

Diplomarbeit

Zirkadiane Schwankungen des Blutdruck und damit verbundene Auswirkungen auf das Hippocampus-Volumen Abnormes Dipping als Risikofaktor einer hippocampalen Atrophie

eingereicht von
Josef-Martin Mitterwallner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr.(in) med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Universitätsklinikum für Neurologie

unter der Anleitung von Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt
und

Assoz. Prof. Univ.-Doz. Dipl.-Ing. Dr. Stefan Ropele

Graz, am 02.12.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 02.12.2022

Josef-Martin Mitterwallner eh.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft für die freundliche Unterstützung dieser Diplomarbeit. Des Weiteren danke ich meinem Betreuer Univ. Prof. Dr. Reinhold Schmidt, der mir beim Verfassen dieser Arbeit mit Rat und Tat, vor allem aber viel Geduld zur Seite gestanden hat.

Zusammenfassung

Einleitung: Arterielle Hypertonie ist nicht nur ein Risikofaktor für vaskuläre Demenz, sondern auch für Alzheimer. Es hat sich gezeigt, dass zirkadiane Blutdruckmuster [BD], insbesondere das nächtliche BD-Dipping, kardioprotektiv wirken, während das Fehlen von BD-Dipping während der Nacht mit einem erhöhten Risiko für vaskuläre Ereignisse einhergeht. Über die Rolle der zirkadianen BD-Variationen bei primären degenerativen Hirnerkrankungen einschließlich der Alzheimer-Pathologie ist wenig bekannt. In dieser Arbeit untersuchen wir den Zusammenhang zwischen 24-Stunden-BD einschließlich seiner zirkadianen Schwankungen und dem Volumen des Hippocampus in einer großen Kohorte von gemeinschaftsansässigen, nicht-dementen Proband*innen. Es ist bekannt, dass der Hippocampus eine der ersten Gehirnstrukturen ist, die im Kontinuum der Alzheimer-Krankheit betroffen ist.

Methoden: Die Daten stammen aus der Austrian Stroke Prevention Family Study. Insgesamt wurden 347 Proband*innen (Medianalter 68 Jahre, Interquartilsbereich ± 16) eingeschlossen. Alle Teilnehmer*innen waren Bürger*innen der Stadt Graz ohne Schlaganfall oder Anzeichen von Demenz. Bei sämtlichen Proband*innen wurde eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung und eine MRT des Gehirns durchgeführt. Patient*innen, deren nächtlicher Blutdruck um 10-20% sank, galten als normale Dipper, während Patient*innen bei denen der nächtliche Blutdruck höher war als der Blutdruck untertags, als reverse Dipper klassifiziert wurden. Multivariate lineare Regressionsmodelle wurden verwendet, um 24h-BD-Werte mit dem unter Verwendung der Freesurfer-Software automatisch gemessenen Hippocampusvolumen (HCV) zu korrelieren.

Ergebnisse: Der mittlere normalisierte HCV betrug $58 \times 10^{-6} \text{ cm}^3$ (Standardabweichung [SD] $\pm 59 \times 10^{-7}$), der mittlere systolische BD 131,14 mmHg (SD $\pm 12,93$) und das mittlere nächtliche BD-Dipping 11,8 mmHg (SD $\pm 7,07$). Das nächtliche systolische ($p=0,01$) und diastolische ($p=0,02$) reverse Dipping war mit einem niedrigeren Hippocampusvolumen assoziiert. Diese Assoziation bestand selbst nach Korrektur auf Alter, Geschlecht, wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren und WMH-Volumen. Keinen signifikanten Zusammenhang gab es hingegen zwischen dem mittleren systolischen und diastolischen 24-Stunden-BD und HCV.

Schlussfolgerung: Nächtliches systolisches and diastolisches reverse Dipping korreliert direkt mit dem HCV. Es braucht longitudinale Daten, um die Auswirkungen von zirkadianen BD-Schwankungen nicht nur auf das Hippocampusvolumen, sondern auch auf kognitive Funktionen zu untersuchen. Wir liefern erste Hinweise darauf, dass chronotherapeutische Ansätze der blutdrucksenkenden Behandlung positive Auswirkungen auf die Prävention altersbedingter neurodegenerativer Prozesse haben könnten.

Abstract

Introduction: Arterial hypertension is not only a risk factor for vascular dementia but also for Alzheimer's disease. Circadian blood pressure [BP] patterns particularly nocturnal BP dipping has been shown to be cardioprotective while the lack of BP dipping during night-time exerts an increased risk for vascular events. Little is known about the role of circadian BP variations on primary degenerative brain disease including Alzheimer pathology. We here investigate the association between 24-hour BP including its circadian fluctuations and the volume of the hippocampus in a large cohort of community-dwelling non-demented subjects. The hippocampus is known to be one of the first brain structures to be affected in the continuum of Alzheimer's disease.

Methods: The data are from the Austrian Stroke Prevention Family Study. A total of 347 subjects (median age 68 years, interquartile range ± 16) were included. All were citizens of the city of Graz without history of stroke or evidence of dementia. All underwent ambulatory 24-hour BP measurement and brain MRI. Patients whose nocturnal blood pressure dropped by 10-20% were considered to be normal dippers, while patients BP levels, whose nocturnal blood pressure exceeded the BP during daytime were classified as reverse dippers. Multivariate linear regression models were used to correlate 24-hour-BP values with automatically measured hippocampal volume (HCV) using the Freesurfer software.

Results: The mean normalized HCV was 58×10^{-6} cm³ (standard deviation [SD] $\pm 59 \times 10^{-7}$), mean systolic BP was 131.14 mmHg (SD ± 12.93), and mean nocturnal BP-dipping was 11.8 mmHg (SD ± 7.07). Nocturnal reverse systolic ($p=0.01$) and diastolic ($p=0.02$) dipping was associated with lower hippocampal volume, even after correction for age, sex, major cardiovascular risk factors and WMH volume. There existed no significant association between mean 24-hour systolic and diastolic BP and HCV.

Conclusion: Nocturnal reverse systolic and diastolic dipping is directly related to HCV. Longitudinal data are needed to explore the effect of circadian BP fluctuations not only on the hippocampal volume but also on cognitive functions. We provide first evidence that that chronotherapeutic regimens of antihypertensive treatment may have beneficial effects in preventing age-related neurodegenerative processes.

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG	1
ZUSAMMENFASSUNG	2
ABSTRACT	4
ABKÜRZUNGEN UND DEREN ERKLÄRUNG	6
EINLEITUNG	7
DER HIPPOCAMPUS – EIN KURZER ÜBERBLICK	8
ZIRKADIANE BLUTDRUCKRHYTHMIK	9
STAND DER FORSCHUNG	11
ATROPHE VERÄNDERUNGEN DES GEHIRNS IM ZUSAMMENHANG MIT ERHÖHTEM BLUTDRUCK.....	11
VERRINGERUNG ZEREBRALER VOLUMINA IN ASSOZIATION MIT ERHÖHTER BLUTDRUCKVARIABILITÄT.....	12
MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE VERÄNDERUNGEN DES GEHIRNS AUFGRUND ABNORMER DIPPINGPROFILE	13
WORIN BESTEHT DIE NOVITÄT DER ARBEIT	15
HYPOTHESEN	17
MATERIAL UND METHODEN	18
STUDIEN TEILNEHMER*INNEN	18
AMBULANTE BLUTDRUCKMESSUNG	18
VASKULÄRE RISIKOFAKTOREN AUßER HYPERTONIE	19
MR BILDGEBUNG	20
MR PROTOKOLL.....	20
VOLUMETRISCHE BEURTEILUNG DES HIPPOCAMPUS	20
BEURTEILUNG VON WMH-LÄSIONEN IM MR.....	21
STATISTISCHE ANALYSE	21
ERGEBNISSE	24
DISKUSSION	29
LITERATURVERZEICHNIS	34

Abkürzungen und deren Erklärung

Mb	Morbus
BD	Blutdruck
mmHg	Millimeter-Quecksilber-Säule
CA	Cornu ammonis
GD	Gyrus dentatus
ASPS	Austrian Stroke Prevention Study
MoCA	Montreal-Cognitive-Assessment-Test
DTI	Diffusions Tensor Bildgebung
WMH	White-Matter-Hyperintensities
ABPM	Ambulant blood pressure Monitoring
IQA	Interquartilsabstand
StdAbw	Standartabweichung
ZNS	Zentralnervensystem
VNS	Vegetatives Nervensystem
NfL	Neurofilament-Leichtketten
GFAP	Glial fibrillary acidic protein

Einleitung

Organische Alterungsprozesse äußern sich in einer Verminderung der physiologischen Reserve sowie in einem Versagen komplexer molekularer Mechanismen, was schließlich zu Degeneration und Erkrankungen führen kann.(1) Auch das Gehirn, als das mächtigste Werkzeug eines Menschen, bleibt von diesen Veränderungen nicht verschont. Ein typisches morphologisches Charakteristikum der Hirnalterung ist der Gewebeschwund, die Atrophie. Mit zunehmendem Lebensalter wird das Gehirn als Gesamtes sowie auch seine einzelnen Substrukturen immer kleiner.(2-4)

Eine diesbezüglich besonders häufig untersuchte Hirnstruktur ist der Hippocampus, spielt er doch eine essentielle Rolle in der Entwicklung des Morbus Alzheimer.(5) Beeinflusst wird dieser Prozess des Gewebeschwundes vor allem durch verschiedenste vaskuläre Risikofaktoren.(6) So weisen beispielsweise Personen mit Diabetes wesentlich kleinere Hippocampi als Personen ohne diese Erkrankung auf.(7) Auch bei starken Raucher*innen (8) und übergewichtigen Personen (9) sind geringere Hippocampus Volumina zu finden. Des Weiteren konnten auch die negativen Auswirkungen einer Hypercholesterinämie auf den Hippocampus im Tiermodell nachgewiesen werden.(10) Darüber hinaus ist auch noch die obstruktive Schlafapnoe (11) sowie das Vorliegen eines Vorhofflimmerns (12) mit einem erhöhten Risiko für eine hippocampale Atrophie assoziiert. Für gewöhnlich ist mehr als nur einer dieser kardiovaskulären Risikofaktoren in einem einzelnen Individuum präsent und so wirken die einzelnen Faktoren meist in synergistischer Weise beschleunigend auf den Alterungsprozess des Gehirns. (6)

Einen der bedeutendsten kardiovaskulären Risikofaktoren (13) und ebenso einen wesentlichen modifizierenden Faktor abnormer Hirnalterung (14) stellt die arterielle Hypertension dar. Sie soll daher hinsichtlich ihres Einflusses auf das Hippocampus Volumen im Folgenden untersucht werden.

