

ÜBERSICHTSARBEIT

Leichte kognitive Störung und Demenz

Der Stellenwert modifizierbarer Risikofaktoren

Thorleif Etgen, Dirk Sander, Horst Bickel, Hans Förstl

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die leichte kognitive Störung („mild cognitive impairment“, MCI) ist eine im höheren Alter häufige Beeinträchtigung von Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Denkfähigkeiten, die ohne wesentliche Alltagseinschränkungen bedeutsam unter der für die jeweilige Alters- und Bildungsstufe üblichen Leistung liegt und das Vorstadium einer Demenz darstellen kann (Übergang MCI in Demenz pro Jahr 10–20 %). Der Stellenwert somatischer Erkrankungen und modifizierbarer Risikofaktoren für MCI und Demenz ist klärungsbedürftig.

Methoden: Selektive Literaturrecherche und Analyse aktueller Original- und Übersichtsarbeiten (PubMed, Cochrane Library) für den Zeitraum von 1990 bis Dezember 2010.

Ergebnisse: MCI und Demenz sind mit unterschiedlichen somatischen Erkrankungen und modifizierbaren Risikofaktoren assoziiert. Trotz bisher negativer Interventionsstudien besteht nach Meinung der Autoren ein biologisch plausibler Zusammenhang zwischen kognitivem Abbau und Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Einen neueren Faktor stellt die chronische Niereninsuffizienz dar. Derzeit besteht hinsichtlich MCI keine ausreichende Evidenz für die Empfehlung einer Substitution bei Vitamin-B12-, Vitamin-D- oder Testosteronmangel, Hyperhomozysteinämie, subklinischer Schilddrüsendysfunktion oder für eine postmenopausale Hormonersatztherapie. Epidemiologische Daten weisen auf protektive Effekte von mediterraner Kost, körperlicher Aktivität und moderatem Alkoholkonsum hin; Rauchen dagegen sollte beendet werden.

Schlussfolgerung: Spätestens im Stadium von MCI soll nach modifizierbaren Risikofaktoren gesucht werden, da deren optimale Behandlung eine kognitive Leistungsverbesserung bewirken und möglicherweise eine Progredienz der kognitiven Defizite verhindern könnte.

► Zitierweise

Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H: Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(44): 743–50. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0743

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Technische Universität München: PD Dr. med. Etgen, Dr. phil. Bickel, Prof. Dr. med. Förstl

Neurologische Klinik, Kliniken Südostbayern – Klinikum Traunstein: PD Dr. med. Etgen

Abteilung für Neurologie, Benedictus Krankenhaus, Tutzing: Prof. Dr. med. Sander

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Technische Universität München: Prof. Dr. med. Sander

Aufgrund einer steigenden Zahl Betroffener wird sowohl die frühzeitige Erkennung von möglichen Vorstufen der Demenz als auch die Diagnose und Therapie modifizierbarer Risikofaktoren zunehmend bedeutsamer (1). Hier spielt das Konzept der leichten kognitiven Störung („mild cognitive impairment“, MCI) (*Kasten 1*) eine wichtige Rolle, denn in vielen Fällen stellt MCI, insbesondere die amnestische (das Gedächtnis betreffende) Form, eine Vorstufe der Alzheimer-Demenz dar. Bei circa 10 bis 20 % aller Patienten mit MCI schreiten die leichten Störungen innerhalb eines Jahres zu einer manifesten Demenz voran (2). Mit dem Konzept der MCI wird – trotz seiner momentanen Heterogenität – eine frühzeitige Identifizierung von Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer Demenz möglich. Damit öffnet sich ein potenziell größeres therapeutisches Fenster und modifizierbare Risikofaktoren gewinnen an Bedeutung (*Grafik 1*). Dies ist umso bedeutsamer, da alle bisherigen Studien mit Antidementiva bei MCI negativ ausfielen (e1, e2). Da die Datenlage für MCI weitaus spärlicher als für Demenz ist und in manchen Studien keine exakte Trennung zwischen MCI und Demenz vorgenommen wurde oder andere Begriffe (zum Beispiel „cognitive decline“) verwendet wurden, gibt diese Arbeit einen aktuellen Überblick über die gemeinsamen Risikofaktoren von MCI und Demenz und die hierzu vorliegenden (idealerweise prospektiven) Interventionsstudien.

Hierzu führten die Autoren eine selektive Literaturrecherche und Analyse aktueller Original- und Übersichtsarbeiten (PubMed, Cochrane Library) mit den Stichworten „dementia“, „mild cognitive impairment“ und „cognitive decline“ für den Zeitraum von 1990 bis Dezember 2010 durch.

„Klassische“ kardiovaskuläre Risikofaktoren

Hypertonus

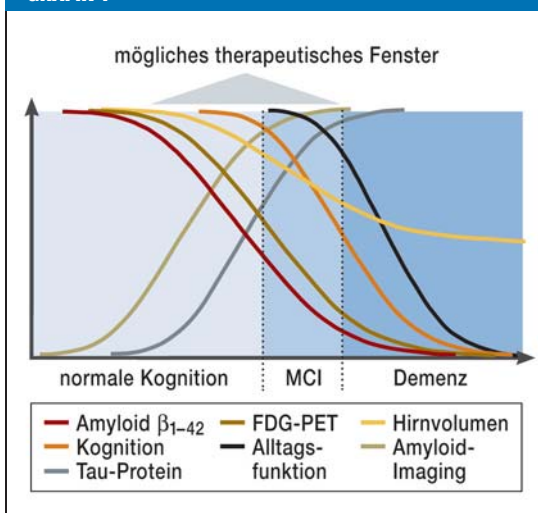
Ein Hypertonus kann über zahlreiche Mechanismen (Arteriosklerose, Hypoperfusion, Leukoaraiose, Hirninfarkte) zu einer vaskulär bedingten kognitiven Störung führen. Umfangreiche Querschnittsanalysen, die eine Assoziation von Bluthochdruck und kognitiver Störung untersuchten, ergaben divergente Ergebnisse, während die Mehrzahl der Längsschnittstudien einen Zusammenhang nachweisen konnte (3). Mitt-

