in der Eingangsuntersuchung von $<140/90$ mmHg. Jede Form einer kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankung, wie beispielsweise Bluthochdruck, Diabetes mellitus, eine Hyperlipidämie, eine Hypercholesterinämie, ein abgelaufenes kardiovaskuläres Ereignis, eine bekannte koronare Herzkrankheit, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Herzinsuffizienz oder die Einnahme von Medikamenten, waren ein Ausschlusskriterium dieser Studie. Über dieses Vorgehen sollte die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer manifesten zerebrovaskulären Insuffizienz auf ein Minimum begrenzt werden. Es wurde nun bei den Probanden eine Magnetresonanztomographie zur Bestimmung der Glutamatkonzentration und der N-Acetyl-Aspartat-Konzentration im Hippocampus und im anterioren cingulären Kortex (ACC) durchgeführt. Ferner wurden die folgenden Parameter arterieller Funktionen wie arterieller systolischer und diastolischer sowie mittlerer arterieller Blutdruck, Augmentationsindex adaptiert an eine Herzfrequenz von 75 Schlägen pro Minute (AI_{75}), untersucht. Die Probanden stellten sich mindestens zweimal zu unterschiedlichen Messwerterhebungen vor. So wurden meistens zuerst die Termine zur Magnetresonanztomographie vergeben, zur zweiten Vorstellung wurden der Gefäßstatus sowie die Blutdruckwerte erhoben. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt. Die schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen teilnehmenden Probanden erklärt und unterschrieben.

3.2 Studienpopulation

Für die Studie wurden insgesamt 16 gesunde Teilnehmer rekrutiert. Die Rekrutierung erfolgte durch Zeitungsinserate und schriftliche Aushänge in den Universitätsgebäuden. Auf Grund sehr aufwendiger Messungen mit notwendigen Messlots an der Physikalisch Technischen

Bundesanstalt wurde die Probandenanzahl auf 16 limitiert. Wie schon andere Studien zeigten, konnten bereits bei dieser relativ geringen, aber homogenen, Studienpopulation, signifikante Ergebnisse erzielt werden.¹³³ Die 16 Teilnehmer teilten sich in acht männliche und acht weibliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von $29,2 \pm 7,8$ Jahren und einer Altersspanne von 20 bis 47 Jahren auf. Das mittlere Durchschnittsalter der Männer betrug $31,8 \pm 8,4$ Jahre, das der Frauen $26 \pm 6,5$ Jahre. Bezüglich des Blutdruckes RR wurden Teilnehmer mit einem laut WHO definierten optimalen Blutdruck, was ein systolischer Blutdruck < 120 mmHg und diastolischer von < 80 mmHg bedeutet, einem normalen Blutdruck mit systolischen Blutdruckwerten von 120 bis 129 mmHg und diastolische Blutdruckwerte von 80 bis 84 mmHg meint sowie einem hoch-normalen Blutdruck unter systolischen Blutdrücken von 130 bis 139 mmHg und diastolische von 85 bis 89 mmHg und einer milden Hypertonie der Stufe 1, die durch einen systolischen Blutdruckbereich von 140 bis 159 mmHg, einen diastolischen Bereich von 90 – 99 mmHg meint, in diese Studie eingeschlossen. Die systolischen Blutdruckmittelwerte der 16 Probanden hatten einen Mittelwert von $117,6$ mmHg $\pm 14,1$ mmHg, davon hatten die männlichen Studienteilnehmer Werte von $124,3$ mmHg $\pm 9,4$ mmHg und die weiblichen von $110,9$ mmHg $\pm 15,4$ mmHg. Die diastolischen Drücke stellten sich so dar, dass bei der gesamten Studienpopulation $67,2$ mmHg $\pm 10,2$ mmHg auftraten, bei den Männern $69,5$ mmHg $\pm 8,5$ mmHg und bei den Frauen $64,8$ mmHg $\pm 11,7$ mmHg als diastolische Parameter gemessen wurden. Der mittlere arterielle Blutdruck betrug 84 mmHg ± 11 mmHg gesamt, davon fielen auf die männlichen Werte von $87,8$ mmHg $\pm 8,3$ mmHg und auf die weiblichen Personen $80,2 \pm 12,6$ mmHg. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation

	Gesamt	männlich	weiblich
N	16	8	8
Alter (Jahre)	$28,9 \pm 7,8$	$31,8 \pm 8,4$	$26,0 \pm 6,5$
Gewicht (kg)	$70,6 \pm 13,7$	$79,4 \pm 10,6$	$61,9 \pm 10,7$
Größe (cm)	$175,3 \pm 11,2$	$183,6 \pm 9$	$167 \pm 5,2$

Body Mass Index	22,9±3,6	23,6±3,2	22,1±3,9
Vorerkrankungen	2	1 (Asthma bronchiale)	1 (Hypothyreose)
Nikotinabusus	6	4	2
Medikamenteneinnahme	2	1 (bei Bedarf Salbutamol)	1 (L-Thyroxin 50 µg)
Systolischer RR (mmHg)	117.6±14.1	124.3±9.4	110.9±15.4
Diastolischer RR (mmHg)	67.2±10.2	69.5±8.5	64.8±11.7
Art. Mitteldruck (mmHg)	84.0±11.0	87.8±8.3	80.2±12.6

3.3 Messung von Glutamat und N-Acetyl-Aspartat in Hippocampus und ACC mittels MR-Spektroskopie

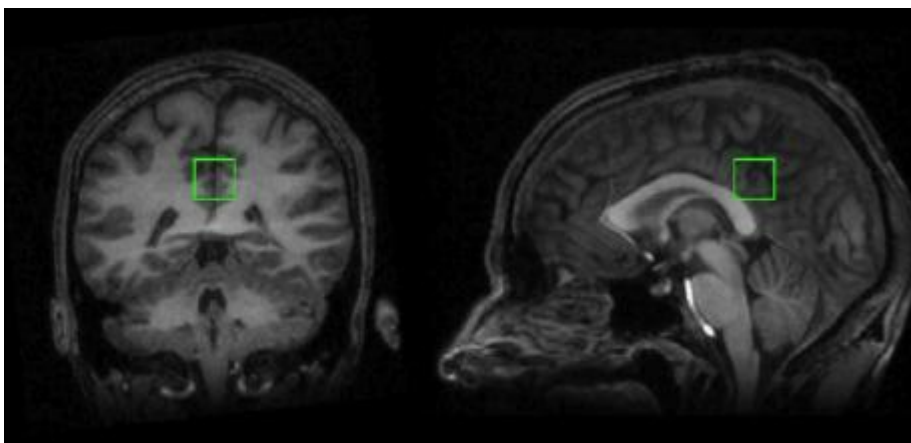
Die Magnetresonanztomographie (MRT) und –spektroskopie (MRS) wurde an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) in Berlin durchgeführt. Die Untersuchung dauerte ca. 40 Minuten und erfolgte innerhalb einer Woche nach Aufnahme des Probanden in die Studie. Die Untersuchung wurde an einem Ganzkörper-Tomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla (MEDSPEC 30/100, Bruker Biopsin MRI, Ettlingen, Deutschland) mit einer zirkular polarisierten Kopfspule durchgeführt. Nach automatisiertem globalen Shimmen wurden T1-gewichtete Bilder (MDEFT, TE = 3,8 ms, 128 aufeinanderfolgende Schichten von 1,5 mm Dicke, 1 mm (x-y) Auflösung) zur Lokalisierung und Positionierung der Spektroskopie-Voxel sowie für die Gewebesegmentierung aufgenommen. Da die Konzentration des Wassers im Gewebe sehr viel höher ist als die der interessierenden Metabolite, war es notwendig das Wassersignal zu unterdrücken. Dabei spiegeln Konzentrationsänderungen bestimmter Substanzen subtile zerebrale Störungen wider. Die magnetresonanzspektroskopischen

Messungen wurden an einem 3-Tesla-Scanner (MEDSPEC 30/100, Bruker Biospin, Ettlingen) mit Hilfe einer zirkularpolarisierten Kopfspule durchgeführt. T1-gewichtete Bilder sind mittels MDEFT (modified driven equilibrium Fourier transform) mit TE = 3,8 ms, TR = 20,53 ms; 128 Schichten mit einer Auflösung von 1 x 1 x 1,5 mm³, erzeugt wurden. Es erfolgte die Aufnahme der MR-Spektren in 2 x 3 x 2 cm³ bzw. 2,5 x 4 x 2 cm³ großen Voxeln, die den linken Hippocampus und den ACC umfassten. Bei der Quantifizierung der Metaboliten nutzten wir eine, in unserer Arbeitsgruppe, etablierte Methodik. Zur genauen Metabolitenquantifizierung wurde ein „Time domain-frequency domain“-Verfahren^{134 135} verwendet, das Phantomspektren, Apriori-Informationen sowie eine nicht-parametrische Hintergrundbewertung berücksichtigt. Aus den Spektren wurden die Amplituden der Resonanzen von NAA und Glutamat gewonnen; zur exakten Quantifizierung von Glutamat wurden konstante Frequenzunterschiede und gleiche Linienbreiten für Glutamat und NAA eingestellt. Diese Methode zeichnet sich durch ihre hohe Sensitivität und Spezifität bei der Bestimmung der C4-Resonanz von Glutamat gegenüber den Resonanzen von Glutamin und GABA aus. Die Glutamat- sowie N-Acetyl-Aspartat-Amplituden wurden für unterschiedliche Spulenbeladungen sowie für transversale Relaxationseffekte korrigiert und die einzelnen Konzentrationen für NAA und Glutamat mittels einer SPM2-gestützten Segmentierung um den Anteil an zerebrospinaler Flüssigkeit in den Zielregionen bereinigt.¹³⁶