Der Hippocampus – ein kurzer Überblick

Der Hippocampus bildet das Herzstück des limbischen Systems und liegt als elongierte Struktur tief medial im caudalen Lobus temporalis. Er zählt zum aus 3-4 Schichten bestehenden Archikortex. Die Hippocampusformation besteht aus dem Gyrus dentatus, einem der wenigen Orte adulter Neurogenese, dem Ammonshorn und dem Subiculum.(15) Die neuronale Verschaltung innerhalb desselben stellt sich wie folgt dar: Die meisten Afferenzen gelangen über den Tractus Perforans aus der Regio Entorhinalis zum Hippocampus. Daneben erhält er auch noch Informationen aus den Septumkernen, welche über den Fornix cerebri reziprok zum Hippocampus gelangen. Diese kortikalen Projektionen gelangen als erstes zum Gyrus dentatus, dem Eingang des Hippocampus, welcher in weiterer Folge über den Mossy Fiber Pathway auf die Region Cornu ammonis (CA) 3 projiziert. Diese wiederum schickt Afferenzen über Schaffer Kollaterale zur Regio CA 1, welche schließlich wieder zurück auf den Entorhinalen Cortex projiziert. Neben dieser klassischen trisynaptischen Kreisschaltung entlang der longitudinalen Achse des Hippocampus bestehen noch zusätzliche Verschaltungen der einzelnen Regionen entlang der transversalen Achse. Dies transversale Vernetzung ist wesentlich komplexer und weist multiple parallel laufende Verschaltungen und Feedbackkreisläufe auf. So projiziert der Entorhinale Cortex nicht nur auf den Gyrus dentatus (GD), sondern auch direkt auf CA3 und CA1. Die Regio CA3 wiederum verfügt über eine Feedbackprojektion zum GD über die exzitatorischen Mossy-Zellen. Darüber hinaus stellte sich auch die Regio CA2, welche ursprünglich nur für eine Transitionszone zwischen CA1 und CA3 gehalten wurde, als eine eigenständige Arbeitseinheit heraus.(16) Die Hippocampusformation bildet gemeinsam mit seinen umgebenden Strukturen im medialen Temporallappen, dem Gyrus parahippocampalis, dem Cortex entorhinalis und dem Cortex perirhinalis den Sitz des deklarativen Gedächtnis. Dieses wird wiederum unterteilt in das semantische (Faktenwissen) und episodische Gedächtnis (Wissen über persönliche Erfahrungen und Begebenheiten). Eine zentrale Funktion des deklarativen Gedächtnis stellt die assoziative Verbindung von Informationen dar, sprich die Fähigkeit, Kausalbeziehungen zwischen Informationen aufzustellen, welche gleichzeitig ins Gedächtnis aufgenommen und abgerufen werden.(17) Darüber hinaus ist der

Hippocampus das höchste Integrationsorgan des Großhirns, dessen Impulse sowohl endokrine als auch viszerale und emotionale Abläufe modellieren.(18) Entsprechend führen Läsionen am Hippocampus, welcher überaus anfällig für Hypoxie und Ischämie ist, zu Ausfällen beziehungsweise Störungen des deklarativen Gedächtnis. Einige Forscher glauben, der Hippocampus selbst sei dabei vor allem essentiell für die Generierung neuer, episodischer Erinnerungen, wohingegen andere Anteile des medialen Temporallappens eher der Verarbeitung semantischer Informationen dienen. Diese These wird durch die Tatsache unterstützt, dass Personen mit einem Hippocampusschaden in frühen Lebensjahren zwar Schwierigkeiten haben, sich Ereignisse in ihrem alltäglichen Leben zu merken, allerdings keine Probleme beim Lernen von Sprachen oder der Akquirierung von Faktenwissen zeigen.(16) Darüber hinaus ist der Hippocampus einer der ersten Manifestationsorte der Alzheimererkrankung (19) und seine Atrophie stellt ein typisches morphologisches Charakteristikum dieser Erkrankung dar.(20)

Zirkadiane Blutdruckrhythmik

Unter physiologischen Bedingungen unterliegt der Blutdruck tageszeitabhängigen Schwankungen. Das so entstehende 24-Stunden-Blutdruckmuster eines Menschen stellt sich wie folgt dar: Charakteristisch ist ein leichter Anstieg des Blutdruckes vor Beendigung der Nachtruhe, gefolgt von einem rasanten Blutdruckanstieg direkt während des Erwachens. Die normale Blutdruckrhythmik verfügt über zwei Druckspitzen im Tagesverlauf. Die erste etwa zwei bis drei Stunden nach dem Erwachen, die zweite, meist prominentere, am späten Nachmittag beziehungsweise frühen Abend. Zwischen beide gesellt sich ein leichter Druckabfall am Nachmittag. Während der nächtlichen Schlafphase sinkt der systolischen Blutdruck typischerweise um 10-20% seines Tagesdurchschnitts, während der diastolische Blutdruck dabei etwas weniger abnimmt. Dieses Phänomen wird auch als Dipping bezeichnet. Initiiert, modelliert und kontrolliert werden diese tageszeitlichen Schwankungen von diversen exogenen (zyklische Veränderungen der Umwelt: Temperatur, Feuchtigkeit, Licht, Lärm und Verhalten: Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, Stress, Körperhaltung und körperliche Aktivität) sowie

multiplen endogenen Faktoren (wach/schlaf-Rhythmus, ZNS- und VNS-Rhythmen, zirkadiane Melatoninrhythmik, endokrine Rhythmen, etc.).(21) Klinisch bedeutsam sind hierbei vor allem Abweichungen des Dippings abseits der oben angeführten physiologischen Norm, da diese mit einem höheren kardiovaskulärem Risiko assoziiert sind. Man differenziert diesbezüglich zwischen non Dipper (<10% BD-Abfall), reverse Dipper (BD Anstieg) und extreme Dipper (>20% BD Abfall).(22)

Stand der Forschung

Bevor nun das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit formuliert und mit der Erarbeitung desselben begonnen werden kann, gestaltet es sich nicht nur als sinnvoll, sondern vielmehr als zwingend notwendig, die bisherigen Erkenntnisse der Forschung in Bezug auf dieses Thema kurz zu umreißen.

Atrophe Veränderungen des Gehirns im Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck

Längerfristig persistierender Bluthochdruck und die mit ihm einhergehenden pathologischen Gefäßveränderungen sind eine bedeutende Determinante abnormer Hirnalterung, welche sich unter anderem in Form einer Reduktion des Hirnvolumens bemerkbar macht. So konnte etwa eine Querschnittstudie, welche ebenfalls mit 24-Stunden-Blutdruckmonitoring arbeitete, eine signifikante Verringerung der Grauen Substanz von Brodman Area 6 in Assoziation mit einem Anstieg des 24-Stunden-Blutdrucks und des Blutdrucks im Wachzustand sowie des mittleren arteriellen Druckes nachweisen.(23) Signifikante Zusammenhänge wurden dabei außerdem zwischen erhöhtem systolischem 24-Stunden-Blutdruck, systolischem Blutdruck im Wachzustand, sowie mittlerem arteriellen Druck und einem verringerten Volumen der Grauen Substanz des linken Gyrus frontalis superior gefunden. Ein erhöhter nächtlicher Blutdruck dagegen war mit einer signifikanten Volumenreduktion der Grauen Substanz der Brodman Area 8 assoziiert. Eine Verringerung des gesamten Hirnvolumens bei erhöhtem Blutdruck konnte nicht gefunden werden. Im Gegensatz dazu fanden Goldstein et al. kleinere Hirnvolumina sowie vergrößerte Seitenventrikel bei Personen zwischen 67 und 80 mit erhöhtem systolischem Blutdruck in der 24-Stunden-Blutdruckmessung.(24) Auffällig in Bezug auf durch Hypertension bedingte Hirnschädigung ist, dass der Substanzverlust, in Folge eines zu hohen Blutdrucks, vor allem den Hippocampus zu betreffen scheint. So geht man etwa davon aus, dass es bedingt durch die Hypertension zu einer Akzeleration der altersabhängigen Hippocampus-Schrumpfung kommt.(25) Des Weiteren ergab ein Review von 52 Artikeln aus dem Jahr 2021, dass 93,7% der bearbeiteten Studien von einer Assoziation zwischen höherem Blutdruck und beschleunigter Hirnalterung, im Sinne von mehr WMH und

geringerem Hirnvolumen, berichteten. Eine darauffolgende Metaanalyse ergab einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Blutdruck und hippocampalem Volumen. Diese ergab eine Volumsreduktion des Hippocampus um 0,13% pro Anstieg des systolischen Blutdruckes um eine Standardabweichung über 120 mmHg.(26) Vergleichbares fand ein anderer Review mit 28 Studien. 26 der bearbeiteten Studien kamen dabei zu dem Schluss, dass hohe Blutdruckwerte und/oder Hypertension mit globaler oder regionaler Reduktion des zerebralen Volumens assoziiert sind. Auch hier ergab die anschließend durchgeführte Metaanalyse, dass von erhöhtem Blutdruck betroffene Personen, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant kleinere Hippocampusvolumina aufwiesen.(27) Der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen Hypertonie und dem Hippocampusvolumen konnte noch durch eine weitere Studie erhärtet werden. Bei einem Patienten*innenkollektiv aus 59 Personen ohne Insult oder Demenz in der Vorgeschichte konnte, nach Erhebung des Blutdrucktagesprofils mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung und volumetrischer Vermessung einzelner hippocampaler Subsegmente per MR, eine signifikante Assoziation zwischen erhöhtem 24-Stunden systolischen, beziehungsweise erhöhtem systolischen Blutdruck untertags und einem geringeren Gyrus dentatus-Volumen festgestellt werden. Ein signifikanter Zusammenhang bestand außerdem zwischen einem erhöhtem systolischen Blutdruck untertags und einer kleineren linken CA4 Region.(28)