KASTEN 1

Definition der leichten kognitiven Störung (2, e2)

- Fehlen einer Demenz
- Hinweise auf einen kognitiven Abbau durch Selbst- oder Fremdanamnese
- Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung
- Erhaltene Alltagsfunktionen oder allenfalls minimale Beeinträchtigung bei komplexen Handlungen

GRAFIK 1



Veränderung verschiedener Parameter im Verlauf der Demenzentwicklung (nach e91). Die Grafik stellt stark vereinfacht die zeitliche Entwicklung von Biomarkern (sinkende Konzentration von Amyloid β₁₋₄₂ im Liquor, Anstieg von Tau-Protein im Liquor als Indikator der Neurofibrillendegeneration), nuklearmedizinischer Diagnostik (PET-Amyloid-Imaging mit zunehmender zerebraler Ablagerung von Amyloid β₁₋₄₂, FDG-PET mit Veränderungen im Hirnmetabolismus), struktureller Bildgebung (zunehmende Atrophie in CT oder MRT) und klinischer Symptomatik (Einschränkung in Kognition und Alltagsfunktion) bei der Entwicklung einer Demenz dar und verdeutlicht die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie. MCI, mild cognitive impairment

lerweile wurden sieben große randomisierte Placebo-kontrollierte Interventionsstudien mit widersprüchlichen Resultaten durchgeführt (Tabelle 1). Fünf Studien konnten keine protektive Wirkung zeigen (e3–e7), dagegen ergaben zwei Studien einen schützenden Effekt (e8, e9). Methodische Probleme schränken die Interpretation dieser Studien erheblich ein, so dass – wie auch ein aktueller Cochrane-Review vorschlägt – eventuell nur eine Metaanalyse auf der Basis individueller Patientendaten exaktere Ergebnisse liefern könnte (4). Die spezifischen pharmakologischen Wirkmechanismen der einzelnen Antihypertensiva könnten ebenfalls bedeutsam sein.

Diabetes mellitus

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und kognitiven Störungen wird unterstützt durch zahlreiche biochemische (e10, e11), bildgebende (e12, e13) und histopathologische (e14) Befunde. Eine systematische Übersicht von 14 Längsschnittstudien berichtete eine höhere Inzidenz für Demenzen, wobei häufig keine Adjustierung für relevante Störvariablen (zum Beispiel Bluthochdruck, Schlaganfall) erfolgte (5). Neuere Prospektivstudien, die diese Fehlereinflüsse berücksichtigen, unterstreichen die mögliche Bedeutung eines Diabetes mellitus als unabhängigen Faktor eines kognitiven Abbaus (e15–e17). Die Dauer des Diabetes, eine fehlende antidiabetische Medikation sowie die Zahl hypoglykämischer Episoden waren zusätzlich mit einem erhöhten Risiko eines kognitiven Abbaus assoziiert (e18–e20). Ein Cochrane-Review von 2002 ergab keine randomisierte Studie, die den Zusammenhang zwischen der Therapie eines Diabetes und der Entwicklung von MCI oder Demenz untersuchte (6). Die einzige seitdem publizierte randomisierte Studie mit antidiabetischen Medikamenten zeigte keinen Einfluss auf die Kognition bei leichter Demenz (e21).

Hyperlipidämie

Bereits Autopsiestudien beschrieben einen Zusammenhang zwischen der Ablagerung von zerebralem Amyloid und einer Hypercholesterinämie (e22). Große populationsbasierte Studien ergaben, dass eine Hyperlipidämie und insbesondere eine Hypercholesterinämie im mittleren Lebensalter mit dem Risiko eines späteren Auftretens von MCI assoziiert sind (e23–e25). Dagegen zeigten Studien mit älteren Teilnehmern (> 65 Jahre) keine Assoziation zwischen Hypercholesterinämie und kognitivem Abbau (e26–e28). Die Mehrheit der prospektiven Beobachtungsstudien legte einen protektiven Zusammenhang zwischen Statineinnahme und kognitiver Beeinträchtigung nahe (e25, e29, e30). So ergab zum Beispiel die „Rotterdam Study“ mit 6 992 Teilnehmern und einer mittleren Beobachtungszeit von neun Jahren ein fast um die Hälfte reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz bei Teilnehmern unter Statinmedikation (Hazard Ratio [HR] 0,57; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,37–0,90). Dieses Resultat war unabhängig von der Statinart, allerdings statin-spezifisch, da andere Cholesterinsenker (Fibrate, Nikotinsäure) keinen ähnlichen Effekt zeigten (e31). Dagegen konnten zwei große Placebo-kontrollierte Studien an vaskulären Hochrisikopatienten keinen ähnlichen Zusammenhang demonstrieren. Weder die „Heart Protection Study“ (HPS) (Simvastatin, > 20 000 Teilnehmer, Alter 40–80 Jahre, Beobachtungsdauer fünf Jahre) noch die „Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease“ (PROSPER)-Studie (Pravastatin, knapp 6 000 Teilnehmer, Alter 70–82 Jahre, Beobachtungsdauer drei Jahre) konnten einen protektiven Effekt der Statine hinsichtlich eines kognitiven Abbaus belegen, wie auch der entsprechende Cochrane Review – basierend auf HPS und PROSPER – zeigt (7–9). Eine Erklärung dieser negativen Ergebnisse

TABELLE 1

Übersicht der wichtigen Plazebo-kontrollierten Studien zum Effekt von Antihypertensiva auf kognitive Störungen (modifiziert nach [e87])