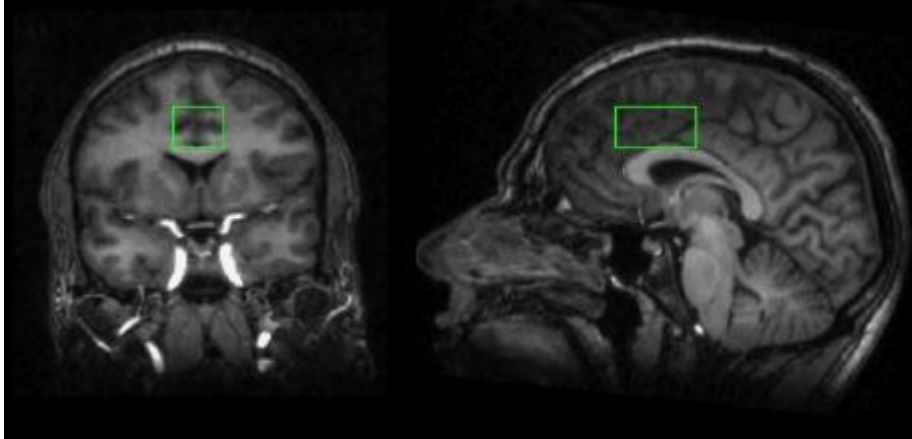
Abbildung 6a und 6b

Position der Voxel in MRS-Bildern

6a) Anteriorer cingulärer Kortex und 6b) Hippocampus



6a) Anteriorer cingulärer Cortex



6b) Hippocampus

3.4 Die mnestiche Funktion mittels neuropsychologischer Testverfahren (der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT) und der Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT))

3.4.1 Der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT)

Der Verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT) ¹³⁷ fand in seiner deutschen Übersetzung in dieser Studie Anwendung. ^{138, 139} Der AVLT besteht aus einer Lern- und einer Interferenzliste, von jeweils 15 semantisch unabhängigen Wörtern, sowie einer Wiedererkennungsliste, die alle Wörter der Lernliste, sowie Wörter der Interferenzliste und semantisch bzw. phonetisch ähnliche Wörter enthält. Die Lernphase des AVLT besteht aus fünf Lerndurchgängen (LD 1 - LD 5), in denen der Untersucher die 15 Wörter in derselben Reihenfolge vorliest. Nach jeder Präsentation erfolgt die freie Reproduktion des gelernten Materials durch den Probanden. Nach Abschluss der Lernphase wird einmalig die Interferenzliste vorgelesen und abgefragt. Darauf folgt ein weiterer freier Abruf der Lernliste (LD 6) ohne erneute Darbietung. Nach einer Latenzzeit von ca. einer

halbem Stunde soll die Lernliste nochmals reproduziert werden (LD 7). Abschließend wird mit Hilfe der Wiedererkennungsliste und Ja-Nein Antworten geprüft, welche Wörter der Lernliste der Proband wieder erkennt. Der Test erfasst unterschiedliche Parameter des deklarativen Verbalgedächtnisses: die Gesamtlernleistung (Summe der LD 1-5) spiegelt Kurzzeitaspekte des Gedächtnisses im Sinne der Datenakquisition oder des Arbeitsspeichers wider. Die Differenz der LD 5 bis LD 7 steht für die Langzeitkomponente im Sinne der Langzeitkonsolidierung und die Wiedererkennungsleistung spiegelt sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitaspekte wider. Zur Messung des deklarativen Verbalgedächtnisses verwendeten wir den (AVLT) in seiner deutschen Übersetzung. Er stellt ein Testverfahren des wörtlichen Lernens und Gedächtnisses dar. Es wurde insgesamt fünfmal eine Liste mit 15 semantisch unabhängigen Wörtern (1 Wort pro Sekunde) in derselben Reihenfolge vorgelesen und nach jedem Lerndurchgang wurde der Proband zur freien Reproduktion der Wörter aufgefordert. Messgröße ist die Summe der richtig wiedergegebenen Items der einzelnen Lerndurchgänge. Zur Untersuchung der verbalen, semantischen Gedächtnisfunktion und des Kurzzeitgedächtnisses führten wir einen Untertest (i.e. „Nacherzählen einer kurzen Geschichte“) des „Rivermead Behavioural Memory Test“ (RBMT) durch. Der RBMT wurde zunächst für eine am Gehirn erkrankte Bevölkerung entworfen, aber er stellt auch ein nützliches Maß für die Speicherfunktion in gesunden Bevölkerungsgruppen dar¹³⁹. Dabei wurde eine Geschichte, insgesamt in 21 Items unterteilt. Für jede richtige Wiedergabe eines Items wurde ein Punkt vergeben, sodass maximal 21 Rohpunktwerte erreicht werden konnten. Der Proband muss alle Wörter angeben, an die er sich erinnern kann. Dieses Verfahren wird fünfmal wiederholt. Als Hauptzielparameter wurde der Mittelwert, der richtig zurückgerufenen Wörter in Tests eins bis fünf gelistet.

3.5 Blutdruckmessung und Bestimmung der arteriellen Elastizität mit Hilfe des Augmentationsindex

Die Messung des Augmentationsindex (AI), des systolischen Blutdrucks, des diastolischen Blutdrucks sowie der Herzfrequenz wurden mittels des HEM-9000AI Gerätes (Omron Healthcare, Kyoto, Japan) durchgeführt, was bereits in früheren Publikationen als valides Mittel zur Messwertbestimmung diente.¹⁴⁰ Blutdruckwerte wurden oszillometrisch gemessen und der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) errechnet; der AI wurde computergesteuert durch das HEM-9000AI Gerät auf der Grundlage einer tonometrischen Pulswellenanalyse der A. radialis ermittelt und als frequenzkorrigierter AI₇₅ angegeben. Der Augmentationsindex (AI), der systolische

Blutdruck, der diastolische Blutdruck, und die Herzrate wurden durch das Gerät HEM-9000AI (Omron Healthcare) bestimmt. Alle Messungen wurden in einem ruhigen klinischen Forschungslabor in einer unveränderlichen Umgebungstemperatur von 20° zu 22°C zwischen zehn und 16 Uhr durchgeführt.^{23 26} Die Probanden ruhten sich in einer Rückenlage-Position für 15 Minuten aus, bevor das Messverfahren gestartet wurde. Der Blutdruck wurde oszillometrisch, gemäß amerikanischen und europäischen Richtlinien mit einem validierten Gerät gemessen.¹⁴¹ Der arterielle Mitteldruck wurde mittels der Formel diastolischer Druck + 1/3 x Pulsdruck ermittelt. Der AI ist ein gut etablierter und anerkannter Messwertparameter der arteriellen Elastizität.¹⁴² Er wurde durch die computerisierte radiale Arterien-Pulswellen-Analyse bestimmt. Das Gerät des HEM-9000AI macht von einer Mehrsensorreihe-Technologie Gebrauch, um Pulswellen durch Applanationstonometrie zu erkennen. Der AI wurde als Differenz zwischen dem ersten und zweiten systolischen Spitzenwert der Pulsquelle berechnet. Da der AI von der Herzrate abhängt, bietet das Gerät eine Softwareeinstellung an, dass der AI einer Herzrate 75/Minute (AI₇₅) entspricht und somit als konstanter Wert genutzt werden kann. Drei Messungen wurden durchgeführt und Mittelwerte sowohl für den Blutdruck als auch für den AI wurden für die statistische Einschätzung verwendet.

3.6 Statistische Analysen

Die statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe der aktuellen Version des Statistikprogramms SPSS/PASW von SPSS Inc.R (Ausgabe 14.0) ® durchgeführt. Korrelationen zwischen den magnetresonanzspektroskopischen Werten und klinischen bzw. neurokognitiven Werten wurden mit Hilfe der Korrelationsanalyse nach Pearson berechnet. Korrelationsanalysen wurden nach Alter adjustiert (Partialkorrelation), da sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Neurotransmitterkonzentrationen zeigte. Effekte des multiplen Testens wurden durch Durchführung einer Bonferroni-Korrektur (1/n) korrigiert. Eine multiple lineare Regressionsanalyse prüfte den Einfluss von Alter, Blutdruck und AI auf die hippocampale Glutamatkonzentration, die hippocampale N-Acetyl-Aspartat-Konzentration, die Konzentrationen von Glutamat und N-Acetyl-Aspartat im ACC sowie die mnestiche Funktion, die mittels AVLТ und RBMT verifiziert wurde. Alle P-Werte waren zweiseitig, die statistische Signifikanz wurde angenommen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als fünf Prozent (p<0,05).

