

Roland Ernst Stiftung für Gesundheitswesen

**Vorbeugung von Demenzerkrankungen:  
Helfen neue Lipidbiomarker des Hirnstoffwechsels in  
der Früherkennung des Morbus Alzheimer?**

**– Abschlussbericht –**

Förderzeitraum: April 2015 bis Mai 2017

Leipzig, 27. Juli 2017

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Projektüberblick.....	2
2. Einleitung.....	3
3. Forschungsziel.....	3
4. Studienkollektiv.....	4
5. Ergebnisse und Diskussion.....	8
6. Zusammenfassung und Ausblick.....	18
7. Verzeichnisse.....	20
8. Anhang.....	25

## 1. Projektüberblick

Für das durch die Roland-Ernst-Stiftung geförderte Projekt „Vorbeugung von Demenzerkrankungen: Helfen neue Lipidbiomarker des Hirnstoffwechsels in der Früherkennung des Morbus Alzheimer?“ haben wir Funktionsdaten und Plasmaproben der Leipziger Populationsstudie (LIFE-Adult) genutzt (Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen (LIFE)). Die Analysen der Lipidbiomarker erfolgten an 2250 Probanden mit unterschiedlicher Ausprägung einer kognitiven Störung. Mit Hilfe eines innovativen massenspektrometrischen Verfahrens konnten wir mehr als 200 Biomarker verschiedener Metaboliten und Proteinklassen quantifizieren. Wir haben zunächst alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte der Biomarkerkonzentrationen erstellt. In einem zweiten Schritt konnten wir bisher nicht bekannte Lipidmetabolite identifizieren, die signifikant mit leichten kognitiven Störungen verbunden sind. Das Projekt wurde unter Federführung des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik (Ceglarek, Thiery) gemeinsam mit dem Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health (Riedel-Heller) durchgeführt. Zusätzlich wurde die fachliche Expertise der MRT–Analytik des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig (MPI) eingebunden (Villringer, Schroeter). Das Projekt begann am 01.04.2015 und war zunächst bis zum 31.03.2017 terminiert, konnte aber bis zum 31.05.2017 kostenneutral verlängert werden.

Tabelle 1 zeigt die beteiligten Einrichtungen und mit dem Projekt verbundenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

**Tabelle 1:** Projektbeteiligte

<b>Name</b>	<b>Institut</b>	<b>Funktion</b>
Prof. Dr. rer. nat. Uta Ceglarek	ILM <sup>1</sup>	Projektleiterin, stellv. Institutsdirektorin, Leitung Klinische Proteom- und Metabolomanalytik
Prof. Dr. med. Joachim Thiery	ILM <sup>1</sup>	Projektleiter, Institutsdirektor
M.Sc. Madlen Sander	ILM <sup>1</sup>	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Doktorandin
Prof. Dr. med. Steffi Riedel-Heller	ISAP <sup>2</sup>	Projektleiterin, Institutsdirektorin
<b>Weitere Beteiligte</b>		
Dr. sc. hum. Susen Becker	ILM <sup>1</sup>	Wissenschaftliche Mitarbeiterin Metabolom
Dr. rer. nat. Juliane Dorow	ILM <sup>1</sup>	Wissenschaftliche Mitarbeiterin Eicosanoide
M.Sc. Julia Dittrich	ILM <sup>1</sup>	Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Proteom
Babette Zögner	ILM <sup>1</sup>	Medizinisch Technische Angestellte
Heike Kozlik	ILM <sup>1</sup>	Medizinisch Technische Angestellte
Surab Kamalsada	ILM <sup>1</sup>	Medizinisch Technischer Angestellter
Tim Kolberg	ILM <sup>1</sup>	Studentische Hilfskraft
PD Dr. rer. med. Tobias Luck	ISAP <sup>2</sup>	Arbeitsgruppenleiter Public Health II: Epidemiologie und Versorgungsforschung
Dr. rer. med. Francisca Savéria Rodriguez	ISAP <sup>2</sup>	Wissenschaftliche Mitarbeiterin
<sup>1</sup> ILM = Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universität Leipzig, Medizinische Fakultät		
<sup>2</sup> ISAP = Institut für Sozialmedizin, Arbeitsmedizin und Public Health, Universität Leipzig, Medizinische Fakultät		

## **2. Einleitung**

Demenzerkrankungen gehören zu den häufigsten und folgenschwersten Erkrankungen des Alters. Bedingt durch den demographischen Wandel wird die Zahl an weltweit Erkrankten 2040 auf etwa 80 Millionen geschätzt. Während die Demenz früher ausschließlich als eine Krankheit des hohen Alters galt, werden zunehmend die Vorstadien demenzieller Erkrankungen mit leichten kognitiven Störungen (mild cognitive impairment, MCI) und präklinischen Phasen untersucht, die bereits im mittleren Lebensalter auftreten können. Die Identifizierung und Validierung von Biomarkern, die für die Früherkennung neurodegenerativer Erkrankungen genutzt werden können, würde einen wesentlichen Fortschritt für die Prävention von Morbus Alzheimer bedeuten. Es ist bekannt, dass der Lipidstoffwechsel (u.a. die Apo E4/4-Isoform) eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung demenzieller Krankheiten und auch leichter kognitiver Störungen spielt. Die bisher durchgeführten Studien zur Lipidanalytik bei MCI umfassen jedoch nur kleine Probandenkollektive, heterogene und zudem wenig valide analytische Quantifizierungsmethoden mit geringer Empfindlichkeit, weshalb sie nicht ausreichend aussagekräftig sind.

Im Rahmen der sächsischen Landesexzellenz-Initiative ist es mit der Gesundheitsstudie des Leipziger Forschungszentrums für Zivilisationserkrankungen jetzt erstmals möglich, eine umfangreiche und standardisierte Lipidanalytik an einer bevölkerungsrepräsentativen Kohorte mit unterschiedlich ausgeprägten Kognitionsstörungen durchzuführen. LIFE verfügt über eine tiefgehende Genotypisierung und Bewertung der Kognitionsfähigkeit von 10000 Teilnehmern, die einer Vielzahl von Untersuchungen, wie Anthropometrie, Echokardiographie, kognitiver Testung und Fragebögen/Interviews zur Soziodemographie und ihrem Lebensstil, unterzogen wurden. 3000 Probanden über 60 Jahre wurden zusätzlich mittels Magnet-Resonanz-Tomographie des Kopfes und Elektroenzephalographie untersucht sowie mit neuropsychologischen Tests (SISCO Score) hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit charakterisiert. Die LIFE-Kohorte bietet damit die einzigartige Möglichkeit für die Identifizierung eines oder mehrerer Biomarker zur präsymptomatischen Diagnostik demenzieller Erkrankungen. Die in diesem Programm identifizierten neuen Faktoren dienen als Basis für innovative Diagnostik und der Präzisierung von Therapie und Prävention.

## **3. Forschungsziel**

Ziel war die Identifizierung und Quantifizierung von Lipid-Biomarkern für die Erkennung von Kognitionsstörungen. Es sollte geprüft werden, ob diese Biomarker für die Früherkennung einer Demenzerkrankung genutzt werden können. Die Auswahl der Biomarker erfolgte auf der pathophysiologischen Basis von Voruntersuchungen zum Lipidmetabolismus.

Für das Projekt stand mit der LIFE-Gesundheitsstudie erstmals eine hervorragend geno- und phänotypisierte Kohorte für eine umfassende Lipidanalytik zur Verfügung.

Während des Projektes sollten bei 3000 ausgewählten Proben der LIFE-Gesundheitsstudie über 200 Analyten aus verschiedenen Lipidklassen mittels modernster selektiver und sensitiver HPLC-MS/MS untersucht werden, die am Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik der Universität Leipzig entwickelten wurden. Die zu verwendenden Methoden

sind hochstandardisiert, präanalytisch genau definiert und für die Probenmessung im Hochdurchsatz geeignet.

Folgende Ziele sollten im Rahmen dieses Projektes erreicht werden:

1. Bestimmung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten der in Tabelle 4 dargestellten Lipidanalyten in der kognitiv unbeeinträchtigten Bevölkerung (n = 1000)
2. Bestimmung der Analytkonzentrationen in 2000 Patienten mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen
3. Aufdecken von Risiko-Scores der Analyten mit leichten kognitiven Störungen und Demenz
  - Kategoriale Assoziationen (Analyse der Assoziation mit diagnostizierten Fällen leichter kognitiver Störungen/Demenzen)
  - Dimensionale Assoziationen (Analyse der Assoziation mit dem Schweregrad der kognitiven Störungen; „Dose-Response-Analyse“)
4. Bestimmung des prädiktiven Wertes der Lipidanalyten für die prospektive Entwicklung leichter kognitiver Störungen/ Demenzen

#### **4. Studienkollektiv**

Innerhalb der LIFE-Gesundheitsstudie erfüllten 2250 Probanden die Einschlusskriterien eines Alters von mind. 60 Jahren und der Teilnahme an den neuropsychologischen Tests zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des SISCO Scores.

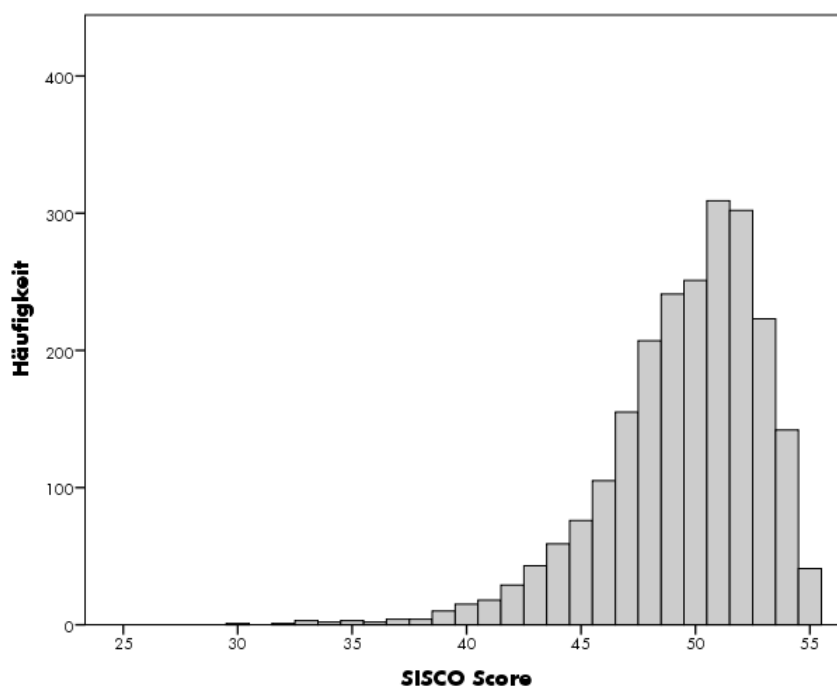
Die Basisdaten des untersuchten A1-Studienkollektivs sind in Tabelle 2 beschrieben.

Zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde der SISCO Score als globaler Kognitionsmarker herangezogen. Der SISCO Score ist ein Summen-Score des Leistungsteiles „Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ, der Multiinfarkt- (oder vaskulären) Demenz und Demenzen anderer Ätiologie nach DSM-III-R, DSM-IV und ICD-10“ (SIDAM). Dieser Score ergibt sich aus der Addition verschiedener Items, einschließlich dem Mini-Mental-Status-Test (MMST) und kann maximal 55 Punkte betragen. Es erlaubt eine standardisierte Diagnostik von leichten kognitiven Beeinträchtigungen und Demenzsyndromen.

Die Verteilung innerhalb der Studienkohorte ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Tabelle 2:** Basisdaten Studienkollektiv mit Angabe der Anzahl an verfügbaren Datensätzen

Parameter	Verfügbare Datensätze	Median (95% CI) bzw. Anteil
Alter (Jahre)	(n=2250)	69 (60 – 78)
Männer	(n=2250)	53,5%
SISCO Score	(n=2248)	50 (41 – 54)
BMI	(n=2245)	27,5 (21,1 – 37,8)
Aktive Raucher	(n=2038)	9,9%
Diabetes mittels HbA1c	(n=2239)	6,0%
Bluthochdruck	(n=2111)	70,1%
Lipid senkende Medikamente	(n=2242)	22,9%
Statine	(n=2242)	21,4%
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	(n=2242)	18,7%
Fasten-Status (> 8h)	(n=2250)	99,8%
Cholesterol [mmol/L]	(n=2244)	5,7 (3,8 – 8,0)
HDL Cholesterol [mmol/L]	(n=2243)	1,6 (0,9 – 2,7)
LDL Cholesterol [mmol/L]	(n=2243)	3,6 (1,9 – 5,7)
körperliche Aktivität		
Wenig	(n=150)	8,9%
Moderat	(n=427)	25,4%
intensiv	(n=1106)	65,7%
APO E Genotype		
E2/E2	(n=13)	0,6%
E2/E3	(n=231)	10,6%
E2/E4	(n=39)	1,8%
E3/E3	(n=1404)	64,3%
E3/E4	(n=468)	21,4%
E4/E4	(n=30)	1,4%



**Abbildung 1:** Verteilung des SISCO Scores innerhalb der untersuchten Kohorte (n=2250)

Entsprechend den Ergebnissen des ISAP zur Auswertung der gesamten LIFE Kohorte mit 10000 Teilnehmern ergeben sich die in Tabelle 3 zusammengefassten cut-off-Werte des SISCO Scores für die Beurteilung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung.

**Tabelle 3:** Cut-off-Werte SISCO Score zur Beurteilung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung in LIFE

SISCO Score	Altersgruppe [Jahre]			
	60-64	65-69	70-74	75-79
Frauen <u>ohne</u> Universitätsabschluss	44,8	44,5	44,6	44,8
Frauen <u>mit</u> Universitätsabschluss	48,6	47,9	48,4	48,7
Männer <u>ohne</u> Universitätsabschluss	45,8	45,3	44,8	44,8
Männer <u>mit</u> Universitätsabschluss	49,5	48,7	48,5	48,1

Mit einem Median von 50 Punkten und einem 95% Konfidenzintervall (95% CI) von 41-54 Punkten weist die untersuchte Kohorte einen sehr hohen Anteil an Probanden mit hohen SISCO Scores auf. Es zeigt sich, dass 1509 vom 2250 (56%) der in diesem Projekt untersuchten Probanden einen SISCO Score  $\geq 50$  Punkte keine kognitive Beeinträchtigung aufweisen, unabhängig von Geschlecht und Bildungsgrad. Einen SISCO Score  $\leq 45$  Punkte, was einer leichten kognitiven Beeinträchtigung entspricht und auch die Probanden mit Universitätsabschluss einschließt, weisen lediglich 272 von 2250 (12%) der untersuchten Probanden auf. Anhand des SISCO Scores sind keine Demenzfälle in dieser Kohorte vertreten. Die gezeigte Klassifizierung der Kognition in der untersuchten Kohorte hatte Einfluss auf die Anzahl der Probanden in den jeweiligen Referenz- bzw. Vergleichsgruppen innerhalb der beantragten Zielstellungen.