Studie	Teilnehmer	Alter (Jahre)	Einschlusskriterien (systolischer und diastolischer RR in mmHg)	Kognitiver Test	Beobachtungszeit (Jahre)	Antihypertensive Therapie	Ergebnis/ Effekt auf kognitiven Abbau
MRC trial of hypertension (e3)	4396	70,3	Hypertonus (syst. 160–209, diast. < 115)	paired associate learning test, Trail making test part A	4,5	Hydrochlorothiazid + Amilorid oder Atenolol	nicht signifikant
Syst-Eur Trial (e8, e88)	2418	69,9	isolierter systolischer Hypertonus (syst. 160–219; diast. < 95)	MMSE	3,9	Nitrendipin ± Enalapril ± Hydrochlorothiazid	HR 0,38 (95-%-KI 0,23–0,64) ARR 0,41%
SCOPE (e5)	4964	76,4	Hypertonus (syst. 160–179; diast. 90–99)	MMSE	3,7	Candesartan ± Hydrochlorothiazid	nicht signifikant
SHEP (e4)	4736	71,6	isolierter systolischer Hypertonus (syst. 160–219; diast. < 90)	Short Care	4,5	Chlorthalidon ± Atenolol oder Reserpin	nicht signifikant
PROGRESS (e9)	6105	64	Stroke/TIA	MMSE	3,9	Perindopril ± Indapamid	RRR 19% (95-%-KI 4–32%) ARR 0,95%
HYVET-COG (e6)	3336	83,5	Hypertonus (syst. 160–200; diast. < 110)	MMSE	2,2	Indapamid ± Perindopril	HR 0,86 (95-%-KI 0,67–1,09) ARR 0,5%
ONTARGET-TRANSCEND (e7)	31546	66,5	atherosklerotische Erkrankung	MMSE	3,7	Telmisartan oder Ramipril oder Telmisartan + Ramipril	nicht signifikant

MMSE, Mini Mental Status Examination; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; ARR, Absolute Risikoreduktion; RRR, Relative Risikoreduktion; MRC, Medical Research Council; Syst-Eur, Systolic Hypertension in Europe; SCOPE, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly; SHEP, Systolic Hypertension in the Elderly Program; PROGRESS, Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; HYVET-COG, Hypertension in the Very Elderly Trial Cognitive Function Assessment; ONTARGET, ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial; TRANSCEND, Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease

könnte sein, dass beide Studien nicht primär zur Erfassung kognitiver Störungen aufgelegt wurden und keine Basiserfassung der Kognition erfolgte, so dass ein möglicher Sta-tineffekt nicht messbar war (e32). Zudem war die Altersspanne in HPS groß und umfasste auch Teilnehmer in mittlerem Alter, wodurch der alters-abhängige Einfluss von Cholesterin eventuell neutralisiert wurde. Neuere Ergebnisse deuten auch auf Unterschiede in den einzelnen Fraktionen des Cholesterins hin, da hohe Anteile an HDL-Cholesterin – analog zur koronaren Herzerkrankung – möglicherweise eine protektive Funktion haben (e33), so dass zukünftige Statinstudien diese Aspekte berücksichtigen sollten.

Metabolische Faktoren

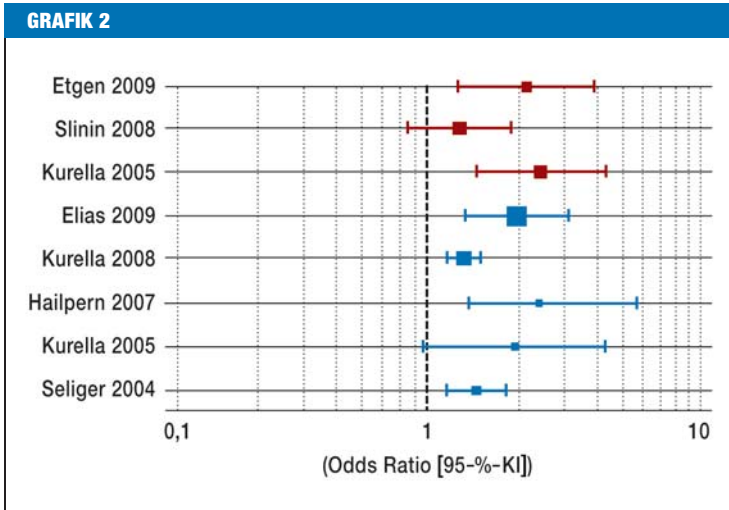
Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz stellt einen neueren unabhängigen Risikofaktor für einen kognitiven Abbau dar. Neben den üblichen vaskulären Risikofaktoren spielen möglicherweise auch im Rahmen der Niereninsuffizienz entstehende andere Störungen (zum Beispiel Hyperhomozysteinämie, Gerinnungsstörungen, Inflammation, Anämie) eine Rolle (10). Fast alle vorliegenden Querschnittsanalysen (*Grafik 2*) belegten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer kognitiven Störung,

die zum Teil abhängig vom Ausmaß der chronischen Niereninsuffizienz war (e34–e38). Auch die meisten Längsschnittstudien (*Grafik 2*) bestätigten die Assoziation von chronischer Niereninsuffizienz und kognitivem Abbau, die bereits bei nur leichter oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion vorlag (e39–e42). Leider bestehen bisher kaum spezifische therapeutische Interventionen, da zum Beispiel hoch dosierte Gaben von Folsäure, Vitamin B6 und B12 zur Reduktion des bei Niereninsuffizienz erhöhten Homozysteins (siehe auch „Hyperhomozysteinämie“) keinen Effekt auf die Kognition zeigten (11).

Vitamin-B12-Mangel

Aufgrund der mit dem Alter ansteigenden Prävalenz eines Vitamin-B12-Mangels (bis zu 20 % bei > 75 Jahre) (e43) könnte diesem eine wichtige Rolle bei kognitiven Störungen zukommen (e44). Sowohl Querschnittsanalysen als auch Längsschnittstudien zeigten zwar eine Assoziation zwischen einem Vitamin-B12-Mangel und der Entwicklung einer MCI (e45, e46). Allerdings konnte keine der bisherigen randomisierten doppelblinden Plazebo-kontrollierten Studien mittels einer Vitamin-B12-Substitution einen positiven Effekt auf den kognitiven Status belegen (12–14).