4. Ergebnisse

Die MR Spektroskopien konnten bei allen Probanden erfolgreich durchgeführt werden. Untersuchungsabbrüche wegen Klaustrophobie oder anderen Beschwerden gab es keine. Auch die Blutdruckmessungen und Gefäßparameter wurden bei allen Probanden erfolgreich bestimmt. Die systolischen Blutdruckmittelwerte der 16 Studienteilnehmer hatten einen Mittelwert von $117,6 \text{ mmHg} \pm 14,1 \text{ mmHg}$, davon hatten die männlichen Studienteilnehmer Werte von $124,3 \text{ mmHg} \pm 9,4 \text{ mmHg}$ und die weiblichen von $110,9 \text{ mmHg} \pm 15,4 \text{ mmHg}$. Die diastolischen Drücke lagen für die Gesamtpopulation $67,2 \text{ mmHg} \pm 10,2 \text{ mmHg}$, bei den Männern $69,5 \text{ mmHg} \pm 8,5 \text{ mmHg}$ und bei den Frauen $64,8 \text{ mmHg} \pm 11,7 \text{ mmHg}$ als diastolische Parameter gemessen wurden. Der mittlere arterielle Blutdruck betrug $84 \text{ mmHg} \pm 11 \text{ mmHg}$ in der Gesamtpopulation, wobei die männlichen Probanden Werte von $87,8 \text{ mmHg} \pm 8,3 \text{ mmHg}$ und die weiblichen Personen Werte von $80,2 \pm 12,6 \text{ mmHg}$ aufwiesen. Der AI bei einer Herzrate von 75 Schlägen pro Minute lag bei $57,4 \pm 7,6$, getrennt bei den Männern $56,4\% \pm 6,4\%$ und bei den Frauen $58,5\% \pm 9,0\%$. Zusammenfassende Daten bezogen auf das Alter, den Blutdruck, den AI_{75} , die Neurotransmission über Glutamat und N-Acetyl-Aspartat (NAA) im Hippocampus und im vorderen cingulären Kortex (ACC) sowie die mnestiche Funktion (AVLT und Rivermead Behavioral Memory Test) werden in Tabelle 3 präsentiert. Zwischen Männern und Frauen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Das Alter korrelierte signifikant sowohl mit der Glutamatkonzentration (**$R=-0.583$, $p=0.018$**), als auch mit der NAA Konzentration (**$R=-0.690$, $p=0.003$**) im Voxel des ACC. Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation des Alters mit der Glutamatkonzentration im Hippocampus nachgewiesen werden (**$R=-0.548$, $p=0.034$**).

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation bezüglich Alter, systolischem, diastolischem und mittlerem arteriellen Blutdruck (MAP), Augmentationsindex adaptiert an eine Herzfrequenz von 75/min (AI_{75}). MR-Spektroskopie-Ergebnisse inklusive der Glutamat- und N-Acetyl-Aspartat (NAA-) Konzentration im Hippocampus (HIP) und im anterioren cingulären Kortex (ACC). Die mnestiche Funktion wird durch den verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT) und den Rivermead Behavioral Memory-Test (RBMT) präsentiert. (signifikante Ergebnisse fett hinterlegt)

	Gesamt	männlich	weiblich	t-test (männlich vs. weiblich)	Korrelation mit dem Alter
N	16	8	8		
Alter (Jahre)	28.9±7.8	31.8±8.4	26.0±6.5	T=1.549, p=0.144	
Systolischer RR (mmHg)	117.6±14.1	124.3±9.4	110.9±15.4	T=2.104, p=0.054	R=0.350, p=0.184
Diastolischer RR (mmHg)	67.2±10.2	69.5±8.5	64.8±11.7	T=0.920, p=0.373	R=0.325, p=0.219
Art. Mitteldruck (mmHg)	84.0±11.0	87.8±8.3	80.2±12.6	T=1.425, p=0.176	R=0.349, p=0.185
AI_{75} (%)	57.4±7.6	56.4±6.4	58.5±9.0	T=-0.530, P=0.604	R=0.416, P=0.109
ACC Glutamat	14.2±1.6	13.7±1.6	14.6±1.6	T=-1.115, p=0.283	R=-0.583, p=0.018
ACC NAA	13.5±0.9	13.3±0.7	13.7±1.1	T=-0.791, p=0.442	R=-0.690, p=0.003

HIP Glutamat	10.2±2.4	9.1±1.3	11.2±2.7	T=-1.880, p=0.083	R=-0.548, p=0.034
HIP NAA	11.1±1.1	10.8±1.3	11.3±0.9	T=-0.876, p=0.396	R=-0.264, p=0.323
AVLT-Score	10.7±1.7	10.3±2.0	11.1±1.3	T=-0.962, p=0.352	R=-0.161, p=0.551
Rivermead-Score	11.9±3.0	11.5±2.8	12.4±3.3	T=-0.567, p=0.580	R=-0.067, p=0.806

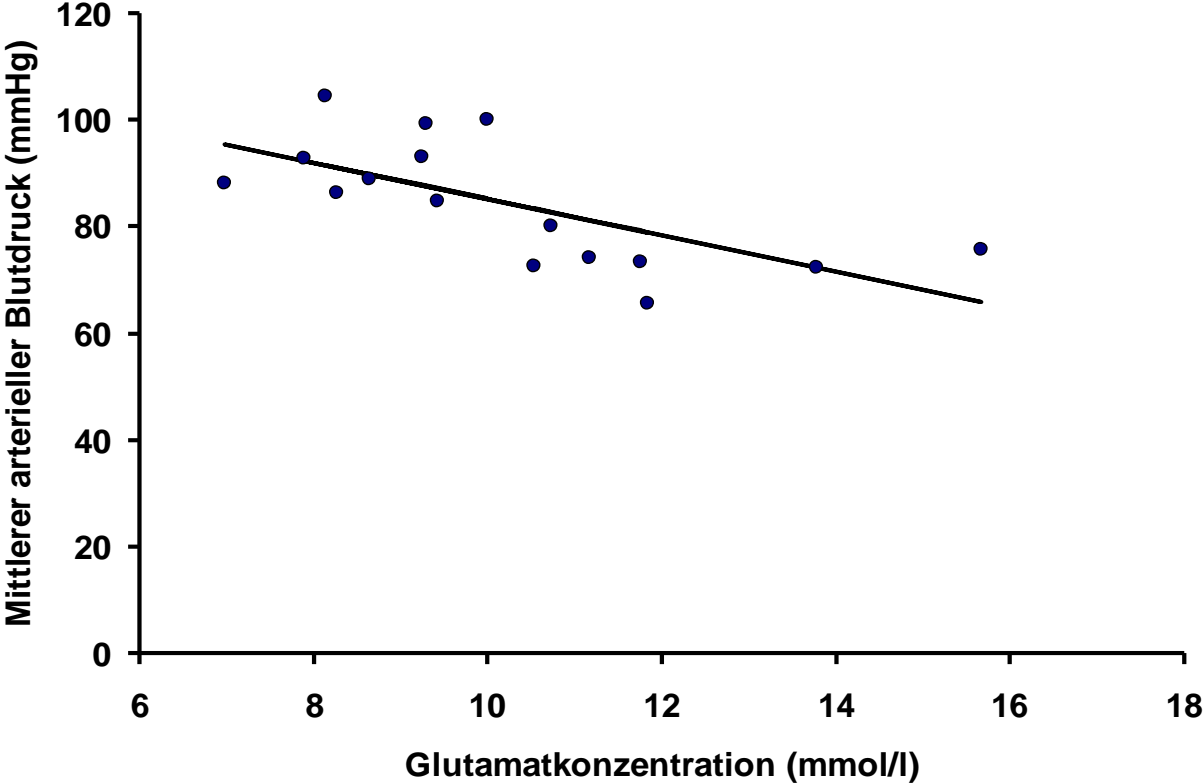
So wurden die Korrelationsanalysen zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck und den Transmitterkonzentrationen nach Alter adjustiert. Wie in Tabelle 4 präsentiert, zeigt der arterielle Mitteldruck eine signifikante negative Korrelation zur Glutamatkonzentration im Hippocampus (**R =-0.647, p=0.012**), aber nicht im ACC (R=0.306, p=0.267). Diese Korrelation blieb auch nach Bonferroni-Korrektur ($0.05/4=0.0125$) ebenfalls signifikant. Es gab ferner keine signifikante Korrelation des arteriellen Mitteldrucks mit NAA, weder im Hippocampus (R=0.360, p=0.188) noch im ACC (R=-0.085, p=0.764).

Tabelle 4: Pearson-Korrelation (adjustiert für Alter) zwischen arteriellem Mitteldruck und den Konzentrationen von Glutamat und N-Acetyl-Aspartat (NAA) in Hippocampus und anteriorem cingulären Kortex (ACC). Nach Korrektur mit Bonferroni ($0.05/4=0.0125$) blieb die Korrelation zwischen der Glutamatkonzentration und dem arteriellen Mitteldruck signifikant. (signifikante Ergebnisse fett hinterlegt)

	Metabolite (Konzentration in mmol/l)			
	Hippocampus		ACC	
	Glutamat	NAA	Glutamat	NAA
	N=16	N=16	N=16	n=16
Mittlerer arterieller Blutdruck	R=-0.647, p=0.012	R=0.360, p=0.188	R=0.306, p=0.267	R=-0.085, p=0.764

Abbildung 7 illustriert den Zusammenhang des arteriellen Mitteldrucks und des Glutamates im Hippocampus.

Abbildung 7: Assoziation von mittlerem arteriellen Blutdruck und der Glutamatkonzentration im Hippocampus. Pearson-Korrelationsanalyse (adjustiert für Alter) zeigt eine signifikante negative Korrelation ($R=-0.647, p=0.012$).

