

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Augustin

Zusammenhang kardiovaskulärer Risikofaktoren und der Intima-Media-Dicke der Carotiden mit zeitlichen Hirnvolumenänderungen in einer retrospektiven Verlaufsbeobachtung

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorlegt von:

Anna Marie Wesiack

aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 29.09.2021**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Franz Rinninger

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Eberhard Windler

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Fragestellung	7
3	Material und Methodik	7
3.1	Studienkollektiv und Studiendesign	7
3.2	Klinische Parameter	8
3.2.1	Anamnese	8
3.2.2	Körperliche Untersuchung	9
3.2.3	Laboruntersuchungen	10
3.2.4	Duplexsonographie der Carotiden	10
3.3	Magnetresonanztomographie	11
3.4	Hirnvolumenmessung	11
3.5	Erhebung der klinischen Daten	13
3.6	Statistische Auswertung	13
4	Ergebnisse	14
4.1	Deskriptive Statistiken	14
4.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs	14
4.1.2	Befunde klinischer Parameter	15
4.2	Hirnvolumenänderungen	19
4.3	Univariable lineare Regressionsanalysen	20
4.3.1	Assoziationen klinischer Parameter mit den Hirnvolumina, gesamtes Patientenkollektiv	20
4.3.2	Assoziationen klinischer Parameter mit PBVC, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv	27
4.3.3	Univariable lineare Regressionsanalysen ohne Signifikanz	30
4.4	Multivariable lineare Regressionsanalysen	31
4.4.1	Assoziationen klinischer Parameter mit den Hirnvolumina, altersadjustiert, gesamtes Patientenkollektiv	31
4.4.2	Assoziationen klinischer Parameter mit PBVC, altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv	38
4.4.3	Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit PBVC	41
4.4.4	Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit PGMC	44
4.4.5	Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit PHippC	45
4.4.6	Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit den Hirnvolumina...	47

4.4.7	Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit den Hirnvolumina, altersadjustiert.....	49
4.4.8	Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit den Hirnvolumina.....	51
4.4.9	Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit den Hirnvolumina, altersadjustiert	53
4.4.10	Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit den Hirnvolumina, altersadjustiert, gesamtes Patientenkollektiv	55
4.4.11	Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit den Hirnvolumina, altersadjustiert, gesamtes Patientenkollektiv	56
5	Diskussion	58
6	Zusammenfassung	76
6.1	Zusammenfassung.....	76
6.2	Summary	77
7	Abkürzungsverzeichnis	78
8	Tabellenverzeichnis	79
9	Literaturverzeichnis	82
10	Anhang	87
11	Danksagung	104
12	Lebenslauf	105
13	Eidesstattliche Erklärung.....	106

1 Einleitung

Das menschliche Gehirn ist ein sehr komplexes Organ. Zu seinen Aufgaben gehören unter anderem kognitive Funktionen wie Denken, Sprechen und das Erinnern sowie die Koordinationen von Bewegungsabläufen. Für das Gedächtnis wird den Temporallappen und den dort liegenden Hippocampi eine große Rolle zugesprochen (Blum et al., 2012).

Das Gehirn besteht aus grauer und weißer Hirnsubstanz. Die graue Substanz besteht im Wesentlichen aus Nervenzellkörpern. Die weiße Substanz besteht überwiegend aus Nervenfasern, die von Myelinscheiden umgeben sind. Das Gehirn wächst bis zum mittleren Erwachsenenalter und nimmt an Volumen zu (Fjell and Walhovd, 2010). Das Volumen der grauen Substanz erreicht in der vierten Lebensdekade ein Plateau und nimmt danach ab (Courchesne et al., 2000). Ein im Alter zunehmender physiologischer Hirnvolumenverlust ab dem 46. Lebensjahr wurde in einer Studie von Opfer et al. aus dem Jahr 2018 beschrieben (Opfer et al., 2018). Eine Abnahme von Hirnvolumen kann zu einem Verlust von kognitiven Fähigkeiten und zur Verschlechterung der Feinmotorik führen (Koini et al., 2018). Der Verlust von kognitiven Fähigkeiten wird vor allem durch die Abnahme von grauer Substanz begründet (Manard et al., 2016). Ein zunehmendes Defizit an kognitiven Fähigkeiten ist jedoch auch Bestandteil eines gesunden, d. h. physiologischen Alterungsprozesses (Fjell and Walhovd, 2010). Darüber hinaus gibt es Krankheiten, die mit einem vermehrten Verlust von Hirnvolumen einhergehen. Beispiele dafür sind Morbus Parkinson, Encephalitis disseminata, ein stattgehabter Schlaganfall oder Demenzen wie Morbus Alzheimer. Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste, die vaskuläre Demenz die zweithäufigste Demenzform (O'Brien and Thomas, 2015). Die Prävalenz der Alzheimer-Demenz ist weltweit zunehmend. 2015 waren weltweit 46,8 Millionen Menschen betroffen. Für 2030 wurde die Zahl der Erkrankten auf 74,7 Millionen und für 2050 auf 131,5 Millionen geschätzt (Prince et al., 2015). Symptome einer Alzheimer-Demenz sind der zunehmende Verlust kognitiver Funktionen, Gedächtnisverlust sowie eine zunehmende Abhängigkeit und Pflegebedürftigkeit (Bateman et al., 2011, Wiesmann et al., 2013). Da es bei der Alzheimer-Demenz eine lange Latenzzeit gibt, wird sie in der Regel erst bei Auftreten von Symptomen bemerkt, wenn die Hirnatrophie bereits fortgeschritten ist. Neben der Hirnatrophie ist bei Alzheimer-Demenzen insbesondere eine Hippocampusatrophie beschrieben (Jack et al., 2000). Als Risikofaktoren für die Alzheimer- und die vaskuläre Demenz gelten neben genetischer Disposition unter anderem kardio-

vaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämie und zunehmendes Alter (Ott et al., 1999, Meyer et al., 2005, Bateman et al., 2011, Kalaria et al., 2012, Wiesmann et al., 2013). Entsprechend ist Arteriosklerose ein Risikomarker (Hofman et al., 1997, Kalaria et al., 2012). Da die Alzheimer-Demenz mit dem Alter zunehmend ist und mit einer Hirnatrophie einhergeht und auch der physiologische Alterungsprozess mit einer Hirnatrophie einhergeht, ist es schwierig, die pathologische Hirnatrophie von dem physiologischen Alterungsprozess zu unterscheiden (Fjell and Walhovd, 2010). Daher ist es wichtig, Einflussmöglichkeiten auf einen pathologischen Hirnvolumenverlust zu identifizieren und zu untersuchen. Es gibt bereits kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas und zunehmendes Alter), die mit einer Abnahme von Hirnvolumen assoziiert sind (Opfer et al., 2018, Cox et al., 2019, Chuang et al., 2020, Tuo et al., 2018, Muller et al., 2011).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren begünstigen nicht nur das Auftreten von Demenzen und Hirnvolumenverlust, sondern auch das Auftreten von Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems wie Herzinfarkte und Schlaganfälle (Hofman et al., 1997, van Oijen et al., 2007, O'Leary et al., 1999). Wesentlicher Risikofaktor für einen Schlaganfall ist ein arterieller Hypertonus, der ebenfalls Risikofaktor für eine Arteriosklerose ist (Sarikaya et al., 2015).

Risikofaktoren, die Herzinfarkte und Schlaganfälle begünstigen, fördern auch das Auftreten von Arteriosklerose (Herder et al., 2012, van der Meer et al., 2003). In den Carotiden kann Arteriosklerose durch eine duplexsonographische Darstellung von Plaques und durch Messung der Intima-Media-Dicke (IMD) dargestellt werden. Sie gilt als Einflussfaktor für einen Verlust von kognitiven Fähigkeiten und ist ebenfalls mit einer Abnahme von Hirnvolumen assoziiert (Mathiesen et al., 2004, Tuo et al., 2018, Muller et al., 2011).

Vor allem in der alternden Bevölkerung nehmen kardiovaskuläre Risikofaktoren zu. Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems sind die häufigsten Todesursachen weltweit. Laut statistischem Bundesamt waren diese 2019 in Deutschland mit 35,3 % die häufigste Todesursache. Ebenfalls altersabhängig zunehmend ist Übergewicht bzw. Adipositas. Adipositas ist im Sinne eines metabolischen Syndroms häufig mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie einer Insulinresistenz bzw. einem Diabetes mellitus Typ 2, einem arteriellen Hypertonus und Fettstoffwechselstörungen assoziiert (Engin, 2017). Ein Zusammenhang zwischen Adi-

positas und einem erhöhten Risiko für Krankheiten des Herz-Kreislauf-Systems ist beschrieben (Raji, 2010).

In dieser Dissertation sollen Einflussmöglichkeiten auf zeitliche Hirnvolumenänderungen weiter untersucht und identifiziert werden. Das Ziel ist es, deren rechtzeitige Behandlung zu ermöglichen. Dies soll einer über das physiologische Maß hinausgehenden Hirnvolumenabnahme entgegenwirken, um kognitive Fähigkeiten besser zu erhalten.

2 Fragestellung

Gibt es einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und zeitlichen Volumenänderungen des Gesamthirns oder der grauen Substanz? Finden sich Korrelationen von Laborparametern des Fettstoffwechsels mit den Ergebnissen der zeitlichen Hirnvolumenänderungen? Finden sich Korrelationen zwischen den genannten klinischen Parametern und Änderungen diskreter Hirnregionen wie der Hippocampi? Ist die Intima-Media-Dicke der Carotiden ein geeigneter Risikomarker für eine mögliche Hirnvolumenabnahme?

3 Material und Methodik

3.1 Studienkollektiv und Studiendesign

Retrospektiv wurden im Zentrum für präventive Medizin Conrardia Medical Prevention (CMP) in Hamburg ehemals Medizinisches Präventionszentrum Hamburg Daten von 174 Patienten ausgewertet, die mindestens zwei umfangreiche Vorsorgeuntersuchungen erhalten haben. Diese beinhalteten unter anderem eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, Duplexsonographien der Carotiden und eine Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung des Kopfes. Es gab keine Ausschlusskriterien, wobei keine Zugehörigen vulnerabler Gruppen wie Minderjährige, Schwangere oder nicht einwilligungsfähige Patienten mittels MRT untersucht wurden. Die zum Studieneinschluss führenden Vorsorgeuntersuchungen fanden im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 25.10.2018 statt. Der Abstand zwischen beiden Untersuchungen betrug mindestens zehn

Monate. Hatte ein Patient mehr als zwei Vorsorgeuntersuchungen im Beobachtungszeitraum erhalten, wurden die Daten der ersten sowie der zeitlich letzten Untersuchung ausgewertet, um Hirnvolumenänderungen über ein möglichst langes Beobachtungsintervall erfassen zu können. Die erste Untersuchung wird im Folgenden als Baseline-Untersuchung, die zeitlich letzte Untersuchung als Follow-up-Untersuchung bezeichnet. In 59 Fällen waren noch länger zurückliegende MRT-Aufnahmen aus früheren Vorsorgeuntersuchungen der Patienten verfügbar, sodass diese Daten mit in die Auswertung einbezogen wurden, wenn die isovolumetrischen T1-gewichteten Aufnahmesequenzen mit denen der zeitlich letzten Untersuchung verglichen werden konnten. Dadurch konnten Aussagen über einen möglichst langen Zeitraum getroffen werden.

Es handelt sich um eine monozentrische, nicht-interventionelle, retrospektive longitudinale Studie. Die Daten der Patienten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Die Patienten waren schriftlich damit einverstanden, dass ihre Daten und Befunde für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Die Ethikkommission Hamburg war mit dem Durchführen dieser Studie einverstanden.

3.2 Klinische Parameter

3.2.1 Anamnese

Bei allen Patienten wurde während der Baseline-Untersuchung eine ausführliche Anamnese erhoben.

Es wurde evaluiert, ob die Patienten an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. Als Grenzwerte für die Diagnose eines Diabetes mellitus galten die konventionellen Grenzen der Deutschen Diabetes Gesellschaft: Ein Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl bzw. ein HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % (Nauck et al., 2019). Wie und ob der Diabetes mellitus therapiert wurde, wurde in dieser Dissertation nicht gesondert ausgewertet.

Ebenfalls wurde evaluiert, ob die Patienten einen arterieller Hypertonus hatten und ob eine antihypertensive Therapie erfolgte.

Des Weiteren wurden die Patienten gefragt, ob sie Cholesterinsenker oder Medikamente zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen einnehmen.

Hirnorganische Vorerkrankungen, die einen Einfluss auf das Hirnvolumen haben können, waren bei manchen Patienten bereits anamnestisch bekannt und wurden bei anderen durch die cerebrale Bildgebung erfasst. Patienten mit einer hirnorganischen Vorerkrankung wurden als „hirnorganisch krank“ bezeichnet. Bei einigen Patienten war bereits vorher oder wurde anhand der Bilder aus den MRT-Untersuchungen des Kopfes eine cerebrale Mikroangiopathie diagnostiziert. Für die cerebrale Mikroangiopathie galt die Stadieneinteilung nach Fazekas 1-3 (1: geringe Anzahl vaskulärer Läsionen, 2: gehäufte Anzahl vaskulärer Läsionen, 3: konfluierende vaskuläre Läsionen (Fazekas et al., 1993). Alle anderen Patienten wurden als „hirnorganisch gesund“ eingestuft.

Die Patienten wurden anhand der Anamnese in aktuelle Raucher, Ex-Raucher und Nie-Raucher eingeteilt. Angaben zu täglich gerauchten Zigaretten/Jahr (pack years) standen nicht zur Verfügung.

Die Patienten wurden bezüglich ihres Alkoholkonsums gefragt und dieser in regelmäßig, gelegentlich oder kein Alkoholkonsum eingeteilt. Alkoholkonsum wurde als regelmäßig bezeichnet, wenn die Patienten Alkohol am Wochenende zu sich nahmen oder durchschnittlich 3x/Woche oder häufiger. Von den Patienten selbst angegebener „seltener“ Alkoholkonsum wurde als „gelegentlich“ bezeichnet. Die Menge des täglich/wöchentlich getrunkenen Alkohols wurde nicht gesondert ausgewertet.

3.2.2 Körperliche Untersuchung

Die körperliche Untersuchung erfolgte während der Baseline-Untersuchung.

Anthropometrie

Bei den Patienten wurden die Größe und das Körpergewicht gemessen und daraus der Body-Mass-Index (BMI) bestimmt. Der BMI spiegelt das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße wider (Körpergewicht in kg/Körpergröße in m zum Quadrat). Nach den Klassifikationen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) werden Personen mit einem BMI von 18,5 - <25 kg/m² als normalgewichtig bezeichnet. Bei einem BMI <18,5 kg/m² gelten Personen als untergewichtig. Bei einem BMI ≥25 kg/m² gelten Personen als übergewichtig. Adipositas wird ab einem BMI ≥30 kg/m² definiert (WHO, 2005).

Blutdruck

Der Blutdruck wurde bei den Patienten im ruhigen Sitzen an beiden Oberarmen einmalig gemessen. Für die bessere Vergleichbarkeit in dieser Dissertation wurde der Mittelwert aus beiden systolischen und beiden diastolischen Blutdruckwerten berechnet. Blutdrücke werden in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) angegeben. Als normwertig wurde gemäß internationaler Konvention ein systolischer Blutdruck <140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck <90 mmHg angesehen (WHO, 2013).

3.2.3 Laboruntersuchungen

Zum Identifizieren von Faktoren, die einen Einfluss auf Hirnvolumenänderungen haben können, wurden in dieser Dissertation bei der Baseline-Untersuchung folgende Laborparameter ausgewertet (Tabelle 1). Die Patienten waren bei der Blutentnahme nüchtern.

Tabelle 1: Normwerte ausgewerteter Laborparameter

Laborparameter	Normwerte
Nüchternblutzucker [mg/dl]	60 - 100
HbA1c [%]	<5,7
Gesamtcholesterin [mg/dl]	<200
Triglyceride [mg/dl]	<150
Low-density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin [mg/dl]	<130
High-density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin [mg/dl]	Frauen: >60 Männer: >50
Lipoprotein(a) [mg/dl]	<30
Thyreidea-stimulierendes Hormon (TSH) [mU/l]	0,4-4,2

3.2.4 Duplexsonographie der Carotiden

Um arteriosklerotische Veränderungen festzustellen und ihr Ausmaß einzuordnen, wurde bei der Baseline-Untersuchung eine duplexsonographische Untersuchung der Hals-

schlagadern durchgeführt. Die Untersuchungen wurden von verschiedenen erfahrenen Untersuchern durchgeführt. Es wurde ein Acuson S3000 Ultraschallgerät der Firma Siemens mit einem 9 MHz Schallkopf verwendet. Es wurden die A. carotis communis (ACC) mit Messung der IMD, die A. carotis interna (ACI), die A. carotis externa (ACE) und die A. vertebralis untersucht. Für die Auswertung wurde manuell die maximale IMD (IMD max.) bestimmt. Eine vom erfahrenen Untersucher im Ultraschall dargestellte IMD max. in der ACC von $\geq 0,8$ mm oder Plaque im Carotisbulbus oder den o. g. Gefäßen wurde in dieser Dissertation als eine beginnende Arteriosklerose gewertet. Eine IMD $< 0,8$ mm oder eine Wandunregelmäßigkeit wurde nicht als Plaque gewertet.

3.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT ist ein schonendes und strahlenloses Schnittbildverfahren zur Organdarstellung. Für die cerebralen Bildgebungen wurde ein 1,5 Tesla Avanto MRT der Firma Siemens genutzt. Es wurden hochauflösende isovolumetrische T1-gewichtete Aufnahmesequenzen des Gehirns mit einer Voxelgröße von 1x1x1 mm erzeugt, da die Darstellung der Hirnsubstanz in diesen Aufnahmesequenzen besonders gut ist und graue und weiße Hirnsubstanz gut voneinander differenziert werden können.

3.4 Hirnvolumenmessung

Die MRT-Bilder wurden an Dr. Roland Opfer (Jung diagnostics GmbH, HIP – Health innovation port) transferiert. Dort erfolgten aus den MRT-Bildern die Hirnvolumenmessung und die Bestimmung der Hirnvolumenänderung.

Für diese Dissertation wurden bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung und zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung das Gesamthirnvolumen, das Volumen der grauen Substanz und das Volumen der Hippocampi bestimmt. Als Gesamthirnvolumen wurde das Volumen von Großhirn, Hirnstamm und Kleinhirn bezeichnet. Es wurde das Softwaretool Statistical Parameter Mapping (SPM Version 12, Oxford, UK, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) verwendet. Die Software verwendet ein Bildhistogramm, um das Hirngewebe in graue Substanz, weiße Substanz und Liquor zu

segmentieren (Ashburner and Friston, 2005). Durch eine Aufsummierung der segmentierten Voxel des Bildes wurde dann das Volumen der Gewebearten bestimmt und in ml angegeben. Das Volumen der weißen Substanz und des Liquors wurden in dieser Dissertation nicht separat ausgewertet.

Das Volumen der grauen Substanz wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten durch die Bildhistogramm basierte Segmentierung berechnet. Somit entstanden für das Volumen der grauen Substanz zwei Messgrößen. Die prozentuale Abweichung dieser zwei Messgrößen ergab den prozentualen Volumenverlust für die graue Substanz.

Das Volumen der Hippocampi wurde zu beiden Untersuchungszeitpunkten mit Hilfe der Atlas-basierten-Volumetrie (ABV) berechnet (Opfer et al., 2016). Dies ist eine vollautomatisierte Methode. Um das Volumen einer bestimmten Region zu bestimmen (in dieser Studie die Hippocampi), wird aus einem Hirnatlas eine bestimmte Maske (in dieser Studie die Maske für die Hippocampi) genutzt. Die Maske wird mit einer hoch elastischen Bildregistrierung in den Patientenraum transformiert (Ashburner and Ridgway, 2012). Die transformierte Maske wird dann mit dem zu bestimmenden Gewebe multipliziert. Durch eine Aufsummierung erhält man das Volumen der Hippocampi. Nach Durchführung der ABV für beide Untersuchungszeitpunkte, ergab die prozentuale Abweichung beider Messgrößen den prozentualen Volumenverlust für die Hippocampi.

Der Gesamthirnvolumenverlust wurde mit der SIENA-Methode (Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy) bestimmt, die Teil der FMRIB Software Library ist (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Dies ist ebenfalls eine vollautomatisierte Methode, für die für jeden Patienten zu beiden Untersuchungszeitpunkten T1-gewichtete MRT-Bilder benötigt werden. Es werden Eckpunkte von Hirngewebe und Nicht-Hirngewebe bestimmt. Anhand der Verschiebung dieser Eckpunkte vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt kann der prozentuale Hirnvolumenverlust berechnet werden (Smith et al., 2002). Die SIENA-Methode ist verglichen mit der ABV weniger anfällig für Messfehler, da nur eine und nicht zwei Messungen durchgeführt werden. Da bei der SIENA-Methode nicht zwischen grauer und weißer Substanz unterschieden werden kann, kann damit nur der Volumenverlust des Gesamthirns bestimmt werden.

Die Hirnvolumenänderungen von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung wurden als prozentuale Änderung pro Jahr erfasst und folgend benannt:

Gesamthirnvolumenänderungen als *percentage brain volume change* (PBVC), Änderungen der Volumina der grauen Substanz als *percentage grey matter change* (PGMC) und Änderungen der Hippocampusvolumina als *percentage hippocampus change* (PHippC).

3.5 Erhebung der klinischen Daten

Folgende klinische Daten sowie die Laborparameter wurden, sofern vorhanden, für die Patienten von der Baseline-Untersuchung extrahiert: Alter, Geschlecht, hirnorganische Vorerkrankungen, Vorliegen von Diabetes (ja/nein), Vorliegen eines arteriellen Hypertonus (ja/nein), Einnahme von Antihypertensiva (ja/nein), Einnahme von Cholesterinsenkern (ja/nein), Einnahme von Schilddrüsenmedikamenten (ja/nein), systolischer Blutdruckwert, diastolischer Blutdruckwert, BMI, Raucherstatus (aktuell/ex/nie), Alkoholkonsum (regelmäßig/gelegentlich/kein), IMD max., Darstellung von Plaques in der Duplexsonographie der Carotiden (ja/nein).

3.6 Statistische Auswertung

Die Quantifizierung der Assoziationen von klinischen Daten sowie den Laborparametern mit der Änderung der verschiedenen hirnvolumetrischen Parameter (PBVC, PGMC und PHippC) erfolgte mittels univariabler linearer Regressionsanalysen. Die Berechnungen erfolgten zunächst im gesamten Patientenkollektiv (n=174). Sensitivitätsanalysen erfolgten in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten für die PBVC (n=128).

Die Änderung der drei hirnvolumetrischen Parameter war jeweils die abhängige Variable in den linearen Regressionsmodellen. Die unabhängigen (erklärenden) Variablen waren entweder binäre Variablen (z. B. Männer/Frauen, Nicht-Diabetiker/Diabetiker) oder kontinuierliche Variablen (z. B. Alter in Jahren). Ordinale Variablen mit drei Ausprägungen (z. B. Nie-Raucher, Ex-Raucher und aktuelle Raucher oder hirnorganisch gesunde Patienten, Patienten mit cerebraler Mikroangiopathie, hirnorganisch kranke Patienten) wurden mittels Dummy-Variablen analysiert. Nie-Raucher bzw. die Gruppe der hirnorganisch gesunden Pa-

tienten dienten als Referenzkategorie, mit der die beiden anderen Kategorien verglichen wurden.

Bei kontinuierlichen Variablen gibt der Regressionskoeffizient B die Größe der Änderung der abhängigen Variablen pro eine Unit Änderung der unabhängigen Variablen an. Als Unit ist die Einheit des unabhängigen Parameters zu verstehen (z. B. ein Lebensjahr, ein mg/dl, ein %). So nimmt z. B. pro zusätzliches Altersjahr das Gesamthirnvolumen durchschnittlich um 0,016 % ab. Das korrigierte R-Quadrat eines linearen Regressionsmodells gibt an wie viel Prozent der Varianz des abhängigen Parameters (z. B. der Gesamthirnvolumenabnahme) durch den oder die jeweiligen unabhängigen Parameter erklärt werden kann. So lassen sich z. B. 22,4 % der durchschnittlichen Gesamthirnvolumenabnahme pro Jahr durch das Alter erklären. Im Rahmen von multivariablen linearen Regressionsanalysen erfolgte für alle Modelle eine Altersadjustierung. Auch in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten wurden die univariablen Modelle anschließend für das Alter der Patienten adjustiert. Die Ergebnisse dieser Analysen wurden separat präsentiert.

Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt. Als „tendenziell signifikant“ wurden p-Werte zwischen 0,05 und 0,1 definiert.

Es wurde die Statistiksoftware Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp., verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistiken

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs

Das Kollektiv dieser Studie bestand aus 174 Patienten. Davon waren 135 Männer (78 %) und 39 Frauen (22 %). Die Altersspanne zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung reichte von 22,8 bis 87,1 Jahren. Das arithmetische Mittel des Alters lag bei 61 Jahren und die Standardabweichung betrug 11,5 Jahre.