Grafische Darstellung großer Querschnitts- (blau) und Längsschnitt- (rot) Studien (mit > 900 Teilnehmern) über die Assoziation zwischen chronischer Niereninsuffizienz und kognitiver Störung. KI, Konfidenzintervall

Vitamin D-Mangel

Die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels steigt im Alter durch eingeschränkte Sonnenlichtexposition, reduzierte Produktion und geringere orale Aufnahme auf bis zu 50 % an (e47). Vitamin D spielt eine Rolle bei der Synthese von neurotrophen Faktoren und Neurotransmittern (e48) sowie der Rezeptorregulation in gedächtnisrelevanten Regionen (e49). Die Ergebnisse der größeren Querschnittstudien sind inkonsistent. Bei den 4 809 älteren Teilnehmern des „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES III) ergab sich keine Assoziation zwischen erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln und kognitiver Funktion (e50). Dagegen zeigten drei andere umfangreiche Studien ein etwa doppelt so hohes Risiko für eine kognitive Störung bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln (e51–e53). Die einzige größere prospektive Kohortenstudie konnte nach mehr als 4 Jahren bei 1 604 älteren Männern keine Assoziation zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und einer kognitiven Einschränkung nachweisen (15). Allerdings war die Studie auf Männer beschränkt und verwendete mit 20 ng/mL einen ungewöhnlich hohen Grenzwert für Vitamin-D-Mangel.

Hyperhomozysteinämie

Obwohl der Homozysteinspiegel mit Alter und eingeschränkter Nierenfunktion ansteigt, wird er überwiegend durch die Nahrungsaufnahme beziehungsweise Serumspiegel von Vitamin B6, B12 und Folsäure bestimmt. Die meisten kleineren Querschnittstudien demonstrierten eine Assoziation von erhöhtem Homozysteinspiegel und kognitiver Einschränkung, dagegen zeigten Längsschnittstudien keine einheitlichen Ergebnisse (10). Die bisherigen doppelblinden Plazebo-kontrollierten randomisierten Studien konnten trotz effektiver Senkung von Homo-

zystein durch Gabe von Vitamin B12 und Folsäure keine eindeutige Verbesserung der Kognition belegen (16). In einer weiteren Studie konnte unter dieser Therapie hingegen eine Verzögerung der Hirnatrophie bei Teilnehmern mit MCI belegt werden (e54). Probleme dieser Studien beinhalteten unter anderem eine kurze Studiendauer (≤ 12 Wochen), verschiedene Homozysteingrenzwerte und inhomogene Studienpopulationen (ohne beziehungsweise mit Demenz). Substudienanalysen deuten auf einen möglichen Effekt bei gesunden älteren Personen mit sehr hohen Homozysteinwerten hin (16).

Endokrine Faktoren

Testosteronmangel

Querschnittsarbeiten zur Assoziation von Testosteronmangel und MCI zeigten kein einheitliches Ergebnis (17). In kleineren Studien mit medikamentös oder operativ ausgelöstem Testosteronmangel fand sich ein entsprechender, teilweise sogar reversibler Zusammenhang (e55, e56). Die Ergebnisse der bisherigen randomisierten Plazebo-kontrollierten Studien, die den Effekt einer Testosteronsubstitution untersuchten, blieben widersprüchlich. Allerdings bestanden hier methodische Probleme (zum Beispiel kleine Teilnehmerzahl [< 50 Männer], Unterschiede in Art und Dauer der Testosterongabe sowie der kognitiven Testung) (17, 18) (Kasten 2). Eine Testosteronsubstitution zur kognitiven Protektion sollte daher generell nicht durchgeführt werden, kann aber – nach Ausschluss anderer Ätiologien und regelmäßiger urologischer Kontrolle – bei einem erworbenen Hypogonadismus (meist Serumspiegel $< 8\text{--}12$ nmol/L) und kognitiver Störung erwogen werden (e57, e58).

Subklinische Schilddrüsen-Dysfunktion

Bei Demenzen zählt eine manifeste Schilddrüsenfunktionsstörung (Hypo- beziehungsweise Hyperthyreoidismus) zu den möglichen reversiblen Ursachen, so dass eine subklinische Dysfunktion eine Rolle bei MCI spielen könnte. Die Prävalenz eines subklinischen Hypothyreoidismus (erhöhtes TSH bei normalem Thyroxin [T4] und Trijodthyronin [T3]) steigt mit zunehmendem Alter an (> 25 % bei > 60 jährigen) (e59). Die ersten kleinen Studien berichteten über eine Assoziation zwischen kognitiver Störung und subklinischem Hypothyreoidismus mit zum Teil Besserung der kognitiven Leistung nach Substitution (e60, e61). Nachfolgende größere beziehungsweise prospektive Studien konnten diese Assoziation bisher nicht bestätigen (e62–e64). Die Prävalenz des subklinischen Hyperthyreoidismus (erniedrigtes TSH bei normalem T3 und T4) steigt ebenfalls im Alter an (7–8 % in Jodmangelgebieten) (e63, e65). Bei zwei Studien ergab sich ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für eine kognitive Störung bei subklinischem Hyperthyreoidismus (e66, e67), während eine andere Arbeit unter Berücksichtigung zahlreicher Einflussfaktoren keine Assoziation belegen konnte (e63).

