

Diplomarbeit

**Arterielle Steifigkeit und ihr Einfluss auf zerebrale
Morphologie und kognitive Funktionen**

eingereicht von

Simon Lindenbeck

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinik für Neurologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Reinhold Schmidt

und

Dr.med.univ. Christina Sarah Rodler

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 02.04.2021

Simon Lindenbeck, eh

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Altersassoziierte Veränderungen	7
1.1.1	Kognitive Funktion.....	7
1.1.2	MRT-Veränderungen.....	8
1.2	Risikofaktoren	10
1.2.1	Allgemeine zerebrale Risikofaktoren	10
1.2.2	Die Rolle des Blutdrucks und arterieller Steifigkeit in der Entstehung mikroangiopathie-assoziierter Hirnläsionen	11
1.2.3	Pulswellengeschwindigkeit, mikroangiopathie-assoziierte Hirnläsionen und Kognition	13
1.2.4	Pulswellengeschwindigkeit, globale Atrophie und Kognition.....	13
1.2.5	Zirkadiane Variabilität der Pulswellengeschwindigkeit	14
1.3	Hypothesen	15
2	Methodik	15
2.1	Studienpopulation	15
2.2	Definition vaskulärer Risikofaktoren	16
2.3	Pulswellenanalyse	16
2.4	Neuropsychologische Tests	17
2.5	Magnetresonanztomographie	18
2.6	Statistische Analyse	19
3	Ergebnisse	21
3.1	Deskriptive Statistik	21
3.2	Regressionsanalysen	21
4	Diskussion	24
5	Literaturverzeichnis	29

Abkürzungen

AHS	Allgemein bildende höhere Schule
ASPS	Austrian Stroke Prevention Study
BD	Blutdruck
BHS	Berufsbildende höhere Schule
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FDR	False Discovery Rate
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
IDL	Interactive Data Language
LBA	Lehrerbildungsanstalten
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie
MTI	Magnetization Transfer Imaging
PSMD	Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
SD	Standardabweichung
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
WMH	White Matter Hyperintensities

Zusammenfassung

Hintergrund & Ziele: Arterielle Steifigkeit, und eine damit erhöhte Pulswellengeschwindigkeit (PWV), konnte sowohl mit Hirnatrophie, als auch mit Zeichen einer zerebralen Kleingefäßerkrankung, wie White Matter Hyperintensities (WMHs), und kognitiver Dysfunktion in Verbindung gebracht werden. Die genauen zugrundeliegenden Pathomechanismen sind jedoch noch nicht hinreichend verstanden. Außerdem gibt es keine Studien, die den Einfluss zirkadianer Veränderungen der Pulswellengeschwindigkeit auf zerebrale Morphologie und Funktion untersuchen. Diesen Fragen widmet sich die folgende Arbeit.

Methoden: In der Studie wurden 89 neurologisch unauffällige Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Austrian Stroke Prevention Family Study (51,2% Frauen, Medianes Alter: 72 Jahre) ohne Vorgeschichte eines Schlaganfalles oder einer Demenz eingeschlossen. Bei jedem Teilnehmer bzw. jeder Teilnehmerin wurde neben der Erfassung vaskulärer Risikofaktoren, ein Schädel-MRT inklusive DTI (diffusion tensor imaging) und eine ambulante 24-Stunden-Pulswellenanalyse durchgeführt. Zusätzlich erhielt eine Subgruppe von 84 Personen eine neuropsychologische Testung zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten. Mittels linearer Regressionsmodelle wurde überprüft, ob, zu verschiedenen Zeiten gemessene, Pulswellengeschwindigkeiten einen, von Alter, 24-h systolischem Blutdruck, Diabetes und kardialen Erkrankungen unabhängigen, Einfluss auf Hirnvolumen, Marker einer zerebralen Kleingefäßerkrankung, oder kognitive Fähigkeiten der Studienteilnehmer bzw. Studienteilnehmerinnen haben. Dabei wurde neben WMHs, der „Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity“ (PSMD)-Wert als Biomarker trakt-bezogener mikrostruktureller Schädigung des Gehirns verwendet.

Ergebnisse: Die 24-h-PWV war mit reduziertem globalem Hirnvolumen ($p = 0,011$), jedoch nicht mit Markern einer zerebralen Kleingefäßerkrankung, oder kognitiven Fähigkeiten assoziiert. Zusätzlich bestand ein deutlicherer Zusammenhang zwischen nächtlich gemessenen PWV-Werten und globaler Hirnatrophie ($p = 0,005$), im Vergleich zu tagsüber gemessenen PWV-Werten ($p = 0,109$).

Schlussfolgerungen: Arterielle Steifigkeit hat einen, von Blutdruck und anderen vaskulären Risikofaktoren unabhängigen, Einfluss auf Hirnatrophie. Die nächtlich gemessene PWV ist ein stärkerer Prädiktor globaler Hirnatrophie als die während

des Tages gemessene PWV. Longitudinale Daten sind nötig um den Blutdruck-unabhängigen Zusammenhang zwischen nächtlicher PWV und Progression von Hirnatrophie einschließlich ihrer klinischen Konsequenzen weiter zu untersuchen.

Abstract

Background & Aims: Arterial stiffness, and a thereby elevated pulse wave velocity (PWV), has been associated with brain atrophy, markers of cerebral small vessel disease, like white matter hyperintensities (WMH), and cognitive dysfunction. However, the exact underlying pathophysiological mechanisms are not yet fully understood. Moreover, there are currently no studies investigating the influence of circadian changes in PWV on cerebral morphology and function. These questions are addressed in the following thesis.

Methods: The study included 89 neurologically asymptomatic participants of the Austrian Stroke Prevention Family Study (51.2% women, median age: 72 years) without prior stroke or dementia. In addition to the assessment of vascular risk factors, participants received an MRI of the brain, including DTI (diffusion tensor imaging), and a 24-h ambulatory pulse wave analysis. A subgroup of 84 participants also underwent neuropsychological testing. We performed linear regression analysis, to assess whether PWV, measured at different times of the day, is associated with brain atrophy, markers of cerebral small vessel disease or cognitive dysfunction. All models were adjusted for age, 24-hour systolic blood pressure, diabetes and cardiac disease. In addition to WMHs, we used the brain's "peak width of skeletonized mean diffusivity" (PSMD) as a marker for tract-related microstructural brain damage.

Results: 24-h-PWV was associated with reduced total brain volume ($p = 0,011$), but not with any markers of cerebral small vessel disease or cognitive functioning. Night-time PWV showed a stronger association with total brain volume ($p = 0,005$) than day-time PWV ($p = 0,109$).

Conclusion: Increased PVW relates to lower brain volume, independently of blood pressure and other major vascular risk factors. Night-time PWV is more closely associated to brain volume than day-time PWV. Longitudinal data are needed to further evaluate the blood pressure independent relationship between night-time PWV, neurodegeneration, and its clinical consequences.

1 Einleitung

Die globale Lebenserwartung ist in den letzten 25 Jahren von 65 auf 71 Jahre gestiegen und wird bis 2050 auf 77 Jahre geschätzt (1). Der steigende Anteil der älteren Bevölkerung stellt eine enorme Herausforderung für Gesundheitssysteme weltweit dar. Dabei ist allseits bekannt, dass sowohl die körperlichen als auch die geistigen Fähigkeiten im Alter nachlassen. Dies geschieht aufgrund eines komplexen, multifaktoriellen Prozesses, der sich durch eine progressive Degeneration von Gewebe und Organen kennzeichnet (2). Dass dieser Prozess nicht bei jedem gleich schnell abläuft, liegt zum einen an genetischen Faktoren, zum anderen an einer großen Anzahl an Umweltfaktoren (2). Moderne bildgebende Verfahren haben es möglich gemacht, strukturelle und mikrostrukturelle Korrelate des altersbedingten kognitiven Abbaus darzustellen und ein vertieftes Verständnis für die pathophysiologischen Prozesse des zerebralen Alterns zu erlangen. Im Folgenden wird kurz auf einige Erkenntnisse auf diesem Gebiet eingegangen.

1.1 Altersassoziierte Veränderungen

1.1.1 Kognitive Funktion

Kognitive Fähigkeiten werden häufig in zwei Gruppen unterteilt, kristalline und fluide kognitive Fähigkeiten. Dabei beschreiben kristalline kognitive Fähigkeiten jene kumulativ akquirierten Fähigkeiten und akquiriertes Wissen, welches ein Individuum in der Vergangenheit gesammelt bzw. gebildet hat. Demgegenüber bezeichnet man die Fähigkeiten, neue Probleme zu lösen, sich Informationen einzuprägen und zu verarbeiten, als fluide kognitive Fähigkeiten (3). Es konnte gezeigt werden, dass kristalline kognitive Fähigkeiten bis zum 60. Lebensjahr zunehmen, und anschließend bis zum 80. Lebensjahr ein Plateau erreichen, während fluide kognitive Fähigkeiten bereits ab dem 20. Lebensjahr abnehmen (4)(5).

Des Weiteren werden kognitive Fähigkeiten in spezifische Domänen unterteilt, welche sich im Alter in verschiedenem Maße verändern. Dazu zählen unter anderem Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Gedächtnis- und Merkfähigkeit, Sprache, visuell-praktische Fähigkeiten und exekutive Funktion. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit und ebenso komplexe Aufmerksamkeitstest, welche selektive und geteilte Aufmerksamkeit überprüfen, nehmen ab der dritten Lebensdekade kontinuierlich ab, was einen negativen

Einfluss auf viele andere kognitive Domänen hat. Verarbeitungsgeschwindigkeit ist ein wichtiges Beispiel dafür, dass kognitive Fähigkeiten sich häufig gegenseitig beeinflussen (4)(5).

Gedächtnis- und Merkfähigkeit lassen sich weiter in einen deklarativen Anteil (bewusstes Wissen) und einen nicht-deklarativen Anteil (unbewusstes Wissen) unterteilen. Während das nicht-deklarative, auch als implizit bezeichnete, Gedächtnis (z.B.: Wissen, wie man Fahrrad fährt) lebenslang unverändert bleibt, nimmt das deklarative Gedächtnis mit dem Alter ab (3). Dabei wird das deklarative Gedächtnis nochmals in ein episodisches (Erinnerung an persönliche Erlebnisse) und ein semantisches Gedächtnis (Erinnerung an Fakten/Sprachproduktion) unterteilt. Während die Abnahme des semantischen Gedächtnisses typischerweise erst mit höherem Alter assoziiert ist, kommt es zu einem lebenslangen Rückgang des episodischen Gedächtnisses (6).