**Tabelle 4:** untersuchte Analytklassen mit den analysierten Parametern des Lipidstoffwechsels

Analytklasse	Analysierte Parameter		
<b>Sphingolipide</b>	Sphingosin	Sphingosin-1-phosphat	
	Sphinganin	Sphinganin-1-phosphat	
<b>Apolipoproteine</b>	Apo A-I	Apo B-100	Apo E
	Apo A-II	Apo C-I	Apo J
	Apo A-IV	Apo C-III	Apo M
	<i>Erweitert um folgende Parameter:</i>		
	Apo C-II	Apo H	Apo D
<b>Sterole</b> (Cholesterol und Cholesterolvorläufer)	Cholesterol, Lanosterol, Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei, Ester, total)		
	<i>Erweitert um Phytosterole:</i>		
	Brassicasterol	Campesterol	
	Stigmasterol	Sitosterol	
<b>Oxysterole und Gallensäuren</b> (enzymatisch und autoxidativ)	<i>Hydroxycholesterole (OHC) und Dihydroxycholesterole (diOHC)</i>		
	4 $\beta$ -OHC	7 $\alpha$ -/7 $\beta$ -OHC	
	20 $\alpha$ -OHC	22R-OHC	22S-OHC
	24S-OHC	25-OHC	27-OHC
	24-diOHC	25-diOHC	27-diOHC
	Cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol	5,6 $\alpha$ -Epoxycholesterol	
	7-Ketocholesterol	5,6 $\beta$ -Epoxycholesterol	
		24S,25- Epoxycholesterol	
	<i>Gallensäuren (Glyco- und Taurokonjugate)</i>		
	Cholsäure	Chenodesoxycholsäure	
	Desoxycholsäure	Lithocholsäure	
	Ursodesoxycholsäure	Hyodeoxycholsäure	
	7 $\alpha$ -Hydroxyoxocholestensäure		
	<b>Eikosanoide / Resolvine</b>	Prostaglandine (39),	HETEs (21)
Resolvine (7)		PUFAs (7)	Leukotriene (5),
DHETs (4),		DiHETE (4)	Tromboxane (4)
EETs (4)		HEPEs (4)	EpETE (4)
HODEs (2),		HpETEs (2)	oxo-ETEs (2)
Lipoxine (2),		Maresine (2)	EpDPE (2)
17S-HpDoHE		12S-HHT	10S,17S-DiHDoHE

Es wurde innerhalb der Projektlaufzeit die in Tabelle 4 zusammengefassten Analytklassen um mehrfach ungesättigte Fettsäuren und daraus abgeleiteten bioaktiven Lipide (z.B. Eikosanoide / Resolvine) erweitert. Die Analytklassen der Oxysterole / Gallensäuren und Eikosanoide / Resolvine wurden zunächst für kategoriale Assoziationsbetrachtungen in den Subkohorten mit besonders hoher kognitiver Leistungsfähigkeit (SISCO Score  $\geq 53$ ) und leichter kognitiver Beeinträchtigung (SISCO Score  $\leq 45$ ) analysiert. Im Rahmen des Projektes wurden insgesamt 2250 Proben der LIFE A1 Kohorte untersucht (Tabelle 5).



**Tabelle 5:** Übersicht der im EDTA-Plasma analysierten Analytklassen mit Angabe der für die statistische Auswertung herangezogenen technisch validen Ergebnisse

Analytklasse	Anzahl gemessener Analyten	Anzahl aufgearbeiteter Proben	Technisch valide Ergebnisse	Anzahl im Blut nachgewiesener Analyten
Sphingolipide	4	2250	2180	2
Apolipoproteine	12	2250	1927	12
Sterole	20	1687	1687	20
Oxysterole / Gallensäuren	34	540	540	22
Eikosanoide / Resolvine	~ 130	540	ausstehend	ausstehend

## 5. Ergebnisse und Diskussion

### 5.1. Bestimmung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten in der kognitiv unbeeinträchtigten Bevölkerung

Um Einflüsse möglicher Confounder auf die analysierten Lipidparameter zu untersuchen, wurden Regressionsanalysen der gesamten Kohorte durchgeführt und die Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho bestimmt. In Tabelle 6 und Tabelle 7 sind die Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho für die Lipidparameter zusammengefasst, die signifikante Korrelationen ausweisen. Die Übersicht zu den Regressionskoeffizienten aller Parameter der bestimmten Analytklassen ist in Tabelle 15 bis Tabelle 24 (Anhang).

**Tabelle 6:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder (Teil1)

	S1P	SA1P	CH (Ester)	CH (total)	DE-ZY-7DHC (frei)	DE-ZY-7DHC (Ester)	DE-ZY-7DHC (total)
Alter	-0,065**	-0,059**	-0,072**	-0,073**	-0,058*	-0,091**	-0,086**
Geschlecht	0,110**	0,146**	0,236**	0,250**	0,129**	0,114**	0,121**
SISCO Score	-0,050*	-0,089**	0,081**	0,075**	0,090**	0,134**	0,126**
BMI	-0,057**	0,018	-0,125**	-0,121**	0,058*	-0,036	-0,013
Raucher-Status	0,131**	0,106**	-0,028	-0,014	-0,003	-0,046	-0,039
Diabetes-Status	-0,034	0,006	-0,160**	-0,158**	-0,054*	-0,102**	-0,096**
Bluthochdruck	-0,008	0,031	-0,085**	-0,085**	0,026	-0,059*	-0,042
Lipidsenker allgemein	-0,064**	-0,051*	-0,344**	-0,357**	-0,323**	-0,408**	-0,402**
Statine	-0,081**	-0,062**	-0,343**	-0,358**	-0,337**	-0,423**	-0,417**
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,072**	-0,065**	-0,325**	-0,339**	-0,325**	-0,404**	-0,401**
Fasten-Status	-0,043*	-0,026	0,036	0,036	-0,010	0,025	0,010
körperliche Aktivität	-0,029	-0,067**	0,036	0,032	0,024	0,031	0,029
Cholesterol [mmol/L]	0,196**	0,157**	0,798**	0,843**	0,642**	0,708**	0,713**
HDL Cholesterol [mmol/L]	0,089**	0,066**	0,323**	0,311**	0,010	0,174**	0,143**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,168**	0,148**	0,738**	0,775**	0,626**	0,699**	0,702**
APO E Genotype	-0,003	0,004	0,101**	0,096**	0,066**	0,096**	0,094**

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 7:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder (Teil2)

	24S-OHC	26-OHC	G-CDCA	DCA	UDCA
Alter	-0,166**	0,003	0,044	0,010	0,007
Geschlecht	0,136**	-0,040	-0,202**	-0,135**	0,000
SISCO Score	0,235**	0,097	0,105*	-0,142**	-0,103*
BMI	-0,062	-0,003	0,041	0,217**	0,071
Raucher-Status	0,010	0,016	0,001	-0,006	0,006
Diabetes-Status	-0,094	0,074	-0,008	0,136**	0,090*
Bluthochdruck	-0,055	0,002	0,054	0,049	-0,018
Lipidsenker allgemein	-0,190**	-0,098	-0,061	0,038	0,027
Statine	-0,203**	-0,080	-0,075	0,031	0,043
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,162**	-0,088	-0,077	0,004	0,029
körperliche Aktivität	-0,002	-0,046	0,054	-0,023	-0,037
Cholesterol [mmol/L]	0,250**	0,001	-0,117**	-0,097*	-0,089*
HDL Cholesterol [mmol/L]	0,124*	-0,070	-0,055	-0,145**	-0,048
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,220**	0,028	-0,131**	-0,069	-0,083
APO E Genotype	-0,039	-0,024	-0,071	0,024	-0,013

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

Für die Bestimmung der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerte in der kognitiv unbeeinträchtigten Bevölkerung wurden entsprechend der Cut-off-Werte (Tabelle 3) die Ergebnisse der 1267 Probanden verwendet, die einen SISCO Score  $\geq 50$  und damit keine kognitive Beeinträchtigung ausweisen. In Tabelle 8 sind die Referenzwerte mit signifikanten Altersunterschieden für männliche Probanden nach Altersgruppen aufgelistet. Tabelle 9 fasst die Referenzwerte der weiblichen Probanden mit signifikanten Altersunterschieden zusammen. Die Daten aller analysierten Parameter sind nach Geschlecht und Analytklassen mit den entsprechenden Fallzahlen in Tabelle 25 bis Tabelle 32 (Anhang) aufgeführt.

**Tabelle 8:** signifikante altersgruppenspezifische Unterschiede im EDTA-Plasma des männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektivs

Analyt	Altersgruppe [Jahre] Median (95% CI)				p
	60-64	65-69	70-74	75-79	
Sphingosin-1-Phosphat [mg/L]	132,7 (95,9 – 200,2)	130,9 (90,2 – 188,4)	126,4 (91,0 – 190,7)	124,2 (86,0 – 194,7)	0,010**
Apolipoprotein A-II [µmol/L]	49,2 (29,8 – 104,7)	46,5 (29,1 – 77,0)	45,2 (31,8 – 77,5)	43,7 (29,2 – 65,5)	0,001**
Apolipoprotein A-IV [µmol/L]	2,1 (1,2 – 3,6)	2,0 (1,2 – 3,7)	2,2 (1,3 – 4,0)	2,1 (1,2 – 4,9)	0,046*
Apolipoprotein B-100 [µmol/L]	1,7 (0,9 – 2,6)	1,5 (0,7 – 2,6)	1,5 (0,8 – 2,5)	1,4 (0,9 – 2,4)	0,03*
Apolipoprotein C-II [Area-Ratio]	1,19 (0,43 – 3,08)	1,15 (0,42 – 2,76)	1,09 (0,48 – 2,42)	1,00 (0,32 – 1,91)	0,005**
Apolipoprotein C-III [µmol/L]	13,7 (5,9 – 38,1)	12,6 (5,9 – 29,2)	12,4 (5,7 – 30,9)	10,9 (5,3 – 20,5)	0,001**
Apolipoprotein D [Area-Ratio]	0,20 (0,13 – 0,34)	0,19 (0,11 – 0,31)	0,20 (0,12 – 0,35)	0,20 (0,11 – 0,33)	0,004**
Apolipoprotein J [µmol/L]	3,8 (2,4 – 5,6)	3,7 (2,6 – 5,0)	3,7 (2,3 – 5,1)	3,4 (2,5 – 4,7)	<0,001**
Apolipoprotein M [µmol/L]	1,7 (0,9 – 2,8)	1,5 (0,9 – 2,5)	1,4 (0,9 – 2,5)	1,4 (0,8 – 2,3)	<0,001**
Cholesterol (Ester) [mg/L]	2233 (1623 – 2846)	2084 (1283 – 2902)	2106 (1438 – 2977)	2115 (1334 – 2638)	0,012*
Cholesterol (total) [mg/L]	2765 (1962 – 3568)	2591 (1623 – 3622)	2601 (1780 – 3672)	2606 (1664 – 3307)	0,016*
Glyco-Lithocholsäure [µg/L]	1,8 (0,1 – 8,4)	3,5 (0,3 – 66,1)	3,1 (0,1 – 58,1)	6,5 (0,2 – 50,2)	0,010**

Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p<0,05 und \*\*p<0,01)

**Tabelle 9:** signifikante altersgruppenspezifische Unterschiede im EDTA-Plasma des weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektivs

Analyt	Altersgruppe [Jahre] Median (95% CI)				p
	60-64	65-69	70-74	75-79	
Sphinganin-1-Phosphat [mg/L]	28,5 (16,7 – 47,6)	27,6 (15,4 – 46,5)	25,6 (14,9 – 42,7)	26,6 (12,8 – 47,3)	0,027*
Apolipoprotein H [Area-Ratio]	0,33 (0,19 – 0,52)	0,36 (0,15 – 0,54)	0,33 (0,15 – 0,50)	0,37 (0,22 – 0,57)	0,001**
Apolipoprotein J [µmol/L]	4,0 (2,5 – 5,3)	3,9 (2,6 – 5,3)	3,7 (2,5 – 5,4)	3,7 (2,5 – 6,5)	0,013*

Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p<0,05 und \*\*p<0,01)

Es ergeben sich geschlechts- und altersspezifisch signifikante Unterschiede.

## 5.2. Bestimmung der Biomarker in Probanden mit unterschiedlicher Ausprägung kognitiver Störungen

Anhand der vorliegenden cut-off-Werte (Tabelle 3) für die Diagnose einer leichten kognitiven Beeinträchtigung wurden zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen und den Vergleich in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad der kognitiven Störung zwei Gruppen gebildet, die die beiden Extreme der Kohorte darstellen. Die Gruppe mit einem SISCO Score  $\leq 45$  beinhaltet alle Probanden mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung, unabhängig vom Universitätsabschluss. Die Gruppe mit einem SISCO Score  $\geq 53$  bildet die kognitiv unbeeinträchtigte Vergleichsgruppe. Wie in Tabelle 8 und Tabelle 9 bereits gezeigt, gibt es geschlechts- und altersspezifische Einflüsse auf die untersuchten Analytklassen. Um diese Effekte bei der statistischen

Betrachtung auszuschließen, wurde jedem Probanden der SISCO ≤ 45 Gruppe ein nach Alter und Geschlecht best möglich passender Proband der SISCO ≥ 53 Gruppe zugeordnet. Damit ergibt sich eine alters- und geschlechtsgemachte Subkohorte mit einer Gruppenstärke von 220 Probanden pro Vergleichsgruppe, die in Tabelle 10 charakterisiert ist.