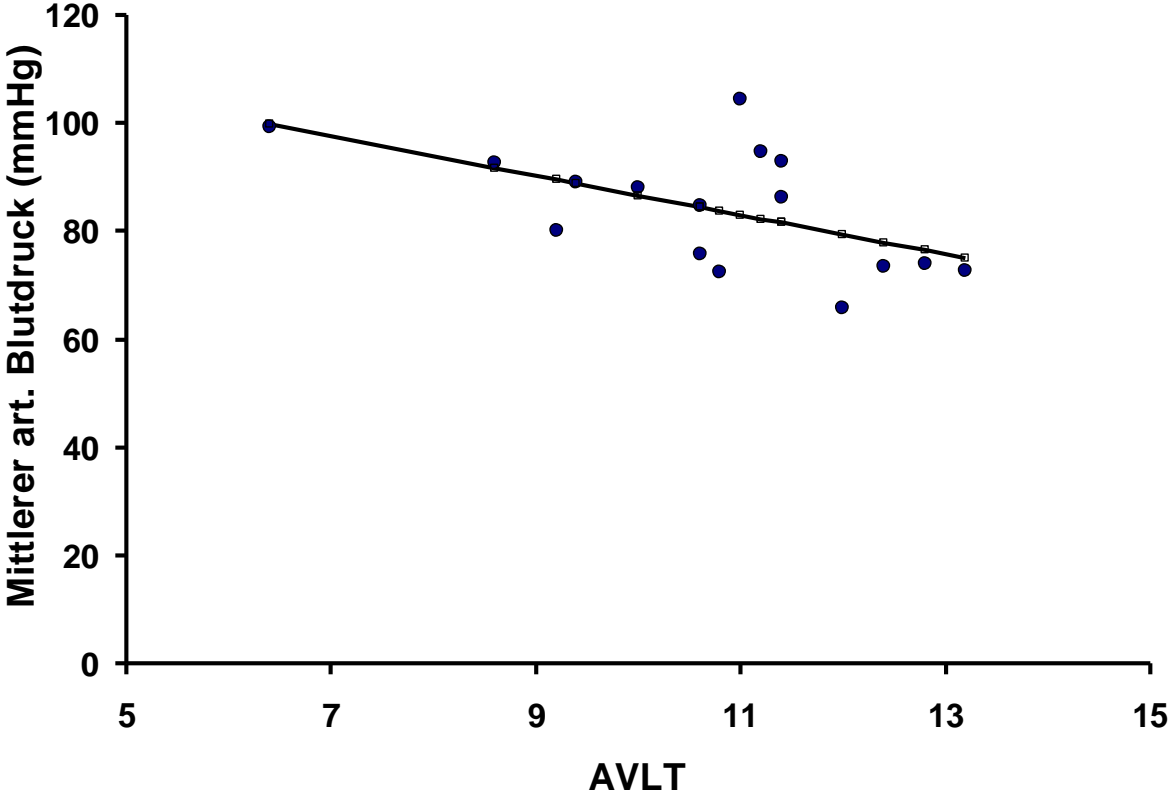


Um den Einfluss der arteriellen Funktion auf die hippocampale Glutamatkonzentration zu bewerten, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt, wobei das hippocampale Glutamat die abhängige Variable darstellte, der arterielle Mitteldruck und der AI₇₅ als unabhängige Variablen fungierten. Die abhängige Variable Glutamatkonzentration wurde durch den arteriellen Mitteldruck (**T = -2.851; p=0.016**) und das Alter signifikant beeinflusst (Tendenz: **T = -1.917; p=0.082**). AI₇₅ hatte keinen signifikanten Einfluss auf die hippocampale Glutamatkonzentration (T= 0,866; p= 0,405).

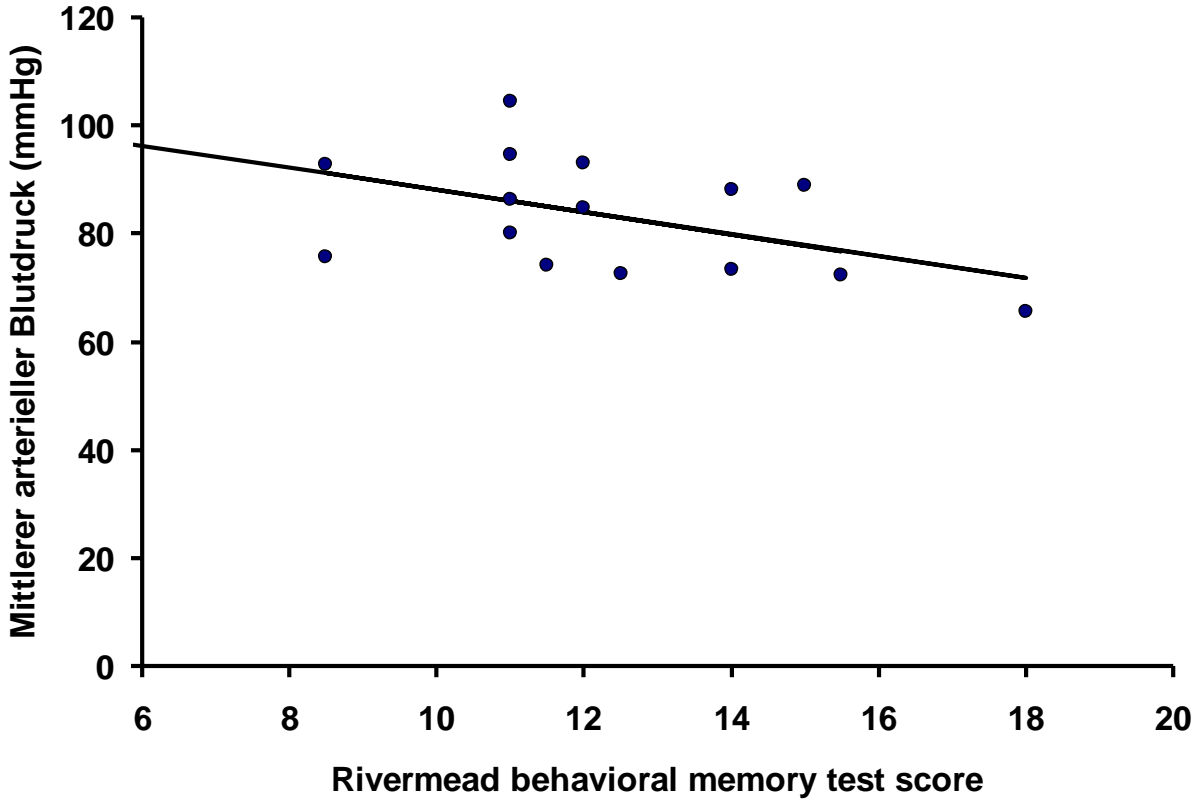
Die Gedächtnisfunktion wurde durch den AVLT (Abbildung 8A) und den Rivermead Behavioral Memory Test (Abbildung 8B) bestimmt. Es besteht eine signifikante negative Korrelation zwischen dem arteriellen Mitteldruck, sowohl dem verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest (AVLT) (**r = -0.553, p=0.026**) als auch dem Rivermead Behavioral Memory Test (**r = -0.556, p=0.025**). Um modulierende Parameter der kognitiven Funktion zu untersuchen, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Die abhängige Variable AVLT wurde durch den arteriellen Mitteldruck signifikant beeinflusst (**T = -2.308; p=0.036**), aber nicht durch das Alter (T=0.596; p=0.560) oder den AI₇₅ (T = -0.553; p=0.589). In einer zweiten linearen Regressionsanalyse wurde die abhängige Variable Rivermead Behavioral Memory Test- Score durch den arteriellen Mitteldruck beeinflusst (Tendenz: **T = -1.814; p=0.090**), aber nicht durch das Alter (T=0.473; p=0.643) oder der AI₇₅ (T = -0.252; p=0.805). Somit wurde ein Einfluss somatischer Faktoren auf die hippocampale Glutamatkonzentration sowie auf die Gedächtnisfunktion nachgewiesen.

Abbildung 8: Assoziation von mittlerem arteriellen Blutdruck und mnestischer Funktion bestimmt mit Hilfe (A) des Lern- und Merkfähigkeitstestes (AVLT) und (B) des Rivermead Behavioral Erinnerungstestes (RBMT). Die Pearson-Analyse zeigt eine signifikante negative Korrelation zwischen mittlerem arteriellen Blutdruck und dem Lern- und Merkfähigkeitstest ($r=-0.553, p=0.026$) sowie den Rivermead Behavioral Erinnerungstest-Scores ($r=-0.556, p=0.025$).