Ebenfalls lassen visuell-praktische Fähigkeiten (7) und exekutive Funktionen mit zunehmendem Alter nach. Die exekutive Funktion die komplexe Fähigkeit, Informationen zu speichern und mit Ihnen zu arbeiten, Handlungsimpulse zu hemmen und seine Aufmerksamkeit auf selektive Themen zu konzentrieren (8) nimmt besonders mit fortgeschrittenem Alter ab (9).

1.1.2 MRT-Veränderungen

Es gilt als erwiesen, dass das gesamte Hirnvolumen im Alter abnimmt (10)(11). Dabei herrscht jedoch Uneinigkeit über die genaue regionale Verteilung dieser altersbedingten Hirnatrophien.

Es ist generell bekannt, dass das kortikale Volumen ab dem fünften Lebensjahr kontinuierlich abnimmt (12)(13)(14), wohingegen der Verlust der weißen Substanz besonders in höherem Alter stattfindet (15). Diese unterschiedliche Entwicklung wird unter anderem dafür verantwortlich gemacht, dass es sehr verschiedene Studienergebnisse zu der Frage gibt, welche Substanz mit zunehmendem Alter stärker schrumpft (16).

Studien zu regionalen Unterschieden zeigen, dass die größten Volumenreduktionen im Frontallappen, gefolgt vom Temporallappen und am geringsten ausgeprägt im Parietal- und Occipitallappen stattfinden (10)(11)(16). Im Temporallappen sind besonders mediale Anteile (Hippocampus, Parahippocampus und Entorhinaler Kortex) betroffen (11).

Diese Ergebnisse lassen sich sehr gut mit den Erkenntnissen über altersassoziierte kognitive Veränderungen vereinen, da verschiedene Regionen des Frontallappens mit exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht werden (17), und der mediale Temporallappen unter anderem mit Gedächtnis- und Merkfähigkeit in Zusammenhang steht (18).

Besonders der primär sensorische Kortex (Parietallappen) und der primär visuelle Kortex (Occipitallappen) sind von altersbedingter Atrophie ausgespart (19).

Bezüglich der Stammganglien und anderen subkortikalen Regionen (Diencephalon, limbisches System) herrscht in der Wissenschaft Uneinigkeit über altersbedingte Veränderungen. Während einige Studien von einer linearen Volumenreduktion bereits ab frühem Alter ausgehen, deuten andere auf einen quadratischen Zusammenhang mit früher Volumenzunahme und anschließender Reduktion, noch andere auf einen kubischen Zusammenhang hin (20).

Insgesamt wird die große Variabilität der Studienergebnisse auf unterschiedliche MRT-Methodik, verschiedene Altersverteilungen der Studienpopulationen und die Beimischung von Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen mit vaskulären und metabolischen Risikofaktoren zurückgeführt (11).

Eine Art Brücke zwischen gesundem und pathologischem Altern stellen sogenannte White Matter Hyperintensities dar (WMHs). Sie sind definiert als Regionen mit erhöhter Intensität innerhalb der weißen Substanz auf T2-gewichteten MRT-Bildern, und stellen geschädigte weiße Substanz dar (16), welche neben Lakunen und zerebralen Mikroblutungen als Hauptkorrelat einer zerebralen Kleingefäßerkrankung gelten.

WMHs sind am stärksten mit fortschreitendem zerebralem Alter assoziiert, und kommen dementsprechend auch bei gesunden älteren Menschen gehäuft vor, sind jedoch zusätzlich mit vaskulären Risikofaktoren (Hypertension, Rauchen, Diabetes) assoziiert (10)(21) und werden durch genetische Faktoren beeinflusst (22). Die WMHs sind häufig frontal lokalisiert und breiten sich mit zunehmendem Alter und vermehrten vaskulären sowie metabolischen Risikofaktoren in posteriore Regionen aus (23). Auch wenn vermutet wird, dass sie ischämischer Natur sind und durch einen chronischen Prozess aus endothelialer Dysfunktion und Demyelinisierung entstehen (24)(25), ist ihre Ätiologie, Pathogenese und Rolle bei Neurodegeneration noch nicht genau verstanden.

In einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse von Hu et al. (36 prospektive Studien, n = 19040) konnte gezeigt werden, dass WMHs mit kognitiven Abbauprozessen assoziiert sind. Diese Assoziationen verblieben nach Korrektur für zerebrale Risikofaktoren

signifikant, was die Autoren folgern ließ, dass WMHs möglicherweise einen zusätzlichen, von zerebralen Risikofaktoren unabhängigen, negativen Einfluss auf die Kognition besitzen. Dieser Einfluss könnte durch eine Störung der Verbindung von Kortex und subkortikalen Kerngebieten erklärt werden (26).

Ein weiterer, moderner Marker für mikrostrukturelle Schädigung bei zerebraler Kleingefäßkrankung ist der sogenannte PSMD-Wert (Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity), welcher aus Diffusion Tensor Imaging (DTI) berechnet wird. Er wurde erstmals von Baykara et al. beschrieben und stellt möglicherweise einen robusten Biomarker zur Früherkennung von vaskulärer kognitiver Beeinträchtigung dar (27). So konnten Deary et al. (28) an einer Kohorte von $n = 680$ zeigen, dass der PSMD-Wert signifikant mit Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuell-praktischen Fähigkeiten, Gedächtnis-/Merkfähigkeit und gesamter kognitiver Performance assoziiert ist, und in linearen Regressionsmodellen, welche andere Bildgebungsvariablen inkludierten (Fraktionale Anisotropie (FA), mean Diffusivity (MD), WMH-Volumen, Graue Substanz, Weiße Substanz, Atrophie, Perivaskuläre Läsionen), eine unabhängige Vorhersagekraft für visuell-praktische Fähigkeiten und globale kognitive Funktion besitzt. Der PSMD-Wert war in einer Studie von Low et al. (29) an 145 Teilnehmern der stärkste Prädiktor der kognitiven Funktion der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen.

In einer kürzlich erschienenen Multi-Kohorten-Studie mit einer Teilnehmerzahl von 20.005 Personen überprüften Beaudet et al. (30) die Altersabhängigkeit von PSMD-Werten, und fanden heraus, dass diese, im Gegensatz zu anderen DTI-Markern, mit dem Alter kontinuierlich ansteigen. Sie folgerten daraus, dass PSMD ein früher Marker des Alterungsprozesses des Gehirns sein könnte (30).

1.2 Risikofaktoren

1.2.1 Allgemeine zerebrale Risikofaktoren

Der größte nicht-modifizierbare Risikofaktor für das Auftreten einer vaskulären Demenz ist fortgeschrittenes Alter (31). Während das Geschlecht in der Pathogenese der vaskulären Demenz eine geringere Rolle zu spielen scheint, haben einige, jedoch seltene genetische Faktoren, wie das CADASIL-Syndrom einen Einfluss (32).

Modifizierbare Risikofaktoren für das Auftreten einer vaskulären Demenz werden weiter unterteilt in protektive und aggravierende Faktoren. Zu den protektiven zählen jegliche Faktoren, die die kognitive Reserve erhöhen, wie zum Beispiel soziale Netzwerke,

kognitive und physische Aktivität, höherer Bildungsabschluss/IQ und eine berufliche Tätigkeit (33).

Es gibt gesicherte Evidenz, dass Bluthochdruck, besonders im mittleren Alter, das Risiko für das Auftreten einer vaskulären Demenz im späteren Leben erhöht (34)(35). Ebenso ist Diabetes Mellitus ein gesicherter Risikofaktor (36), hingegen ist die Evidenzlage bei Rauchen (32)(37)(38), Hypercholesterinämie und Übergewicht nicht ganz eindeutig (39)(40)(41).

Außerdem gelten konkomitante vaskuläre Erkrankungen, wie ein stattgehabter Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit und chronische Nierenerkrankungen als Risikofaktoren (32), was sich durch die gemeinsame Pathogenese erklären lässt. Zusätzlich werden Altersdepression (42) und systemische Inflammation mit vaskulärer Demenz in Verbindung gebracht (43).

1.2.2 Die Rolle des Blutdrucks und arterieller Steifigkeit in der Entstehung mikroangiopathie-assoziiierter Hirnläsionen

Das Verständnis von der Rolle des Blutdrucks und die pathophysiologische Verknüpfung zur Entstehung einer vaskulären kognitiven Beeinträchtigung hat sich in den letzten Jahren gewandelt.

Klassische Risikofaktoren, wie Hypertension und Diabetes führen zu Arterio- und Arteriosklerose der Zerebralgefäße, hier besonders subkortikaler Arterien, da diese aus anatomischen Gründen besonders vulnerabel sind (44). Wie im Detail dieser Prozess zur zerebralen Kleingefäßerkrankung führt, ist noch nicht bekannt, jedoch vermutet man, dass die Pathogenese mit endothelialer Dysfunktion und Veränderungen in der Blut-Hirn-Schranke zusammenhängt (45). So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass Patienten und Patientinnen mit zerebraler Kleingefäßerkrankung erhöhte Spiegel von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), einem Inhibitor der Stickstoffmonoxid-Synthetase (NO), aufweisen. Dies führt zu reduzierter NO-Verfügbarkeit in Endothelzellen, was ein Zeichen endothelialer Dysfunktion ist (46). NO ist über seinen vasodilatatorischen Effekt an der Auto-Regulierung des zerebralen Blutflusses beteiligt (47). Auch andere Biomarker endothelialer Dysfunktion sind bei Patienten und Patientinnen mit zerebralen Kleingefäßerkrankungen erhöht (48).

Die Integrität der Blut-Hirnschranke kann ebenfalls durch endotheliale Dysfunktion beeinträchtigt werden, und es konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke mit zerebraler Kleingefäßerkrankung assoziiert ist (49)(50)(51).