Verringerung zerebraler Volumina in Assoziation mit erhöhter Blutdruckvariabilität

Neben erhöhten Tages-, Nacht-, und 24-Stunden-Blutdruckwerten dürfte sich scheinbar auch eine erhöhte Variabilität des Blutdrucks negativ auf Hirnvolumina (24) und insbesondere auf den Hippocampus auswirken. Eine Studie von Haring et al. etwa ergab, dass sich bei älteren Frauen (im Mittel 69a) mit einer systolischen Blutdruckvariabilität zwischen jährlichen Ordinationsmessungen in der höchsten Tertile signifikant geringere hippocampale Volumina zeigten, als bei älteren Frauen mit einer systolischen Blutdruckvariabilität in der niedrigsten Tertile.(29) Daraus ist abzuleiten, dass sich eine erhöhte Blutdruckvariabilität negativ auf den Hippocampus auswirken könnte. Auch eine Studie zu medialer temporaler Atrophie

bei Apolipoprotein ϵ 4-Trägern ergab eine Reduktion des Hippocampusvolumens bei steigender Blutdruckvariabilität über die Zeit.(30) Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine diesbezügliche Auswertung der CARDIA Studie.(31) Hierbei fand man einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erhöhten durchschnittlichen realen Variabilität und einer kleineren Hippocampusformation. Die negativen Auswirkungen erhöhter Blutdruckvariabilität lassen sich außerdem an hippocampalen Substrukturen ablesen. So scheint sich beispielsweise ein höherer Variationskoeffizient des systolischen Blutdrucks untertags negativ auf das Volumen der linken CA 4 Region sowie des Gyrus Dentatus auszuwirken.(28)

Morphologische und funktionelle Veränderungen des Gehirns aufgrund abnormer Dippingprofile

Einige Arbeiten der letzten Jahre lieferten Hinweise dafür, dass Assoziationen zwischen Störungen der zirkadianen Blutdruckregulation im Sinne eines defizienten nächtlichen Dippings und einer Reduktion des Hirnvolumens bestehen. So konnten Ihab Hajjar et al. (32) eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem abnormem Dippingprofil und dem Hirnvolumen feststellen. Ihre Studie, in welcher sie Schlaganfallpatient*innen mit Nicht-Schlaganfall Patient*innen verglichen, ergab, dass ein geringerer Abfall des systolischen Blutdrucks sowie des Pulsdrucks über Nacht mit einer größeren Hirnatrophie vergesellschaftet ist. Bei Nicht-Schlaganfall Patient*innen bezog sich der Gewebsverlust vor allem auf die Weiße Substanz, wobei vorrangig der Frontal- sowie der Parietallappen von besagter Atrophie der Nervenfasern betroffen zu sein schien. Im Gegensatz dazu war bei Schlaganfallpatient*innen hauptsächlich die Graue Substanz des Frontallappens auf der Seite des stattgehabten Insults betroffen. Zu ähnlichen Erkenntnissen gelangten auch Michiaki Nagai et al. (33) in ihrer Studie zu Blutdruck als unabhängige Determinante für Hirnatrophie und kognitive Funktion bei älteren Hypertoniker*innen. Darin beschrieben die Autor*innen eine signifikante positive Korrelation zwischen TBM (Total Brain Matter) und Dipping des systolischen Blutdrucks. Darüber hinaus ergaben ihre Untersuchungen eine negative Korrelation zwischen TBM und allen anderen Parametern des systolischen Blutdrucks. Einen ebenfalls statistisch signifikanten Zusammenhang fanden N.C. Boa Sorte Silva et al (34) zwischen Dipping und Hippocampusvolumen in einem Subsample ihrer

Studienteilnehmer*innen. Nach Korrektur auf Alter, Ausbildungszeit, Geschlecht sowie des Montreal-Cognitive-Assessment-Test Scores ergab die hierarchische Regression eine signifikante Assoziation zwischen niedrigerem Dipping des systolischen Blutdrucks und des rechten sowie des gesamten Hippocampusvolumens.

Neben einem signifikanten Zusammenhang mit zerebralen Atrophie scheint pathologisches Dipping überdies in Zusammenhang mit der Entwicklung von WMH, stillen Infarkten sowie Mikroblutungen im Sinne einer zerebralen Mikroangiopathie zu stehen. So konnte beispielsweise eine Studie von Paganini-Hill et al. (35) zeigen, dass bei Personen über 90 Jahren mit einem reverse Dipping Profil des diastolischen Blutdruckes ein größeres mittleres WMH-Volumen zu finden ist als bei allen anderen Dipping-Mustern. Darüber hinaus waren in dieser Studie bei reverse Dippern wesentlich häufiger zerebrale Mikroblutungen zu finden. Die selbe Assoziation konnte in einer Multizenterstudie, in welcher der Zusammenhang zwischen zerebralen Mikroblutungen und reverse Dipping bei Hypertoniker*innen mit Schlaganfällen untersucht wurde, festgestellt werden.(36) Dass eine signifikante Assoziation zwischen reverse Dipping und höherer Prävalenz an WMH besteht, zeigte auch ein Review von Chokesuwattanaskul et al.(37) In dieser Arbeit war nicht nur reverse Dipping, sondern ebenso non-Dipping mit einer größerer Häufigkeit an WMH, aber auch an asymptotische lakunäre Infarkte assoziiert. Größere WMH-Volumina in Zusammenhang mit reverse Dipping wurden ebenfalls im Rahmen der Maracaibo Aging Study (38) gefunden. Diese Arbeiten legen nahe, dass es vor allem das reverse Dipping Profil ist, welches zu Beeinträchtigungen der zerebralen Gefäßintegrität und in weiterer Folge zur Entwicklung einer zerebrovaskulären Mikroangiopathie führt.(39-41)

Mehrere Studien zeigen, dass Abnormitäten der nächtlichen Blutdruckabsenkung sich neben strukturellen Defekten ebenso in Störungen der zerebralen Funktionalität im Sinne einer Beeinträchtigung der Kognition niederschlagen. Derartige Ergebnisse konnte beispielsweise die oben bereits erwähnte Studie von Paganini-Hill et al. (35) liefern, in welcher Proband*innen mit beeinträchtigter Kognition signifikant niedrigere nächtliche Blutdruckabfälle als Personen mit unauffälliger kognitiver Funktion vorwiesen. Ähnliche Befunde erhoben auch Nagai

et al. (33), indem sie eine signifikante negative Korrelation zwischen MMSE Score und dem Dipping des systolischen Blutdrucks bei hypertensiven Patient*innen über 70 Jahre feststellten. Interessant ist außerdem, dass diese wiederholt bestätigte Assoziation zwischen pathologisch vermindertem Dipping und beeinträchtigter kognitiver Funktion zumindest teilweise durch White Matter Hyperintensities mediiert wird. Die Einschränkungen betrafen hierbei vor allem das Erinnerungsvermögen und exekutive Funktionen.(38)(42)

Wenig Daten gibt es hingegen zur Fragestellung, ob zirkadiane BP Schwankungen einen relevanten Risikofaktor für die Entwicklung von Demenzerkrankungen wie Alzheimer darstellen könnten. Tatsächlich konnte diese These durch eine longitudinale Studie über 24 Jahre gefestigt werden. Man fand dabei heraus, dass reverses Dipping des systolischen Blutdrucks mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer Demenzerkrankung verknüpft ist. Die Autor*innen gehen davon aus, dass dieser Assoziation eine Anhäufung metabolischer Abfallprodukte wie β -Amyloid und τ -Protein zu Grunde liegt, welche durch eine Beeinträchtigung zerebraler Reinigungsmechanismen ausgelöst wird. Keine signifikanten Zusammenhänge gab es zwischen reverse Dipping und dem Risiko zur Entwicklung einer Vaskulären Demenz. Auch zwischen non Dipping und Alzheimer sowie Vaskulärer Demenz wurde keine statistisch signifikante Assoziation gefunden.(43)

Worin besteht die Novität der Arbeit

Die Bedeutung von Bluthochdruck als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren ist seit Jahrzehnten bekannt und weltweit etabliert.(13, 44, 45) Ebenso sind die negativen Effekte eines zu hohen Blutdruckes auf das Gehirn und dessen Funktion weitgehend untersucht.(14, 46) Wie zuvor geschildert geht auch ein überwiegender Teil der zurzeit zur Verfügung stehenden Fachliteratur von einem Zusammenhang zwischen einem erhöhten Blutdruck und einem geringeren Hippocampusvolumen aus. Bis jetzt untersuchten jedoch wenige Studien den Zusammenhang zwischen Hypertension und Hippocampusatrophie mit Hilfe eines 24-Stunden-Blutdruckmonitoring. Gegenüber der regulären Praxismessung hat die

ABPM mehrere Vorzüge, unter anderem die Reduktion von Observer Bias, Ausschluss einer Weißkittelhypertonie sowie Identifikation einer maskierten Hypertonie. Darüber hinaus korrelieren die bei der ABPM akquirierten Werte wesentlich besser mit dem tatsächlichen Endorganschaden als jene der reinen Praxismessung.(47) Daher werden die bereits vermuteten Korrelationen zwischen Hypertension und Hippocampus mittels dieser genaueren Messmethode untersucht.