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten

Alter [Jahre]	<40 [n]	40-49 [n]	50-59 [n]	60-69 [n]	70-79 [n]	≥80 [n]	gesamt [n]	gesamt [%]
Männer	6	19	40	40	26	4	135	78
Frauen	1	8	6	17	6	1	39	22
gesamt	7	27	46	57	32	5	174	100

Der zeitliche Abstand zwischen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung betrug im arithmetischen Mittel 4,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 2,0 Jahren. Der maximale Abstand betrug 9,1 Jahre, der minimale Abstand lag bei 0,85 Jahren.

4.1.2 Befunde klinischer Parameter

Bei einigen Patienten fehlten Angaben zu klinischen Parametern oder Laborwerte. Die Anzahl der Patienten, für die die jeweiligen klinischen Parameter oder Laborwerte vorlagen, wurde mit [n] in den Tabellen angegeben. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, konnten diese nicht reevaluiert werden. Alle vorhandenen klinischen Parameter und Laborwerte wurden ausgewertet. Die Angaben zur Datenerhebung sind dem Anhang zu entnehmen.

4.1.2.1 Anamnese

23 Patienten (13,3 %) von 173 Patienten hatten einen Diabetes mellitus. Von 170 Patienten hatten 56 Patienten (32,9 %) einen arteriellen Hypertonus und 52 Patienten (30,6 %) nahmen Antihypertensiva ein. Vier Patienten nahmen ein Antihypertensivum ein ohne dass bei ihnen ein arterieller Hypertonus bekannt war (z. B. Betablocker als Antiarrhythmikum). 43 von 170 Patienten (25,3 %) nahmen Cholesterinsenker und 20 von 170 Patienten (11,8 %) nahmen eine Medikation bei Schilddrüsenerkrankungen ein.

128 Patienten (73,6 %) wurden bei der Baseline-Untersuchung als hirnorganisch gesund eingestuft. Bei 35 Patienten (20,1 %) war bereits vorher oder wurde durch die MRT-Untersuchung eine cerebrale Mikroangiopathie diagnostiziert. Elf Patienten (6,3 %) wurden als hirnorganisch krank eingestuft, davon haben fünf Patienten einen Hirninfarkt gehabt, ein

Patient hatte einen Morbus Parkinson, ein Patient hatte einen Morbus Parkinson und einen Hirninfarkt gehabt, ein Patient hatte ein atypisches Parkinson-Syndrom und einen Hirninfarkt gehabt, ein Patient hatte eine Encephalitis disseminata und ein Patient ein frontotemporal betontes Hirnvolumendefizit. Bei einem Patienten bestand der Verdacht auf eine frontotemporale Demenz, differentialdiagnostisch kam auch eine beginnende Wernicke-Enzephalopathie in Betracht. Kein Patient hatte in der Baseline-Untersuchung die Diagnose Morbus Alzheimer oder einen Hirntumor. Ausgenommen davon waren Hypophysenadenome und Meningeome, die nicht gesondert ausgewertet wurden. In der Follow-up-Untersuchung wurden bei vier Patienten, die vorher hirnorganisch gesund waren, eine cerebrale Mikroangiopathie diagnostiziert. Es wurden im Vergleich zur Baseline-Untersuchung sieben weitere Patienten als hirnorganisch krank eingestuft. Vier Patienten haben in der Zwischenzeit einen Hirninfarkt gehabt, davon hatte ein Patient vorher eine cerebrale Mikroangiopathie gehabt. Ein Patient, der vorher hirnorganisch gesund war, hat die Diagnose Morbus Parkinson erhalten. Bei zwei Patienten wurde ein Morbus Alzheimer diagnostiziert, davon hatte einer vorher eine cerebrale Mikroangiopathie gehabt. Bei dem Patienten mit Verdacht auf eine frontotemporale Demenz (Differentialdiagnose (DD) beginnende Wernicke-Enzephalopathie) wurde der Verdacht auf einen Morbus Alzheimer gestellt. Der Patient mit dem frontotemporal betonten Hirnvolumendefizit hat einen Normaldruckhydrozephalus entwickelt.

Tabelle 3: Anamnese, hirnorganische Vorerkrankungen

	ja [n]	ja [%]	nein [n]	nein [%]	gesamt [n]
Diabetes mellitus	23	13,3	150	86,7	173
Arterieller Hypertonus	56	32,9	114	67,1	170
Antihypertensiva	52	30,6	118	69,4	170
Cholesterinsenker	43	25,3	127	74,7	170
Medikation bei Schilddrüsenerkrankung	20	11,8	150	88,2	170
Hirnorganisch gesund	128	73,6	46	26,4	174
Cerebrale Mikroangiopathie	35	20,1	139	79,9	174
Hirnorganisch krank	11	6,3	163	93,7	174

Bezüglich des Rauchens lagen von 148 Patienten Angaben vor. 70 Patienten (47,3 %) waren Nie-Raucher, 46 Patienten (31,1 %) waren Ex-Raucher und 32 Patienten (21,6 %) rauchten zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung.

Tabelle 4: Raucherstatus

	aktuelle Raucher [n]	aktuelle Raucher [%]	Ex- Raucher [n]	Ex- Raucher [%]	Nie- Raucher [n]	Nie- Raucher [%]	gesamt [n]
Raucher- status	32	21,6	46	31,1	70	47,3	148

Zum Alkoholkonsum lagen die Daten von 118 Patienten vor. 17 Patienten (14,4 %) gaben an, keinen Alkohol zu trinken. 36 Patienten (30,5 %) berichteten, dass sie gelegentlich Alkohol trinken und 65 Patienten (55,1 %) berichteten, regelmäßig Alkohol zu trinken.

Tabelle 5: Alkoholkonsum

	regelmäßig [n]	regelmäßig [%]	gelegentlich [n]	gelegentlich [%]	kein [n]	kein [%]	gesamt [n]
Alkohol- konsum	65	55,2	36	30,5	17	14,4	118

4.1.2.2 Körperliche Untersuchung

Die Daten der klinischen Parameter zur körperlichen Untersuchung (BMI, systolischer und diastolischer Blutdruck) sind in Tabelle 6 aufgeführt:

Das Patientenkollektiv war mit einem arithmetischen Mittel des BMIs von 26,2 kg/m² im Durchschnitt übergewichtig. Das arithmetische Mittel des systolischen Blutdruckwertes grenzte mit 139 mmHg an die obere Norm. Der diastolische Blutdruckwert grenzte mit einem arithmetischen Mittel von 90 mmHg ebenfalls an die obere Norm.

4.1.2.3 Laboruntersuchungen

Die Daten der Laborparameter sind in Tabelle 6 aufgeführt. Das arithmetische Mittel des Nüchternblutzuckers lag mit 102 mg/dl etwas über der Norm von <100 mg/dl, das des HbA1c-Wertes mit 5,7 % etwas über der Norm von <5,7 % im Bereich eines Prädiabetes. Das arithmetische Mittel vom Gesamtcholesterin lag mit 211 mg/dl ebenfalls über der Norm (<200 mg/dl). Die arithmetischen Mittel von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Lipoprotein(a) und TSH lagen im Normbereich.

Tabelle 6: Befunde klinischer Parameter

	Arithmetisches Mittel	Standardabweichung (1 SD)	Maximum	Minimum	Anzahl [n]
BMI [kg/m ²]	26,2	±3,7	36,5	18,4	174
RR systolisch [mmHg]	139	±18,9	187	90	167
RR diastolisch [mmHg]	90	±10,9	117	55	167
Nüchternblutzucker [mg/dl]	102	±29,5	291	66	164
HbA1c [%]	5,7	±0,9	12,1	4,7	160
Gesamtcholesterin [mg/dl]	211	±42,9	325	113	164
Triglyceride [mg/dl]	129	±83,9	641	36	164
LDL-Cholesterin [mg/dl]	126	±38,4	235	32	163
HDL-Cholesterin [mg/dl]	60	±18,0	119	23	164
Lipoprotein(a) [mg/dl]	21	±25,2	139,7	0,9	160
TSH [mU/l]	1,49	±1,0	5,7	0,02	162
IMD max. [mm]	0,76	±0,2	1,5	0,4	168

4.1.2.4 Duplexsonographie der Carotiden

Bei 169 Patienten wurde eine Duplexsonographie der Carotiden durchgeführt. Bei 105 von 169 Patienten (62,1 %) wurden dabei Plaques festgestellt. Bei 168 Patienten wurde die IMD max. [mm] gemessen, das arithmetische Mittel lag bei 0,76 mm, die Standardabweichung bei 0,2 mm, das Maximum lag bei 1,5 mm und das Minimum bei 0,4 mm. Das arithmetische Mittel der IMD max. lag somit unter der Grenze von 0,8 mm.

4.2 Hirnvolumenänderungen

Das Gesamthirnvolumen der Patienten betrug bei der Baseline-Untersuchung durchschnittlich 1162,8 ml, davon betrug die graue Substanz durchschnittlich 670,3 ml, die Hippocampi durchschnittlich 11,3 ml. Bei der Follow-up-Untersuchung betrug das Gesamthirnvolumen der Patienten durchschnittlich 1137,4 ml, davon betrug die graue Substanz durchschnittlich 651,0 ml, die Hippocampi durchschnittlich 11,0 ml. Die durchschnittliche Änderungsrate pro Jahr betrug -0,44 % für das Gesamthirnvolumen, -2,92 % für das Volumen der grauen Substanz und -2,45 % für das Volumen der Hippocampi. Negative Hirnvolumenänderungsraten wurden in dieser Dissertation als Hirnvolumenabnahme bzw. Hirnvolumenverlust interpretiert.

In einzelnen Fällen ergab die Berechnung eine Zunahme der Hirnvolumina von der Baseline zur Follow-up-Untersuchung. Dies könnte durch eine Messungenauigkeit bzw. einen Messfehler bedingt sein. Eine physiologische Möglichkeit einer Zunahme des Hirnvolumens wäre bei einer Hirnschwellung.

Tabelle 7: Hirnvolumina

	Durchschnittliches Gesamthirnvolumen	Durchschnittliches Volumen der grauen Substanz	Durchschnittliches Volumen der Hippocampi
Baseline-Untersuchung	1162,8 ml	670,3 ml	11,3 ml
Follow-up-Untersuchung	1137,4 ml	651,0 ml	11,0 ml
Durchschnittliche Änderungsrate/Jahr	-0,44 %	-2,92 %	-2,45 %

4.3 Univariable lineare Regressionsanalysen

4.3.1 Assoziationen klinischer Parameter mit den Hirnvolumina, gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten sind in Tabelle 8, Tabelle 9 und Tabelle 10 aufgeführt.

4.3.1.1 *Alter*

Das Alter zeigte sich für alle drei bestimmten Änderungen der Hirnvolumina als der größte Einflussfaktor. Der p-Wert lag für PBVC, PGMC und PHippC bei $<0,001$.

4.3.1.2 *Duplexsonographie der Carotiden*

Auch die Befunde der Duplexsonographien der Carotiden zeigten mit allen drei Änderungen der Hirnvolumina signifikante Korrelationen. Die IMD max. der ACC korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = <0,001$), der PGMC ($p = 0,024$) und der PHippC ($p = 0,008$). Auch das Vorhandensein von Plaques korrelierte signifikant mit allen drei Änderungen der Hirnvolumina (PBVC: $p = 0,001$, PGMC: $p = 0,023$, PHippC: $p = 0,001$).

4.3.1.3 *Fettstoffwechselstörungen*

Die Einnahme von Cholesterinsenkern korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,004$) und der PHippC ($p = 0,016$). Die PGMC korrelierte signifikant mit dem Lipoprotein(a) mit einem p-Wert von 0,034.

4.3.1.4 *Diabetes mellitus*

Der Nüchternblutzucker korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,045$). Auch ein Diabetes mellitus korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,025$). Korrelationen dieser beiden klinischen Parameter mit der PGMC oder der PHippC konnten in dieser Dissertation nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=174

Parameter	Gruppe	n	Differenz [%]	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
					Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Männer	135	-0,439	Referenz			0,985	<1
	Frauen	39	-0,440	-0,001	-0,139	0,137		
Alter [Jahre]		174		-0,016 (pro 1 Jahr)	-0,020	-0,012	<0,001	22,4
Hirnorganische Vorerkrankungen	Hirnorganisch gesund	128	-0,40	Referenz			0,098	1,2
	Cerebrale Mikroangiopathie	35	-0,53	-0,121	-0,265	0,022		
	Hirnorganisch krank	11	-0,57	-0,163	-0,400	0,073		
Nüchternblutzucker [mg/dl]		164		-0,019 (pro +10 mg/dl)	-0,037	0,000	0,045	1,9
HbA1c [%]		160		-0,475 (pro +10 %)	-1,059	0,109	0,110	1,0
Diabetes mellitus	Kein Diabetes mellitus	150	-0,41	Referenz			0,025	2,3
	Diabetes mellitus	23	-0,59	-0,181	-0,339	-0,023		
RR systolisch [mmHg]		167		-0,035 (pro +10 mmHg)	-0,063	-0,008	0,013	3,1
RR diastolisch [mmHg]		167		0,002 (pro +10 mmHg)	-0,047	0,050	0,948	<1
Arterieller Hypertonus	Kein arterieller Hypertonus	114	-0,38	Referenz			0,002	5,2
	Arterieller Hypertonus	56	-0,56	-0,178	-0,288	-0,068		
Antihypertensiva	Keine Antihypertensiva	118	-0,39	Referenz			0,013	3,1
	Antihypertensiva	52	-0,54	-0,150	-0,267	-0,033		
Rauchen	Nie-Raucher	70	-0,43	Referenz			0,569	<1
	Ex-Raucher	46	-0,47	-0,040	-0,179	0,099		
	Aktuelle Raucher	32	-0,45	-0,025	-0,181	0,131		
Alkohol	Kein Alkoholkonsum	17	-0,47	Referenz			0,485	<1
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	36	-0,40	0,069	-0,126	0,264		
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	65	-0,47	0,000	-0,181	0,180		
BMI [kg/m ²]		174		-0,015 (pro +1 kg/m ²)	-0,030	0,001	0,066	1,4
Gesamtcholesterin [mg/dl]		164		-0,003 (pro +10 mg/dl)	-0,016	0,010	0,652	<1
Triglyceride [mg/dl]		164		-0,002 (pro +10 mg/dl)	-0,008	0,005	0,611	<1

LDL-Cholesterin [mg/dl]		163		-0,001 (pro +10 mg/dl)	-0,016	0,013	0,857	<1
HDL-Cholesterin [mg/dl]		164		0,009 (pro +10 mg/dl)	-0,022	0,040	0,557	<1
Lipoprotein(a) [mg/dl]		160		-0,005 (pro +10 mg/dl)	-0,027	0,017	0,640	<1
Cholesterinsenker	Kein Cholesterinsenker	127	-0,39	Referenz			0,004	4,3
	Cholesterinsenker	43	-0,57	-0,183	-0,307	-0,059		
TSH [mU/l]		162		0,014 (pro +1 mU/l)	-0,042	0,070	0,620	<1
Schilddrüsenmedikation	Keine Schilddrüsenmedikation	150	-0,43	Referenz			0,888	<1
	Schilddrüsenmedikation	20	-0,44	-0,012	-0,183	0,159		
IMD max. [mm]		168		-0,494 (pro +1 mm)	-0,754	-0,234	<0,001	7,3
Plaques	Keine Plaques	64	-0,31	Referenz			0,001	5,7
	Plaques	105	-0,51	-0,197	-0,312	-0,081		

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

Tabelle 9: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), n=174

Parameter	Gruppe	n	Differenz [%]	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
					Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Männer	135	-2,94	Referenz			0,842	<1
	Frauen	39	-2,83	0,110	-0,983	1,204		
Alter [Jahre]		174		-0,073 (pro 1 Jahr)	-0,112	-0,035	<0,001	7,2
Hirnorganische Vorerkrankungen	Hirnorganisch gesund	128	-2,48	Referenz			0,009	5,0
	Cerebrale Mikroangiopathie	35	-3,97	-1,488	-2,604	-0,372		
	Hirnorganisch krank	11	-4,67	-2,192	-4,029	-0,354		
Nüchternblutzucker [mg/dl]		164		-0,075 (pro +10 mg/dl)	-0,230	0,081	0,345	<1
HbA1c [%]		160		-0,345 (pro +10 %)	-5,333	4,644	0,892	<1
Diabetes mellitus	Kein Diabetes mellitus	150	-2,97	Referenz			0,917	<1
	Diabetes mellitus	23	-3,03	-0,069	-1,378	1,240		
RR systolisch [mmHg]		167		-0,287 (pro +10 mmHg)	-0,525	-0,049	0,018	2,7
RR diastolisch [mmHg]		167		-0,253 (pro +10 mmHg)	-0,669	0,162	0,231	<1
Arterieller Hypertonus	Kein arterieller Hypertonus	114	-2,66	Referenz			0,066	1,4
	Arterieller Hypertonus	56	-3,55	-0,888	-1,835	0,058		
Antihypertensiva	Keine Antihypertensiva	118	-2,67	Referenz			0,042	1,9
	Antihypertensiva	52	-3,67	-0,995	-1,952	-0,037		
Rauchen	Nie-Raucher	70	-3,19	Referenz			0,095	<1
	Ex-Raucher	46	-2,26	0,923	-0,162	2,009		
	Aktuelle Raucher	32	-3,06	0,129	-1,091	1,349		
Alkohol	Kein Alkoholkonsum	17	-4,01	Referenz			0,079	1,2
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	36	-2,53	1,479	-0,174	3,132		
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	65	-2,75	1,260	-0,270	2,790		
BMI [kg/m ²]		174		-0,023 (pro +1 kg/m ²)	-0,147	0,102	0,717	<1
Gesamtcholesterin [mg/dl]		164		-0,023 (pro +10 mg/dl)	-0,131	0,084	0,666	<1

Triglyceride [mg/dl]		164		-0,017 (pro +10 mg/dl)	-0,071	0,038	0,552	<1
LDL-Cholesterin [mg/dl]		163		-0,001 (pro +10 mg/dl)	-0,120	0,118	0,988	<1
HDL-Cholesterin [mg/dl]		164		-0,041 (pro +10 mg/dl)	-0,296	0,214	0,750	<1
Lipoprotein(a) [mg/dl]		160		-0,198 (pro +10 mg/dl)	-0,380	-0,015	0,034	2,2
Cholesterinsenker	Kein Cholesterinsenker	127	-2,91	Referenz			0,594	<1
	Cholesterinsenker	43	-3,18	-0,278	-1,304	0,749		
TSH [mU/l]		162		0,048 (pro +1 mU/l)	-0,414	0,510	0,838	<1
Schilddrüsenmedikation	Keine Schilddrüsenmedikation	150	-2,85	Referenz			0,126	<1
	Schilddrüsenmedikation	20	-3,92	-1,074	-2,451	0,303		
IMD max. [mm]		168		-2,538 (pro +1 mm)	-4,740	-0,336	0,024	2,4
Plaques	Keine Plaques	64	-2,22	Referenz			0,023	2,5
	Plaques	105	-3,31	-1,092	-2,032	-0,152		

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

Tabelle 10: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=174

Parameter	Gruppe	n	Differenz [%]	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
					Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Männer	135	-2,44	Referenz			0,937	<1
	Frauen	39	-2,49	-0,049	-1,281	1,182		
Alter [Jahre]		174		-0,133 (pro 1 Jahr)	-0,173	-0,093	<0,001	19,4
Hirnorganische Vorerkrankungen	Hirnorganisch gesund	128	-1,96	Referenz			0,006	4,5
	Cerebrale Mikroangiopathie	35	-3,75	-1,785	-3,044	-0,527		
	Hirnorganisch krank	11	-3,95	-1,987	-4,061	0,086		
Nüchternblutzucker [mg/dl]		164		-0,071 (pro +10 mg/dl)	-0,242	0,100	0,413	<1
HbA1c [%]		160		-2,356 (pro +10 %)	-7,839	3,127	0,397	<1
Diabetes mellitus	Kein Diabetes mellitus	150	-2,46	Referenz			0,625	<1
	Diabetes mellitus	23	-2,83	-0,364	-1,835	1,106		
RR systolisch [mmHg]		167		-0,386 (pro +10 mmHg)	-0,648	-0,123	0,004	4,3
RR diastolisch [mmHg]		167		-0,085 (pro +10 mmHg)	-0,549	0,380	0,719	<1
Arterieller Hypertonus	Kein arterieller Hypertonus	114	-2,08	Referenz			0,017	2,8
	Arterieller Hypertonus	56	-3,37	-1,292	-2,348	-0,236		
Antihypertensiva	Keine Antihypertensiva	118	-2,13	Referenz			0,023	2,5
	Antihypertensiva	52	-3,38	-1,254	-2,329	-0,179		
Rauchen	Nie-Raucher	70	-2,52	Referenz			0,494	<1
	Ex-Raucher	46	-2,09	0,434	-0,817	1,685		
	Aktuelle Raucher	32	-2,48	0,041	-1,365	1,448		
Alkohol	Kein Alkoholkonsum	17	-3,03	Referenz			0,485	<1
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	36	-2,35	0,671	-1,223	2,564		
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	65	-2,42	0,601	-1,152	2,355		
BMI [kg/m ²]		174		0,046 (pro +1 kg/m ²)	-0,094	0,186	0,520	<1
Gesamtcholesterin [mg/dl]		164		-0,027 (pro +10 mg/dl)	-0,145	0,090	0,647	<1

Triglyceride [mg/dl]		164		-0,011 (pro +10 mg/dl)	-0,072	0,049	0,707	<1
LDL-Cholesterin [mg/dl]		163		0,013 (pro +10 mg/dl)	-0,119	0,145	0,847	<1
HDL-Cholesterin [mg/dl]		164		-0,139 (pro +10 mg/dl)	-0,418	0,141	0,328	<1
Lipoprotein(a) [mg/dl]		160		-0,054 (pro +10 mg/dl)	-0,257	0,150	0,604	<1
Cholesterinsenker	Kein Cholesterinsenker	127	-2,16	Referenz			0,016	2,8
	Cholesterinsenker	43	-3,56	-1,397	-2,534	-0,259		
TSH [mU/l]		162		0,228 (pro +1 mU/l)	-0,282	0,737	0,379	<1
Schilddrüsenmedikation	Keine Schilddrüsenmedikation	150	-2,49	Referenz			0,802	<1
	Schilddrüsenmedikation	20	-2,69	-0,199	-1,760	1,363		
IMD max. [mm]		168		-3,250 (pro +1 mm)	-5,650	-0,850	0,008	3,5
Plaques	Keine Plaques	64	-1,32	Referenz			0,001	5,6
	Plaques	105	-3,02	-1,699	-2,714	-0,658		

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

4.3.1.5 Arterieller Hypertonus

Ein arterieller Hypertonus korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,002$) und der PHippC ($p = 0,017$). Eine signifikante Korrelation mit dem systolischen Blutdruckwert konnte mit der PBVC ($p = 0,013$), der PGMC ($p = 0,018$) und der PHippC ($p = 0,004$) nachgewiesen werden. Auch die Einnahme einer antihypertensiven Medikation korrelierte signifikant mit den drei Änderungen der Hirnvolumina PBVC ($p = 0,013$), PGMC ($p = 0,042$) und PHippC ($p = 0,023$).

4.3.1.6 Hirnorganische Vorerkrankungen

Eine cerebrale Mikroangiopathie korrelierte signifikant mit der PGMC ($p = 0,009$) und mit der PHippC ($p = 0,006$). Hirnorganische Vorerkrankungen korrelierten ebenfalls signifikant mit der PGMC ($p = 0,020$).

4.3.2 Assoziationen klinischer Parameter mit PBVC, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnormales gesundes Patientenkollektiv, n=128

Parameter	Gruppe	n	Differenz [%]	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
					Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Männer	100	-0,42	Referenz			0,455	<1
	Frauen	28	-0,36	0,059	-0,097	0,215		
Alter [Jahre]		128		-0,014 (pro 1 Jahr)	-0,019	-0,008	<0,001	17,0
Nüchternblutzucker [mg/dl]		119		-0,028 (pro +10 mg/dl)	-0,047	-0,009	0,005	5,7
HbA1c [%]		116		-0,629 (pro +10 %)	-1,190	-0,069	0,028	3,3
Diabetes mellitus	Kein Diabetes mellitus	114	-0,36	Referenz			0,004	5,7
	Diabetes mellitus	13	-0,64	-0,279	-0,467	-0,091		
RR systolisch [mmHg]		122		-0,032 (pro +10 mmHg)	-0,064	-0,001	0,044	2,5
RR diastolisch [mmHg]		122		0,001 (pro +10 mmHg)	-0,052	0,053	0,981	<1
Arterieller Hypertonus	Kein arterieller Hypertonus	90	-0,36	Referenz			0,034	2,8
	Arterieller Hypertonus	35	-0,50	-0,133	-0,257	-0,010		
Antihypertensiva	Keine Antihypertensiva	93	-0,38	Referenz			0,345	<1
	Antihypertensiva	32	-0,44	-0,065	-0,201	0,071		
Rauchen	Nie-Raucher	54	-0,39	Referenz			0,484	<1
	Ex-Raucher	35	-0,44	-0,053	-0,202	0,096		
	Aktuelle Raucher	22	-0,44	-0,054	-0,228	0,120		
Alkohol	Kein Alkoholkonsum	15	-0,45	Referenz			0,406	<1
	Gelegentlicher Alkoholkonsum	29	-0,38	0,076	-0,105	0,257		
	Regelmäßiger Alkoholkonsum	45	-0,41	0,046	-0,123	0,216		
BMI [kg/m ²]		128		-0,019 (pro +1 kg/m ²)	-0,036	-0,001	0,034	2,8
Gesamtcholesterin [mg/dl]		119		-0,003 (pro +10 mg/dl)	-0,018	0,011	0,642	<1
Triglyceride [mg/dl]		119		-0,007 (pro +10 mg/dl)	-0,015	0,001	0,085	1,7
LDL-Cholesterin [mg/dl]		119		-0,003 (pro +10 mg/dl)	-0,020	0,013	0,684	<1
HDL-Cholesterin [mg/dl]		119		0,016 (pro +10 mg/dl)	-0,016	0,048	0,334	<1

Lipoprotein(a) [mg/dl]		116		0,000 (pro +10 mg/dl)	-0,024	0,024	0,982	<1
Cholesterinsenker	Kein Cholesterinsenker	98	-0,35	Referenz			0,008	4,8
	Cholesterinsenker	27	-0,54	-0,192	-0,332	-0,051		
TSH [mU/l]		118		0,013 (pro +1 mU/l)	-0,044	0,069	0,661	<1
Schilddrüsenmedikation	Keine Schilddrüsenmedikation	111	-0,38	Referenz			0,346	<1
	Schilddrüsenmedikation	14	-0,47	-0,090	-0,278	0,098		
IMD max. [mm]		122		-0,529 (pro +1 mm)	-0,831	-0,227	0,001	8,3
Plaques	Keine Plaques	57	-0,28	Referenz			0,001	7,5
	Plaques	66	-0,49	-0,208	-0,333	-0,083		

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

4.3.2.1 *Alter*

Das Alter korrelierte auch in dieser Subgruppe signifikant mit einer Abnahme des Gesamthirnvolumens (PBVC). Der p-Wert lag bei $<0,001$.