8A (AVLT)



8B (RBMT)



5. Diskussion

Viele hypertensive Patienten leiden unter einer kognitiven Beeinträchtigung, obwohl sie noch keine Zeichen einer zerebrovaskulären Krankheit in Neuroimaging-Studien aufzeigen. Deshalb untersuchte die vorliegende Studie den Einfluss des Blutdrucks und der arteriellen Funktion auf den Neurotransmitterstatus im Hippocampus. Unsere Daten zeigten eine signifikante Korrelation zwischen arteriellem Mitteldruck und der hippocampalen Glutamatkonzentration. Da das Alter signifikant mit der Glutamatkonzentration und mit der NAA-Konzentration im Voxel des ACC korrelierte, adjustierten wir die Daten für das Alter, um etwaige Kolinearitätsphänomene auszuschließen. Die Korrelation zwischen hippocampaler Glutamatkonzentration und Blutdruck blieb auch nach dieser Adjustierung und Durchführung einer Bonferroni-Korrektur zum Ausschluss des Fehlers durch multiples Testen signifikant. Es gab hingegen keine signifikante Korrelation zwischen Blutdruck und NAA im Hippocampus und im ACC. NAA ist ein valider Marker der neuronalen Integrität und Plastizität.^{19 18 143} Eine verminderte NAA Konzentration spiegelt einen neuronalen Verlust oder eine Funktionsstörung wider und wurde bereits bei Krankheiten der kleinen und großen Gefäße beschrieben.^{144 145 146} Die aktuelle Studienpopulation bestand aus jüngeren und gesunden Probanden. Es erscheint daher gut nachvollziehbar, dass sich hier kein Zusammenhang zwischen Blutdruck und NAA-Konzentration nachweisen ließ.

Der Hippocampus und der mittlere Schläfenlappen sind der Kern des episodischen Speichersystems.⁴ Nach der Vorverarbeitung im entorhinalen Kortex und dem Gyrus dentatus ermöglicht der Hippocampus, auf eine einzigartige Weise, eine Gedächtnisinformation abzuspeichern, um später wieder abgerufen werden zu können.¹⁴⁷ Glutamerge und cholinerge Übertragungspfade stellen die exzitatorischen Hauptsignalübertragungswege für die neuronale Kommunikation im Hippocampus dar. Es wurde bereits veröffentlicht, dass die Alterung des Gehirns Defizite in der hippocampalen glutamatergen Übertragung hervorruft.¹⁴⁸ Interessanterweise fanden wir keine Verbindung von Glutamatkonzentration und Blutdruck im ACC, was darauf hinweist, dass die beobachtete Assoziation zwischen Blutdruck und Glutamatkonzentration nicht ein globales zerebrales Phänomen ist.

Es gibt bereits Studien, die zeigen, dass niedrige hippocampale Glutamatkonzentrationen mit einer gestörten Gedächtnisfunktion vergesellschaftet sind. Nun stellt sich die Frage, auf welche Weise die hippocampale Glutamatkonzentration die Funktionseigenschaften der

Hippocampusregion beeinflusst. Auf der einen Seite gibt es tierexperimentelle auf der anderen Seite auch Studien mit menschlichen Probanden, die Hinweise darauf geben, dass eine verminderte hippocampale Glutamatkonzentration auch mit einer eingeschränkten Gedächtnisfunktion verbunden ist. So führen z.B. Funktionsstörungen oder Blockaden des NMDA-Rezeptors zu einem Defizit des Lernvorganges bei Mäusen und Ratten.^{149 150} Außerdem wird die Toluol induzierte Verminderung von hippocamalem Glutamat in Mäusen von einer beeinträchtigten Lernleistung bei Mäusen begleitet.¹⁵⁰ Auch beim Menschen deuten mehrere Studien auf eine Verbindung zwischen einer verminderten glutamatergen Neurotransmission und hippocampaler Funktion hin.¹⁵¹ Wenn gesunde Probanden mit NMDA Antagonisten wie beispielsweise Phencyclidin oder Ketaminen behandelt werden, wird sowohl das deklarative als auch das explizite Gedächtnis beeinträchtigt.^{152 153}

Der Blutdruck beeinflusst nicht nur den hippocampalen Glutamatstatus. Die Gedächtnisfunktion als Marker der hippocampalen Integrität zeigt ebenfalls eine signifikante Korrelation zum arteriellen Mitteldruck. Die durchgeführten Regressionsanalysen verdeutlichen, dass die, mittels RBMT und AVLT charakterisierte Gedächtnisfunktion in dieser homogenen jungen und gesunden Studienpopulation unabhängig vom Alter und der arteriellen Steifigkeit sind. Es muss eingeräumt werden, dass die beiden verwendeten mnestischen Tests lediglich einen fragmentarischen Anteil des globalen kognitiven Spektrums erfassen. Unsere Resultate dürfen demzufolge nicht als eine allgemeine Feststellung, im Sinne von „je niedriger der Blutdruck, desto besser die kognitive Leistung“ fehlinterpretiert werden. Die vorliegenden Ergebnisse beschreiben isoliert die Assoziation des Blutdruckes mit dem hippocampalen Neurotransmitterstatus und der Hippocampus-abhängigen Gedächtnisleistung.

Eine longitudinale Studie unter älteren hypertensiven Probanden, das sogenannte Kungsholmen Projekt, beschäftigte sich mit der sich im Alter entwickelnden Demenz.¹⁵⁴ Die Studie bietet Hinweise für eine positive Assoziation zwischen gesteigerter arterieller Steifigkeit und einer damit einhergehenden kognitiven Funktionsstörung.¹⁵⁵ Unsere Studie beabsichtigte, die blutdruckabhängigen funktionellen Veränderungen in der Neurotransmission zu beschreiben, bevor klinische Anhalte einer fortgeschrittenen Arteriosklerose zu verzeichnen sind. Der AI₇₅ von 57,4% aller 16 Studienteilnehmer spiegelt eine normale altersentsprechende arterielle Elastizität in der Studienpopulation wider. Dies bestätigt, dass die gefundenen Unterschiede in der Glutamatkonzentration nicht durch degenerativ-strukturelle vaskuläre Veränderungen zu erklären sind. Eine fortgeschrittene Arteriosklerose geht mit deutlich höheren AI-Werten einher.

Der AI₇₅ korrelierte weder mit der Glutamat- noch mit der NAA-Konzentration im Hippocampus oder im ACC. Außerdem konnte keine Assoziation zwischen der arteriellen Steifigkeit und der Gedächtnisfunktion in beiden mnestischen Tests hergestellt werden. Es ist vielfach bewiesen, worden, dass eine enge Wechselwirkung zwischen neuronaler Aktivität und dem zerebralen Blutfluss besteht. Die gegenseitige Beeinflussung neuronaler Aktivität und der zerebralen Perfusion wird "neurovaskuläre Kopplung" genannt. Piale Arterien und Arteriolen werden von Nervenfasern innerviert, die aus kranialen autonomen Ganglienfasern entspringen. Zerebrale Arteriolen stehen in engem Kontakt mit Nervenendigungen, die aus lokalen Interneuronen und aus zentralen Bahnen hervorgehen, aus entfernten Arealen im Hirnstamm oder dem basalen Vorderhirn. Folglich gibt es eine so genannte "neurovaskuläre Einheit" von kommunizierenden Neuronen, Glia, perivaskulären Nerven, endothelialen Zellen und glatten Gefäßmuskelzellen, die sich dicht beieinander lokalisiert befinden.¹⁵⁶ Die Mechanismen, die der neurovaskulären Kopplung unterliegen, sind jahrelang das Thema intensiver Forschung gewesen, und zahlreiche Veröffentlichungen sind in die neurovaskuläre Kopplung bisher auf molekulare Ebenen wie Ionen, metabolische Produkte, vasoaktive Neurotransmitter und andere vasoaktive Faktoren vorgedrungen. Dieses dynamische Wechselspiel zwischen Nerven- und Gefäßzellen kann als Basis für den beobachteten Zusammenhang des Blutdrucks und der hippocampalen Glutamatkonzentration in der vorliegenden Studie angesehen werden. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um spezifische Mediatoren zu definieren, die an dieser Wechselwirkung beteiligt werden. Interessanterweise ist gezeigt worden, dass die neurovaskuläre Kopplung in der Hypertonie verändert wird. Zum Beispiel wird die Zunahme des zerebralen Blutflusses in posterioren, parietalen und thalamischen Arealen durch kognitive Aufgaben bei Patienten mit einer Hypertonie in reduzierter Weise als bei normotensiven Patienten beobachtet. Somit können die Ergebnisse dieser Studie neue Impulse zum Verständnis der Pathogenese der (vaskulären) Demenz liefern.

Das Ergebnis einer signifikant negativen Korrelation zwischen dem arteriellen Blutdruck und der hippocampalen Glutamatkonzentration zeigt, dass es eine direkte Beteiligung des Blutdruckes auf die Entwicklung kognitiver Einschränkungen gibt, welche unabhängig von arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen ist. Dies ist mit der klinischen Beobachtung vereinbar, dass viele hypertensive Patienten kognitive Einbußen aufweisen, längere Zeit bevor sich in der Bildgebung morphologische Korrelate einer angiopathischen Läsion zeigen. Die fehlende Assoziation zwischen Blutdruck und der Glutamatkonzentration im ACC können wir