Auch die immense Bedeutung der zirkadianen Blutdruckrhythmik für einen regelrechten Ablauf und die Aufrechterhaltung der Homöostase im menschlichen Körper ist seit längerem bekannt.(21) Ebenfalls gut etabliert ist die Tatsache, dass Dysregulationen und Störungen besagter Rhythmik die Funktionen des Herzkreislaufsystems beeinträchtigen und das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.(48) Außerdem ist weitgehend erwiesen, dass Veränderungen des Dippings mit Hirnatrophie und strukturellen sowie funktionellen Einbußen verbunden sind. Wenig ist jedoch über die Effekte dysfunktionaler diurnaler Blutdruckrhythmen auf das Volumen des Hippocampus bekannt. Keine der bisherigen Arbeiten untersuchte den Zusammenhang zwischen Dippingprofil und Hippocampusvolumen bei neurologisch unauffälligen Proband*innen.

In Anbetracht der oben angeführten Erkenntnisse aktueller Forschung setzt sich die hier vorliegende Arbeit das Ziel, die Beziehung zwischen 24-Stunden-Blutdruckmustern, einschließlich der unterschiedlichen Dippingprofile (extrem Dipper, Dipper, non Dipper, reverse Dipper) und morphologischen Hirnveränderungen im Sinne einer hippocampalen Atrophie zu untersuchen.

Hypothesen

Hypothese 1: Ein erhöhter 24-Stunden-Blutdruck ist mit einem signifikant geringeren Hippocampusvolumen assoziiert.

Hypothese 2: Ein erhöhter nächtlicher und/oder ein erhöhter Tagesblutdruck ist/ sind mit einem signifikant geringeren Hippocampusvolumen assoziiert.

Hypothese 3: Es besteht ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen Blutdruckvariabilität und dem Hippocampusvolumen.

Hypothese 4: Es besteht ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Dipping und Hippocampusvolumen.

Hypothese 5: Pathologische Dippingmuster zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit einem kleineren Hippocampusvolumen.

Material und Methoden

Studienteilnehmer*innen

Die Austrian Stroke Prevention Study, kurz ASPS, wurde im Jahr 1991 ins Leben gerufen.(49) Zwischen 2006 und 2013 wurden die Teilnehmer*innen der ASPS dazu eingeladen, mit zumindest einem Verwandten ersten Grades an der Austrian Stroke Prevention Family Study, kurz ASPS-Fam, teilzunehmen. Die Einschlusskriterien für die Studie waren ein unauffälliger neurologischer Status sowie das Fehlen von Insult oder Demenz in der Krankengeschichte der Proband*innen. Gemäß diesen Kriterien wurden schließlich insgesamt 410 Personen aus 174 Familien in die Studie aufgenommen. Die Zahl der Teilnehmer*innen pro Familie reichte dabei von zwei bis sieben Personen. Zu Beginn der Studie wurden alle Personen mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung und eines 3 Tesla MRT untersucht. Dabei wurde die MRT-Untersuchung unmittelbar im Anschluss an die Abnahme des 24-Stunden-Blutdruck-Messgerätes durchgeführt. Weiters wurde bei sämtlichen Personen eine umfassende klinische sowie laborchemische Diagnostik durchgeführt. Dazu zählten eine ausführliche Anamnese bezüglich Dauermedikation, die Erhebung des kardiovaskulären Risikoprofils sowie ein internistischer und neurologischer Status. Die so erhobenen Daten von 352 Teilnehmer*innen der ASPS-Fam, von denen eine MR-Volumetrie des Hippocampus vorliegt, dienen als Grundlage dieser Arbeit.

Das Studienprotokoll der ASPS-Fam wurde vom Ethikkomitee der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Alle Teilnehmer*innen gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Ambulante Blutdruckmessung

ABPM ist ein nichtinvasives Instrument zur Blutdruckbestimmung und wurde nach aktuellen Richtlinien durchgeführt.(50) Das in dieser Studie verwendete ABPM-Gerät (Mobilograph IEM Stolberg) besteht aus einer Oberarmmanschette, die am nicht dominanten Oberarm befestigt wurde und einem Blutdruckmessgerät. Dieses misst den Blutdruck oszillometrisch. Zu Studienbeginn trugen die Patient*innen das Gerät in einem ambulanten Setting unter detaillierten Anweisungen an einem regulären (Arbeits-) Tag. Der Überwachungszeitraum betrug zumindest 24

Stunden. Die Intervalle der Blutdruckmessungen betragen tagsüber 15 Minuten und nachts 30 Minuten. Die vom ABPM-Gerät generierten Messwerte wurden elektronisch gespeichert. Nach dem Überwachungszeitraum wurden sämtliche Werte (Blutdruck systolisch und diastolisch, Herzfrequenz und Zeit) an eine SQL-Datenbank übertragen und ausgewertet. Die Software analysierte Blutdruck- und Herzfrequenzwerte wie folgt: 24-Stunden, Tag, Nacht, Pulsdruck. Der Dipping-Status der Studienteilnehmer*innen wurde auf der Grundlage des Nacht/Tag-Blutdruckverhältnisses in Dipper, non-Dipper, extreme-Dipper und reverse Dipper unterschieden.(50) Zur Beurteilung der Variabilität wurden in dieser Studie international anerkannte Maße verwendet, dazu gehören die 24-Stunden-Blutdruckstandardabweichung, die gewichtete 24-Stunden-Standardabweichung, die durchschnittliche reale Variabilität, der Variationskoeffizient, die Fläche unter den Kurvenberechnungen, die Blutdruckbelastungsparameter und das Ratendruckprodukt.(51) Diese Arbeit wird die Blutdruckvariabilität lediglich bezüglich 24-Stunden-Blutdruckstandardabweichung beurteilen.

Vaskuläre Risikofaktoren außer Hypertonie

Die Diagnose eines Diabetes mellitus lag vor, wenn ein*e Proband*in entweder eine Vorgeschichte von Diabetes hatte, zum Zeitpunkt der Untersuchung behandelt wurde, oder wenn bei der Untersuchung der Nüchternblutzuckerspiegel einen Wert von 126 mg/dl überstieg.

Kardiale Risikofaktoren lagen vor, wenn ein*e Patient*in eine Vorgeschichte von Angina pectoris oder Myokardinfarkt gemäß dem Rose-Fragebogen (52) angab, beziehungsweise entsprechende Befunde in der EKG-Untersuchung (Minnesota-Codes IV 1-4 oder I 1-3) (53) aufwies. Eine Herzerkrankung wurde zudem angenommen, wenn EKG-Befunde mit jenen eines Vorhofflimmern (Minnesota-Code VIII, 1-9), einer linksventrikulärer Hypertrophie (Minnesota-Code III.1) oder rechtsventrikuläre Hypertrophie (Minnesota-Code III.2) übereinstimmten.(54)

Hypercholesterinämie wurde definiert als eine Vorgeschichte von Hypercholesterinämie, oder Behandlung von Hypercholesterinämie zum Zeitpunkt der Untersuchung, einem Gesamtcholesterinspiegel bei Untersuchung von >200 mg/dl, oder einem LDL-Spiegel bei der Untersuchung von >130 mg/dl.

Als Raucher*innen wurde jene angesehen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung Raucher*innen waren, beziehungsweise in der Vergangenheit geraucht hatten.

MR Bildgebung

MR Protokoll

Die verwendete MR-Bildgebung wurde zu Studienbeginn mit einem 3T-Ganzkörperscanner (TimTrio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt und umfasste konventionelle Bildgebung sowie Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI). Das konventionelle Protokoll umfasst eine axiale FLAIR-Sequenz (TR=10000ms, TE=69ms, Inversionszeit=2500ms, Anzahl der Schichten=40, Schichtdicke=3mm, In-Plane-Auflösung=0,86x0,86 mm²) und eine hochauflösende T1-gewichtete 3D-Sequenz mit Magnetisierungsvorbereitung (MPRAGE) und Gesamthirnabdeckung (TR=1900ms, TE=2.19ms, Inversionszeit=900ms, Flip-Winkel=9°, isotrope Auflösung von 1 mm).

Volumetrische Beurteilung des Hippocampus

Die volumetrischen Beurteilungen des Gehirns erfolgten mittels Freesurfer-Software (Version 4.5.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), welche regionale volumetrische Maße erzeugt. Die kortikale Rekonstruktion und volumetrische Segmentierung wurde wie folgt durchgeführt: Zunächst wurde sämtliches Gewebe, welches nicht dem Gehirn zuzuordnen war, unter Verwendung eines hybriden Wasserscheide-/Oberflächendeformationsverfahrens entfernt. Zusätzlich wurde eine automatisierte Talairach-Transformation durchgeführt. Im Anschluss daran erfolgte die Segmentierung des Hippocampus. Ebenfalls durchgeführt wurden eine Intensitätsnormalisierung, eine Tessellierung der Grenze zwischen Weißer Substanz und Grauer Substanz sowie eine automatisierte Topologiekorrektur. Schließlich erfolgte eine Oberflächendeformation gemäß des Intensitätsgradienten, um den Übergang zwischen Grauer und Weißer Substanz, beziehungsweise Grauer Substanz und Zerebrospinalflüssigkeit genau an jenem Ort abzubilden, an welchem die größte Intensitätsänderung den Übergang von einem Gewebe zu einem anderen markiert. Nach Fertigstellung der kortikalen Modelle wurden diese

in einen sphärischen Atlas eingetragen. Dabei wurden individuelle Faltungsschemata verwendet, um die kortikale Geometrie zwischen den einzelnen Personen anzupassen. Im Anschluss daran erfolgte die Parzellierung der Großhirnrinde in Einheiten, die auf gyralen und sulkalen Strukturen basierten. Die volumetrischen Maße der rechten und linken Seite wurden gemittelt. Alle volumetrischen Maße jeder Studienteilnehmerin und jedes Studienteilnehmers wurden auf das intrakranielle Volumen der jeweiligen Person normalisiert.