Tabelle 10: **Basisdaten der alters- und geschlechtsgemachten Subkohorte**

Parameter	leichte kognitive Beeinträchtigung SISCO ≤ 45		ohne kognitive Beeinträchtigung SISCO ≥ 53		p
	Median (95% CI) bzw. Anteil [%]				
Alter (Jahre)	70 (61 – 78)	(n=220)	70 (60,5 - 78)	(n=220)	0,740
Männer	52,7%	(n=220)	52,7%	(n=220)	1,000
SISCO Score	43 (32,9 – 45,0)	(n=220)	53 (52,9 – 55,0)	(n=220)	<0,001**
BMI	27,7 (21,6 – 34,4)	(n=220)	27,6 (22,0 – 34,6)	(n=220)	0,858
Aktive Raucher	9,0%	(n=189)	9,1%	(n=197)	0,961
Diabetes (mittels HbA1c)	7,3%	(n=219)	3,7%	(n=219)	0,208
Bluthochdruck	72,6%	(n=212)	66,8%	(n=202)	0,198
Lipid senkende Medikamente	28,6%	(n=220)	22,0%	(n=219)	0,105
Statine	26,8%	(n=220)	20,6%	(n=219)	0,122
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	22,7%	(n=220)	18,8%	(n=219)	0,301
Fasten-Status (> 8h)	100%	(n=220)	100%	(n=220)	1,000
Cholesterol [mmol/L]	5,6 (3,7 – 8,1)	(n=220)	5,7 (4,0 – 8,1)	(n=220)	0,048*
HDL Cholesterol [mmol/L]	1,6 (0,9 – 2,7)	(n=219)	1,6 (0,9 – 3,0)	(n=220)	0,067
LDL Cholesterol [mmol/L]	3,5 (1,9 – 5,8)	(n=219)	3,7 (0,9 – 3,0)	(n=220)	0,045*
körperliche Aktivität					
Wenig	8,8%	(n=12)	7,7%	(n=13)	0,732
Moderat	20,6%	(n=28)	35,1%	(n=59)	0,005**
intensiv	70,6%	(n=96)	57,1%	(n=96)	0,016*
APO E Genotype					
E2/E2	0,5%	(n=1)	1,4%	(n=3)	0,311
E2/E3	11,5%	(n=25)	10,6%	(n=23)	0,786
E2/E4	-	-	2,3%	(n=5)	0,024*
E3/E3	64,7%	(n=141)	66,7%	(n=144)	0,591
E3/E4	22,9%	(n=50)	18,1%	(n=39)	0,167
E4/E4	0,5%	(n=1)	0,9%	(n=2)	0,557

**Mann-Whitney-U- bzw. Chi<sup>2</sup>-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**

Ein Vergleich der ermittelten Analytkonzentrationen mittels Mann-Whitney-U-Test weist die in Tabelle 11 zusammengefassten signifikanten Unterschiede in Probanden mit unterschiedlichem Ausprägungsgrad der kognitiven Beeinträchtigung auf. Die Daten aller im EDTA-Plasma analysierten Parameter sind in Tabelle 33 bis Tabelle 36 (Anhang) zusammengefasst.

**Tabelle 11:** signifikante Unterschiede der Analytkonzentrationen in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen

Analyt	leichte kognitive Beeinträchtigung SISCO ≤ 45		ohne kognitive Beeinträchtigung SISCO ≥ 53		p
	Median (95% CI)				
Sphingosin-1-Phosphat [mg/L]	136,7	(90,4 – 217,0)	129,1	(92,7 – 189,5)	0,013*
Sphinganin-1-Phosphat [mg/L]	28,0	(12,8 – 47,8)	26,4	(14,6 – 43,6)	0,008**
Cholesterol (Ester) [mg/L]	2058	(1339 – 2766)	2098	(1615 – 2907)	0,030*
Cholesterol (total) [mg/L]	2582	(1672 – 3403)	2636	(1997 – 3642)	0,039*
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei) [mg/L]	0,9	(0,6 – 1,8)	1,0	(0,7 – 2,1)	0,005**
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester) [mg/L]	5,1	(3,4 – 6,9)	5,5	(4,0 – 8,0)	<0,001**
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total) [mg/L]	6,0	(4,0 – 8,4)	6,5	(4,8 – 9,8)	<0,001**
24S-Hydroxycholesterol [µg/L]	14,6	(0,3 – 56,0)	19,4	(4,3 – 40,3)	<0,001**
26-Hydroxycholesterol [µg/L]	11,3	(0,4 – 34,2)	12,4	(1,5 – 38,5)	0,033*
Glyco-Chenodesoxycholsäure [Area-Ratio]	0,42	(0,07 – 2,81)	0,52	(0,10 – 3,71)	0,014*
Desoxycholsäure [µg/L]	93,4	(6,9 – 405)	70,9	(4,4 – 456)	0,016*
Ursodesoxycholsäure [µg/L]	6,3	(0,7 – 38,5)	4,5	(0,3 – 33,1)	0,048*

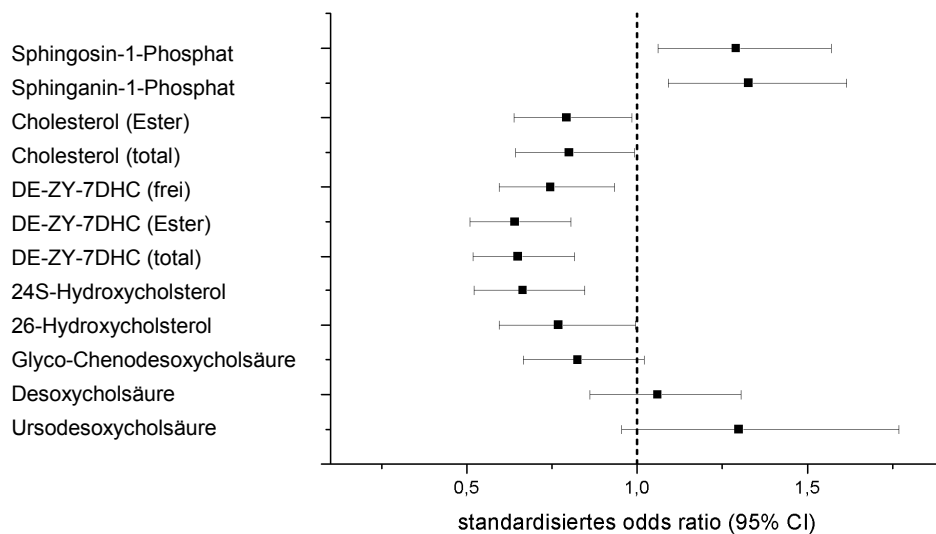
Mann-Whitney-U-Test (signifikant mit \*p<0,05 und \*\*p<0,01)

Zur Bestimmung des Risikos, welches sich durch die Unterschiede in den Analytkonzentrationen der beiden Kognitionsgruppen ergibt, wurden die odds ratios bestimmt. Dazu erfolgte eine z-Transformation der als signifikant unterschiedlich ermittelten Analytkonzentrationen und eine binäre logistische Regression. Das daraus ermittelte standardisierte odds ratio (OR) ist in Tabelle 12 zusammengefasst und in Abbildung 2 dargestellt.

**Tabelle 12:** standardisiertes odds ratio der Parameter, die signifikante Unterschiede der Analytkonzentrationen in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen zeigen Binär logistische Regression nach z-Transformation der Analytkonzentrationen (signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

	Standardisiertes odds ratio (95% CI)		Standardabweichung	p
Sphingosin-1-Phosphat	1,29	(1,061 – 1,569)	27,6 [mg/L]	0,011*
Sphinganin-1-Phosphat	1,327	(1,091 – 1,615)	8,1 [mg/L]	0,005**
Cholesterol (Ester)	0,793	(0,639 – 0,985)	358 [mg/L]	0,036*
Cholesterol (total)	0,8	(0,644 – 0,993)	447 [mg/L]	0,043*
DE-ZY-7DHC (frei)	0,746	(0,596 – 0,933)	0,3 [mg/L]	0,010**
DE-ZY-7DHC (Ester)	0,641	(0,510 – 0,805)	1,0 [mg/L]	<0,001**
DE-ZY-7DHC (total)	0,65	(0,518 – 0,817)	1,2 [mg/L]	<0,001**
24S-Hydroxycholesterol	0,664	(0,521 – 0,846)	11,1 [µg/L]	0,001**
26-Hydroxycholesterol	0,769	(0,595 – 0,996)	8,4 [µg/L]	0,046*
Glyco-Chenodesoxycholsäure	0,825	(0,666 – 1,021)	0,8 [Area Ratio]	0,077
Desoxycholsäure	1,06	(0,861 – 1,305)	154 [µg/L]	0,585
Ursodesoxycholsäure	1,298	(0,954 – 1,768)	12,6 [µg/L]	0,097

Binär logistische Regression nach z-Transformation (signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )



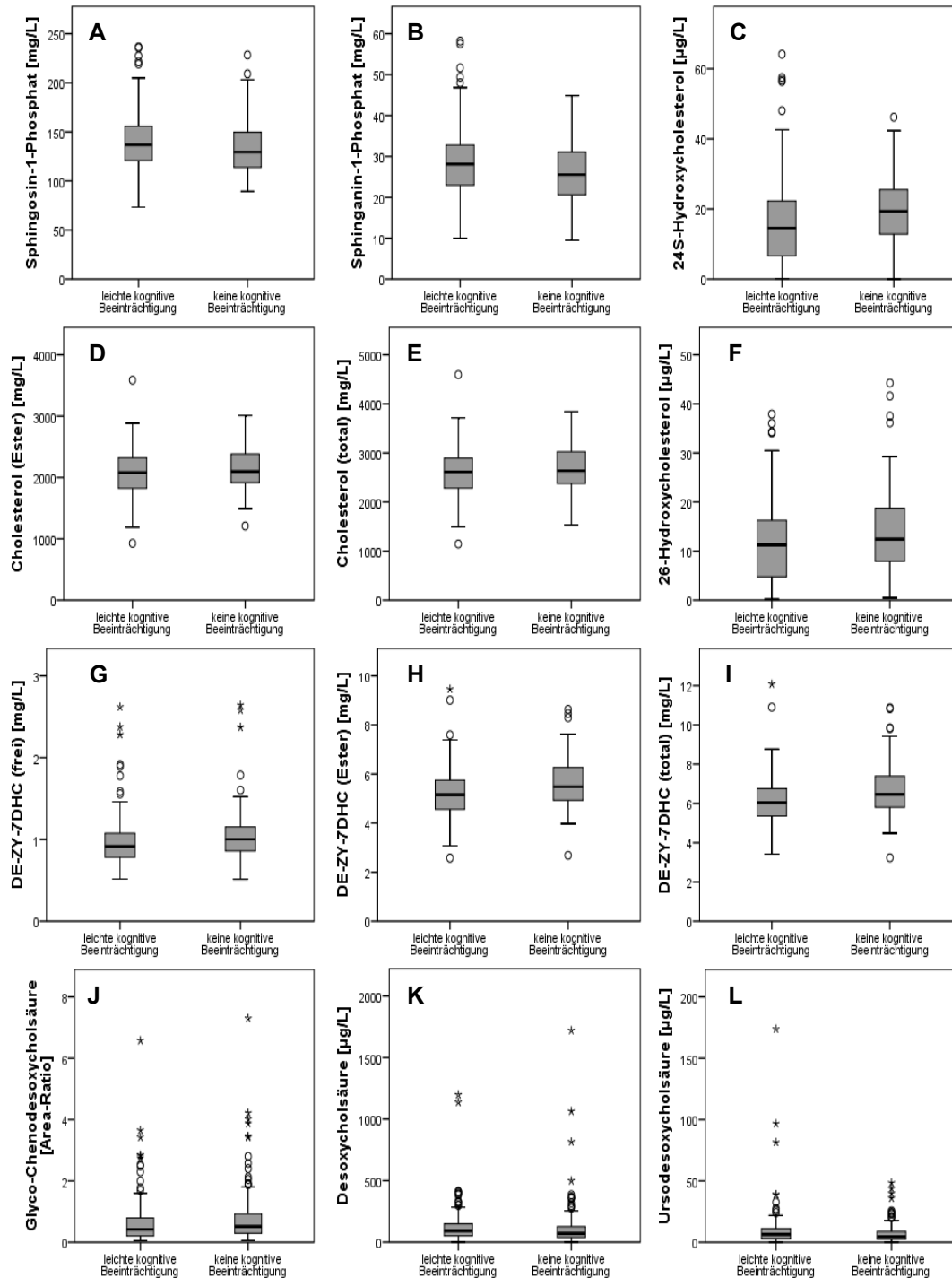
**Abbildung 2:** standardisiertes odds ratio (95% CI) der Parameter, die signifikante Unterschiede der Analytkonzentrationen in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen zeigen

Nach binär logistischer Regression bleiben die Analytkonzentrationen von Sphingosin-1-Phosphat, Sphinganin-1-Phosphat, Cholesterol (Ester und total), der Summenparameter aus Desmosterol, Zymosterole und 7-Dehydroxycholesterol, sowie 24S- und 26-Hydroxycholesterol signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ohne und mit kognitiver Beeinträchtigung. Die Analyten mit einem OR > 1 weisen ein höheres Risiko zur Entwicklung einer kognitiven Beeinträchtigung auf, OR < 1 wirken protektiv.

### 5.3. Aufdecken von Risiko-Scores der Analyten mit leichten kognitiven Störungen und Demenz

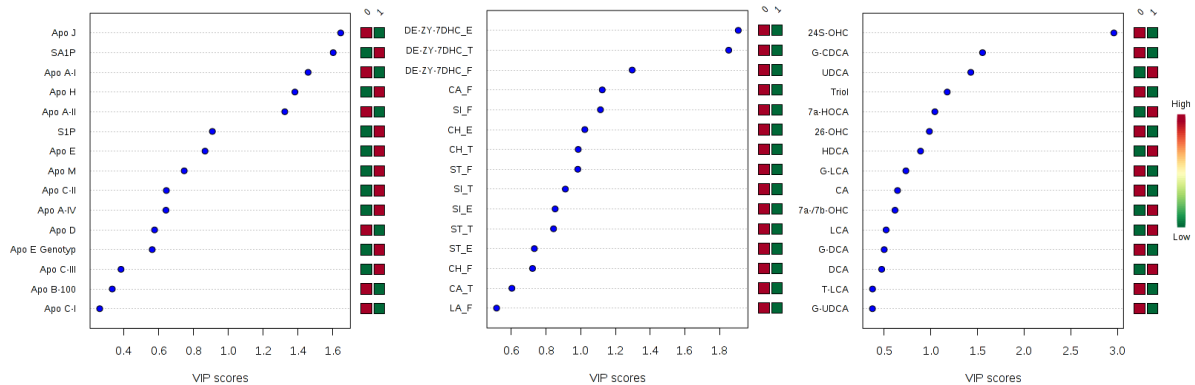
Im Rahmen dieses Projektes können mögliche Risiko-Scores der Analyten nur für leichte kognitive Störungen identifiziert werden, da die untersuchte Kohorte keine Demenzfälle enthält.