Lange Zeit galt die Annahme, dass chronische zerebrale Hypoperfusion diese besagten Pathomechanismen vorantreibt (52). Jedoch ist nicht eindeutig geklärt, ob die zerebrale Hypoperfusion ein kausaler Faktor oder die Folge von reduzierten metabolischen Anforderungen ist (32). Durch Untersuchungen der zerebralen Hämodynamik hat sich gezeigt, dass die Pulsatilität stärker mit zerebraler Kleingefäßerkrankung assoziiert ist, als der mittlere arterielle zerebrale Blutfluss (53). Ein systematischer Reviewartikel über transkraniale Dopplermessungen bestätigte dies, indem er aufzeigen konnte, dass Patienten und Patientinnen mit vaskulärer Demenz die höchsten Pulsatilitätsindices aufweisen, wohingegen es keinen Unterschied zwischen Patienten bzw. Patientinnen mit vaskulärer Demenz und Kontrollgruppen bezüglich des mittleren arteriellen zerebralen Blutflusses gab (54). Die erhöhte Pulsatilität führt man auf zwei kausale Faktoren zurück. Zum einen führt die bereits erwähnte, durch Endotheldysfunktion bedingte, gestörte Autoregulation des zerebralen Blutflusses zu einer schwächer ausgeprägten reflektorischen Vasodilatation, zum anderen kommt es über den Mechanismus der arteriellen Steifigkeit zu einem erhöhten Pulsdruck (45).

Besonders wird dabei die Steifigkeit der großen Gefäße mit kognitiver Beeinträchtigung (55) und zerebraler Kleingefäßerkrankung in Verbindung gebracht (56), was hauptsächlich durch zwei Pathomechanismen erklärt wird. Zum einen führt eine geringere Elastizität der Aorta zu einer Verringerung des Windkesseneffektes und folglich zu geringerem Blutfluss in der Diastole, einer isolierten systolischen Hypertension und einem erhöhten Pulsdruck. Zum anderen kommt es durch steigende Steifigkeit der Aorta zu einem geringeren Impedanzunterschied zwischen Aorta und peripheren arteriellen Gefäßen. Dieser sinkende Impedanzunterschied führt dazu, dass ein geringerer Anteil der aortalen Pulswelle an Gefäßbifurkationen reflektiert wird, und konsekutiv mehr pulsatile Energie arterielle Endstrombahnen, wie jene des Gehirns, erreicht (57).

Aus diesem Grund wurden in den letzten Jahren zahlreiche Studien mit dem Ziel durchgeführt, ein genaueres Verständnis des Einflusses zentraler arterieller Steifigkeit auf strukturelle und mikrostrukturelle zerebrale Veränderungen zu erlangen. Die zentrale arterielle Steifigkeit wurde dabei meist mittels cfPWV (carotid-femoral Pulse Wave Velocity) erfasst, welche als Goldstandard gilt (58). Jedoch gibt es auch einige Studien,

welche die baPWV (brachial-ankle Pulse Wave Velocity) oder den Pulsdruck als Maß der zentralen arteriellen Steifigkeit verwendeten.

1.2.3 Pulswellengeschwindigkeit, mikroangiopathie-assoziierte Hirnläsionen und Kognition

Eine Meta-Analyse von Van Sloten et al. (59) hat in einer gepoolten Analyse von 14 cross-sektionalen Studien mit insgesamt 8618 Teilnehmern und Teilnehmerinnen gezeigt, dass zentrale arterielle Steifigkeit, egal mit welcher Methode gemessen, signifikant mit WMHs, zerebralen Mikroblutungen und zerebralen Infarkten assoziiert ist (12 von 14 Studien hatten unter anderem für Alter und mittleren bzw. systolischen Blutdruck korrigiert). Zusätzlich wurde der Einfluss von zentraler arterieller Steifigkeit auf kognitive Funktionen überprüft. Dabei war eine gepoolte Analyse aufgrund der heterogenen Methodik verschiedener Studien (verschiedene kognitive Testbatterien) nicht möglich. Einzeln betrachtet zeigte sich, dass zentrale arterielle Steifigkeit in sechs von elf Studien mit globaler kognitiver Leistung, in zwei von acht Studien mit Gedächtnis- und Merkfähigkeit, und in einer von sieben Studien mit exekutiver Funktion negativ assoziiert war. Van Sloten et al. folgerten aus ihren Ergebnissen, dass zentrale arterielle Steifigkeit eindeutig mit Biomarkern einer zerebralen Kleingefäßerkrankung assoziiert ist, dass die Stärke der Assoziation zwischen zentraler arterieller Steifigkeit und kognitiver Dysfunktion jedoch gering ist, und eventuell durch Publikationsbias sogar überschätzt wird (59).

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keine Studie, die den Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und mikrostrukturellen Veränderungen der weißen Substanz, welche in vorliegender Studie mittels PSMD-Wert gemessen wurde, untersucht hat (60).

1.2.4 Pulswellengeschwindigkeit, globale Atrophie und Kognition

Die Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und verschiedenen Formen der Hirnatrophie sind uneinheitlich. Zheng et al. (61) untersuchten den Zusammenhang zwischen Atherosklerose, zerebraler Kleingefäßerkrankung, pathologischen Korrelaten einer Alzheimererkrankung, Kortextvolumen und exekutiver Funktion. Sie folgerten aus ihren Ergebnissen, dass Atherosklerose, und damit einhergehende Gefäßsteifigkeit, nicht ausschließlich durch ihren Effekt auf subkortikale

Strukturen und weiße Substanz die Kognition beeinflusst, sondern auch durch ihren Einfluss auf kortikale Atrophie. Sekundäre Deafferenzierung kortikaler Strukturen, oder kortikale Ischämie im Rahmen einer weitreichenden subklinischen Kleingefäßerkrankung vermuteten sie als mögliche Ursachen (61).

Einige weitere Studien zeigten eine negative Assoziation zwischen PWV und gesamtem Hirnvolumen (62). Palta et al. (56) wiesen in einer cross-sektional betrachteten Subgruppen-Analyse der ARIC-NCS (Atherosclerosis Risk in Communities – Neurocognitive Study) mit 1255 Teilnehmern und Teilnehmerinnen nach, dass die cfPWV sowohl mit vermindertem globalem Hirnvolumen, als auch mit größerem WMH-Volumen und kognitiver Dysfunktion (besonders exekutive Funktion und Verarbeitungsgeschwindigkeit) assoziiert ist. Andere Studien konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und globaler Atrophie finden (63). Mitchell et al. (64) zeigten in einer cross-sektionalen Studie, in welcher 668 Teilnehmer und Teilnehmerinnen eingeschlossen wurden, dass eine höhere cfPWV mit vermehrten WMHs assoziiert ist, jedoch nicht mit gesamtem Hirnvolumen, grauer oder weißer Substanz. Zusätzlich war die cfPWV negativ mit Merkfähigkeit assoziiert, jedoch nicht mit Reaktionsgeschwindigkeit oder exekutiver Funktion.

1.2.5 Zirkadiane Variabilität der Pulswellengeschwindigkeit

Alle zuvor beschriebenen Studien bezogen ihre Informationen über arterielle Steifigkeit aus einer bzw. den Durchschnitten aus wenigen durchgeführten Pulswellenanalysen. Technische Fortschritte im Bereich der Messmethoden haben es jedoch möglich gemacht, diese Pulswellenanalysen ambulant über einen Zeitraum von 24 Stunden durchzuführen. Der klinische Nutzen dieser Methode ist jedoch noch nicht ausreichend erforscht (65). Es ist bekannt, dass die PWV stark von Alter und Blutdruck abhängig ist. Die direkte Abhängigkeit vom Blutdruck wird dabei durch eine verminderte Compliance der Arterien und eine erhöhte Wandspannung erklärt (66). Aus diesem Grund folgt die PWV auch einer zirkadianen Rhythmik, was auf den abfallenden Blutdruck in der Nacht zurückgeführt wird (67). Omboni et al. (68) konnten zwar zeigen, dass diese zirkadiane Rhythmik der PWV durch Korrektur für Herzfrequenz und systolischen Blutdruck mitigiert wird, es bleibt aber unklar, inwieweit die zirkadianen Unterschiede in der Pulswellengeschwindigkeit trotzdem unabhängige Effekte auf die zerebrale Struktur und Funktion ausüben.

1.3 Hypothesen

Aus den zuvor erläuterten Forschungsergebnissen ergeben sich somit folgende Hypothesen für diese Studie:

1. Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit in der 24-h-Pulswellenanalyse ist mit fokaler und diffuser mikroangiopathie-assoziiierter Schädigung der Weißen Substanz des Gehirns (WMHs und PSMD) assoziiert.
2. Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit in der 24-h-Pulswellenanalyse ist indirekt mit dem Gehirn-Volumen assoziiert. Graue Substanz und Weiße Substanz sind in gleichem Maße betroffen.
3. Eine nächtliche Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit hat stärkere schädigende Wirkung als eine Erhöhung während des Tages.
4. Eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit führt zu kognitiver Dysfunktion, welche durch morphologische zerebrale Folgeschäden mediiert wird.

2 Methodik

2.1 Studienpopulation

Im Jahr 1991 wurde die Austrian Stroke Prevention Study (ASPS) begonnen (69). Zwischen 2006 und 2013 konnten Teilnehmer und Teilnehmerinnen dieser Studie, welche mindestens einen Verwandten ersten Grades besitzen, auf Einladung an der Austrian Stroke Prevention-Family Study (ASPS-Fam) teilnehmen. Beide Studien hatten ursprünglich das Ziel, in Form einer prospektiven Single-Center-Studie den Einfluss von vaskulären Risikofaktoren auf zerebrale Morphologie und kognitive Funktion zu untersuchen. Ausschlusskriterien waren ein Schlaganfall oder Demenz in der Krankengeschichte oder ein auffälliger neurologischer Status. Alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen durchliefen eine ausgedehnte klinische und labordiagnostische Untersuchung. Dazu gehörte eine Medikamentenanamnese, ein Bluttest, ein körperlicher und neurologischer Status, die Erhebung vaskulärer Risikofaktoren und eine Reihe an neuropsychologischen Tests. Weiterhin wurde bei allen Teilnehmern und Teilnehmerinnen ohne Kontraindikation ein Schädel-MRT durchgeführt. Außerdem wurde bei 107 Teilnehmern und Teilnehmerinnen eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung inklusive arterieller Steifigkeitsmessung mittels Pulswellenanalyse durchgeführt. Jene 89

Teilnehmer und Teilnehmerinnen, von denen sowohl MRT-Daten als auch die Pulswellenanalyse vorlagen, wurden für die statistische Analyse des ersten Teiles dieser Arbeit berücksichtigt. Für den zweiten Teil wurden nur jene 82 Teilnehmer und Teilnehmerinnen berücksichtigt, von denen neben MRT und Pulswellenanalyse auch neuropsychologische Tests vorlagen.