Beurteilung von WMH-Läsionen im MR

Im Rahmen dieser Arbeit wurde außerdem das Gesamtvolumen der Hyperintensitäten der Weißen Substanz (WMH Total) als Variable zur Korrektur der Regressionsmodelle benötigt. Dazu wurden zunächst alle Läsionen mit einem IDL-Programm (Exelis Visual Information Solutions, USA) dargestellt, welches auf kombiniertem regionalem „Seeding“ und lokalen Schwellenwerten nach manueller Auswahl basiert. Im Anschluss daran wurde das Gesamtläsionsvolumen (in mm^3) mit dem Programm FSLMATHS (FSL, Oxford, www.fmrib.ox.ac.uk) berechnet, indem die Läsionsfläche mit der Schichtdicke multipliziert wurde.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS (IBM Statistics für Windows, Version 26, Armonk, New York). Der ursprüngliche Datensatz enthielt 389 Fälle. Daraus wurden zunächst alle Fälle entfernt, von denen keine Hippocampusvolumetrie im Datensatz vorhanden war. Dies ergab eine Fallzahl von 356 Personen. Als nächstes wurden sämtliche Fälle ausgeschlossen, von denen keine Altersangaben vorhanden waren, da das Alter den wichtigsten Korrekturfaktor der Regressionsmodelle darstellt. So standen schließlich 347 Fälle für die finale Auswertung zur Verfügung. Der erste Schritt der statistischen Bewertung bestand in der explorativen Datenanalyse. Im Rahmen dieser explorativen Datenanalyse wurden sämtliche in zumindest einem Modell verwendete Variablen untersucht. Die Darstellung nominaler Daten erfolgte dabei mittels Häufigkeit sowie prozentuellem Anteil. Metrisch skalierte, normalverteilte Daten hingegen wurden mit Hilfe von Mittelwert und Standardabweichung genauer charakterisiert. Nicht normalverteilte

Variablen wurden mittels Median sowie Interquartilsabstand abgebildet. Die Überprüfung auf Normalverteilung erfolgte dabei für jede kontinuierliche Variable mittels Shapiro-Wilk-Test. Jeder Normalverteilungstest wurde ab einem p-Wert $<0,05$ als signifikant erachtet.

Im Anschluss daran wurden multilineare Regressionsmodelle erstellt, um statistisch signifikante Assoziationen zwischen Kennzahlen zirkadianer Blutdruckrhythmik und Hippocampusvolumen aufzuzeigen. Sämtliche Modelle wurden auf die sechs Voraussetzungen der multiplen linearen Regression geprüft.

Die lineare Beziehung zwischen den Variablen wurde geprüft, indem die zuvor berechneten unstandardisierten vorausgesagten Werte sowie die studentisierten Residuen in einem Streudiagramm gegeneinander aufgetragen wurden und dabei ein linearer Zusammenhang aufgezeigt werden konnte. Die Unabhängigkeit der Residuen wurde mittels Durbin-Watson-Statistik überprüft. Dabei wurde bei einem Durbin-Watson-Wert nahe 2 davon ausgegangen, dass keine Autokorrelation vorliegt. Die Multikollinearität unabhängiger Variablen wurde durch Bestimmung des Varianzinflationsfaktors (VIF) bewertet. Ein VIF-Wert >10 galt dabei als Indikator für Multikollinearität. Die Homoskedastizität der Residuen wurde ebenfalls mit Hilfe eines Streudiagramms beurteilt, in welchem die unstandardisierten vorausgesagten Werte und die studentisierten Residuen gegeneinander aufgetragen wurden. Waren die Datenpunkte dabei gleichmäßig über eine waagerechte Achse verstreut, wurde eine Homoskedastizität angenommen. Die Normalverteilung der Residuen wurde wie bereits beschrieben mit dem Shapiro-Wilk Test überprüft.(55)

Für jeden Regressionskoeffizienten wurde ein 95%-Konfidenzintervall und der p-Wert bestimmt. Ein zweiseitiger p-Wert von unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie werden keine Korrekturen für Mehrfachtests vorgenommen.(56)

Die Regressionsmodelle untersuchten dabei die Auswirkungen der einzelnen Blutdruckwerte auf das per MRI ermittelte und gesamthippocampale Volumen, das zuvor auf das intrakranielle Volumen normalisiert wurde. Es wurde dabei für jeden Parameter der diurnalen Blutdruckrhythmik eine eigene Regressionsanalyse erstellt, um Multikollinearität und damit eine Verfälschung der Zusammenhänge zu vermeiden. In jedem Modell wurde der Regressand durch das auf das intrakranielle Volumen normalisierte gesamthippocampale Volumen dargestellt.

Für Hypothese 1 wurde eine Regressionsanalyse mit dem Prädiktor „24h-SBP“ und eine mit dem Prädiktor „24h-DBP“ erstellt.

Hypothese 2 wurde mit 4 Analysen untersucht. Eine mit dem Regressor „SBP-Tag“, eine mit dem Regressor „SBP-Nacht“, eine mit Regressor „DBP-Tag“ und eine mit dem Regressor „DBP-Nacht“.

Hypothese 3 wurde durch zwei Regressionen geprüft. Eine mit dem Prädiktor „Standartabweichung 24h-SBP“ und eine mit dem Prädiktor „Standartabweichung 24h-DBP“.

Für Hypothese 4 wurde eine Analyse mit dem Regressor „Dipping SBP“ und eine mit dem Regressor „Dipping DBP“ gerechnet.

Zur Überprüfung von Hypothese 5 wurden die Personen abhängig vom jeweiligen Ausmaß des nächtlichen Blutdruckabfalles in extreme Dipper (nächtlicher Blutdruckabfall >20%), regelrechte Dipper (nächtlicher Blutdruckabfall 10-20%), non-Dipper (nächtlicher Blutdruckabfall > 10%) und reverse Dipper (nächtlicher Blutdruck größer als der Tagesblutdruck) eingeteilt. Besagte Kategorisierung wurde sowohl für systolisches als auch für diastolisches Dipping getroffen.

Insgesamt wurden für diese Hypothese acht Regressionsanalysen erstellt. Eine mit reverse Dipping gegenüber normalen Dippern als Prädiktor, eine mit non Dippern gegenüber normalen Dippern als Prädiktor, eine mit extrem Dippern gegenüber normalen Dippern als Prädiktor und zuletzt noch eine mit normalen Dippern gegenüber allen anderen Dippingkategorien als Prädiktor. Diese vier Analysen wurde sowohl für systolische als auch diastolische Werte separat durchgeführt.

Alle Regressionsmodelle wurden auf Geschlecht und Alter der Proband*innen korrigiert (im Folgenden als Modell 1 bezeichnet). Im Anschluss daran wurde sämtlich Modelle, welche ein signifikantes Ergebnis lieferten, zusätzlich für die oben definierten kardiovaskulären Risikofaktoren korrigiert (im Folgenden als Modell 2 bezeichnet). Jene Modelle, die auch dabei noch signifikante Ergebnisse lieferten, wurden zu guter Letzt für totales WMH-Volumen korrigiert (im Folgenden als Modell 3 bezeichnet).

Ergebnisse

Es wurden 347 Teilnehmer*innen (medianes Alter 68, IQR 52—84) eingeschlossen. Davon waren 142 (40,9%) Männer und 205 (59,1%) Frauen. Das durchschnittliche normalisierte hippocampale Volumen betrug $0,0058 \text{ cm}^3 \pm 0,00059 \text{ cm}^3$ und der durchschnittliche systolische 24-Stunden-Blutdruck lag bei $131,14 \text{ mmHg} \pm 12,94 \text{ mmHg}$. Das mittlere nächtliche Dipping des systolischen Blutdrucks betrug $11,8 \text{ mmHg} \pm 7,07 \text{ mmHg}$, wobei der nächtliche Blutdruckabfall bei den meisten Personen weniger als 10% des systolischen Blutdrucks untertags ausmachte. Nahezu die Hälfte der Proband*innen sind oder waren Raucher*innen und beinahe drei Viertel der Untersuchten wiesen erhöhte Cholesterinwerte auf. Eine detaillierte Darstellung der Charakteristika der Studienkohorte gibt Tabelle 1.

Nach Korrektur für Alter und Geschlecht bestanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen systolischem beziehungsweise diastolischem 24-Stunden-Blutdruck und dem Volumen des Hippocampus. (Tabelle 2). Wie in Tabelle 3 ersichtlich waren weder der mittlere Tagesblutdruck noch der Nachtblutdruck mit dem Hippocampusvolumen assoziiert. Dies traf sowohl für die systolischen als auch die diastolischen Blutdruckwerte zu. Auch die Standardabweichungen der systolischen und diastolischen 24-Stunden-Blutdruckwerte, welche als Maß der Blutdruckvariabilität dienten, waren nicht signifikant mit dem Hippocampusvolumen assoziiert (Tabelle 2). Signifikante Zusammenhänge bestanden zwischen dem systolischen Dipping (als kontinuierliche Variable) und Volumen des Hippocampus. Je ausgeprägter das Dipping der Untersuchten war, desto größer war das Hippocampusvolumen. Bei zusätzlicher Korrektur für Risikofaktoren blieb ein nicht-signifikanter Trend bestehen. Eine detaillierte Darstellung gibt Tabelle 3.