TABELLE 2

Übersicht modifizierbarer Risikofaktoren für leichte kognitive Störungen und Demenz und Empfehlungsklassen für eine entsprechende Therapie (e89)

Somatischer Faktor	Risikoveränderung (OR bzw. HR)	Relevanz für Entstehung	Therapie	Empfehlungsklasse ^{*1}
Hypertonus	1,24–1,59 (HR)	wahrscheinlich	Blutdrucksenkung	U
Diabetes mellitus	1,34–1,63 (OR)	sicher	Normoglykämie	U
Hyperlipidämie	1,42–1,90 (HR)	möglich	frühe Therapie	U
chronische Niereninsuffizienz	1,32–2,43 (OR)	sicher	Optimierung	U
Vitamin-B12-Mangel	1,50–2,17 (OR)	unwahrscheinlich	keine Substitution	B
Vitamin-D-Mangel	NS-2,3 (OR)	fraglich	keine Substitution	B
Hyperhomozysteinämie	inkonsistent	unwahrscheinlich	keine Substitution	A
Testosteronmangel	inkonsistent	möglich	Substitution im Einzelfall	C
subklinische Schilddrüsen-Dysfunktion	inkonsistent	fraglich	keine Substitution	B
Hormonersatztherapie	1,05–2,05 (HR)	unwahrscheinlich	keine Substitution	A
mediterrane Kost	0,72–1,04 (HR)	wahrscheinlich	empfohlen	B
körperliche Aktivität	0,62–0,65 (HR)	wahrscheinlich	empfohlen	B
Nikotinkonsum	1,27–1,79 (HR)	wahrscheinlich	Beendigung	B
Alkoholkonsum	0,28–0,82 (OR)	möglich	Toleranz bei geringem bis moderatem Konsum	B

Die Risikoveränderung (Bereich aus den wichtigsten Studien) ist als Odds Ratio (OR) bzw. Hazard Ratio (HR) dargestellt. Ein Wert > 1,0 zeigt eine Risikoerhöhung an, ein Wert < 1,0 eine Risikoreduktion. NS, nicht-signifikante Ergebnisse;

^{*1} Klassifikation der Empfehlungsklassen;

A, hohe Empfehlungsstärke aufgrund starker Evidenz oder bei schwächerer Evidenz aufgrund besonders hoher Versorgungsrelevanz;

B, mittlere Empfehlungsstärke aufgrund mittlerer Evidenz oder bei schwacher Evidenz mit hoher Versorgungsrelevanz;

C, niedrige Empfehlungsstärke aufgrund schwächerer Evidenz oder bei höherer Evidenz mit Einschränkungen der Versorgungsrelevanz;

U, nicht ausreichende Datenlage, Behandlung bisher nicht evidenzbasiert

Östrogene

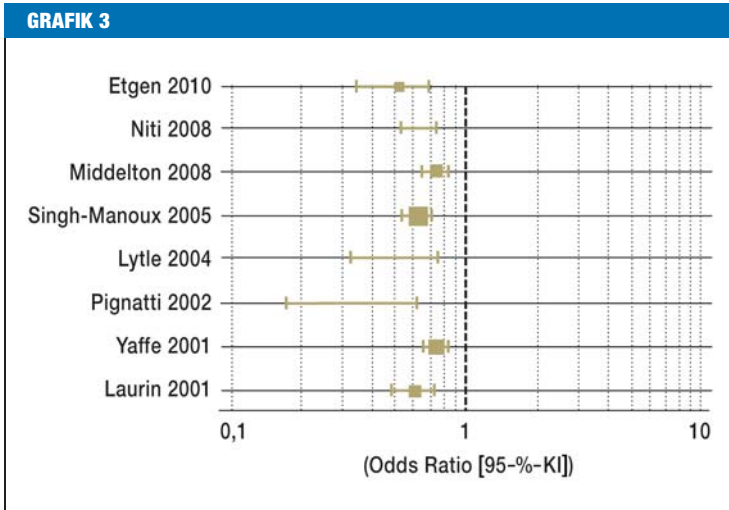
Östrogene wirken im Tier- beziehungsweise Zellkultur-experiment neuroprotektiv durch Begünstigung der neuronalen Aussprossung, Verringerung von zerebralem Amyloid und antiinflammatorische Eigenschaften (e68, e69). Die Ergebnisse früherer Querschnittsanalysen waren ermutigend, aber prospektive Studien ergaben keinen positiven Effekt einer Östrogengabe auf die kognitive Leistung. Große randomisierte Plazebo-kontrollierte Studien demonstrierten, dass eine postmenopausale Hormonersatztherapie das Risiko der Entwicklung einer Demenz erhöht, die Entwicklung von MCI nicht verhindert und bei einer rein Östrogen-basierten Hormonersatztherapie (ohne Progesteron) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von MCI besteht (19, e70, e71). Zahlreiche Variablen beeinflussen möglicherweise die Ergebnisse, zum Beispiel unterschiedliche Altersgruppen, Art der Menopause (postoperativ, natürlich), Substitutionsmodus (transdermal, oral oder intramuskulär) oder Substitutionszeitpunkt (zeitliche Latenz nach Menopause, Dauer) (19, e72, e73). Daher wird ein möglicher Nutzen auf die verbale Merkfähigkeit einer reinen Östrogen-basierten Hormonersatztherapie bei Frauen < 65 Jahren diskutiert (e74), ansonsten sollte keine Hormonersatztherapie zum Erhalt der kognitiven Fähigkeiten durchgeführt werden.

Lebensstilfaktoren

Ernährung

Eine mediterrane Ernährung (hoher Anteil an Fisch, Gemüse, Obst, Getreide und ungesättigten Fettsäuren sowie niedriger Anteil an Milchprodukten, Fleisch und gesättigten Fettsäuren) könnte durch eine verbesserte Kohlenhydratmetabolisierung, antioxidative und antiinflammatorische Mechanismen einen protektiven Effekt hinsichtlich eines kognitiven Abbaus ausüben (e75).

Bisher existieren nur zwei prospektive Kohortenstudien, die zwar einige Unterschiede im Studiendesign (Beobachtungsdauer, Ernährungszusammensetzung, etc.) aufwiesen, aber einen dosisabhängigen Trend für einen protektiven Effekt einer mediterranen Kost nahe legten (e76). So ergab die amerikanische Studie bei 1 393 initial kognitiv normalen Teilnehmern für diejenigen mit hohem Anteil an mediterraner Kost eine Risikoreduktion von 28 % für das Auftreten einer leichten kognitiven Störung (MCI) nach 4,5 Jahren (20). Ein Cochrane-Review über den Stellenwert von Omega-3-Fettsäuren bei der Prävention von Demenz fand aufgrund bisher mangelnder randomisierter Studien keine ausreichende Evidenz (21).