4.3.2.2 *Duplexsonographie der Carotiden*

Auch in der Subgruppe korrelierten die IMD max. ($p = 0,001$) und das Vorhandensein von Plaques ($p = 0,001$) signifikant mit der PBVC.

4.3.2.3 *Fettstoffwechselstörungen*

Die Einnahme von Cholesterinsenken korrelierte auch in der Subgruppe signifikant mit der PBVC ($p = 0,008$). Der BMI korrelierte erstmals in der Subgruppe signifikant mit der PBVC ($p = 0,034$).

4.3.2.4 *Diabetes mellitus*

Der Nüchternblutzucker korrelierte auch in der Subgruppe signifikant mit der PBVC ($p = 0,005$). Auch ein Diabetes mellitus korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,004$). In der Subgruppe wurde erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und der PBVC sichtbar ($p = 0,028$).

4.3.2.5 *Arterieller Hypertonus*

Sowohl ein arterieller Hypertonus ($p = 0,034$) als auch ein erhöhter systolischer Blutdruckwert ($p = 0,044$) korrelierten in der Subgruppe signifikant mit der PBVC. Ein Zusammenhang mit der Einnahme einer antihypertensiven Medikation konnte nicht nachgewiesen werden.

4.3.3 *Univariable lineare Regressionsanalysen ohne Signifikanz*

Mit folgenden klinischen Parametern konnte in dieser Dissertation kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden: Geschlecht, diastolischer Blutdruckwert,

Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, TSH, Medikation bei Schilddrüsenerkrankungen. Auch ein signifikanter Zusammenhang mit regelmäßigem Alkoholkonsum oder Rauchen konnte in den univariablen linearen Regressionsanalysen nicht nachgewiesen werden.

4.4 Multivariable lineare Regressionsanalysen

4.4.1 Assoziationen klinischer Parameter mit den Hirnvolumina, altersadjustiert, gesamtes Patientenkollektiv

Um das Alter der Patienten zu berücksichtigen, wurde es in einigen linearen Regressionsanalysen als Variable ergänzt. Einen signifikanten Zusammenhang der Hirnvolumina mit einem Diabetes mellitus, einem arteriellen Hypertonus oder den Ergebnissen der Duplexsonographien der Carotiden konnte in diesen Regressionsanalysen nicht mehr nachgewiesen werden. Die vollständigen Ergebnisdaten sind in Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 aufgeführt. Nachgewiesene signifikante Zusammenhänge zu Fettstoffwechselstörungen und hirnorganischen Vorerkrankungen werden im Folgenden beschrieben:

4.4.1.1 Fettstoffwechselstörungen

Auch unter Berücksichtigung des Alters korrelierte das Lipoprotein(a) mit der PGMC signifikant ($p = 0,043$). Ein signifikanter Zusammenhang der PBVC oder der PHippC mit dem Lipoprotein(a) konnte in dieser Dissertation nicht nachgewiesen werden. Unter Berücksichtigung des Alters korrelierten die zwei Parameter BMI ($p = 0,005$) und HDL-Cholesterin ($p = 0,046$) mit der PBVC signifikant, die in der Regressionsanalyse ohne Alter keinen signifikanten Zusammenhang gezeigt hatten.

4.4.1.2 Hirnorganische Vorerkrankungen

Auch unter Berücksichtigung des Alters korrelierte die cerebrale Mikroangiopathie mit der PGMC ($p = 0,048$) signifikant. Für die PHippC korrelierte die cerebrale Mikroangiopathie nach Berücksichtigung des Alters nicht signifikant.

Tabelle 12: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=174

Parameter	Gruppe	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
			Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Frauen vs. Männer	0,003	-0,119	0,124	0,968	22,0
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,020	-0,012	<0,001	
Hirnorganische Vorerkrankungen	Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-0,028	-0,158	0,103	0,678	21,6
	Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-0,029	-0,243	0,186	0,791	
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,020	-0,011	<0,001	
Nüchternblutzucker [mg/dl]	Nüchternblutzucker	-0,009 (pro +10 mg/dl)	-0,025	0,007	0,274	29,1
	Lebensalter in Jahren	-0,017	-0,021	-0,013	<0,001	
HbA1c [%]	HbA1c	-0,180 (pro +10 %)	-0,683	0,323	0,480	28,3
	Lebensalter in Jahren	-0,017	-0,021	-0,012	<0,001	
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,050	-0,196	0,097	0,503	21,8
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,019	-0,010	<0,001	
RR systolisch [mmHg]	RR systolisch	-0,004 (pro +10 mmHg)	-0,030	0,021	0,733	27,6
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,020	-0,012	<0,001	
RR diastolisch [mmHg]	RR diastolisch	0,000 (pro +10 mmHg)	-0,041	0,041	0,995	27,5
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,020	-0,012	<0,001	
Arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,061	-0,163	0,040	0,234	27,3
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,020	-0,011	<0,001	
Antihypertensiva	Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,051	-0,161	0,058	0,355	22,0
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,019	-0,010	<0,001	
Rauchen	Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	-0,030	-0,152	0,093	0,632	21,3
	Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,103	-0,243	0,037	0,148	
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,020	-0,011	<0,001	

Alkohol	Gelegentlicher Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	0,000	-0,168	0,167	0,998	27,1
	Regelmäßiger Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	-0,024	-0,178	0,130	0,758	
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,019	-0,011	<0,001	
BMI [kg/m ²]	BMI	-0,020 (pro +1 kg/m ²)	-0,033	-0,006	0,005	25,5
	Lebensalter in Jahren	-0,017	-0,021	-0,012	<0,001	
Gesamtcholesterin [mg/dl]	Gesamtcholesterin	-0,006 (pro +10 mg/dl)	-0,017	0,005	0,264	29,1
	Lebensalter in Jahren	-0,017	-0,021	-0,013	<0,001	
Triglyceride [mg/dl]	Triglyceride	-0,005 (pro +10 mg/dl)	-0,010	0,001	0,094	29,8
	Lebensalter in Jahren	-0,018	-0,022	-0,013	<0,001	
LDL-Cholesterin [mg/dl]	LDL	-0,008 (pro +10 mg/dl)	-0,020	0,005	0,218	29,2
	Lebensalter in Jahren	-0,018	-0,022	-0,013	<0,001	
HDL-Cholesterin [mg/dl]	HDL	0,026 (pro +10 mg/dl)	0,001	0,052	0,046	30,3
	Lebensalter in Jahren	-0,018	-0,022	-0,014	<0,001	
Lipoprotein(a) [mg/dl]	LP(a)	-0,002 (pro +10 mg/dl)	-0,020	0,017	0,865	28,1
	Lebensalter in Jahren	-0,017	-0,021	-0,013	<0,001	
Cholesterinsenker	Cholesterinsenker vs. kein Cholesterinsenker	-0,076	-0,193	0,040	0,196	22,4
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,019	-0,010	<0,001	
TSH [mU/l]	TSH	-0,001 (pro +1 mU/l)	-0,048	0,047	0,980	28,5
	Lebensalter in Jahren	-0,017	-0,022	-0,013	<0,001	
Schilddrüsenmedikation	Schilddrüsenmedikation vs. keine Schilddrüsenmedikation	-0,010	-0,161	0,141	0,899	21,6
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,019	-0,011	<0,001	
IMD max. [mm]	IMD max.	-0,097 (pro +1 mm)	-0,355	0,160	0,457	27,2
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,021	-0,012	<0,001	
Plaques	Plaques vs. keine Plaques	-0,025	-0,144	0,093	0,673	22,6
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,021	-0,011	<0,001	

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

Tabelle 13: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=174

Parameter	Gruppe	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
			Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Frauen vs. Männer	0,128	-0,926	1,182	0,811	6,7
	Lebensalter in Jahren	-0,073	-0,112	-0,035	<0,001	
Hirnorganische Vorerkrankungen	Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-1,126	-2,240	-0,012	0,048	9,4
	Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-1,671	-3,496	0,154	0,073	
	Lebensalter in Jahren	-0,061	-0,100	-0,022	0,003	
Nüchternblutzucker [mg/dl]	Nüchternblutzucker	-0,029 (pro +10 mg/dl)	-0,181	0,122	0,703	7,4
	Lebensalter in Jahren	-0,075	-0,115	-0,036	<0,001	
HbA1c [%]	HbA1c	1,100 (pro +10 %)	-3,721	5,922	0,653	8,1
	Lebensalter in Jahren	-0,081	-0,122	-0,041	<0,001	
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,706	-0,583	1,995	0,281	9,4
	Lebensalter in Jahren	-0,086	-0,125	-0,048	<0,001	
RR systolisch [mmHg]	RR systolisch	-0,149 (pro +10 mmHg)	-0,392	0,094	0,227	8,9
	Lebensalter in Jahren	-0,072	-0,112	-0,031	0,001	
RR diastolisch [mmHg]	RR diastolisch	-0,262 (pro +10 mmHg)	-0,659	0,135	0,195	9,0
	Lebensalter in Jahren	-0,080	-0,119	-0,042	<0,001	
Arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,305	-1,265	0,655	0,532	8,8
	Lebensalter in Jahren	-0,077	-0,117	-0,037	<0,001	
Antihypertensiva	Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,509	-1,471	0,453	0,298	8,5
	Lebensalter in Jahren	-0,072	-0,111	-0,033	<0,001	
Rauchen	Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	0,969	-0,081	2,019	0,070	7,1
	Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,212	-1,409	0,985	0,727	

	Lebensalter in Jahren	-0,068	-0,108	-0,028	0,001	
Alkohol	Gelegentlicher Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	1,214	-0,410	2,838	0,141	6,0
	Regelmäßiger Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	1,170	-0,324	2,664	0,124	
	Lebensalter in Jahren	-0,057	-0,100	-0,014	0,009	
BMI [kg/m ²]	BMI	-0,045 (pro +1 kg/m ²)	-0,166	0,075	0,458	6,9
	Lebensalter in Jahren	-0,075	-0,113	-0,036	<0,001	
Gesamtcholesterin [mg/dl]	Gesamtcholesterin	-0,038 (pro +10 mg/dl)	-0,141	0,065	0,469	7,6
	Lebensalter in Jahren	-0,077	-0,117	-0,038	<0,001	
Triglyceride [mg/dl]	Triglyceride	-0,030 (pro +10 mg/dl)	-0,083	0,023	0,261	8,0
	Lebensalter in Jahren	-0,079	-0,119	-0,040	<0,001	
LDL-Cholesterin [mg/dl]	LDL	-0,028 (pro +10 mg/dl)	-0,144	0,088	0,632	7,0
	Lebensalter in Jahren	-0,075	-0,115	-0,036	<0,001	
HDL-Cholesterin [mg/dl]	HDL	0,034 (pro +10 mg/dl)	-0,214	0,281	0,790	7,3
	Lebensalter in Jahren	-0,077	-0,117	-0,038	<0,001	
Lipoprotein(a) [mg/dl]	LP(a)	-0,181 (pro +10 mg/dl)	-0,356	-0,006	0,043	10,4
	Lebensalter in Jahren	-0,078	-0,117	-0,039	<0,001	
Cholesterinsenker	Cholesterinsenker vs. kein Cholesterinsenker	0,327	-0,698	1,353	0,530	8,1
	Lebensalter in Jahren	-0,081	-0,120	-0,042	<0,001	
TSH [mU/l]	TSH	-0,020 (pro +1 mU/l)	-0,463	0,424	0,931	7,9
	Lebensalter in Jahren	-0,080	-0,119	-0,040	<0,001	
Schilddrüsenmedikation	Schilddrüsenmedikation vs. keine Schilddrüsenmedikation	-1,061	-2,378	0,256	0,114	9,2
	Lebensalter in Jahren	-0,077	-0,115	-0,040	<0,001	
IMD max. [mm]	IMD max.	-1,051 (pro +1 mm)	-3,465	1,364	0,391	6,1
	Lebensalter in Jahren	-0,061	-0,105	-0,017	0,007	
Plaques	Plaques vs. keine Plaques	-0,441	-1,484	0,602	0,405	5,9
	Lebensalter in Jahren	-0,060	-0,104	-0,015	0,009	

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

Tabelle 14: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=174

Parameter	Gruppe	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
			Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Frauen vs. Männer	-0,018	-1,123	1,088	0,975	19,0
	Lebensalter in Jahren	-0,133	-0,173	-0,092	<0,001	
Hirnorganische Vorerkrankungen	Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-1,053	-2,230	0,124	0,079	20,2
	Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-0,933	-2,862	0,996	0,341	
	Lebensalter in Jahren	-0,123	-0,164	-0,081	<0,001	
Nüchternblutzucker [mg/dl]	Nüchternblutzucker	0,011 (pro +10 mg/dl)	-0,142	0,165	0,887	21,2
	Lebensalter in Jahren	-0,137	-0,177	-0,096	<0,001	
HbA1c [%]	HbA1c	0,068 (pro +10 %)	-4,861	4,996	0,978	20,9
	Lebensalter in Jahren	-0,136	-0,178	-0,095	<0,001	
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,976	-0,351	2,302	0,148	24,0
	Lebensalter in Jahren	-0,149	-0,189	-0,110	<0,001	
RR systolisch [mmHg]	RR systolisch	-0,133 (pro +10 mmHg)	-0,384	0,117	0,295	21,9
	Lebensalter in Jahren	-0,131	-0,173	-0,090	<0,001	
RR diastolisch [mmHg]	RR diastolisch	-0,099 (pro +10 mmHg)	-0,510	0,311	0,633	21,5
	Lebensalter in Jahren	-0,139	-0,178	-0,099	<0,001	
Arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,230	-1,220	0,760	0,648	23,0
	Lebensalter in Jahren	-0,140	-0,181	-0,099	<0,001	
Antihypertensiva	Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,336	-1,335	0,664	0,508	22,1
	Lebensalter in Jahren	-0,136	-0,176	-0,095	<0,001	
Rauchen	Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	0,526	-0,580	1,632	0,349	21,1
	Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,656	-1,917	0,605	0,305	

	Lebensalter in Jahren	-0,139	-0,182	-0,097	<0,001	
Alkohol	Gelegentlicher Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	0,112	-1,607	1,831	0,898	17,8
	Regelmäßiger Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	0,411	-1,170	1,992	0,608	
	Lebensalter in Jahren	-0,121	-0,166	-0,075	<0,001	
BMI [kg/m ²]	BMI	0,006 (pro +1 kg/m ²)	-0,121	0,132	0,927	19,0
	Lebensalter in Jahren	-0,132	-0,173	-0,092	<0,001	
Gesamtcholesterin [mg/dl]	Gesamtcholesterin	-0,053 (pro +10 mg/dl)	-0,157	0,051	0,318	21,7
	Lebensalter in Jahren	-0,138	-0,177	-0,098	<0,001	
Triglyceride [mg/dl]	Triglyceride	-0,036 (pro +10 mg/dl)	-0,089	0,018	0,191	22,0
	Lebensalter in Jahren	-0,140	-0,179	-0,100	<0,001	
LDL-Cholesterin [mg/dl]	LDL	-0,037 (pro +10 mg/dl)	-0,155	0,081	0,538	21,3
	Lebensalter in Jahren	-0,138	-0,178	-0,098	<0,001	
HDL-Cholesterin [mg/dl]	HDL	-0,007 (pro +10 mg/dl)	-0,259	0,244	0,954	21,2
	Lebensalter in Jahren	-0,136	-0,176	-0,096	<0,001	
Lipoprotein(a) [mg/dl]	LP(a)	-0,025 (pro +10 mg/dl)	-0,205	0,156	0,789	20,9
	Lebensalter in Jahren	-0,136	-0,177	-0,095	<0,001	
Cholesterinsenker	Cholesterinsenker vs. kein Cholesterinsenker	-0,389	-1,452	0,674	0,471	22,2
	Lebensalter in Jahren	-0,135	-0,176	-0,094	<0,001	
TSH [mU/l]	TSH	0,112 (pro +1 mU/l)	-0,341	0,564	0,627	21,4
	Lebensalter in Jahren	-0,137	-0,178	-0,097	<0,001	
Schilddrüsenmedikation	Schilddrüsenmedikation vs. keine Schilddrüsenmedikation	-0,176	-1,551	1,200	0,801	22,0
	Lebensalter in Jahren	-0,139	-0,179	-0,100	<0,001	
IMD max. [mm]	IMD max.	-0,279 (pro +1 mm)	-2,768	2,209	0,825	17,0
	Lebensalter in Jahren	-0,122	-0,167	-0,076	<0,001	
Plaques	Plaques vs. keine Plaques	-0,467	-1,542	0,609	0,393	16,9
	Lebensalter in Jahren	-0,113	-0,159	-0,067	<0,001	

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalyse

4.4.2 Assoziationen klinischer Parameter mit PBVC, altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

In dem hirnorganisch gesunden Patientenkollektiv konnte in dieser Dissertation unter Berücksichtigung des Alters kein signifikanter Zusammenhang der PBVC mit einem arteriellen Hypertonus oder den Ergebnissen der Duplexsonographien der Carotiden nachgewiesen werden. Die vollständigen Ergebnisdaten sind in Tabelle 15 aufgeführt. Nachgewiesene signifikante Zusammenhänge zu einem Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen werden im Folgenden beschrieben:

4.4.2.1 *Fettstoffwechselstörungen*

Die Einnahme von Cholesterinsenkern ($p = 0,047$) und der BMI ($p = 0,002$) korrelierten in dieser Subgruppe weiterhin signifikant mit der PBVC. Zusätzlich korrelierten nun auch die Triglyceride signifikant mit der PBVC ($p = 0,004$). Ebenfalls korrelierte nun auch der HDL-Cholesterinwert signifikant ($p = 0,021$).

4.4.2.2 *Diabetes mellitus*

Der Nüchternblutzucker korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,025$). Auch ein Diabetes mellitus korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,034$). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem HbA1c-Wert konnte unter Berücksichtigung des Alters in der Subgruppe nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=128

Parameter	Gruppe	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
			Untergrenze	Obergrenze		
Geschlecht	Frauen vs. Männer	0,063	-0,079	0,205	0,382	16,9
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,019	-0,008	<0,001	
Nüchternblutzucker [mg/dl]	Nüchternblutzucker	-0,020 (pro +10 mg/dl)	-0,037	-0,003	0,025	27,4
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,019	-0,009	<0,001	
HbA1c [%]	HbA1c	-0,439 (pro +10 %)	-0,935	0,058	0,083	25,3
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,018	-0,009	<0,001	
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,194	-0,373	-0,014	0,034	18,1
	Lebensalter in Jahren	-0,011	-0,016	-0,006	<0,001	
RR systolisch [mmHg]	RR systolisch	-0,002 (pro +10 mmHg)	-0,032	0,028	0,884	22,4
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,018	-0,009	<0,001	
RR diastolisch [mmHg]	RR diastolisch	0,001 (pro +10 mmHg)	-0,045	0,047	0,968	22,4
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,018	-0,009	<0,001	
Arterieller Hypertonus	Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,062	-0,175	0,050	0,275	23,0
	Lebensalter in Jahren	-0,013	-0,018	-0,009	<0,001	
Antihypertensiva	Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,013	-0,140	0,114	0,841	15,2
	Lebensalter in Jahren	-0,012	-0,017	-0,007	<0,001	
Rauchen	Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	-0,029	-0,165	0,106	0,669	17,0
	Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,105	-0,264	0,054	0,192	
	Lebensalter in Jahren	-0,013	-0,019	-0,008	<0,001	
Alkohol	Gelegentlicher Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	0,029	-0,126	0,185	0,709	25,6
	Regelmäßiger Alkoholkonsum vs. kein Alkoholkonsum	-0,001	-0,148	0,145	0,985	
	Lebensalter in Jahren	-0,013	-0,017	-0,008	<0,001	

BMI [kg/m ²]	BMI	-0,025 (pro +1 kg/m ²)	-0,041	-0,010	0,002	22,8
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,020	-0,010	<0,001	
Gesamtcholesterin [mg/dl]	Gesamtcholesterin	-0,005 (pro +10 mg/dl)	-0,018	0,008	0,452	24,6
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,020	-0,010	<0,001	
Triglyceride [mg/dl]	Triglyceride	-0,010 (pro +10 mg/dl)	-0,017	-0,003	0,004	29,4
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,020	-0,011	<0,001	
LDL-Cholesterin [mg/dl]	LDL	-0,007 (pro +10 mg/dl)	-0,022	0,008	0,343	24,8
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,020	-0,010	<0,001	
HDL-Cholesterin [mg/dl]	HDL	0,033 (pro +10 mg/dl)	0,005	0,060	0,021	27,6
	Lebensalter in Jahren	-0,016	-0,021	-0,011	<0,001	
Lipoprotein(a) [mg/dl]	LP(a)	0,004 (pro +10 mg/dl)	-0,016	0,025	0,673	23,4
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,019	-0,010	<0,001	
Cholesterinsenker	Cholesterinsenker vs. kein Cholesterinsenker	-0,134	-0,267	-0,002	0,047	17,9
	Lebensalter in Jahren	-0,011	-0,016	-0,006	<0,001	
TSH [mU/l]	TSH	0,003 (pro +1 mU/l)	-0,046	0,052	0,907	24,2
	Lebensalter in Jahren	-0,015	-0,020	-0,010	<0,001	
Schilddrüsenmedikation	Schilddrüsenmedikation vs. keine Schilddrüsenmedikation	-0,107	-0,279	0,065	0,220	16,3
	Lebensalter in Jahren	-0,012	-0,017	-0,007	<0,001	
IMD max. [mm]	IMD max.	-0,176 (pro +1 mm)	-0,486	0,135	0,264	23,3
	Lebensalter in Jahren	-0,014	-0,019	-0,008	<0,001	
Plaques	Plaques vs. keine Plaques	-0,080	-0,215	0,054	0,240	17,3
	Lebensalter in Jahren	-0,012	-0,018	-0,006	<0,001	

#: Ergebnisse von linearen Regressionsanalysen

4.4.3 Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit PBVC

4.4.3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 16 und Tabelle 17 vor. In der Sensitivitätsanalyse war kein klinischer Parameter mehr signifikant. Das korrigierte R-Quadrat betrug 11,1 %. Nach Adjustierung für das Alter korrelierte das Alter als einziger Parameter signifikant mit der PBVC ($p = <0,001$). Nach Adjustierung für das Alter betrug das korrigierte R-Quadrat 26,9 %.

Tabelle 16: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=161

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Nüchternblutzucker (pro 10 mg/dl)	-0,013	-0,037	0,011	0,291	11,1
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,013	-0,196	0,223	0,900	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,016	-0,046	0,015	0,314	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,057	-0,253	0,139	0,565	
Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,044	-0,243	0,154	0,661	
Cholesterinsenker vs. keine Cholesterinsenker	-0,084	-0,223	0,054	0,232	
IMD max. (pro 1 mm)	-0,226	-0,523	0,071	0,135	
Plaques vs. keine Plaques	-0,068	-0,198	0,061	0,299	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 17: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=161

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,015	-0,021	-0,010	<0,001	26,9
Nüchternblutzucker (pro 10 mg/dl)	-0,017	-0,039	0,005	0,119	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,108	-0,085	0,300	0,271	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,001	-0,029	0,028	0,970	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	0,000	-0,179	0,178	0,998	
Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,076	-0,257	0,104	0,404	
Cholesterinsenker vs. keine Cholesterinsenker	-0,055	-0,182	0,071	0,389	
IMD max. (pro 1 mm)	-0,026	-0,304	0,252	0,856	
Plaques vs. keine Plaques	0,013	-0,107	0,134	0,829	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.3.2 Hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 18 und Tabelle 19 vor. In der Sensitivitätsanalyse dieser Subgruppe war kein klinischer Parameter mehr signifikant. Das korrigierte R-Quadrat betrug 15,5 %. Nach Adjustierung für das Alter korrelierte das Alter als einziger Parameter signifikant mit der PBVC ($p = <0,001$). Nach Adjustierung für das Alter betrug das korrigierte R-Quadrat 27,2 %.