Nach Korrektur auf Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie WMH-Volumen bestand ein signifikanter indirekter Zusammenhang zwischen einem reverse Dipping Profil und kleinerem Hippocampusvolumen. (Tabelle 4) Dies gilt sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck. Außerdem ergab die Analyse eine statistisch signifikante Assoziation zwischen einem normalen diastolischen Dipping und signifikant größeren hippocampalen Volumina

im Vergleich zu abnormen Dipping-Profilen. Für weitere Informationen siehe Tabelle 4.

Tabelle 1: Deskriptive Statistik

Deskriptive Statistik	
Demographische Daten (n=347)	
Alter, Median (IQA) in Jahren	68 (16)
Geschlecht n (%)	Männlich: 142 (40,9) Weiblich: 205 (59,1)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (n=341)	
Diabetes Mellitus n (%)	33 (9,7)
Kardiale Erkrankungen n (%)	74 (21,7)
Hypercholesterinämie n (%)	255 (74,8)
Rauchen n (%)	160 (46,9)
MR Bildgebung (n=347)	
Hippocampus Volumetrie in cm³	
Hippocampusvolumen normalisiert gesamt, MW (StdAbw)	0,0058 (0,00059)
Hippocampusvolumen normalisiert links, MW (StdAbw)	0,0029 (0,00029)
Hippocampusvolumen normalisiert rechts, Median (IQA)	0,0029 (0,00041)
Vaskuläre Läsionen in cm³	
WMH total, Median (IQA) (n=336)	4,11 (5,97)
Blutdruck Parameter	
24h Blutdruck in mmHg (n=331)	
24h SBP MW (StdAbw)	131,14 (12,94)
24h DBP MW (StdAbw)	77,31 (7,07)
Tages Blutdruck in mmHg (n=336)	
SBP Tag MW (StdAbw)	135,13 (13,26)
DBP Tag MW (StdAbw)	80,07 (15,21)
Nacht Blutdruck in mmHg (n=336)	
SBP Nacht Median (IQA)	119,40 (18,60)
DBP Nacht Median (IQA)	68,65 (10,35)
Blutdruck Variabilität in mmHg (n=331)	
StdAbw 24h SBP Median (IQA)	20,50 (7,00)
StdAbw 24h DBP Median (IQA)	15,45 (6,70)
Dipping (n=336)	
Dipping SBP in mmHg Median (IQA)	11,80 (9,80)
Dipping DBP in mmHg MW (StdAbw)	13,46 (8,04)
Reverse Dipping SBP n (%)	31 (8,9)
Non Dipping SBP n (%)	164 (47,3)
Normales Dipping SBP n (%)	137 (39,5)
Extreme Dipping SBP n (%)	5 (1,4)
Reverse Dipping DBP n (%)	14 (4)
Non Dipping DBP n (%)	64 (18,4)
Normales Dipping DBP n (%)	139 (40,1)
Extreme Dipping DBP n (%)	119 (34,3)

Tabelle 2: Multivariate Regression: 24-Stunden Blutdruck Parameter und Hippocampusvolumen

Modell 1*			
	Standardisierter Koeffizient β	Standardfehler	Signifikanz
24h SBP	0,027365	0,000002	0,599
24h DBP	0,047384	0,000004	0,365
Tages SBP	0,037448	0,000002	0,464
Tages DBP	0,059819	0,000004	0,247
Nacht SBP	-0,028227	0,000002	0,596
Nacht DBP	0,002504	0,000004	0,961
StdAbw 24h SBP	-0,001232	0,000006	0,981
StdAbw 24h DBP	0,003738	0,000006	0,943

*Korrigiert für Alter und Geschlecht

Tabelle 3: Multivariate Regression: Dipping (Ausmaß des Dipping) und Hippocampusvolumen

Modell 1*			
	Standardisierter Koeffizient β	Standardfehler	Signifikanz
Dipping SBP (in mmHg)	0,112072	0,000004	0,034
Dipping DBP in mmHg)	0,064127	0,000004	0,217
Model 2**			
Dipping SBP in mmHg)	0,095234	0,000004	0,075

*Korrigiert für Alter und Geschlecht

**Korrigiert für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Herzerkrankungen

Es werden ab Modell 2 nur noch signifikante Ergebnisse gezeigt

Tabelle 4: Multivariate Regression: Dipping-Kategorien und Hippocampusvolumen

Modell 1*			
	Standardisierter Koeffizient β	Standardfehler	Signifikanz
reverse Dipping SBP	-0,258406	0,000119	0,001
non Dipping SBP	0,013911	0,000062	0,802
normales Dipping SBP	0,035650	0,000062	0,494
extreme Dipping SBP	-0,007888	0,000242	0,925
reverse Dipping DBP	-0,185584	0,000144	0,014
non Dipping DBP	-0,123082	0,000081	0,059
normales Dipping DBP	0,100459	0,000061	0,049
extreme Dipping DBP	-0,052574	0,000065	0,382
Modell 2**			
normales Dipping DBP	0,101938	0,000061	0,048
reverse Dipper SBP	-0,242222	0,000121	0,002
reverse Dipper DBP	-0,173807	0,000152	0,021
Modell 3***			
normales Dipping DBP	0,113431	0,000061	0,029
reverse Dipper SBP	-0,213043	0,000122	0,007
reverse Dipper DBP	-0,174441	0,000153	0,023

*Korrigiert für Alter und Geschlecht

**Korrigiert für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren und Herzerkrankungen

*** Korrigiert für Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Herzerkrankungen und WMH-Volumen

Es werden ab Modell 2 nur noch signifikante Ergebnisse gezeigt

Diskussion

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen, dass ein signifikanter Zusammenhang von reverse Dipping des systolischen und des diastolischen Blutdrucks mit kleinerem Hippocampus-Volumen besteht. Regelrechtes diastolisches Dipping geht im Gegensatz dazu mit signifikant größerem Hippocampus-Volumen einher. Ein ähnlicher, allerdings nicht signifikanter Trend besteht auch für systolisches Dipping. Die Hypothesen der Diplomarbeit, dass erhöhte 24-Stunden-Blutdruck-Werte insgesamt, beziehungsweise Erhöhungen zu Tag- und Nachtzeit oder eine erhöhte Blutdruckvariabilität über den 24-Stunden-Verlauf mit Hippocampusatrophie in Verbindung stehen, wurden nicht bestätigt.

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung bestätigen die Befunde von Studien von Silva et al. (34) Besagte Studie ergab nach Korrektur auf Alter, Geschlecht, Ausbildungszeit und MoCA Score eine signifikante Assoziation zwischen geringerem Dipping und kleinerem hippocampalen Volumen. Die Teilnehmer*innenzahl dieser Studie entspricht mit 345 in etwa der Größe der hier vorliegenden Untersuchung (vgl.: 347) und auch in der Silva-Studie wurde ein ambulantes 24-Stunden-Blutdruckmonitoring zur Erfassung der Blutdruckparameter verwendet. Die Studienpopulationen unterschieden sich vor allem darin, dass Silva et al. nur Patient*innen ≥ 55 Jahre ohne kardiovaskuläre Erkrankungen in ihre Arbeit inkludierten. Die Ausschlusskriterien Demenz und Schlaganfall waren ident zu unserer Arbeit.

Auch Nagai et al. (33) beschreiben einen signifikant positiven Zusammenhang zwischen Hirnvolumen und nächtlichem systolischem Dipping. Die Studienpopulation ist mit 55 Proband*innen wesentlich kleiner und besteht im Gegensatz zu den Studienteilnehmer*innen der hier vorliegenden Arbeit ausschließlich aus nicht therapierten älteren (72.7 ± 6.0 Jahre alt) Hypertoniker*innen.

Hajjar et al. (32) berichten zwar auch über einen signifikanten Zusammenhang von geringerem nächtlichen Dipping und Hirnatrophie, allerdings beschränkte sich die statistisch relevante Assoziation dabei auf den Frontal- und Parietallappen. Für den Temporallappen fand sich nur ein marginaler, nicht signifikanter negativer Trend. In

besagter Studie wurden Schlaganfallpatienten*innen mit Patient*innen ohne Schlaganfall verglichen.

Trotz methodischer Unterschiede und Unterschieden zwischen den untersuchten Studienpopulationen zeigen bisherige Daten konsistent negative Effekte von reduziertem nächtlichen Dipping auf das Hirnvolumen in verschiedenen Regionen auf. Unsere Arbeit erweitert bisherige Studienansätze insofern, als wir Dipping nicht, wie die zuvor genannten Vergleichsstudien als kontinuierliche Variable des prozentuellen nächtlichen Blutdruckabfalles untersucht haben, sondern sowohl als kontinuierliche Variable absoluter Blutdruckwerte als auch in Form von separaten Dipping Kategorien. Darüber hinaus ist dies unseres Wissens die erste Arbeit, welche die Effekte eines reverse Dipping Profils auf das totale hippocampale Volumen aufzeigt. Außerdem wurde in dieser Arbeit, im Gegensatz zu vergleichbaren Untersuchungen, auch die Rolle des diastolischen Dippingverhaltens analysiert.

Vermindert oder reverse Dipping des nächtlichen Blutdrucks wird häufig bei Personen mit vaskulären Risikofaktoren gesehen. Der Zusammenhang zwischen reverse Dipping und kleinerem Volumen des Hippocampus bestand in unserer Studie jedoch trotz Adjustierung der Analyse für vaskuläre Risikofaktoren. Außerdem war reverse Dipping, unabhängig von Marklagerhyperintensitäten, welche typischerweise die Folge einer zerebralen Kleingefäßerkrankung sind, mit Hippocampusatrophie assoziiert. Dieser Befund ist ein Hinweis darauf, dass reverse Dipping als unabhängiger Risikofaktor für primär degenerative zerebrale Veränderungen wirksam sein könnte.