Grafische Darstellung großer Studien (mit > 1 000 Teilnehmern) über die Assoziation zwischen körperlicher Aktivität und kognitiver Störung. KI, Konfidenzintervall.

Körperliche Aktivität

Verschiedene Mechanismen (Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen, verbesserte zerebrale Perfusion, Induktion kortikaler Angiogenese etc.) werden für einen neuroprotektiven Effekt körperlicher Aktivität diskutiert. Neuere Kohortenstudien (Grafik 3) ergaben eine Assoziation von regelmäßiger körperlicher Aktivität und einer erheblichen Risikoreduktion für die Entwicklung von MCI (e77–e84). Eine aktuelle Metaanalyse von 15 prospektiven Kohortenstudien mit insgesamt 33 816 nicht-dementen Teilnehmern ergab sowohl für starke als auch für mäßige körperliche Aktivität eine Risikoreduktion von mindestens 35 % für das Auftreten von MCI (22). Verschiedene Interventionsstudien der letzten Jahre konnten diesen Effekt bestätigen, allerdings war die Teilnehmerzahl klein (< 150) und die Beobachtungszeit kurz (≤ 1 Jahr) (23). Größere Interventionsstudien werden derzeit durchgeführt, so dass genauere Empfehlungen folgen werden, wobei nicht alle Arten der körperlichen Aktivität geeignet sind, da zum Beispiel Boxen das Risiko einer kognitiven Störung erhöht (e85).

KASTEN 2

Häufige methodische Probleme der Studien

- verschiedene kognitive Testverfahren
- unterschiedliche Einschlusskriterien
- hohe Zahl aktiv behandelter Teilnehmer im Placebo-Arm
- hohe Abbruchquoten
- kurze Beobachtungsdauer
- unterschiedliche klinische Endpunkte
- unzureichende Berücksichtigung von Kovariaten (zum Beispiel Bildungsniveau, soziale Unterstützung)

Alkoholkonsum

Eine neurotoxische Wirkung von Alkohol durch beschleunigte Hirnatrophie und reduzierte Azetylcholin-Synthese ist hinreichend gesichert (24). Nachdem zahlreiche Kohortenstudien keine eindeutige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und kognitiver Beeinträchtigung belegen konnten, ergaben die meisten prospektiven Studien einen dosisabhängigen (sogenannten J- beziehungsweise U-förmigen) Effekt (24). Bei geringem (Definition unterschiedlich, oft < 12 g Alkohol/d ~ 0,1L Wein oder 1 Glas Bier) bis mäßigem Alkoholkonsum wird überwiegend ein protektive Wirkung auf die kognitive Leistung berichtet, dagegen wird bei hohem Alkoholkonsum eine nachteilige Wirkung beschrieben (e75). Ob hier tatsächlich ein kausaler Zusammenhang besteht, kann durch die vorhandenen Studien nicht belegt werden. Auch sind wichtige Details (Dauer, Menge und Art des Alkohols) bisher nur unzureichend berücksichtigt.

Rauchen

Nikotin könnte als cholinerg Agonist bei kognitiven Störungen der cholinergen Dysfunktion entgegenwirken (e86). Im Gegensatz hierzu wiesen entsprechende Kohortenstudien auf eine deutliche Risikoerhöhung hin (24). Eine Metaanalyse mit 19 prospektiven Studien (insgesamt 26 374 Teilnehmer) berichtete von einem bis zu 70 % höheren Risiko für die Entwicklung einer Demenz bei aktuellen Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern (e87). Diese Risikoerhöhung wurde in neueren Studien mit MCI als Endpunkt ebenfalls beschrieben (25). Einschränkungen bei der Interpretation ergeben sich durch eine teilweise mangelhafte Definition beziehungsweise Klassifikation des Nikotinkonsums (Dauer und Menge des Rauchens beziehungsweise der Abstinenz, Passivrauchen).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse neuerer Arbeiten belegen, dass MCI und Demenz durch somatische Erkrankungen und andere modifizierbare Risikofaktoren hinsichtlich Symptomatik und Verlauf beeinflusst werden können (Tabelle 2), wengleich die derzeitige Datenlage überwiegend auf weniger aussagekräftigen Quer- oder Längsschnittstudien beruht. Bei den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie besteht trotz derzeit fehlender positiver Interventionsstudien nach Meinung der Autoren ein biologisch plausibler Zusammenhang. Dies stellt gleichzeitig eine effektive Prävention gegen andere vaskuläre Erkrankungen (Herzinfarkt, Schlaganfall) dar. Mit der chronischen Niereninsuffizienz konnte in den letzten Jahren ein neuerer somatischer Risikofaktor identifiziert werden, ohne dass bisher evidenzbasierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Bei Vitamin-B12-, Vitamin-D- oder Testosteronmangel, Hyperhomozysteinämie und subklinischer Schilddrüsendysfunktion kann

KERNAUSSAGEN

- Eine leichte kognitive Störung und Demenz können durch modifizierbare Risikofaktoren (zum Beispiel mediterrane Kost, körperliche Aktivität) beeinflusst werden.
- Trotz bisher negativer Interventionsstudien besteht ein biologisch plausibler Zusammenhang mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, so dass nach Meinung der Autoren eine frühzeitige Therapie und Optimierung sinnvoll erscheinen.
- Die chronische Niereninsuffizienz stellt einen neueren somatischen Risikofaktor dar, für den derzeit keine hinsichtlich eines kognitiven Abbaus evaluierte Therapie besteht.
- Bei Vitamin-B12-, Vitamin-D- oder Testosteronmangel, Hyperhomozysteinämie und subklinischer Schilddrüsendysfunktion kann eine Substitution im Fall von MCI nicht generell empfohlen werden, ebenso sollte eine postmenopausale Hormonersatztherapie in der Regel nicht erfolgen.
- Mediterrane Kost und körperliche Aktivität scheinen protektiv hinsichtlich eines kognitiven Abbaus zu wirken und sollten empfohlen werden. Ein geringer bis moderater Alkoholkonsum kann toleriert werden, dagegen sollte Rauchen beendet werden.