Tabelle 18: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=115

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Nüchternblutzucker (pro 10 mg/dl)	-0,037	-0,080	0,007	0,101	15,5
HbA1c (pro 10 %)	0,572	-0,626	1,769	0,346	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,065	-0,305	0,176	0,594	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,019	-0,053	0,015	0,262	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,061	-0,196	0,073	0,367	
BMI (pro 1 kg/m ²)	0,000	-0,016	0,015	0,961	
Cholesterinsenker vs. keine Cholesterinsenker	-0,099	-0,251	0,054	0,202	
IMD max. (pro 1 mm)	-0,132	-0,487	0,224	0,464	
Plaques vs. keine Plaques	-0,083	-0,223	0,057	0,242	

Tabelle 19: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=115

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,013	-0,019	-0,007	<0,001	27,2
Nüchternblutzucker (pro 10 mg/dl)	-0,032	-0,073	0,009	0,121	
HbA1c (pro 10 %)	0,453	-0,660	1,567	0,421	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,010	-0,235	0,214	0,927	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	0,003	-0,031	0,036	0,876	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,018	-0,144	0,108	0,777	
BMI (pro 1 kg/m ²)	-0,013	-0,029	0,003	0,106	
Cholesterinsenker vs. keine Cholesterinsenker	-0,101	-0,242	0,041	0,161	
IMD max. (pro 1 mm)	0,082	-0,263	0,427	0,639	
Plaques vs. keine Plaques	-0,008	-0,143	0,127	0,904	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.4 Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit PGMC

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 20 und Tabelle 21 vor. In der Sensitivitätsanalyse waren die folgenden Parameter signifikant für die PGMC: Cerebrale Mikroangiopathie ($p = 0,045$), hirnorganische Vorerkrankung ($p = 0,006$) und Lipoprotein(a) ($p = 0,007$). Das korrigierte R-Quadrat betrug 13,0 %. Nach Adjustierung für das Alter korrelierten noch die hirnorganische Vorerkrankung und das Lipoprotein(a) signifikant mit der PGMC (p -Werte 0,009 und 0,011). Nach Adjustierung für das Alter betrug das korrigierte R-Quadrat 14,3 %.

Tabelle 20: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), $n=158$

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R^2) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-1,153	-2,278	-0,028	0,045	13,0
Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-2,717	-4,653	-0,780	0,006	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,127	-0,379	0,126	0,323	
Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,680	-1,719	0,359	0,198	
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	-0,241	-0,415	-0,067	0,007	
IMD max. (pro 1 mm)	-1,112	-3,586	1,361	0,376	
Plaques vs. keine Plaques	-0,375	-1,459	0,709	0,495	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 21: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=158

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p- Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,044	-0,092	0,004	0,073	14,3
Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-1,015	-2,142	0,112	0,077	
Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-2,592	-4,519	-0,665	0,009	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,087	-0,341	0,168	0,502	
Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,592	-1,627	0,444	0,261	
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	-0,226	-0,400	-0,053	0,011	
IMD max. (pro 1 mm)	-0,465	-3,020	2,091	0,720	
Plaques vs. keine Plaques	-0,141	-1,247	0,965	0,802	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.5 Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit PHippC

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 22 und Tabelle 23 vor. In der Sensitivitätsanalyse war die cerebrale Mikroangiopathie mit einem p-Wert von 0,042 als einziger Parameter signifikant für die PHippC. Das korrigierte R-Quadrat betrug 9,9 %. Nach Adjustierung für das Alter korrelierte nur das Alter mit einem p-Wert von <0,001 mit der PHippC. Nach Adjustierung für das Alter betrug das korrigierte R-Quadrat 19,4 %.

Tabelle 22: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=163

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p- Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-1,292	-2,535	-0,049	0,042	9,9
Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-1,443	-3,486	0,601	0,165	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,161	-0,450	0,128	0,274	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,257	-2,077	1,564	0,781	
Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,266	-2,119	1,587	0,777	
Cholesterinsenker vs. keine Cholesterinsenker	-0,721	-1,987	0,544	0,262	
IMD max. (pro 1 mm)	-1,062	-3,702	1,579	0,428	
Plaques vs. keine Plaques	-0,654	-1,869	0,562	0,290	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 23: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=163

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,111	-0,161	-0,061	<0,001	
Cerebrale Mikroangiopathie vs. hirnorganisch gesund	-0,926	-2,113	0,262	0,126	19,4
Hirnorganisch krank vs. hirnorganisch gesund	-0,983	-2,927	0,961	0,319	
RR systolisch (pro 10 mmHg)	-0,063	-0,340	0,214	0,653	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	0,223	-1,513	1,959	0,800	
Antihypertensiva vs. keine Antihypertensiva	-0,536	-2,293	1,221	0,547	
Cholesterinsenker vs. keine Cholesterinsenker	-0,416	-1,621	0,789	0,496	
IMD max. (pro 1 mm)	0,595	-2,012	3,203	0,653	
Plaques vs. keine Plaques	-0,224	-1,390	0,942	0,705	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.6 Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit den Hirnvolumina

4.4.6.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 24, Tabelle 25 und Tabelle 26 vor. Für die PBVC waren sowohl die IMD max. als auch Plaques signifikant (p-Werte 0,023 und 0,027). Für die PHippC war nur der Parameter Plaques signifikant (p = 0,020). Für die PGMC war in dieser Sensitivitätsanalyse keiner der beiden Parameter signifikant.

Tabelle 24: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=168

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-0,339	-0,630	-0,048	0,023	9,4
Plaques vs. keine Plaques	-0,141	-0,266	-0,016	0,027	

Tabelle 25: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), n=168

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-1,698	-4,187	0,792	0,180	3,0
Plaques vs. keine Plaques	-0,764	-1,832	0,304	0,160	

Tabelle 26: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=168

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-1,743	-4,430	0,943	0,202	6,1
Plaques vs. keine Plaques	-1,370	-2,521	-0,218	0,020	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.6.2 Hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 27 vor. Es korrelierte nur der Parameter Plaques mit der PBVC in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten. Der p-Wert lag bei 0,020.

Tabelle 27: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=122

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-0,304	-0,656	0,048	0,090	11,7
Plaques vs. keine Plaques	-0,165	-0,303	-0,026	0,020	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.7 Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit den Hirnvolumina, altersadjustiert

4.4.7.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 28, Tabelle 29 und Tabelle 30 vor. Für alle drei hirnvolumetrischen Parameter war nur das Alter signifikant. Die p-Werte lagen bei <0,001 (PBVC), 0,018 (PGMC) und <0,001 (PHippC).

Tabelle 28: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=168

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,016	-0,021	-0,011	<0,001	26,8
IMD max. (pro 1 mm)	-0,082	-0,356	0,192	0,554	
Plaques vs. keine Plaques	-0,019	-0,138	0,099	0,747	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 29: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=168

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,057	-0,103	-0,010	0,018	5,7
IMD max. (pro 1 mm)	-0,792	-3,359	1,775	0,543	
Plaques vs. keine Plaques	-0,335	-1,446	0,776	0,553	

Tabelle 30: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=168

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,115	-0,163	-0,067	<0,001	16,9
IMD max. (pro 1 mm)	0,103	-2,540	2,745	0,939	
Plaques vs. keine Plaques	-0,495	-1,639	0,649	0,395	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.7.2 Hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 31 vor. Auch in dieser Subgruppe korrelierte nach Adjustierung für das Alter nur das Alter als einziger Parameter signifikant mit der PBVC ($p = <0,001$).

Tabelle 31: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=122

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,013	-0,019	-0,007	<0,001	23,4
IMD max. (pro 1 mm)	-0,100	-0,441	0,240	0,561	
Plaques vs. keine Plaques	-0,073	-0,208	0,062	0,288	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.8 Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit den Hirnvolumina

4.4.8.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 32, Tabelle 33 und Tabelle 34 vor. Die IMD max. war für alle drei hirnvolumetrischen Parameter signifikant. Die p-Werte waren 0,004 (PBVC), 0,031 (PGMC) und 0,020 (PHippC). Der Parameter arterieller Hypertonus korrelierte signifikant mit der PBVC ($p = 0,014$) und der PHippC ($p = 0,028$). Der Parameter Diabetes mellitus korrelierte mit keinem der hirnvolumetrischen Parameter signifikant.

Tabelle 32: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), $n=165$

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R^2) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-0,375	-0,628	-0,122	0,004	11,3
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,140	-0,251	-0,029	0,014	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,073	-0,226	0,081	0,351	

Tabelle 33: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), $n=165$

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R^2) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-2,484	-4,741	-0,226	0,031	3,3
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,763	-1,750	0,224	0,129	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,539	-0,825	1,904	0,436	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 34: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=165

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-2,887	-5,319	-0,455	0,020	5,8
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-1,191	-2,254	-0,127	0,028	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,386	-1,084	1,856	0,605	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.8.2 Hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 35 vor. Wie auch im gesamten Patientenkollektiv war die IMD max. signifikant ($p = 0,005$). In dieser Subgruppe korrelierte auch der Parameter Diabetes mellitus mit der PBVC signifikant ($p = 0,031$).

Tabelle 35: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=120

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
IMD max. (pro 1 mm)	-0,395	-0,666	-0,123	0,005	14,8
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,097	-0,213	0,020	0,102	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,192	-0,365	-0,018	0,031	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.9 Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit den Hirnvolumina, altersadjustiert

4.4.9.1 *Gesamtes Patientenkollektiv*

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 36, Tabelle 37 und Tabelle 38 vor. Für alle drei hirnvolumetrischen Parameter war nur das Alter signifikant. Die p-Werte lagen bei <0,001 (PBVC), 0,004 (PGMC) und <0,001 (PHippC).

Tabelle 36: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=165

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,015	-0,019	-0,010	<0,001	27,7
IMD max. (pro 1 mm)	-0,088	-0,334	0,159	0,485	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,064	-0,167	0,039	0,219	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,007	-0,147	0,133	0,924	

Tabelle 37: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=165

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,068	-0,114	-0,022	0,004	7,6
IMD max. (pro 1 mm)	-1,163	-3,543	1,218	0,336	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,415	-1,409	0,578	0,410	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,842	-0,508	2,191	0,220	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 38: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=165

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,131	-0,177	-0,084	<0,001	20,6
IMD max. (pro 1 mm)	-0,334	-2,742	2,075	0,785	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,519	-1,524	0,486	0,309	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	0,971	-0,395	2,336	0,162	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.9.2 Hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 39 vor. Auch in dieser Subgruppe korrelierte nach Adjustierung für das Alter nur das Alter als einziger Parameter signifikant mit der PBVC (p = <0,001).

Tabelle 39: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=120

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,011	-0,016	-0,006	<0,001	25,8
IMD max. (pro 1 mm)	-0,142	-0,422	0,137	0,316	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,057	-0,167	0,054	0,310	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,149	-0,312	0,014	0,073	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.10 Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit den Hirnvolumina,
altersadjustiert, gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 40, Tabelle 41 und Tabelle 42 vor. Das Alter korrelierte mit allen drei hirnvolumetrischen Parametern jeweils mit einem p-Wert von <0,001 signifikant. Das Lipoprotein(a) korrelierte nur mit der PGMC signifikant ($p = 0,039$).

Tabelle 40: Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=160

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,017	-0,021	-0,013	<0,001	27,9
Frauen vs. Männer	-0,049	-0,162	0,065	0,399	
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	-0,001	-0,019	0,018	0,950	

Tabelle 41: Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC) altersadjustiert, n=160

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,078	-0,118	-0,039	<0,001	10,0
Frauen vs. Männer	0,278	-0,796	1,352	0,610	
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	-0,187	-0,363	-0,010	0,039	

Tabelle 42: Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=160

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,136	-0,177	-0,095	<0,001	20,4
Frauen vs. Männer	-0,085	-1,197	1,027	0,881	
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	-0,023	-0,206	0,160	0,806	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

4.4.11 Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit den Hirnvolumina, altersadjustiert, gesamtes Patientenkollektiv

Die vollständigen Ergebnisdaten liegen in Tabelle 43, Tabelle 44 und Tabelle 45 vor. Das Alter korrelierte mit allen drei hirnvolumetrischen Parametern signifikant. Die p-Werte waren <0,001 (PBVC), 0,024 (PGMC) und <0,001 (PHippC). Mit der PGMC korrelierte der Ex-Raucher-Status (p = 0,034) signifikant.

Tabelle 43: Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=138

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,015	-0,020	-0,010	<0,001	27,8
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	0,009	-0,013	0,031	0,436	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,085	-0,200	0,031	0,148	
IMD max. (pro 1 mm)	-0,112	-0,391	0,167	0,428	
Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	-0,066	-0,185	0,052	0,270	
Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,105	-0,240	0,030	0,126	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	-0,006	-0,162	0,149	0,936	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

Tabelle 44: Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC) altersadjustiert, n=138

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,058	-0,109	-0,008	0,024	9,0
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	-0,152	-0,357	0,053	0,145	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,303	-1,370	0,765	0,576	
IMD max. (pro 1 mm)	-1,817	-4,398	0,764	0,166	
Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	1,186	0,091	2,281	0,034	
Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,306	-1,554	0,943	0,629	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	1,138	-0,301	2,576	0,120	

Tabelle 45: Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=138

Parameter	Regressionskoeffizient B #	95 % Konfidenzintervall		p-Wert	Korrigiertes R-Quadrat (R ²) [%]
		Untergrenze	Obergrenze		
Alter (pro 1 Jahr)	-0,130	-0,183	-0,077	<0,001	19,6
Lipoprotein(a) (pro 10 mg/dl)	0,128	-0,086	0,343	0,239	
Arterieller Hypertonus vs. kein arterieller Hypertonus	-0,405	-1,523	0,713	0,475	
IMD max. (pro 1 mm)	-1,119	-3,822	1,584	0,414	
Ex-Raucher vs. Nie-Raucher	0,792	-0,355	1,939	0,174	
Aktuelle Raucher vs. Nie-Raucher	-0,762	-2,069	0,546	0,251	
Diabetes mellitus vs. kein Diabetes mellitus	1,195	-0,311	2,701	0,119	

#: Ergebnisse einer linearen Regressionsanalyse

5 Diskussion

Eine Abnahme von Hirnvolumen kann zu einem Verlust von kognitiven Fähigkeiten führen (Koini et al., 2018). Jedoch ist auch ein zunehmendes Defizit an kognitiven Fähigkeiten Bestandteil eines gesunden, physiologischen Alterungsprozesses (Fjell and Walhovd, 2010). Außerdem gibt es einen physiologischen Hirnvolumenverlust, der mit dem Alter stetig ansteigt (Opfer et al., 2018). In dieser Dissertation wurden verschiedene klinische Parameter und ihre Einflussmöglichkeiten auf eine Abnahme von Hirnvolumen untersucht.

Opfer et al. zeigten den physiologischen Hirnvolumenverlust in ihrer longitudinalen Studie aus dem Jahr 2018 an 117 asymptomatischen, gesunden Menschen. Gesund sein bedeutete in der Studie, dass die Teilnehmer weder anamnestisch noch während der Teilnahme neurologisch oder psychiatrisch auffällig waren und dass die MRT-Bilder des Kopfes keine strukturellen Auffälligkeiten zeigten. Die MRT-Untersuchungen wurden ebenfalls im heutigen CMP in Hamburg durchgeführt. Von den 117 Teilnehmern waren 93 Männer und 24 Frauen. Die Altersspanne reichte von 37,3 bis 82,6 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 61,9 Jahren. Da die Teilnehmer, wie die Patienten dieser Dissertation, mindestens zwei MRT-Untersuchungen des Kopfes erhalten haben, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich einige Teilnehmer der Studie von Opfer et al. und dieser Dissertation überschneiden. Den Ergebnissen der Studie von Opfer et al. zufolge beträgt der physiologische Hirnvolumenverlust mit 45 Jahren durchschnittlich 0,15 % pro Jahr, mit 55 Jahren 0,30 % pro Jahr, mit 65 Jahren 0,46 % pro Jahr und mit 75 Jahren 0,61 % pro Jahr (Opfer et al., 2018). In dieser Dissertation lag der durchschnittliche Hirnvolumenverlust pro Jahr bei 0,44 % bei einem durchschnittlichen Patientenalter von 61 Jahren. Würde man annehmen, dass der jährliche physiologische Hirnvolumenverlust zwischen 45 und 75 Jahren durchschnittlich um etwa 0,15 % alle 10 Jahre zunimmt, müsste er mit 61 Jahren ungefähr bei 0,39-0,40 % pro Jahr liegen. Somit würde der durchschnittliche Hirnvolumenverlust der Patienten dieser Dissertation pro Jahr über das physiologische Maß hinausgehen. Beim Überschreiten des von Opfer et al. angegebenen durchschnittlichen jährlichen Hirnvolumenverlustes, kann von einem pathologischen Hirnvolumenverlust ausgegangen werden (Opfer et al., 2018).

Der jährliche Volumenverlust der grauen Substanz wurde in einer Querschnittsstudie von Schippling et al. aus dem Jahr 2017 untersucht (Schippling et al., 2017). Zwei Kohorten mit ausschließlich gesunden Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die erste Kohorte

mit 248 Menschen wurde ebenfalls wie die Patienten dieser Dissertation im heutigen CMP in Hamburg untersucht. Von den 248 Teilnehmern waren 170 Männer und 78 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 58,6 Jahren. Der durchschnittliche Volumenverlust der grauen Substanz pro Jahr lag steigend mit dem Alter zwischen 0,32 und 0,55 %. Die zweite Kohorte mit 316 Menschen ist Teil des OASIS-Projektes aus den USA (Open Access Series of Imaging Studies), das MRT-Datensätze für Studien und Analysen öffentlich zugänglich bereitstellt (Marcus et al., 2007, Marcus et al., 2010). Von den 316 Teilnehmern waren 119 Männer und 197 Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei 45,1 Jahren. Der durchschnittliche Volumenverlust der grauen Substanz pro Jahr lag steigend mit dem Alter zwischen 0,35 und 0,58 %. Die durchschnittliche Verlustrate pro Jahr betrug in dieser Dissertation 2,92 % für das Volumen der grauen Substanz und überschreitet damit die Durchschnittswerte der Studie von Schippling et al. deutlich (Schippling et al., 2017).

Der jährliche Volumenverlust der Hippocampi wurde in einer longitudinalen Studie von Scahill et al. aus dem Jahr 2003 untersucht. Alle 39 Teilnehmer waren gesund und zwischen 31 und 84 Jahren alt, davon waren 21 Frauen und 18 Männer. Gesund sein bedeutete in der Studie, dass die Teilnehmer neurologisch unauffällig waren und keine Gedächtnisbeeinträchtigungen hatten. Der Volumenverlust der Hippocampi lag durchschnittlich bei 0,82 % pro Jahr (Scahill et al., 2003). Die durchschnittliche Verlustrate pro Jahr für das Volumen der Hippocampi betrug in dieser Dissertation 2,45 % und lag somit deutlich höher.

Gründe für einen pathologischen Hirnvolumenverlust können beispielsweise neurodegenerative Erkrankungen wie eine Alzheimer-Demenz oder Morbus Parkinson, vaskuläre Demenz, Encephalitis disseminata oder stattgehabte Schlaganfälle sein. Dass die durchschnittlichen jährlichen Hirnvolumenverlusten in dieser Dissertation höher waren als bisher in der Literatur beschrieben, könnte dadurch erklärt werden, dass in dieser Dissertation neben hirnorganisch gesunden Patienten auch hirnorganisch kranke Patienten und auch Patienten mit einer cerebralen Mikroangiopathie eingeschlossen wurden.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, ist die Prävalenz der Alzheimer-Demenz weltweit zunehmend (Prince et al., 2015). Symptome wie der Verlust kognitiver Funktionen treten in der Regel erst auf, wenn die Hirnatrophie bereits fortgeschritten ist. Neben genetischer Disposition gelten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämie und zunehmendes Alter als Risikofaktoren für die Alzheimer- und die vaskuläre Demenz (Ott et al., 1999, Meyer et al.,

2005, Bateman et al., 2011, Kalaria et al., 2012, Wiesmann et al., 2013). Entsprechend ist Arteriosklerose ein Risikomarker (Hofman et al., 1997, Kalaria et al., 2012).

Eine Identifizierung von weiteren Einflussmöglichkeiten auf pathologischen Hirnvolumenverlust wäre sehr wichtig. Daher wurden in dieser Dissertation sowohl bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren (männliches Geschlecht, Alter, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Raucherstatus, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Lipoprotein(a), Übergewicht) als auch die IMD max. und Plaques in den Carotiden sowie andere klinische Parameter (weibliches Geschlecht, diastolischer Blutdruckwert, Alkoholkonsum, TSH, Einnahme von Cholesterinsenker/Schilddrüsenmedikation) diesbezüglich untersucht.

Ein sehr eindrückliches Ergebnis dieser Dissertation war, dass **Arteriosklerose** in den Carotiden ein hoch signifikanter Einflussfaktor für Hirnvolumenverlust ist. Arteriosklerose wurde in dieser Dissertation durch die duplexsonographische Darstellung von Plaques in den Carotiden und durch die Messung der IMD max. in der ACC untersucht. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Plaques und der IMD max. zu allen drei hirnvolumetrischen Parametern. Patienten mit Nachweis von Plaques hatten jährlich einen durchschnittlichen Gesamthirnvolumenverlust von 0,51 % (ohne Plaques von 0,31 %), jährlich einen durchschnittlichen Volumenverlust der grauen Substanz von 3,31 % (ohne Plaques von 2,22 %) und jährlich einen durchschnittlichen Volumenverlust der Hippocampi von 3,02 % (ohne Plaques von 1,32 %). Auch in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten korrelierten beide klinischen Parameter mit der Gesamthirnvolumenänderung signifikant. In dieser Subgruppe hatten Patienten mit Nachweis von Plaques jährlich einen durchschnittlichen Gesamthirnvolumenverlust von 0,49 % (ohne Plaques von 0,28 %). Nach Berücksichtigung des Alters der Patienten gab es keinen signifikanten Zusammenhang mehr zwischen der IMD max. oder dem Nachweis von Plaques und hirnvolumetrischen Parametern. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Arteriosklerose im Alter zunehmend ist und viele der Patienten somit im Alter eine breitere IMD und häufiger Plaques in der Carotiden haben.

In einer aktuellen Studie von Baradaran et al. aus dem USA aus dem Jahr 2020 wurde wohl erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen der IMD der ACI und einer Abnahme des Hippocampusvolumens gezeigt. Es haben 1376 Probanden, darunter 732 Frauen und 644 Männer, mit einem durchschnittlichen Alter von $67 \pm 8,7$ Jahren teilgenommen. Die Teil-

nehmer haben zu zwei Zeitpunkten eine Duplexsonographie der Carotiden und zum zweiten Zeitpunkt eine MRT-Untersuchung des Kopfes mit Messung des Hippocampusvolumens erhalten. Es wurde die Änderung der IMD vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt berechnet. Menschen mit einem Schlaganfall, einer Demenz oder anderen neurologischen Erkrankungen, die die Auswertung der MRT-Bilder beeinflussen konnten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Nach Adjustierung für das Alter und vaskuläre Risikofaktoren wurde in der Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Zunahme der IMD in der ACI und einem niedrigerem Hippocampusvolumen beschrieben, jedoch nicht bei Zunahme der IMD in der ACC (Baradaran et al., 2020). In dieser Dissertation wurde jedoch die IMD max. in der ACC einmalig bei der Baseline-Untersuchung bestimmt und das Hippocampusvolumen zu zwei Zeitpunkten. Somit konnte eine Änderung des Hippocampusvolumens beobachtet und diese durchschnittlich pro Jahr berechnet werden. In der Studie von Baradaran et al. konnte kein Zusammenhang zwischen der IMD in der ACC oder der ACI mit dem Gesamthirnvolumen nachgewiesen werden. Dies könnte daran liegen, dass in der Studie mit der Änderung der IMD vom ersten zum zweiten Untersuchungszeitpunkt gerechnet wurde. Wäre die IMD beim ersten Untersuchungszeitpunkt bereits deutlich erhöht und würde zur zweiten Untersuchung nur leicht zunehmen, wäre die Änderung möglicherweise nicht allzu groß. Möglicherweise hat eine kleine Änderung Auswirkung auf das Hippocampusvolumen, jedoch nicht auf das Gesamthirnvolumen (Baradaran et al., 2020). Wahrscheinlich ist für die Auswirkungen auf das Hirnvolumen eine erhöhte IMD wichtiger als die Änderung der IMD im Untersuchungszeitraum.

Die Querschnittsstudie von Tuo et al. aus dem Jahr 2018 aus China zeigte bei Patienten mit Plaques in den Carotiden ein signifikant niedrigeres Gesamthirnvolumen. An der Studie haben 76 Probanden mit einem Alter zwischen 40 und 75 Jahren teilgenommen. Wurde bei den Probanden in der Duplexsonographie der Carotiden in der ACC eine IMD $>1,5$ mm gemessen, galt dies als eine Plaque. Die IMD korrelierte negativ mit dem Gesamthirnvolumen (Tuo et al., 2018). Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Dissertation.