Eine schriftliche Einverständniserklärung liegt von allen Patienten und Patientinnen vor und das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

2.2 Definition vaskulärer Risikofaktoren

Die Erhebung vaskulärer Risikofaktoren wurde zuvor bereits beschrieben (70). Sie beinhaltete unter anderem arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, und kardiale Erkrankungen. Dabei wurde eine arterielle Hypertonie diagnostiziert, wenn zwei von drei Blutdruckmessungen bei der klinischen Untersuchung über 160/95 mmHg lagen, wenn solche wiederholt erhöhten Blutdruckmessungen anamnestisch erhebbar waren oder wenn der Teilnehmer bzw. die Teilnehmerin Medikamente gegen arterielle Hypertonie einnahm. Diabetes Mellitus wurde kodiert, wenn im Rahmen der klinischen Untersuchung ein Nüchternblutzucker von über 126 mg/dl gemessen wurde, oder der Patient bzw. die Patientin zu diesem Zeitpunkt Medikamente gegen Diabetes Mellitus einnahm. Eine kardiale Erkrankung wurde kodiert, wenn der Teilnehmer bzw. die Teilnehmerin bereits Medikamente gegen eine kardiale Erkrankung einnahm, wenn er bereits eine Angina Pectoris oder einen Myokardinfarkt hatte (mittels ROSE-Fragebogen (71), und EKG-Kriterien: Minnesota Codes IV, 1-4 oder I, 1-3 (72) ermittelt) oder wenn er EKG-Kriterien für Vorhofflimmern (Minnesota Code VIII, 1-9) oder linksventrikuläre Hypertrophie (Minnesota Code III,1) erfüllte (73).

2.3 Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse wurde im Rahmen einer 24-h-Blutdruckmessung nach den Empfehlungen der European Society of Hypertension durchgeführt (74). Der für die Studie benutzte Mobil-o-Graph (I.E.M. Stolberg, Deutschland) ist ein validiertes, oszillometrisch messendes Gerät (75). Die Blutdruckmanschette wurde stets am nicht-dominanten

Oberarm des Teilnehmers bzw. der Teilnehmerin angebracht, und maß tagsüber alle 15 Minuten, und nachts alle 30 Minuten automatisch den Blutdruck. Die dabei erfassten 24-h-Blutdruckparameter sind nicht Teil dieser Arbeit, lediglich der 24-h-systolische Blutdruck (als Durchschnitt aller gemessenen systolischen Blutdruckwerte) wurde als Korrekturfaktor in die statistische Analyse integriert.

Nach jeder herkömmlichen Blutdruckmessung pumpte die Manschette erneut auf den brachialen diastolischen Blutdruckwert auf und nahm für zehn Sekunden die Oszillationen (Pulswellen) auf, aus welchen anschließend eine durchschnittliche Pulsweite errechnet wurde. Aus der peripher gemessenen Pulsweite wurde dann mittels mathematischer Transferfunktion (ARCSolver Algorithmus) (76) die aortale Pulsweite berechnet. Die zum Mobil-o-graph zugehörige Software (HMS CS 5.1) berechnet anschließend aus der aortalen Pulsweite die PWV. Für die Berechnung der 24-h-PWV wurde der Durchschnitt aller in 24 Stunden gemessenen Werte genommen, für die Errechnung der Tages-PWV lediglich Messungen zwischen 6:00 Morgens und 22:00 Abends, für die Nacht-PWV Messungen zwischen 22:00 Abends und 6:00 Morgens.

2.4 Neuropsychologische Tests

Zur Erfassung der kognitiven Fähigkeiten wurde eine zuvor bereits von Schmidt et al. (70) beschriebene Testbatterie angewendet. Diese Testbatterie prüfte Lern-/Merkfähigkeit, exekutive Funktion und visuell-praktische Fähigkeiten. Die dabei angewandten Tests sind im deutschsprachigen Raum weit verbreitet und wurden unter stets gleichen Bedingungen und in der gleichen Reihenfolge durchgeführt. Die Lern- und Merkfähigkeit wurde mit „Bäumler’s Lern- und Gedächtnistest“ (LGT-3) quantifiziert (77). Dieser Papier- und Bleistifttest ist sehr anspruchsvoll und besteht aus sechs Untertests, welche in eine Lernphase und eine Abrufphase unterteilt sind. Drei der sechs Untertests prüften die verbale Merkfähigkeit (dreistellige Telefonnummern, türkische Vokabeln, Fakten aus einer Geschichte über einen Bibliotheksbau). Zwei weitere Untertest überprüften figurale Merkfähigkeit. (Weg in einem Stadtplan einprägen und nachzeichnen, Kernsymbole und Rahmen benennen). Zuletzt sollten sich fiktive Firmenlogos eingepägt, und aus einer Liste wiedererkannt werden. In der Lernphase hatte die Testperson zwischen einer und zwei Minuten pro Untertest Zeit, um sich die Inhalte einzuprägen. Dabei gab es keine Pausen. In der anschließenden Abrufphase wurden die sechs Untertests in der gleichen Reihenfolge

wie zuvor abgeprüft. Folglich bestand zwischen Lern- und Abrufphase je nach Untertest zwischen sieben und elf Minuten. Aus den verschiedenen gewichteten Untertests wurde ein Gesamtscore berechnet (78). Die exekutive Funktion wurde mittels Wisconsin Card Sorting Test, Teil B des Trail Making Test, und Digit Span Backwards Test, welcher Teil des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene ist, überprüft (79). Die visuell-praktischen Fähigkeiten wurden mittels Purdue Pegboard Test ermittelt (80).

Um Boden-/Deckeneffekte und andere Messfehler zu minimieren, wurden die verschiedenen Testergebnisse zu jeweils einer gemischten Maßeinheit für die spezifischen kognitiven Domänen vereint. Dies geschah, indem die einzelnen Testergebnisse in Z-Scores umgewandelt wurden und anschließend jeweils der Mittelwert aller Z-Scores der domänenspezifischen Tests ermittelt wurde.

Zuletzt wurde die Variable „Gesamte kognitive Performance“ berechnet. Dazu flossen die figuralen und verbalen Untertests des LGT-3, der Trail Making Test B, der Digit Span Backwards Test, und der Purdue Pegboard Test in eine Hauptkomponentenanalyse hinein. Dabei definierte die unrotierte Hauptkomponente die gesamte kognitive Performance (81).

2.5 Magnetresonanztomographie

Die Bildgebung wurde an einem 3 Tesla Ganzkörper-MRT durchgeführt. (TimTrio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Sie beinhaltete konventionelle Bildgebung, diffusionsgewichtete MRT (DTI) und Magnetisierungstransfer-Bildgebung (MTI). Das konventionelle Protokoll beinhaltete eine axiale Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) Sequenz (TR = 10.000 ms, TE = 69 ms, TI = 2500 ms, Schichtanzahl = 40, Schichtdicke = 3mm, Auflösung in der Ebene = 0.86x0.86 mm²) und eine hochauflösende T₁ gewichtete 3D-Sequenz vom gesamten Gehirn (MPRAGE, TR = 1900ms, TE = 2.19ms, TI = 900ms, flip angle = 9°, isotrope Auflösung = 1mm). Das DTI Protokoll basierte auf einer Single-Shot-EPI (echo-planar imaging) Sequenz mit axialer Schichtführung (TR = 4000-5000ms, TE = kürzest mögliche, Schichtanzahl = 28, Schichtdicke = 5mm, Akquisitionsmatrix = 128x128, Mittelungen = 4) und mit Diffusionsgradienten (b = 1000 smm⁻¹) entlang 12 nicht-kollineareren Richtungen. Die Magnetisierungstransfer-Bildgebung basierte auf einer gespoilten 3D-Sequenz (TR = 40ms, TE = 7.38ms, flip angle = 15°, Schichtanzahl = 40, Schichtdicke = 3mm, Auflösung in der Ebene = 0.86x0.86 mm²), welche sowohl mit als auch ohne gauß-förmigen MT-Sättigungspuls ausgeführt wurde. Für

die Volumenbestimmung wurde das Programm SIENAX (FMRIB Software Library 6.0) angewendet. SIENAX extrahiert dafür Gehirnbilder und Schädelbilder, vergleicht ihre Werte mit einem standardisierten Schädel und erstellt einen volumetrischen Skalierungsfaktor, welcher das Hirnvolumen auf die Schädelgröße normiert. Anschließend folgt die Segmentierung nach Gewebetypen und verschiedene Hirnvolumina werden berechnet. Dazu zählen Graue Substanz und Weiße Substanz, wobei die Graue Substanz in Neokortex und Stammganglienvolumen parcelliert wurde (82)(83).

WMHs wurden visuell identifiziert und ihre Volumina wurden erhoben, indem jede Läsion in einem hausintern entwickelten IDL Programm (Exelis Visual Information Solutions, USA) identifiziert und umrandet wurde. Die Flächen der Läsionen wurden dann unter Verwendung eines kombinierten „Regions-Seeding und Thresholding“ Algorithmus segmentiert. Das Gesamt WMH Volumen (cm^3) wurde mittels FSLMATHS (FSL, Oxford, www.fmrib.ox.ac.uk) berechnet, indem die Läsionsfläche mit der Schichtdicke multipliziert wurde.