In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass eine Arbeit von Tan et al. (43) tatsächlich Zusammenhänge zwischen reverse Dipping und erhöhtem Demenzrisiko über einen Beobachtungszeitraum von 24 Jahren beschreibt. Als möglicher Mechanismus werden verminderte nächtliche Clearingprozesse diskutiert.(43) Die Autor*innen vermuten, dass sich während des Wachzustandes lösliche Stoffwechselabfallprodukte, wie Amyloid- β und τ -Proteine, im Gehirnparenchym ansammeln. Werden diese Proteine über einen längeren Zeitraum nicht ausreichend aus dem Gehirn entfernt, so können diese aggregieren und dadurch Plaques und neurofibrillären Tangles bilden. Diese neurotoxischen

Aggregate führen möglicherweise auf lange Sicht zu Neurodegeneration und schließlich zu kognitiver Beeinträchtigung. Ein Clearance-Mechanismus, welcher in der Lage ist, diese potenziell neurotoxischen Metaboliten aus dem Gehirn zu entfernen, ist das sogenannte glymphatische System.(57) Dieses hirneigene Reinigungssystem ermöglicht mit Hilfe von Aquaporin-4-exprimierenden Astrozyten den Austausch von Cerebrospinalflüssigkeit mit Interstitialflüssigkeit und eliminiert dadurch lösliche Abfallprodukte aus dem zerebralen Interstitium. Wie im Maus-Model gezeigt werden konnte, erreicht der Austausch von Cerebrospinalflüssigkeit mit Interstitialflüssigkeit während des Schlafes seinen Zenit, also genau dann, wenn der 24-Stunden-Blutdruck typischerweise dippt. Weitere Studien an Nagetieren zeigten, dass der nächtliche Abfall des Blutdrucks eine wesentliche Rolle bei der Effizienz des glymphatischen Systems spielt. Zum Beispiel wurde bei Mäusen gezeigt, dass arterielle Hypertonie eine Veränderung der Gefäßdynamik induziert, welche wiederum den glymphatischen Transport im Gehirn reduziert.(58) Ob der nächtliche Dippingstatus tatsächlich mit neurodegenerativen Markern beim Menschen korreliert, ist derzeit nicht bekannt. Momentan werden Untersuchungen durchgeführt, bei denen Phenylephrin - Infusionen verwendet werden, um ein nächtliches Abfallen des Blutdrucks zu verhindern und Hinweise zu bekommen, ob abnormes Dipping zu Neurodegeneration führen kann.(59, 60) Eine weitere Möglichkeit, einem kausalen Zusammenhang auf den Grund zu gehen, stellt die Analyse der nächtlichen Veränderung von blutbasierten zerebralen Biomarkern dar.

Unsere Studie zeigte keine signifikante Assoziation zwischen mittleren Tages- und Nachtwerten des Blutdruckes und dem Hippocampusvolumen. Zu vergleichbaren Ergebnissen gelangten auch Li et al.(28) Auch diese Autor*innen fanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Tages- und Nachtblutdruck und dem rechten beziehungsweise linken gesamthippocampalen Volumen. Dem gegenüber stehen die Befunde von Nagai et al. (33), welche eine signifikant negative Assoziation zwischen Tages- beziehungsweise Nachtblutdruck und totalem Hirnvolumen nachweisen konnten. Eine weitere Studie von Nagai et al. fand eine signifikant negative Assoziation zwischen systolischem Nachtblutdruck und dem linken insulären Kortextvolumen. (61) Methodische Unterschiede könnten für die kontroversen Ergebnisse im Vergleich zu unserer Untersuchung verantwortlich sein. Einer der Hauptunterschiede liegt sicherlich darin, dass sowohl Li et al. (28)

als auch Nagai et al. (33) ausschließlich Hypertoniker*innen ohne Therapie einschlossen, wobei unsere Ergebnis sich auf eine Population beziehen, die zu etwa der Hälfte aus Normotoniker*innen besteht.

Einen anderen wichtigen Faktor des zirkadianen Blutdruckverhaltens stellt die Variabilität der systolischen und diastolischen Messwerte dar. Wir konnten keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der Standardabweichung der 24-Stundenblutdruckmessung und dem Hippocampusvolumen zeigen. Jedoch können wir nicht ausschließen, dass Hippocampusstrukturen durch Blutdruckvariabilität geschädigt werden. Solche Ergebnisse werden von Li und Mitarbeiter*innen (28) beschrieben. Dabei war ein hoher Variationskoeffizient des systolischen Blutdrucks untertags mit einem geringeren Volumen des Gyrus dentatus sowie der CA 4 Region assoziiert. Diese These der selektiven Schädigung einzelner Subsegmente des Hippocampus kann dadurch untermauert werden, dass einzelne hippocampale Subsegmente unterschiedlich sensibel auf den Einfluss verschiedener Noxen reagieren. So scheint beispielsweise die CA 1 Region besonders empfindlich auf akute Schädigungen wie Hypoglykämie und Ischämie zu sein, während andere Regionen wie der Gyrus dentatus und die CA 3 Region wesentlich stärker durch genetische Faktoren wie den Apolipoprotein $\epsilon 4$ Status beeinflusst werden.(62)

Unsere Untersuchung hat Stärken und Schwächen. Zu den Limitationen zählt das Querschnittsdesign. Darüber hinaus wurden keine Ergebnisse von neuropsychologischen Tests in diese Arbeit miteinbezogen. Eine Stärke ist die Verwendung eines ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmonitoring mit MR-Untersuchung des Gehirns am Tag der Messung in einer „Community-dwelling“ Population ohne Vorgeschichte oder Zeichen neurologischer Erkrankungen.

Die klinische Relevanz unserer Studienergebnisse muss in weiteren longitudinalen Untersuchungen geklärt werden.

Die hippocampale Atrophie gemeinsam mit dem Gewebsschwund des entorhinalen Cortex, der Amygdala und der assoziativen Felder des Neocortex, sind klassische strukturelle Veränderungen der Alzheimererkrankung.(63) Weiters ist die Hippocampusatrophie auch bei Personen mit einer vaskulären Demenz zu finden.(64) Die in dieser Arbeit erhobenen Befunde implizieren, dass ein reverses Dippingprofil einen Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Dysfunktion darstellen

könnte.(65) Die Wiederherstellung der physiologischen nächtlichen Blutdruckabsenkung von 10-20% würde in diesem Fall also einen möglichen präventiven Ansatz bieten um kognitiven Abbau im Alter zu reduzieren. Wie eine Studie von Kasiakogias et al (66) zeigte, konnten erheblich niedrigere nächtliche Blutdruckwerte bei abendlicher Applikation antihypertensiver Medikation erreicht werden. Im Vergleich zur morgendlichen Medikation ließ sich der nächtliche Blutdruck dabei um 4,4 mmHg systolisch, beziehungsweise 2,9 mmHg diastolisch senken. Stichhaltige Evidenz bezüglich der positiven Effekte dieses sogenannten chronotherapeutischen antihypertensiven Therapieregimes gibt es bereits hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos. Entsprechende Ergebnisse wurden durch den Hygia Chronotherapie Trail und die MAPEC Studie berichtet.(67)(68) Ob sich dieser chronotherapeutische Ansatz auch auf Hirnatrophie, kognitive Dysfunktion sowie deren Progression auswirkt, ist derzeit noch unbekannt und sollte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung gibt zu weiteren Auswertungen im vorliegenden Kollektiv Anlass. In Folgestudien werden wir untersuchen, ob die neuropsychologische Testung der Personen klinische Korrelate des nächtlichen reverse Dipping aufzeigt und in welchem Ausmaß diese, so vorhanden, durch die hippocampale Atrophie mediiert wird. Die volumetrische Messung hippocampaler Substrukturen ist derzeit im Gange. Dies wird erlauben, die Assoziationen zwischen reverse Dipping und Volumen der Subfelder des Hippocampus zu bestimmen. Weitere Nachfolgestudien werden die Assoziationen von reverse Dipping, Biomarkern wie NfL (69) und GFAP (70) und Hirnatrophie untersuchen.

Literaturverzeichnis

1. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell*. 2017;16(4):624-33.
2. DeCarli C, Massaro J, Harvey D, Hald J, Tullberg M, Au R, et al. Measures of brain morphology and infarction in the framingham heart study: establishing what is normal. *Neurobiol Aging*. 2005;26(4):491-510.
3. Jernigan TL, Archibald SL, Berhow MT, Sowell ER, Foster DS, Hesselink JR. Cerebral structure on MRI, Part I: Localization of age-related changes. *Biol Psychiatry*. 1991;29(1):55-67.
4. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Prog Neurobiol*. 2014;117:20-40.
5. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
6. Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurol*. 2012;8(4):189-202.
7. Korf ESC, White LR, Scheltens P, Launer LJ. Brain aging in very old men with type 2 diabetes - The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2268-74.
8. Hawkins KA, Emadi N, Pearlson GD, Taylor B, Khadka S, King D, et al. The effect of age and smoking on the hippocampus and memory in late middle age. *Hippocampus*. 2018;28(11):846-9.
9. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain Structure and Obesity. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(3):353-64.
10. Jin P, Pan YM, Pan ZY, Xu JQ, Lin M, Sun ZC, et al. Alzheimer-like brain metabolic and structural features in cholesterol-fed rabbit detected by magnetic resonance imaging. *Lipids Health Dis*. 2018;17.
11. Daulatzai MA. Evidence of Neurodegeneration in Obstructive Sleep Apnea: Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Dysfunction in the Elderly. *J Neurosci Res*. 2015;93(12):1778-94.

12. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2125-32.
13. Weber MA. Hypertension as a Risk Factor Syndrome - Therapeutic Implications. *Am J Med*. 1993;94:S24-S31.
14. Kelly DM, Rothwell PM. Blood pressure and the brain: the neurology of hypertension. *Pract Neurol*. 2020;20(2):100-+.
15. AMBOSS [Available from: <https://next.amboss.com/de/article/U60b4S?q=hippocampus#Z36fdbd0e5feefb08db43f07f8b20dc56>.
16. Knierim JJ. The hippocampus. *Curr Biol*. 2015;25(23):R1116-R21.
17. Pape H-CK, Armin; Silbernagl, Stefan; Klinke, Rainer; Brenner, Bernhard;. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
18. Schünke ea. *Prometheus Lernatlas der Anatomie: Kopf, Hals und Neuroanatomie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015.
19. Rao YL, Ganaraja B, Murlimanju BV, Joy T, Krishnamurthy A, Agrawal A. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review. *3 Biotech*. 2022;12(2).
20. Josephs KA, Dickson DW, Tosakulwong N, Weigand SD, Murray ME, Petrucelli L, et al. Rates of hippocampal atrophy and presence of post-mortem TDP-43 in patients with Alzheimer's disease: a longitudinal retrospective study. *Lancet Neurology*. 2017;16(11):917-24.
21. Smolensky MH, Hermida RC, Portaluppi F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning. *Sleep Med Rev*. 2017;33:4-16.
22. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645-53.
23. Celle S, Annweiler C, Pichot V, Bartha R, Barthelemy JC, Roche F, et al. Association Between Ambulatory 24-Hour Blood Pressure Levels and Brain Volume Reduction A Cross-Sectional Elderly Population-Based Study. *Hypertension*. 2012;60(5):1324-+.
24. Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly. *Neurology*. 2002;59(5):713-9.

25. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav R.* 2006;30(6):730-48.
26. Alateeq K, Walsh EI, Cherbuin N. Higher Blood Pressure is Associated with Greater White Matter Lesions and Brain Atrophy: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(4).
27. Beauchet O, Celle S, Roche F, Bartha R, Montero-Odasso M, Allali G, et al. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(8):1502-16.
28. Li HG, Sun D, Lu DW, Zhang JJ, Zeng JJ. Low Hippocampal Dentate Gyrus Volume Associated With Hypertension-Related Cognitive Impairment. *Am J Alzheimers Dis.* 2020;35.
29. Haring B, Liu JM, Salmoirago-Blotcher E, Hayden KM, Sarto G, Roussouw J, et al. Blood pressure variability and brain morphology in elderly women without cardiovascular disease. *Neurology.* 2019;92(12):E1284-E97.
30. Sible IJ, Nation DA. Blood pressure variability and medial temporal atrophy in apolipoprotein ϵ 4 carriers. *Brain Imaging Behav.* 2021.
31. Yano Y, Reis JP, Levine DA, Bryan RN, Viera AJ, Shimbo D, et al. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in Young Adulthood and Hippocampal Volume and Integrity at Middle Age: The CARDIA Study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). *Hypertension.* 2017;70(6):1091-8.
32. Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Abduljalil A, Selim M, Novak P, et al. Association of Blood Pressure Elevation and Nocturnal Dipping With Brain Atrophy, Perfusion and Functional Measures in Stroke and Nonstroke Individuals. *Am J Hypertens.* 2010;23(1):17-23.
33. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens.* 2008;26(8):1636-41.
34. Silva NCBS, Gill DP, Nagamatsu LS, Owen AM, Petrella RJ. Systolic blood pressure dipping may be associated with mobility impairment and brain volume in community-dwelling older adults: An exploratory study. *Exp Gerontol.* 2020;141.
35. Paganini-Hill A, Bryant N, Corrada MM, Greenia DE, Fletcher E, Singh B, et al. Blood Pressure Circadian Variation, Cognition and Brain Imaging in 90+Year-Olds. *Front Aging Neurosci.* 2019;11.

36. Kwon HM, Lim JS, Kim YS, Moon J, Park H, Kim HY, et al. Cerebral microbleeds are associated with nocturnal reverse dipping in hypertensive patients with ischemic stroke. *Bmc Neurol*. 2014;14.
37. Chokesuwattanaskul A, Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Bathini T, Mao MA, et al. Impact of Circadian Blood Pressure Pattern on Silent Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e016299.
38. Chesebro AG, Melgarejo JD, Leendertz R, Igwe KC, Lao PJ, Laing KK, et al. White matter hyperintensities mediate the association of nocturnal blood pressure with cognition. *Neurology*. 2020;94(17):E1803-E10.
39. van Boxtel MPJ, Henskens LHG, Kroon AA, Hofman PAM, Gronenschild EHMB, Jolles J, et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):5-13.
40. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Hofman PA, Lodder J, et al. Associations of ambulatory blood pressure levels with white matter hyperintensity volumes in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009;27(7):1446-52.
41. Nakanishi K, Jin ZZ, Homma S, Elkind MSV, Rundek T, Schwartz JE, et al. Night-time systolic blood pressure and subclinical cerebrovascular disease: the Cardiovascular Abnormalities and Brain Lesions (CABL) study. *Eur Heart J-Card Img*. 2019;20(7):765-71.
42. Yano Y, Ning HY, Muntner P, Reis JP, Calhoun DA, Viera AJ, et al. Nocturnal Blood Pressure in Young Adults and Cognitive Function in Midlife: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(10):1240-7.
43. Tan X, Sundstrom J, Lind L, Franzon K, Kilander L, Benedict C. Reverse Dipping of Systolic Blood Pressure Is Associated With Increased Dementia Risk in Older Men A Longitudinal Study Over 24 Years. *Hypertension*. 2021;77(4):1383-90.
44. McNeil JJ. Hypertension as a risk factor. *Aust Fam Physician*. 1989;18(4):361-2, 6-7.
45. Kobayashi M, Uesugi S. [The role of hypertension as a risk factor of atherosclerosis]. *Rinsho Byori*. 1995;43(2):104-10.

46. Newby D, Winchester L, Sproviero W, Fernandes M, Wang D, Kormilitzin A, et al. Associations Between Brain Volumes and Cognitive Tests with Hypertensive Burden in UK Biobank. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(3):1373-89.
47. Vollmer WM, Appel LJ, Svetkey LP, Moore TJ, Vogt TM, Conlin PR, et al. Comparing office-based and ambulatory blood pressure monitoring in clinical trials. *J Hum Hypertens.* 2005;19(1):77-82.
48. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res.* 2012;35(7):695-701.
49. Schmidt R, Lechner H, Fazekas F, Niederkorn K, Reinhart B, Grieshofer P, et al. Assessment of Cerebrovascular Risk Profiles in Healthy-Persons - Definition of Research Goals and the Austrian Stroke Prevention Study (Asps). *Neuroepidemiology.* 1994;13(6):308-13.
50. O'Brien E. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in clinical practice and research: a critical review of a technique in need of implementation. *J Intern Med.* 2011;269(5):478-95.
51. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32(7):1359-66.
52. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ.* 1962;27(6):645-58.
53. Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The Electrocardiogram in Population Studies - a Classification System. *Circulation.* 1960;21(6):1160-75.
54. The Minnesota Code Classification System for Electrocardiographic Findings [Available from: http://users.stlcc.edu/departments/fvbio/ECG_MNcode.pdf].
55. Hemmerich WA. StatistikGuru Version 1.96 [cited 2022 09.03]. Available from: <https://statistikguru.de/spss/multiple-lineare-regression/einleitung-2.html>.
56. Bender R, Lange S. Adjusting for multiple testing--when and how? *J Clin Epidemiol.* 2001;54(4):343-9.
57. Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 2013;123(3):1299-309.

58. Mestre H, Tithof J, Du T, Song W, Peng WG, Sweeney AM, et al. Flow of cerebrospinal fluid is driven by arterial pulsations and is reduced in hypertension. *Nat Commun.* 2018;9.
59. Zhang L, Pasha EP, Liu J, Xing CY, Cardim D, Tarumi T, et al. Steady-state cerebral autoregulation in older adults with amnesic mild cognitive impairment: linear mixed model analysis. *J Appl Physiol (1985).* 2020;129(2):377-85.
60. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, Fehm HL, Struck J, Wellhoener JP, et al. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension.* 2007;49(5):1070-6.
61. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Insular cortex atrophy as an independent determinant of disrupted diurnal rhythm of ambulatory blood pressure in elderly hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22(7):723-9.
62. Bartsch T, Wulff P. The Hippocampus in Aging and Disease: From Plasticity to Vulnerability. *Neuroscience.* 2015;309:1-16.
63. Sengoku R. Aging and Alzheimer's disease pathology. *Neuropathology.* 2020;40(1):22-9.
64. Hsu YY, Du AT, Schuff N, Weiner MW. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in dementias. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2001;14(3):145-66.
65. Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Abduljalil A, Selim M, Novak P, et al. Association of blood pressure elevation and nocturnal dipping with brain atrophy, perfusion and functional measures in stroke and nonstroke individuals. *Am J Hypertens.* 2010;23(1):17-23.
66. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Aragiannis D, Dimitriadis K, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens.* 2015;33(2):393-400.
67. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J.* 2020;41(48):4565-76.
68. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int.* 2010;27(8):1629-51.

69. Leuzy A, Mattsson-Carlgrén N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med.* 2022;14(1):e14408.
70. Chatterjee P, Pedrini S, Ashton NJ, Tegg M, Goozee K, Singh AK, et al. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022;18(6):1141-54.