Die Querschnittsstudie von Muller et al. aus dem Jahr 2011 zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten IMD in der ACC und einem erniedrigten Gesamthirnvolumen sowie einem erniedrigten Volumen der kortikalen grauen Substanz zu einem Untersuchungszeitpunkt. Alle 1232 Probanden, davon 983 Männer und 249 Frauen, hatten eine symptomatische Arteriosklerose. 663 Probanden kamen nach durchschnittlich 3,9

Jahren zu einer Follow-up-Untersuchung bei der erneute MRT-Untersuchungen durchgeführt wurden. Die IMD, die bei der ersten Untersuchung gemessen wurde, zeigte keinen Zusammenhang zum Fortschreiten des Hirnvolumenverlustes. Nur schwere oder beidseitige Carotisstenosen zeigten einen solchen Zusammenhang (Muller et al., 2011). Es ist schwierig, dies mit Untersuchungen dieser Dissertation zu vergleichen, da in dieser Dissertation die Änderung der Hirnvolumina von der Baseline- zur Follow-up-Untersuchung ausgewertet wurde und nicht die einzelnen klinischen Parameter zu den Hirnvolumina zu beiden Untersuchungszeitpunkten. In der Studie von Muller et al. wurde ebenfalls für das Alter adjustiert und zusätzlich auch für Rauchen, Alkoholkonsum, BMI, Hypertonus, Diabetes und Hyperlipidämie (Muller et al., 2011).

Hirnorganische Vorerkrankungen können bekanntermaßen mit einer Hirnvolumenabnahme einhergehen. In dieser Dissertation wurden elf Patienten (6,3 %) als hirnorganisch krank bezeichnet. Die Erkrankungen waren recht unterschiedlich. Fünf Patienten hatten einen stattgehabten Hirninfarkt, ein Patient Morbus Parkinson, ein Patient Morbus Parkinson und einen stattgehabten Hirninfarkt, ein Patient ein atypisches Parkinson-Syndrom und einen stattgehabten Hirninfarkt, ein Patient eine Encephalitis disseminata, ein Patient ein frontotemporales Hirnvolumendefizit und ein Patient den Verdacht auf eine frontotemporale Demenz, differentialdiagnostisch eine beginnende Wernicke-Enzephalopathie. Die Patienten hatten im Vergleich zu den hirnorganisch gesunden Patienten mit -4,67 % eine signifikant erhöhte durchschnittliche PGMC (vs. -2,48 %). Nach Adjustierung für das Alter waren hirnorganische Vorerkrankungen mit einem p-Wert von 0,073 für die PGMC noch tendenziell signifikant. Dies könnte daran liegen, dass die Subgruppe der hirnorganisch kranken Patienten mit elf sehr klein war und dass hirnorganische Erkrankungen mit dem Alter zunehmen. Dass hirnorganische Vorerkrankungen in dieser Dissertation nur mit der PGMC und nicht mit der PBVC oder der PHippC signifikant korrelierten, könnte daran liegen, dass die hirnorganischen Vorerkrankungen der Patienten dieser Dissertation vor allem die graue Substanz beeinflussten. Der p-Wert für PHippC lag bei 0,060 und gibt damit einen Hinweis, dass Patienten mit hirnorganischen Vorerkrankungen im Vergleich zu hirnorganisch gesunden Patienten einen tendenziell höheren Volumenverlust der Hippocampi haben.

Die **cerebrale Mikroangiopathie** gilt als Risikofaktor für die Abnahme von kognitiven Fähigkeiten und das Entstehen von vaskulären Demenzen (Roman et al., 2002). 35 Patienten (20,1 %) dieser Dissertation hatten eine cerebrale Mikroangiopathie. Sie korrelierte mit einer

signifikanten Abnahme der grauen Substanz. Die durchschnittliche PGMC dieser Subgruppe lag bei -3,97 %, bei hirnorganisch gesunden Patienten bei -2,48 %. Auch nach Adjustierung für das Alter war die cerebrale Mikroangiopathie noch signifikant für die PGMC. Die cerebrale Mikroangiopathie scheint somit für eine Volumenabnahme der grauen Substanz ein wichtiger Risikomarker zu sein. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer aktuellen Querschnittsstudie aus dem Jahr 2020 mit 721 Teilnehmern von Chuang et al. aus Taiwan, in der eine cerebrale Mikroangiopathie negativ mit dem Volumen der grauen Substanz assoziiert war. Das Volumen der Hippocampi wurde in dieser Studie nicht gesondert untersucht (Chuang et al., 2020). In dieser Dissertation korrelierte eine cerebrale Mikroangiopathie auch mit einer signifikanten Abnahme des Hippocampusvolumens. Die Patienten hatten im Vergleich zu den hirnorganisch gesunden Patienten mit -3,75 % eine signifikant erhöhte durchschnittliche PHippC (vs. -1,96 %). Nach Adjustierung für das Alter war die cerebrale Mikroangiopathie für die PHippC noch tendenziell signifikant. Auch der p-Wert für die PBVC war mit 0,098 tendenziell signifikant und gibt damit einen Hinweis, dass cerebrale Mikroangiopathien auch das Gesamthirnvolumen beeinflussen. Dies ist passend, da Volumenabnahmen der grauen Substanz und der Hippocampi auch Volumenabnahmen des Gesamthirns bedeuten.

Das **Alter** ist ein bekannter Einflussfaktor für Hirnvolumenverlust. Je älter ein Mensch ist, umso mehr verliert er an Hirnvolumen (Opfer et al., 2018). Der signifikante Zusammenhang mit dem Alter konnte in dieser Dissertation ebenfalls dargestellt werden. Das Alter korrelierte hoch signifikant mit der Abnahme aller drei hirnvolumetrischen Parameter. Auch in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten zeigte sich ein solcher Zusammenhang. Das Alter hat als Einflussfaktor sehr wahrscheinlich eine sehr große Bedeutung. Daher wurden in dieser Dissertation die anderen Einflussfaktoren mit dem Alter adjustiert und separat ausgewertet. Dabei zeigte sich, dass der Einfluss der anderen Faktoren häufig abnahm. Dies ist erwartungsgemäß, da die anderen Einflussfaktoren mit dem Alter zunehmen. Je älter die Patienten sind, umso wahrscheinlicher haben sie einen arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und/oder eine Arteriosklerose. Nach Adjustierung für die anderen Einflussfaktoren blieb das Alter weiterhin signifikant.

Der **arterielle Hypertonus** ist ebenfalls ein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor (Sarıkaya et al., 2015). Es konnten signifikante Korrelationen zwischen dem systolischen Blutdruckwert und der Einnahme von Antihypertensiva mit allen drei hirnvolumetrischen

Parametern nachgewiesen werden. Patienten mit einem arteriellem Hypertonus hatten eine durchschnittliche Gesamthirnvolumenänderung pro Jahr von -0,56 % (vs. -0,38 % bei Patienten ohne arteriellem Hypertonus). Auch die durchschnittliche Volumenänderung der Hippocampi war mit -3,37 % bei Patienten mit arteriellem Hypertonus erhöht (vs. -2,08 % bei Patienten ohne diese Diagnose). Die Diagnose arterieller Hypertonus korrelierte mit der Volumenänderung der grauen Substanz nur tendenziell signifikant. Die Diagnose arterieller Hypertonus stellt nicht zwingend eine Behandlungsindikation dar. In milden Fällen kann ein arterieller Hypertonus auch durch Lebensstiländerung mit Gewichtsabnahme und Sport eingestellt werden. Es könnte sein, dass einige Patienten dieser Dissertation die Diagnose arterieller Hypertonus hatten, der aber noch nicht medikamentös behandlungspflichtig war, da die Blutdruckwerte nur mäßig erhöht waren. Eine Indikation zur antihypertensiven Therapie besteht bei Patienten mit höheren systolischen oder diastolischen Blutdruckwerten. In der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten korrelierten der systolische Blutdruckwert und die Diagnose arterieller Hypertonus mit der Gesamthirnvolumenänderung. Eine Therapie mit Antihypertensiva korrelierte damit nicht. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass hirnorganisch gesunde Patienten weniger häufig Antihypertensiva einnehmen.

Dies ist überwiegend in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus einer groß angelegten Querschnittsstudie mit 9722 Teilnehmern aus dem Jahr 2019 von Cox et al. (Cox et al., 2019). In dieser Studie wurden neben dem arterieller Hypertonus auch folgende weitere vaskuläre Risikofaktoren untersucht: Diabetes mellitus, BMI, Rauchen und ein anamnestisch hoher Cholesterinspiegel. Die Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Volumenabnahme des gesamten Hirns und speziell der grauen Substanz mit dem Risikofaktor arterieller Hypertonus. Volumenänderungen der Hippocampi wurden in der Studie nicht untersucht. Teilnehmer mit neurologischen Vorerkrankungen wie einem Morbus Parkinson oder anderen chronisch degenerativen Erkrankungen, Hirntumoren, Hirnblutungen oder einem Schlaganfall wurden von der Studie ausgeschlossen. In dieser Dissertation wurden Patienten mit hirnorganischen Vorerkrankungen nicht ausgeschlossen, wobei im untersuchten Kollektiv keine Patienten mit Hirntumoren (Ausnahme Meningeome und Hypophysenadenome) oder Hirnblutungen vorkamen. 6,3 % der Patienten hatten eine hirnorganische Vorerkrankung, 20,1 % eine cerebrale Mikroangiopathie. In der Studie von Cox et al. waren die Teilnehmer zwischen 44 und 79 Jahren alt, 52,5 % der Teilnehmer waren Frauen (Cox et al., 2019). In dieser Dissertation waren die Patienten zwischen 22 und

87 Jahren alt, der Frauenanteil betrug nur 22 %. Die Ergebnisse der Studie von Cox et al. sind in Übereinstimmung mit der longitudinalen Studie von Jennings et al. aus dem Jahr 2012, die ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einem Hypertonus und einem niedrigeren Volumen der grauen Substanz zeigte (Jennings et al., 2012). Übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Dissertation zeigte die longitudinale Studie von Wiseman et al. aus dem Jahr 2004 ebenfalls eine Korrelation zwischen einem Hypertonus und einem niedrigeren Gesamthirnvolumen und die longitudinale Studie von Firbank et al. aus dem Jahr 2007, dass erhöhte systolische Blutdruckwerte mit einem erhöhten Verlust der grauen Substanz assoziiert sind (Wiseman et al., 2004, Firbank et al., 2007). Somit ist anzunehmen, dass sowohl ein erhöhter systolischer Blutdruckwert als auch eine Therapie mit Antihypertensiva sowie die Diagnose arterieller Hypertonus Einflussfaktoren für einen Hirnvolumenverlust sind.

Die Einnahme von **Cholesterinsenkern** soll das Risiko für das Auftreten von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems verringern (Baigent et al., 2005). Häufig werden dafür Statine verschrieben. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von Patienten mit regelmäßiger Einnahme von Cholesterinsenkern zur Gesamthirnvolumenänderung und zur Änderung des Hippocampusvolumens im Vergleich zu Patienten ohne Einnahme von Cholesterinsenkern. Patienten, die Cholesterinsenker einnahmen, hatte eine durchschnittliche Gesamthirnvolumenänderung pro Jahr von -0,57 % (vs. -0,39 % bei Patienten ohne Einnahme von Cholesterinsenkern) und eine durchschnittliche Hippocampusvolumenänderung pro Jahr von -3,56 % (vs. -2,16 %). Nach vorliegender Kenntnis ist dies die erste Arbeit, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Cholesterinsenkern und einer Volumenabnahme des Gesamthirns und des Hippocampusvolumens zeigt. Samaras et al. haben einen solchen Zusammenhang in ihrer Studie aus dem Jahr 2019 in Australien untersucht, jedoch nicht zeigen können. Bei 526 Teilnehmern zwischen 70 und 90 Jahren wurden Volumenänderungen des Gesamthirns und der Hippocampi über zwei Jahre beobachtet. Einige Teilnehmer nahmen Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin ein. Es wurde nicht angegeben, wie viele Teilnehmer welches Statin und in welcher Dosis einnahmen (Samaras et al., 2019). In dieser Dissertation wurde nicht differenziert, welche Cholesterinsenker eingenommen wurden. Eine Vergleichbarkeit zu der Studie von Samaras et al. ist somit erschwert (Samaras et al., 2019). Wahrscheinlich ist die negative Assoziation von Cholesterinsenkern und Hirnvolumenänderungen darin begründet, dass Menschen mit kardiovaskulärem Risiko häufiger Cholesterinsenker einnehmen. Vermutlich sind die

kardiovaskulären Risikofaktoren ursächlich für eine Abnahme des Hirnvolumens. Eine andere Erklärung wäre, dass die Einnahme von Cholesterinsenker schlecht für das Gehirn ist und eine überdurchschnittliche Hirnvolumenabnahme bewirkt. Der Einfluss von Cholesterinsenker auf das Hirnvolumen sollte in weiteren Studien untersucht werden.

In dieser Dissertation konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den einzelnen laborchemischen Parametern Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin dargestellt werden. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte bereits durch die Einnahme der Cholesterinsenker korrigiert wurden und so lediglich die Medikamenteneinnahme Hinweise auf eine Fettstoffwechselstörung gibt. Das arithmetische Mittel des Gesamtcholesterins war in dieser Dissertation mit 211 mg/dl nur leicht über der Grenze von <200 mg/dl, das arithmetische Mittel des LDL-Cholesterins mit 126 mg/dl im Normbereich. In der Studie von Cox et al. aus dem Jahr 2019 konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Hypercholesterinämie und Volumenabnahmen des gesamten Hirns oder der grauen Substanz nachgewiesen werden. Die Patienten wurden in der Studie anamnestisch gefragt, ob ihr Cholesterin zu hoch sei. Es wurde kein Cholesterinwert im Blut bestimmt (Cox et al., 2019).

Nachdem das Alter berücksichtigt wurde, korrelierte der HDL-Cholesterinwert mit Änderungen des Gesamthirnvolumens sowohl im gesamten Patientenkollektiv, als auch in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten signifikant. Dies bedeutet, dass ein erhöhtes HDL-Cholesterin unabhängig vom Alter schlecht für das Gesamthirnvolumen sein könnte. Die Studie von Ward et al. aus dem Jahr 2010 zeigte eine Assoziation zwischen einem niedrigeren HDL-Cholesterin und einem geringeren Volumen der grauen Substanz. Dies könnte im Umkehrschluss bedeuten, dass ein erhöhtes HDL-Cholesterin mit einem erhöhten Volumen der grauen Substanz assoziiert sein könnte (Ward et al., 2010). Dies würde den protektiven Effekt des HDL-Cholesterins bestärken. In der Studie von Ward et al. wurde keine Assoziation zwischen dem HDL-Cholesterin und dem Volumen der weißen Substanz gezeigt. Wäre das Volumen der grauen und der weißen Substanz vermindert gewesen, hätte man auch auf ein geringeres Gesamthirnvolumen schließen können. Somit stimmen die Ergebnisse von Ward et al. nicht mit den Ergebnissen dieser Dissertation überein (Ward et al., 2010). Die aktuelle longitudinale Studie von Moazzami et al. aus dem Jahr 2020 mit 1872 Teilnehmern zeigte jedoch keine Assoziation zwischen dem HDL-Cholesterinwert und

dem Gesamthirnvolumen (Moazzami et al., 2020). Daher sollte der Einfluss des HDL-Cholesterins auf Gesamthirnvolumenänderungen in weiteren Studien untersucht werden.

Triglyceride korrelierten tendenziell signifikant mit der PBVC in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten. Nach Adjustierung für das Alter korrelierten Triglyceride sogar signifikant mit der PBVC in dieser Subgruppe. Dies bedeutet, dass Triglyceride ein vom Alter unabhängiger Einflussfaktor bzw. Marker für Gesamthirnvolumenänderungen bei hirnorganisch gesunden Patienten sind. Auch für das gesamte Patientenkollektiv wurde nach Adjustierung für das Alter ein tendenziell signifikanter Zusammenhang für die PBVC sichtbar. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Triglyceride auch bei Patienten mit einer hirnorganischen Vorerkrankung oder cerebralen Mikroangiopathien Gesamthirnvolumenabnahmen beeinflussen können. Dies ist in Übereinstimmung mit der aktuellen Studie von Moazzami et al., die eine Assoziation von erhöhten Triglyceriden und einem niedrigeren Gesamthirnvolumen zeigte (Moazzami et al., 2020).

Ein weiteres sehr eindrückliches Ergebnis dieser Dissertation war ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem **Lipoprotein(a)**, ebenfalls Teilnehmer im Fettstoffwechsel, und der Volumenänderung der grauen Substanz. Ein erhöhtes Lipoprotein(a) ist ebenfalls ein bekannter Risikofaktor der Arteriosklerose (Orso and Schmitz, 2017). Auch nachdem das Alter der Patienten berücksichtigt wurde, blieb der Zusammenhang signifikant. Das Lipoprotein(a) scheint als klinischer Parameter somit sehr wichtig zu sein. Nach vorliegender Kenntnis ist dies die erste Arbeit, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lipoprotein(a) und einer Volumenabnahme der grauen Substanz zeigt. Miralbell et al. haben einen solchen Zusammenhang in ihrer Studie aus dem Jahr 2012 untersucht, jedoch nicht zeigen können. 86 Probanden im Alter von 50-65 Jahren haben an ihrer Studie teilgenommen, darunter 35 Männer und 51 Frauen. Keiner der Probanden hatte eine Demenz, eine koronare Herzerkrankung, eine chronische neurologische Erkrankung oder einen Schlaganfall gehabt. Bei 75 Probanden wurde das Lipoprotein(a) im Serum bestimmt. Der Median lag bei 4,8 mg/dl, der Interquartilabstand bei 2,5-14,5 mg/dl (Miralbell et al., 2012). In dieser Dissertation wurde bei 160 Patienten das Lipoprotein(a) im Serum bestimmt. Der Mittelwert lag bei 21 mg/dl, die Standardabweichung bei $\pm 25,2$ mg/dl. Somit ist davon auszugehen, dass die Patienten dieser Dissertation höhere Lipoprotein(a)-Werte hatten. Außerdem wurden in dieser Dissertation hirnorganisch kranke Patienten nicht ausgeschlossen. Dadurch könnte zu erklären sein, warum in dieser Dissertation ein signifikanter

Zusammenhang zwischen dem Lipoprotein(a) und einer Volumenabnahme der grauen Substanz gezeigt wurde und in der Studie von Miralbell et al. nicht (Miralbell et al., 2012). Die Rolle des Lipoproteins(a) ist noch nicht abschließend geklärt und sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Auch ein **Diabetes mellitus** gilt als ein kardiovaskulärer Risikofaktor. In dieser Dissertation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einer Gesamthirnvolumenabnahme. Auch zwischen dem Nüchternblutzucker und einer Gesamthirnvolumenabnahme zeigte sich eine signifikante Korrelation. Patienten mit Diabetes mellitus hatten eine durchschnittliche Gesamthirnvolumenänderung pro Jahr von -0,59 % (vs. -0,41 % bei Patienten ohne Diabetes mellitus). Auch in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten war diese Korrelation signifikant (jährliche durchschnittliche Gesamthirnvolumenänderung von -0,64 % mit und -0,36 % ohne Diabetes mellitus). Es konnte in dieser Dissertation kein signifikanter Zusammenhang zu Volumenänderungen der grauen Substanz oder den Hippocampi gezeigt werden. Die Studie von Cox et al. zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und Gesamthirnvolumenabnahmen, jedoch auch zu Volumenabnahmen der grauen Substanz (Cox et al., 2019). In zwei Querschnittsstudien konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einem niedrigeren Volumen der grauen Substanz gezeigt werden, wie in der Studie von Last et al. aus dem Jahr 2007 (Last et al., 2007). In der Studie von Chen et al. aus dem Jahr 2012 wurde bei Patienten mit einem Diabetes mellitus eine regionale Atrophie, v. a. temporal, gezeigt (Chen et al., 2012). In zwei Querschnittsstudien wurde der Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einer Volumenabnahme der Hippocampi untersucht. In der Studie von Musen et al. aus dem Jahr 2012 wurde ein solcher Zusammenhang nicht gezeigt (Musen et al., 2012). In der Studie von Gold et al. aus dem Jahr 2007 konnte ein solcher Zusammenhang dargestellt werden. Zusätzlich wurde eine reziproke Assoziation zwischen dem Hippocampusvolumen und dem HbA1c-Wert gezeigt. Somit galt in der Studie der HbA1c-Wert als ein signifikanter Prädiktor für das Hippocampusvolumen (Gold et al., 2007). In dieser Dissertation wurde in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten eine signifikante Korrelation zwischen dem HbA1c-Wert und einer Gesamthirnvolumenabnahme gezeigt. Dies ist in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der longitudinalen Studie von Enzinger et al. aus dem Jahr 2005, die bei einem höheren HbA1c-Wert ein niedrigeres Gesamthirnvolumen zeigte (Enzinger et al., 2005).

In dieser Dissertation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und Volumenänderungen der grauen Substanz dargestellt werden. Dies könnte daran liegen, dass in den Studien von Last et al. und Chen et al. annähernd 50 % der Teilnehmer einen Diabetes mellitus hatten und in dieser Dissertation nur 13,3 % der Patienten (Last et al., 2007, Chen et al., 2012). In der Studie von Cox et al. waren es zwar nur 5,9 %, dafür hatte die Studie mit 9722 Teilnehmern einen sehr großen Umfang und es konnten möglicherweise Zusammenhänge genauer evaluiert werden (Cox et al., 2019). Es ist somit anzunehmen, dass ein Diabetes mellitus sowohl mit einer Volumenabnahme des gesamten Hirns, als auch mit einer Volumenabnahme der grauen Substanz assoziiert ist. In dieser Dissertation konnte auch kein Zusammenhang zu einer Volumenabnahme der Hippocampi dargestellt werden. Bislang gab es diesbezüglich unterschiedliche Studienergebnisse (Musen et al., Gold et al.) und in der Studie von Cox et al. wurde dies nicht untersucht (Cox et al., 2019, Musen et al., 2012, Gold et al., 2007). Es sollte zukünftig weitere Studien geben, die sich mit dieser Thematik beschäftigen, um dies genauer zu evaluieren.

Adipositas ist ein weiterer bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor. In dieser Dissertation wurde Übergewicht durch den BMI definiert. Der BMI korrelierte signifikant mit einer Gesamthirnvolumenabnahme in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten. Für das gesamte Patientenkollektiv lag der p-Wert für die PBVC bei 0,066. Dies ist ein Hinweis, dass Patienten mit einem erhöhten BMI eine tendenziell höhere Abnahme des Gesamthirnvolumens haben. Nach Berücksichtigung des Alters korrelierte der BMI sowohl für das gesamte Patientenkollektiv als auch für die Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten mit der PBVC. Somit ist der BMI unabhängig vom Alter ein weiterer unabhängiger Prädiktor für die PBVC. Dies ist in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus den Querschnittsstudien von Cox et al., Ward et al. aus dem Jahr 2005, Debette et al. aus dem Jahr 2010 und Gunstad et al. aus dem Jahr 2008, in denen auch ein Zusammenhang zwischen einer Gesamthirnvolumenabnahme und dem BMI gezeigt wurde (Cox et al., 2019, Ward et al., 2005, Debette et al., 2010, Gunstad et al., 2008). Cox et al. zeigten zusätzlich auch einen Zusammenhang zu einer Volumenabnahme der grauen Substanz (Cox et al., 2019). Gunstad et al. zeigten einen Zusammenhang zwischen einem BMI $>30 \text{ kg/m}^2$ und einer Volumenabnahme der grauen Substanz. Von 201 Teilnehmern hatten 21 einen BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, der durchschnittliche BMI der 21 Teilnehmer lag bei $34,79 \pm 5,48 \text{ kg/m}^2$ (Gunstad et al., 2008). In dieser Dissertation lag das arithmetische Mittel des BMIs bei $26,2 \text{ kg/m}^2$, die Standardabweichung bei $\pm 3,7 \text{ kg/m}^2$. Möglicherweise konnte in der Studie von Gunstad et al. ein

Zusammenhang zur grauen Substanz gezeigt werden, da die Teilnehmer deutlich übergewichtiger waren als die Patienten dieser Dissertation (Gunstad et al., 2008). In der Studie von Cox et al. lag der Median des BMI-Wertes zwar nur bei 26,08 kg/m², dafür lagen in der Studie bezüglich des BMIs Daten von 9693 Teilnehmern vor. Somit war die Studie sehr umfangreich und es konnten möglicherweise auch bezüglich des BMIs Zusammenhänge genauer evaluiert werden (Cox et al., 2019). Es ist somit anzunehmen, dass der BMI sowohl mit Volumenänderungen des gesamten Hirns, als auch mit Volumenänderungen der grauen Substanz assoziiert ist.