nach aktueller Studienlage bei MCI eine Substitution nicht generell empfohlen werden. Eine rein Östrogen-basierte Hormonersatztherapie zur Verbesserung der verbalen Merkfähigkeit kann bei Frauen < 65 Jahren nach sorgfältiger Abwägung möglicher Kontraindikationen erwogen werden, ansonsten sollte keine postmenopausale Hormonersatztherapie erfolgen. Epidemiologische Daten deuten auf eine protektive Wirkung von mediterraner Kost, körperlicher Aktivität und moderatem Alkoholkonsum hin, so dass dies empfohlen – beziehungsweise im Fall des Alkoholkonsums – toleriert werden kann. Dagegen erhöht Rauchen das Risiko für die Entwicklung von MCI und sollte eingestellt werden.

Interessenkonflikt

Prof. Förstl erhielt finanzielle Unterstützung von den Firmen Eisai, General Electric Lundbeck, Pfizer, Merz Janssen, Novartis, AstraZeneca, BMS, GSK, Lilly, Nutricia, Sanofi-Aventis, Schwabe, Servier und anderen.

Dr. Bickel erhielt Honorare von der Firma Willmar Schwabe.

Die anderen Autoren geben keinen Interessenkonflikt an.

Manuskriptdaten

eingereicht: 17. 1. 2011, revidierte Fassung angenommen: 27. 6. 2011

LITERATUR

1. Förstl H, Bickel H, Frölich L, et al.: MCI-plus: leichte kognitive Beeinträchtigung mit rascher Progredienz. Teil I: Prävention und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 39–44.
2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al.: Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240–6.
3. Birns J, Kalra L: Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 86–96.
4. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R: Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD004034.
5. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64–74.
6. Areosa SA, Grimley EV: Effect of the treatment of Type II diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD003804.
7. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P: Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD003160.
8. Group HPSC: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
9. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
10. Etgen T, Bickel H, Förstl H: Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 280–8.
11. Brady CB, Gaziano JM, Cypypoliski RA, et al.: Homocysteine lowering and cognition in CKD: the Veterans Affairs homocysteine study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 440–9.
12. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 146–51.
13. van Uffelen JG, Chinapaw MJ, van Mechelen W, Hopman-Rock M: Walking or vitamin B for cognition in older adults with mild cognitive impairment? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2008; 42: 344–51.
14. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al.: High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 1774–83.
15. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, et al.: 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology* 2010; 74: 33–41.
16. Malouf R, Grimley Evans J: Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD004514.
17. Warren MF, Serby MJ, Roane DM: The effects of testosterone on cognition in elderly men: a review. *CNS Spectr* 2008; 13: 887–97.

18. Beauchet O: Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 773–81.
19. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K: Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD003122.
20. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al.: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 216–25.
21. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD: Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD005379.
22. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al.: Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2010; 269: 107–17.
23. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al.: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1027–37.
24. Bickel H: Rauchen und Alkoholkonsum als Risikofaktoren einer Demenz im Alter. *Sucht* 2006; 52: 48–59.
25. Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T, Mathiesen EB: Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study. *Eur J Neurol* 2011; 18: 737–43.

Anschrift für die Verfasser

PD Dr. med. Thorleif Etgen
 Neurologische Klinik
 Kliniken Südostbayern – Klinikum Traunstein
 Cuno-Niggel-Straße 3
 83278 Traunstein
 thorleif.etgen@klinikum-traunstein.de

SUMMARY

Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Importance of Modifiable Risk Factors

Background: Mild cognitive impairment (MCI), a common condition among the elderly, is defined as a deterioration of memory, attention, and cognitive function that exceeds what would be expected for the individual's age and level of education, yet does not interfere significantly with the activities of daily living. MCI may be a precursor of dementia; the rate of transition from MCI to dementia is 10% to 20% per year. The role of somatic diseases and modifiable risk factors in MCI and dementia needs further study.

Methods: We analyzed pertinent original articles and reviews published 1990 up to December 2010 that were retrieved by a selective search in PubMed and the Cochrane Library.

Results: MCI and dementia are associated with many somatic disorders and modifiable risk factors. MCI has biologically plausible associations with hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia, although the interventional trials performed to date have yielded negative results. Recently, chronic renal failure has also been recognized as a risk factor. Insufficient evidence supports a putative benefit on MCI from the substitution of vitamin B12, vitamin D, or testosterone (when these substances are deficient), the treatment of hyperhomocysteinemia or subclinical thyroid dysfunction, or hormone replacement therapy after menopause. Epidemiological data suggest that a Mediterranean diet, physical activity, and moderate alcohol consumption protect against MCI, while cigarette smoking promotes it and should be stopped.

Conclusion: Modifiable risk factors for MCI should be sought (at the very latest) in persons who already have MCI, as their optimal treatment may improve these patients' cognitive performance or keep the existing deficits from progressing.

Zitierweise

Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H: Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(44): 743–50. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0743