#### 5.3.1. Kategoriale Assoziationen von diagnostizierten Fällen ohne und mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen



**Abbildung 3:** Boxplots der Analytkonzentrationen, die signifikante Unterschiede in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen aufweisen.

Zur Unterscheidung der Gruppen mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen wurden mittels Partial Least Square – Discriminant Analysis (PLS-DA) die Analyten mit den größten Einflussfaktoren, die Variable Importance in Projection (VIP) scores, bestimmt. In Abbildung 4 sind die VIP scores nach Analytklassen getrennt dargestellt.



**Abbildung 4:** Top 15 VIP scores nach Analytklassen der PLS-DA in Probanden ohne kognitive Beeinträchtigung (0) und mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (1)

Aus diesen Daten können die Analyten mit den größten Einflussfaktoren (VIP scores) ermittelt werden. Die Analyten, welche einen VIP score > 1,3 aufweisen sind in Tabelle 13 zusammengefasst. Die vollständige Lister der VIP scores ist in Tabelle 37 und Tabelle 38 (Anhang).

**Tabelle 13:** Analyten aus PLS-DA in Probanden mit unterschiedlich ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung und einem VIP score > 1,3

Analyt	VIP score
24S-Hydroxycholesterol	2,96
DE-ZY-7DHC (Ester)	1,91
DE-ZY-7DHC (total)	1,85
Apolipoprotein J	1,65
Sphinganin-1-Phosphat	1,60
Glyco-Chenodesoxycholsäure	1,55
Apolipoprotein A-I	1,46
Ursodesoxycholsäure	1,43
Apolipoprotein H	1,38
Apolipoprotein A-II	1,32
DE-ZY-7DHC (frei)	1,30

### 5.3.2. Dimensionale Assoziationen (Analyse der Assoziation mit dem Schweregrad der kognitiven Störungen; „Dose-Response-Analyse“)

Für die Assoziation mit dem Schweregrad der kognitiven Störung wurden neben dem SISCO Score als globalen Kognitionsmarker auch der darin enthaltenen MMST betrachtet. Aus der CERAD Plus Testbatterie wurde als Marker für Gedächtnis und Sprache die Daten der verbal fluency einbezogen. Weiterhin wurde die Korrelation zum Trail-Making-Test als Marker für die Aufmerksamkeit, Schnelligkeit (TMT A) und exekutive Fähigkeiten (TMT B) wurde in Form des Verhältnisses TMT B zu TMT A bestimmt. Die signifikanten Korrelationen sind in Tabelle 14 zusammengefasst. Die Übersicht



zu den Regressionskoeffizienten aller Parameter der bestimmten Analytklassen ist in Tabelle 39 bis Tabelle 42 (Anhang).

**Tabelle 14:** signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Lipidparametern (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)

	SISCO Score	MMST	Verbal fluency CERAD	TMT (Ratio B/A)
Sphingosin-1-Phosphat	-0,051*	-0,047*	-0,011	0,019
Sphinganin-1-Phosphat	-0,090**	-0,056**	-0,032	0,044*
Apolipoprotein A-I	0,070**	0,084**	0,027	-0,013
Apolipoprotein A-II	0,049*	0,075**	0,000	-0,049*
Apolipoprotein D	0,093**	0,082**	0,034	-0,016
Apolipoprotein H	-0,049*	-0,017	-0,056*	0,031
Apolipoprotein J	0,068**	0,086**	0,017	-0,021
Brassicasterol (frei)	0,028	0,050*	-0,002	0,022
Brassicasterol (Ester)	0,033	0,051*	-0,003	0,018
Brassicasterol (total)	0,032	0,052*	-0,003	0,019
Campesterol (frei)	0,096**	0,092**	0,031	0,006
Campesterol (Ester)	0,039	0,055*	0,011	0,019
Campesterol (total)	0,053*	0,065**	0,016	0,016
Stigmasterol (frei)	0,060*	0,071**	0,011	0,015
Stigmasterol (Ester)	0,061*	0,063**	0,009	0,007
Stigmasterol (total)	0,062*	0,067**	0,008	0,009
Sitosterol (frei)	0,073**	0,078**	0,025	0,006
Sitosterol (Ester)	0,069**	0,074**	0,021	0,004
Sitosterol (total)	0,070**	0,075**	0,022	0,005
Lanosterol (frei)	0,060*	0,066**	0,025	-0,028
CH (frei)	0,049*	0,058*	0,027	0,011
CH (Ester)	0,079**	0,080**	0,029	-0,009
CH (total)	0,073**	0,076**	0,029	-0,006
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei)	0,090**	0,092**	0,030	-0,013
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester)	0,133**	0,114**	0,074**	-0,040
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total)	0,125**	0,110**	0,067**	-0,033
24S-Hydroxycholesterol	0,235**	0,245**	0,163**	-0,075
26-Hydroxycholesterol	0,094	0,108*	0,088	-0,065
Cholsäure	0,079	0,010	0,030	-0,085*
Chenodesoxycholsäure	0,040	-0,024	-0,005	-0,089*
Glyco-Chenodesoxycholsäure	0,107*	0,092*	0,043	-0,095*
Tauro-Chenodesoxycholsäure	0,071	0,059	0,053	-0,114**
Desoxycholsäure	-0,145**	-0,136**	-0,085*	-0,061
Glyco-Desoxycholsäure	-0,015	0,007	0,008	-0,098*
Tauro-Desoxycholsäure	-0,040	-0,018	0,032	-0,090*
Ursodesoxycholsäure	-0,103*	-0,101*	-0,055	-0,008
7 $\alpha$ -Hydroxyoxocholestensäure	-0,055	-0,032	-0,088*	0,081

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

#### **5.4. Bestimmung des prädiktiven Wertes der Lipidanalyten für die prospektive Entwicklung leichter kognitiver Störungen / Demenzen**

Die Bestimmung eines prädiktiven Wertes kann auf Grund fehlender Verlaufsdaten der kognitiven Erkrankung innerhalb dieser untersuchten Kohorte nicht umgesetzt werden.

## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Das untersuchte Analytspektrum wurde um zusätzliche Parameter in den Analytklassen der Apolipoproteine und der Sterole, sowie einer weiteren Analytklasse, die Eikosanoide erweitert. Die Methode der Eikosanoide wird zurzeit um weitere Parameter (Resolvine) erweitert, weshalb diese Messungen bis zum Abschluss der Validierung noch ausstehen.

Die Bestimmung von alters- und geschlechtsspezifischen Referenzwerten in der kognitiv unbeeinträchtigten Bevölkerung konnte in Proben von 1267 Probanden ermittelt werden. Es zeigten sich signifikante Alters- und Geschlechtsunterschiede. Bei männlichen Probanden waren Sphingosin-1-Phosphat, die Apolipoproteine Apo A-II, Apo A-IV, Apo B-100, Apo C-II, Apo C-III, Apo D, Apo J und Apo M, sowie Cholesterol (Ester und total) und die Gallensäure Glyco-Lithocholsäure signifikant unterschiedlich in den Altersgruppen. Bei weiblichen Probanden waren Sphingosin-1-Phosphat, die Apolipoproteine Apo H und Apo J signifikant unterschiedlich in den Altersgruppen.

Die Bestimmung der Analytkonzentrationen erfolgte in Proben von 2250 Patienten mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen. Zur Aufdeckung von möglichen Risiko-Scores der Analyten mit leichten kognitiven Störungen wurde anhand des SISCO Scores eine alters- und geschlechtsgematchte Subkohorte mit gebildet. Die Gruppe mit einem SISCO Score  $\leq 45$  beinhaltet alle Probanden mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung. Die Gruppe mit einem SISCO Score  $\geq 53$  bildet die kognitiv unbeeinträchtigt Vergleichsgruppe.

Die kategoriale Assoziation ergab für die kognitiv beeinträchtigt Gruppe im Vergleich mit der kognitiv unbeeinträchtigten Gruppe höhere Analytkonzentrationen für Sphingosin-1-Phosphat, Sphingalin-1-Phosphat, Desoxycholsäure und Ursodesoxycholsäure. Erniedrigte Analytkonzentrationen wurden für Cholesterol (Ester und total), den Summenparameter aus Desmosterol, Zymosterole und 7-Dehydroxycholesterol, sowie 24S- und 26-Hydroxycholesterol und Glyco-Chenodesoxycholsäure erhalten.

Die dimensionale Assoziation zeigt eine Vielzahl an Lipidparametern, die Korrelationen mit der kognitiven Leistungsfähigkeit aufweisen. Für weitergehende statistische Berechnungen ist zwingend eine Adjustierung auf die ermittelten Confounder notwendig. Außerdem müssen die gefundenen Korrelationen in Proben von Patienten mit diagnostizierter Demenz bestätigt werden.

Im Rahmen des Studienkollektives der LIFE Gesundheitsstudie war es nicht möglich, wie beantragt 3000 Proben zu analysieren, die die Einschlusskriterien eines Alters von mind. 60 Jahren und der Teilnahme an den neuropsychologischen Tests zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit anhand des SISCO Scores erfüllten. Im Studienkollektiv waren keine Demenzfälle enthalten, weshalb nur Fälle mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Fälle ohne kognitive Beeinträchtigung ausgewertet werden konnten.

Die Bestimmung eines prädiktiven Wertes kann auf Grund fehlender Verlaufsdaten der kognitiven Erkrankung innerhalb dieser untersuchten Kohorte nicht umgesetzt werden. Zur Realisierung einer Follow-Up-Studie wird auf Grundlage der unter anderem in diesem Projekt gewonnenen neuen Erkenntnisse um mögliche Biomarker für die Vorhersage einer leichten kognitiven Beeinträchtigung ein DFG-Antrag gestellt werden.

Von einem Teil der in diesem Projekt untersuchten Probanden wurden im Rahmen der LIFE Gesundheitsstudie neben Aufnahmen von Kopf-MRT-Scandaten erhoben und umfangreiche

genetische Untersuchungen durchgeführt. Dies eröffnet die Möglichkeit, die hier ermittelten Analytkonzentrationen, im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen zusätzlich auf bildgebender und genetischer Ebene zu korrelieren.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

4 $\beta$ -OHC	4 $\beta$ -Hydroxycholesterol
5,6 $\alpha$ -EC	5,6 $\alpha$ -Epoxycholesterol
5,6 $\beta$ -EC	5,6 $\beta$ - Epoxycholesterol
7-KC	7-Ketocholesterol
7 $\alpha$ -/7 $\beta$ -OHC	7 $\alpha$ -/7 $\beta$ -Hydroxycholesterol
7 $\alpha$ -HOCA	7 $\alpha$ -Hydroxyoxocholestensäure
20 $\alpha$ -OHC	20 $\alpha$ -Hydroxycholesterol
22R-OHC	22R-Hydroxycholesterol
22S-OHC	22S- Hydroxycholesterol
24S,25-EC	24S,25- Epoxycholesterol
24S-OHC	24S-Hydroxycholesterol
24-diOHC	7 $\alpha$ ,24-Dihydroxycholesterol
25-OHC	25-Hydroxycholesterol
25-diOHC	7 $\alpha$ ,25-Dihydroxycholesterol
26-OHC	26-Hydroxycholesterol
26-diOHC	7 $\alpha$ ,26-Dihydroxycholesterol
Apo	Apolipoprotein
BR	Brassicasterol
CA	Campesterol
CA	Cholsäure
CDCA	Chenodesoxycholsäure
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i> (engl.)
CH	Cholesterol
CI	Konfidenzintervall
DCA	Desoxycholsäure
DE-ZY-7DHC	Summenparameter aus Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol
DHET	Dihydroxyeikosatriensäure
DiHDoHe	Dihydroxydocosahexaensäure
DiHETE	Dihydroxyeikosatetraensäure
EET	Epoxyeikosatriensäure
G-CA	Glyco-Cholsäure
G-CDCA	Glyco-Chenodesoxy-cholsäure
G-DCA	Glyco-Desoxycholsäure
G-LCA	Glyco-Lithocholsäure
G-UDCA	Glyco-Ursodesoxycholsäure
HDCA	Hyodeoxycholsäure
HDL	<i>high density lipoprotein</i> (engl.)
HEPE	Hydroxyeikosapentaensäure
HETE	Hydroxyeikosatetraensäure
HHT	Hydroxyheptadecatriensäure
HODE	Hydroxyoctadecadiensäure
HpETE	Hydroperoxyeikosatetraensäure

LA	Lanosterol
LCA	Lithocholsäure
LDL	<i>low density lipoprotein</i> (engl.)
LT	Leukotrien
Lx	Lipoxin
MaR	Maresin
MRT	Magnetresonanztomographie
MMST	Mini-Mental-Status-Test
oxo-ETE	Oxoeikosatetraensäure
PG	Prostaglandin
OR	<i>odds ratio</i> (engl.)
PLS-DA	<i>Partial Least Square – Discriminant Analysis</i> (engl.)
PUFA	langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäure
Rv	Resolvin
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
SA1P	Sphinganin-1-Phosphat
SI	Sitosterol
SIDAM	Strukturiertes Interview für die Diagnose einer Demenz vom Alzheimer Typ, Multiinfarkt-Dement und Demenzen anderer Ätiologie
SISCO Score	Summenparameter zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit aus SIDAM und MMST
ST	Stigmasterol
T-CA	Tauro-Cholsäure
T-CDCA	Tauro-Chenodesoxycholsäure
T-DCA	Tauro-Desoxycholsäure
T-LCA	Tauro-Lithocholsäure
TMT	Trail-Making-Test
Triol	Cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol
Tx	Thromboxan
UDCA	Ursodesoxycholsäure
VIP	<i>Variable Importance in Projection</i> (engl.)