Nikotinabusus ist ein weiterer bekannter kardiovaskulärer Risikofaktor. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Rauchen und einem verminderten Volumen der grauen Substanz im Frontal-, Occipital- und Temporallappen im Vergleich zu Nichtrauchern zeigte die longitudinale Studie von Gallinat et al. aus dem Jahr 2006 (Gallinat et al., 2006). Durazzo et al. zeigten in ihrer longitudinalen Studie aus dem Jahr 2012, dass Raucher mehr Hirnatrophie in Regionen haben, die morphologische Abnormalitäten der frühen Stadien der Alzheimer-Demenz zeigen (Durazzo et al., 2012). Die longitudinale Studie von Duriez aus dem Jahr 2014 zeigte, dass Raucher ein vermindertes Hippocampusvolumen haben (Duriez et al., 2014). Und in der Studie von Cox et al. wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und einer Volumenabnahme des Gesamthirns sowie der grauen Substanz gezeigt (Cox et al., 2019). Diese Dissertation zeigte unabhängig vom Alter einen tendenziell signifikanten Zusammenhang zwischen Ex-Rauchern und der PGMC. Ein signifikanter Zusammenhang für Ex-Raucher zu der PGMC wurde lediglich in einer multivariablen linearen Regressionsanalyse mit Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, IMD max., Rauchen und Diabetes mellitus gezeigt. Somit sind dies Hinweise, dass ehemalige Raucher ein eher niedrigeres Volumen der grauen Substanz haben. Aktuelle Raucher korrelierten jedoch in keiner Regressionsanalyse signifikant. Wenn Ex-Raucher ein erhöhtes Risiko für einen erhöhten Verlust der grauen Substanz haben, müsste dies auch für aktuelle Raucher gelten. Ein weiterer Zusammenhang mit Rauchen konnte in dieser Dissertation nicht nachgewiesen werden. Es ist davon auszugehen, dass Nikotinabusus das Volumen der grauen Substanz negativ beeinflusst. Dass die Ergebnisse dieser Dissertation diese Annahme nicht bestätigen konnten, liegt vermutlich daran, dass keine Mengenangaben in pack years erfasst wurden, und dass deswegen die Daten bezüglich des Rauchens nicht genau genug waren. Außerdem war die Gruppe der aktuellen Raucher mit 32 Patienten nicht

sonderlich groß. In der Studie von Cox et al. wurde die Menge des Nikotinabusus in pack years angegeben und konnte somit genauer untersucht werden (Cox et al., 2019).

Ein hoher **Alkoholkonsum** ist ein bekannter Risikofaktor für einen Hirnvolumenverlust (Enzinger et al., 2005). Dennoch konnte in dieser Dissertation kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Hirnvolumenverlust nachgewiesen werden. Gelegentlicher Alkoholkonsum korrelierte tendenziell signifikant mit der PGMC. Dies gibt einen Hinweis, dass Alkoholkonsum sich negativ auf das Volumen der grauen Substanz auswirken kann. Die Menge des regelmäßig oder gelegentlich getrunkenen Alkohols wurde in dieser Dissertation nicht erfasst. Außerdem wurde nicht differenziert, ob Patienten 3x/Woche ein Glas Wein oder täglich hochprozentige Spirituosen zu sich nahmen. Dadurch könnte erklärt werden, warum in dieser Dissertation kein signifikanter Zusammenhang mit Alkohol nachweisbar war.

In den multivariablen linearen Regressionsanalysen für die **PBVC** wird der Einfluss des Alters deutlich. In der Analyse mit allen signifikanten Parametern zusammen ohne Adjustierung für das Alter war kein Parameter mehr signifikant. Nach Adjustierung für das Alter war das Alter als einziger Parameter signifikant und blieb sogar hoch signifikant. Unabhängig vom Alter hat kein weiterer Parameter einen unabhängigen Effekt auf das Gesamthirnvolumen, da kein anderer p-Wert unter 0,05 liegt. Dies zeigt, dass das Alter der entscheidende Faktor ist. Auch nach Adjustierung für IMD max. und Plaques sowie nach Adjustierung für IMD max., arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus ist das Alter als einziger Parameter signifikant und bleibt sogar hoch signifikant. Der gleiche Effekt lässt sich in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten beobachten.

Auch für die **PHippC** wurde in den multivariablen linearen Regressionsanalysen der Einfluss des Alters deutlich. In der Analyse mit allen signifikanten Parametern zusammen ohne Adjustierung für das Alter war die cerebrale Mikroangiopathie mit einem p-Wert von 0,042 als einziger Parameter signifikant. Nach Adjustierung für das Alter war, wie bei der PBVC, lediglich das Alter für die PHippC signifikant und blieb sogar hoch signifikant. Auch nach Adjustierung für IMD max. und Plaques sowie nach Adjustierung für IMD max., arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus blieb das Alter hoch signifikant.

Für die **PGMC** scheint das Alter eine eher etwas untergeordnetere Rolle zu spielen. Das Alter alleine erklärt 7,2 % der PGMC. Das ist mehr als irgendeine andere Variable, die die

PGMC erklärt. Verglichen mit den 22,4 %, die das Alter bei der PBVC erklärt, oder den 19,4 %, die das Alter bei der PHippC erklärt, sind 7,2 % jedoch eher wenig. In den multivariablen linearen Regressionsanalysen aller signifikanter Parameter ohne Alter für die PGMC sind cerebrale Mikroangiopathie, hirnorganische Vorerkrankungen und das Lipoprotein(a) signifikant. Alle signifikanten Parameter haben gemeinsam ein R-Quadrat von 13,0 %. Nach Hinzunahme des Alters steigt dies nur auf 14,3 % an. Das Alter ist in dieser Sensitivitätsanalyse selber nur tendenziell signifikant, während hirnorganische Vorerkrankungen und das Lipoprotein(a) signifikant bleiben. Werden alle signifikanten Parameter betrachtet, scheinen hirnorganische Vorerkrankungen und das Lipoprotein(a) eine große Bedeutung zu haben. Weitere Analysen mit dem Lipoprotein(a) zeigten, dass auch nach Adjustierung für Alter und Geschlecht das Lipoprotein(a) für die PGMC weiterhin signifikant war. Für die PBVC und die PHippC war in diesen Analysen nur das Alter signifikant. Während in diesen Analysen das R-Quadrat für die PBVC 27,9 % und für die PHippC 20,4 % war, lag das R-Quadrat für die PGMC nur bei 10,0 %. Dies ist durch den großen Einfluss des Alters für die PBVC und die PHippC zu erklären. In den Analysen mit dem Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, IMD max., Rauchen, Diabetes mellitus und Alter war für die PGMC neben den Ex-Rauchern auch das Alter signifikant. Für die PBVC und die PHippC war in diesen Analysen jeweils nur das Alter signifikant. Auch in dieser Analyse war das R-Quadrat mit 27,8 % für die PBVC und mit 19,6 % für die PHippC im Vergleich zu 9,0 % für die PGMC recht hoch. Auch hier wird dies höchstwahrscheinlich durch den großen Einfluss des Alters für die PBVC und die PHippC zu erklären sein.

Zusammenfassung wesentlicher Ergebnisse

Für eine Volumenabnahme der grauen Substanz scheint das Lipoprotein(a) eine große Rolle zu spielen. Nach vorliegender Kenntnis ist dies die erste Arbeit, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Lipoprotein(a) und einer Volumenabnahme der grauen Substanz zeigt.

Arteriosklerose in den Carotiden ist ein bekannter Einflussfaktor für Hirnvolumenverlust. Nach vorliegender Kenntnis wurde ein Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und dem Volumen der Hippocampi erstmals in der aktuellen Studie von Baradaran et al. aus dem Jahr 2020 gezeigt (Baradaran et al., 2020). In dieser Dissertation konnte der Zusammenhang zwischen der IMD max. und einer Abnahme des Hippocampusvolumen bestätigt und die Volumenabnahme in einem zeitlichen Verlauf untersucht werden.

Eine Einnahme von Cholesterinsenkern scheint ein Marker für Gesamthirnvolumenabnahmen und Abnahmen des Hippocampusvolumens zu sein. Nach vorliegender Kenntnis ist dies die erste Arbeit, die einen solchen Zusammenhang zeigt.

Hirnorganische Vorerkrankungen korrelierten in dieser Dissertation signifikant mit einer Volumenabnahme der grauen Substanz.

Die cerebrale Mikroangiopathie scheint für Volumenabnahmen der grauen Substanz ein wichtiger Risikomarker zu sein. Sie korrelierte auch mit einer Abnahme des Hippocampusvolumen signifikant.

Dass das Alter ein bekannter Einflussfaktor für Hirnvolumenverlust ist, konnte auch in dieser Dissertation bestätigt werden. Das Alter korrelierte hoch signifikant mit einer Volumenabnahme des Gesamthirns, der grauen Substanz und der Hippocampi.

Es ist anzunehmen, dass sowohl ein erhöhter systolischer Blutdruckwert als auch eine Therapie mit Antihypertensiva sowie die Diagnose arterieller Hypertonus Einflussfaktoren bzw. Marker für Hirnvolumenverlust sind.

Triglyceride können ein vom Alter unabhängiger Einflussfaktor bzw. Marker für Gesamthirnvolumenabnahmen bei hirnorganisch gesunden Patienten sein.

Es zeigte sich in dieser Dissertation ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und einer Gesamthirnvolumenabnahme.

Der HbA1c-Wert korrelierte in der Subgruppe der hirnorganisch gesunden Patienten signifikant mit einer Gesamthirnvolumenabnahme.

Der BMI ist unabhängig vom Alter ein Einflussfaktor für eine Gesamthirnvolumenabnahme.

Limitationen

Als Limitation ist hier die nicht repräsentative Studienpopulation zu erwähnen. Die Patienten, die sich für Vorsorgeuntersuchungen im CMP entschieden haben, sind eher einkommensstark und bereit, Vorsorgeuntersuchungen privat zu bezahlen.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, daher konnten nicht erhobene klinische Parameter oder Laborwerte nicht reevaluiert werden. In einer prospektiven Studie könnte die Anamneseerhebung bezüglich des Rauchens und Alkoholkonsums genauer gestaltet werden. Die Menge der gerauchten Zigaretten könnte in pack years erfasst werden. Außerdem könnte der Alkoholgehalt in Volumenprozent sowie die Alkoholmenge erfasst werden.

Die Altersspanne der Patienten war mit 22,8 bis 87,1 Jahren sehr groß.

Des Weiteren sind die unterschiedlich langen Beobachtungsintervalle zu erwähnen.

Ebenfalls ist als Limitation zu erwähnen, dass es in dieser Dissertation nur elf hirnorganisch kranke Patienten gab und dass dies eine relativ kleine Gruppe ist.

Als grundsätzliche Limitation ist das Problem des multiplen Testens zu erwähnen. Für diese Dissertation wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. Somit sind pro 100 Analysen fünf Variablen falsch signifikant zu erwarten. Da in dieser Dissertation mehr als 100 Einzelmodelle gerechnet wurden, trifft dies hier zu. Daher sind die Ergebnisse als explorativ Hypothese generierend zu betrachten.

Ausblick

Mit hoher Wahrscheinlichkeit kommt der Duplexsonographie der Carotiden im Sinne der Präventionsdiagnostik eine Bedeutung zu. Als nichtinvasive Vorsorgemethode ist sie für Patienten schmerzlos und risikoarm. Durch sie könnten arteriosklerotische Veränderungen frühzeitig erfasst und damit möglichen Durchblutungsstörungen des Gehirns vorgebeugt werden.

Das Alter ist ein wichtiger Einflussfaktor für Hirnvolumenverlust, jedoch ist es nicht beeinflussbar. Daher gelten diejenigen Faktoren als besonders wichtig, die unabhängig vom Alter das Hirnvolumen beeinflussen, wie ein erhöhter Lipoprotein(a)-Wert. Durch Laboruntersuchungen ist es möglich, diesen rechtzeitig zu bestimmen und kompensatorisch das LDL-Cholesterin zu senken oder in Zukunft das Lipoprotein(a) selbst zu korrigieren.

Erhöhte Blutdruck- und Blutzuckerwerte sollten konsequent therapiert werden. Somit könnte das Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle gesenkt werden. Darüber hinaus würde dies vermutlich auch zum Erhalt des Hirnvolumens und damit einer besseren geistigen Leistungsfähigkeit beitragen.

Der Einfluss von Cholesterinsenkern auf das Hirnvolumen sollte in weiteren Studien untersucht werden.

Durch rechtzeitiges Erkennen und Behandeln kardiovaskulärer Risikofaktoren wäre somit eine Prävention cerebraler Mikroangiopathien und Demenzen denkbar.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

Einleitung Verminderte kognitive Fähigkeiten sind Bestandteil eines gesunden, physiologischen Alterungsprozesses. Jedoch gibt es auch hirnorganische Erkrankungen, die mit einer Abnahme von Hirnvolumen einhergehen und zu einem Verlust von kognitiven Fähigkeiten führen. In diesen Fällen kann eine Demenz zugrunde liegen. Risikofaktoren für die Alzheimer- und die vaskuläre Demenz sind unter anderem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämie und zunehmendes Alter. Arteriosklerose in den Carotiden gilt als Einflussfaktor für einen Verlust von kognitiven Fähigkeiten. Eine Identifizierung von weiteren Einflussmöglichkeiten auf einen pathologischen Hirnvolumenverlust wäre sinnvoll.

Methodik Retrospektiv wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren und weitere klinische Parameter von 174 Patienten ausgewertet, die zwei umfangreiche Vorsorgeuntersuchungen mit Duplexsonographien der Carotiden sowie MRT-Untersuchungen des Kopfes erhalten haben. Der Volumenverlust für Gesamthirn, graue Substanz und Hippocampi von der ersten zur zweiten Untersuchung wurde prozentual pro Jahr bestimmt. Die Quantifizierung der Assoziationen der Hirnvolumina mit den klinischen Parametern erfolgte durch lineare Regressionsanalysen.

Ergebnisse Für eine Volumenabnahme der grauen Substanz scheint das Lipoprotein(a) eine große Rolle zu spielen. Arteriosklerose in den Carotiden ist ein wichtiger Einflussfaktor für einen Volumenverlust des Gesamthirns, der grauen Substanz und der Hippocampi. Der Zusammenhang zwischen der IMD max. und einer Abnahme des Hippocampusvolumens in einem zeitlichen Verlauf wurde nach vorliegender Kenntnis in dieser Arbeit erstmals untersucht. Auch hirnorganische Vorerkrankungen und eine cerebrale Mikroangiopathie scheinen vor allem für Volumenabnahmen der grauen Substanz von Bedeutung zu sein.

Schlussfolgerungen Mit hoher Wahrscheinlichkeit kommt der Duplexsonographie der Carotiden im Sinne der Präventionsdiagnostik eine Bedeutung bezüglich einer Hirnvolumenabnahme und eines Verlusts kognitiver Fähigkeiten zu. Die Identifikation ursächlicher Einflussfaktoren ermöglicht deren rechtzeitige Behandlung, damit die Prävention von Hirnvolumenabnahmen und damit den besseren Erhalt kognitiver Fähigkeiten.

6.2 Summary

Introduction Reduced cognitive abilities are part of a healthy, physiological ageing process. But there are medical conditions that lead to atrophy of the brain and hence to a reduction of cognitive abilities, which can be caused by dementia. Risk factors for Alzheimer's disease and for vascular dementia are amongst others cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes mellitus, nicotine abuse, obesity, hypercholesterolaemia and increasing age. Arteriosclerosis in the carotid arteries is a marker for the loss of cognitive abilities. An identification of other markers for a pathological loss of brain volume would be helpful.

Methods Cardiovascular risk factors and other clinical parameters of 174 patients were retrospectively evaluated. The patients underwent two extensive preventive medical check ups including duplex sonography of the carotid arteries and magnetic resonance imaging of the brain. The loss of total brain volume, grey matter volume and hippocampal volume from the first to the second medical check up was determined and expressed as percentage per year. The quantification of the associations of the brain volumes with the clinical parameters was done by linear regression analysis.

Results Lipoprotein(a) appears to play a major role for the loss of grey matter volume. Arteriosclerosis in the carotid arteries is an important marker for the loss of total brain volume, grey matter volume and hippocampal volume. To existing knowledge the connection between the highest intima media thickness and loss of hippocampal volume over time was described for the first time. Medical conditions affecting the brain and cerebral microangiopathy seem to be significant for the loss of grey matter volume.

Conclusions With high probability duplex sonography of the carotid arteries seems to be significant for preventive diagnostics in terms of brain volume loss and loss of cognitive abilities. The identification of causative markers enables timely treatment and thereby prevention of brain volume loss and hence a better outcome of cognitive abilities.

7 Abkürzungsverzeichnis

ABV	Atlas-basierte-Volumetrie
ACC	A. carotis communis
ACE	A. carotis externa
ACI	A. carotis interna
BMI	Body-Mass-Index
CMP	Conradia Medical Prevention
DD	Differentialdiagnose
HDL	High-density Lipoprotein
IMD max.	Maximale Intima-Media-Dicke
IMD	Intima-Media-Dicke
LDL	Low-density Lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
PBVC	percentage brain volume change
PGMC	percentage grey matter change
PHippC	percentage hippocampus change
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	Weltgesundheitsorganisation

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Normwerte ausgewerteter Laborparameter	10
Tabelle 2: Charakteristika der Patienten.....	15
Tabelle 3: Anamnese, hirnorganische Vorerkrankungen	16
Tabelle 4: Raucherstatus.....	17
Tabelle 5: Alkoholkonsum	17
Tabelle 6: Befunde klinischer Parameter	18
Tabelle 7: Hirnvolumina.....	19
Tabelle 8: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=174	21
Tabelle 9: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), n=174	23
Tabelle 10: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=174	25
Tabelle 11: Assoziationen von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=128	28
Tabelle 12: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=174.....	32
Tabelle 13: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=174.....	34
Tabelle 14: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=174.....	36
Tabelle 15: Assoziation von klinischen Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=128	39
Tabelle 16: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=161	41
Tabelle 17: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=161.....	42
Tabelle 18: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=115	43
Tabelle 19: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=115	43
Tabelle 20: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), n=158	44
Tabelle 21: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=158	45
Tabelle 22: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=163	46

Tabelle 23: Assoziationen von allen signifikanten Parametern mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=163...	47
Tabelle 24: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=168	48
Tabelle 25: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), n=168	48
Tabelle 26: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=168	48
Tabelle 27: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=122	49
Tabelle 28: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=168.....	49
Tabelle 29: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=168	50
Tabelle 30: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=168... 50	50
Tabelle 31: Assoziationen von Intima-Media-Dicke und Plaques mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=122	50
Tabelle 32: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), n=165	51
Tabelle 33: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), n=165	51
Tabelle 34: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), n=165	52
Tabelle 35: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=120	52
Tabelle 36: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=165	53
Tabelle 37: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC), altersadjustiert, n=165	53
Tabelle 38: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=165	54
Tabelle 39: Assoziationen von Intima-Media-Dicke, arteriellem Hypertonus und Diabetes mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, hirnorganisch gesundes Patientenkollektiv, n=120	54
Tabelle 40: Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=160.....	55

Tabelle 41: Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC) altersadjustiert, n=160	55
Tabelle 42: Assoziationen von Lipoprotein(a) und Geschlecht mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=160... 55	
Tabelle 43: Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit jährlichen Gesamthirnvolumenänderungen in Prozent (PBVC), altersadjustiert, n=138	56
Tabelle 44: Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der grauen Substanz in Prozent (PGMC) altersadjustiert, n=138.....	57
Tabelle 45: Assoziationen von Lipoprotein(a), arteriellem Hypertonus, Intima-Media-Dicke, Rauchen und Diabetes mellitus mit jährlichen Hirnvolumenänderungen der Hippocampi in Prozent (PHippC), altersadjustiert, n=138.....	57
Tabelle 46: Datenerhebung: Anamnese.....	87
Tabelle 47: Datenerhebung: Körperliche Untersuchung, Duplexsonographien der Carotiden	91
Tabelle 48: Datenerhebung: Laboruntersuchungen.....	95
Tabelle 49: Datenerhebung: Hirnvolumetrische Parameter, hirnorganische Vorerkrankungen	99

9 Literaturverzeichnis

- ASHBURNER, J. & FRISTON, K. J. 2005. Unified segmentation. *Neuroimage*, 26, 839-51.
- ASHBURNER, J. & RIDGWAY, G. R. 2012. Symmetric diffeomorphic modeling of longitudinal structural MRI. *Front Neurosci*, 6, 197.
- BAIGENT, C., KEECH, A., KEARNEY, P. M., BLACKWELL, L., BUCK, G., POLLICINO, C., KIRBY, A., SOURJINA, T., PETO, R., COLLINS, R., SIMES, R. & CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS, C. 2005. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366, 1267-78.
- BARADARAN, H., DEMISSIE, S., HIMALI, J. J., BEISER, A., GUPTA, A., POLAK, J. F., DECARLI, C., SESHADRI, S. & ROMERO, J. R. 2020. The progression of carotid atherosclerosis and imaging markers of dementia. *Alzheimers Dement (N Y)*, 6, e12015.
- BATEMAN, R. J., AISEN, P. S., DE STROOPER, B., FOX, N. C., LEMERE, C. A., RINGMAN, J. M., SALLOWAY, S., SPERLING, R. A., WINDISCH, M. & XIONG, C. 2011. Autosomal-dominant Alzheimer's disease: a review and proposal for the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 3, 1.
- BLUM, S., LUCHSINGER, J. A., MANLY, J. J., SCHUPF, N., STERN, Y., BROWN, T. R., DECARLI, C., SMALL, S. A., MAYEUX, R. & BRICKMAN, A. M. 2012. Memory after silent stroke: hippocampus and infarcts both matter. *Neurology*, 78, 38-46.
- CHEN, Z., LI, L., SUN, J. & MA, L. 2012. Mapping the brain in type II diabetes: Voxel-based morphometry using DARTEL. *Eur J Radiol*, 81, 1870-6.
- CHUANG, S. Y., WANG, P. N., CHEN, L. K., CHOU, K. H., CHUNG, C. P., CHEN, C. H., MITCHELL, G. F., PAN, W. H. & CHENG, H. M. 2020. Associations of Blood Pressure and Carotid Flow Velocity with Brain Volume and Cerebral Small Vessel Disease in a Community-Based Population. *Transl Stroke Res*.
- COURCHESNE, E., CHISUM, H. J., TOWNSEND, J., COWLES, A., COVINGTON, J., EGAAS, B., HARWOOD, M., HINDS, S. & PRESS, G. A. 2000. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216, 672-82.
- COX, S. R., LYALL, D. M., RITCHIE, S. J., BASTIN, M. E., HARRIS, M. A., BUCHANAN, C. R., FAWNS-RITCHIE, C., BARBU, M. C., DE NOOIJ, L., REUS, L. M., ALLOZA, C., SHEN, X., NEILSON, E., ALDERSON, H. L., HUNTER, S., LIEWALD, D. C., WHALLEY, H. C., MCINTOSH, A. M., LAWRIE, S. M., PELL, J. P., TUCKER-DROB, E. M., WARDLAW, J. M., GALE, C. R. & DEARY, I. J. 2019. Associations between vascular risk factors and brain MRI indices in UK Biobank. *Eur Heart J*, 40, 2290-2300.
- DEBETTE, S., BEISER, A., HOFFMANN, U., DECARLI, C., O'DONNELL, C. J., MASSARO, J. M., AU, R., HIMALI, J. J., WOLF, P. A., FOX, C. S. & SESHADRI, S. 2010. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Ann Neurol*, 68, 136-44.
- DURAZZO, T. C., INSEL, P. S., WEINER, M. W. & ALZHEIMER DISEASE NEUROIMAGING, I. 2012. Greater regional brain atrophy rate in healthy elderly subjects with a history of cigarette smoking. *Alzheimers Dement*, 8, 513-9.

- DURIEZ, Q., CRIVELLO, F. & MAZOYER, B. 2014. Sex-related and tissue-specific effects of tobacco smoking on brain atrophy: assessment in a large longitudinal cohort of healthy elderly. *Front Aging Neurosci*, 6, 299.
- ENGIN, A. 2017. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 960, 1-17.
- ENZINGER, C., FAZEKAS, F., MATTHEWS, P. M., ROPELE, S., SCHMIDT, H., SMITH, S. & SCHMIDT, R. 2005. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology*, 64, 1704-11.
- FAZEKAS, F., KLEINERT, R., OFFENBACHER, H., SCHMIDT, R., KLEINERT, G., PAYER, F., RADNER, H. & LECHNER, H. 1993. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 43, 1683-9.
- FIRBANK, M. J., WISEMAN, R. M., BURTON, E. J., SAXBY, B. K., O'BRIEN, J. T. & FORD, G. A. 2007. Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. Brain atrophy, WMH change and blood pressure. *J Neurol*, 254, 713-21.
- FJELL, A. M. & WALHOVD, K. B. 2010. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci*, 21, 187-221.
- GALLINAT, J., MEISENZAHN, E., JACOBSEN, L. K., KALUS, P., BIERBRAUER, J., KIENAST, T., WITTHAUS, H., LEOPOLD, K., SEIFERT, F., SCHUBERT, F. & STAEDTGEN, M. 2006. Smoking and structural brain deficits: a volumetric MR investigation. *Eur J Neurosci*, 24, 1744-50.
- GOLD, S. M., DZIOBEK, I., SWEAT, V., TIRSI, A., ROGERS, K., BRUEHL, H., TSUI, W., RICHARDSON, S., JAVIER, E. & CONVIT, A. 2007. Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50, 711-9.
- GUNSTAD, J., PAUL, R. H., COHEN, R. A., TATE, D. F., SPITZNAGEL, M. B., GRIEVE, S. & GORDON, E. 2008. Relationship between body mass index and brain volume in healthy adults. *Int J Neurosci*, 118, 1582-93.
- HERDER, M., JOHNSEN, S. H., ARNTZEN, K. A. & MATHIESEN, E. B. 2012. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study. *Stroke*, 43, 1818-23.
- HOFMAN, A., OTT, A., BRETHER, M. M., BOTS, M. L., SLOOTER, A. J., VAN HARKAMP, F., VAN DUIJN, C. N., VAN BROECKHOVEN, C. & GROBBEE, D. E. 1997. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, 349, 151-4.
- JACK, C. R., JR., PETERSEN, R. C., XU, Y., O'BRIEN, P. C., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., BOEVE, B. F., TANGALOS, E. G. & KOKMEN, E. 2000. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 55, 484-89.
- JENNINGS, J. R., MENDELSON, D. N., MULDOON, M. F., RYAN, C. M., GIANAROS, P. J., RAZ, N. & AIZENSTEIN, H. 2012. Regional grey matter shrinks in hypertensive individuals despite successful lowering of blood pressure. *J Hum Hypertens*, 26, 295-305.
- KALARIA, R. N., AKINYEMI, R. & IHARA, M. 2012. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*, 322, 141-7.
- KOINI, M., DUERING, M., GESIERICH, B. G., ROMBOUTS, S., ROPELE, S., WAGNER, F., ENZINGER, C. & SCHMIDT, R. 2018. Grey-matter network disintegration as predictor of cognitive and motor function with aging. *Brain Struct Funct*, 223, 2475-2487.