möglicherweise dadurch erklären, dass es sich bei der gefundenen Korrelation zwischen Glutamat und arteriellem Mitteldruck nicht um ein global-zerebrales Phänomen handelt, sondern gezielt auf die Hippocampusregion als Gedächtniszentrum beschränkt ist. An dieser Stelle wären weitere Untersuchungen zur Beschreibung der Neurotransmission in anderen zerebralen Strukturen wünschenswert. Wie erwartet, konnten zwischen den NAA-Konzentrationen im Hippocampus bzw. im ACC und dem Blutdruck keine signifikanten Assoziationen gefunden werden, da wir in diese Studie ausschließlich gesunde Probanden eingeschlossen haben. Folglich konnte auch keine Verminderung der NAA-Konzentrationen, die einen neuronalen Verlust widerspiegeln würde, beobachtet werden. Die Punktwerte der neuropsychologischen Testungen, die als grober Indikator die Integrität der hippocampalen Gedächtnisleistung widerspiegeln, werden signifikant vom mittleren arteriellen Blutdruck beeinflusst. In der Zusammenschau werten wir diese Ergebnisse dahingehend, dass der negative Einfluss des arteriellen Mitteldruckes sowohl auf die kognitive Leistung als auch auf die hippocampale Glutamatkonzentration nicht auf arteriosklerotisch bedingte Gefäßwandveränderungen zurückzuführen ist, insofern der AI₇₅ keinen Einfluss auf diese abhängigen Variablen zeigte. Auch somatische Faktoren wie der Blutdruck haben einen unmittelbaren, direkten Einfluss auf die hippocampale glutamaterge Neurotransmission und in Folge dessen auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Unter Berücksichtigung möglicher neuer diagnostischer Ansätze, die zur Früherkennung einer Demenz beitragen, könnte man auch therapeutisch den Weg zur Möglichkeit einer rechtzeitigen Behandlung von dementiellen Erkrankungen ebnen. Wünschenswert wäre der Einsatz krankheitsmodifizierender therapeutischer Maßnahmen bereits in einem vorklinischen Stadium einer Demenz. Voraussetzung hierzu ist auch die Weiterentwicklung potentieller Biomarker beispielsweise aus Plasma, Serum, Liquor oder der Bildgebung, um Menschen, die ein erhöhtes Risiko an einer Demenz zu erkranken, besitzen, frühzeitig zu identifizieren und eine Behandlung einzuleiten. Die Ergebnisse unserer Arbeit liefern ein weiteres Argument für die in nationalen und internationalen hypertensiologischen Leitlinien ausgedrückten Stellungnahmen zur Notwendigkeit einer konsequenten Blutdruckeinstellung. Neben dem persönlichen Krankheitsgefühl der Betroffenen und ihrer Angehörigen, entstehen erhebliche sozioökonomische Belastungen pro Demenzkranken in Deutschland. Ein Hinauszögern des Erkrankungsalters oder eine Verzögerung des Fortschreitens zu schwereren Krankheitsstadien um fünf Jahre würde zu einer Halbierung der Kosten führen.

Die Studie hat mehrere Limitationen. Die Anzahl an untersuchten Probanden ist gering. Dies ist im aktuellen Fall der hohen Auslastung von MR-Geräten geschuldet, die deutschlandweit für derartige Spektroskopien zur Verfügung stehen. Die für eine Untersuchungsreihe zugestandenen Zeitfenster sind gering. Nichtsdestotrotz bedarf es einer Bestätigungsstudie mit einer höheren Zahl an Probanden. Ferner sollten Studien an hypertensiven Patienten erfolgen, um die neu gewonnenen Erkenntnisse zu vertiefen. Die aktuelle Untersuchung beschreibt die Neurotransmission in zwei Hirnregionen. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob die beschriebene Assoziation zwischen Blutdruck und Neurotransmission ausschließlich im Hippocampus stattfindet. In unserer Studie wurden kardiovaskuläre Grunderkrankungen der sich im Altersrahmen von 20 bis 47 Jahre befindlichen gesunden Teilnehmer ausgeschlossen. Unter den Studienteilnehmern waren allerdings auch Raucher bzw. Raucherinnen, sodass in diesem jungen Lebensalter noch nicht von einer kardiovaskulären Beeinflussung ausgegangen werden konnte. Allerdings konnten jüngste Untersuchungen eine Beeinflussung durch Nikotin auf die Neurotransmission, insbesondere die Glutamatkonzentration nachweisen.¹⁵⁷ In folgenden Studien sollte diese Assoziation bei der Evaluation der Probanden zusätzlich berücksichtigt werden. Außerdem sind längerfristig angelegte Studiendesigns nötig, um handlungsbezogene Therapieregime mit dem Ziel der Früherkennung und einer möglichst frühtherapeutischen Wirksamkeit zu erzielen. Erfahrungsgemäß sind für Demenz-Studien unter dem Aspekt einer hypertensiven Ursache aufwändig angelegte Projekte mit hohen Probandenzahlen notwendig, um die erwartbar hohen drop-out Raten kompensieren zu können und repräsentative Ergebnisse zu zulassen.¹⁰⁶ Die Demenz lässt sich bis heute pharmakotherapeutisch nur schlecht beeinflussen. Umso mehr sollten die Möglichkeiten der Prävention – in diesem Fall der Blutdruckeinstellung – intensiv genutzt werden.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass Neurotransmission und mnestiche Funktion in einem funktionellen Zusammenhang mit dem Blutdruck stehen. Dieser Zusammenhang ist ein möglicher Erklärungsansatz für die von einer zerebrovaskulären Insuffizienz auftretenden kognitiven Defizite bei Hypertonikern.

6. Zusammenfassung

Tabelle 5: Erkenntnisgewinn durch diese Studie

Bereits bekannte Fakten über den Einfluss einer Hypertension auf die kognitive Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit

- Verschiedene Studien, wie beispielsweise die Framingham-Studie, EVA oder PROGRESS zeigten eine Assoziation zwischen der Hypertonie und einer kognitiven Beeinträchtigung auf.^{12, 14, 15}
- Ein erhöhter Blutdruck steigert das Risiko an einer Demenz zu erkranken, unabhängig von der Art der Demenzerkrankung, einschließlich der Alzheimer Demenz.
- Die Bluthochdruck-induzierte Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist häufig verbunden mit den Folgeerscheinungen einer fortgeschrittenen Arteriosklerose. Viele an Bluthochdruck erkrankte Patienten leiden jedoch an einer Verminderung der kognitiven Fähigkeiten, bevor Zeichen einer zerebrovaskulären Erkrankung zu erkennen sind.

Durch diese Studie neu hervorgebrachte Erkenntnisse

- Es besteht eine inverse Beziehung zwischen Blutdruck und dem hippocampalen Glutamat, das einen zentralen Neurotransmitter in einer für die mnestiche Funktion essentiellen Gehirnstruktur darstellt.
- Die Studie liefert erste Beweise für einen direkten Zusammenhang zwischen Blutdruck und der zerebralen Neurotransmission.
- Die durch Bluthochdruck beeinflusste Minderung des kognitiven Leistungsvermögens wird vermutlich nicht allein durch strukturelle arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen vermittelt, sondern auch durch funktionelle Änderungen in der Neurotransmission.

7. Literaturverzeichnis

1. Kjeldsen SE, Erdine S, Farsang C, Sleight P, Mancia G. 1999 WHO/ISH Hypertension Guidelines--highlights & ESH update. *J Hypertens*. Jan 2002;20(1):153-155.
2. Schrader J, Luders S, Diener HC. [Cerebrovascular sequelae of hypertension]. *Herz*. Dec 2003;28(8):707-716.
3. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. Oct 24 1998;352(9137):1347-1351.
4. Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion* München: Urban und Fischer Verlag; 2004.
5. Das Limbische System. 15.06.2012; <http://www.neuro24.de/bilder6/limbisch.jpg>.
6. Verstand und Gefühle - Wem sollen wir folgen? Längsschnitt durch das menschliche Gehirn mit den wichtigsten limbischen Zentren. <http://www.liss-kompndium.de/hirnforschung/Roth-Bild1.jpg>. Accessed 15.06.2012, 2012.
7. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S10-15.
8. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
9. Chui H. Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury. *Neurol Clin*. Nov 2000;18(4):951-978.
10. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. Aug 2005;4(8):487-499.
11. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ*. Jun 16 2001;322(7300):1447-1451.
12. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. Sep 15 1993;138(6):353-364.
13. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. Jan-Feb 2000;21(1):49-55.
14. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. Sep 13 2005;112(11):1644-1650.
15. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. *Neurology*. Dec 10 1999;53(9):1948-1952.
16. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ*. Mar 23 2002;324(7339):699-702.
17. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. Apr 27 1996;347(9009):1141-1145.

18. Gallinat J, Strohle A, Lang UE, et al. Association of human hippocampal neurochemistry, serotonin transporter genetic variation, and anxiety. *Neuroimage*. May 15 2005;26(1):123-131.
19. Gallinat J, Schubert F, Bruhl R, et al. Met carriers of BDNF Val66Met genotype show increased N-acetylaspartate concentration in the anterior cingulate cortex. *Neuroimage*. Jan 1 2010;49(1):767-771.
20. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. Jan 15-21 2005;365(9455):217-223.
21. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. May 21 1992;326(21):1406-1416.
22. Straus SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA*. Sep 18 2002;288(11):1388-1395.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. May 21 2003;289(19):2560-2572.
24. Bundesamt S. Todesursachenstatistik: Anzahl der Sterbefälle-Zeitreihen ab 1998, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10. 2010.
25. Bundesamt S. Bundesgesundheitsurvey. 25.05.2012; http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gasts&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=7016::Bev%F6lkerung.
26. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. [ESH/ESC 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension]. *Rev Esp Cardiol*. Sep 2007;60(9):968 e961-994.
27. Chalmers J. The 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension. *Med J Aust*. Nov 1 1999;171(9):458-459.
28. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. Nov 2003;21(11):1983-1992.
29. Klaus D, Gleichmann, S. . *Bluthochdruck und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Ein Leitfaden für Arzt-Patienten-Seminare*. Wiesbaden Dr. Werner Jopp Verlag 1998.
30. Jahnsen K. Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 43 - Hypertonie Robert Koch Institut 2008.
31. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. Jun 2006;37(6):1583-1633.
32. Gorelick PB. Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy: an invited review. *Stroke*. Mar 2002;33(3):862-875.
33. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. Nov 2001;8(6):621-627.
34. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. Feb 2003;2(2):89-98.
35. Prugger C, Heuschmann PU, Keil U. [Epidemiology of hypertension in Germany and worldwide]. *Herz*. Jun 2006;31(4):287-293.

36. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. Nov 8 2003;362(9395):1527-1535.
37. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. Nov 17 2001;358(9294):1682-1686.
38. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. Dec 14 2002;360(9349):1903-1913.
39. Cassano PA, Segal MR, Vokonas PS, Weiss ST. Body fat distribution, blood pressure, and hypertension. A prospective cohort study of men in the normative aging study. *Ann Epidemiol*. Oct 1990;1(1):33-48.
40. Keil U, Chambless L, Filipiak B, Hartel U. Alcohol and blood pressure and its interaction with smoking and other behavioural variables: results from the MONICA Augsburg Survey 1984-1985. *J Hypertens*. Jun 1991;9(6):491-498.
41. Marmot MG, Elliott P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ*. May 14 1994;308(6939):1263-1267.
42. van Geel PP, Pinto YM, Zwinderman AH, et al. Increased risk for ischaemic events is related to combined RAS polymorphism. *Heart*. Apr 2001;85(4):458-462.
43. Applegate WB. Hypertension in elderly patients. *Ann Intern Med*. Jun 1 1989;110(11):901-915.
44. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. Jul 1 1997;96(1):308-315.
45. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. May 14 2003;289(18):2363-2369.
46. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. Jul 1992;152(7):1490-1500.
47. Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*. Jan 1992;152(1):56-64.
48. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*. May 1990;8(5):393-405.
49. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. Nov 2 2002;360(9343):1347-1360.
50. Khor GL. Cardiovascular epidemiology in the Asia-Pacific region. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2001;10(2):76-80.
51. Vorster HH. The emergence of cardiovascular disease during urbanisation of Africans. *Public Health Nutr*. Feb 2002;5(1A):239-243.
52. Thamm M. [Blood pressure in Germany--current status and trends]. *Gesundheitswesen*. Dec 1999;61 Spec No:S90-93.
53. Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, Haque A, Crawford K. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci*. Apr 2000;903:411-423.

54. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. Mar 2005;45(3):374-379.
55. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. Jan-Feb 2001;12(1):33-39.
56. Skoog I, Andreasson LA, Landahl S, Lernfelt B. A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension*. Sep 1998;32(3):404-409.
57. Bickel H. *Epidemiologie und Gesundheitsökonomie*; . Stuttgart Thieme Verlag; 2005
58. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. Mar 1998;31(3):780-786.
59. Oveisgharan S, Hachinski V. Hypertension, executive dysfunction, and progression to dementia: the canadian study of health and aging. *Arch Neurol*. Feb 2010;67(2):187-192.
60. Ferrucci L, Guralnik JM, Salive ME, et al. Cognitive impairment and risk of stroke in the older population. *J Am Geriatr Soc*. Mar 1996;44(3):237-241.
61. Hajjar I, Keown M, Frost B. Antihypertensive agents for aging patients who are at risk for cognitive dysfunction. *Curr Hypertens Rep*. Dec 2005;7(6):466-473.
62. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. Oct 14 2002;162(18):2046-2052.
63. Mahendra B. *A survey of the syndrome of Dementia*: Lancaster; 1984.
64. Hermeneit SC. Krankheitsverlauf und Prädiktoren der „Mild Cognitive Impairment“ (MCI). 2006, Freiburg.
65. Craddock N, Owen MJ. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *Br J Psychiatry*. May 2005;186:364-366.
66. Weyerer S. Heft 28 Altersdemenz. 2005:38. Located at: Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Berlin.
67. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *Lancet*. Jun 21 1997;349(9068):1793-1796.
68. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. Nov 1987;76(5):465-479.
69. Weyerer S, Bickel, H. . *Epidemiologie psychischer Erkrankungen im höheren Lebensalter*. Stuttgart: W. Kohlhammer Verlag, Urban; 2007.
70. Bourgeois M. [Importance of DSM IV (APA) and ICD-10 (WHO) in diagnosis and treatment of mood disorders]. *Encephale*. Dec 1995;21 Spec No 5:47-52.
71. Sass H. [German Society of Psychiatry, Psychotherapy and Neurology on the upswing. Report on the Annual Berlin Congress 27 to 30 November 2002]. *Nervenarzt*. May 2003;74(5):479-480.
72. Huber W, Poeck, K., Weniger, D. *Klinische Neuropsychologie: Aphasie*. Stuttgart Thieme Verlag; 1997.
73. Knecht PDmS. Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz. 2004. Located at: Deutsches Ärzteblatt 101; A 2185–2189 [Heft 31–32], Münster.
74. Ritchie K. Mild cognitive impairment: an epidemiological perspective. *Dialogues Clin Neurosci*. Dec 2004;6(4):401-408.
75. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. Dec 2001;58(12):1985-1992.

76. Bischof J, Busse A, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment--a review of prevalence, incidence and outcome according to current approaches. *Acta Psychiatr Scand*. Dec 2002;106(6):403-414.
77. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. Jan 31 2012;78(5):342-351.
78. Bickel H, Schäufele, M. . *Welche Bedeutung haben leichte kognitive Störungen für die Entwicklung einer Demenz?* . Kiel Kern AO, Beske F (Hrsg) 2000
79. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. Dec 17 2005;366(9503):2112-2117.
80. Feldhaus D. <http://www.wegweiser-demenz.de/gesellschaft-und-demenz.html>. Accessed 09.07.2012, 2012.
81. Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc*. Aug 2008;56(8):1424-1433.
82. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. Apr 2009;119(4):252-265.
83. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. Jan 2012;123(1):1-11.
84. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. Jul 29 2006;368(9533):387-403.
85. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology*. Jun 1985;35(6):834-840.
86. Roman GC, Kalra RN. Vascular determinants of cholinergic deficits in Alzheimer disease and vascular dementia. *Neurobiol Aging*. Dec 2006;27(12):1769-1785.
87. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry*. Mar 2002;180:270-276.
88. Savva GM, Stephan BC. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke*. Jan 2010;41(1):e41-46.
89. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology*. Jan 1996;46(1):154-159.
90. Molgaard CA. Multivariate analysis of Hachinski's Scale for discriminating senile dementia of the Alzheimer's Type from multiinfarct dementia. *Neuroepidemiology*. 1987;6(3):153-160.
91. Heyman A, Fillenbaum GG, Welsh-Bohmer KA, et al. Cerebral infarcts in patients with autopsy-proven Alzheimer's disease: CERAD, part XVIII. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Neurology*. Jul 1998;51(1):159-162.
92. Roman GC. Stroke, cognitive decline and vascular dementia: the silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology*. May-Jun 2003;22(3):161-164.
93. 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*. Mar 12 1997;277(10):813-817.
94. Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology*. 1995;14(5):240-257.

95. Morita M, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology*. Mar 28 2006;66(6):839-844.
96. Brun A. Dementia of frontal type. *Dementia*. May-Aug 1993;4(3-4):125.
97. Greck J, Lautenschlager N, Kurz A. [Clinical aspects of frontotemporal dementia]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. Oct 2000;68(10):447-457.
98. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. Dec 1998;51(6):1546-1554.
99. McGeachie RE, Fleming JO, Sharer LR, Hyman RA. Case report. Diagnosis of Pick's disease by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. Feb 1979;3(1):113-115.
100. Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci*. Feb 1990;95(2):119-139.
101. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. Nov 1996;47(5):1113-1124.
102. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL, et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport*. Mar 21 1994;5(7):747-749.
103. Liberini P, Valerio A, Memo M, Spano PF. Lewy-body dementia and responsiveness to cholinesterase inhibitors: a paradigm for heterogeneity of Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci*. Apr 1996;17(4):155-160.
104. Frolich L. [S3 guidelines on dementia. Symptomatic therapy of dementia]. *Nervenarzt*. Jul 2010;81(7):796-798, 800-792, 804-796.
105. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. Mar 1999;56(3):303-308.
106. Forstl H, Werheid K, Ulm K, et al. [MCI-plus: mild cognitive impairment with rapid progression. Part II: Biomarkers and research methods]. *Dtsch Med Wochenschr*. Jan 2009;134(3):88-91.
107. Zaudig M. *Demenz und 'leichte kognitive Beeinträchtigung' im Alter. Diagnostik, Früherkennung und Therapie* Bern: Huber Verlag; 1994.
108. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol*. Mar 2001;58(3):411-416.
109. Davis KL. *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
110. Trepel M. *Neuroanatomie Struktur und Funktion* München; 2004.
111. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. Sep 30 2004;44(1):5-21.
112. Scheschonka A, Betz, H., Becker, C.-M. *Biochemie und Parthobiochemie* Heidelberg: Löffler, G., Petrides, P.E., Heinrich, P.; 2007.
113. Löffler GP, P.E.; Heinrich, P. C. . *Biochemie und Pathobiochemie*. Vol 8. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.
114. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*. Feb 2007;81(2):89-131.
115. Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, Duvernoy H. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres. *Neurology*. Jun 1998;50(6):1699-1708.