Aus den DTI Daten wurden mittels eines Skripts, welches von Baykara et al. (27) entwickelt wurde, die Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) berechnet, ein Index für die Verteilung der durchschnittlichen Diffusivitätswerte innerhalb des „White Matter Skeletts“. Die Berechnung beinhaltet 2 Schritte: 1) Die Definition des „White Matter Skeletts“ mittels fraktionaler Anisotropie (FA) Maps, und 2) eine Histogrammanalyse der mittleren Diffusivitätswerte innerhalb der Voxel des „White Matter Skeletts“. Das 3D Bild der FA Werte und das entsprechende „White Matter Skelett“ jeder einzelnen Person wurde unter Verwendung der FSL-TBSS Software generiert, welche Teil der FMRIB Software Library ist (wir verwendeten das FMRIB 1mm FA Template mit 0,2 Threshold) (84)(85). PSMD stellt den Unterschied zwischen der 95. und 5. Perzentile der Verteilung der durchschnittlichen Diffusivitätswerte aller in die Analyse eingeschlossenen Voxel dar. PSMD gilt derzeit als potentieller stabiler Messparameter für mikrostrukturelle Veränderungen in der Weißen Substanz des Gehirns, welche während normalem und pathologischem Altern auftreten (27).

2.6 Statistische Analyse

Zuerst wurde der Datensatz um statistische Ausreißer korrigiert. Dazu wurden für den ersten Teil der Analyse alle Teilnehmer und Teilnehmerinnen mit normierten

Hirnvolumina außerhalb der zweieinhalbfachen Standardabweichung aus der statistischen Analyse exkludiert. Dadurch dezimierte sich die Zahl der Teilnehmer und Teilnehmerinnen von $n = 89$ auf $n = 84$. Für den zweiten Teil der Analyse wurden jene Teilnehmer und Teilnehmerinnen exkludiert, deren kognitive Testergebnisse außerhalb der zweieinhalbfachen Standardabweichung lagen. Dies reduzierte die Zahl der Teilnehmer und Teilnehmerinnen von 82 auf 77.

Die statistische Analyse begann mit einer Darstellung der Basisdaten und vaskulären Risikofaktoren der Studienpopulation mittels explorativer Datenanalyse. Dabei werden im Folgenden kategoriale Variablen mit Häufigkeit und prozentualem Anteil angegeben, kontinuierliche normalverteilte Variablen mit Durchschnitt und Standardabweichung (SD), nicht-normalverteilte Variablen mit Median und Interquartilenbereich. Alle kontinuierlichen Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Dazu zählen neben den vaskulären Risikofaktoren (Alter, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck), die Pulswellengeschwindigkeit (24-h, Tag, Nacht) die kognitiven Variablen (Gedächtnis-/Merkfähigkeit, visuell-praktische Fähigkeiten, exekutive Funktion, gesamte kognitive Performance) sowie die MRT-Variablen (Gesamtes Hirnvolumen, Graue Substanz, Weiße Substanz, Neokortex, WMH und PSMD). Für alle Normalverteilungstests wurde ein p -Wert $< 0,05$ als signifikante Abweichung von einer Normalverteilung angesehen. Die Variable WMH wurde aufgrund ihrer rechtsschiefen Verteilung logarithmiert.

Unterschiede der Pulswellengeschwindigkeit im Tag-/Nacht-Vergleich wurden mittels Wilcoxon-Test für abhängige, nicht-normalverteilte Stichproben untersucht. Mithilfe multipler linearer Regressionsmodelle wurde anschließend geprüft, ob die Pulswellengeschwindigkeit einen zusätzlichen Einfluss auf die MRT-morphologischen Variablen und die kognitiven Testergebnisse hat, wobei für Alter, systolischen 24-h-Blutdruck, Diabetes und kardiale Vorerkrankungen korrigiert wurde. Zusätzlich wurden die Regressionsanalysen in einem Subset von Individuen, bei welchen WMH und PSMD ($n = 80$) gemessen werden konnten, durchgeführt.

Die PWV wurde in den Regressionsmodellen als unabhängige, die Kognitions- und MRT-Variablen jeweils als abhängige Variable gewählt. P -Werte und Standardfehler wurden für jeden Regressionskoeffizient berechnet. Die p -Werte der Regressionen wurden ebenfalls ab einem $p < 0,05$ als signifikant angesehen. Eine Korrektur für multiple Vergleiche erfolgte mittels False Discovery Rate (FDR) (86).

Für die gesamte statistische Analyse wurde das Programm SPSS (Version 26.0. Armonk, NY:IBM Corp.) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Die Studienkohorte besteht nach Ausschluss zuvor beschriebener Ausreißer aus 84 Teilnehmern und Teilnehmerinnen mit einem medianen Alter von 72 Jahren. Es nahmen 41 Männer (48,8%) und 43 Frauen (51,2%) an der Studie teil. 16 Teilnehmer bzw. Teilnehmerinnen (19%) hatten einen Grundschulabschluss, 34 (40,5%) haben einen Lehre absolviert, 19 (22,6%) haben einen Abschluss an einer AHS, BHS oder LBA und 15 (17,9%) einen Hochschulabschluss. Weitere demographische Details und Häufigkeiten kardialer Risikofaktoren sowie Ergebnisse der kognitiven Tests und MRT-Untersuchung sind in Tabelle 1 dargestellt.

3.2 Regressionsanalysen

1. 24-h-Pulswellengeschwindigkeit und mikroangiopathie-assoziierte Schädigung:

Es bestehen nach Korrektur für Alter, 24-h systolischen Blutdruck, Diabetes und kardiale Erkrankungen keine signifikanten Assoziationen zwischen 24-h-PWV und WMH oder PSMD (Tabelle 2).

2. 24-h-Pulswellengeschwindigkeit und globale Hirnatrophie:

Die 24-h-PWV ist nach Korrektur für Alter, 24-h systolischen Blutdruck, Diabetes und kardiale Erkrankungen signifikant mit einem verminderten gesamten Hirnvolumen, jedoch nicht mit dem Volumen der Grauen Substanz und der Weißen Substanz assoziiert. Die Assoziation mit Gesamthirnvolumen blieb auch nach FDR-Korrektur signifikant (Tabelle 3).

3. Unterschiede zwischen Tag-/Nacht-Pulswellengeschwindigkeit:

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist die Tages-PWV um durchschnittlich 0,5 m/s höher als die Nacht-PWV ($p < 0,00000000004$). Außerdem ergibt die lineare Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen Nacht-PWV und gesamtem Hirnvolumen, Grauer Substanz und Weißer Substanz. Die Tag-PWV ist hingegen nicht mit strukturellen oder mikrostrukturellen Hirnveränderungen assoziiert (Tabelle 2, Tabelle 3).

4. Pulswellengeschwindigkeit und kognitive Funktion:

Weder die 24-h-PWV noch der Tages- bzw. Nachtwert sind signifikant mit kognitiven Leistungen der Studienteilnehmer bzw. Studienteilnehmerinnen assoziiert (Tabelle 4).

Tabelle 1: Basisdaten, Risikofaktoren, Pulswellengeschwindigkeit, MRT-Variablen, Neuropsychologische Tests

Demographische Daten	total (n=84)
Alter, Median (IQR), Jahre	72 (14,25)
Geschlecht: männlich, n (%)	41 (48,8)
Schulische Ausbildung, Median (IQR), Jahre	10 (3)
Risikofaktoren	
Typ 2 Diabetes Mellitus: ja, n (%)	11 (13,1)
Bluthochdruck: ja, n (%)	61 (72,6)
Kardiale Erkrankung: ja, n (%)	25 (29,8)
24-h systolischer BD, Mittelwert (SD)	122,74 (9,79)
Pulswellengeschwindigkeit, m/s	
24-h-PWV, Median (IQR)	9,9 (2,5)
Tag-PWV, Median (IQR)	10,2 (2,65)
Nacht-PWV, Median (IQR)	9,7 (2,33)
MRT- Variablen	
<u>Strukturelle Hirnveränderungen, cm³</u>	
Gesamtes Hirnvolumen, Median (IQR)	1091,2 (156,8)
Graue Substanz, Median (IQR)	530,0 (69,6)
Weißer Substanz, Median (IQR)	557,8 (74,0)
Neokortex, Median (IQR)	428,9 (55,0)
<u>Vaskuläre Läsionen (n = 80)</u>	
WMH, Median (IQR), cm ³	5,244 (8,035)
PSMD, Mittelwert (SD)	3,087 x 10 ⁻⁴ (0,384 x 10 ⁻⁴)
Neuropsychologische Tests, Z-Scores	total (n=77)
Exekutive Funktion, Median (IQR)	0,219 (0,85)
Visuell-praktische Fähigkeiten, Median (IQR)	0,1325 (1,19)
Gedächtnis-/Merkfähigkeit, Mittelwert (SD)	0,0266 (0,918)
Gesamte kognitive Performance, Mittelwert (SD)	0,025 (0,917)

IQR: Interquartilsabstand, BD: Blutdruck, SD: Standardabweichung, PWV: Pulse Wave Velocity, WMH: White Matter Hyperintensities, PSMD: Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity

Tabelle 2: Multiple lineare Regression; Assoziation zwischen Pulswellengeschwindigkeit und fokalen und mikrostrukturellen Hirnläsionen ^a (n = 80)

	β-Koeffizient	Standardfehler	p-Wert
PWV-24-h			
WMH	-,149	,259	,568
PSMD	,8231 x 10 ⁻⁵	1,1 x 10 ⁻⁵	,439
PWV-Tag			
WMH	-,269	,198	,177
PSMD	,3636 x 10 ⁻⁷	0,8 x 10 ⁻⁵	,997
PWV-Nacht			
WMH	,044	,211	,833
PSMD	1,008 x 10 ⁻⁵	0,8 x 10 ⁻⁵	,224

PWV: Pulse Wave Velocity, WMH: White Matter Hyperintensities, PSMD: Peak width of Skeletonized Mean Diffusivity

^a Korrigiert für: Alter, 24-h systolischen Blutdruck, Diabetes, Kardiale Erkrankungen

Tabelle 3: Multiple lineare Regression; Assoziation zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Hirnvolumina ^a (n = 84)

	β-Koeffizient	Standardfehler	p-Wert*
PWV-24-h			
Gesamtes Hirnvolumen	-38,464	14,792	,011*
Graue Substanz	-19,206	8,484	,026
Weißer Substanz	-19,258	8,674	,029
Neokortex	-10,995	7,500	,147
PWV-Tag			
Gesamtes Hirnvolumen	-19,252	11,880	,109
Graue Substanz	-8,336	6,795	,224
Weißer Substanz	-10,917	6,896	,117
Neokortex	-,3356	5,955	,955
PWV-Nacht			
Gesamtes Hirnvolumen	-33,537	11,494	,005*
Graue Substanz	-16,730	6,609	,013*
Weißer Substanz	-16,807	6,758	,015*
Neokortex	-11,541	5,823	,051

PWV: Pulse Wave Velocity

^a Korrigiert für: Alter, 24-h systolischen Blutdruck, Diabetes, Kardiale Erkrankungen

*Signifikant nach FDR-Korrektur

Tabelle 4: Multiple lineare Regression; Assoziation zwischen Pulswellengeschwindigkeit und kognitiven Fähigkeiten ^a

	β -Koeffizient	Standardfehler	p-Wert
PWV-24-h			
Exekutive Funktion	,204	,199	,309
Visuell-praktische Fähigkeiten	-,340	,220	,127
Gedächtnis-/Merkfähigkeit	,022	,257	,931
Gesamte kognitive Performance	,063	,241	,796
PWV-Tag			
Exekutive Funktion	,276	,151	,071
Visuell-praktische Fähigkeiten	-,108	,171	,529
Gedächtnis-/Merkfähigkeit	-,128	,197	,517
Gesamte kognitive Performance	,152	,184	,413
PWV-Nacht			
Exekutive Funktion	,052	,153	,734
Visuell-praktische Fähigkeiten	-,316	,167	,062
Gedächtnis-/Merkfähigkeit	-,046	,196	,816
Gesamte kognitive Performance	-,056	,184	,761

PWV: Pulse Wave Velocity

^a Korrigiert für: Alter, 24-h systolischen Blutdruck, Diabetes, Kardiale Erkrankungen

4 Diskussion

Zusammenfassend zeigt diese Studie an älteren Personen der Grazer Bevölkerung ohne Vorgeschichte einer Demenz oder eines Schlaganfalles und normalem neurologischem Status eine signifikante Assoziation zwischen cfPWV und globaler Hirnatrophie. Es bestand ein deutlicherer Zusammenhang zwischen nächtlich gemessenen Werten und Hirnatrophie im Vergleich zu tagsüber gemessenen Werten. Weder die 24-Stunden-PWV, noch ihr zirkadianer Verlauf waren mit fokalen oder diffusen, durch Kleingefäßerkrankung bedingten, Marklagerschädigungen assoziiert. Es bestand auch kein Zusammenhang zwischen PWV und den kognitiven Fähigkeiten der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen.

Die Datenlage zum Zusammenhang zwischen PWV und globaler Hirnatrophie ist uneinheitlich. Während Palta et al. (56) bei 1255 älteren Personen der ARIC-Studie mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren einen Zusammenhang fanden, konnten Tsao et al. (62) in der Framingham Offspring Kohorte einen solchen Zusammenhang nur teilweise nachweisen. Die Querschnitterhebung zeigte eine inverse Assoziation mit Hirnvolumen, in einer 2016 erschienenen longitudinalen Studie der selben Kohorte bestand aber keine Assoziation zwischen PWV und Progression globaler Hirnatrophie (63). Das mittlere Alter

unserer Kohorte (Median 72 Jahre) entspricht eher jenem der ARIC-Studie, und könnte somit darauf hindeuten, dass der Prozess steifigkeitsbedingter globaler Hirnatrophie eher ein Prozess fortgeschrittenen Alters ist, jedoch fanden Mitchell et al. (64) bei 668 Teilnehmern und Teilnehmerinnen der Reykjavik Studie mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen PWV und globaler Atrophie. Das Alter kann also nicht als alleinige Ursache für die inkonsistenten Studienergebnisse verantwortlich gemacht werden.

Bezüglich des Zusammenhanges zwischen PWV und WMHs bzw. kognitiver Funktion kontrastieren unsere Ergebnisse frühere Studien teilweise. Van Sloten et al. (59) beschreibt im Rahmen einer Metaanalyse, dass arterielle Steifigkeit deutlich und unabhängig mit WMHs assoziiert ist. Unsere Studie beinhaltete deutlich weniger Patienten bzw. Patientinnen als die Meta-Analyse von van Sloten (n = 1975). In diesem Zusammenhang ist wichtig zu erwähnen, dass die Autoren der Meta-Analyse nur eine sehr geringe Effektgröße der PWV auf den Nachweis von WMHs beschrieben (Odds-Ratio 1,3; 95 % Konfidenzintervall 1,16-1,46).

Zusätzlich sprechen van Sloten et al. bezüglich des Zusammenhanges zwischen PWV und kognitiven Fähigkeiten aufgrund der geringen Anzahl an Studien, die eine Assoziation finden konnten, von einem „möglicherweise durch Publikationsbias überschätzten Zusammenhang“ (59).

Wir können daher einerseits nicht ausschließen, dass aufgrund der wesentlich kleineren Fallzahl in vorliegender Untersuchung die „statistische Power“ nicht ausreichte, um einen geringfügigen Effekt nachzuweisen, andererseits könnten kognitive Fähigkeiten durch nicht-steifigkeitsbedingte Faktoren wie Neurodegeneration und atherothrombotische Prozesse beeinflusst werden.

Insgesamt ist der kausale Zusammenhang zwischen erhöhter arterieller Steifigkeit, zerebraler Kleingefäßerkrankung und globaler Hirnatrophie noch nicht ausreichend verstanden. Die Ergebnisse dieser Studie deuten jedoch darauf hin, dass arterielle Steifigkeit die Entstehung globaler Hirnatrophie durch einen Prozess beeinflusst, welcher nicht durch sekundäre Deafferenzierung im Rahmen einer zerebralen Kleingefäßerkrankung erklärt werden kann. Vielmehr unterstützen die Ergebnisse die Hypothese, dass es durch erhöhte pulsatile Energie zu weitreichenden mikrovaskulären Veränderungen im gesamten Gehirn kommt, was globale Hirnatrophie zur Folge hat (61) (87).

Einen weiteren möglichen Erklärungsansatz, warum arterielle Steifigkeit mit globaler Atrophie, nicht jedoch mit WMHs assoziiert ist, bieten β -Amyloid-Ablagerungen, welche eindeutig mit globaler Hirnatrophie assoziiert sind (88), jedoch oft nicht mit WMHs (89). Hughes et al. (90) konnten nämlich in einer longitudinalen Studie zeigen, dass arterielle Steifigkeit mit der Progression von β -Amyloid-Ablagerungen assoziiert ist. Diese Assoziation war unabhängig von Alter, Blutdruck, APOE ϵ 4 und weiteren Faktoren.

Bezüglich zirkadianer Variabilität der Pulswellengeschwindigkeit in Assoziation mit zerebralen Pathologien gibt es bislang keine Vergleichsstudien. Jedoch untersuchten Aissopou et al. (91) den Zusammenhang zwischen, 24-h-PWV und dem Durchmesser retinaler Gefäße. Da das retinale Endstromgebiet jenem des Gehirns anatomisch und physiologisch sehr ähnelt (92), und retinale Gefäßveränderungen in der ARIC-Studie ebenfalls mit einem erhöhten 10-Jahres-Risiko einer zerebralen Atrophie in Verbindung gebracht werden konnten (93), lässt sich diese Studie teilweise mit unseren Ergebnissen vergleichen. Aissopou et al. kamen neben einer signifikanten negativen Assoziation zwischen 24-h-PWV und retinalem Arterioldurchmesser zu der Erkenntnis, dass die Nacht-PWV-Werte eine stärkere Aussagekraft haben als die Tag-PWV-Werte (91). Diese Erkenntnis steht im Einklang mit unseren Studienergebnissen und könnte darauf hinweisen, dass eine 24-h-Pulswellenanalyse durch Erfassung nächtlicher PWV-Werte einen zusätzlichen Nutzen zur Prädiktion vaskulär bedingter zerebraler Atrophie besitzt. Die stärkere Assoziation zwischen nächtlichen PWV-Werten und Gefäßveränderungen in Endstromgebieten könnte daran liegen, dass verschiedene pathologische zirkadiane Blutdruck-Muster durch die enge Kopplung von Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit statistisch miteinbezogen werden. So konnten verschiedene Dipping-Muster in der 24-h-Blutdruck-Analyse bereits mit zerebraler Atrophie in Verbindung gebracht werden (94) (95). Andererseits könnte es durch bisher unklare Mechanismen zu unabhängigen Effekten der nächtlichen Pulswellengeschwindigkeit auf zerebrale Strukturen kommen.

Diesbezügliche Studien sollten untersuchen, ob nächtliche Pulswellengeschwindigkeit unabhängig von zirkadianen Blutdruckmustern eine Vorhersagekraft für das Auftreten zerebraler Veränderungen besitzt.

Zu den Limitationen dieser Studie gehört das cross-sektionale Design und die relativ geringe Zahl an Studienteilnehmern und Studienteilnehmerinnen. Zu den Stärken der Studie zählt vor allem das komplexe Studiendesign, welches eine mehrstündige kognitive Testung und einen modernen mikrostrukturellen MRT-Parameter, den PSMD-Wert, inkludiert. Einen Neuheitswert bietet die Studie zusätzlich durch die ambulant

durchgeführte 24-h-Pulswellenanalyse, welche im Vergleich zur Einmalmessung möglicherweise eine bessere Erfassung der zirkulatorischen Verhältnisse der Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen im Rahmen ihrer gewohnten Alltagsumgebung bietet.

Zusammenfassend liefert diese Arbeit zwei wichtige Erkenntnisse. Zum einen bietet sie weitere Daten bezüglich des noch nicht hinreichend verstandenen Zusammenhanges zwischen arterieller Steifigkeit, zerebraler Atrophie, zerebraler Kleingefäßerkrankung und kognitiven Fähigkeiten. Zum anderen liefert sie mit der 24-h-PWV-Messung eine detailliertere Betrachtung vaskulärer Eigenschaften im Vergleich zu vorherigen Studien, weil durch eine 24-h-Pulswellenanalyse im normalen Alltag der Untersuchten Messdaten zur Verfügung stehen, die den tatsächlichen Umgebungsbedingungen der Probanden entsprechen. Unsere Daten weisen darauf hin, dass eine Assoziation zwischen PWV und Hirnatrophie besteht. Kausalität lässt sich bei vorliegendem cross-sektionalem Design nicht ableiten. Es besteht zwar ein enger Zusammenhang zwischen PWV und Blutdruck, trotzdem war die PWV in unserer Untersuchung auch nach Korrektur für den Blutdruck unabhängig mit zerebraler Atrophie assoziiert. Anscheinend sind nicht nur nächtliches Blutdruckverhalten sondern auch nächtliche Änderungen der PWV von Bedeutung für das Auftreten zerebraler Schädigung.

Einen diesbezüglich weiterführenden, interessanten mathematischen Ansatz bieten Reshetnik et al. (96). Die Autoren bildeten für jeden Teilnehmer bzw. Teilnehmerin in Ihrer Studie einen Scatterplot, in welchen sie die über 24 Stunden gemessenen PWV- und Blutdruckwerte in Relation stellten, und anschließend die 24-h-PWV, basierend auf einer linearen Gleichung, in einen „base-line“-Anteil und einen „slope“-Anteil aufteilten. Dieser Ansatz könnte eine bessere Methode sein, um zukünftig einen blutdruckunabhängigen zirkadianen Einfluss der PWV auf Endorganschäden zu evaluieren.

Therapeutische Ansätze zur Behandlung arterieller Steifigkeit gibt es bereits seit einigen Jahren. So konnte gezeigt werden, dass Lebensstilmodifikationen wie Gewichtsreduktion (97), körperliche Aktivität (98) und Raucherentwöhnung (99) die Steifigkeit von Arterien reduzieren kann. Pharmakologisch konnte jede Klasse anti-hypertensiver Mittel, bis auf Diuretika und nicht-vasodilatierende Betablocker, wie Atenolol, arterielle Steifigkeit signifikant vermindern (100). Dabei zeigten Hemmer des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems die besten Ergebnisse, was man auf ihre anti-fibrotischen Eigenschaften zurückführt (101). Die Ergebnisse unserer Studie deuten darauf hin, dass es von Nutzen sein könnte, einen speziellen Fokus auf die Behandlung nächtlich erhöhter arterieller

Steifigkeit zu legen. Hermida et al. (102) konnten bereits zeigen, dass eine abendliche Einnahme anti-hypertensiver Medikation einer morgendlichen Einnahme bezüglich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse überlegen ist. Möglicherweise könnte dieser Effekt auf einer Minderung nächtlicher arterieller Steifigkeit beruhen. Demnach könnte besonders die abendliche Einnahme anti-hypertensiver Medikamente mit Effekten auf die PWV einen vielversprechenden Ansatz zur Verlangsamung der Progression zerebraler Atrophie im Alter darstellen.

5 Literaturverzeichnis

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2019). World Population Prospects 2019, Online Edition. Rev. 1.
2. Nigam Y, Knight J, Bhattacharya S, Bayer A. Physiological Changes Associated with Aging and Immobility. *J Aging Res.* 2012;2012:1–2.
3. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* November 2013;29(4):737–52.
4. Salthouse T. Consequences of age-related cognitive declines. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:201–26.
5. Murman DL. The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear.* August 2015;36(3):111–21.
6. Rönnlund M, Nyberg L, Bäckman L, Nilsson L-G. Stability, Growth, and Decline in Adult Life Span Development of Declarative Memory: Cross-Sectional and Longitudinal Data From a Population-Based Study. *Psychol Aging.* 2005;20(1):3–18.
7. Howieson DB, Holm LA, Kaye JA, Oken BS, Howieson J. Neurologic function in the optimally healthy oldest old: Neuropsychological evaluation. *Neurology.* 1. Oktober 1993;43(10):1882–1882.
8. Blair C. Developmental Science and Executive Function. *Curr Dir Psychol Sci.* Februar 2016;25(1):3–7.
9. Lezak MD, Herausgeber. *Neuropsychological assessment.* 5th ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2012. 1161 S.
10. Raz N, Rodrigue KM. Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neurosci Biobehav Rev.* Januar 2006;30(6):730–48.
11. Raz N, Daugherty AM. Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review. *Gerontology.* 2018;64(1):49–57.
12. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* März 2003;6(3):309–15.
13. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Neuroradiological characterization of normal adult ageing. *Br J Radiol.* Dezember 2007;80(special_issue_2):S99–108.
14. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *NeuroImage.* Juli 2001;14(1):21–36.
15. Salat DH, Kaye JA, Janowsky JS. Prefrontal Gray and White Matter Volumes in Healthy Aging and Alzheimer Disease. *Arch Neurol.* 1. März 1999;56(3):338.
16. Gunning-Dixon FM, Brickman AM, Cheng JC, Alexopoulos GS. Aging of cerebral white matter: a review of MRI findings. *Int J Geriatr Psychiatry.* Februar 2009;24(2):109–17.
17. Stuss DT. Functions of the Frontal Lobes: Relation to Executive Functions. *J Int Neuropsychol Soc.* September 2011;17(05):759–65.
18. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu Rev Neurosci.* Juli 2007;30(1):123–52.
19. Raz N. The aging brain: Structural changes and their implications for cognitive aging. In: Dixon R, Backman L, Nilsson L-G, Herausgeber. *New Frontiers in Cognitive Aging* [Internet]. Oxford University Press; 2004 [zitiert 4. Januar 2021]. S. 115–34. Verfügbar unter:
<https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/978019852569>

- 1.001.0001/acprof-9780198525691-chapter-6
20. Tullo S, Patel R, Devenyi GA, Salaciak A, Bedford SA, Farzin S, u. a. MR-based age-related effects on the striatum, globus pallidus, and thalamus in healthy individuals across the adult lifespan. *Hum Brain Mapp.* 15. Dezember 2019;40(18):5269–88.
 21. Frey BM, Petersen M, Mayer C, Schulz M, Cheng B, Thomalla G. Characterization of White Matter Hyperintensities in Large-Scale MRI-Studies. *Front Neurol.* 26. März 2019;10:238.
 22. Sachdev PS, Thalamuthu A, Mather KA, Ames D, Wright MJ, Wen W, u. a. White Matter Hyperintensities Are Under Strong Genetic Influence. *Stroke.* Juni 2016;47(6):1422–8.
 23. Fazekas F, Ropele S, Enzinger C, Gorani F, Seewann A, Petrovic K, u. a. MTI of white matter hyperintensities. *Brain.* 1. Dezember 2005;128(12):2926–32.
 24. Fernando MS, O'Brien JT, Perry RH, English P, Forster G, McMeekin W, u. a. Comparison of the pathology of cerebral white matter with *post-mortem* magnetic resonance imaging (MRI) in the elderly brain: *Post-mortem* MRI and white matter pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol.* August 2004;30(4):385–95.
 25. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, u. a. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology.* 1. September 1993;43(9):1683–1683.
 26. Hu H-Y, Ou Y-N, Shen X-N, Qu Y, Ma Y-H, Wang Z-T, u. a. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies. *Neurosci Biobehav Rev.* Januar 2021;120:16–27.
 27. Baykara E, Gesierich B, Adam R, Tuladhar AM, Biesbroek JM, Koek HL, u. a. A Novel Imaging Marker for Small Vessel Disease Based on Skeletonization of White Matter Tracts and Diffusion Histograms: Novel SVD Imaging Marker. *Ann Neurol.* Oktober 2016;80(4):581–92.
 28. Deary IJ, Ritchie SJ, Muñoz Maniega S, Cox SR, Valdés Hernández MC, Luciano M, u. a. Brain Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) and Cognitive Function in Later Life. *Front Psychiatry.* 26. Juli 2019;10:524.
 29. Low A, Mak E, Stefaniak JD, Malpetti M, Nicastro N, Savulich G, u. a. Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity as a Marker of Diffuse Cerebrovascular Damage. *Front Neurosci.* 2020;14:238.
 30. Beaudet G, Tsuchida A, Petit L, Tzourio C, Caspers S, Schreiber J, u. a. Age-Related Changes of Peak Width Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) Across the Adult Lifespan: A Multi-Cohort Study. *Front Psychiatry.* 4. Mai 2020;11:342.
 31. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia: A meta-analysis. *Neurology.* 1. September 1998;51(3):728–33.
 32. Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, u. a. Vascular Cognitive Impairment and Dementia. *J Am Coll Cardiol.* Juli 2019;73(25):3326–44.
 33. Stern Y, Chételat G, Habeck C, Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P, Estanga A, u. a. Mechanisms underlying resilience in ageing. *Nat Rev Neurosci.* April 2019;20(4):246–246.
 34. Sharp SI, Aarsland D, Day S, Sønnesyn H, Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group, Ballard C. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* Juli 2011;26(7):661–9.
 35. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, Schneider ALC, Albert M, Lutsey PL, u. a. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA.* 13. August 2019;322(6):535.

36. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, u. a. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 17. Dezember 2015;dc151588.
37. Dichgans M, Zietemann V. Prevention of Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. November 2012;43(11):3137–46.
38. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies with Investigation of Potential Effect Modifiers. *Laws K, Herausgeber. PLOS ONE*. 12. März 2015;10(3):e0118333.
39. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies: BMI and risk of dementia. *Obes Rev*. Mai 2011;12(5):e426–37.
40. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, u. a. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. September 2011;42(9):2672–713.
41. Hasnain M, Vieweg W. Possible Role of Vascular Risk Factors in Alzheimer’s Disease and Vascular Dementia. *Curr Pharm Des*. 14. März 2014;20(38):6007–13.
42. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer’s disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. Mai 2013;202(5):329–35.
43. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*. Februar 2010;375(9716):773–5.
44. Parfenov VA, Ostroumova OD, Ostroumova TM, Kochetkov AI, Fateeva VV, Khacheva KK, u. a. Vascular cognitive impairment: pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Mai 2019;Volume 15:1381–402.
45. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Ois Santiago A, Roquer Gonzalez J, Balcells M, u. a. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke*. 30. September 2018;20(3):302–20.
46. Faraco G, Brea D, Garcia-Bonilla L, Wang G, Racchumi G, Chang H, u. a. Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat Neurosci*. Februar 2018;21(2):240–9.
47. Deplanque D, Lavalley PC, Labreuche J, Gongora-Rivera F, Jaramillo A, Brenner D, u. a. Cerebral and Extracerebral Vasoreactivity in Symptomatic Lacunar Stroke Patients: A Case-Control Study. *Int J Stroke*. August 2013;8(6):413–21.
48. Poggesi A, Pasi M, Pescini F, Pantoni L, Inzitari D. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: A review. *J Cereb Blood Flow Metab*. Januar 2016;36(1):72–94.
49. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, Staals J, Jansen JFA, Jeukens CRLPN, u. a. Blood–brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*. 31. Januar 2017;88(5):426–32.
50. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, u. a. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. Februar 2009;65(2):194–202.
51. Young VG, Halliday GM, Kril JJ. Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology*. 9. September 2008;71(11):804–11.

52. Duncombe J, Kitamura A, Hase Y, Ihara M, Kalaria RN, Horsburgh K. Chronic cerebral hypoperfusion: a key mechanism leading to vascular cognitive impairment and dementia. Closing the translational gap between rodent models and human vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci*. 1. Oktober 2017;131(19):2451–68.
53. Shi Y, Thrippleton MJ, Blair GW, Dickie DA, Marshall I, Hamilton I, u. a. Small vessel disease is associated with altered cerebrovascular pulsatility but not resting cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab*. Januar 2020;40(1):85–99.
54. Keage HAD, Churches OF, Kohler M, Pomeroy D, Luppino R, Bartolo ML, u. a. Cerebrovascular Function in Aging and Dementia: A Systematic Review of Transcranial Doppler Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2012;2(1):258–70.
55. Araghi M, Shipley MJ, Wilkinson IB, McEniery CM, Valencia-Hernández CA, Kivimaki M, u. a. Association of aortic stiffness with cognitive decline: Whitehall II longitudinal cohort study. *Eur J Epidemiol*. September 2020;35(9):861–9.
56. Palta P, Sharrett AR, Wei J, Meyer ML, Kucharska-Newton A, Power MC, u. a. Central Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 22. Januar 2019 [zitiert 10. Januar 2021];8(2). Verfügbar unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011045>
57. Mitchell GF. Cerebral small vessel disease: role of aortic stiffness and pulsatile hemodynamics. *J Hypertens*. Oktober 2015;33(10):2025–8.
58. Wilkinson IB, Mäki-Petäjä KM, Mitchell GF. Uses of Arterial Stiffness in Clinical Practice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Mai 2020;40(5):1063–7.
59. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RMA, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. Juni 2015;53:121–30.
60. Lam BYK, Leung KT, Yiu B, Zhao L, Biesbroek JM, Au L, u. a. Peak width of skeletonized mean diffusivity and its association with age-related cognitive alterations and vascular risk factors. *Alzheimers Dement Amst Neth*. Dezember 2019;11:721–9.
61. Zheng L, Vinters HV, Mack WJ, Weiner MW, Chui HC, for the IVD program project. Differential effects of ischemic vascular disease and Alzheimer’s disease on brain atrophy and cognition. *J Cereb Blood Flow Metab*. Januar 2016;36(1):204–15.
62. Tsao CW, Seshadri S, Beiser AS, Westwood AJ, Decarli C, Au R, u. a. Relations of arterial stiffness and endothelial function to brain aging in the community. *Neurology*. 10. September 2013;81(11):984–91.
63. Tsao CW, Himali JJ, Beiser AS, Larson MG, DeCarli C, Vasan RS, u. a. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. *Neurology*. 16. Februar 2016;86(7):619–26.
64. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, u. a. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility – Reykjavik Study. *Brain*. November 2011;134(11):3398–407.
65. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep*. Oktober 2016;18(10):72.
66. Spronck B, Heusinkveld MHG, Vanmolkot FH, Roodt JO ’t, Hermeling E, Delhaas T, u. a. Pressure-dependence of arterial stiffness: potential clinical implications. *J Hypertens*. Februar 2015;33(2):330–8.
67. Posokhov I, Kuznetsova T, Korneva V, Bryantseva E, Barkan V, Orlov A, u. a. The

- 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vasc Health Risk Manag.* April 2014;247.
68. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-Hour Arterial Stiffness Indices and Central Hemodynamics in Healthy Normotensive Subjects versus Treated or Untreated Hypertensive Patients: A Feasibility Study. *Int J Hypertens.* 2015;2015:1–10.
 69. Schmidt R, Lechner H, Fazekas F, Niederkorn K, Reinhart B, Grieshofer P, u. a. 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.
 70. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP. MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology.* 13. Juli 1999;53(1):132–9.
 71. Rose GA. The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittent claudication in field surveys. *Bull World Health Organ.* 1962;27:645–58.
 72. Blackburn H, Keys A, Simonson E, Rautaharju P, Punsar S. The Electrocardiogram in Population Studies: A Classification System. *Circulation.* Juni 1960;21(6):1160–75.
 73. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings [Internet]. 2010 [zitiert 18. März 2021]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/978-1-84882-778-3>
 74. Parati G, Stergiou G, O’Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, u. a. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring: *J Hypertens.* Juli 2014;32(7):1359–66.
 75. Wei W, Tölle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device: *Blood Press Monit.* August 2010;15(4):225–8.
 76. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, u. a. Validation of a Brachial Cuff-Based Method for Estimating Central Systolic Blood Pressure. *Hypertension.* November 2011;58(5):825–32.
 77. Günther Bäumler. *Lern und Gedächtnistest (LGT 3).* Psychologie, Göttingen, Germany; 1979.
 78. Haase H. *Tests im Bildungswesen: Urteile u. Vorurteile.* Göttingen ; Toronto ; Zürich: Verlag für Psychologie Hogrefe; 1978. 384 S.
 79. Tewes U, Herausgeber. *HAWIE-R: Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991 ; Handbuch und Testanweisung. 2., korrigierte Aufl, Nachdr.* Bern: Huber; 2001. 121 S.
 80. Tiffin J, Asher EJ. The Purdue Pegboard: norms and studies of reliability and validity. *J Appl Psychol.* 1948;32(3):234–47.
 81. Davies G, Lam M, Harris SE, Trampush JW, Luciano M, Hill WD, u. a. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. *Nat Commun.* 29 2018;9(1):2098.
 82. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, u. a. Accurate, Robust, and Automated Longitudinal and Cross-Sectional Brain Change Analysis. *NeuroImage.* September 2002;17(1):479–89.
 83. Smith SM, De Stefano N, Jenkinson M, Matthews PM. Normalized Accurate Measurement of Longitudinal Brain Change: *J Comput Assist Tomogr.* Mai 2001;25(3):466–75.
 84. Curran KM, Emsell L, Leemans A. Quantitative DTI Measures. In: Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S, Herausgeber. *Diffusion Tensor Imaging [Internet].* New York, NY: Springer New York; 2016 [zitiert 19. Dezember 2020]. S. 65–87. Verfügbar unter: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-3118-7_5
 85. Barrio-Arranz G, de Luis-García R, Tristán-Vega A, Martín-Fernández M, Aja-

- Fernández S. Impact of MR Acquisition Parameters on DTI Scalar Indexes: A Tractography Based Approach. He H, Herausgeber. PLOS ONE. 12. Oktober 2015;10(10):e0137905.
86. Benjamini Y, Hochberg Y. On the Adaptive Control of the False Discovery Rate in Multiple Testing With Independent Statistics. *J Educ Behav Stat.* März 2000;25(1):60–83.
 87. Zeki Al Hazzouri A, Yaffe K. Arterial Stiffness and Cognitive Function in the Elderly. de la Torre JC, Herausgeber. *J Alzheimers Dis.* 27. Oktober 2014;42(s4):S503–14.
 88. Jagust W. Is amyloid- β harmful to the brain? Insights from human imaging studies. *Brain.* Januar 2016;139(1):23–30.
 89. Roseborough A, Ramirez J, Black SE, Edwards JD. Associations between amyloid β and white matter hyperintensities: A systematic review. *Alzheimers Dement.* Oktober 2017;13(10):1154–67.
 90. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJM, McDade EM, Klunk WE, Cohen AD, u. a. Arterial Stiffness and β -Amyloid Progression in Nondemented Elderly Adults. *JAMA Neurol.* 1. Mai 2014;71(5):562.
 91. Aissopou EK, Argyris AA, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tampakis K, Tentolouris N, u. a. Ambulatory Aortic Stiffness Is Associated With Narrow Retinal Arteriolar Caliber in Hypertensives: The SAFAR Study. *Am J Hypertens.* Mai 2016;29(5):626–33.
 92. Deal JA, Sharrett AR, Rawlings AM, Gottesman RF, Bandeen-Roche K, Albert M, u. a. Retinal signs and 20-year cognitive decline in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology.* 27. März 2018;90(13):e1158–66.
 93. Kawasaki R, Cheung N, Mosley T, Islam AFM, Sharrett AR, Klein R, u. a. Retinal Microvascular Signs and 10-Year Risk of Cerebral Atrophy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* August 2010;41(8):1826–8.
 94. Boa Sorte Silva NC, 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.* November 2020;141:111100.
 95. Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Abduljalil A, Selim M, Novak P, u. a. Association of Blood Pressure Elevation and Nocturnal Dipping With Brain Atrophy, Perfusion and Functional Measures in Stroke and Nonstroke Individuals. *Am J Hypertens.* Januar 2010;23(1):17–23.
 96. Reshetnik A, Tölle M, Eckardt K-U, van der Giet M. Would Oscillometry be Able to Solve the Dilemma of Blood Pressure Independent Pulse Wave Velocity – A Novel Approach Based on Long-Term Pulse Wave Analysis? *Front Physiol.* 8. Oktober 2020;11:579852.
 97. Petersen KS, Clifton PM, Lister N, Keogh JB. Effect of weight loss induced by energy restriction on measures of arterial compliance: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* April 2016;247:7–20.
 98. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of Exercise Modalities on Arterial Stiffness and Wave Reflection: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Li Y, Herausgeber. PLoS ONE. 15. Oktober 2014;9(10):e110034.
 99. Yu-Jie W, Hui-Liang L, Bing L, Lu Z, Zhi-Geng J. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology.* Mai 2013;64(4):273–80.
 100. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, u. a. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and

- clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 7. März 2006;113(9):1213–25.
101. Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, u. a. Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 10. September 2011;71(13):1689–701.
 102. 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*. September 2010;27(8):1629–51.