- LAST, D., ALSOP, D. C., ABDULJALIL, A. M., MARQUIS, R. P., DE BAZELAIRE, C., HU, K., CAVALLERANO, J. & NOVAK, V. 2007. Global and regional effects of type 2 diabetes on brain tissue volumes and cerebral vasoreactivity. *Diabetes Care*, 30, 1193-9.
- MANARD, M., BAHRI, M. A., SALMON, E. & COLLETTE, F. 2016. Relationship between grey matter integrity and executive abilities in aging. *Brain Res*, 1642, 562-580.
- MARCUS, D. S., FOTENOS, A. F., CSERNANSKY, J. G., MORRIS, J. C. & BUCKNER, R. L. 2010. Open access series of imaging studies: longitudinal MRI data in nondemented and demented older adults. *J Cogn Neurosci*, 22, 2677-84.
- MARCUS, D. S., WANG, T. H., PARKER, J., CSERNANSKY, J. G., MORRIS, J. C. & BUCKNER, R. L. 2007. Open Access Series of Imaging Studies (OASIS): Cross-sectional MRI Data in Young, Middle Aged, Nondemented, and Demented Older Adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19, 1498-1507.
- MATHIESEN, E. B., WATERLOO, K., JOAKIMSEN, O., BAKKE, S. J., JACOBSEN, E. A. & BONAA, K. H. 2004. Reduced neuropsychological test performance in asymptomatic carotid stenosis: The Tromso Study. *Neurology*, 62, 695-701.
- MEYER, J. S., QUACH, M., THORNBY, J., CHOWDHURY, M. & HUANG, J. 2005. MRI identifies MCI subtypes: vascular versus neurodegenerative. *J Neurol Sci*, 229-230, 121-9.
- MIRALBELL, J., SORIANO, J. J., SPULBER, G., LOPEZ-CANCIO, E., ARENILLAS, J. F., BARGALLO, N., GALAN, A., BARRIOS, M. T., CACERES, C., ALZAMORA, M. T., PERA, G., KIVIPELTO, M., WAHLUND, L. O., DAVALOS, A. & MATARO, M. 2012. Structural brain changes and cognition in relation to markers of vascular dysfunction. *Neurobiol Aging*, 33, 1003 e9-17.
- MOAZZAMI, K., POWER, M. C., GOTTESMAN, R., MOSLEY, T., LUTSEY, P. L., JACK, C. R., JR., HOOGEVEEN, R. C., WEST, N., KNOPMAN, D. S. & ALONSO, A. 2020. Association of mid-life serum lipid levels with late-life brain volumes: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study (ARICNCS). *Neuroimage*, 223, 117324.
- MULLER, M., VAN DER GRAAF, Y., ALGRA, A., HENDRIKSE, J., MALI, W. P., GEERLINGS, M. I. & GROUP, S. S. 2011. Carotid atherosclerosis and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Ann Neurol*, 70, 237-44.
- MUSEN, G., JACOBSON, A. M., BOLO, N. R., SIMONSON, D. C., SHENTON, M. E., MCCARTNEY, R. L., FLORES, V. L. & HOOGENBOOM, W. S. 2012. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*, 61, 2375-9.
- NAUCK, M., PETERMANN, A., MÜLLER-WIELAND, D., KERNER, W., MÜLLER, U. A., LANDGRAF, R., FRECKMANN, G. & HEINEMANN, L. 2019. *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus* [Online]. Available: https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Praxisempfehlungen/2019/02_Diagnostik-Diabetes-mellitus_Mueller-Wieland_DDg.pdf [Accessed].
- O'BRIEN, J. T. & THOMAS, A. 2015. Vascular dementia. *Lancet*, 386, 1698-706.
- O'LEARY, D. H., POLAK, J. F., KRONMAL, R. A., MANOLIO, T. A., BURKE, G. L. & WOLFSON, S. K., JR. 1999. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 340, 14-22.

- OPFER, R., OSTWALDT, A. C., SORMANI, M. P., GOCKE, C., WALKER-EGGER, C., MANOGARAN, P., DE STEFANO, N. & SCHIPPLING, S. 2018. Estimates of age-dependent cutoffs for pathological brain volume loss using SIENA/FSL-a longitudinal brain volumetry study in healthy adults. *Neurobiol Aging*, 65, 1-6.
- OPFER, R., SUPPA, P., KEPP, T., SPIES, L., SCHIPPLING, S., HUPPERTZ, H. J. & ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING, I. 2016. Atlas based brain volumetry: How to distinguish regional volume changes due to biological or physiological effects from inherent noise of the methodology. *Magn Reson Imaging*, 34, 455-61.
- ORSO, E. & SCHMITZ, G. 2017. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. *Clin Res Cardiol Suppl*, 12, 31-37.
- OTT, A., STOLK, R. P., VAN HASKAMP, F., POLS, H. A., HOFMAN, A. & BRETELER, M. M. 1999. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*, 53, 1937-42.
- PRINCE, M., WIMO, A., GUERCHET, M., ALI, G.-C., WU, Y.-T. & PRINA, M. 2015. *World Alzheimer Report 2015* [Online]. Available: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> [Accessed].
- ROMAN, G. C., ERKINJUNTTI, T., WALLIN, A., PANTONI, L. & CHUI, H. C. 2002. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*, 1, 426-36.
- SAMARAS, K., MAKKAR, S. R., CRAWFORD, J. D., KOCHAN, N. A., SLAVIN, M. J., WEN, W., TROLLOR, J. N., BRODATY, H. & SACHDEV, P. S. 2019. Effects of Statins on Memory, Cognition, and Brain Volume in the Elderly. *J Am Coll Cardiol*, 74, 2554-2568.
- SARIKAYA, H., FERRO, J. & ARNOLD, M. 2015. Stroke prevention--medical and lifestyle measures. *Eur Neurol*, 73, 150-7.
- SCAHILL, R. I., FROST, C., JENKINS, R., WHITWELL, J. L., ROSSOR, M. N. & FOX, N. C. 2003. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 60, 989-94.
- SCHIPPLING, S., OSTWALDT, A. C., SUPPA, P., SPIES, L., MANOGARAN, P., GOCKE, C., HUPPERTZ, H. J. & OPFER, R. 2017. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. *J Neurol*, 264, 520-528.
- SMITH, S. M., ZHANG, Y., JENKINSON, M., CHEN, J., MATTHEWS, P. M., FEDERICO, A. & DE STEFANO, N. 2002. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage*, 17, 479-89.
- TUO, J., LIU, Y., LIAO, W., GU, W., YANG, S., TAN, X., TANG, T., CHEN, H., FENG, J., WEN, Y., HE, W. & HUANG, Q. 2018. Altered brain volume and its relationship to characteristics of carotid plaques in asymptomatic patients. *Medicine (Baltimore)*, 97, e13821.
- VAN DER MEER, I. M., IGLESIAS DEL SOL, A., HAK, A. E., BOTS, M. L., HOFMAN, A. & WITTEMAN, J. C. 2003. Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*, 34, 2374-9.
- VAN OIJEN, M., DE JONG, F. J., WITTEMAN, J. C., HOFMAN, A., KOUDSTAAL, P. J. & BRETELER, M. M. 2007. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann Neurol*, 61, 403-10.
- WARD, M. A., BENDLIN, B. B., MCLAREN, D. G., HESS, T. M., GALLAGHER, C. L., KASTMAN, E. K., ROWLEY, H. A., ASTHANA, S., CARLSSON, C. M., SAGER, M. A. & JOHNSON, S. C. 2010. Low HDL Cholesterol is Associated

- with Lower Gray Matter Volume in Cognitively Healthy Adults. *Front Aging Neurosci*, 2.
- WARD, M. A., CARLSSON, C. M., TRIVEDI, M. A., SAGER, M. A. & JOHNSON, S. C. 2005. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol*, 5, 23.
- WHO. 2005. *The SuRF Report 2, Surveillance of chronic disease Risk Factors* [Online]. Available:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43190/9241593024_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [Accessed].
- WHO. 2013. Available:
https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0012/185997/Fact-sheet-World-Health-Day-2013-Ger-final.pdf [Accessed].
- WIESMANN, M., KILIAAN, A. J. & CLAASSEN, J. A. 2013. Vascular aspects of cognitive impairment and dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33, 1696-706.
- WISEMAN, R. M., SAXBY, B. K., BURTON, E. J., BARBER, R., FORD, G. A. & O'BRIEN, J. T. 2004. Hippocampal atrophy, whole brain volume, and white matter lesions in older hypertensive subjects. *Neurology*, 63, 1892-7.

10 Anhang

Tabelle 46: Datenerhebung: Anamnese

Pat.	Diabetes mellitus	Arterieller Hypertonus	Anti-hypertensiva	Cholesterinsenker	Schilddrüsenmedikation	Raucherstatus	Alkoholkonsum
1	nein	nein	nein	ja	nein	nie	gelegentlich
2	nein	nein	nein	ja	nein	ex	gelegentlich
3	nein	ja	ja	ja	nein	ex	regelmäßig
4	nein	ja	ja	ja	nein	ex	gelegentlich
5	nein	ja	ja	nein	nein	ex	regelmäßig
6	ja	ja	ja	ja	nein	nie	kein
7	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
8	ja	ja	ja	nein	nein	aktuell	kein
9	nein	ja	ja	nein	nein	nie	k. A.
10	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
11	nein	nein	nein	nein	nein	nie	kein
12	nein	ja	ja	nein	nein	nie	kein
13	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
14	nein	nein	nein	ja	nein	nie	kein
15	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	gelegentlich
16	nein	ja	ja	nein	nein	k. A.	k. A.
17	ja	ja	ja	nein	nein	nie	gelegentlich
18	nein	nein	ja	nein	nein	aktuell	gelegentlich
19	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
20	nein	nein	nein	nein	ja	nie	gelegentlich
21	nein	nein	nein	nein	ja	k. A.	k. A.
22	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
23	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
24	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
25	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
26	nein	nein	nein	nein	nein	ex	gelegentlich
27	nein	ja	ja	nein	nein	nie	regelmäßig
28	nein	ja	nein	ja	nein	aktuell	regelmäßig
29	nein	k. A.	ja	nein	nein	ex	k. A.
30	ja	ja	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
31	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
32	nein	nein	nein	ja	nein	ex	regelmäßig
33	nein	ja	ja	ja	nein	ex	kein
34	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
35	nein	ja	ja	nein	nein	ex	regelmäßig
36	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
37	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
38	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
39	nein	ja	nein	nein	nein	nie	regelmäßig

40	nein	ja	nein	nein	nein	nie	k. A.
41	ja	nein	nein	ja	nein	aktuell	kein
42	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
43	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
44	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
45	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	gelegentlich
46	nein	ja	ja	nein	nein	ex	regelmäßig
47	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
48	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
49	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
50	nein	ja	ja	nein	nein	nie	regelmäßig
51	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
52	ja	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
53	nein	nein	ja	nein	nein	nie	kein
54	ja	ja	ja	ja	nein	nie	gelegentlich
55	nein	ja	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
56	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
57	ja	nein	nein	nein	ja	aktuell	regelmäßig
58	nein	nein	nein	nein	ja	nie	gelegentlich
59	nein	nein	nein	nein	nein	nie	kein
60	nein	ja	ja	ja	nein	aktuell	regelmäßig
61	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
62	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
63	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
64	ja	nein	nein	ja	nein	ex	k. A.
65	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
66	nein	ja	ja	nein	nein	nie	regelmäßig
67	ja	nein	nein	ja	nein	aktuell	k. A.
68	ja	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
69	nein	nein	nein	nein	nein	ex	gelegentlich
70	nein	ja	ja	nein	nein	ex	kein
71	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	gelegentlich
72	nein	ja	ja	nein	nein	ex	k. A.
73	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
74	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
75	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.
76	ja	ja	ja	ja	nein	k. A.	k. A.
77	nein	nein	nein	nein	nein	ex	gelegentlich
78	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
79	nein	nein	nein	nein	ja	ex	regelmäßig
80	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
81	nein	nein	nein	ja	ja	nie	kein
82	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	k. A.
83	nein	nein	nein	nein	ja	nie	regelmäßig
84	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig

85	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
86	nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
87	ja	ja	ja	nein	ja	nie	regelmäßig
88	nein	ja	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
89	nein	nein	nein	ja	nein	k. A.	k. A.
90	nein	ja	ja	nein	nein	nie	gelegentlich
91	nein	ja	ja	ja	nein	ex	k. A.
92	ja	nein	ja	ja	nein	k. A.	k. A.
93	nein	nein	nein	nein	nein	nie	kein
94	nein	ja	ja	nein	nein	nie	regelmäßig
95	nein	nein	nein	ja	nein	ex	k. A.
96	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.
97	nein	nein	nein	nein	ja	aktuell	k. A.
98	ja	ja	ja	ja	nein	ex	regelmäßig
99	nein	nein	nein	ja	nein	nie	k. A.
100	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
101	ja	ja	ja	ja	nein	nie	regelmäßig
102	nein	ja	ja	ja	nein	nie	regelmäßig
103	nein	ja	ja	ja	nein	nie	gelegentlich
104	nein	nein	nein	nein	nein	nie	kein
105	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.
106	nein	ja	ja	ja	ja	nie	k. A.
107	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
108	nein	ja	ja	nein	nein	k. A.	k. A.
109	nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
110	nein	nein	nein	nein	nein	ex	gelegentlich
111	nein	nein	nein	nein	ja	k. A.	k. A.
112	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.
113	nein	nein	nein	nein	ja	aktuell	regelmäßig
114	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
115	ja	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
116	nein	ja	ja	nein	nein	nie	k. A.
117	nein	ja	ja	ja	ja	ex	k. A.
118	nein	nein	nein	ja	nein	nie	gelegentlich
119	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
120	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	gelegentlich
121	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	gelegentlich
122	nein	ja	ja	ja	nein	k. A.	k. A.
123	nein	nein	nein	nein	ja	k. A.	k. A.
124	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
125	nein	nein	nein	ja	nein	nie	gelegentlich
126	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
127	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
128	nein	ja	ja	ja	nein	aktuell	kein
129	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.

130	ja	ja	ja	ja	nein	ex	regelmäßig
131	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	gelegentlich
132	ja	ja	nein	ja	nein	nie	regelmäßig
133	nein	nein	nein	nein	nein	nie	gelegentlich
134	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
135	nein	nein	nein	ja	nein	k. A.	k. A.
136	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
137	nein	ja	ja	nein	nein	ex	gelegentlich
138	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	gelegentlich
139	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.
140	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
141	nein	nein	nein	nein	ja	ex	regelmäßig
142	nein	ja	ja	ja	nein	k. A.	k. A.
143	nein	nein	nein	nein	nein	nie	k. A.
144	nein	ja	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
145	nein	ja	ja	nein	ja	aktuell	k. A.
146	nein	nein	nein	nein	ja	k. A.	k. A.
147	nein	nein	nein	nein	nein	nie	k. A.
148	nein	nein	nein	nein	nein	nie	k. A.
149	nein	nein	nein	nein	nein	k. A.	k. A.
150	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
151	nein	nein	nein	nein	nein	nie	kein
152	nein	nein	nein	nein	nein	ex	k. A.
153	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
154	nein	ja	ja	ja	ja	ex	k. A.
155	nein	nein	nein	nein	nein	nie	k. A.
156	ja	nein	nein	nein	nein	nie	k. A.
157	ja	ja	ja	ja	nein	ex	regelmäßig
158	nein	ja	ja	ja	nein	k. A.	k. A.
159	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
160	ja	ja	ja	nein	nein	nie	kein
161	nein	nein	nein	nein	nein	nie	regelmäßig
162	nein	ja	ja	ja	nein	nie	regelmäßig
163	nein	ja	ja	ja	nein	ex	regelmäßig
164	nein	nein	nein	nein	nein	aktuell	regelmäßig
165	nein	ja	ja	ja	nein	aktuell	regelmäßig
166	nein	nein	ja	ja	nein	nie	k. A.
167	nein	nein	nein	ja	nein	k. A.	k. A.
168	nein	nein	nein	nein	ja	aktuell	k. A.
169	ja	ja	ja	nein	nein	nie	k. A.
170	nein	ja	ja	nein	nein	ex	regelmäßig
171	nein	nein	nein	nein	nein	ex	regelmäßig
172	nein	nein	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
173	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
174	nein	ja	nein	nein	ja	aktuell	kein

k. A.: keine Angabe

Pat.: Patient

Tabelle 47: Datenerhebung: Körperliche Untersuchung, Duplexsonographien der Carotiden

Pat.	Geschlecht	Alter [Jahre]	BMI [kg/m ²]	RR systolisch [mmHg]	RR diastolisch [mmHg]	IMD max. [mm]	Plaques
1	männlich	48,39	24,9	126	88	1,1	ja
2	weiblich	65,39	19,4	110	75	0,7	ja
3	männlich	69,86	27,8	130	85	0,7	ja
4	männlich	68,53	26,4	122	80	1,2	ja
5	männlich	73,74	23,6	149	92	0,8	ja
6	männlich	79,43	31,3	163	92	1,0	ja
7	männlich	67,00	28,8	132	82	0,8	ja
8	männlich	55,88	23	125	79	0,5	nein
9	männlich	61,95	28,1	134	92	1,0	nein
10	männlich	49,80	28,4	141	108	0,6	nein
11	weiblich	67,87	21,5	129	91	0,8	nein
12	männlich	78,71	24,1	177	94	0,8	ja
13	männlich	48,54	24,1	122	87	0,6	ja
14	männlich	57,75	22,1	111	80	0,7	ja
15	weiblich	55,09	23,5	95	70	0,6	nein
16	männlich	59,26	33,6	168	109	1,0	ja
17	männlich	59,75	36,5	182	102	1,1	ja
18	weiblich	22,82	20,1	117	71	0,5	nein
19	männlich	61,59	22	122	78	0,8	ja
20	männlich	65,54	34,4	150	90	0,8	ja
21	weiblich	59,60	22,4	122	72	0,8	ja
22	männlich	53,42	23,7	125	73	0,6	ja
23	männlich	51,36	26,3	150	103	0,5	nein
24	männlich	62,92	25,2	140	96	0,6	nein
25	männlich	56,67	22,1	146	100	0,5	nein
26	weiblich	44,84	21,5	115	81	0,6	nein
27	männlich	68,76	26,3	151	93	0,7	nein
28	männlich	56,08	26,1	140	99	0,8	ja
29	weiblich	73,49	18,5	k. A.	k. A.	k. A.	ja
30	männlich	87,09	20,7	151	76	0,7	nein
31	männlich	65,99	22,4	152	94	0,7	ja
32	weiblich	65,05	25,7	148	94	0,9	ja
33	männlich	47,50	32,3	129	81	0,5	nein
34	männlich	49,43	27,2	132	89	0,9	nein
35	männlich	47,26	27,4	156	104	0,7	nein
36	männlich	60,77	27,4	156	110	1,0	ja
37	männlich	66,35	26,6	144	94	0,9	nein

38	männlich	44,26	24,9	135	91	0,6	nein
39	männlich	61,25	23,7	173	99	0,7	ja
40	männlich	55,39	26,4	152	101	0,5	ja
41	männlich	68,85	28	162	103	1,0	ja
42	männlich	34,34	28,8	120	88	0,6	nein
43	weiblich	63,94	20	122	76	0,6	nein
44	männlich	72,76	26,5	128	92	0,9	nein
45	männlich	43,91	28,2	160	117	0,6	ja
46	männlich	63,99	23,4	187	100	0,8	ja
47	männlich	63,86	23,2	113	73	1,1	ja
48	männlich	53,89	21	120	83	0,5	ja
49	weiblich	46,89	20,1	136	82	0,7	nein
50	männlich	54,12	25,8	139	86	0,6	nein
51	männlich	39,53	28	139	88	0,4	nein
52	männlich	44,36	24,9	90	55	0,5	nein
53	männlich	64,28	20	134	75	0,7	nein
54	männlich	68,16	29,2	169	84	0,6	ja
55	männlich	70,41	28,1	165	94	0,9	ja
56	männlich	79,98	27	144	95	0,7	ja
57	männlich	66,69	25,8	120	80	1,2	ja
58	weiblich	44,97	27,2	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
59	weiblich	61,77	26,3	151	99	1,0	ja
60	männlich	64,98	24,8	144	94	0,8	ja
61	männlich	66,96	25,7	142	80	0,9	ja
62	männlich	47,07	23,6	148	92	0,7	nein
63	männlich	55,25	28,4	124	80	0,7	nein
64	männlich	70,96	27,2	140	69	0,9	ja
65	männlich	54,99	27,6	149	100	0,7	ja
66	männlich	56,27	23,4	156	103	0,7	ja
67	männlich	54,23	29,5	111	76	0,5	ja
68	männlich	68,76	21,9	145	86	0,7	ja
69	männlich	75,34	21,9	164	92	k. A.	k. A.
70	männlich	61,18	30,2	150	99	1,1	ja
71	männlich	52,01	22,3	130	84	0,6	nein
72	männlich	73,61	31,7	160	90	1,0	ja
73	weiblich	44,84	20,9	125	83	0,6	nein
74	männlich	37,19	29,9	140	98	0,5	nein
75	männlich	56,88	26	124	86	0,6	ja
76	männlich	81,18	21,8	143	90	0,7	ja
77	männlich	51,39	24,5	145	91	0,9	nein
78	männlich	47,10	29,3	125	86	0,7	nein
79	männlich	72,25	27,3	130	80	0,6	ja
80	weiblich	67,49	27,1	137	91	0,8	ja
81	weiblich	76,61	24,5	127	78	0,9	ja
82	männlich	71,78	26,8	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

83	männlich	51,72	28,2	153	97	0,6	ja
84	männlich	38,62	28	126	85	0,5	nein
85	männlich	78,82	25,1	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
86	weiblich	82,08	23,4	k. A.	k. A.	0,7	ja
87	weiblich	77,44	29,1	176	107	1,2	ja
88	männlich	36,14	36,4	152	109	0,7	nein
89	männlich	50,18	27,5	128	85	1,0	ja
90	weiblich	68,11	28,5	154	106	1,1	ja
91	männlich	76,69	26,4	186	103	1,4	ja
92	männlich	58,13	34,5	115	85	1,3	ja
93	männlich	55,03	21,8	130	87	0,5	nein
94	weiblich	69,59	25,4	133	101	0,7	nein
95	männlich	49,67	29,1	114	78	1,1	ja
96	männlich	54,86	26,4	116	77	0,6	nein
97	weiblich	52,04	24,8	108	73	k. A.	k. A.
98	männlich	47,28	33,3	128	95	1,2	ja
99	männlich	71,26	26,4	146	98	1,0	ja
100	männlich	52,79	31,2	127	92	0,7	ja
101	männlich	81,09	25,5	142	68	0,9	ja
102	weiblich	75,52	27	138	80	0,8	ja
103	männlich	50,18	26,3	176	102	0,6	ja
104	männlich	54,02	24,9	138	90	0,5	nein
105	männlich	55,26	25,5	150	104	0,5	nein
106	männlich	70,29	26,5	159	87	0,8	ja
107	männlich	54,92	26,2	120	78	0,5	nein
108	männlich	55,99	26,1	142	97	0,7	ja
109	weiblich	44,61	26,7	125	73	0,6	nein
110	männlich	61,58	24,4	136	94	0,7	ja
111	weiblich	43,86	23,2	123	83	0,5	nein
112	weiblich	69,93	18,5	120	80	0,9	ja
113	weiblich	70,33	19,9	137	89	0,8	nein
114	männlich	63,22	27,9	158	105	0,7	nein
115	männlich	64,71	27,5	120	80	1,5	ja
116	männlich	66,42	27,2	132	87	1,2	ja
117	männlich	60,44	27,8	144	85	1,1	ja
118	männlich	60,85	24,4	154	106	0,7	nein
119	männlich	51,43	26,3	140	103	0,6	nein
120	weiblich	57,96	29,1	133	92	0,8	ja
121	männlich	55,72	25,4	117	87	1,2	ja
122	männlich	66,91	25,2	128	86	0,8	ja
123	weiblich	63,66	24,4	116	77	0,7	nein
124	weiblich	65,28	24,6	156	102	0,6	ja
125	männlich	66,13	25,8	146	88	0,8	ja
126	männlich	63,84	27,7	134	100	0,7	ja
127	männlich	64,78	26,6	145	92	0,8	ja