## 7.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung des SISCO Scores innerhalb der untersuchten Kohorte (n=2250).....	5
Abbildung 2: standardisiertes odds ratio (95% CI) der Parameter, die signifikante Unterschiede der Analytkonzentrationen in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen zeigen.....	13
Abbildung 3: Boxplots der Analytkonzentrationen, die signifikante Unterschiede in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen aufweisen. ....	14
Abbildung 4: Top 15 VIP scores nach Analytklassen der PLS-DA in Probanden ohne kognitive Beeinträchtigung (0) und mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (1) .....	15

### 7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Projektbeteiligte .....	2
Tabelle 2: Basisdaten Studienkollektiv mit Angabe der Anzahl an verfügbaren Datensätzen .....	5
Tabelle 3: Cut-off-Werte SISCO Score zur Beurteilung einer leichten kognitiven Beeinträchtigung in LIFE.....	6
Tabelle 4: untersuchte Analytklassen mit den analysierten Parametern des Lipidstoffwechsels .....	7
Tabelle 5: Übersicht der im EDTA-Plasma analysierten Analytklassen mit Angabe der für die statistische Auswertung herangezogenen technisch validen Ergebnisse .....	8
Tabelle 6: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder (Teil1) .....	8
Tabelle 7: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder (Teil2) .....	9
Tabelle 8: signifikante altersgruppenspezifische Unterschiede im EDTA-Plasma des männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektivs .....	10
Tabelle 9: signifikante altersgruppenspezifische Unterschiede im EDTA-Plasma des weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektivs .....	10
Tabelle 10: Basisdaten der alters- und geschlechtsgematchten Subkohorte .....	11
Tabelle 11: signifikante Unterschiede der Analytkonzentrationen in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen .....	12
Tabelle 12: standardisiertes odds ratio der Parameter, die signifikante Unterschiede der Analytkonzentrationen in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen zeigen Binär logistische Regression nach z-Transformation der Analytkonzentrationen (signifikant mit * $p \leq 0,05$ und ** $p \leq 0,01$ ) .....	13
Tabelle 13: Analyten aus PLS-DA in Probanden mit unterschiedlich ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung und einem VIP score > 1,3 .....	15
Tabelle 14: signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Lipidparametern (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)....	16
Tabelle 15: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sphingolipide	25
Tabelle 16: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Apolipoproteine (Teil1) .....	25

Tabelle 17: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Apolipoproteine (Teil2) .....	26
Tabelle 18: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sterole (Teil1) .....	26
Tabelle 19: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sterole (Teil2) .....	27
Tabelle 20: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sterole (Teil3) .....	27
Tabelle 21: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil1) .....	28
Tabelle 22: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil2) .....	28
Tabelle 23: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil3) .....	29
Tabelle 24: Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil4) .....	29
Tabelle 25: Sphingolipide im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	30
Tabelle 26: Apolipoproteine im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	30
Tabelle 27: Sterole im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	31
Tabelle 28: Oxysterole und Gallensäuren im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	32
Tabelle 29: Sphingolipide im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	32
Tabelle 30: Apolipoproteine im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	33



Tabelle 31: Sterole im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	34
Tabelle 32: Oxysterole und Gallensäuren im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen .....	35
Tabelle 33: Sphingolipide in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen .....	35
Tabelle 34: Apolipoproteine in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen .....	36
Tabelle 35: Sterole in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen .....	37
Tabelle 36: Oxysterole und Gallensäuren in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen.....	38
Tabelle 37: VIP scores der Analyten aus PLS-DA in Probanden mit unterschiedlich ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung (Teil1).....	39
Tabelle 38: VIP scores der Analyten aus PLS-DA in Probanden mit unterschiedlich ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung (Teil2).....	40
Tabelle 39: signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Sphingolipiden (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho).....	40
Tabelle 40: signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Apolipoproteinen (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)...	40
Tabelle 41: signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Sterolen (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho) .....	41
Tabelle 42: signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Oxysterolen / Gallensäuren (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho) .....	42

## 8. Anhang

**Tabelle 15:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sphingolipide

	S1P	SA1P
Alter	-0,065**	-0,059**
Geschlecht	0,110**	0,146**
SISCO Score	-0,050*	-0,089**
BMI	-0,057**	0,018
Raucher-Status	0,131**	0,106**
Diabetes-Status	-0,034	0,006
Bluthochdruck	-0,008	0,031
Lipidsenker allgemein	-0,064**	-0,051*
Statine	-0,081**	-0,062**
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,072**	-0,065**
Fasten-Status	-0,043*	-0,026
körperliche Aktivität	-0,029	-0,067**
Cholesterol [mmol/L]	0,196**	0,157**
HDL Cholesterol [mmol/L]	0,089**	0,066**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,168**	0,148**
APO E Genotype	-0,003	0,004

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 16:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Apolipoproteine (Teil1)

	Apo A-I	Apo A-II	Apo A-IV	Apo B-100	Apo C-I	Apo C-II
Alter	-0,003	-0,104**	0,085**	-0,063**	-0,055*	-0,075**
Geschlecht	0,348**	0,153**	0,021	0,074**	0,244**	0,089**
SISCO Score	0,071**	0,049*	0,018	0,000	-0,003	-0,014
BMI	-0,167**	-0,048*	-0,027	0,047*	-0,005	0,132**
Raucher-Status	-0,049*	0,022	-0,009	0,061*	0,016	0,027
Diabetes-Status	-0,091**	-0,046*	0,183**	-0,015	-0,046*	0,056*
Bluthochdruck	-0,087**	-0,034	0,016	-0,003	-0,003	0,092**
Lipidsenker allgemein	-0,008	0,020	0,053*	-0,208**	-0,051*	0,094**
Statine	-0,010	0,007	0,045*	-0,219**	-0,054*	0,097**
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,012	-0,007	0,041	-0,223**	-0,057*	0,081**
Fasten-Status	0,021	0,005	0,013	-0,021	0,014	0,027
körperliche Aktivität	0,043	0,029	0,039	0,026	0,036	-0,007
Cholesterol [mmol/L]	0,269**	0,262**	-0,015	0,704**	0,456**	0,343**
HDL Cholesterol [mmol/L]	0,685**	0,319**	0,075**	-0,135**	0,302**	-0,103**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,027	0,126**	-0,060**	0,777**	0,279**	0,289**
APO E Genotype	-0,075**	-0,035	-0,009	0,145**	-0,075**	-0,026

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 17:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Apolipoproteine (Teil2)

	<b>Apo C-III</b>	<b>Apo D</b>	<b>Apo E</b>	<b>Apo H</b>	<b>Apo J</b>	<b>Apo M</b>
Alter	-0,080**	0,061**	-0,042	0,046*	-0,100**	-0,100**
Geschlecht	0,136**	-0,180**	0,229**	-0,018	0,094**	0,188**
SISCO Score	-0,035	0,093**	-0,029	-0,050*	0,068**	0,010
BMI	0,120**	-0,228**	0,083**	0,139**	0,023	-0,207**
Raucher-Status	-0,011	0,037	-0,020	0,025	0,008	0,050*
Diabetes-Status	0,064**	-0,121**	-0,005	0,102**	0,049*	-0,144**
Bluthochdruck	0,091**	-0,061**	0,002	0,087**	-0,017	-0,094**
Lipidsenker allgemein	0,117**	-0,100**	-0,124**	0,115**	-0,021	-0,079**
Statine	0,124**	-0,085**	-0,131**	0,108**	-0,028	-0,081**
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	0,098**	-0,077**	-0,125**	0,098**	-0,041	-0,087**
Fasten-Status	0,037	0,014	0,037	-0,001	0,031	0,017
körperliche Aktivität	0,031	0,065*	-0,012	0,012	0,048	0,034
Cholesterol [mmol/L]	0,329**	0,196**	0,423**	0,050*	0,190**	0,402**
HDL Cholesterol [mmol/L]	-0,018	0,308**	0,081**	-0,069**	0,059**	0,369**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,236**	0,112**	0,329**	0,024	0,161**	0,275**
APO E Genotype	0,015	0,012	-0,301**	0,000	0,022	0,001

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 18:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sterole (Teil1)

	<b>BR (frei)</b>	<b>BR (Ester)</b>	<b>BR (total)</b>	<b>CA (frei)</b>	<b>CA (Ester)</b>	<b>CA (total)</b>
Alter	-0,059 <sup>+</sup>	-0,048*	-0,053*	-0,060*	-0,048*	-0,052*
Geschlecht	0,058 <sup>+</sup>	0,028	0,033	0,099**	0,045	0,056 <sup>+</sup>
SISCO Score	0,030	0,035	0,034	0,097**	0,041	0,054 <sup>+</sup>
BMI	-0,167**	-0,205**	-0,198**	-0,214**	-0,227**	-0,229**
Raucher-Status	0,049	0,024	0,029	0,060 <sup>+</sup>	0,031	0,037
Diabetes-Status	-0,028	-0,049*	-0,045	-0,084**	-0,063*	-0,070**
Bluthochdruck	-0,039	-0,054*	-0,051*	-0,081**	-0,076**	-0,078**
Lipidsenker allgemein	0,001	0,049 <sup>+</sup>	0,038	-0,093**	0,019	-0,006
Statine	0,025	0,078**	0,066**	-0,075**	0,047	0,021
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	0,026	0,076**	0,066**	-0,066**	0,049 <sup>+</sup>	0,025
Fasten-Status	0,049 <sup>+</sup>	0,050 <sup>+</sup>	0,052 <sup>+</sup>	0,048 <sup>+</sup>	0,047	0,049 <sup>+</sup>
körperliche Aktivität	0,005	0,018	0,017	-0,004	0,011	0,008
Cholesterol [mmol/L]	0,340**	0,256**	0,281**	0,476**	0,260**	0,313**
HDL Cholesterol [mmol/L]	0,180**	0,248**	0,234**	0,228**	0,266**	0,264**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,285**	0,200**	0,222**	0,410**	0,202**	0,251**
APO E Genotype	0,051 <sup>+</sup>	0,059 <sup>+</sup>	0,058 <sup>+</sup>	0,061 <sup>+</sup>	0,061 <sup>+</sup>	0,062 <sup>+</sup>

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 19:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sterole (Teil2)

	ST (frei)	ST (Ester)	ST (total)	SI (frei)	SI (Ester)	SI (total)
Alter	-0,046	0,004	-0,010	-0,011	-0,007	-0,008
Geschlecht	0,143**	0,071**	0,095**	0,137**	0,095**	0,104**
SISCO Score	0,061*	0,061*	0,063**	0,074**	0,071**	0,072**
BMI	-0,212**	-0,285**	-0,278**	-0,297**	-0,299**	-0,302**
Raucher-Status	0,030	0,007	0,013	-0,016	-0,028	-0,027
Diabetes-Status	-0,040	-0,068**	-0,063*	-0,113**	-0,101**	-0,104**
Bluthochdruck	-0,091**	-0,073**	-0,079**	-0,087**	-0,076**	-0,079**
Lipidsenker allgemein	-0,167**	0,058*	-0,003	-0,074**	0,035	0,014
Statine	-0,158**	0,090**	0,024	-0,049*	0,065**	0,044
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,149**	0,086**	0,024	-0,044	0,062*	0,042
Fasten-Status	0,028	0,040	0,038	0,026	0,043	0,040
körperliche Aktivität	0,010	0,021	0,022	0,009	0,019	0,017
Cholesterol [mmol/L]	0,443**	0,231**	0,306**	0,366**	0,235**	0,263**
HDL Cholesterol [mmol/L]	0,152**	0,264**	0,242**	0,251**	0,290**	0,285**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,406**	0,169**	0,245**	0,300**	0,169**	0,195**
APO E Genotype	0,063*	0,066**	0,069**	0,051*	0,061*	0,059*

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 20:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Sterole (Teil3)

	LA (frei)	CH (frei)	CH (Ester)	CH (total)	DE-ZY-7DHC (frei)	DE-ZY-7DHC (Ester)	DE-ZY-7DHC (total)
Alter	-0,120**	-0,066**	-0,072**	-0,073**	-0,058*	-0,091**	-0,086**
Geschlecht	-0,011	0,270**	0,236**	0,250**	0,129**	0,114**	0,121**
SISCO Score	0,060*	0,050*	0,081**	0,075**	0,090**	0,134**	0,126**
BMI	0,088**	-0,102**	-0,125**	-0,121**	0,058*	-0,036	-0,013
Raucher-Status	-0,006	0,035	-0,028	-0,014	-0,003	-0,046	-0,039
Diabetes-Status	-0,042	-0,139**	-0,160**	-0,158**	-0,054*	-0,102**	-0,096**
Bluthochdruck	-0,001	-0,077**	-0,085**	-0,085**	0,026	-0,059*	-0,042
Lipidsenker allgemein	-0,552**	-0,356**	-0,344**	-0,357**	-0,323**	-0,408**	-0,402**
Statine	-0,578**	-0,364**	-0,343**	-0,358**	-0,337**	-0,423**	-0,417**
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,547**	-0,343**	-0,325**	-0,339**	-0,325**	-0,404**	-0,401**
Fasten-Status	-0,007	0,034	0,036	0,036	-0,010	0,025	0,010
körperliche Aktivität	0,014	0,009	0,036	0,032	0,024	0,031	0,029
Cholesterol [mmol/L]	0,455**	0,886**	0,798**	0,843**	0,642**	0,708**	0,713**
HDL Cholesterol [mmol/L]	-0,105**	0,227**	0,323**	0,311**	0,010	0,174**	0,143**
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,505**	0,801**	0,738**	0,775**	0,626**	0,699**	0,702**
APO E Genotype	0,002	0,062*	0,101**	0,096**	0,066**	0,096**	0,094**

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 21:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil1)

	7 $\alpha$ - / 7 $\beta$ -OHC	24S-OHC	26-OHC	CH	Triol
Alter	-0,051	-0,166**	0,003	-0,034	0,057
Geschlecht	-0,140	0,136**	-0,040	0,162**	0,147
SISCO Score	0,088	0,235**	0,097	0,064	0,015
BMI	-0,051	-0,062	-0,003	-0,047	-0,042
Raucher-Status	0,104	0,010	0,016	0,080	-0,184
Diabetes-Status	0,019	-0,094	0,074	-0,030	-0,101
Bluthochdruck	-0,028	-0,055	0,002	-0,042	0,062
Lipidsenker allgemein	-0,087	-0,190**	-0,098	-0,225**	-0,160
Statine	-0,008	-0,203**	-0,080	-0,246**	-0,160
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	0,125	-0,162**	-0,088	-0,231**	-0,169
körperliche Aktivität	-0,208	-0,002	-0,046	0,008	0,010
Cholesterol [mmol/L]	0,200	0,250**	0,001	0,551**	0,388**
HDL Cholesterol [mmol/L]	-0,124	0,124	-0,070	0,067	0,087
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,093	0,220**	0,028	0,540**	0,280
APO E Genotype	0,175	-0,039	-0,024	0,029	-0,099

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )**Tabelle 22:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil2)

	CA	G-CA	T-CA	CDCA	G-CDCA	T-CDCA
Alter	0,047	0,036	0,003	0,045	0,044	0,047
Geschlecht	-0,223**	-0,187**	-0,004	-0,191**	-0,202**	-0,071
SISCO Score	0,076	0,048	-0,021	0,038	0,105	0,068
BMI	0,084	0,109	0,105	0,113**	0,041	0,080
Raucher-Status	-0,100*	-0,047	-0,052	-0,056	0,001	0,007
Diabetes-Status	-0,077	0,040	0,087	-0,002	-0,008	0,009
Bluthochdruck	-0,008	0,068	0,062	0,032	0,054	0,111
Lipidsenker allgemein	-0,073	-0,095*	-0,050	-0,019	-0,061	-0,050
Statine	-0,075	-0,104*	-0,051	-0,018	-0,075	-0,060
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	-0,051	-0,119**	-0,044	0,001	-0,077	-0,063
körperliche Aktivität	0,028	0,047	0,016	-0,008	0,054	0,019
Cholesterol [mmol/L]	0,004	-0,078	-0,009	-0,047	-0,117**	-0,029
HDL Cholesterol [mmol/L]	-0,115**	-0,109*	-0,028	-0,137**	-0,055	0,001
LDL Cholesterol [mmol/L]	0,073	-0,077	-0,023	0,006	-0,131**	-0,062
APO E Genotype	0,042	-0,030	-0,030	0,036	-0,071	-0,086*

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 23:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil3)

	<b>DCA</b>	<b>G-DCA</b>	<b>T-DCA</b>	<b>LCA</b>	<b>G-LCA</b>	<b>T-LCA</b>
Alter	0,010	0,014	0,021	-0,036	0,087 <sup>†</sup>	0,225
Geschlecht	-0,135**	-0,104*	0,015	0,064	0,015	-0,116
SISCO Score	-0,142**	-0,012	-0,039	-0,010	-0,051	-0,025
BMI	0,217**	0,101 <sup>†</sup>	0,115**	0,229	0,070	0,202
Raucher-Status	-0,006	-0,020	-0,041	-0,124	-0,061	-0,094
Diabetes-Status	0,136**	0,086 <sup>†</sup>	0,090 <sup>†</sup>	0,102	0,098 <sup>†</sup>	0,295 <sup>†</sup>
Bluthochdruck	0,049	0,075	0,103 <sup>†</sup>	0,009	0,084	0,082
Lipidsenker allgemein	0,038	-0,048	-0,036	0,087	0,025	-0,004
Statine	0,031	-0,064	-0,051	0,126	0,015	-0,083
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	0,004	-0,097*	-0,076	0,208	-0,033	-0,076
körperliche Aktivität	-0,023	0,095	0,050	-0,070	0,059	-0,203
Cholesterol [mmol/L]	-0,097*	-0,077	-0,016	0,010	-0,101*	0,001
HDL Cholesterol [mmol/L]	-0,145**	-0,029	0,027	-0,047	0,056	-0,198
LDL Cholesterol [mmol/L]	-0,069	-0,115**	-0,072	-0,007	-0,160**	-0,022
APO E Genotype	0,024	-0,067	-0,056	-0,007	-0,115**	-0,057

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 24:** Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho möglicher Confounder der Oxysterole/Gallensäuren (Teil4)

	<b>UDCA</b>	<b>G-UDCA</b>	<b>HDCA</b>	<b>7<math>\alpha</math>-HOCA</b>
Alter	0,007	0,022	0,007	0,022
Geschlecht	0,000	-0,124**	-0,025	0,068
SISCO Score	-0,103*	0,011	-0,071	-0,052
BMI	0,071	0,074	0,065	0,099 <sup>†</sup>
Raucher-Status	0,006	0,005	0,005	-0,020
Diabetes-Status	,090 <sup>†</sup>	0,019	0,058	0,163**
Bluthochdruck	-0,018	0,073	0,011	0,056
Lipidsenker allgemein	0,027	0,018	0,064	0,012
Statine	0,043	0,014	0,067	0,008
Blut-Hirn-Schrankengängige Statine	0,029	0,015	0,042	-0,016
körperliche Aktivität	-0,037	0,001	-0,001	-0,002
Cholesterol [mmol/L]	-0,089*	-0,076	-0,083	-0,057
HDL Cholesterol [mmol/L]	-0,048	-0,041	-0,004	-0,118**
LDL Cholesterol [mmol/L]	-0,083	-0,097*	-0,099*	-0,042
APO E Genotype	-0,013	-0,096*	-0,017	-0,037

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 25:** Sphingolipide im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Sphingolipide	Altersgruppe [Jahre] Median [mg/L] (95% CI)				p
	60-64 (n=117)	65-69 (n=244)	70-74 (n=246)	75-79 (n=100)	
Sphingosin-1-Phosphat	132,7 (95,9 – 200,2)	130,9 (90,2 – 188,4)	126,4 (91,0 – 190,7)	124,2 (86,0 – 194,7)	0,010**
Sphinganin-1-Phosphat	26,0 (14,6 – 42,4)	24,7 (14,8 – 41,0)	24,2 (14,0 – 42,8)	24,0 (13,6 – 41,9)	0,055

**Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**

**Tabelle 26:** Apolipoproteine im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Apolipoproteine	Altersgruppe [Jahre] Median [µmol/L] (95% CI)				p
	60-64 (n=105)	65-69 (n=197)	70-74 (n=210)	75-79 (n=85)	
Apolipoprotein A-I	52,7 (35,1 – 88,9)	51,2 (35,7 – 79,1)	52,0 (36,4 – 78,0)	50,5 (30,5 – 82,0)	0,311
Apolipoprotein A-II	49,2 (29,8 – 104,7)	46,5 (29,1 – 77,0)	45,2 (31,8 – 77,5)	43,7 (29,2 – 65,5)	0,001**
Apolipoprotein A-IV	2,1 (1,2 – 3,6)	2,0 (1,2 – 3,7)	2,2 (1,3 – 4,0)	2,1 (1,2 – 4,9)	0,046*
Apolipoprotein B-100	1,7 (0,9 – 2,6)	1,5 (0,7 – 2,6)	1,5 (0,8 – 2,5)	1,4 (0,9 – 2,4)	0,03*
Apolipoprotein C-I	7,5 (4,6 – 15,8)	7,4 (3,9 – 12,4)	7,0 (4,5 – 13,1)	7,0 (3,3 – 12,2)	0,220
Apolipoprotein C-II [Area-Ratio]	1,19 (0,43 – 3,08)	1,15 (0,42 – 2,76)	1,09 (0,48 – 2,42)	1,00 (0,32 – 1,91)	0,005**
Apolipoprotein C-III	13,7 (5,9 – 38,1)	12,6 (5,9 – 29,2)	12,4 (5,7 – 30,9)	10,9 (5,3 – 20,5)	0,001**
Apolipoprotein D [Area-Ratio]	0,20 (0,13 – 0,34)	0,19 (0,11 – 0,31)	0,20 (0,12 – 0,35)	0,20 (0,11 – 0,33)	0,004**
Apolipoprotein E	1,0 (0,6 – 2,2)	1,0 (0,6 – 1,9)	1,0 (0,6 – 2,6)	0,9 (0,5 – 1,6)	0,067
Apolipoprotein H [Area-Ratio]	0,34 (0,15 – 0,53)	0,34 (0,18 – 0,51)	0,36 (0,17 – 0,55)	0,35 (0,14 – 0,55)	0,513
Apolipoprotein J	3,8 (2,4 – 5,6)	3,7 (2,6 – 5,0)	3,7 (2,3 – 5,1)	3,4 (2,5 – 4,7)	<0,001**
Apolipoprotein M	1,7 (0,9 – 2,8)	1,5 (0,9 – 2,5)	1,4 (0,9 – 2,5)	1,4 (0,8 – 2,3)	<0,001**

**Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**

**Tabelle 27:** Sterole im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Sterole	Altersgruppe [Jahre] Median [mg/L] (95% CI)				p
	60-64 (n=83)	65-69 (n=158)	70-74 (n=168)	75-79 (n=68)	
Brassicasterol (frei)	0,4 (0,2 – 0,7)	0,3 (0,1 – 0,8)	0,3 (0,2 – 0,8)	0,3 (0,1 – 0,7)	0,059
Brassicasterol (Ester)	1,2 (0,6 – 2,3)	1,1 (0,4 – 2,4)	1,1 (0,5 – 2,9)	1,1 (0,5 – 2,4)	0,230
Brassicasterol (total)	1,5 (0,8 – 2,9)	1,4 (0,6 – 3,1)	1,4 (0,6 – 3,7)	1,4 (0,6 – 3,1)	0,141
Campesterol (frei)	2,4 (1,4 – 4,1)	2,1 (1,1 – 3,7)	2,2 (1,2 – 4,0)	2,2 (1,2 – 3,7)	0,054
Campesterol (Ester)	6,4 (3,6 – 11,4)	5,6 (2,4 – 13,7)	5,8 (2,6 – 14,9)	5,9 (2,6 – 12,7)	0,171
Campesterol (total)	8,8 (5,4 – 14,6)	7,8 (3,6 – 17,2)	8,1 (3,9 – 19,0)	7,9 (3,8 – 16,5)	0,117
Stigmasterol (frei)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,307
Stigmasterol (Ester)	0,9 (0,5 – 1,8)	0,9 (0,3 – 1,9)	0,9 (0,3 – 2,2)	0,8 (0,3 – 2,3)	0,836
Stigmasterol (total)	1,3 (0,7 – 2,5)	1,2 (0,6 – 2,6)	1,3 (0,6 – 3,1)	1,2 (0,5 – 3,1)	0,620
Sitosterol (frei)	0,6 (0,3 – 1,1)	0,5 (0,3 – 1,4)	0,6 (0,2 – 1,7)	0,6 (0,2 – 1,5)	0,387
Sitosterol (Ester)	2,7 (1,3 – 5,0)	2,5 (0,9 – 6,4)	2,5 (0,9 – 6,7)	2,4 (0,8 – 7,0)	0,625
Sitosterol (total)	3,3 (1,7 – 6,1)	3,0 (1,2 – 7,9)	3,1 (1,1 – 8,6)	3,0 (1,1 – 8,5)	0,587
Lanosterol (frei)	0,2 (0,08 – 0,4)	0,2 (0,06 – 0,4)	0,2 (0,05 – 0,4)	0,2 (0,04 – 0,3)	0,274
Lanosterol (total)	0,2 (0,08 – 0,4)	0,2 (0,06 – 0,4)	0,2 (0,05 – 0,4)	0,2 (0,04 – 0,3)	0,274
Cholesterol (frei)	530 (340 – 784)	518 (320 – 725)	516 (323 – 788)	502 (343 – 682)	0,094
Cholesterol (Ester)	2233 (1623 – 2846)	2084 (1283 – 2902)	2106 (1438 – 2977)	2115 (1334 – 2638)	0,012*
Cholesterol (total)	2765 (1962 – 3568)	2591 (1623 – 3622)	2601 (1780 – 3672)	2606 (1664 – 3307)	0,016*
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei)	1,0 (0,6 – 2,5)	1,0 (0,6 – 3,6)	1,0 (0,6 – 1,8)	1,0 (0,7 – 2,1)	0,323
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester)	5,6 (4,2 – 8,3)	5,5 (3,7 – 11,8)	5,5 (3,6 – 7,9)	5,3 (3,9 – 8,6)	0,084
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total)	6,7 (4,7 – 10,7)	6,5 (4,3 – 15,4)	6,6 (4,3 – 9,3)	6,3 (4,1 – 10,5)	0,114

**Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**



**Tabelle 28:** Oxysterole und Gallensäuren im männlichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Oxysterole / Gallensäuren	Altersgruppe [Jahre] Median [µg/L] (95% CI)				p
	60-64 (n=26)	65-69 (n=60)	70-74 (n=62)	75-79 (n=26)	
7α-/7β-Hydroxycholesterol	13,0 (12,1 – 14,0)	12,4 (1,8 – 28,3)	10,4 (3,3 – 20,1)	6,7 (6,6 – 10,4)	0,747
24S-Hydroxycholesterol	22,7 (1,4 – 36,9)	20,0 (0,7 – 45,4)	14,9 (2,7 – 40,7)	15,1 (8,9 – 30,6)	0,065
26-Hydroxycholesterol	15,6 (0,8 – 35,9)	13,1 (0,4 – 36,8)	13,0 (0,6 – 43,9)	10,5 (0,7 – 29,4)	0,721
Cholesterol [mg/L]	868 (351 – 1164)	770 (385 – 1185)	806 (370 – 1265)	790 (509 – 1052)	0,672
Cholestan-3β,5α,6β-triol	13,6 (11,5 – 15,7)	11,4 (4,8 – 39,5)	10,7 (3,8 – 39,7)	12,5 (8,1 – 13,0)	0,961
Cholsäure	29,4 (5,5 – 442)	21,7 (4,5 – 794)	38,1 (2,7 – 451)	50,9 (5,8 – 1004)	0,110
Glyco-Cholsäure [Area-Ratio]	0,11 (0,02 – 0,67)	0,08 (0,02 – 0,45)	0,10 (0,02 – 1,28)	0,12 (0,01 – 1,51)	0,056
Tauro-Cholsäure	7,3 (1,4 – 85,1)	6,1 (0,4 – 100)	7,0 (0,2 – 238)	9,2 (1,8 – 376)	0,322
Chenodesoxycholsäure	22,2 (3,3 – 240)	27,6 (1,7 – 1060)	31,5 (2,8 – 372)	52,3 (5,8 – 974)	0,159
Glyco-Chenodesoxy-cholsäure [Area-Ratio]	0,63 (0,09 – 1,58)	0,52 (0,15 – 3,47)	0,58 (0,15 – 5,07)	0,88 (0,13 – 3,96)	0,024
Tauro-Chenodesoxycholsäure	11,2 (1,2 – 89,88)	9,6 (2,2 – 125)	12,1 (2,7 – 311)	17,1 (3,3 – 330)	0,065
Desoxycholsäure	79,0 (4,8 – 346)	84,3 (2,9 – 1275)	84,9 (7,7 – 375)	94,3 (8,8 – 1061)	0,739
Glyco-Desoxycholsäure [Area-Ratio]	0,26 (0,05 – 0,86)	0,19 (0,03 – 1,36)	0,24 (0,03 – 2,41)	0,29 (0,02 – 2,47)	0,301
Tauro-Desoxycholsäure	5,5 (0,5 – 20,5)	3,7 (0,5 – 33,3)	3,9 (0,3 – 87,0)	7,8 (0,4 – 112)	0,280
Lithocholsäure	17,6 (9,3 – 38,2)	12,0 (0,7 – 19,6)	11,3 (8,9 – 15,2)	9,3 (4,3 – 14,0)	0,479
Glyco-Lithocholsäure	1,8 (0,1 – 8,4)	3,5 (0,3 – 66,1)	3,1 (0,1 – 58,1)	6,5 (0,2 – 50,2)	0,010**
Tauro-Lithocholsäure	1,2 (k.A.)	1,3 (0,6 – 2,7)	1,4 (0,6 – 7,1)	2,6 (1,4 – 5,2)	0,317
Ursodesoxycholsäure	4,8 (0,7 – 13,7)	4,9 (0,4 – 41,0)	4,1 (0,2 – 21,0)	4,5 (0,9 – 123)	0,472
Glyco-Ursodesoxycholsäure	14,4 (4,3 – 95,5)	15,3 (1,5 – 261)	18,7 (2,7 – 182)	35,1 (5,2 – 1033)	0,223
Hyodeoxycholsäure	5,6 (0,7 – 15,0)	6,0 (0,3 – 66,4)	5,1 (1,1 – 33,2)	8,8 (0,1 – 190)	0,348
7α-Hydroxyoxocholestensäure	61,7 (28,0 – 130)	58,0 (31,6 – 170)	58,6 (30,8 – 117)	67,1 (43,5 – 123)	0,071

**Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**

**Tabelle 29:** Sphingolipide im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Sphingolipide	Altersgruppe [Jahre] Median [mg/L] (95% CI)				p
	60-64 (n=106)	65-69 (n=170)	70-74 (n=178)	75-79 (n=67)	
Sphingosin-1-Phosphat	137,5 (101,4 – 193,9)	135,7 (93,7 – 193,7)	135,1 (93,7 – 185,5)	134,0 (88,1 – 220,4)	0,706
Sphinganin-1-Phosphat	28,5 (16,7 – 47,6)	27,6 (15,4 – 46,5)	25,6 (14,9 – 42,7)	26,6 (12,8 – 47,3)	0,027*

**Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**

**Tabelle 30:** Apolipoproteine im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Apolipoproteine	Altersgruppe [Jahre] Median [ $\mu\text{mol/L}$ ] (95% CI)				P
	60-64 (n=88)	65-69 (n=145)	70-74 (n=138)	75-79 (n=53)	
Apolipoprotein A-I	59,5 (37,6 – 96,1)	60,6 (43,0 – 101,3)	58,0 (39,9 – 84,6)	65,0 (34,9 – 97,8)	0,209
Apolipoprotein A-II	49,4 (31,2 – 80,1)	49,5 (34,9 – 93,4)	48,9 (30,6 – 65,0)	47,4 (32,2 – 78,4)	0,399
Apolipoprotein A-IV	2,1 (1,0 – 3,8)	2,2 (1,3 – 4,0)	2,1 (1,2 – 3,3)	2,2 (1,3 – 4,4)	0,812
Apolipoprotein B-100	1,6 (0,9 – 2,6)	1,6 (0,9 – 2,8)	1,5 (0,8 – 2,6)	1,5 (1,0 – 3,1)	0,746
Apolipoprotein C-I	8,1 (5,3 – 11,8)	8,3 (5,4 – 14,2)	8,1 (5,4 – 11,9)	8,2 (4,7 – 13,8)	0,820
Apolipoprotein C-II [Area-Ratio]	1,22 (0,64 – 2,43)	1,26 (0,58 – 2,57)	1,28 (0,58 – 2,34)	1,27 (0,61 – 2,57)	0,979
Apolipoprotein C-III	14,9 (7,1 – 27,5)	14,4 (8,2 – 30,0)	13,4 (8,4 – 22,9)	13,6 (6,0 – 29,3)	0,219
Apolipoprotein D [Area-Ratio]	0,18 (0,10 – 0,29)	0,18 (0,11 – 0,30)	0,17 (0,11 – 0,27)	0,18 (0,11 – 0,35)	0,848
Apolipoprotein E	1,1 (0,6 – 1,8)	1,1 (0,7 – 2,2)	1,1 (0,7 – 2,1)	1,1 (0,6 – 2,1)	0,262
Apolipoprotein H [Area-Ratio]	0,33 (0,19 – 0,52)	0,36 (0,15 – 0,54)	0,33 (0,15 – 0,50)	0,37 (0,22 – 0,57)	0,001**
Apolipoprotein J	4,0 (2,5 – 5,3)	3,9 (2,6 – 5,3)	3,7 (2,5 – 5,4)	3,7 (2,5 – 6,5)	0,013*
Apolipoprotein M	1,7 (1,0 – 2,7)	1,6 (1,0 – 2,7)	1,6 (1,0 – 2,5)	1,6 (0,9 – 3,1)	0,492

Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 31:** Sterole im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Sterole	Altersgruppe [Jahre] Median [mg/L] (95% CI)				p
	60-64 (n=64)	65-69 (n=111)	70-74 (n=106)	75-79 (n=37)	
Brassicasterol (frei)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,3 (0,2 – 0,9)	0,3 (0,2 – 0,8)	0,4 (0,2 – 0,7)	0,773
Brassicasterol (Ester)	1,1 (0,4 – 2,7)	1,1 (0,5 – 2,6)	1,1 (0,5 – 2,4)	1,1 (0,4 – 2,9)	0,917
Brassicasterol (total)	1,4 (0,6 – 3,5)	1,4 (0,7 – 3,5)	1,4 (0,7 – 3,1)	1,5 (0,6 – 3,6)	0,884
Campesterol (frei)	2,3 (1,3 – 3,9)	2,3 (1,4 – 4,1)	2,3 (1,2 – 3,8)	2,3 (1,1 – 4,2)	0,822
Campesterol (Ester)	6,2 (2,6 – 14,4)	5,9 (2,5 – 15,9)	6,1 (2,5 – 12,5)	6,2 (3,0 – 14,3)	0,946
Campesterol (total)	8,4 (4,0 – 18,3)	8,1 (4,1 – 19,9)	8,3 (3,9 – 16,3)	8,6 (4,1 – 18,5)	0,915
Stigmasterol (frei)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,4 (0,2 – 1,0)	0,4 (0,2 – 0,8)	0,4 (0,1 – 0,9)	0,791
Stigmasterol (Ester)	0,8 (0,4 – 1,9)	0,9 (0,4 – 2,3)	0,9 (0,4 – 2,4)	1,0 (0,3 – 2,5)	0,566
Stigmasterol (total)	1,2 (0,8 – 2,7)	1,3 (0,7 – 3,0)	1,3 (0,6 – 3,1)	1,4 (0,5 – 3,4)	0,574
Sitosterol (frei)	0,6 (0,3 – 1,5)	0,7 (0,2 – 1,8)	0,7 (0,3 – 1,7)	0,7 (0,3 – 1,7)	0,503
Sitosterol (Ester)	2,5 (1,1 – 6,2)	2,7 (1,1 – 6,4)	2,7 (1,2 – 7,1)	2,9 (1,1 – 8,6)	0,682
Sitosterol (total)	3,1 (1,5 – 7,7)	3,4 (1,4 – 7,7)	3,4 (1,5 – 8,8)	3,5 (1,8 – 10,2)	0,669
Lanosterol (frei)	0,2 (0,05 – 0,5)	0,2 (0,05 – 0,4)	0,1 (0,04 – 0,3)	0,1 (0,06 – 0,41)	0,221
Lanosterol (total)	0,2 (0,05 – 0,5)	0,2 (0,05 – 0,4)	0,1 (0,04 – 0,3)	0,1 (0,06 – 0,41)	0,221
Cholesterol (frei)	546 (416 – 750)	556 (407 – 737)	554 (399 – 789)	564 (380 – 828)	0,907
Cholesterol (Ester)	2217 (1589 – 2757)	2240 (1573 – 2739)	2245 (1657 – 3054)	2200 (1330 – 3004)	0,405
Cholesterol (total)	2803 (2017 – 3487)	2767 (1975 – 3472)	2818 (2109 – 3832)	2777 (1711 – 3820)	0,497
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei)	1,0 (0,6 – 2,4)	1,0 (0,7 – 1,8)	1,0 (0,7 – 2,1)	1,1 (0,7 – 2,5)	0,402
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester)	5,6 (4,1 – 8,2)	5,5 (4,0 – 7,5)	5,5 (4,1 – 8,6)	5,5 (3,5 – 8,8)	0,608
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total)	6,7 (4,8 – 10,3)	6,5 (4,8 – 8,9)	6,5 (4,9 – 10,5)	6,6 (4,5 – 11,4)	0,618

**Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )**

**Tabelle 32:** Oxysterole und Gallensäuren im weiblichen kognitiv unbeeinträchtigten Studienkollektiv nach Altersgruppen mit gruppenspezifischen Signifikanzbetrachtungen

Oxysterole / Gallensäuren	Altersgruppe [Jahre] Median [µg/L] (95% CI)				P
	60-64 (n=22)	65-69 (n=40)	70-74 (n=36)	75-79 (n=12)	
7α-/7β-Hydroxycholesterol	4,1 (2,5 – 4,1)	2,8 (2,1 – 3,6)	9,1 (k.A.)	9,7 (k.A.)	0,414
24S-Hydroxycholesterol	20,3 (3,8 – 42,3)	25,9 (4,4 – 38,4)	19,1 (2,7 – 44,2)	20,1 (4,6 – 38,9)	0,209
26-Hydroxycholesterol	15,0 (0,4 – 24,9)	13,7 (3,0 – 36,2)	11,5 (2,1 – 27,4)	9,6 (5,4 – 21,5)	0,710
Cholesterol [mg/L]	823 (639 – 1166)	879 (481 – 1302)	863 (414 – 1490)	921 (584 – 1533)	0,742
Cholestan-3β,5α,6β-triol	13,9 (1,7 – 33,0)	14,5 (11,0 – 31,8)	14,5 (4,5 – 20,3)	22,1 (16,8 – 27,5)	0,557
Cholsäure	20,1 (3,0 – 606)	14,0 (1,6 – 301)	15,3 (3,4 – 139)	13,8 (5,8 – 283)	0,784
Glyco-Cholsäure [Area-Ratio]	0,05 (0,02 – 1,05)	0,08 (0,01 – 1,2)	0,05 (0,01 – 4,41)	0,04 (0,01 – 0,64)	0,312
Tauro-Cholsäure	5,2 (1,1 – 53,8)	12,2 (0,9 – 127)	5,0 (0,04 – 148)	4,5 (1,2 – 106)	0,027
Chenodesoxycholsäure	15,1 (1,5 – 480)	16,3 (1,1 – 297)	18,7 (0,6 – 109)	22,2 (0,1 – 247)	0,792
Glyco-Chenodesoxy-cholsäure [Area-Ratio]	0,46 (0,06 – 2,98)	0,44 (0,06 – 3,4)	0,32 (0,08 – 4,01)	0,59 (0,08 – 1,54)	0,925
Tauro-Chenodesoxycholsäure	10,2 (2,8 – 61,2)	13,0 (1,7 – 107)	9,6 (2,6 – 124)	9,4 (2,2 – 42,0)	0,513
Desoxycholsäure	64,4 (4,2 – 499)	60,3 (2,8 – 287)	50,0 (15,4 – 299)	65,7 (0,6 – 278)	0,707
Glyco-Desoxycholsäure [Area-Ratio]	0,18 (0,02 – 1,03)	0,20 (0,02 – 2,3)	0,19 (0,02 – 2,52)	0,17 (0,01 – 1,80)	0,875
Tauro-Desoxycholsäure	3,5 (0,2 – 19,1)	4,6 (0,2 – 44,9)	3,9 (0,4 – 22,4)	2,9 (0,7 – 38,4)	0,533
Lithocholsäure	13,5 (k.A.)	19,0 (16,3 – 30,1)	11,7 (1,5 – 48,2)	N/A	0,434
Glyco-Lithocholsäure	2,8 (0,3 – 19,2)	2,6 (0,1 – 32,6)	2,2 (0,6 – 32,2)	2,6 (0,4 – 36,4)	0,912
Tauro-Lithocholsäure	0,8 (0,4 – 1,2)	1,3 (0,3 – 2,6)	1,9 (0,4 – 5,3)	3,1 (k.A.)	0,347
Ursodesoxycholsäure	6,1 (0,6 – 25,6)	6,4 (0,3 – 39,4)	4,4 (0,05 – 21,7)	4,1 (1,2 – 36,0)	0,842
Glyco-Ursodesoxycholsäure	12,5 (1,7 – 70,1)	17,4 (2,5 – 97,0)	11,2 (2,1 – 108)	24,5 (0,6 – 79,4)	0,781
Hyodeoxycholsäure	6,1 (0,7 – 30,9)	7,2 (1,3 – 62,7)	5,7 (0,5 – 65,0)	6,2 (1,7 – 44,8)	0,349
7α-Hydroxyoxocholestensäure	70,4 (33,3 – 198)	61,8 (36,7 – 93,5)	59,9 (37,5 – 114)	54,5 (37,9 – 101)	0,326

Kruskal-Wallis-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)

**Tabelle 33:** Sphingolipide in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen

Sphingolipide	Leichte kognitive Beeinträchtigung SISCO ≤ 45 (n=205)		ohne kognitive Beeinträchtigung SISCO ≥ 53 (n=205)		p
	Median [mg/L] (95% CI)				
Sphingosin-1-Phosphat	136,7	(90,4 – 217,0)	129,1	(92,7 – 189,5)	0,013*
Sphinganin-1-Phosphat	28,0	(12,8 – 47,8)	26,4	(14,6 – 43,6)	0,008**

Mann-Whitney-U-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)

**Tabelle 34:** Apolipoproteine in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen

Apolipoproteine	Leichte kognitive Beeinträchtigung SISCO ≤ 45 (n=169)		ohne kognitive Beeinträchtigung SISCO ≥ 53 (n=169)		p
	Median [µmol/L] (95% CI)				
Apolipoprotein A-I	53,3	(37,0 – 79,6)	54,7	(34,5 – 92,0)	0,102
Apolipoprotein A-II	46,8	(31,3 – 77,0)	48,3	(30,0 – 79,2)	0,251
Apolipoprotein A-IV	2,0	(1,2 – 3,9)	2,1	(1,2 – 3,7)	0,659
Apolipoprotein B-100	1,5	(0,8 – 2,8)	1,5	(0,8 – 2,8)	0,772
Apolipoprotein C-I	7,5	(4,5 – 13,2)	7,7	(3,8 – 13,0)	0,735
Apolipoprotein C-II [Area-Ratio]	1,2	(0,5 – 2,9)	1,1	(0,5 – 2,4)	0,571
Apolipoprotein C-III	13,3	(6,7 – 29,5)	12,9	(6,4 – 29,5)	0,661
Apolipoprotein D [Area-Ratio]	0,2	(0,1 – 0,3)	0,2	(0,1 – 0,3)	0,363
Apolipoprotein E	1,0	(0,6 – 2,2)	1,0	(0,6 – 1,9)	0,842
Apolipoprotein H [Area-Ratio]	0,4	(0,2 – 0,5)	0,3	(0,2 – 0,5)	0,109
Apolipoprotein J	3,7	(2,4 – 5,0)	3,7	(2,6 – 5,2)	0,340
Apolipoprotein M	1,6	(0,9 – 2,5)	1,6	(0,9 – 2,6)	0,603

**Mann-Whitney-U-Test (signifikant mit \*p≤0,05 und \*\*p≤0,01)**

**Tabelle 35:** Sterole in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen

Sterol (frei/Ester/total)	Leichte kognitive Beeinträchtigung SISCO ≤ 45 (n=139)		ohne kognitive Beeinträchtigung SISCO ≥ 53 (n=139)		p
	Median [mg/L] (95% CI)				
Brassicasterol (frei)	0,3	(0,2 – 0,7)	0,4	(0,2 – 0,8)	0,239
Brassicasterol (Ester)	1,1	(0,4 – 2,4)	1,1	(0,5 – 2,4)	0,294
Brassicasterol (total)	1,5	(0,5 – 3,0)	1,5	(0,7 – 3,2)	0,293
Campesterol (frei)	2,1	(1,1 – 3,5)	2,3	(1,4 – 3,9)	0,018
Campesterol (Ester)	6,0	(2,0 – 11,7)	6,0	(2,9 – 13,1)	0,330
Campesterol (total)	8,0	(2,9 – 14,8)	8,4	(4,3 – 16,7)	0,178
Stigmasterol (frei)	0,4	(0,2 – 0,8)	0,4	(0,2 – 0,9)	0,131
Stigmasterol (Ester)	0,9	(0,4 – 1,9)	0,9	(0,4 – 2,2)	0,247
Stigmasterol (total)	1,3	(0,5 – 2,5)	1,3	(0,5 – 2,9)	0,201
Sitosterol (frei)	0,6	(0,2 – 1,4)	0,6	(0,2 – 1,6)	0,040
Sitosterol (Ester)	2,4	(0,9 – 5,5)	2,7	(1,0 – 6,6)	0,054
Sitosterol (total)	3,0	(1,1 – 6,7)	3,4	(1,2 – 8,2)	0,053
Lanosterol (frei)	0,1	(0,04 – 0,3)	0,2	(0,05 – 0,3)	0,182
Lanosterol (total)	0,1	(0,04 – 0,3)	0,2	(0,05 – 0,3)	0,182
Cholesterol (frei)	511	(327 – 729)	527	(382 – 726)	0,088
Cholesterol (Ester)	2058	(1339 – 2766)	2098	(1615 – 2907)	0,030*
Cholesterol (total)	2582	(1672 – 3403)	2636	(1997 – 3642)	0,039*
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei)	0,9	(0,6 – 1,8)	1,0	(0,7 – 2,1)	0,005**
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester)	5,1	(3,4 – 6,9)	5,5	(4,0 – 8,0)	<0,001**
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total)	6,0	(4,0 – 8,4)	6,5	(4,8 – 9,8)	<0,001**

**Mann-Whitney-U-Test (signifikant mit \*p<0,05 und \*\*p<0,01)**

**Tabelle 36:** Oxysterole und Gallensäuren in Probanden mit unterschiedlich diagnostiziertem Ausprägungsgrad kognitiver Störungen

Oxysterole / Gallensäuren	Leichte kognitive Beeinträchtigung SISCO ≤ 45 (n=220)		ohne kognitive Beeinträchtigung SISCO ≥ 53 (n=220)		p
	Median [µg/L] (95% CI)				
7 $\alpha$ -7 $\beta$ -Hydroxycholesterol	5,8	(0,8 – 23,5)	6,9	(1,8 – 20,1)	0,614
24S-Hydroxycholesterol	14,6	(0,3 – 56,0)	19,4	(4,3 – 40,3)	<0,001**
26-Hydroxycholesterol	11,3	(0,4 – 34,2)	12,4	(1,5 – 38,5)	0,033*
Cholesterol [mg/L]	793	(475 – 1180)	820	(462 – 1178)	0,131
Cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol	15,2	(0,1 – 51,9)	12,8	(1,7 – 39,7)	0,444
Cholsäure	20,1	(3,0 – 555)	27,2	(4,3 – 481)	0,062
Glyco-Cholsäure [Area-Ratio]	0,07	(0,02 – 0,75)	0,08	(0,02 – 1,11)	0,301
Tauro-Cholsäure	8,0	(1,2 – 151)	6,2	(0,9 – 147)	0,398
Chenodesoxycholsäure	24,0	(1,2 – 510)	30,8	(1,6 – 570)	0,492
Glyco-Chenodesoxycholsäure [Area-Ratio]	0,42	(0,07 – 2,81)	0,52	(0,10 – 3,71)	0,014*
Tauro-Chenodesoxycholsäure	10,7	(1,5 – 77,4)	10,9	(2,5 – 144)	0,322
Desoxycholsäure	93,4	(6,9 – 405)	70,9	(4,4 – 456)	0,016*
Glyco-Desoxycholsäure [Area-Ratio]	0,21	(0,03 – 1,44)	0,21	(0,02 – 2,23)	0,805
Tauro-Desoxycholsäure	4,3	(0,4 – 35,9)	3,7	(0,4 – 79)	0,596
Lithocholsäure	9,9	(0,8 – 102)	12,6	(0,7 – 48,2)	0,597
Glyco-Lithocholsäure	2,9	(0,4 – 25,9)	3,0	(0,3 – 33,8)	0,974
Tauro-Lithocholsäure	1,2	(0,5 – 23,6)	1,5	(0,3 – 7,1)	0,599
Ursodesoxycholsäure	6,3	(0,7 – 38,5)	4,5	(0,3 – 33,1)	0,048*
Glyco-Ursodesoxycholsäure	15,7	(1,6 – 173)	17,4	(2,2 – 192)	0,351
Hyodeoxycholsäure	7,7	(0,8 – 45,7)	5,9	(0,7 – 45,6)	0,177
7 $\alpha$ -Hydroxyoxocholestensäure	60,2	(32,0 – 126)	58,9	(35,3 – 110)	0,596

Mann-Whitney-U-Test (signifikant mit \*p<0,05 und \*\*p<0,01)

**Tabelle 37:** VIP scores der Analyten aus PLS-DA in Probanden mit unterschiedlich ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung (Teil1)

Analyt	VIP score
24S-Hydroxycholesterol	2,96
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester)	1,91
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total)	1,85
Apolipoprotein J	1,65
Sphinganin-1-Phosphat	1,60
Glyco-Chenodesoxycholsäure	1,55
Apolipoprotein A-I	1,46
Ursodesoxycholsäure	1,43
Apolipoprotein H	1,38
Apolipoprotein A-II	1,32
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei)	1,30
Cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol	1,18
Campesterol (frei)	1,12
Sitosterol (frei)	1,11
7 $\alpha$ -Hydroxyoxocholestensäure	1,04
Cholesterol (Ester)	1,02
26-Hydroxycholesterol	0,99
Cholesterol (total)	0,99
Stigmasterol (frei)	0,98
Sitosterol (total)	0,91
Sphingosin-1-Phosphat	0,91
Hyodeoxycholsäure	0,89
Apolipoprotein E	0,87
Sitosterol (Ester)	0,85
Stigmasterol (total)	0,84
Apolipoprotein M	0,75
Glyco-Lithocholsäure	0,73
Stigmasterol (Ester)	0,73
Cholesterol (frei)	0,72
Cholsäure	0,65
Apolipoprotein C-II	0,64
Apolipoprotein A-IV	0,64
7 $\alpha$ -/7 $\beta$ -Hydroxycholesterol	0,62
Campesterol (total)	0,60
Apolipoprotein D	0,58
Apo E Genotyp	0,56
Lithocholsäure	0,52
Lanosterol (frei)	0,51
Glyco-Desoxycholsäure	0,50



**Tabelle 38:** VIP scores der Analyten aus PLS-DA in Probanden mit unterschiedlich ausgeprägter kognitiver Beeinträchtigung (Teil2)

Analyt	VIP score
Desoxycholsäure	0,48
Brassicasterol (frei)	0,46
Campesterol (Ester)	0,46
Brassicasterol (total)	0,44
Brassicasterol (Ester)	0,43
Apolipoprotein C-III	0,38
Tauro-Lithocholsäure	0,38
Glyco-Ursodesoxycholsäure	0,38
Apolipoprotein B-100	0,33
Glyco-Cholsäure	0,33
Apolipoprotein C-I	0,26
Tauro-Desoxycholsäure	0,19
Chenodesoxycholsäure	0,10
Tauro-Chenodesoxycholsäure	0,07
Tauro-Cholsäure	0,02

**Tabelle 39:** signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Sphingolipiden (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)

	SISCO Score	MMST	Verbal fluency CERAD	TMT (Ratio B/A)
Sphingosin-1-Phosphat	-0,051*	-0,047*	-0,011	0,019
Sphinganin-1-Phosphat	-0,090**	-0,056**	-0,032	0,044*

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 40:** signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Apolipoproteinen (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)

	SISCO Score	MMST	Verbal fluency CERAD	TMT (Ratio B/A)
Apolipoprotein A-I	0,070**	0,084**	0,027	-0,013
Apolipoprotein A-II	0,049*	0,075**	0,000	-0,049*
Apolipoprotein A-IV	0,019	0,038	-0,001	-0,004
Apolipoprotein B-100	-0,001	0,013	-0,019	-0,008
Apolipoprotein C-I	-0,004	0,023	-0,025	-0,016
Apolipoprotein C-II	-0,014	0,004	-0,001	-0,006
Apolipoprotein C-III	-0,034	-0,005	-0,016	-0,018
Apolipoprotein D	0,093**	0,082**	0,034	-0,016
Apolipoprotein E	-0,029	-0,010	0,000	-0,008
Apolipoprotein H	-0,049*	-0,017	-0,056*	0,031
Apolipoprotein J	0,068**	0,086**	0,017	-0,021
Apolipoprotein M	0,009	0,034	-0,019	0,006

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 41:** signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Sterolen (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)

	SISCO Score	MMST	Verbal fluency CERAD	TMT (Ratio B/A)
Brassicasterol (frei)	0,028	0,050*	-0,002	0,022
Brassicasterol (Ester)	0,033	0,051*	-0,003	0,018
Brassicasterol (total)	0,032	0,052*	-0,003	0,019
Campesterol (frei)	0,096**	0,092**	0,031	0,006
Campesterol (Ester)	0,039	0,055*	0,011	0,019
Campesterol (total)	0,053*	0,065**	0,016	0,016
Stigmasterol (frei)	0,060*	0,071**	0,011	0,015
Stigmasterol (Ester)	0,061*	0,063**	0,009	0,007
Stigmasterol (total)	0,062*	0,067**	0,008	0,009
Sitosterol (frei)	0,073**	0,078**	0,025	0,006
Sitosterol (Ester)	0,069**	0,074**	0,021	0,004
Sitosterol (total)	0,070**	0,075**	0,022	0,005
Lanosterol (frei)	0,060*	0,066**	0,025	-0,028
CH (frei)	0,049*	0,058*	0,027	0,011
CH (Ester)	0,079**	0,080**	0,029	-0,009
CH (total)	0,073**	0,076**	0,029	-0,006
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (frei)	0,090**	0,092**	0,030	-0,013
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (Ester)	0,133**	0,114**	0,074**	-0,040
Desmosterol, Zymosterol, 7-Dehydrocholesterol (total)	0,125**	0,110**	0,067**	-0,033

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )

**Tabelle 42:** signifikante Korrelationen der Parameter zur Bestimmung der kognitiven Leistungsfähigkeit und den Oxysterolen / Gallensäuren (Regressionskoeffizienten nach Spearman-Rho)

	SISCO Score	MMST	Verbal fluency CERAD	TMT (Ratio B/A)
7 $\alpha$ -/7 $\beta$ -Hydroxycholesterol	0,092	-0,012	0,119	-0,078
24S-Hydroxycholesterol	0,235**	0,245**	0,163**	-0,075
26-Hydroxycholesterol	0,094	0,108*	0,088	-0,065
Cholesterol	0,070	0,063	0,025	-0,059
Cholestan-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -triol	0,011	0,107	0,115	0,109
Cholsäure	0,079	0,010	0,030	-0,085*
Glyco-Cholsäure	0,051	0,042	-0,023	-0,074
Tauro-Cholsäure	-0,022	-0,037	0,008	-0,046
Chenodesoxycholsäure	0,040	-0,024	-0,005	-0,089*
Glyco-Chenodesoxycholsäure	0,107*	0,092*	0,043	-0,095*
Tauro-Chenodesoxycholsäure	0,071	0,059	0,053	-0,114**
Desoxycholsäure	-0,145**	-0,136**	-0,085*	-0,061
Glyco-Desoxycholsäure	-0,015	0,007	0,008	-0,098*
Tauro-Desoxycholsäure	-0,040	-0,018	0,032	-0,090*
Lithocholsäure	-0,013	0,123	0,030	-0,136
Glyco-Lithocholsäure	-0,057	-0,053	-0,009	-0,030
Tauro-Lithocholsäure	-0,022	-0,002	-0,140	-0,078
Ursodesoxycholsäure	-0,103*	-0,101*	-0,055	-0,008
Glyco-Ursodesoxycholsäure	0,014	0,011	-0,021	-0,058
Hyodeoxycholsäure	-0,069	-0,066	-0,053	-0,027
7 $\alpha$ -Hydroxyoxocholestensäure	-0,055	-0,032	-0,088*	0,081

(signifikant mit \* $p \leq 0,05$  und \*\* $p \leq 0,01$ )