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit4411

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

ÜBERSICHTSARBEIT

Leichte kognitive Störung und Demenz

Der Stellenwert modifizierbarer Risikofaktoren

Thorleif Etgen, Dirk Sander, Horst Bickel, Hans Förstl

eLITERATUR

- e1. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW: Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Arch Neurol* 2011; 68: 58–66.
- e2. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, et al.: Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009; 66: 1447–55.
- e3. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH: Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996; 312: 801–5.
- e4. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al.: Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–60.
- e5. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
- e6. Peters R, Beckett N, Forette F, et al.: Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–9.
- e7. Anderson C, Teo K, Gao P, et al.: Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 43–53.
- e8. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al.: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
- e9. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al.: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069–75.
- e10. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414: 813–20.
- e11. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al.: Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4162–7.
- e12. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al.: Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604–10.
- e13. Biessels GJ, Koffeman A, Scheltens P: Diabetes and cognitive impairment. Clinical diagnosis and brain imaging in patients attending a memory clinic. *J Neurol* 2006; 253: 477–82.
- e14. Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, et al.: Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol* 2009; 66: 315–22.
- e15. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, et al.: Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 174–80.
- e16. Yaffe K, Blackwell T, Kanaya AM, et al.: Diabetes, impaired fasting glucose, and development of cognitive impairment in older women. *Neurology* 2004; 63: 658–63.
- e17. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, et al.: Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64: 570–5.
- e18. Logroscino G, Kang JH, Grodstein F: Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70–81 years. *BMJ* 2004; 328: 548.
- e19. Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al.: Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1028–36.
- e20. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–72.
- e21. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al.: Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30: 131–46.
- e22. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al.: Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003; 61: 199–205.
- e23. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al.: Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology* 2001; 56: 1683–9.
- e24. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K: Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277–81.
- e25. Dufouil C, Richard F, Fievet N, et al.: APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia: the Three-City Study. *Neurology* 2005; 64: 1531–8.
- e26. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al.: Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004; 63: 1882–91.
- e27. Li G, Shofer JB, Kukull WA, et al.: Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65: 1045–50.
- e28. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R: Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 705–14.
- e29. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439–43.
- e30. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627–31.
- e31. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM: Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 13–7.
- e32. Sparks L: Statins and cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 1–2.
- e33. Reitz C, Tang MX, Schupf N, et al.: Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 1491–7.

- e34. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al.: Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904–11.
- e35. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, Wenger NK, Chertow GM: Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 66–76.
- e36. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH: Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2205–13.
- e37. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al.: Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 227–34.
- e38. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, et al.: Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2446–52.
- e39. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al.: Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2127–33.
- e40. Etgen T, Sander D, Chonchol M, et al.: Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3144–50.
- e41. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, et al.: CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2427–32.
- e42. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, et al.: Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2009; 73: 920–7.
- e43. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al.: Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1241–7.
- e44. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, et al.: B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 12474–9.
- e45. Hin H, Clarke R, Sherliker P, et al.: Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing* 2006; 35: 416–22.
- e46. Clarke R, Birks J, Nexø E, et al.: Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1384–91.
- e47. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al.: Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346: 207–10.
- e48. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D: New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 100–5.
- e49. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, et al.: Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 98–108.
- e50. McGrath J, Scragg R, Chant D, et al.: No association between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 49–54.
- e51. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA: Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009; 22: 188–95.
- e52. Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, et al.: Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 722–9.
- e53. Annweiler C, Schott AM, Allali G, et al.: Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* 2010; 74: 27–32.
- e54. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al.: Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5(9): e12244.
- e55. Beer TM, Bland LB, Bussiere JR, et al.: Testosterone loss and estradiol administration modify memory in men. *J Urol* 2006; 175: 130–5.
- e56. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, et al.: Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002; 90: 427–32.
- e57. Janowsky JS: Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 77–82.
- e58. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al.: Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48: 1–4.
- e59. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC: The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
- e60. Osterweil D, Syndulko K, Cohen SN, et al.: Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 325–35.
- e61. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, et al.: Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 58: 1055–61.
- e62. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, et al.: Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–9.
- e63. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al.: Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med* 2006; 145: 573–81.
- e64. Park YJ, Lee EJ, Lee YJ, et al.: Subclinical hypothyroidism (SCH) is not associated with metabolic derangement, cognitive impairment, depression or poor quality of life (QoL) in elderly subjects. *Arch Gerontol Geriatr* 2010; 50: e68–e73.
- e65. Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino E, et al.: The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–6.
- e66. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, et al.: Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 733–7.
- e67. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, et al.: Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 89–93.
- e68. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP: Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem* 1996; 66: 1836–44.
- e69. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG: Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 251–9.
- e70. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947–58.
- e71. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651–62.
- e72. Henderson VW: Estrogens, episodic memory, and Alzheimer's disease: a critical update. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 283–93.
- e73. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, et al.: A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34: 1065–74.
- e74. Maki PM, Sundermann E: Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 667–81.
- e75. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, et al.: Lifestyle-related factors in predementia and dementia syndromes. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 133–58.
- e76. Fearnt C, Samieri C, Barberger-Gateau P: Mediterranean diet and cognitive function in older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010; 13: 14–8.

- e77. Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K: A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1703–8.
- e78. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498–504.
- e79. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U, et al.: Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med* 2010; 170: 186–93.
- e80. Pignatti F, Rozzini R, Trabucchi M: Physical activity and cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* 2002; 162: 361–2.
- e81. Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, Dodge HH, Ganguli M: Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18: 57–64.
- e82. Singh-Manoux A, Hillsdon M, Brunner E, Marmot M: Effects of physical activity on cognitive functioning in middle age: evidence from the Whitehall II prospective cohort study. *Am J Public Health* 2005; 95: 2252–8.
- e83. Middleton L, Kirkland S, Rockwood K: Prevention of CIND by physical activity: different impact on VCI-ND compared with MCI. *J Neurol Sci* 2008; 269: 80–4.
- e84. Niti M, Yap KB, Kua EH, Tan CH, Ng TP: Physical, social and productive leisure activities, cognitive decline and interaction with APOE-epsilon 4 genotype in Chinese older adults. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 237–51.
- e85. Förstl H, Haass C, Hemmer B, Meyer B, Halle M: Boxing: Acute complications and late sequelae, from concussion to dementia. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(47): 835–9.
- e86. Picciotto MR, Zoli M: Nicotinic receptors in aging and dementia. *J Neurobiol* 2002; 53: 641–55.
- e87. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O’Kearney R: Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 367–78.
- e88. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H: Cognitive Decline: The Relevance of Diabetes, Hyperlipidemia and Hypertension *Brit J Diab Vascul Dis* 2010; 10: 115–22.
- e89. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al.: The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046–52.
- e90. Etgen T, Brönnner M, Sander D, et al.: Somatische Faktoren bei leichten kognitiven Störungen. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2009; 77: 72–82.
- e91. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al.: Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010; 9: 119–28.