116. Cerbone A, Patacchioli FR, Sadile AG. A neurogenetic and morphogenetic approach to hippocampal functions based on individual differences and neurobehavioral covariations. *Behav Brain Res.* May 31 1993;55(1):1-16.
117. Squire LR, Ojemann JG, Miezin FM, Petersen SE, Videen TO, Raichle ME. Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Mar 1 1992;89(5):1837-1841.
118. Fuster J. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology nad neurophysiology of the fronal lobe* Vol 3. Auflage Philadelphia: Lippincott-William & Wilkins 1997.
119. Berthoz S, Armony JL, Blair RJ, Dolan RJ. An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain.* Aug 2002;125(Pt 8):1696-1708.
120. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain.* Feb 1995;118 (Pt 1):279-306.
121. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci.* Jun 2000;4(6):215-222.
122. Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger JB. Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study. *Psychophysiology.* Mar 2000;37(2):216-223.
123. Dold MA, M. . *Neuroimaging der verschiedenen Symptomdimensionen der Zwangsstörung.* Wien 2009.
124. Weishaupt D, Boxheimer L. Magnetic resonance imaging of the weight-bearing spine. *Semin Musculoskelet Radiol.* Dec 2003;7(4):277-286.
125. Braus DF, Brassens S. [Functional magnetic resonance imaging and antipsychotics. Overview and own data]. *Radiologe.* Feb 2005;45(2):178-185.
126. Baulmann J, Nurnberger J, Slany J, et al. [Arterial stiffness and pulse wave analysis]. *Dtsch Med Wochenschr.* Mar 2010;135 Suppl 1:S4-14.
127. Gkaliagkousi E, Douma S. The pathogenesis of arterial stiffness and its prognostic value in essential hypertension and cardiovascular diseases. *Hippokratia.* Apr 2009;13(2):70-75.
128. Skrabal F. [Arterial elasticity, arterial hypertension and antihypertensive therapy]. *Wien Med Wochenschr.* 2004;154(1-2):24-26.
129. Nurnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R. [Arterial compliance (stiffness) as a marker of subclinical atherosclerosis]. *Herz.* Aug 2007;32(5):379-386.
130. Manfredini F, Malagoni AM, Mandini S, et al. Sport therapy for hypertension: why, how, and how much? *Angiology.* Apr-May 2009;60(2):207-216.
131. Magometschnigg D. [Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentationindex and pulse wave velocity]. *Wien Med Wochenschr.* Sep 2005;155(17-18):404-410.
132. Barker PB. N-acetyl aspartate--a neuronal marker? *Ann Neurol.* Apr 2001;49(4):423-424.
133. Montag C, Schubert F, Heinz A, Gallinat J. Prefrontal cortex glutamate correlates with mental perspective-taking. *PLoS One.* 2008;3(12):e3890.
134. Schubert F, Gallinat J, Seifert F, Rinneberg H. Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage.* Apr 2004;21(4):1762-1771.
135. Elster C, Schubert F, Link A, Walzel M, Seifert F, Rinneberg H. Quantitative magnetic resonance spectroscopy: semi-parametric modeling and determination of uncertainties. *Magn Reson Med.* Jun 2005;53(6):1288-1296.
136. Ashburner J, Friston K. Multimodal image coregistration and partitioning--a unified framework. *Neuroimage.* Oct 1997;6(3):209-217.

137. Helmstaedter C, Wietzke J, Lutz MT. Unique and shared validity of the "Wechsler logical memory test", the "California verbal learning test", and the "verbal learning and memory test" in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* Dec 2009;87(2-3):203-212.
138. Lezak MD. Domains of behavior from a neuropsychological perspective: the whole story. *Nebr Symp Motiv.* 1994;41:23-55.
139. McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. Amnesic syndrome in schizophrenia. *Psychol Med.* Nov 1990;20(4):967-972.
140. Westhoff TH, Schmidt S, Glander P, et al. The impact of FTY720 (fingolimod) on vasodilatory function and arterial elasticity in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* Aug 2007;22(8):2354-2358.
141. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* Sep 2007;25(9):1751-1762.
142. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* Dec 2002;20(12):2407-2414.
143. Lang UE, Hellweg R, Seifert F, Schubert F, Gallinat J. Correlation between serum brain-derived neurotrophic factor level and an in vivo marker of cortical integrity. *Biol Psychiatry.* Sep 1 2007;62(5):530-535.
144. Simmons ML, Frondoza CG, Coyle JT. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies. *Neuroscience.* 1991;45(1):37-45.
145. Nitkunan A, Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, Howe FA, Markus HS. Reduced N-acetylaspartate is consistent with axonal dysfunction in cerebral small vessel disease. *NMR Biomed.* Apr 2009;22(3):285-291.
146. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat Rec.* Apr 2001;265(2):54-84.
147. Budson AE. Understanding memory dysfunction. *Neurologist.* Mar 2009;15(2):71-79.
148. Billard JM. Ageing, hippocampal synaptic activity and magnesium. *Magnes Res.* Sep 2006;19(3):199-215.
149. Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, et al. Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature.* Jan 12 1995;373(6510):151-155.
150. Zhang DX, Levy WB. Ketamine blocks the induction of LTP at the lateral entorhinal cortex-dentate gyrus synapses. *Brain Res.* Oct 9 1992;593(1):124-127.
151. Gallinat J, Kunz D, Senkowski D, et al. Hippocampal glutamate concentration predicts cerebral theta oscillations during cognitive processing. *Psychopharmacology (Berl).* Jul 2006;187(1):103-111.
152. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry.* Mar 1994;51(3):199-214.
153. Ghoneim MM, Hinrichs JV, Mewaldt SP, Petersen RC. Ketamine: behavioral effects of subanesthetic doses. *J Clin Psychopharmacol.* Apr 1985;5(2):70-77.
154. Fratiglioni L, Viitanen M, Backman L, Sandman PO, Winblad B. Occurrence of dementia in advanced age: the study design of the Kungsholmen Project. *Neuroepidemiology.* 1992;11 Suppl 1:29-36.
155. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke.* Oct 2005;36(10):2193-2197.
156. Van Beek AH, Claassen JA. The cerebrovascular role of the cholinergic neural system in Alzheimer's disease. *Behav Brain Res.* Aug 10 2011;221(2):537-542.

- 157.** Proctor WR, Dobelis P, Moritz AT, Wu PH. Chronic nicotine treatment differentially modifies acute nicotine and alcohol actions on GABA(A) and glutamate receptors in hippocampal brain slices. *Br J Pharmacol.* Mar 2011;162(6):1351-1363.

8. Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei PD Dr. Timm Westhoff, der mir das Thema überließ und mich durch seine unermüdliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft vorantrieb und mir durch zielgerichtete Anregungen immer das Gefühl gab, auf einem richtigen Weg zu sein.

Herrn PD Dr. Gallinat möchte ich ebenfalls für sein großes Engagement danken.

Mein großer Dank gilt den Probanden, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen und durch Ihr regelmäßiges verlässliches Erscheinen zu den unterschiedlichen Untersuchungsterminen die Voraussetzung zur erfolgreichen Durchführung der Studie schafften.

Danken möchte ich meinen lieben Eltern, ohne die weder ich und demzufolge noch diese Arbeit zustande gekommen wären.

Ich möchte mich bei meiner Oma, meinen Schwiegereltern und meinem Bruder bedanken, die stets an mich geglaubt haben. Dicker, ich bin gespannt wer zuerst fertig ist?

Opa, ich konnte die Arbeit zwar nicht rechtzeitig in deinem Maße beenden, aber der Gedanke daran, dass Du den größten Stolz empfunden hättest, erfüllt mich jetzt umso mehr mit Stolz.

Ohne Freunde, mit denen man sich austauschen kann, neue Aspekte beleuchtet oder einfach mal über etwas anderes reden muss, geht es meiner Auffassung nach nicht. Deshalb danke Johann, danke Matthias und danke Sebastian.

Der letztgenannte ist gleichzeitig der wichtigste Dank, den ich meiner Frau und meinen Kindern aussprechen möchte. Danke Johanna, für den enormen Beitrag, wobei du vorerst zurückgesteckt, das Studium beendet, die Kinder betreut, unseren Alltag organisiert und trotzdem die besonderen Lebensmomente für uns alle zelebriert hast. Wenn du willst, bist du jetzt dran.

9. Curriculum vitae

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

10. Eidesstattliche Erklärung

“Ich, Marian Joppke, erkläre, dass die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Thema- Der Einfluss des Blutdrucks auf die hippocampale Glutamatkonzentration und die mnestiche Funktion - von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten beinhaltet, und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind“.

Datum

Unterschrift

Publikationsliste

The impact of blood pressure on hippocampal glutamate and mnesic function.

Westhoff TH, Schubert F, Wirth C, **Joppke M**, Klär AA, Zidek W, Gallinat J.

J Hum Hypertens. 2011 Apr;25(4):256-61. doi: 10.1038/jhh.2010.51. Epub 2010 May 13.

The cardiovascular effects of upper-limb aerobic exercise in hypertensive patients.

Westhoff TH, Schmidt S, Gross V, **Joppke M**, Zidek W, van der Giet M, Dimeo F.

J Hypertens. 2008 Jul;26(7):1336-42. doi: 10.1097/HJH.0b013e3282ffac13. (Impact Factor 2,8)