128	männlich	57,37	34,3	128	96	0,9	ja
129	männlich	67,06	28,8	144	92	0,8	ja
130	männlich	69,48	31,3	175	110	0,7	ja
131	männlich	40,48	24,1	134	91	0,6	nein
132	männlich	83,55	22,9	132	82	1,2	ja
133	weiblich	68,59	18,4	113	76	0,7	nein
134	männlich	75,20	21,9	155	79	0,8	ja
135	männlich	67,01	24,4	165	90	1,0	ja
136	männlich	64,14	26,3	152	96	0,8	ja
137	männlich	69,31	28,2	170	98	0,6	ja
138	männlich	72,31	27,1	147	92	0,8	ja
139	weiblich	44,98	27,6	121	94	0,5	nein
140	männlich	75,09	25,4	139	94	1,1	ja
141	weiblich	65,09	26,9	185	115	0,9	nein
142	weiblich	76,90	32	93	77	0,7	ja
143	männlich	50,75	26,5	144	100	0,7	nein
144	männlich	75,63	26	162	81	0,7	ja
145	weiblich	49,37	36,1	141	93	0,7	nein
146	weiblich	61,41	27,5	137	78	0,9	ja
147	männlich	47,95	27,3	131	91	0,5	ja
148	männlich	45,10	24,6	144	114	0,5	nein
149	männlich	53,52	22	151	91	0,5	ja
150	männlich	38,54	25,3	145	98	0,6	ja
151	männlich	52,68	35,7	128	96	0,5	nein
152	männlich	51,28	29,4	135	88	0,7	ja
153	männlich	55,21	24,5	155	98	0,7	nein
154	männlich	61,58	31,3	138	103	0,7	ja
155	weiblich	57,01	23,5	140	102	0,6	nein
156	männlich	69,40	25,9	119	81	1,0	ja
157	männlich	70,08	26,1	138	88	0,8	ja
158	männlich	71,91	33	132	96	0,9	ja
159	männlich	46,11	29,4	111	81	0,6	nein
160	männlich	75,12	33,5	163	110	0,9	nein
161	weiblich	51,78	18,7	114	75	0,7	nein
162	männlich	74,56	24,3	k. A.	k. A.	0,6	ja
163	männlich	72,66	29,3	161	91	0,9	ja
164	männlich	55,04	26,1	121	84	0,7	ja
165	weiblich	65,71	31,8	174	112	0,9	ja
166	männlich	77,14	26,1	157	97	1,0	ja
167	weiblich	65,45	22,3	111	73	0,6	nein
168	männlich	55,09	25,1	166	108	0,5	ja
169	männlich	67,93	25,9	175	99	0,8	ja
170	männlich	52,28	25,1	138	101	1,0	ja
171	weiblich	61,26	19,3	134	86	0,5	nein
172	männlich	48,00	30,1	128	88	0,6	nein

173	männlich	75,75	26,3	k. A.	k. A.	0,8	ja
174	männlich	44,91	31,3	122	87	0,6	nein

k. A.: keine Angabe

Pat.: Patient

Tabelle 48: Datenerhebung: Laboruntersuchungen

Pat.	Nüchtern- blutzucker [mg/dl]	HbA1c [%]	Gesamt- cholesterin [mg/dl]	Triglyceride [mg/dl]	LDL- Cholesterin [mg/dl]	HDL- Cholesterin [mg/dl]	Lipo- protein(a) [mg/dl]	TSH [mU/l]
1	90	6,30	143	128	76	41	26,8	2,72
2	88	5,80	222	64	134	82	18,1	2,23
3	96	5,40	125	59	73	40	72,6	0,44
4	99	5,40	153	57	103	48	37,3	1,04
5	70	5,40	217	86	81	119	27,3	0,59
6	97	5,70	164	187	72	55	43,7	1,08
7	97	5,70	176	110	89	65	23,8	3,12
8	107	5,80	127	118	73	30	7,4	1,99
9	81	k. A.	228	138	142	58	k. A.	k. A.
10	102	5,90	250	140	165	57	13	1,62
11	88	5,50	194	70	109	71	8	1,32
12	95	5,40	200	49	118	72	10,5	1,22
13	99	5,50	238	251	152	36	14,5	1,27
14	85	5,70	216	87	143	56	20,9	0,99
15	75	5,80	243	84	157	69	51,3	0,76
16	97	5,90	222	54	132	79	18,6	4,64
17	154	5,90	170	296	81	30	7,1	0,02
18	90	5,10	212	193	66	107	3,4	2,86
19	92	5,50	225	81	136	73	9	2,11
20	115	5,70	183	175	103	45	6,2	1,42
21	70	5,40	239	55	128	100	12,1	4,80
22	97	5,60	195	106	124	50	5,4	0,45
23	79	5,30	228	118	151	53	23,7	3,26
24	103	6,00	240	105	168	51	16,7	1,14
25	84	k. A.	185	69	133	38	35,8	0,84
26	76	4,90	208	57	89	108	16,5	0,73
27	98	5,10	246	72	170	62	19,6	0,20
28	95	6,00	245	580	154	61	26,5	2,85
29	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
30	143	6,20	170	58	80	78	20,5	0,49
31	110	5,50	262	80	167	79	46	5,70
32	105	5,60	248	213	144	61	3,2	1,41
33	99	5,50	231	241	134	49	40	2,66
34	87	5,00	208	132	119	63	19	1,61

35	75	5,60	203	97	155	29	6,8	0,94
36	96	5,20	264	145	176	59	50,5	0,94
37	103	5,80	257	86	157	83	20,8	0,63
38	96	5,70	234	191	145	51	6,8	2,89
39	106	5,50	208	79	104	88	57,2	1,54
40	88	5,60	227	145	138	60	29,6	1,90
41	164	8,10	184	346	70	45	12,5	5,07
42	84	5,30	130	104	86	23	3	2,07
43	67	5,30	250	75	129	106	6,2	1,41
44	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
45	85	5,00	283	118	219	40	10,8	0,96
46	87	5,50	173	120	92	57	12,1	1,24
47	98	5,40	287	206	206	40	4,6	1,41
48	93	5,60	186	70	118	54	4,3	1,43
49	92	5,40	190	60	105	73	24,3	0,48
50	90	5,50	206	90	109	79	17,3	0,92
51	77	5,20	222	64	156	53	7,9	1,43
52	291	12,10	221	142	145	48	17,3	3,66
53	91	5,20	159	63	70	77	21,7	1,17
54	101	5,70	158	159	74	52	1,6	3,12
55	128	6,20	246	306	141	44	3	1,20
56	76	4,90	192	119	121	47	25,1	2,37
57	267	10,70	206	151	158	37	26,6	0,39
58	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
59	104	6,10	218	66	135	70	71,6	3,12
60	96	6,10	206	70	90	102	3	1,62
61	92	4,70	194	101	129	44	31,2	0,73
62	90	5,50	249	144	161	59	7	0,60
63	102	5,60	204	109	131	51	8,3	1,06
64	120	6,80	160	125	83	52	46	1,46
65	91	5,20	185	132	107	52	11	1,40
66	96	5,60	202	147	117	56	6,5	0,93
67	126	7,50	163	190	92	33	15,9	0,82
68	105	6,90	266	107	178	67	4,7	0,50
69	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
70	100	6,30	208	183	129	42	18,1	0,62
71	103	5,50	237	67	149	75	106,5	0,57
72	110	5,40	189	172	105	49	3,9	1,29
73	84	5,30	192	55	114	67	11	1,75
74	86	4,90	204	104	118	65	4,4	2,01
75	89	5,00	212	79	123	73	6,9	1,64
76	120	6,00	117	83	56	44	48,6	2,01
77	99	5,60	244	228	163	35	1,2	1,98
78	103	5,30	173	167	86	54	7,8	0,89
79	104	5,80	248	72	150	84	8,3	1,43

80	105	5,90	278	142	178	72	2,7	1,24
81	79	5,70	265	126	139	101	17,9	0,49
82	90	k. A.	320	133	235	63	k. A.	1,00
83	101	5,50	244	78	152	76	62,9	0,02
84	95	5,70	241	174	157	49	6,4	2,28
85	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
86	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
87	163	7,30	254	118	175	55	10	0,79
88	107	5,60	244	232	154	44	3,7	2,18
89	92	5,80	168	307	69	38	39,1	1,02
90	88	5,80	266	198	178	48	8	1,00
91	96	5,80	174	92	94	62	10,6	1,13
92	153	7,60	135	84	69	49	k. A.	1,75
93	94	6,00	242	158	170	40	20,4	2,46
94	96	5,40	235	119	137	74	6,1	2,21
95	105	5,60	192	228	99	47	3,1	1,10
96	80	4,70	193	36	113	73	22,9	0,97
97	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
98	121	4,80	174	89	105	51	91,8	1,24
99	95	5,30	142	108	72	48	25	2,02
100	88	5,10	278	139	183	67	22,3	0,57
101	103	k. A.	177	166	86	58	k. A.	k. A.
102	92	5,00	168	81	61	91	8,7	1,21
103	92	5,40	215	179	131	48	4,4	1,09
104	91	5,20	247	159	173	42	28,9	2,90
105	106	5,90	166	122	98	44	3	0,53
106	96	5,70	164	53	78	75	3	1,21
107	89	5,50	213	121	140	49	4,3	1,24
108	100	5,20	230	116	135	72	10,4	0,68
109	99	5,50	206	107	133	52	10,4	1,79
110	89	5,20	246	135	144	75	3	1,57
111	89	5,50	189	63	103	73	44,2	0,23
112	91	5,40	204	88	101	85	97,9	1,13
113	94	5,70	269	127	158	86	10,6	0,59
114	102	5,60	148	52	71	67	3	0,68
115	182	6,90	238	126	164	49	18,2	0,97
116	100	5,50	204	108	126	56	7,8	1,23
117	98	5,30	180	95	89	72	16,4	1,85
118	92	5,70	193	209	104	47	5,3	1,19
119	109	5,80	187	77	95	77	10,2	1,63
120	118	6,00	263	225	144	74	0,9	2,15
121	72	5,30	251	101	179	52	7,9	0,72
122	85	5,30	160	58	86	62	5,2	0,56
123	88	5,30	247	61	141	94	63,9	0,77
124	90	5,50	217	102	118	78	109,5	1,40

125	76	5,70	180	84	103	60	10,8	0,70
126	95	5,70	222	135	138	57	81,4	2,33
127	98	7,10	197	127	130	42	1,5	1,20
128	93	5,10	163	103	110	32	12,6	0,87
129	100	5,50	191	113	122	46	2,4	1,51
130	146	6,70	113	94	32	62	4,7	1,28
131	95	5,10	182	125	112	45	38,3	1,36
132	99	5,70	233	145	142	62	2,2	1,15
133	105	5,20	274	90	160	96	16,8	1,14
134	75	5,70	325	142	229	68	9,8	2,85
135	117	5,20	181	91	95	67	28,3	1,82
136	108	5,90	222	108	139	61	3,9	1,30
137	89	5,80	215	54	130	74	6,1	0,60
138	96	5,30	154	83	96	42	6	3,10
139	74	5,10	191	147	108	54	3	1,78
140	108	5,20	269	67	166	90	2,6	1,80
141	127	5,30	219	103	132	66	7,1	2,88
142	84	5,80	125	58	45	68	9,3	0,24
143	88	5,50	218	153	130	57	8,3	1,15
144	124	5,80	244	152	162	51	11,3	1,82
145	97	5,90	191	102	104	67	9,8	1,40
146	88	5,60	285	82	199	70	3	0,67
147	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
148	96	5,80	226	93	146	61	10	0,46
149	103	5,60	228	103	137	70	4,3	2,18
150	104	5,80	212	641	113	46	3,6	0,95
151	97	5,00	173	72	94	65	2,4	1,28
152	105	5,20	188	72	109	65	16,4	1,11
153	102	5,20	257	107	159	77	14,9	2,38
154	98	5,40	123	121	68	31	3	0,23
155	86	5,60	259	77	177	67	107,4	0,43
156	159	6,30	182	134	120	36	49,9	0,62
157	196	10,60	187	323	74	48	5,9	0,91
158	95	5,20	140	79	90	34	31,8	3,36
159	92	5,10	280	197	199	42	2,1	0,74
160	223	7,90	150	151	79	41	64,4	0,70
161	78	5,30	186	99	80	86	9,7	1,45
162	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
163	104	5,80	293	492	k. A.	50	9,4	2,58
164	110	5,60	269	150	182	57	59,1	1,14
165	100	5,50	264	160	181	51	20,6	0,77
166	86	5,50	137	67	61	63	3,8	0,14
167	83	5,50	238	57	132	94	139,7	1,74
168	88	5,20	294	174	194	65	105,6	5,32
169	126	7,00	263	121	175	64	6,1	2,16

170	85	5,30	199	92	136	45	55,5	1,70
171	66	5,40	174	62	81	81	8,5	1,00
172	99	5,70	247	111	167	58	18,3	1,94
173	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
174	84	5,00	181	39	132	41	28,1	1,01

k. A.: keine Angabe

Pat.: Patient

Tabelle 49: Datenerhebung: Hirnvolumetrische Parameter, hirnorganische Vorerkrankungen

Pat.	PBVC [%]	PGMC [%]	PHippC [%]	Hirnorganische Vorerkrankungen
1	-0,17	-3,09	-0,55	hirnorganisch gesund
2	-0,32	0,33	-0,54	hirnorganisch gesund
3	-0,78	-2,39	-0,71	hirnorganisch gesund
4	-0,39	-1,04	-0,47	hirnorganisch gesund
5	-0,32	-3,00	-2,46	hirnorganisch gesund
6	-1,02	-2,95	-3,92	hirnorganisch gesund
7	-0,69	-2,90	-1,62	hirnorganisch gesund
8	-0,25	-2,38	-1,01	hirnorganisch gesund
9	-0,42	-6,87	-3,85	hirnorganisch gesund
10	-0,25	-2,04	-1,08	hirnorganisch gesund
11	-0,66	-5,09	-2,29	hirnorganisch gesund
12	-0,60	-6,05	-9,93	hirnorganisch gesund
13	-0,02	0,73	-2,12	hirnorganisch gesund
14	-0,28	-2,76	-2,91	hirnorganisch gesund
15	-0,42	-2,40	-2,77	hirnorganisch gesund
16	-0,39	-4,92	-4,07	hirnorganisch gesund
17	-0,82	-5,46	-3,94	Z. n. Hirninfarkt
18	0,27	-0,58	-0,12	hirnorganisch gesund
19	-0,58	-2,19	-1,24	hirnorganisch gesund
20	-0,44	-4,14	-4,61	hirnorganisch gesund
21	-0,06	-3,46	-3,21	Z. n. Hirninfarkt
22	-0,54	-5,04	-7,48	hirnorganisch gesund
23	-0,25	-3,30	-0,22	hirnorganisch gesund
24	-0,29	1,13	-2,08	hirnorganisch gesund
25	-0,09	-0,80	-0,86	hirnorganisch gesund
26	-0,20	-1,43	-2,81	hirnorganisch gesund
27	-0,42	-2,85	-1,14	hirnorganisch gesund
28	-0,30	-2,68	-3,59	hirnorganisch gesund
29	0,86	-1,69	-0,64	hirnorganisch gesund
30	-0,55	-3,34	-6,12	hirnorganisch gesund

31	-0,45	-1,21	-3,06	hirnorganisch gesund
32	-0,62	-3,46	-5,18	hirnorganisch gesund
33	-0,57	0,15	0,96	hirnorganisch gesund
34	-0,20	-2,50	-1,75	hirnorganisch gesund
35	-0,34	-4,19	-0,58	hirnorganisch gesund
36	-0,34	-1,99	-0,88	hirnorganisch gesund
37	-0,42	-4,21	-0,58	hirnorganisch gesund
38	-0,21	-1,35	-0,58	hirnorganisch gesund
39	-0,10	-6,47	0,17	cerebrale Mikroangiopathie
40	-0,20	-2,44	-0,92	hirnorganisch gesund
41	-0,95	-6,20	-4,45	hirnorganisch gesund
42	-0,06	-1,05	1,64	hirnorganisch gesund
43	-0,46	-2,09	-2,48	hirnorganisch gesund
44	-0,38	-4,98	-1,48	hirnorganisch gesund
45	-0,19	-2,50	-1,68	Encephalitis disseminata
46	-1,39	-10,47	-12,06	cerebrale Mikroangiopathie
47	-1,28	-7,56	-11,96	V. a. frontotemporale Demenz DD beginnende Wernicke-Encephalopathie
48	0,13	0,90	-1,72	hirnorganisch gesund
49	-0,14	-2,28	-0,70	cerebrale Mikroangiopathie
50	-0,26	-2,16	0,39	hirnorganisch gesund
51	-0,21	-3,48	-1,86	hirnorganisch gesund
52	-0,56	-0,01	-0,42	hirnorganisch gesund
53	-0,54	-5,19	-0,30	frontotemporal betontes Hirnvolumendefizit
54	-1,08	-2,69	0,75	hirnorganisch gesund
55	-0,77	-1,60	-8,79	cerebrale Mikroangiopathie
56	-0,97	-4,57	-5,97	cerebrale Mikroangiopathie
57	-1,15	-7,56	-4,45	hirnorganisch gesund
58	-0,66	-1,06	1,30	hirnorganisch gesund
59	-0,36	-0,89	1,90	hirnorganisch gesund
60	0,08	-1,26	-2,78	hirnorganisch gesund
61	-0,29	-2,05	-0,40	hirnorganisch gesund
62	-0,36	-1,29	-3,07	hirnorganisch gesund
63	-0,58	-2,42	-2,79	hirnorganisch gesund
64	-0,51	0,21	-0,03	hirnorganisch gesund
65	-0,38	-1,44	-0,25	hirnorganisch gesund
66	-0,22	0,04	1,69	cerebrale Mikroangiopathie
67	0,12	0,92	2,96	cerebrale Mikroangiopathie
68	-0,40	-4,28	-3,35	cerebrale Mikroangiopathie
69	-0,38	-7,47	-12,18	hirnorganisch gesund
70	-0,33	-2,39	-0,68	hirnorganisch gesund
71	-0,30	-1,43	-1,81	hirnorganisch gesund
72	-1,48	-2,29	-3,95	hirnorganisch gesund
73	-0,25	-2,95	-3,92	hirnorganisch gesund
74	0,26	0,34	3,46	hirnorganisch gesund
75	-0,53	-3,54	0,43	M. Parkinson

76	-0,71	-11,73	-9,76	M. Parkinson, Z. n. Hirninfarkt
77	-0,39	-2,16	-2,20	hirnorganisch gesund
78	-0,18	-1,03	0,66	hirnorganisch gesund
79	-0,44	-2,60	-2,99	cerebrale Mikroangiopathie
80	-0,33	-0,38	-1,58	hirnorganisch gesund
81	-0,79	-8,10	-12,57	hirnorganisch gesund
82	-1,38	-2,66	-6,54	hirnorganisch gesund
83	-0,18	-10,08	-7,51	hirnorganisch gesund
84	-0,27	-4,65	-3,81	hirnorganisch gesund
85	-0,60	-6,56	-7,44	hirnorganisch gesund
86	-0,39	-7,17	-7,34	hirnorganisch gesund
87	-0,38	-2,79	-4,52	cerebrale Mikroangiopathie
88	-0,48	-1,85	-1,03	hirnorganisch gesund
89	-0,42	-0,98	-0,75	hirnorganisch gesund
90	-1,25	-9,74	-7,82	cerebrale Mikroangiopathie
91	-0,54	-7,57	-8,94	cerebrale Mikroangiopathie
92	-0,23	-0,45	-0,32	hirnorganisch gesund
93	-0,19	-1,23	-2,23	hirnorganisch gesund
94	-0,94	-2,33	-3,05	hirnorganisch gesund
95	-0,32	-6,39	-5,21	hirnorganisch gesund
96	-0,08	0,72	1,65	hirnorganisch gesund
97	-0,24	-0,11	0,00	hirnorganisch gesund
98	-0,84	3,16	2,78	hirnorganisch gesund
99	-0,51	-4,52	-6,03	hirnorganisch gesund
100	-0,84	-5,83	-2,50	hirnorganisch gesund
101	-0,66	-1,13	-3,47	Z. n. Hirninfarkt
102	-1,38	-7,33	-10,35	cerebrale Mikroangiopathie
103	-0,54	-4,83	-4,90	hirnorganisch gesund
104	-0,20	-0,95	2,98	hirnorganisch gesund
105	-0,32	-3,58	-0,64	hirnorganisch gesund
106	-0,51	-6,44	-6,03	cerebrale Mikroangiopathie
107	-0,22	-0,21	-1,53	hirnorganisch gesund
108	-0,02	-7,21	-5,36	hirnorganisch gesund
109	-0,18	-3,22	-1,40	cerebrale Mikroangiopathie
110	-0,48	-4,42	-5,26	cerebrale Mikroangiopathie
111	-0,13	-2,30	-0,43	hirnorganisch gesund
112	-0,57	-0,92	1,12	hirnorganisch gesund
113	-0,59	-3,09	-1,44	cerebrale Mikroangiopathie
114	-0,37	2,50	1,85	hirnorganisch gesund
115	-0,36	-6,39	-4,11	cerebrale Mikroangiopathie
116	-0,38	-4,05	-5,13	hirnorganisch gesund
117	-0,27	-2,29	2,24	cerebrale Mikroangiopathie
118	-0,53	-0,26	-1,77	hirnorganisch gesund
119	-0,01	-0,33	-0,50	hirnorganisch gesund
120	-0,94	-1,73	-0,75	hirnorganisch gesund

121	-0,30	-1,27	2,67	cerebrale Mikroangiopathie
122	-0,39	-2,22	-6,05	cerebrale Mikroangiopathie
123	-0,30	-7,94	-4,77	hirnorganisch gesund
124	-0,60	-4,04	-6,53	cerebrale Mikroangiopathie
125	-0,30	-2,35	-3,84	hirnorganisch gesund
126	-0,46	-3,96	-2,39	hirnorganisch gesund
127	-0,39	-3,04	-3,48	cerebrale Mikroangiopathie
128	-0,62	-3,04	-3,41	hirnorganisch gesund
129	-0,48	-2,82	-4,71	cerebrale Mikroangiopathie
130	-0,91	1,82	-4,27	cerebrale Mikroangiopathie
131	-0,04	-1,44	0,93	hirnorganisch gesund
132	-0,33	-1,62	-2,46	Z. n. Hirninfarkt, atypisches Parkinson-Syndrom
133	-0,53	-1,99	-1,62	hirnorganisch gesund
134	-1,36	-1,88	-3,31	cerebrale Mikroangiopathie
135	-0,49	-3,75	-2,62	hirnorganisch gesund
136	-0,44	0,30	-0,48	hirnorganisch gesund
137	-0,30	-0,63	-2,90	hirnorganisch gesund
138	-0,36	-0,69	-0,34	hirnorganisch gesund
139	-0,46	0,05	1,00	hirnorganisch gesund
140	-0,88	-2,88	-4,10	hirnorganisch gesund
141	-0,18	1,39	2,35	hirnorganisch gesund
142	-0,93	-7,08	-2,76	cerebrale Mikroangiopathie
143	-0,12	-1,52	1,25	hirnorganisch gesund
144	-0,84	-2,80	-0,48	hirnorganisch gesund
145	-0,08	0,62	-0,80	hirnorganisch gesund
146	-0,39	-1,88	1,22	hirnorganisch gesund
147	-0,35	-4,02	-1,95	hirnorganisch gesund
148	-0,21	-1,25	-0,54	hirnorganisch gesund
149	-0,15	-1,20	-0,41	cerebrale Mikroangiopathie
150	0,47	-2,83	0,29	cerebrale Mikroangiopathie
151	-0,04	-6,14	-4,09	hirnorganisch gesund
152	0,31	1,83	6,86	cerebrale Mikroangiopathie
153	-0,51	-1,90	-3,33	cerebrale Mikroangiopathie
154	-1,75	-3,97	-2,16	hirnorganisch gesund
155	-0,42	-0,57	-1,39	hirnorganisch gesund
156	-0,26	-2,54	-1,29	hirnorganisch gesund
157	-0,48	1,71	-2,86	hirnorganisch gesund
158	0,02	-6,83	-9,36	hirnorganisch gesund
159	-0,54	-2,50	-0,85	hirnorganisch gesund
160	-0,69	-15,13	-8,90	cerebrale Mikroangiopathie
161	0,00	0,60	2,30	hirnorganisch gesund
162	-0,55	-1,56	-3,07	Z. n. Hirninfarkt
163	-0,56	-7,63	-4,02	Z. n. Hirninfarkt
164	-0,18	-10,32	-4,90	hirnorganisch gesund
165	-0,49	-2,39	-0,77	cerebrale Mikroangiopathie

166	-0,60	-6,44	-9,77	cerebrale Mikroangiopathie
167	-1,11	-5,72	-10,02	cerebrale Mikroangiopathie
168	-0,37	-12,80	-4,82	hirnorganisch gesund
169	-0,44	-0,96	-1,91	hirnorganisch gesund
170	-0,12	-1,54	0,48	hirnorganisch gesund
171	-0,49	-5,28	-3,57	hirnorganisch gesund
172	0,03	1,50	1,45	hirnorganisch gesund
173	-2,16	6,94	8,92	hirnorganisch gesund
174	0,04	0,13	-0,58	hirnorganisch gesund

Pat.: Patient

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Eberhard Windler und bei meiner Betreuerin Dr. med. Carola Gocke für die Überlassung des Themas sowie ihre kontinuierliche Unterstützung, Motivation und Geduld bedanken.

Außerdem gilt mein Dank meiner Familie und meinen Freunden.

12 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: