

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Georg Ertl**

Natriumkonsum, Bluthochdruck und Kognitive Beeinträchtigung

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Bernhard Haring
aus Würzburg**

Würzburg, Januar 2015

Referent: Prof. Dr. Georg Ertl
Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. Peter U. Heuschmann
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.12.2015

Der Promovend ist Arzt

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Natriumkonsum und Bluthochdruck.....	1
1.1.1	Historienabriss des Natriumkonsums	1
1.1.2	Aufnahme, Verteilung und Funktion von Natrium.....	2
1.1.3	Natriumaufnahme und Hypertension	5
1.1.4	Epidemiologie natriumreicher Ernährung.....	6
1.1.5	Natriumreiche Ernährung und Kardiovaskuläres Risiko.....	8
1.1.6	Natriumrestriktion, Ernährung und Blutdrucksenkung.....	9
1.1.7	Empfehlungen zur Natriumaufnahme	11
1.2	Kognitive Beeinträchtigung	14
1.2.1	Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung und Public Health	14
1.2.2	Diagnosestellung der kognitiven Beeinträchtigung	15
1.2.3	Leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz	17
1.2.4	Natrium, Bluthochdruck und Kognitive Beeinträchtigung	20
1.3	Zielsetzung und Forschungshypothese	23
2.	Methodik.....	24
2.1	Studienpopulation.....	24
2.1.1	Women’s Health Initiative Memory Study.....	24
2.1.2	Rekrutierung sowie Einschlusskriterien	25
2.1.3	Datenakquisition	26
2.2	Erhebung und Definition von Exposition, Folgeereignis und Drittvariablen.....	27
2.2.1	Erhebung des Natriumkonsums	27
2.2.2	Blutdruckbestimmung, Hypertension sowie antihypertensive Therapie	27
2.2.3	Diagnosestellung kognitiver Beeinträchtigung	28
2.2.4	Definition von Ko- sowie Drittvariablen	29
2.3	Statistische Auswertung.....	31
3.	Ergebnisse	33
4.	Diskussion	47
4.1	Analyse der Ergebnisse.....	47
4.1.1	Interpretation.....	47
4.1.2	Resultate im Kontext der Literatur.....	48
4.1.3	Pathomechanismen.....	51
4.1.4	Nebenwirkungen der Natriumrestriktion	53
4.2	Stärken und Limitationen	54
4.3	Ausblick	57
5.	Zusammenfassung	59
6.	Literaturverzeichnis	61

1. Einleitung

1.1 Natriumkonsum und Bluthochdruck

1.1.1 Historienabriss des Natriumkonsums

Der frühe homo sapiens der äthiopischen Tiefebene hatte wenig bis keinen Zugang zu Natrium. Zusätzlich war der Bedarf der Nahrungskonservierung für den Jäger und Sammler der frühen Menschheitsgeschichte nicht gegeben. Dementsprechend war die Aufnahme von Natrium gering. Mit der Kultivierung des Ackerbaus vor 6000 bis 8000 Jahren sowie der territorialen Ausbreitung des Menschen änderte sich der Bedarf und Konsum von Natrium beträchtlich.[1-3] Natriumchlorid (Salz) wurde zu vielerlei Zwecken verwendet. Primär wurde es als Mittel zur Nahrungskonservierung sowie als Geschmacksverstärker entdeckt und zur Erhaltung/Versorgung einer steigenden Population in der Agrarwirtschaft benötigt. Zudem kam es in der Wundversorgung aber auch in der Kriegsführung (Versalzung des Bodens) zum Einsatz. Die Wertschätzung von Salz stieg in der Bevölkerung und es erlangte einen besonderen Stellenwert. [1, 2, 4]

In der Antike wurde Salz eine gesundheitsfördernde Wirkung zugesprochen, was wahrscheinlich von den bakterio-statischen sowie nahrungskonservierenden Eigenschaften herrührt. Das lateinische Wort ‚salus‘ stammt von ‚sal‘ (lat. Salz) ab, und auch die Grussform ‚salut‘ ist eine Abwandlung davon. Trotz vieler positiver dem Natriumchlorid zugeschriebener Eigenschaften wurden bereits früh negative Auswirkungen beobachtet. Um das Jahr 3000 vor Christus wurde im alten China eine Verhärtung des Pulses sowie eine Änderung der Gesichtsfarbe im Falle von zu hohem Salzkonsum beschrieben.[1, 2, 4]

Salz wurde im alten und neuen Testament mehrfach erwähnt und als etwas Unsterbliches und gleichsam Unabdingbares für das menschliche Leben erachtet. Es wurde mehrfach als heilige Gabe erwähnt und angeboten:

Beispielhaft erwähnt sei 2. Buch Mose 13: „Jedes Speiseopfer sollst du salzen und deinem Speiseopfer sollst du das Salz des Bundes deines Gottes nicht fehlen lassen; jede deiner Opfertgaben sollst du mit Salz darbringen.“ An anderer Stelle im alten Testament, macht der Prophet Elisha faules Wasser durch Zugabe von Salz trinkbar (2. Buch der Könige 2: 19-22), „Und die Männer der Stadt sagten zu Elisa: Sieh doch, die Lage der Stadt ist gut, wie mein Herr sieht. Aber das Wasser ist schlecht, darum kommt es im Land zu Fehlgeburten. Da sagte er: Bringt mir eine neue Schale und tut Salz hinein! Und sie brachten sie ihm. Und er ging hinaus zu der Quelle des Wassers, warf das Salz hinein und sagte: So spricht der Herr: Ich habe dieses Wasser gesund gemacht. Nicht mehr soll Tod und Fehlgeburt daraus entstehen. Und das Wasser wurde gesund bis auf diesen Tag nach dem Wort, das Elisa geredet hatte“. Im neuen Testament spricht Christus zu seinen Aposteln „Ihr seid das Salz der Erde. Wenn das Salz seinen Geschmack verliert, womit kann man es wieder salzig machen? Es taugt zu nichts mehr; es wird weggeworfen und von den Leuten zertreten.“ (Matthäus 5: 13, 14).

Mit der Ausbreitung des Handels und dem Anstieg der Weltbevölkerung stieg auch der Bedarf an Natrium an. Veranschlagt man den Salzbedarf eines Menschen mit 5 bis 6 g/Tag, liegt der Bedarf eines Kalbs bei 25g/Tag und einer milchproduzierenden Kuh bei 90g /Tag. Salz wurde in der Zeitgeschichte bisweilen als sogenanntes ‚weißes Gold‘ 1:1 mit Gold gehandelt und prägte entscheidend verschiedene Zeitalter („Hallstattzeit“). Viele heutige Städtenamen (z.B. Salzburg) rühren noch von dieser einstigen Bedeutung her.[1-3]

1.1.2 Aufnahme, Verteilung und Funktion von Natrium

Der Körper eines Erwachsenen enthält ca. 100g Natrium, wovon sich 50% extrazellulär, 40-45% im Knochengewebe und 5-10% intrazellulär befinden. Ob seiner Verteilung gilt Natrium als eines der wichtigsten Elektrolyte im Extrazellulärraum. Die Versorgung des Körpers mit Natrium erfolgt primär über die Nahrungsaufnahme. Fast 100% der oralen Natriumaufnahme wird durch den Körper über den Gastrointestinaltrakt absorbiert, während die Ausscheidung vor allem über Urin, Faeces und Schweiß erfolgt.[5, 6]

Natrium ist involviert in zahlreiche physiologische Prozesse und ist eines der wichtigsten Steuerelemente des Wasserhaushaltes sowie des zellulären Membranpotentials. Die extrazelluläre Natriumkonzentration liegt zwischen 135-145mmol/l, die intrazelluläre bei ca. 10mmol/l. Dieser Gradient wird über die Aktivität der membrangebundenen Natrium-Kalium-ATPase-Pumpe erhalten, welche Natrium im Austausch gegen Kalium aus der Zelle transportiert. Verschiebungen der Natriumkonzentrationen haben daher unmittelbare Konsequenz für die Aufrechterhaltung des Membranpotentials sowie für die neuromuskuläre Impulsleitung.[5, 6]

Natrium spielt eine zentrale Rolle im Wasserhaushalt und für die Regulation der Osmolalität des Extrazellulärraums. Veränderungen der Serumnatriumkonzentration und Osmolalität wirken sich rasch auf Wasserverschiebungen aus. Als hormonelles Regulatorium für den Natriumhaushalt wirkt Aldosteron sowie das antidiuretische Hormon (ADH). Im Detail führt Natriumaufnahme zu einer Zunahme des zentralen Blutvolumens, welches mit einer Steigerung des pulmonalarteriellen Drucks einhergeht. Über eine Aktivierung der arteriellen Barorezeptoren im Thorax und im rechten Vorhof kommt es zu einer reflektorischen Abnahme der Sympathikusaktivität, Dilatation der renalen Arteriolen und Zunahme der Urinausscheidung. Gleichzeitig wird im rechten Vorhof atriales natriuretisches Peptid (ANP) freigesetzt, welches die Natrium- und Flüssigkeitsexkretion in der Niere begünstigt. Eine Abnahme des Blutvolumens wiederum begünstigt über die Bildung von Renin, Angiotensin I, Angiotensin II und Aldosteron die Natriumreabsorption im distalen Nierentubulus, während die Kaliumausscheidung steigt. Gleichzeitig wird im Rahmen der Blutvolumenabnahme ADH verstärkt freigesetzt, was eine gesteigerte Wasserretention zur Folge hat.[5, 6]

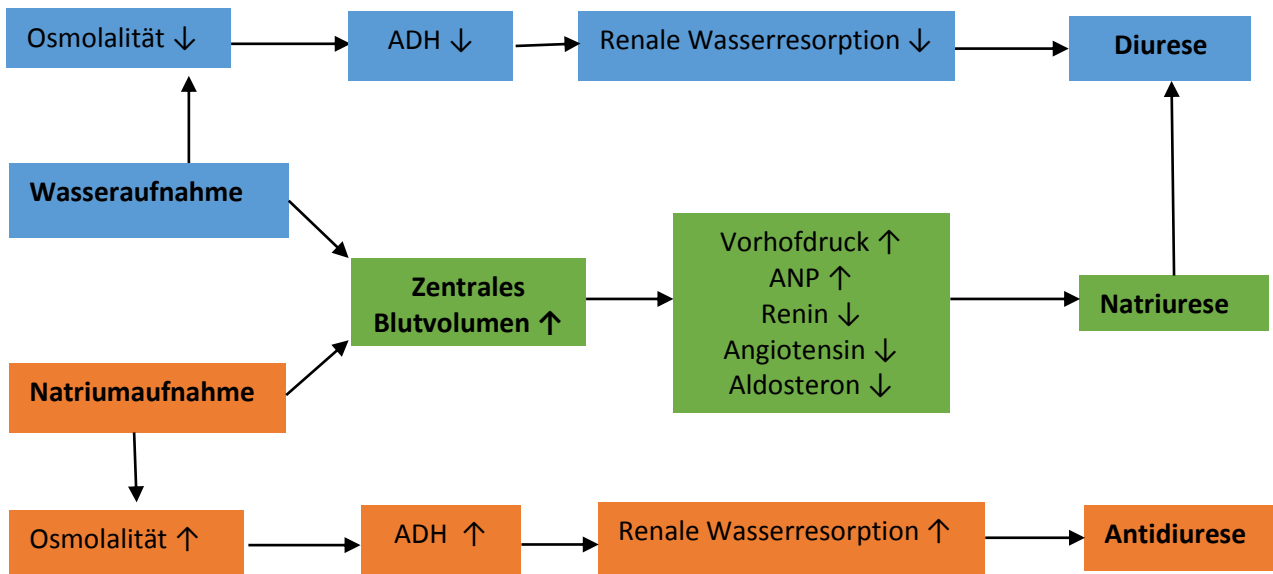


Abbildung 1: Regelkreise des Wasser- und Natriumhaushalts. Modifiziert entnommen aus Biesalski HK et al. (2010), S. 192.[5]

Frühere Bestimmungen des täglich notwendigen Natriumbedarfs ergaben 180 bis 230 mg/Tag.[7] Die aktuellen D-A-CH Referenzwerte (2014) der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE), der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung (ÖGE) sowie der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (SVE) hinsichtlich der minimalen Natriumzufuhr betragen 550mg/Tag.[8]

Der notwendige physiologisch minimale Natriumbedarf sowie die aktuell gültigen Referenzwerte stehen in scharfem Kontrast zum heutigen Natriumkonsum. Im Jahr 2010 betrug der weltweite durchschnittliche Natriumkonsum 3.95g/Tag.[9] Es ist nicht verwunderlich, dass sich die menschliche Physiologie während des evolutionär kurzen Zeitraums der menschlichen Ausbreitung nicht an das Ungleichgewicht zwischen dem tatsächlich physiologisch notwendigen Natriumbedarf adaptieren konnte. Beträchtlichen Anteil am Natriumkonsum in der Gegenwart hat die Zunahme von Fertigkost, wobei die Quellen bzw. Lebensmittelgruppen mit hohem Natriumanteil je nach Kulturkreis differieren können. In Deutschland gibt die ‚Nationale Verzehrstudie II‘ von 2008 als Hauptquellen/Lebensmittelgruppen für Natrium insbesondere Brot,

Fleischerzeugnisse und Wurstwaren, Milcherzeugnisse, Käse, Gemüse, Pilze und Hülsenfrüchte an.

1.1.3 Natriumaufnahme und Hypertension

Eine exzessive Natriumzufuhr (oder in gebundener Form als Natriumchlorid) ist mit zahlreichen pathophysiologischen Veränderungen verbunden. Es gilt als weitgehend gesichert, dass einem erhöhten Natriumkonsum eine Schlüsselrolle in der Blutdruckregulation sowie in der Entstehung eines essentiellen Hypertonus zukommt.[10, 11]

Natriumkonsum führt zu einer Verschiebung des Wasser- und Flüssigkeitshaushaltes mit Ansteigen der intravaskulären Flüssigkeitsbeladung und konsequenter Erhöhung von kardialen Auswurf, peripheren Widerstand und Blutdruck. Der Anstieg des Blutdrucks bewirkt physiologisch wiederum eine verstärkte Natriurese mit Erhöhung der Nierenperfusion und Anstieg der Natrium- und Flüssigkeitsekretion. Dieser Mechanismus ist im Rahmen des essentiellen Hypertonus gestört; die Natriumausscheidung ist vermindert. Gründe dafür liegen wahrscheinlich in einem komplexen Zusammenwirken aus Umweltfaktoren und genetischer Prädisposition.[10, 11]

Neben den natriumassoziierten Verschiebungen des Flüssigkeitshaushalts entfaltet exzessiver Natriumkonsum zusätzliche adverse lokale und systemische Effekte (Abbildung 2): Eine beschleunigte Versteifung und endotheliale Dysfunktion der großen Arterien sowie eine Zunahme glatter Muskelzellen in Endstromgefäßen tritt auf. Dies bewirkt einerseits eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks mit Wegfall des arteriellen Windkesselleffekts, andererseits führt es zu einem Ansteigen des peripheren Widerstands. Daneben führt eine natriumreiche Ernährung zu einer verstärkten Aktivität des sympathischen Nervensystems. Auf Organebene (Herz, Niere) wird ein Anstieg von Angiotensin II gemessen. Andere negative Auswirkungen assoziiert mit exzessivem Natriumkonsum sind eine Zunahme der linksventrikulären Masse, eine

gesteigerte Häufigkeit an Glomerulosklerose sowie Mikroalbuminurie und letztlich verstärkte Fibroseprozesse in Herz und Niere.[10-12]

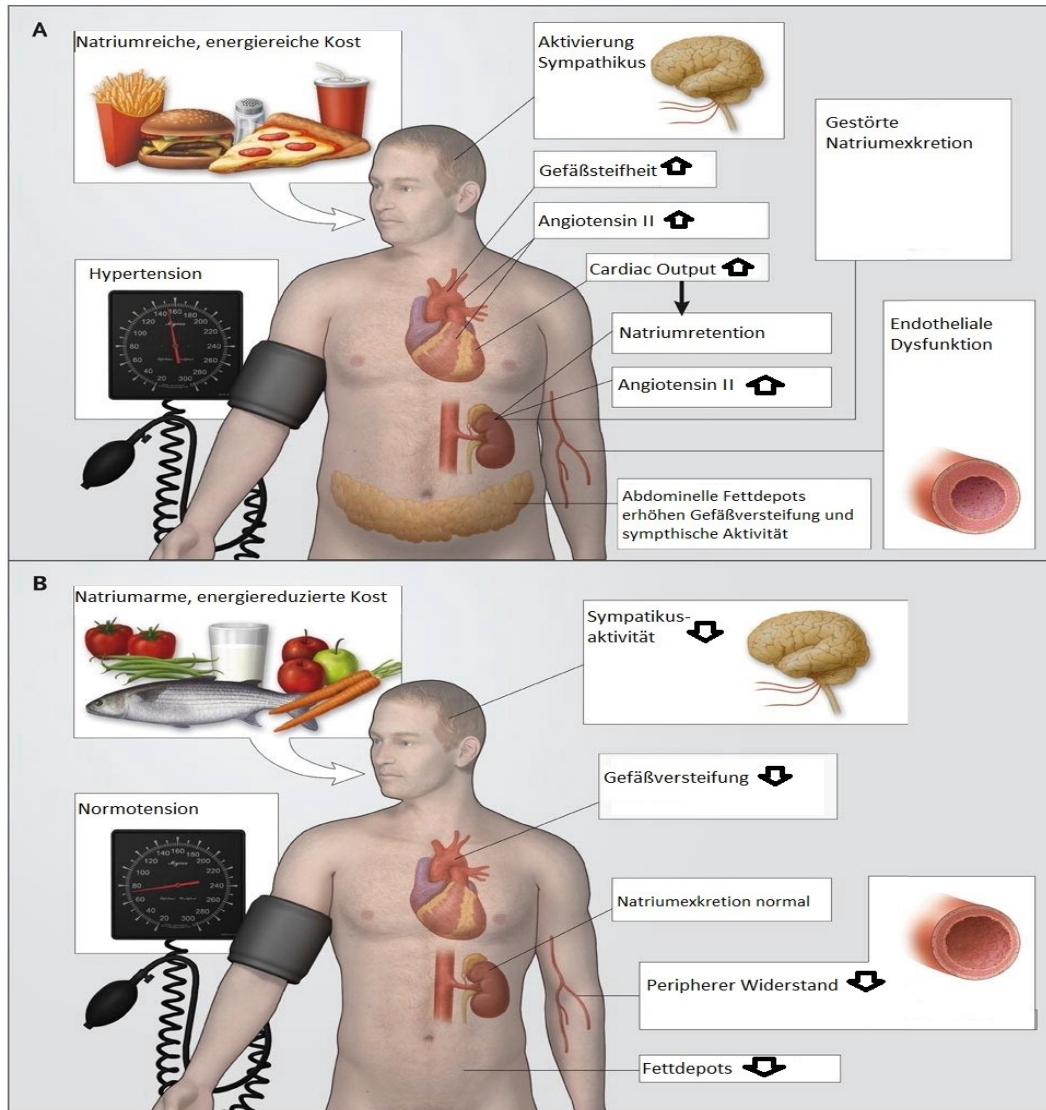


Abbildung 2: Auswirkungen verschiedener Ernährungsstile: A. Natriumreiche, energiereiche Ernährung. B. Natriumarme, energiereduzierte Ernährung. Modifiziert entnommen aus Sacks FM, Campos H (2010).[11]

1.1.4 Epidemiologie natriumreicher Ernährung

Der Zusammenhang zwischen natriumreicher Ernährung und Blutdruckniveau ist seit der Antike bekannt und hat seit dem frühen 20. Jahrhundert Eingang in den wissenschaftlichen Diskurs gefunden.[13] 1904 berichteten Ambard und Beaujard über

den Zusammenhang zwischen Salzkonsum und arterieller Hypertonie.[13, 14] 1930 wurde durch Saile eine richtungsweisende deutsche Arbeit über den Einfluss der vegetarischen Ernährung auf den Blutdruck publiziert.[15] In dieser wurden vegetarische deutsche Mönche mit nicht vegetarischen deutschen Mönchen verglichen. Die Gruppe der vegetarischen Mönche zeigte signifikant über den Lebenszeitraum bestehend niedrigere Blutdruckwerte als vergleichbare nicht vegetarische Mönche. In der Gegenwart gilt der Zusammenhang zwischen Natrium- bzw. Salzkonsum und Blutdruckniveau als weitestgehend gesichert und akzeptiert, wobei starke Länder- und kulturspezifische Unterschiede existieren. So zeigte Dahl bereits 1960 einen positiv linearen Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Hypertension und durchschnittlicher Salzzufuhr in fünf unterschiedlichen Ländern und Regionen mit stark unterschiedlichem Salzkonsum auf.[7]

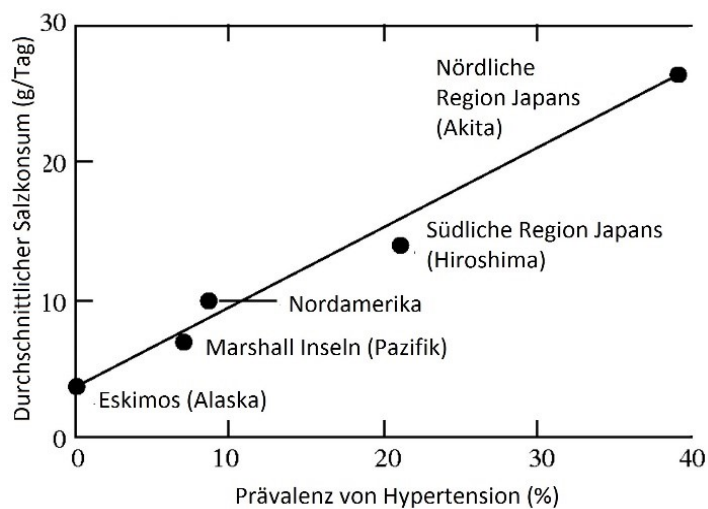


Abbildung 3: Zusammenhang zwischen täglich Salzzufuhr und der Prävalenz von Hypertension in fünf verschiedenen Populationen. Modifiziert entnommen aus Dahl (1960).[7] Anmerkung: 1 g NaCl = 393.4 mg Na.

Seit der Postulierung eines Zusammenhangs zwischen Natrium- bzw. Salzkonsum und Bluthochdruck wurden zahlreiche Studien zur Evaluation sowie weiteren Charakterisierung dieser Assoziation unternommen.[16, 17]

Eine der einflussreichsten Studien mit der Zielsetzung, den Einfluss von Salzkonsum auf Blutdruck international umfassend zu untersuchen, war die ‚INTERSALT‘ Studie.[18]

Diese präsentierte im Jahr 1988 die Ergebnisse von Natriumexkretionbestimmungen basierend auf 24 Stunden Sammelurinmessungen bei 10 078 Teilnehmern in 52 Ländern mit korrespondierenden Blutdruckmessungen.[18] Es wurde ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Natriumexkretion und systolischen und diastolischen Blutdruckwerten berichtet.

Die Querschnittsstudie ‚INTERMAP‘ setzte die Arbeit von INTERSALT fort mit dem Ziel in China, Japan, England und USA Lebensmittelgruppen mit dem höchsten Natriumanteil zu identifizieren.[19] Während in China der größte Anteil an Natrium aus zugesetztem Kochsalz während der Essenzubereitung stammt, sind es in Japan Sojasauce, Fisch- und Gemüsefertigprodukte sowie vorgefertigte Suppen, welche den Hauptanteil des Natriumkonsums ausmachen. In der westlichen Welt wiederum stellen Backwaren und Frühstückscerealien den Hauptanteil der konsumierten Natriummenge. [19]

In zusammenschauender Betrachtung zeichnen sich Individuen und Populationen mit niedrigem Blutdruck ($\leq 120/80\text{mmHg}$) über den Lebenszeitraum durch niedrige Natrium- bzw. Kochsalzaufnahme, vorwiegend vegetarischer Kost, niedrigem Fleischkonsum sowie (als Konsequenz) niedriger Prävalenz von Adipositas und Diabetes aus.[11]

1.1.5 Natriumreiche Ernährung und Kardiovaskuläres Risiko

Eine kurz vor Entstehen dieser Arbeit veröffentlichte ausführliche Meta-Analyse berechnete als Konsequenz einer Natriumrestriktion $<2\text{g/Tag}$ verglichen mit einem Konsum $>2\text{g/Tag}$ eine Senkung des systolischen Blutdruck um 3.47mmHg (95% Konfidenzintervall (KI) 0.76; 6.18) sowie des diastolischen Blutdrucks um 1.81mmHg (KI 0.54, 3.08). Bezogen auf das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen ist eine erhöhte Natriumaufnahme mit einem gesteigerten Risiko für Schlaganfall (Hazard Ratio (HR) 1.24; KI 1.08, 1.43) sowie fatal verlaufender koronarer Herzerkrankung (HR 1.32; KI 1.13, 1.53) verbunden.[20]

Eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Natriumrestriktion konnte durch die in den USA durchgeführten randomisiert kontrollierten Studien Phase I und II des ‚Trial of Hypertension Prevention (TOHP)‘ gezeigt werden. In Phase I von TOHP wurde der Salzkonsum von Partizipanten um 2.6g pro Tag für 1.5 Jahre reduziert; in Phase II wurde der jeweilige Salzkonsum der Teilnehmer um 2g pro Tag während einer Beobachtungszeit von 4 Jahren reduziert. Langzeitbeobachtungen der Teilnehmer dieser Studien über 10 bis 15 Jahren ergab, dass das Risiko in der salzreduzierten Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe ohne Salzreduktion um 25% reduziert war. Obschon Kommentare zu dieser Studie anmerken, dass Teile dieses Ergebnisses sich eher über eine intensive Betreuung der Partizipanten in der Interventionsgruppe als über einen tatsächlichen Effekt erklären lassen, stellen sie dennoch einen Hinweis für die langfristige Wirksamkeit einer salzarmen Ernährung her.[21]

In Konkordanz zu den amerikanischen Interventionsstudien zeigen auch Querschnitts- und Beobachtungsstudien aus Finnland einen Vorteil einer Natriumrestriktion. Die Ergebnisse der ‚North Karelia Studie‘, einer groß angelegten finnischen Bevölkerungsinterventionsstudie, ergab, dass über eine teilweise Substitution von Natriumchlorid durch Kaliumchlorid eine relative Risikoreduktion von 77% an Herzinfarkten und von 71% an Schlaganfällen beobachtet wurde. Gleichzeitig wurde eine Steigerung der Lebenserwartung erreicht.[22] Auch asiatische Ergebnisse bestätigen letztlich die Vorteile einer teilweisen Substitution von Natriumchlorid durch Kaliumchlorid.[23] In Japan konnte zudem eine deutliche Abnahme der Schlaganfallmortalität von 43.5% durch eine Reduktion des durchschnittlichen Salzkonsums von 14.5 auf 12.5g pro Tag beobachtet werden.[24]

1.1.6 Natriumrestriktion, Ernährung und Blutdrucksenkung

Ein Meilenstein in der Behandlung chronisch kranker Nieren- und Hochdruckpatienten stellt das bereits 1930 von Volhard vorgestellte Konzept der kochsalzfreien Krankenkost unter besonderer Berücksichtigung der Diätetik der Nieren-, Herz-, und

Kreislaufkrankungen dar. Die vorgeschlagene diätetische Maßnahme bestand in einem konsequenten Kochsalzentzug auf bis zu 0.5 bis 1g NaCl pro Tag insbesondere bei Patienten mit einer nephrologischen Krankheitsbeteiligung mit Ödembildung und arterieller Hypertonie. Dazu im Originalzitat von F. Volhard aus dem Jahr 1930: „Bei jedem Zustand von Wassersucht oder Neigung zu Wasserzurückhaltung ist eine ganz ungesalzene Kost unbedingt angezeigt. Das Ziel, ..., ist die möglichst weitgehende Entsalzung des Körpers“ (Zitat entnommen aus Biesalski HK et al. (2010), S. 696).[5]

Aufbauend auf den wegweisenden Arbeiten Volhards und anderer, sowie in Berücksichtigung der negativen Effekte eines exzessiven Natriumkonsums, haben zahlreiche ernährungsmedizinische Interventionsstudien die Vorteile einer natriumarmen Ernährung aufgezeigt. Bedeutende Ergebnisse in jüngerer Zeit lieferte die ‚Dietary Approach to Stop Hypertension‘ (DASH) Studiengruppe, welche in zwei randomisiert kontrollierten Studien grundlegende Ergebnisse für den Stellenwert der Ernährungsmedizin in der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie für die kardiovaskuläre Prävention lieferte [25, 26]:

In einer ersten randomisiert kontrollierten ‚cross-over‘ DASH Studie (‚proof of principle‘ Studie) wurde eine ‚gesunde‘ Ernährungsweise mit Schwerpunkten an Gemüse, Obst, sowie reduziertem Gesamtanteil an Fett und dabei insbesondere an gesättigten Fettsäuren einer typischen amerikanischen Ernährung gegenübergestellt. Es konnten signifikante Blutdrucksenkungen gegenüber der typisch amerikanischen Ernährung durch eine gesunde Kost erreicht werden.[25]

In einer zweiten Analyse wurde zusätzlich zu einer ‚gesunden‘ Ernährungsweise der Effekt verschiedener Natriummengen (3.3g, 2.3g, oder 1.5g/Tag) sowohl in der DASH Diät als auch in der typisch amerikanischen Ernährung (Kontrollgruppe) untereinander verglichen (siehe Abbildung 4).[26] Eine natriumarme Kost (1.5 g/Tag) konnte den systolischen Blutdruck verglichen mit einer natriumreichen Ernährung (3.3 g/Tag) um ca. 8mmHg bei hypertensiven Individuen über 45 Jahre senken.[26, 27]

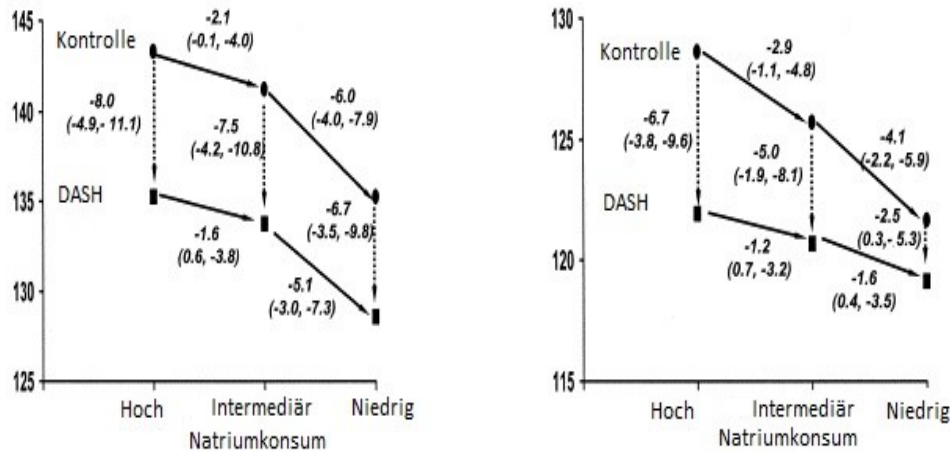


Abbildung 4. Systolischer Blutdruck in Abhängigkeit vom Natriumkonsum. Kontrolle (typisch amerikanische Kost vs. DASH Diät. A) Ergebnisse von hypertensiven Individuen über 45 Jahre. B) Ergebnisse von normotensiven Individuen über 45 Jahre. Modifiziert entnommen aus Bray et al. (2004).[27]

Nach den Ergebnissen der DASH Studien erhob sich die Frage, ob neben einer Natriumreduktion eine weitere Blutdrucksenkung sowie Verbesserung des Lipidstatus über eine gezielte Auswahl an Makronährstoffen erreicht werden könnte. Dazu zeigte die ‚Optimal Macro Nutrient Intake (OMNI) Heart‘ Studie, dass eine gesunde, auf der DASH Ernährung basierende natriumarme Kost mit Betonung der Eiweißaufnahme (z.B.: Soja) oder der ungesättigten Fettsäuren (z.B.: Nüsse, Olivenöl), gegenüber einer kohlenhydratreichen Ernährung (z.B.: Vollkorn, Pasta) jedenfalls noch weitere Vorteile für die Blutdrucksenkung hat. [26, 28]. Welcher Makronährstoff (Fett, Eiweiß oder Kohlenhydrate) im Rahmen einer gesunden natriumarmen Ernährung am Vorteilhaftesten zur Gewichtsabnahme ist, wurde durch die ‚Pounds Lost‘ Studie geklärt.[29] Unabhängig vom gewählten Makronährstoff konnte letztlich eine Gewichtsabnahme nur über eine Reduktion der täglichen Energieaufnahme erzielt werden.

1.1.7 Empfehlungen zur Natriumaufnahme

Basierend auf den kardiovaskulären negativen Auswirkungen eines hohen Natriumkonsums sowie unter Berücksichtigung der präventivmedizinischen Effekte einer natriumarmen Ernährung empfiehlt die ‚American Heart Association (AHA)‘ aktuell

eine Limitierung von Natriumaufnahme auf $\leq 1500\text{mg/Tag}$ für die gesamte US-amerikanische Bevölkerung.[12] Etwas weniger restriktiv äußert sich diesbezüglich das amerikanische Gesundheitsministerium („US Department of Health and Human Services“), welches eine Natriumbegrenzung von $\leq 1500\text{mg/Tag}$ für Menschen über 51 Jahre, Afro-Amerikaner, hypertensive Individuen oder Personen, die an Diabetes mellitus sowie chronischer Niereninsuffizienz leiden, empfiehlt. Andere Personen sollten nicht mehr als 2300mg/Tag zu sich nehmen.[12] Auf globaler Ebene empfiehlt die WHO aktuell eine Grenze von 2g/Tag für Natrium (äquivalent zu ca. $4.8\text{g Natriumchlorid/Tag}$) für alle Erwachsenen (Personen ab 16 Jahren) unabhängig vom Vorliegen einer Hypertension.[4] Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) empfiehlt eine Natriumchloridbegrenzung auf $\leq 6\text{g/Tag}$ für die generelle Bevölkerung (entsprechend ca. 2.4 g Natrium/Tag).[30]

Tatsächlich liegt der weltweite Natriumkonsum mit durchschnittlich 3.95g/Tag deutlich über den Empfehlungen.[9] Frauen konsumieren im Durchschnitt um ca. 10% mehr Natrium als Männer; Altersunterschiede sind kaum vorhanden. Global betrachtet ist der höchste durchschnittliche Natriumkonsum mit $>4.2\text{g}$ pro Tag in den Regionen Ostasien, Zentralasien sowie Osteuropa zu finden; gefolgt von Nordamerika, Westeuropa und Australien/Neuseeland mit ca. 3.4 bis 3.8 g/Tag . Der global geringste Natriumkonsum von $<3.3\text{ g/Tag}$ wurden in den Regionen der Sub-Sahara sowie in Lateinamerika gefunden.[9] In Deutschland liegt, basierend auf den Daten der Nationalen Verzehrstudie II von 2008, die mediane Natriumzufuhr bei Männern bei 3.2g/Tag und bei Frauen bei 2.4g/Tag (online Unterlagen des deutschen Bundesministeriums für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz und des Max Rubner Instituts unter <http://www.was-esse-ich.de/index.php?id=8>, zuletzt aufgerufen am 11.5.2014).

Gegenwärtig wird von großen gesundheitlichen Vorteilen sowie Kostenersparnissen durch eine Reduktion des Natriumkonsums ausgegangen. Bibbins-Domingo et al. berechneten für die USA einen jährlichen Rückgang von 60 000 bis 100 000 Fällen koronarer Herzerkrankung, von 54 000 bis 99 000 Herzinfarkten, von 32 000 bis 66 000

Schlaganfällen sowie von 44 000 bis 92 000 Gesamttoten als Konsequenz einer bevölkerungsweiten Natriumreduktion auf 1200mg/Tag (3g NaCl/Tag).[31] Kostenersparnisse zwischen 10 und 24 Milliarden US\$ für das amerikanische Gesundheitssystem könnten dadurch lukriert werden. Andere Autoren gehen bereits bei einer moderaten Reduktion des Salzkonsums auf durchschnittlich 5.8g NaCl/Tag von einer jährlichen Reduktion von 11 Millionen Fällen an Hypertension sowie Kostenersparnissen von US\$ 18 Milliarden für das US amerikanische Gesundheitssystem aus.[32]

1.2 Kognitive Beeinträchtigung

1.2.1 Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung und Public Health

Als nicht beeinflussbare Risikofaktoren für kognitive Beeinträchtigung gelten zunehmendes Lebensalter sowie eine vorbelastete Familienanamnese für neurodegenerative Erkrankungen bzw. eine spezifische genetische Ausstattung (Apolipoprotein E4 Träger). Daneben existieren lebensstilmodifizierbare Risikofaktoren sowie Erkrankungen, die nachweislich mit einer ungünstigen kognitiven Entwicklung in Zusammenhang gebracht werden. Neben dem Vorliegen einer Hypertonie sowie einer möglichen negativen Auswirkung einer natriumreichen Ernährungsweise, haben zahlreiche Studien über ein erhöhtes Risiko für kognitiven Abbau im Fall eines Diabetes mellitus, einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung, einer Herzinsuffizienz, einer chronischen Niereninsuffizienz, einer Hormonersatztherapie, einer (subklinischen) Hypothyreose sowie im Rahmen von Infektionserkrankungen (Hepatitis C; HIV) berichtet.[33, 34]

Die Erforschung des Zusammenhangs von lebensstilmodifizierbaren Risikofaktoren und dementieller Entwicklung ist angesichts einer erwarteten Zunahme an kognitiv beeinträchtigten Personen von großer Brisanz für die gesellschaftliche Entwicklung, den demographischen Wandel und das Gesundheitssystem. Im Jahr 2003 wurde die weltweite Prävalenz der Alzheimer Erkrankung mit ca. 26.6 Millionen veranschlagt.[35] Schätzungen gehen von einer Vervierfachung dieser Anzahl bis ins Jahr 2050 aus.[36] Auch in Deutschland ist der Anteil an Demenzerkrankten hoch. Schätzungen aus dem Jahr 2000 gehen von ca. 900 000 Betroffenen aus, davon 650 000 Individuen mit Alzheimer Erkrankung.[37] Im Jahr 2010 wurden die weltweit verursachten Kosten einer Demenzerkrankung mit US\$ 604 Milliarden beziffert, wovon 70% auf Westeuropa sowie Nordamerika entfielen.[38]

Gelingt mithilfe präventiver Maßnahmen über eine adäquate Blutdruckeinstellung bereits eine geringe Modifikation des Risikos oder ein verzögertes Einsetzen kognitiver Beeinträchtigung im Alter auf individueller Ebene, kann ggf. von großen Populationseffekten ausgegangen werden. Es wurde geschätzt, dass eine Verzögerung des Ausbruchs einer Alzheimer Erkrankung um 1 Jahr eine Reduktion von 9.2 Millionen Erkrankten für das 2050 zur Folge hätte.[36] Aus Sicht der Versorgungsforschung sind daher präventivmedizinische Behandlungsansätze von immanenter und richtungsweisender Bedeutung.

1.2.2 Diagnosestellung der kognitiven Beeinträchtigung

Zur sorgfältigen Diagnosestellung (Abbildung 5) bei Hinweisen oder Verdacht auf kognitive Funktionseinschränkung ist eine ausführliche Anamnese mit neurologischer und internistischer Basisuntersuchung mit adäquater Labor- und Umfelddiagnostik notwendig, um differenzialdiagnostische Befunde (z.B.: Depression, Hypothyreose, Subdurales Hämatom) initial ausschließen zu können. Parallel hierzu wird eine initiale Quantifizierung der kognitiven Funktionseinschränkung durchgeführt, um eine realistische Einschätzung des Krankheitsverlaufs zu bekommen (d.h. kontinuierlich verschlechternd, intermittierend verschlechternd oder stabil) und eine erste ätiologische Differenzierung treffen zu können.[39, 40]

Zur Quantifizierung der Ausprägung kognitiver Beeinträchtigung werden mehrere Testverfahren vorgeschlagen [z. B. mini-mental state examination (MMSE), DemTect (Demenz-Detektion), TFDD (Test zur Früherkennung von Demenzen mit Depressionsabgrenzung) und Uhren-Zeichen-Test], worunter der MMSE den größten Bekanntheitsgrad besitzt, um das Vorhandensein und den ungefähren Schweregrad einer Demenz zu bestimmen.[39] Der MMSE erfordert in der Anwendung ca. 10-15 Minuten und anhand von 11 Aufgabenkomplexen werden zentrale kognitive Funktionen (Orientierung, Merkfähigkeit, Lesen, Schreiben, Sprache, Rechnen, Praxis, Erkennen, Räumliches Denken und Aufmerksamkeit) überprüft.[41, 42] Die Skala des MMSE reicht

von 0 bis 30 Punkten, wobei 30 für uneingeschränkte kognitive Funktionen steht. Allerdings berücksichtigt der MMSE nicht alle Domänen von Demenzerkrankungen ausreichend, sodass dieser Test gemäß der S3 Leitlinie „Demenz“ der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) nur für die Einteilung der Alzheimer-Demenz hinreichend geeignet erscheint.[39, 41] Folgende Cut-off Werte werden von der DGN zur Diagnosestellung einer Alzheimer Demenz herangezogen:

MMSE 20–26 Punkte: leichte Alzheimer-Demenz

MMSE 10–19 Punkte: mittelschwere Alzheimer-Demenz

MMSE weniger als 10 Punkte: schwere Alzheimer-Demenz

Eine Erweiterung und Modifikation erfuhr der MMSE durch den ‚modified mini-mental state examination (3MS)‘. Dieses auf dem MMSE aufbauende Testsystem erweiterte die Testobjekte um quantitative Abfragen sowie unterschiedliche Schwierigkeitsgrade und führte eine Graduierung der Antwortmöglichkeiten durch Erhöhung der maximalen Punktzahl auf 100 ein. Somit ist eine feinere Differenzierung und Beurteilung der quantitativen Leistungsfähigkeit möglich.[43]

Nachdem der klassische MMSE nur im Bereich der Demenz als reliabel gilt[39-41], wurden zur weiteren Evaluation und Klassifizierung einer kognitiven Beeinträchtigung im Bereich spezialisierter Zentren („Memory-Klinik“), Gedächtnissprechstunden und -ambulanzen weitere neuropsychologische Tests entwickelt. In den Memory-Kliniken wird aktuell mehrheitlich die neuropsychologische Testbatterie des ‚Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD)‘ herangezogen.[40, 44-46] CERAD wurde 1986 gegründet und umfasste ursprünglich 24 US amerikanische Kliniken, die in der Alzheimer Forschung involviert waren. Zielsetzung des Konsortiums, welches durch das ‚US amerikanische National Institute on Aging (NIA)‘ finanziert wurde, war es standardisierte und valide Testverfahren zur Evaluation und Diagnosestellung von Demenz zu entwickeln.

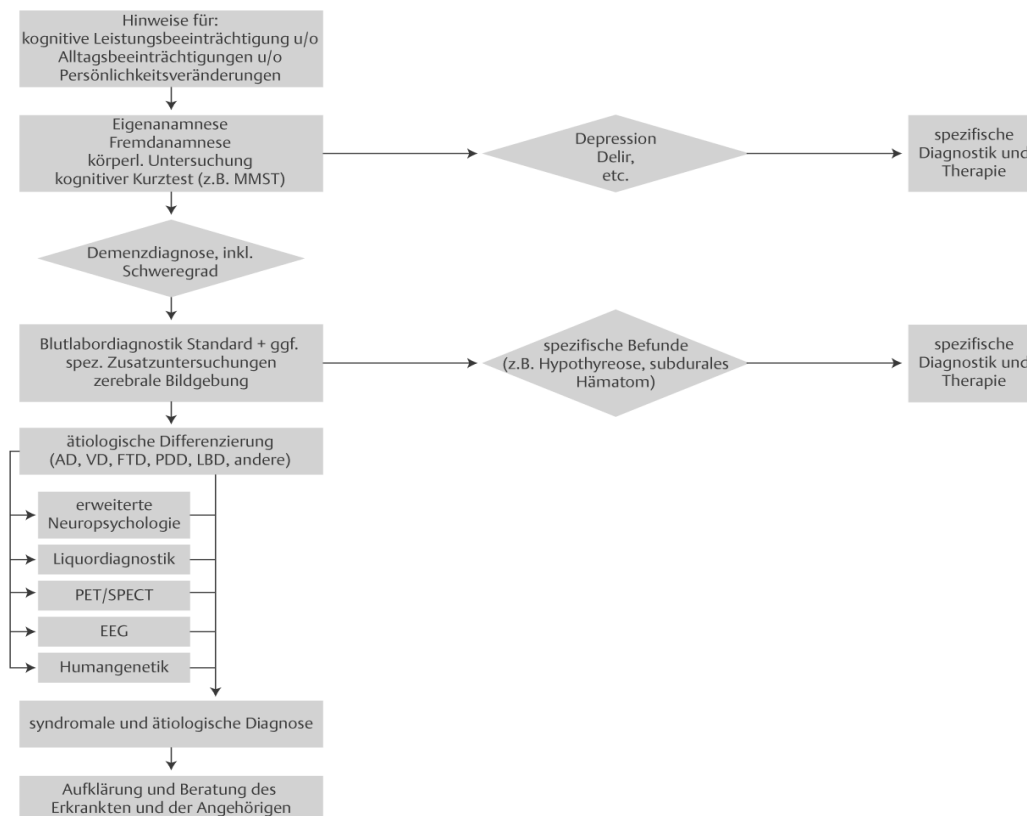


Abbildung 5. Schematische Darstellung des diagnostischen Prozesses bei kognitiver Funktionseinschränkung. Entnommen aus Schulz JB et al. (2009), S3 Leitlinie für Diagnose und Therapie von Demenzen.

1.2.3 Leichte kognitive Beeinträchtigung und Demenz

Eine kognitive Beeinträchtigung kann nach verschiedenen Klassifikationssystemen je nach Ausmaß der zerebralen Funktionsfähigkeit in leichte kognitive Beeinträchtigung oder (wahrscheinliche) Demenz unterteilt werden, wobei sich in der Literatur verschiedene Definitionen hierfür finden.[40]

Eine im Forschungskontext häufig verwendete Definition der leichten kognitiven Beeinträchtigung (engl. ‚mild cognitive impairment‘) stammt von Petersen et al. aus dem Jahr 1999.[40, 47] Eine leichte kognitive Beeinträchtigung wird nach Petersen et al. nach folgenden Kriterien diagnostiziert: a) subjektives Klagen über Gedächtnisbeeinträchtigungen; b) objektiver Nachweis von

Gedächtnisbeeinträchtigungen; c) generelle Funktionen intakt; d) keine Beeinträchtigung des täglichen Lebens; e) Ausschluss einer Demenz oder einer anderen psychischen Störung (Depression). [47, 48] Ähnlich wie Petersen charakterisierte im Jahr 2011 das ‚US amerikanische National Institute on Aging (NIA)‘ und die amerikanische ‚Alzheimer Association (AA)‘ eine leichte kognitive Beeinträchtigung über eine berichtete oder beobachtete Abnahme der kognitiven Leistung sowie einer objektiv dokumentierte kognitive Leistungsminderung, welche typischerweise das Gedächtnis betrifft. Eine von fremder Hilfe abhängige Funktionsfähigkeit ist noch nicht gegeben und für das Vorliegen einer Demenz gibt es zu diesem Zeitpunkt noch keinen Hinweis.[49]

Eine leichte kognitive Beeinträchtigung kann ursächlich begleitend zu einer bestehenden Erkrankung auftreten (z.B.: Hypothyreose, Meningitis), Frühsymptom einer Alzheimer Demenz oder eine gutartige Altersvergesslichkeit sein. Als Unterscheidungskriterien sind unter anderem die Reversibilität der Symptome auf Therapie sowie der klinische Verlauf zu nennen. Nichtsdestoweniger gehen einzelne Autoren in der Literatur von einem über 50% Risiko für eine weitere kognitive Verschlechterung hin zur Demenz in Personen mit bestehender kognitive Beeinträchtigung aus.[50]

Die Diagnosestellung eines Demenzsyndroms (engl. ‚probable dementia‘) setzt eine Verschlechterung einer vorher bestandenen kognitiven Leistungsfähigkeit voraus, welche das Alltagsleben beeinträchtigt (Gedächtnisbeeinträchtigung), und nicht Ausdruck einer Minderbegabung oder einer bestehenden Depression ist.[40] Zusätzlich zur Grundvoraussetzung der kognitiven Leistungsminderung müssen nach den Kriterien der ‚Internationalen Klassifikation Psychischer Krankheiten‘ (ICD-10) sowie den Kriterien aus dem ‚Diagnostischem und Statistischem Manual Psychischer Erkrankungen‘ (DSM-IV-TR) noch weitere Bedingungen zur Diagnosestellung einer Demenz erfüllt sein:

Den DSM-IV Kriterien folgend muss zur Diagnosestellung einer Demenz eine Gedächtnisbeeinträchtigung sowie mindestens eine der folgenden Störungen vorliegen:

Aphasie, Apraxie, Agnosie und/oder Störung der Exekutivfunktionen, d.h. Planen, Organisieren oder Einhalten einer Reihenfolge. Eine Bewusstseinsstörung (z.B.: Delir) muss zuvor ausgeschlossen worden sein.[51]

Die ICD-10 Kriterien setzen ähnlich wie die DSM-IV Kriterien zur Diagnose einer Demenz eine Störung höherer kortikaler Funktionen voraus, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Im Unterschied zu DSM-IV, ist nach ICD-10 zusätzlich eine Zeitspanne der Symptome von 6 Monaten als obligates Diagnosekriterium angeführt.[51]

Das amerikanische National Institute on Aging (NIA) verlangt wiederum für das Vorliegen einer wahrscheinlichen Demenz bei Alzheimer Krankheit einen schleichend langsamen Symptombeginn mit eindeutiger Anamnese der kognitiven Verschlechterung. Die Defizite sollten vor allem das Lernen und Erinnern neuer Informationen mit zusätzlichen Defiziten im Bereich der Sprache, visuell-räumlichen Vorstellung sowie Problemlösungskompetenz umfassen. In jedem Fall sollen andere Ursache für die kognitiven Leistungsdefizite (z.B.: zerebrovaskuläre Erkrankung) ausgeschlossen sein.[52]

Ätiologisch wird im Rahmen des Diagnoseprozesses Demenz grundsätzlich zwischen primären und sekundären Demenzformen unterschieden.[40, 53] Während primäre Demenzformen direkte Affektionen des Gehirns voraussetzen, ergeben sich sekundäre Demenzen demgegenüber aus andernorts klassifizierten Krankheitsbildern (z.B.: HIV Erkrankung, Hypothyreose, Neurosyphilis). Primäre Demenzformen werden der Einteilung Deutschen Gesellschaft für Neurologie folgend in vaskuläre Demenzformen (Mikroangiopathische Läsionen, Multiinfarktsyndrom, etc.), neurodegenerative Demenzformen (Alzheimer Demenz, Frontotemporale Demenz, Lewy-Körperchen Demenz) sowie gemischte Demenzen unterteilt.[39] Hinsichtlich der Häufigkeit der verschiedenen Demenzformen ergibt sich ungefähre folgende Verteilung:

Demenz bei Alzheimer-Krankheit 60%; Vaskuläre Demenz 15%; Mischtyp 10% sowie andere Demenzen 15%. [41, 53]

1.2.4 Natrium, Bluthochdruck und Kognitive Beeinträchtigung

Trotz der Evidenz des Einflusses einer natriumreichen Ernährung auf die Inzidenz von Bluthochdruck im engeren und auf kardiovaskuläre Ereignisse im weiteren Sinn, ist der gegenwärtige Wissensstand über langfristige kognitive Auswirkungen einer natriumreichen Ernährung sehr begrenzt.[54] Dies ist überraschend, zumal der Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren, insbesondere der adäquaten Blutdruckregulation, eine Schlüsselrolle für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigung zumindest im Rahmen vaskulär degenerativer Prozesse (vaskuläre Demenz) zugeschrieben wird und wahrscheinlich zudem in der Pathogenese neurodegenerativer Demenzen (Mb. Alzheimer) eine Rolle spielt.[55-58] Nachdem die pathophysiologischen Auswirkungen eines unkontrollierten Blutdrucks auf chronische Krankheitsprozesse über Höhe und Dauer der Exposition definiert werden, lässt sich auch in der Literatur Unterschiedliches zum Effekt eines Hypertonus auf die kognitive Funktionsfähigkeit finden:

Das Auftreten von Hypertension (RR >140/90mmHg) bereits in mittleren Jahren (Alter zwischen 40 und 64 Jahren) scheint das Auftreten einer neurodegenerativen Erkrankung zu begünstigen, indem es über Beeinträchtigungen der zerebralen Durchblutung zu neurozellulärer Schädigung, vermehrtem oxidativen und inflammatorischen Stress beiträgt und somit günstige Voraussetzung für die Aggregation von Amyloid- β schafft.[59, 60] Darüber hinaus ist ein bestehender Bluthochdruck mit einem erhöhten Risiko für klinisch manifeste als auch klinisch stumme Schlaganfälle assoziiert, welches wiederum das Risiko für kognitiven Abbau und die Ausbildung einer Demenz steigert.[60-62] Petrovitch et al. zeigten in einer neuropathologischen Autopsiestudie von 243 Individuen, dass ein erhöhter systolischer Blutdruck im mittleren Alter mit vaskulären Veränderungen, atrophischen Veränderungen sowie verstärkter Amyloidablagerungen im Bereich des Neocortex sowie Hippocampus einhergeht[63]. Demgegenüber ist ein erhöhter diastolischer Blutdruck mit größerer

Neurofibrillenbildung im Hippocampus verbunden.[63] Neben pathophysiologischen Überlegungen und neuropathologischen Hinweisen bestätigen auch epidemiologische Daten eine Assoziation von Bluthochdruck, beginnend bereits im jüngeren und mittleren Jahren, mit einer späteren Einschränkung kognitiver Funktionsfähigkeit. Launer et al. konnten eindrucksvoll anhand der Daten des Honolulu-Heart-Program/Honolulu Asia Aging Study mit einem Beobachtungszeitraum von 1965 bis ins Jahr 2000 zeigen, dass Hypertonie im mittleren Alter sowohl mit Veränderungen der weißen Substanz, neuritischer Plaquebildung und neurofibrillären tangels einhergeht als auch mit zerebraler amyloid Angiopathie und verzögertem Abbau des β -Amyloid ($A\beta$) Proteins assoziiert ist.[64-66] Letzteres wiederum begünstigt die Progression einer Alzheimer Demenz. Als Nebenaspekt konnte in diesem Zusammenhang auch die Rolle von Blutdruckschwankungen im mittleren Alter mit späteren morphologischen Hirnveränderungen, insbesondere Abnormitäten in der weißen Substanz, in Verbindung gebracht werden.[67]

Während die Evidenzlage für den Effekt des Bluthochdrucks im mittleren Alter auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei langer Exposition eine positive Assoziation suggeriert, ist die Datenlage im höheren Alter (≥ 65 Jahre) weniger eindeutig. In einer schwedischen longitudinalen Bevölkerungsstudie konnten Skoog et al. anhand von 372 Individuen einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Bluthochdruck im Alter von 70 Jahren sowie der Entwicklung einer Demenz zwischen 79 und 85 Jahren beobachten.[68] Auch Qiu et al. berichten über einen Zusammenhang zwischen sehr hohem systolischem Blutdruck (>180 mmHg) und dem Auftreten einer Alzheimer Erkrankung und Demenz in einer schwedischen Kohortenstudie mit 1270 Teilnehmern im Alter zwischen 75 und 101 (sic!) Jahren.[69] Letztere Studie ist jedoch nach Ansicht des Autors gerade aufgrund des Einschlusses extrem hoher Blutdruckwerte (definitionsgemäß hypertensive Krise mit konsequent möglicher hypertensiver Enzephalopathie) in ihrer Aussagekraft limitiert. Mehrere andere Autoren fanden keinen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck im höheren Alter und kognitivem Abbau.[70-73] Nichtsdestoweniger ist nach Ansicht des Autors von negativen

Langzeitauswirkungen eines Hypertonus auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei Individuen höheren Alters auszugehen. Es konkurriert hierbei die notwendige Expositionsdauer eines Bluthochdrucks zur Schadensmanifestation mit der Restlebensspanne. Im Rahmen der allgemein steigenden Lebenserwartung ist daher von vom Eintreten einer Assoziation auszugehen. Studien, die diese Ansicht unterstützen, fehlen zum aktuellen Zeitpunkt jedoch weitgehend.

Entsprechend dem Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Hypertonus und dem erhöhten Risiko für kognitivem Abbau, stellt sich die Frage, ob eine antihypertensive Therapie vor Demenz schützen kann. Zahlreiche Studien zur medikamentösen Hochdrucktherapie bejahen dies.[74-76] Langzeitstudien wie die Honolulu-Aging Study konnten bei Individuen in mittleren Jahren mit Beginn der Hypertension und Therapie ein deutlich niedrigeres Risiko für Demenz (Demenz HR 0.40; KI 0.22, 0.75 / Mb. Alzheimer HR 0.35; KI 0.16, 0.78) verglichen mit hypertensiven Individuen ohne Therapie finden.[77] Morphologisch wurde in der gleichen Studie ein protektiver Effekt einer antihypertensiven Therapie hinsichtlich des Risikos einer Atrophie des Hippocampus beschrieben.[78] Ob diese Ergebnisse auch auf Individuen mit Bluthochdruck in älteren Jahren übertragbar sind, wird uneinheitlich beantwortet. Zahlreiche Autoren geben an, keinen Effekt zwischen medikamentöser antihypertensiver Therapie und kognitivem Abbau gefunden zu haben.[79, 80] Als Nebenwirkung einer medikamentösen Therapie gilt es jedenfalls das Risiko der Hypotension zu beachten, welches auch die kognitive Funktionsfähigkeit beeinträchtigen kann.[81, 82]

Wissenschaftliche Evidenz bezüglich möglicher protektiver Effekte einer Natriumrestriktion als antihypertensive Maßnahme zum Erhalt kognitiver Funktionsfähigkeit bei Bluthochdruckkranken ist aktuell nicht vorhanden.[54]

1.3 Zielsetzung und Forschungshypothese

Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist weitestgehend ungeklärt, ob Bluthochdruck, antihypertensive Therapie im Alter sowie exzessiver Natriumkonsum mit oder ohne begleitender Hypertonie die kognitive Funktionsfähigkeit beeinträchtigt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Auswirkungen einer Hypertension oder antihypertensiver Therapie im Alter sowie von exzessivem Natriumkonsum auf die kognitive Funktionsfähigkeit zu untersuchen. Anhand von Daten postmenopausaler Frauen höheren Alters werden die Folgen eines Bluthochdrucks, einer antihypertensiven Medikation sowie verschiedener Mengen konsumierten Natriums auf die Inzidenz von leichter kognitiver Beeinträchtigung sowie wahrscheinlicher Demenz hin untersucht.

Als Forschungshypothese wird getestet, ob postmenopausale Frauen mit Bluthochdruck oder einer antihypertensiven Therapie im Alter ein erhöhtes Risiko für kognitive Beeinträchtigung gegenüber normotensiven Frauen aufweisen. Zusätzlich wird getestet, ob eine erhöhte Natriumzufuhr im Falle einer Hypertension oder einer antihypertensiven Therapie die kognitive Funktionsfähigkeit beeinflusst.

Die bisherigen Forschungsergebnisse zugrunde legend, wird bei Individuen mittleren Alters sowie bei Populationen im fortgeschrittenen Alter ein negativer Einfluss eines Bluthochdrucks auf den kognitiven Abbau erwartet. Aufgrund der zahlreichen pathophysiologisch negativen Auswirkungen einer natriumreichen Ernährung, wird bei erhöhtem Natriumkonsum von einer gesteigerten Inzidenz an leichter kognitiver Beeinträchtigung sowie wahrscheinlicher Demenz insbesondere bei Frauen mit bestehender Hypertension ausgegangen.

2. Methodik

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Women's Health Initiative Memory Study

Als Studienpopulation wurden für diese Untersuchung die Daten der Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) herangezogen.[83-86] Bei WHIMS handelt es sich um eine Sub- bzw. Begleituntersuchung von zwei großen US amerikanischen randomisiert kontrollierten Studien der Women's Health Initiative (WHI), den Women's Health Initiative Hormone Trials.[83, 84, 86-88]

Die ‚Women's Health Initiative Randomized Controlled Trials on Hormone Therapy‘ untersuchten den Effekt postmenopausaler Hormonsupplementierung, nämlich von Östrogen sowie Östrogen+Progesteron vs. Placebo bezüglich des Auftretens von koronarer Herzerkrankung (primärer Endpunkt). Die Einschlussphase von Studienteilnehmerinnen begann zwischen 1993 und 1998 an 40 klinischen Zentren, verteilt über die USA.[87, 88] Es wurden 10 739 sowie 16 608 postmenopausale Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren eingeschlossen. Die Studien mussten im Mai 2002 (Östrogen+Progesteron vs. Placebo) sowie Februar 2004 (Östrogen vs. Placebo) aufgrund einer exzessiv hohen adversen Eventrate an Herzerkrankungen, Schlaganfall, Lungenembolien sowie Brustkrebs in den Interventionsgruppen abgebrochen werden.[87, 88]

Ziel von WHIMS als Begleitstudie der Women's Health Initiative Hormone Trials war es, den Einfluss der postmenopausalen Hormontherapie auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei Frauen über 65 Jahren zu untersuchen. Es wurde die Inzidenz von Demenz, milder kognitive Beeinträchtigung sowie globaler kognitiver Funktionsfähigkeit bei Frauen mit Hormontherapie vs. mit Placebo verglichen.[83-86] WHIMS begann offiziell im Juni 1995, wobei erste Teilnehmerinnen zwischen Mai 1996 sowie Dezember 1999 in die Studie inkludiert wurden.[83-85] Nach Abbruch der Women's Health

Initiative Hormonstudie betreffend Östrogen+Progesteron Verabreichung erfolgte 2002 eine Evaluation der bisherigen Auswirkungen einer Hormontherapie auf die kognitive Funktionsfähigkeit der Teilnehmerinnen. Es wurde ein negativer Effekt der Einnahme von Hormonsupplementierung, insbesondere der Kombination aus Progesteron und Östrogen, auf kognitive Funktionsfähigkeit festgestellt.[83-86]

2.1.2 Rekrutierung sowie Einschlusskriterien

WHIMS rekrutierte sich aus 7 172 teilnehmenden Frauen, welche bereits an den Women's Health Initiative Hormone Trials, involviert waren.[83-86] Von der Teilnahme an den Women's Health Initiative Hormone Trials waren Frauen mit schwerwiegenden Erkrankungen oder ausgeprägtem Risikoprofil ausgeschlossen.[87, 88] Insbesondere wurde von der Rekrutierung von Frauen mit folgender Anamnese abgesehen: Bestehen einer invasiven malignen Erkrankung bis zu 10 Jahren vor Vorstellung, Verdacht auf oder bestehende Diagnose von Brustkrebs, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), aktive Hepatitis, Kortikosteroidgebrauch, pathologisches Blutbild, sowie Vorliegen von anderen psychosozialen Gründe (mangelnde Kooperationsbereitschaft), welche eine konsequente Teilnahme an der Studie unwahrscheinlich erscheinen ließen.[87-89]

Für folgende sekundäre Analysen von WHIMS wurden Frauen mit bereits bestehender kognitiver Beeinträchtigung zu Studienbeginn (n=8), fehlenden Daten über den Nachverfolgungszeitraum (follow-up) (n=532), sowie fehlenden Daten verschiedener Co-variablen aus der Analyse genommen. Frauen mit extremer Kalorienzufuhr <500kcal oder >3500kcal/Tag wurden aus dieser Analyse ausgeschlossen (n=206). Die Gesamtstudienpopulation dieser Untersuchung betrug 6 426 Frauen, welche bis 31 Juli 2008 regelmäßig nachverfolgt wurden. Die mediane Nachverfolgungszeit betrug 8.6 Jahre.

2.1.3 Datenakquisition

Die Daten für diese Untersuchung stammen von der US amerikanischen ‚Women’s Health Initiative (WHI) Study‘ im Allgemeinen sowie von WHIMS im Besonderen. Bei der WHI handelt es sich um eine durch das US amerikanische ‚National Institute of Health (NIH)‘ sowie US amerikanische ‚National Heart, Blood and Lung Institute (NHLBI)‘ lancierte öffentliche Forschungsinitiative mit der Zielsetzung der Schaffung einer breiten Forschungsplattform zur Erkennung, Prävention und Behandlung von Erkrankungen betreffend postmenopausale Frauen.[89] Die der WHI zugrundeliegenden Daten basieren auf observativen („Women’s Health Initiative Observational Study“) als auch randomisiert kontrollierten Studien („Women’s Health Initiative Hormone Trials“; „Women’s Health Initiative Dietary Modification Trial“, etc.).[89] Darüber hinaus existieren zahlreiche den bereits bestehenden bzw. auslaufenden Studien angehängte Folgeuntersuchungen. So ist WHIMS eine Teil- bzw. Folgeuntersuchung der Women’s Health Initiative Hormone Trials.

Finanziert wird die WHI über das US amerikanische Gesundheitsministerium („US Department of Health and Human Services“) sowie über US amerikanische öffentliche Forschungsförderungsinstitutionen (NIH; NHLBI). Organisatorisch ist die WHI eine eigene US staatliche Forschungsabteilung, welche in das NHLBI eingegliedert ist. Aufgrund der staatlichen Einbettung der WHI wurden die Resultate der jeweiligen Studien als auch die den Ergebnissen zugrundeliegenden Daten der ‚scientific community‘ zugänglich gemacht. Über das durch das NHLBI betriebene und finanzierte ‚Biologic Specimen and Data Repository Coordinating Center‘ (BioLinCC) kann über das World Wide Web online Zugang zu allen durch das NHLBI finanzierten Studien erhalten werden. Die BioLINCC website ist der allgemeinen Öffentlichkeit online unter <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/> zugänglich gemacht (Website durch den Autor zuletzt aufgerufen am 11.05.2014). Hier finden sich zusätzlich auch Informationen sowie Dokumente zu anderen NHLBI finanzierten Studien als auch Studienmaterial für Lehr- und Ausbildungszwecke. Alternativ sind die WHI Daten sowie die von den jeweiligen Studien verwendeten Fragebögen/Auswertungen der WHI über die innerhalb des NHLBI

online eingebettete website der Women's Health Initiative unter www.whi.org einsehbar (Website durch den Autor zuletzt aufgerufen am 11.05.2014).

2.2 Erhebung und Definition von Exposition, Folgeereignis und Drittvariablen

2.2.1 Erhebung des Natriumkonsums

Der Natriumkonsum der Teilnehmerinnen wurde über Verzehrshäufigkeitsfragebogen (engl. ‚Food-Frequency-Questionnaire‘ (FFQ)) am Beginn der Studie erhoben. FFQs stellen eine retrospektive Methode zur Erfassung der Ernährungsgewohnheiten dar. Der von der Women's Health Initiative verwendete FFQ basiert auf einem standardisierten und validierten semiquantitativen Verzehrshäufigkeitsbogen, und wurde von Block am ‚US National Cancer Institute‘ entwickelt, um die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmerinnen über die letzten drei Monate zu ermitteln.[90] Dieser Verzehrshäufigkeitsfragebogen ist anerkannt valide, der Inhalt des FFQ ist öffentlich zugänglich gemacht und die Ergebnisse des Fragebogens sind vergleichbar mit anderen retrospektiven Methoden z.B. Erinnerungsprotokollen.[90, 91]

2.2.2 Blutdruckbestimmung, Hypertension sowie antihypertensive Therapie

Blutdruckmessungen wurden nach standardisierten und anerkannten Schemata erhoben.[89] Der Durchschnittswert aus zwei Blutdruckmessungen, welcher während der initialen Klinikvorstellung zu Beginn der Studie gemessen wurde, wurde für diese Analyse herangezogen.[89]

Das Vorliegen einer Hypertension wurde ab einem Blutdruckdurchschnittswert von $\geq 140/90$ mmHg oder der Einnahme antihypertensiver Medikamente bejaht. Die konkrete antihypertensive Medikation partizipierender Frauen wurde zu Beginn der Studie dokumentiert. Teilnehmende Frauen brachten die Originalmedikamente im Rahmen der Klinikvorstellung mit, woraufhin diese systematisch nach Substanzklassen in einer WHI Datenbank katalogisiert wurden. Zum Zwecke dieser Studie wurde

antihypertensive Therapie als Einnahme von Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzyme Hemmern, Angiotensin II Rezeptor Antagonisten, Kalzium-Blocker, oder von Kombinationspräparaten verschiedener Substanzklassen definiert.

2.2.3 Diagnosestellung kognitiver Beeinträchtigung

Das Auftreten von kognitiver Beeinträchtigung wurde als Ereigniskriterium für diese Untersuchung gewählt. Kognitive Beeinträchtigung wiederum wurde als das Auftreten von Fällen leichter kognitiver Beeinträchtigung oder wahrscheinlicher Demenz definiert.[85, 86] Die Beurteilung der kognitiven Funktionsfähigkeit erfolgte in der WHIMS Studie im Rahmen jährlicher Klinikvorstellungen einem vierstufigen Untersuchungspfad folgend:

Zu Beginn der WHIMS Studie sowie in jährlichen Abständen mussten Partizipantinnen sich einem modifizierten mini-mental Test (3 MSE) unterziehen, welcher als kognitiver Basis- sowie Verlaufsscreeningtest diente.[43] Die in diesem Test erreichte Gesamtpunktzahl wurde auf den jeweiligen (schulischen) Ausbildungsstand bezogen. Frauen mit einer weniger als 8 jährigen Ausbildung und einer Gesamtpunktzahl von ≤ 72 bzw. ≤ 76 im Falle einer ≥ 9 jährigen Ausbildung durchliefen weitere Untersuchungen (Phase 2 und 3). Aus Gründen der Sensitivität der Screeninguntersuchung wurde die Gesamtpunktzahl, welche über weitere Untersuchungen entschied, im Verlauf der Studie auf ≤ 80 bzw. ≤ 88 hinaufgesetzt.

Im Falle des Unterschreitens der Gesamtpunkteanzahl im modifizierten mini-mental Test, wurde die Teilnehmerin weitergehend untersucht (Stufe 2 und 3).[83-85] In Stufe 2 wurden durch zertifizierte Mitarbeiter weitere neuropsychologische Tests der CERAD Batterie folgend vorgenommen. Dabei wurde das Ausmaß der Beeinträchtigung von sprachlichen Fähigkeiten sowie der exekutiven Funktionen evaluiert. Daneben wurde eine detaillierte Anamnese nach Verhaltensänderungen (Depression und Alkoholmissbrauch) durchgeführt. Zusätzlich zum Studienteilnehmer wurden dessen

Angehörige in die Evaluation miteinbezogen, um kognitive Beeinträchtigungen sowie deren Auswirkungen auf das tägliche Leben beurteilen zu können.

Wurde Stufe 2 abgeschlossen, erfolgte in Stufe 3 eine zusätzlich ärztliche Begutachtung. Eine strukturierte körperliche und neuropsychiatrische Untersuchung wurde vorgenommen und alle Daten wurden in der Zusammenschau aus ärztlicher Sicht auf mögliche Ursachen der kognitiven Einschränkung hin evaluiert. Basierend auf den DSM IV Kriterien wurde schließlich die Diagnose ‚leichte kognitive Einschränkung‘, ‚wahrscheinliche Demenz‘ oder ‚Ausschluss Demenz‘ gestellt.[51]

Bestand im Rahmen der ärztlichen Begutachtung bei einer Teilnehmerin der Verdacht auf wahrscheinliche Demenz wurden letztlich noch zusätzliche Labortests sowie eine kraniale Computertomographie ohne Kontrastmittel unternommen (Stufe 4), um mögliche reversible Ursachen einer kognitiven Einschränkung auszuschließen. Erhärtete sich hierauf die Verdachtsdiagnose wahrscheinliche Demenz wurde von ärztlicher Seite eine ätiologische Zuordnung der Demenz nach Pathophysiologie basierend wiederum auf den DSM IV Kriterien vorgenommen.[51]

2.2.4 Definition von Ko- sowie Drittvariablen

Nachdem WHIMS eine Begleitstudie der Women’s Health Initiative Hormone Trials darstellte, wurden Kovariablen zu WHIMS über Fragebögen der Women’s Health Initiative Hormone Trials zur Demographie und medizinischen Vorgeschichte der Teilnehmerinnen erhoben.[83-86, 89] Insbesondere wurde Daten über Alter (Jahre), Ethnische/Rassische Zugehörigkeit (Weiß; andere), Gewicht (kg), Größe (m²), Bildungsstand (Kein High-School Abschluss, High-School Abschluss, Höhere Bildung als High-School), Alkoholkonsum (Kein Alkoholkonsum; ≤1 Glass/Tag; >1 Glass/Tag), Rauchen (Nie geraucht; früher geraucht; gegenwärtiger Raucher), Körperliche Aktivität (Umrechnung in metabolische Äquivalente pro Woche), Diabetes mellitus (Ja; Nein) sowie das Vorliegen einer Depression (Ja; Nein) erhoben.[83-86, 89] Body-Mass-Index (BMI) wurde als kg/m² definiert. Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus wurde bejaht,

wenn die Studienteilnehmerin diese Erkrankung angab oder die Einnahme antidiabetischer Medikamente vorlag. Als das Vorliegen einer Depression wurde per Fragebogen mithilfe des ‚Center for Epidemiologic Studies Depression Scale score‘ ≥ 0.60 definiert.[92-94]

2.3 Statistische Auswertung

Die deskriptiven Charakteristika der eingeschlossenen Frauen zu Studienbeginn wurden untergliedert nach Vorliegen eines Bluthochdrucks (<140/90mmHg bzw. $\geq 140/90$ mmHg) und nach Natriumkonsum (≤ 1500 mg/Tag, 1501-2999mg/Tag, ≥ 3000 mg/Tag) und sind in Tabelle 1.a und Tabelle 1.b angeführt. Angeführte Gruppen wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) für kategoriale Variablen sowie ANOVA für kontinuierliche Variablen verglichen.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs verschiedener Mengen an Natriumzufuhr auf das Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung oder wahrscheinliche Demenz wurden die Teilnehmerinnen nach verschiedenen Natriummengen (≤ 1500 mg/d, 1501 bis 2999mg/d, sowie ≥ 3000 mg/d) stratifiziert (Tabelle 2). Als Referenzwert diente ein von der American Heart Association (AHA) empfohlener Natriumkonsum von ≤ 1500 mg/Tag. Cox-Proportional Hazard Regressionsmodelle wurden zur Berechnung von Hazard Ratios (HR) mit entsprechenden 95% Konfidenzintervallen (KI) benutzt.[95, 96] Die Nachverfolgungszeit (,follow-up ') wurde über Personen-Jahre von Studieneinschluss bis 31. Juli 2008 (Ende der Nachverfolgung), Auftreten von leichter kognitiver Beeinträchtigung, wahrscheinlicher Demenz, Tod, oder ,lost of follow-up' berechnet. Die Regressionsmodelle wurden in einem 2-stufigen Modell (einfaches sowie erweitertes Modell) an Störfaktoren/Confounders angepasst. Im einfachen Regressionsmodell wurde eine Anpassung der Regression an Alter, rassistischer Zugehörigkeit, Ausbildung, WHI Hormonersatztherapie sowie Punktezahl beim ,modified mini-mental state examination' (3ms) zu Beginn der Studie vorgenommen. Im erweiterten Modell wurde zusätzlich zum Basismodell eine Anpassung an das Vorliegen von Alkoholkonsum, Rauchen, Bewegung, Diabetes mellitus, Vorliegen eines Bluthochdrucks, BMI, Depression, Gesamtkalorienaufnahme vorgenommen.

In Tabelle 3 wurde der Effekt von Bluthochdruck oder des Vorliegens einer antihypertensiven Therapie auf das Risiko für kognitive Abbau untersucht. Ähnlich wie zu Tabelle 2 ausgeführt wurden Cox-Proportional Hazard Regressionsmodelle (einfaches

und erweitertes Model) zur Berechnung von Hazard Ratios sowie entsprechenden Konfidenzintervallen für das Auftreten von MCI oder PD herangezogen. Als Referenzwerte (HR 1.0) dienten Frauen ohne Hypertension sowie ohne antihypertensiver Therapie.

Letztlich wurden in Tabelle 4 bzw. Tabelle 5 die Auswirkungen verschiedener Mengen an Natriumzufuhr (≤ 1500 mg/Tag, 1501-2999mg/Tag, ≥ 3000 mg/Tag) bei hypertensiven Frauen und antihypertensiver Therapie bzw. bei Frauen mit antihypertensiver Therapie auf das Risiko für kognitiven Abbau hin untersucht. Wiederum wurden Cox-Proportional Hazard Regressionsmodelle zur Berechnung von Hazard Ratios herangezogen.

Alle Testverfahren wurden zweiseitig durchgeführt. Als Signifikanzniveau wurde ein $p < 0.05$ zugrunde gelegt. Die Auswertung der Daten erfolgte mit den statistischen Softwareprogrammen SAS 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, North Carolina, USA) sowie STATA 11 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

3. Ergebnisse

Tabelle 1.a zeigt die Charakteristika in die Studie eingeschlossener postmenopausaler Frauen unterteilt nach Vorliegen eines Bluthochdrucks. Verglichen mit normotensiven Frauen (n=3272) waren hypertensive Frauen (n= 3153) im Durchschnitt älter (70.5 vs. 69.7 Jahren), weniger gebildet, hatten einen höheren BMI und eine höhere Prävalenz an Diabetes mellitus. Frauen mit Bluthochdruck konsumierten weniger Alkohol, waren weniger körperlich aktiv und zeigten eine leicht geringere Gesamtpunktzahl im Rahmen der modifizierten mini-mental state Untersuchung. Am Anteil der Raucher sowie der Häufigkeit von Depression fand sich kein Unterschied zwischen der Gruppe der hypertensiven und normotensiven Frauen.

Tabelle 1.b zeigt die Charakteristika eingeschlossener Studienteilnehmerinnen unterteilt nach Natriumkonsum pro Tag (≤ 1500 mg/Tag; 1501-2999mg/Tag; ≥ 3000 mg/Tag). Frauen mit niedrigem Natriumkonsum (≤ 1500 mg/Tag) (n=856) waren im Durchschnitt älter (70.3 vs. 69.9 Jahre), weniger gebildet, hatten einen niedrigeren BMI und konsumierten weniger Alkohol als Frauen mit hohem Natriumkonsum (≥ 3000 mg/Tag) (n=1975). In der Gruppe von Frauen mit niedrigem Natriumkonsum war zudem die tägliche Gesamtkalorienaufnahme sowie der Anteil an Diabetes mellitus geringer; diese Frauen erreichten zudem eine leicht geringere Punkteanzahl bei der mini-mental State Untersuchung verglichen mit Frauen mit hohem Natriumkonsum.

In Tabelle 2.a wird der Effekt von verschiedenen Mengen an Natriumkonsum (≤ 1500 mg/Tag; 1501-2999mg/Tag; ≥ 3000 mg/Tag) auf das Auftreten von leichter kognitiver Beeinträchtigung und wahrscheinlicher Demenz bei allen Studienteilnehmerinnen gezeigt: Bezogen auf einen Natriumkonsum von ≤ 1500 mg/Tag (Referenz) fand sich über durchschnittliche Beobachtungszeiträume zwischen 7.4 und 7.8 Jahren kein signifikanter Zusammenhang zwischen Natriummenge und kognitivem Abbau ($p_{\text{trend}} = 0.82$ bzw. 0.96).

Zur weiteren Differenzierung der Ergebnisse erfolgten Subgruppenanalysen mit einer Stratifizierung nach hypertensive (Tabelle 2.b) sowie normotensive Frauen (Tabelle 2.c):

Hypertensive Frauen (Tabelle 2.b) mit Natriumkonsum zwischen 1501-2999mg/Tag zeigten im multivariabel angepassten Model ein höheres Risiko (HR 1.80; KI 1.08, 3.0) an leichter kognitiver Beeinträchtigung zu erkranken als Frauen mit einem Natriumkonsum ≤ 1500 mg/Tag. Ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung für Frauen mit einem Natriumkonsum von ≥ 3000 mg/Tag wurde weder im Basismodel noch im erweiterten multivariablen Model beobachtet (HR 1.79; KI 0.83, 3.86). Die letztere Gruppe umfasste jedoch lediglich 46 Fälle leichter kognitiver Beeinträchtigung bei verminderter Gesamtgruppenzahl von 1008 Teilnehmern. Ein signifikanter Trend zwischen Natriumkonsum und leichter kognitiver Beeinträchtigung bei hypertensivem Studienteilnehmerinnen ließ sich insgesamt nicht beobachten ($p_{\text{trend}} = 0.24$). Ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Natriumkonsum und dem Auftreten von wahrscheinlicher Demenz wurde nicht beobachtet.

Normotensive Frauen (Tabelle 2.c) mit erhöhtem Natriumkonsum (>1500 mg/Tag) hatten kein höheres Risiko an leichter kognitiver Beeinträchtigung oder wahrscheinlicher Demenz zu erkranken verglichen mit Frauen, welche die empfohlene Richtmenge an Natrium (≤ 1500 mg/Tag) konsumierten.

In Tabelle 3 werden die Auswirkungen von Bluthochdruck sowie antihypertensiver Therapie auf das spätere Auftreten von kognitiven Defiziten untersucht. Hypertensive Frauen zeigten sowohl im einfachen (HR 1.33; KI 1.05, 1.69) als auch im erweiterten Model (HR 1.32; KI 1.04, 1.69) ein signifikant höheres Risiko an leichter kognitiver Beeinträchtigung zu erkranken als normotensive Frauen ($p_{\text{trend}} = 0.03$). Ein Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und dem Auftreten von Demenz wurde nicht gefunden. Frauen mit bestehender antihypertensiver Therapie hatten verglichen mit Frauen ohne

antihypertensiver Behandlung ein erhöhtes Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung, nicht jedoch für Demenz.

Der Zusammenhang verschiedener Mengen an Natriumzufuhr (≤ 1500 mg/Tag, 1501-2999mg/Tag, ≥ 3000 mg/Tag) mit kognitiver Funktionsfähigkeit bei Frauen mit Bluthochdruck sowie antihypertensiver Therapie verglichen mit normotensiven Frauen bzw. Frauen ohne antihypertensive Therapie wird in Tabelle 4 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied im Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung zwischen normotensiven und hypertensiven Frauen mit einem Natriumkonsum ≤ 1500 mg/Tag wurde nicht gesehen. Hypertensive Frauen mit einem Natriumkonsum zwischen 1501-2999mg/Tag hatten gegenüber normotensiven Frauen mit vergleichbarem Natriumkonsum sowohl im einfachen (HR 1.41; KI 1.03, 1.92) als auch im erweiterten Model (HR 1.51; KI 1.09, 2.08) ein höheres Risiko an leichter kognitiver Beeinträchtigung zu erkranken. Auch hypertensive Frauen mit einer Natriumaufnahme ≥ 3000 mg/Tag zeigten ein erhöhtes Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung (HR 1.59; KI 0.92, 2.75 bzw. HR 1.32; KI 0.75, 2.35) ohne dabei jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Frauen unter medikamentöser Bluthochdrucktherapie mit einem Natriumkonsum zwischen 1501-2999mg/Tag wiesen auch nach Berücksichtigung zahlreicher ‚confounding‘ Variablen im erweiterten Model ein höheres Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung (HR 1.37; KI 1.00, 1.89) auf. Ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Mengen an Natriumzufuhr und dem Auftreten von wahrscheinlicher Demenz bei hypertensiven Frauen oder bei Frauen unter antihypertensiver Therapie wurde nicht gefunden.

Tabelle 5 zeigt die Auswirkungen verschiedener Mengen an Natriumkonsum auf das Risiko für kognitivem Abbau bei Frauen mit bestehender antihypertensiver Therapie. Frauen mit erhöhtem Natriumkonsum zeigten tendenziell ein höheres Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung. Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. Eine Assoziation zwischen verschiedenen Mengen an Natrium und wahrscheinlicher Demenz wurde nicht beobachtet.

Tabelle 1.a Charakteristika der Studienteilnehmerinnen nach Vorliegen eines Bluthochdrucks (Nein/Ja)

		<i>Nein</i>		<i>Ja</i>		<i>P Wert</i>
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Alter zu Studienbeginn (Jahre)</i>	<i>60-69</i>	1768	54.03	1433	45.45	<0.0001
	<i>70-79</i>	1504	45.97	1720	54.55	.
<i>Body mass index(kg/m2)</i>	<i><25</i>	1154	35.27	731	23.18	<0.0001
	<i>25 - <30</i>	1204	36.80	1146	36.35	.
	<i>≥30</i>	914	27.93	1276	40.47	.
<i>Rasse: Kaukasier?</i>	<i>Nein</i>	295	9.02	471	14.94	<0.0001
	<i>Ja</i>	2977	90.98	2682	85.06	.
<i>Bildungsstand</i>	<i>< High School Diplom</i>	200	6.11	233	7.39	0.0121
	<i>High School Diplom</i>	693	21.18	728	23.09	.
	<i>> High School Diplom</i>	2379	72.71	2192	69.52	.
<i>Raucher</i>	<i>Nie</i>	1729	52.84	1710	54.23	0.1378
	<i>Früher</i>	1305	39.88	1251	39.68	.
	<i>Gegenwärtig</i>	238	7.27	192	6.09	.
<i>Alkoholkonsum</i>	<i>Nicht Trinker</i>	930	28.42	1139	36.12	<0.0001
	<i>≤1 Glass/Tag</i>	1079	32.98	990	31.40	.
	<i>> 1 Glass/Tag</i>	1263	38.60	1024	32.48	.
<i>KörperlicheAktivität, met/Woche</i>	<i>0-1.5</i>	672	20.54	759	24.07	0.0001
	<i>1.5-8 METs</i>	989	30.23	996	31.59	.
	<i>8-19 METs</i>	908	27.75	830	26.32	.
	<i>≥19 METs</i>	703	21.49	568	18.01	.
<i>Depression</i>	<i>Nein</i>	3229	98.69	3119	98.92	0.3851
	<i>Ja</i>	43	1.31	34	1.08	.
<i>Antihypertensive Medikation</i>	<i>Nein</i>	2979	91.05	1204	38.19	<0.0001
	<i>Ja</i>	293	8.95	1949	61.81	.
<i>Diabetes</i>	<i>Nein</i>	3150	96.27	2876	91.21	<0.0001
	<i>Ja</i>	122	3.73	277	8.79	.

		<i>Nein</i>		<i>Ja</i>		<i>P Wert</i>
		<i>N</i>	<i>%</i>	<i>N</i>	<i>%</i>	
<i>Systolischer Blutdruck</i>	<i>Nein</i>	3272	100.00	1105	35.05	<0.0001
<i>≥140 mmHg</i>	<i>Ja</i>	.	.	2048	64.95	.
<i>Diastolischer Blutdruck</i>	<i>Nein</i>	3272	100.00	2731	86.64	<0.0001
<i>≥ 90 mmHg</i>	<i>Ja</i>	.	.	421	13.36	.
<i>Kardiovaskuläre Vorerkrankung</i>	<i>Nein</i>	2939	89.82	2574	81.64	<0.0001
	<i>Ja</i>	333	10.18	579	18.36	.
<i>Hormoneratztherapie</i>	<i>Plazebo</i>	1677	51.25	1569	49.76	0.2321
	<i>Hormonersatz</i>	1595	48.75	1584	50.24	.

Tabelle 1.b Charakteristika der Studienteilnehmerinnen nach Natriumkonsum (mg/Tag)

		≤ 1500 mg/Tag		1501 – 2999 mg/Tag		≥ 3000 mg/Tag		P Wert
		N	%	N	%	N	%	
<i>Alter zu Studienbeginn (Jahre)</i>	<i>60-69</i>	417	48.71	1765	49.11	1019	51.59	0.1626
	<i>70-79</i>	439	51.29	1829	50.89	956	48.41	.
<i>Body mass index(kg/m²)</i>	<i><25</i>	279	32.59	1103	30.69	503	25.47	<0.0001
	<i>25 - <30</i>	336	39.25	1339	37.26	675	34.18	.
	<i>≥ 30</i>	241	28.15	1152	32.05	797	40.35	.
<i>Rasse: Kaukasier</i>	<i>Nein</i>	159	18.57	407	11.32	200	10.13	<0.0001
	<i>Ja</i>	697	81.43	3187	88.68	1775	89.87	.
<i>Bildungsstand</i>	<i>< High School Diplom</i>	83	9.70	227	6.32	123	6.23	0.0004
	<i>High School Diplom</i>	202	23.60	815	22.68	404	20.46	.
	<i>> High School Diplom</i>	571	66.71	2552	71.01	1448	73.32	.
<i>Rauchen</i>	<i>Nie</i>	477	55.72	1954	54.37	1008	51.04	0.0002
	<i>Früher</i>	301	35.16	1407	39.15	848	42.94	.
	<i>Gegenwärtig</i>	78	9.11	233	6.48	119	6.03	.
<i>Alkoholkonsum</i>	<i>Nicht Trinker</i>	322	37.62	1128	31.39	619	31.34	0.0002
	<i>≤ 1 Glass/Tag</i>	276	32.24	1189	33.08	604	30.58	.
	<i>> 1 Glass/Tag</i>	258	30.14	1277	35.53	752	38.08	.
<i>Hypertension</i>	<i>Nein</i>	459	53.62	1846	51.36	967	48.96	0.0547
	<i>Ja</i>	397	46.38	1748	48.64	1008	51.04	.
<i>Körperliche Aktivität, met/Woche</i>	<i>0-1.5</i>	210	24.53	799	22.23	422	21.37	0.0833
	<i>1.5-8 METs</i>	268	31.31	1134	31.55	583	29.52	.
	<i>8-19 METs</i>	221	25.82	978	27.21	539	27.29	.
	<i>≥ 19 METs</i>	157	18.34	683	19.00	431	21.82	.
<i>Depression</i>	<i>Nein</i>	844	98.60	3557	98.97	1947	98.58	0.3739
	<i>Ja</i>	12	1.40	37	1.03	28	1.42	.

<i>Antihypertensive Medikation</i>	<i>Nein</i>	573	66.94	2372	66.00	1238	62.68	0.0220
	<i>Ja</i>	283	33.06	1222	34.00	737	37.32	.
<i>Diabetes</i>	<i>Nein</i>	802	93.69	3399	94.57	1825	92.41	0.0058
	<i>Ja</i>	54	6.31	195	5.43	150	7.59	.
<i>Kardiovaskuläre Vorerkrankung</i>	<i>Nein</i>	729	85.16	3093	86.06	1691	85.62	0.7647
	<i>Ja</i>	127	14.84	501	13.94	284	14.38	.
<i>Hormoneratztherapie</i>	<i>Plazebo</i>	432	50.47	1813	50.45	1001	50.68	0.9850
	<i>Hormonersatz</i>	424	49.53	1781	49.55	974	49.32	.

	<i>≤ 1500 mg/Tag</i>			<i>1501 - 2999 mg/Tag</i>			<i>≥ 3000 mg/Tag</i>			<i>P Wert</i>
	<i>N</i>	<i>Durch-</i>	<i>Standard</i>	<i>N</i>	<i>Durch-</i>	<i>Standard</i>	<i>N</i>	<i>Durch-</i>	<i>Standard</i>	
		<i>schnitt</i>			<i>schnitt</i>			<i>schnitt</i>		
<i>Alter zu Studienbeginn</i>	856	<i>(Mean)</i> 70.26	<i>Abweichung</i> 3.91	3594	<i>(Mean)</i> 70.10	3.80	1975	<i>(Mean)</i> 69.91	3.83	0.0493
<i>Punkteanzahl 3MSE</i>	856	94.26	4.94	3594	95.44	4.03	1975	95.82	3.91	<0.0001
<i>Natriumkonsum/Tag (mg)</i>	856	1195.93	222.63	3594	2248.03	417.69	1975	3848.50	774.48	<0.0001
<i>Energieaufnahme/Tag (kcal)</i>	856	823.32	196.52	3594	1392.96	318.88	1975	2168.91	461.03	<0.0001

Tabelle 2.a. Verhältnis von Natriumkonsum und kognitivem Abbau bei allen Studienteilnehmern

Leichte kognitive Beeinträchtigung

	Einfaches Model					Erweitertes Model				
	N	g/Tag (Median)	Fälle	Follow	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend
				up (J) (Durchschnitt)						
≤ 1500 mg/Tag	856	1232.37	52	7.40	1.00	.	.	1.00	.	.
1501 - 2999 mg/Tag	3594	2251.53	171	7.57	1.11	(0.81, 1.53)	0.50	1.29	(0.89, 1.87)	0.82
≥ 3000 mg/Tag	1975	3615.57	66	7.71	0.93	(0.64, 1.34)	.	1.13	(0.63, 2.05)	.

Wahrscheinliche Demenz

	Einfaches Model					Erweitertes Model				
	Fälle	Follow up (J) (Durchschnitt)	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend		
≤1500 mg/Tag	31	7.54	1.00	.	.	1.00	.	.		
1501 – 2999 mg/Tag	102	7.64	1.05	(0.70, 1.57)	0.65	1.00	(0.62, 1.61)	0.96		
≥ 3000 mg/Tag	54	7.79	1.11	(0.70, 1.74)	.	0.99	(0.48, 2.03)	.		

Anmerkung

Einfaches Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezah beim modified minimal state examination, WHI Hormonersatztherapie

Erweitertes Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezah beim modified minimal state examination, WHI Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, Depression, Körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertension, BMI und Energieaufnahme.

Tabelle 2.b. Verhältnis von Natriumkonsum und kognitivem Abbau bei hypertensiven Studienteilnehmern

Leichte kognitive Beeinträchtigung

					Einfaches Model			Erweitertes Model		
	N	g/Tag	Fälle	Follow	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend
		(Median)		up(J) (Durchschnitt)						
≤1500 mg/Tag	397	1208.31	26	7.08	1.00	.	.	1.00	.	.
1501 - 2999 mg/Tag	1748	2248.01	105	7.41	1.39	(0.90, 2.16)	0.62	1.80	(1.08, 3.00)	0.24
≥ 3000 mg/Tag	1008	3660.70	46	7.44	1.25	(0.76, 2.06)	.	1.79	(0.83, 3.86)	.

Wahrscheinliche Demenz

					Einfaches Model			Erweitertes Model		
	Fälle	Follow	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend		
		up(J) (Durchschnitt)								
≤ 1500 mg/Tag	19	7.20	1.00	.	.	1.00	.	.		
1501 - 2999 mg/d	60	7.52	0.95	(0.57, 1.60)	0.65	0.96	(0.52, 1.77)	0.58		
≥3000 mg/Tag	28	7.56	0.88	(0.49, 1.59)	.	0.78	(0.30, 2.04)	.		

Anmerkung

Einfaches Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie

Erweitertes Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, Depression, Körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertension, BMI und Energieaufnahme

Tabelle 2.c. Verhältnis von Natriumkonsum und kognitivem Abbau bei normotensiven Studienteilnehmern

Leichte kognitive Beeinträchtigung

	N	g/d (Median)	Fälle	Einfaches Model			Erweitertes Model			
				Follow up(J) (Durchschnitt)	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend
				≤ 1500 mg/d	459	1242.19	26	7.68	1.00	. .
1501 - 2999 mg/d	1846	2255.85	66	7.72	0.83	(0.52, 1.32)	0.06	0.93	(0.52, 1.67)	0.39
≥ 3000 mg/d	967	3539.89	20	8.00	0.56	(0.31, 1.03)	.	0.65	(0.24, 1.76)	.

Wahrscheinliche Demenz

	Fälle	Follow up (J) (Durchschnitt)	Einfaches Model			Erweitertes Model		
			Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p trend
			≤ 1500 mg/d	12	7.83	1.00
1501 - 2999 mg/d	42	7.77	1.14	(0.59, 2.20)	0.33	1.12	(0.52, 2.41)	0.64
≥ 3000 mg/d	26	8.02	1.38	(0.68, 2.78)	.	1.29	(0.42, 3.96)	.

Anmerkung

Einfaches Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie

Erweitertes Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, Depression, Körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertension, BMI und Energieaufnahme

Tabelle 3. Hypertension, antihypertensive Behandlung und kognitiver Abbau

Leichte kognitive Beeinträchtigung

				Follow	Einfaches Model			Erweitertes Model		
		N	Fälle	up (J) (Durchschnitt)	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p Wert	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p Wert
<i>Hypertension</i>	<i>Nein</i>	3272	112	7.79	1.00	. .	0.02	1.00	. .	0.03
	<i>Ja</i>	3153	177	7.38	1.33	(1.05, 1.69)	.	1.32	(1.04, 1.69)	.
<i>Antihypertensive Medikation</i>	<i>Nein</i>	4046	145	7.78	1.00	. .	0.001	1.00	. .	0.003
	<i>Ja</i>	2379	144	7.27	1.47	(1.17, 1.86)	.	1.44	(1.13, 1.84)	.

Wahrscheinliche Demenz

				Follow	Einfaches Model			Erweitertes Model		
		Fälle	up (J) (Durchschnitt)	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p Wert	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	p Wert	
<i>Hypertension</i>	<i>Nein</i>	80	7.85	1.00	. .	0.23	1.00	. .	0.17	
	<i>Ja</i>	107	7.49	1.20	(0.89, 1.60)	.	1.23	(0.92, 1.66)	.	
<i>Antihypertensive Medikation</i>	<i>Nein</i>	112	7.83	1.00	. .	0.89	1.00	. .	0.94	
	<i>Ja</i>	75	7.41	0.98	(0.73, 1.32)	.	1.01	(0.75, 1.37)	.	

Anmerkung

Einfaches Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie

Erweitertes Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, Depression, Körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertension, BMI und Energieaufnahme

Tabelle 4. Hypertension, Natriumkonsum und Kognitiver Abbau

Leichte kognitive Beeinträchtigung

					Follow	Einfaches Model				Erweitertes Model			
			N	Fälle	up (J) (Durchschnitt)	Hazard	Konfidenz		P Wert	Hazard	Konfidenz		P Wert
						Ratio	intervall			Ratio	intervall		
<i>Hypertension</i>	<i>≤ 1500 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	459	26	7.68	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	397	26	7.08	0.88	(0.50,	1.55)	0.66	0.91	(0.51,	1.62)	0.75
	<i>1501 - 2999 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	1846	66	7.72	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	1748	105	7.41	1.41	(1.03,	1.92)	0.03	1.51	(1.09,	2.08)	0.01
	<i>≥ 3000 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	967	20	8.00	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	1008	46	7.44	1.59	(0.92,	2.75)	0.10	1.32	(0.75,	2.35)	0.34
<i>Antihypertensive Medikation</i>	<i>≤ 1500 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	553	26	7.69	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	303	26	6.87	1.58	(0.90,	2.76)	0.11	1.61	(0.90,	2.88)	0.11
	<i>1501 - 2999 mg/d</i>	<i>Nein</i>	2285	93	7.71	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	1309	78	7.31	1.32	(0.97,	1.79)	0.08	1.37	(1.00,	1.89)	0.05
	<i>≥ 3000 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	1208	26	7.94	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	767	40	7.36	1.74	(1.04,	2.90)	0.04	1.55	(0.90,	2.65)	0.11

Wahrscheinliche Demenz

			Fälle	Followup (J) (Durchschnitt)	Einfaches Modell			Erweitertes Modell				
					Hazard Ratio	Konfidenz intervall	P Wert	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	P Wert		
<i>Hypertension</i>	<i>≤ 1500 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	12	7.83	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	19	7.20	1.46	(0.69,	3.05)	0.32	1.56	(0.72,	3.38)	0.26
	<i>1501 - 2999 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	42	7.77	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	60	7.52	1.29	(0.87,	1.93)	0.21	1.28	(0.85,	1.94)	0.23
	<i>≥ 3000 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	26	8.02	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	28	7.56	0.85	(0.48,	1.48)	0.56	0.85	(0.47,	1.50)	0.57
<i>Antihypertensive Medikation</i>	<i>≤ 1500 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	17	7.79	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	14	7.07	1.31	(0.63,	2.71)	0.47	1.72	(0.79,	3.76)	0.17
	<i>1501 - 2999 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	60	7.77	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	42	7.43	1.08	(0.72,	1.61)	0.71	1.04	(0.69,	1.58)	0.84
	<i>≥ 3000 mg/Tag</i>	<i>Nein</i>	35	7.97	1.00	.	.	.	1.00	.	.	.
		<i>Ja</i>	19	7.50	0.70	(0.39,	1.25)	0.23	0.67	(0.36,	1.23)	0.20

Anmerkung

Einfaches Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie

Erweitertes Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, Depression, Körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertension, BMI und Energieaufnahme

Tabelle 5. Natriumkonsum und kognitiver Abbau in Frauen mit antihypertensiver Behandlung

Leichte kognitive Beeinträchtigung

	N	Fälle	Follow	Einfaches Model			Erweitertes Model			
			up (J) (Durchschnitt)	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	P Wert	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	P Wert	
≤1500 mg/Tag	303	26	6.87	1.00	.	.	1.00	.	.	.
1501 - 2999 mg/Tag	1309	78	7.31	0.97	(0.62, 1.52)	0.99	1.19	(0.70, 2.04)	0.81	
≥ 3000 mg/Tag	767	40	7.36	0.98	(0.59, 1.63)	.	1.20	(0.53, 2.74)	.	

Wahrscheinliche Demenz

	Fälle	Follow	Einfaches Model			Erweitertes Model			
		up (J) (Durchschnitt)	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	P Wert	Hazard Ratio	Konfidenz intervall	P Wert	
≤ 1500 mg/Tag	14	7.07	1.00	.	.	1.00	.	.	.
1501 - 2999 mg/Tag	42	7.43	0.89	(0.48, 1.65)	0.70	0.79	(0.37, 1.66)	0.53	
≥ 3000 mg/Tag	19	7.50	0.75	(0.37, 1.51)	.	0.53	(0.16, 1.68)	.	

Anmerkung

Einfaches Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie

Erweitertes Modell nach Berücksichtigung von Alter, Rasse, Bildungsstand, Punktezahl beim modified mini-mental state examination, WHI Hormonersatztherapie, Alkoholkonsum, Rauchen, Depression, Körperliche Aktivität, Diabetes, Hypertension, BMI und Energieaufnahme

4. Diskussion

4.1 Analyse der Ergebnisse

4.1.1 Interpretation

a) Natriumkonsum und kognitiver Abbau

Basierend auf den pathophysiologischen Auswirkungen von exzessivem Natriumkonsum und Bluthochdruck wurde als Forschungshypothese eine Assoziation von hohem Natriumkonsum mit kognitiver Beeinträchtigung in der Studienpopulation erwartet. Tatsächlich konnte in der Gesamtstudienpopulation entgegen der initialen Forschungshypothese des Autors ein erhöhter Natriumkonsum ($>1500\text{mg/Tag}$) nicht mit einem erhöhten Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung oder wahrscheinliche Demenz assoziiert werden (Tabelle 2.a). Dieses Ergebnis war überraschend angesichts der vorherberichteten Assoziation von hohem Natrium- oder Salzkonsum mit kardiovaskulärem Risiko. Möglicher Erklärungsansatz ist der durch Bluthochdruck medierte Effekt von Natrium auf die kognitive Funktionsfähigkeit. Diese Hypothese wurde durch eine Subgruppenanalyse nach Vorliegen eines Bluthochdrucks gestärkt (Tabelle 2.b und Tabelle 2.c). Dabei zeigte sich, dass erhöhter Natriumkonsum bei vorbestehender Hypertonie tendenziell mit einem erhöhten Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung, nicht aber mit Demenz, verglichen mit eingeschränktem Natriumkonsum ($\leq 1500\text{mg/Tag}$) assoziiert ist (p_{trend} jedoch nicht signifikant). Demgegenüber wurde bei normotensiven Frauen mit erhöhtem Natriumkonsum kein erhöhtes Risiko für kognitiven Abbau beobachtet (Tabelle 2 c).

b) Hypertension und kognitiver Abbau

Entsprechend der initialen Forschungshypothese wurde ein klarer Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Bluthochdrucks, einer antihypertensiven Therapie und dem späteren Auftreten von leichter kognitiver Beeinträchtigung, nicht aber Demenz, bei älteren postmenopausalen Frauen gesehen (Tabelle 3). Diese Ergebnisse betonen die Wichtigkeit der Vermeidung einer Hypertension sowie einer antihypertensiven Therapie zum Erhalt kognitiver Funktionsfähigkeit auch im Alter über 60 Jahre.

c) Natriumrestriktion, Hypertension und kognitiver Abbau

Zur Beantwortung der präventivmedizinischen sich ergebenden Fragestellung, ob eine Natriumrestriktion bei Bestehen eines Bluthochdrucks einen Effekt auf die kognitive Funktionsfähigkeit hat, wurde das Analysemodell zur Testung der Auswirkungen eines Bluthochdrucks sowie einer antihypertensiven Therapie um den zugeführten Natriumkonsum erweitert (Tabelle 4). Interessanterweise zeigte sich hier, dass hypertensive Frauen mit eingeschränkter Natriumaufnahme ($\leq 1500\text{mg/Tag}$) kein höheres Risiko für wahrscheinliche kognitive Beeinträchtigung als normotensive Frauen aufwiesen, während bei hypertensiven Frauen eine erhöhte Natriumaufnahme tendenziell mit einem höheren Risiko für leichte kognitive Beeinträchtigung assoziiert war. Insgesamt waren die Fallzahlen jedoch gering, welches die Aussagekraft limitiert. Ein Zusammenhang zwischen Frauen mit Bluthochdruck oder antihypertensiver Therapie und dem Auftreten von Demenz wurde über verschiedene Mengen an Natriumkonsum nicht gesehen.

d) Natriumrestriktion, antihypertensive Medikation und kognitiver Abbau

Eine antihypertensiven Therapie war sowohl bei Frauen mit reduziertem als auch erhöhtem Natriumkonsum mit einem gesteigerten Risiko für kognitive Beeinträchtigung, verglichen mit Frauen ohne antihypertensiver Therapie, assoziiert. Dies deutet auf eine mögliche inadäquate Blutdruckkontrolle dieser Frauen hin. Frauen unter antihypertensiver Therapie mit erhöhtem Natriumkonsum ($>1500\text{mg/Tag}$) zeigten ein tendenziell größeres Risiko für spätere kognitive Beeinträchtigung gegenüber Frauen mit eingeschränktem Natriumkonsum (p_{trend} nicht signifikant). Diese Ergebnisse weisen in der Zusammenschau auf einen möglichen Stellenwert der Natriumrestriktion unter antihypertensiver Therapie über die Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse hinaus zum Erhalt späterer kognitiver Funktionsfähigkeit hin.

4.1.2 Resultate im Kontext der Literatur

Vorliegende Ergebnisse erweitern das Wissen um die Auswirkungen von Bluthochdruck sowie antihypertensiver Therapie auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei älteren

postmenopausalen Frauen. Obschon bisherige Studien einen klaren Zusammenhang zwischen Hypertension im mittleren Alter und späterer kognitiver Funktionseinschränkung postulierten, waren die Ergebnisse hinsichtlich eines Bluthochdrucks im Alter weniger eindeutig.[55, 97-99] Ähnlich suggerierte die bisherige Datenlage, bestehend aus Observations-, randomisiert kontrollierten Studien und Meta-Analysen, keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen antihypertensiver Therapie und dem Auftreten einer Demenz im Alter [55, 100-103]. Die Resultate dieser Untersuchung zeigen nunmehr einen klaren Zusammenhang zwischen Hypertension und antihypertensiver Therapie im Alter und dem Auftreten einer leichten kognitiven Funktionseinschränkung. Darüber hinaus wurde in Übereinstimmung mit bisheriger Evidenzlage bei älteren postmenopausalen Frauen kein Zusammenhang zwischen Hypertonie und antihypertensiver Therapie und Demenz gesehen. Aus Sicht des Autors ist das beobachtete Risiko für leichte kognitive Funktionseinschränkung bei Frauen mit antihypertensiver Therapie am ehesten über eine inadäquate Blutdruckkontrolle der Teilnehmerinnen zu erklären. Die Tatsache des Fehlens einer Assoziation zwischen antihypertensiver Therapie und Demenz lässt sich demgegenüber am ehesten einerseits über eine zu geringe Fallzahl Betroffener sowie einer zu kurzen Expositions- bzw. Beobachtungsdauer erklären, welche für eine Progression von leichter kognitiver Funktionseinschränkung hin zur manifester Demenz nicht ausreicht. Andererseits kann tatsächlich kein Zusammenhang bestehen. Eine Aussage hierüber ist aufgrund der Daten nicht möglich und bedarf weiterer Forschung.

Das Verhältnis von Natriumkonsum und kognitiver Funktionsfähigkeit ist zum Zeitpunkt des Verfassens dieser Arbeit spärlich erforscht.[54] In der ‚NuAge‘ Studie wurde über einen Zeitraum von drei Jahren bei 1793 Teilnehmern mit einem Natriumkonsum zwischen 3091–8098 mg/Tag und niedriger körperlicher Aktivität eine höhere kognitive Abbaurate, verglichen mit einer Referenzgruppe mit einem Natriumkonsum zwischen 677–2263 mg/Tag, festgestellt.[54] Der Natriumkonsum in dieser Studie wurde über FFQs zu Beginn der Untersuchung festgestellt, während kognitiver Abbau alleinig mithilfe des MMSE in jährlichen Abständen beurteilt wurde. Nachteilig in dieser Studie

ist sicherlich der kurze Beobachtungszeitraum von lediglich 3 Jahren zu nennen. Zudem erfolgte die Stratifizierung des Natriumkonsum nach Terzilen, welche nicht den aktuellen Empfehlungen der AHA, WHO oder anderer Fachgesellschaften folgt. Vorliegende Untersuchung umfasst einen Beobachtungszeitraum zwischen 7 und 8 Jahren und orientiert sich an den Empfehlungen der AHA als zuständige nationale Fachgesellschaft für WHIMS.[12]

Während das Verhältnis von Natriumkonsum und kognitivem Abbau in der wissenschaftlichen Diskussion bisherig weitestgehend ausgespart blieb, existieren Daten zum Verhältnis verschiedener Diätformen und dem Risiko kognitiven Abbaus. Eine mediterrane Ernährung wurde in zahlreichen Studien mit einem reduzierten Risiko für kognitiven Abbau assoziiert, obschon möglicherweise länderspezifische Unterschiede existieren.[104, 105] Charakteristika dieses Ernährungstypus sind die Verwendung von einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren und die Verarbeitung von vegetarischem Eiweiß. Einige Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Wirkung einer mediterranen Ernährung auf den kognitiven Abbau einen mindestens 5 jährigen Konsum vor der Diagnose Demenz voraussetzt.[104] Dies impliziert eine langfristige Wirkung einer mediterranen Diät und unterstreicht die Wichtigkeit der Lebensstilmodifikation zum frühestmöglichen Zeitpunkt, um eine Risikoreduktion zu erreichen. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen dieser Untersuchung. Auch hier wurde eine Tendenz zur Risikoreduktion für leichte kognitive Beeinträchtigung im Rahmen einer Natriumreduktion bei hypertensiven Frauen erst nach 7 bis 8 jähriger Beobachtungszeit gesehen; eine Assoziation mit einer möglichen Risikomodifikation für wahrscheinliche Demenz wurde nicht gefunden. Dies könnte wiederum am ehesten an einer zu kurzen Beobachtungsdauer liegen, welche die Progression von leichter kognitiver Beeinträchtigung zu Demenz noch nicht umfasst, an einer zu geringen Fallzahl an Demenz, oder andererseits kann tatsächlich kein Zusammenhang zwischen einer natriumreichen Ernährung und dem Auftreten einer wahrscheinlichen Demenz bestehen. Letzteres ist, basierend auf bisherigen pathophysiologischen Erkenntnissen sowie erwähnten Ernährungsstudien nach Auffassung des Autors als eher

unwahrscheinlich zu werten, zumal ähnlich wie bei der mediterranen Diät auch andere Ernährungsformen, welche dem ‚Alternate Healthy Eating Index‘ oder einer ‚DASH Diät‘ folgten, mit einem langsameren kognitiven Abbau assoziiert wurden.[106, 107] Trotz der verschiedentlichen Zusammensetzung an Makronährstoffen ist allen Diätformen jedenfalls ein niedriger Natriumkonsum gemeinsam.

4.1.3 Pathomechanismen

Es wird in der Literatur zunehmend davon ausgegangen, dass die Termini Demenz bzw. leichte kognitive Beeinträchtigung heterogene Entitäten darstellen.[57, 58] Ätiologisch wird zwar von diversen Fachgesellschaften eine Unterteilung in Alzheimer Demenz, vaskuläre Demenz bzw. Mischformen unternommen, vaskuläre Risikofaktoren und Atherosklerose wurden nichtsdestoweniger neben einer vaskulären Demenz auch deutlich mit dem Auftreten einer Alzheimer Demenz per se assoziiert.[39, 57, 58] Ob dieser Zusammenhang eine unabhängige Beteiligung vaskulärer Prozesse in der Genese der Alzheimer Demenz darstellt oder eine altersbedingte parallele Erkrankung (‚Komorbidität‘) ist, bleibt unbeantwortet.[58, 108] In praxi, verbleibt die durch zahlreiche Langzeitstudien gesicherte Tatsache einer starken Assoziation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren im mittleren Alter und dem späteren Auftreten kognitiver Einschränkung sowie Demenz.[56, 63, 64, 77, 78] Das Vorliegen einer Hypertension scheint dabei eine Schlüsselrolle zu sein. Schätzungen gehen von einer 66% Reduktion der Inzidenz (vaskulärer) Demenz in Gesamtbevölkerung durch Bluthochdruckvermeidung aus. [58]

Pathomechanismen, welche eine mögliche Assoziation zwischen exzessivem Natriumkonsum, Hypertension und kognitivem Abbau erklären, sind u.a. das Auftreten von zerebralen (stummen) Infarkten und von lokalen Umbauprozessen neurovaskulärer Schnittstellen, die sich wiederum milieubegünstigend auf die Bildung neuritischer Plaques und neurofibrillärer Tangels auswirken.[55, 59, 60, 109]

Nachdem mit dem Alter sowohl die Inzidenz an Demenz als auch an zerebralen apparenten sowie klinisch stummen Schlaganfällen steigt, kann – wie erwähnt – eine neurodegenerative und vaskuläre Demenzkomponente durchwegs gleichzeitig existieren bzw. Schlaganfälle können eine Demenz maskieren und synergistisch im Verlauf einer degenerativen Demenz wirken.[57, 110] Die Entstehung sowie der Krankheitsverlauf kognitiven Abbaus werden angetrieben durch langjährig bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren. Gegenwärtige Evidenz geht von einem deutlichen Zusammenhang zwischen Natriumaufnahme, Hypertonie und der Inzidenz von klinisch apparenten Schlaganfällen aus. In einer von Strazullo et al. groß angelegten Meta-Analyse wurde ein um 23% erhöhtes Risiko für Individuen mit exzessivem Natriumkonsum gefunden[111]. Neuere Daten gehen sogar von einem noch weit deutlicheren Risiko (HR 2.59; KI 1.27, 5.28) für Schlaganfälle für Personen mit einem Natriumkonsum ≥ 4000 mg/Tag verglichen mit einer Aufnahme von ≤ 1500 mg/Tag aus.[112] Obig erwähnte Studien berücksichtigen jedoch nicht die Verschlechterung einer bestehenden Hypertonie verbunden mit hohem Natriumkonsum sowie das zusätzliche – möglicherweise vorangehende - Auftreten klinisch zunächst unauffälliger zerebraler Mikroinfarkte (,klinisch stumme Infarkte‘). Tatsächlich zeigten Resultate kranialer Magnetresonanzuntersuchung des Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)-MRI Trial auf morphologischer Ebene eine Zunahme an Defekten und Abnormitäten der weißen Substanz als Auswirkungen einer unkontrollierten Hypertonie.[113] Ältere Menschen mit klinisch stummen zerebralen Infarkten haben jedenfalls ein deutlich erhöhtes Risiko für kognitiven Abbau und der Ausbildung einer Demenz entsprechend der synergistischen Hypothese vaskulärer und degenerativer zerebraler Umbauprozesse.[61, 62]

Neben einem erhöhten Risiko für zerebrale (Mikro)Infarkte führt ein mit erhöhtem Natriumkonsum assoziierter Bluthochdruck über längeren Zeitraum zu vaskulären Umbauprozessen mit Änderung der Form und Anzahl der hirnversorgenden Gefäße. Arteriolen zeigen beispielsweise einen zunehmend geschlängelten Gefäßverlauf. Diese Faktoren begünstigen wiederum eine zerebrale Amyloidangiopathie sowie die Bildung

neuritischer Plaques und neurofibrillären tangels mit verzögertem Abbau des β -Amyloid (A β).[55, 109]

4.1.4 Nebenwirkungen einer Natriumrestriktion

Als Nebenwirkungen einer natriumarmen Ernährung wurden mögliche Hyponatriämien unter extremen Bedingungen wie z.B. Hitze oder Krankheit (insbesondere Diarrhoe) berichtet. Auch ein Natriummangel bei vorbestehender Nebenniereninsuffizienz sowie eine Joddeprivation wurden als Nebenwirkungen ins Treffen geführt werden. Ferner wurden als Negative eine verstärkte Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems mit begleitend reduzierter Insulinsensitivität und Erhöhung der Blutlipide genannt [114]. Trotz dieser im Einzelfall auftretender Auswirkungen, muss nach Auffassung des Autors dennoch im Rahmen einer gesamten Nutzen-/ Risikoabwägung von einem deutlichen Vorteil einer natriumarmen Ernährung ausgegangen werden, zumal mögliche Nachteile nur unter Extremzuständen bedingt durch Umwelt oder Krankheit und nicht bei sonst gesunden Individuen aufgetreten waren. Letztere Aussage wird bestärkt durch Ergebnisse einer großen Meta-Analyse, welche keine nennenswerten Nachteile einer natriumarmen Ernährung für die Gesundheit fanden.[20]

4.2 Stärken und Limitationen

Obschon diese Untersuchung aufgrund der Größe der Studienpopulation, des klar strukturierten Studiendesigns mit Langzeitbeobachtung, der Definition und Identifikation von Demenz sowie des Berücksichtigens zahlreicher Drittvariablen eindeutige Stärken aufweist, sind dennoch studienbedingte Schwächen aufzuzeigen:

Die Erhebung von Natriumkonsum geschah nur einmalig, nämlich mit Stichpunkt zu Beginn der Studie. Ernährungsgewohnheiten können sich ändern, somit auch der Natriumkonsum. Ferner reflektiert ein über einen FFQ ermittelter Natriumkonsum lediglich einen indirekten Näherungswert. Goldstandard zur direkten Ermittlung des tatsächlichen Natriumkonsums ist die Natriumfraktion, ermittelt über eine 24 Stunden Urinausscheidung, zu verschiedenen Zeitpunkten, um einen Mittelwert über ernährungsbedingte Schwankungen des Natriumkonsums zu erlangen.[115] Trotz dieser methodischen Einschränkungen ist davon auszugehen, dass sich Ernährungsgewohnheiten vor allem im Alter auf Populationsebene kaum ändern, sodass nach Auffassung des Autors keine wesentliche Änderung der Ergebnisse durch Ernährungsumstellungen zu erwarten ist.

Neben der methodischen Schwäche der ungenauen Erhebung des Natriumkonsums, hat auch das Verfahren zur Beurteilung der kognitiven Funktionsfähigkeit wesentliche Limitationen. Zwar wurden Evaluationen mittels MMSE, neuropsychiatrischer Untersuchung sowie weitergehender ärztlicher Begutachtung unternommen, eine ausführliche Diagnostik unter Zuziehung mehrerer bildgebender Verfahren war im Studienprotokoll jedoch nicht vorgesehen. Insbesondere fehlten kraniale Magnetresonanzuntersuchungen, um das Vorhandensein klinisch stummer zerebraler Mikroinfarkte über die Zeit hinweg in Relation zur kognitiven Funktionsfähigkeit stellen zu können. Zwar wurde eine kraniale Computertomographie bei Verdacht auf wahrscheinliche Demenz durchgeführt, welche zumindest akute Pathologien (intrazerebrale Blutung; akute Ischämie) ausschließen konnte, deren Detektion von diskreten kranialen Veränderungen ist aber begrenzt. Eine Aussage bezüglich des

hirnmorphologischen Effekts eines erhöhten Natriumkonsums kann daher nicht gemacht werden.

Weitere Kritikpunkte am Studiendesign ist die nur zu Beginn der Studie durchgeführte Blutdruckbestimmung, welche keine Aussage über die Auswirkungen von Blutdruckschwankungen im Verlauf zulässt. Darüber kann in dieser Studie trotz der Berücksichtigung zahlreicher wichtiger Dritt- und Störvariablen ein Effekt fehlender, nicht berücksichtigter, Faktoren (z.B. Nierenfunktion) auf den Natriumkonsum sowie die kognitive Funktionsfähigkeit nicht ausgeschlossen werden. Der vorliegende Zusammenhang zwischen Hypertension und kognitivem Abbau in dieser Untersuchung weist dennoch eine robuste Stärke auf, was eine Nihilierung der Ergebnisse nach Einbeziehung weiterer Drittvariablen eher unwahrscheinlich macht.

Neben den bereits erwähnten Limitationen ist epidemiologisch das Problem des Vorliegens einer möglichen ‚reversen Kausalität‘ gegeben. Unter diesem Begriff versteht die Fachliteratur das Phänomen, dass übergewichtige bzw. adipöse Patienten bei chronischen Erkrankungen bessere Überlebenschancen haben als Normalgewichtige.[116, 117] Es ist nicht auszuschließen, dass ein Grund für mangelnde Signifikanz eines Zusammenhangs zwischen Natriumkonsum, Hypertonie und kognitiver Abbau nicht berücksichtigte Krankheitsverläufe sind. So ist allgemein bekannt, dass mit progressivem kognitivem Abbau auch eine Abnahme der Nahrungsaufnahme einhergehen kann, was sich zwangsweise auf eine Einschränkung des Natriumkonsums auswirkt. Hierdurch entsteht das Studienparadoxon: Höhere Energieaufnahme bzw. höherer Natriumkonsum würde protektiv gegen kognitiven Abbau wirken. Im Falle vorliegender Untersuchung kann dieses Phänomen das Ausmaß eines möglichen positiven Zusammenhangs zwischen Natriumkonsum, Hypertonie und kognitivem Abbau unterschätzen.

Letztlich sind die Ergebnisse dieser Arbeit nur beschränkt auf die Gesamtbevölkerung generalisierbar. Vorliegende Untersuchung basierte auf Daten postmenopausaler

Frauen, welche zu Beginn der Studie als weitestgehend gesund einzustufen waren. Nichtsdestoweniger können Rückschlüsse für eine große Bevölkerungspopulation im Alter getroffen werden und ein gesehener kleiner Effekt in dieser relativen gesunden Population könnte umso größere Auswirkungen für die Gesamtpopulation haben.

4.3 Ausblick

Vorliegende Untersuchung zeigt eine klare Assoziation zwischen dem Vorliegen eines Bluthochdrucks und dem Auftreten kognitiver Beeinträchtigung. Zusätzlich deuten die Ergebnisse einen möglichen Beitrag einer natriumarmen Ernährung (d.h. Natriumzufuhr <1500mg/Tag) über die kardiovaskuläre Prävention hinaus zur Vermeidung kognitiven Abbaus bei hypertensiven Individuen an.

Trotz gegenwärtiger Empfehlung der Restriktion des Natriumkonsums seitens verschiedenster nationaler und länderübergreifender Fachgesellschaften wird eine Natriumzufuhr <2000mg/Tag oder gar ≤ 1500 mg/Tag im täglichen Alltag der Gesamtbevölkerung nach Meinung des Autors schwer umzusetzen sein. Es bedarf hierfür einer grundlegenden Änderung des Lebenswandels, wofür eine politische und gesellschaftliche Wahrnehmung und Akzeptanz des Problems einer natriumreichen (salzreichen) Ernährung notwendig sind. In weiterer Folge sind konkrete gesetzliche Konsequenzen zur Natriumrestriktion für die Lebensmittelindustrie vorzusehen und schlussendlich muss eine wirtschaftliche und industrielle Unterstützung möglicher Maßnahmen erfolgen. Nachdem die tägliche Lebensweise der industrialisierten Welt geprägt ist vom Konsum vorgefertigter Nahrung (insbesondere Backwaren in Europa), wird die Umsetzung einer (freiwilligen) Natriumeinschränkung großer Willens- und Kraftanstrengungen bedürfen. Letztlich ist aber die Prävention einer dementiellen Entwicklung oder ihre Verzögerung als ‚bestmögliche Vorsorge‘ anzusehen. Ein positives Beispiel zur Umsetzung einer ernährungsmedizinischen Maßnahme zur kardiovaskulären Risikoreduktion der Gesamtbevölkerung ist die in den Industrienationen über die letzten Jahre hinweg fast vollständig umgesetzte Vermeidung von trans-Fetten im Herstellungsprozess der Lebensmittelindustrie.[118, 119] Zusätzlich zeigen die Resultate der North Karelia Studie aus Finnland, dass Lebensstilmodifikationen auf Bevölkerungsebenen möglich sind und große Verbesserungen der Volksgesundheit nach sich ziehen.[120, 121]

In der Zusammenschau der Evidenzlage, ist eine Reduktion des Natriumkonsums präventivmedizinisch im Hinblick auf die kardiovaskuläre Risikoreduktion im allgemeinen sowie aufgrund additiver möglicher positiver Effekte des Erhalts der kognitiven Funktionsfähigkeit bei Risikogruppen aus Sicht des Autors jedenfalls sinnvoll und wünschenswert.

5. Zusammenfassung

Natrium ist mit verschiedenen physiologischen Prozessen verbunden und spielt insbesondere in der Blutdruckregulation sowie in der Entstehung eines essentiellen Hypertonus eine bedeutende Rolle. Die täglich konsumierte Natriummenge der Gegenwart übersteigt den physiologisch notwendigen Natriumbedarf sowie den von den Fachgesellschaften empfohlenen Referenzwerten bedeutend. Exzessiver Natriumkonsum bei gleichzeitigem Vorliegen eines Bluthochdrucks erhöht das kardiovaskuläre Risiko beträchtlich. Eine Konsumbeschränkung in Verbindung mit adäquatem Blutdruckmanagement wird von zahlreichen Fachgesellschaften empfohlen. Zum Zeitpunkt der Untersuchung ist weitestgehend ungeklärt, ob Bluthochdruck im Alter sowie ein exzessiver Natriumkonsum mit oder ohne begleitendem Hypertonus die kognitive Funktionsfähigkeit beeinträchtigt.

Anhand der Daten der Women's Health Initiative Memory Study, konnte vorliegende Arbeit einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines Bluthochdrucks und dem Auftreten milder kognitiver Beeinträchtigung bei postmenopausalen Frauen \geq 60 Jahre zeigen. Gleichzeitig weist vorliegende Untersuchung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen erhöhtem Natriumkonsum und spätere kognitive Funktionsfähigkeit bei hypertensiven Frauen hin. Während eine natriumarme Ernährung das Risiko für kognitiven Abbau bei hypertensiven Individuen nicht erhöhte, wurde eine Assoziation zwischen natriumreicher Ernährung und einem gesteigerten Risiko für kognitive Verschlechterung beobachtet. Allerdings waren diese Ergebnisse nicht signifikant und bedürfen weiterer Überprüfung. Auswirkungen einer natriumreichen Ernährung auf die kognitive Funktionsfähigkeit bei normotensiven Frauen wurden nicht gefunden.

Die Resultate dieser Untersuchung unterstreichen den über die kardiovaskuläre Prävention hinaus reichenden Stellenwert einer adäquaten Blutdruckregulation im

Allgemeinen sowie einer Natriumrestriktion bei hypertensiven Individuen im Besonderen zum Erhalt kognitiver Funktionsfähigkeit.

6. Literaturverzeichnis

1. Cirillo M, Capasso G, Di Leo VA, De Santo NG: **A history of salt**. *Am J Nephrol* 1994, **14**(4-6):426-431.
2. Ritz E: **The history of salt - aspects of interest to the nephrologist**. *Nephrol Dial Transplant* 1996, **11**(6):969-975.
3. De Santo NG, Bisaccia C, De Santo RM, De Santo LS, Petrelli L, Gallo L, Cirillo M, Capasso G: **Salt: a sacred substance**. *Kidney Int Suppl* 1997, **62**:S111-120.
4. WHO: **Guideline: Sodium Intake for Adults and Children**. Geneva: World Health Organization 2012.
5. Biesalski (ed.): **Ernährungsmedizin. Nach dem neuen Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer.**, 4th edn: Georg Thieme Verlag; 2010.
6. Klinke (ed.): **Lehrbuch der Physiologie**, 4 edn: Georg Thieme Verlag; 2003.
7. Dahl LK: **Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. 1960**. *Int J Epidemiol* 2005, **34**(5):967-972; discussion 972-964, 975-968.
8. **D-A-CH Referenzwerte für Nährstoffzufuhr der DGE, ÖGE, SGE/SVE** [<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=5>], website zuletzt aufgerufen am 11.05.2014.
9. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, Engell RE, Lim SS, Danaei G, Mozaffarian D: **Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide**. *BMJ Open* 2013, **3**(12):e003733.
10. Adroge HJ, Madias NE: **Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension**. *N Engl J Med* 2007, **356**(19):1966-1978.
11. Sacks FM, Campos H: **Dietary therapy in hypertension**. *N Engl J Med* 2010, **362**(22):2102-2112.
12. Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, Anderson CA, Antman EM, Campbell N, Dunbar SB, Frohlich ED, Hall JE, Jessup M *et al*: **Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations**. *Circulation* 2012, **126**(24):2880-2889.
13. Cappuccio FP: **The epidemiology of diet and blood pressure**. *Circulation* 1992, **86**(5):1651-1653.
14. Ambard, Beaujard: **Causes de l'hypertension arterielle**. *Arch Gen Med* 1904(1):520-533.
15. Saile F: **Über den Einfluss der vegetarischen Ernährung auf den Blutdruck**. *Med Klin* 1930, **26**:929-931.
16. Aaron KJ, Sanders PW: **Role of dietary salt and potassium intake in cardiovascular health and disease: a review of the evidence**. *Mayo Clin Proc* 2013, **88**(9):987-995.
17. He FJ, MacGregor GA: **Salt, blood pressure and cardiovascular disease**. *Curr Opin Cardiol* 2007, **22**(4):298-305.
18. **Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group**. *BMJ* 1988, **297**(6644):319-328.
19. Anderson CA, Appel LJ, Okuda N, Brown IJ, Chan Q, Zhao L, Ueshima H, Kesteloot H, Miura K, Curb JD *et al*: **Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study**. *J Am Diet Assoc* 2010, **110**(5):736-745.

20. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ: **Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses.** *BMJ* 2013, **346**:f1326.
21. Titze J, Ritz E: **Salt and its effect on blood pressure and target organ damage: new pieces in an old puzzle.** *J Nephrol* 2009, **22**(2):177-189.
22. Karppanen H, Mervaala E: **Sodium intake and hypertension.** *Prog Cardiovasc Dis* 2006, **49**(2):59-75.
23. Chang HY, Hu YW, Yue CS, Wen YW, Yeh WT, Hsu LS, Tsai SY, Pan WH: **Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men.** *Am J Clin Nutr* 2006, **83**(6):1289-1296.
24. Ueshima H, Tatara K, Asakura S, Okamoto M: **Declining trends in blood pressure level and the prevalence of hypertension, and changes in related factors in Japan, 1956-1980.** *J Chronic Dis* 1987, **40**(2):137-147.
25. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM *et al*: **A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group.** *N Engl J Med* 1997, **336**(16):1117-1124.
26. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, 3rd, Simons-Morton DG *et al*: **Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group.** *N Engl J Med* 2001, **344**(1):3-10.
27. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ: **A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial.** *Am J Cardiol* 2004, **94**(2):222-227.
28. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, Conlin PR, Erlinger TP, Rosner BA, Laranjo NM *et al*: **Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial.** *JAMA* 2005, **294**(19):2455-2464.
29. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N *et al*: **Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates.** *N Engl J Med* 2009, **360**(9):859-873.
30. **Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e. V. zur Anwendung von "Guideline Daily Amounts" (GDA)** [<https://www.dge.de/pdf/ws/DGE-Stellungnahme-GDA.pdf>], website zuletzt aufgerufen am 11.05.2014.
31. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L: **Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease.** *N Engl J Med* 2010, **362**(7):590-599.
32. Palar K, Sturm R: **Potential societal savings from reduced sodium consumption in the U.S. adult population.** *Am J Health Promot* 2009, **24**(1):49-57.
33. Etgen T, Bickel H, Forstl H: **Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment.** *Ageing Res Rev* 2010, **9**(3):280-288.
34. Etgen T, Sander D, Bickel H, Forstl H: **Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors.** *Dtsch Arztebl Int* 2011, **108**(44):743-750.
35. Wimo A, Jonsson L, Winblad B: **An estimate of the worldwide prevalence and direct costs of dementia in 2003.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, **21**(3):175-181.
36. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM: **Forecasting the global burden of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2007, **3**(3):186-191.
37. Bickel H: **[Dementia syndrome and Alzheimer disease: an assessment of morbidity and annual incidence in Germany].** *Gesundheitswesen* 2000, **62**(4):211-218.

38. Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B: **The worldwide economic impact of dementia 2010.** *Alzheimers Dement* 2013, **9**(1):1-11 e13.
39. Schulz: **S3 Leitlinie. Diagnose und Therapie von Demenzen.** *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)* 2009.
40. Förstl (ed.): **Demenzen in Theorie und Praxis**, 3 edn. München: Springer; 2011.
41. Diehl RR: **[Dementia].** *Fortschr Neurol Psychiatr* 2003, **71**(11):617-628.
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: **"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975, **12**(3):189-198.
43. Teng EL, Chui HC: **The Modified Mini-Mental State (3MS) examination.** *J Clin Psychiatry* 1987, **48**(8):314-318.
44. Welsh KA, Butters N, Mohs RC, Beekly D, Edland S, Fillenbaum G, Heyman A: **The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part V. A normative study of the neuropsychological battery.** *Neurology* 1994, **44**(4):609-614.
45. Welsh KA, Butters N, Hughes JP, Mohs RC, Heyman A: **Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease. Use of the neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.** *Arch Neurol* 1992, **49**(5):448-452.
46. Welsh K, Butters N, Hughes J, Mohs R, Heyman A: **Detection of abnormal memory decline in mild cases of Alzheimer's disease using CERAD neuropsychological measures.** *Arch Neurol* 1991, **48**(3):278-281.
47. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: **Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome.** *Arch Neurol* 1999, **56**(3):303-308.
48. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST: **Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology.** *Neurology* 2001, **56**(9):1133-1142.
49. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC *et al*: **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2011, **7**(3):270-279.
50. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, Belleville S, Brodaty H, Bennett D, Chertkow H *et al*: **Mild cognitive impairment.** *Lancet* 2006, **367**(9518):1262-1270.
51. American Psychiatric Association: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text revision).** Washington: American Psychiatric Association 2000.
52. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R *et al*: **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2011, **7**(3):263-269.
53. Rothenhäusler (ed.): **Kompendium Praktische Psychiatrie.** Wien: Springer; 2007.
54. Fiocco AJ, Shatenstein B, Ferland G, Payette H, Belleville S, Kergoat MJ, Morais JA, Greenwood CE: **Sodium intake and physical activity impact cognitive maintenance in older adults: the NuAge Study.** *Neurobiol Aging* 2012, **33**(4):829 e821-828.
55. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D *et al*: **Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association.** *Stroke* 2011, **42**(9):2672-2713.

56. Gorelick PB: **Can we save the brain from the ravages of midlife cardiovascular risk factors?** *Neurology* 1999, **52**(6):1114-1115.
57. Gorelick PB, Nyenhuis DL, Garron DC, Cochran E: **Is vascular dementia really Alzheimer's disease or mixed dementia?** *Neuroepidemiology* 1996, **15**(6):286-290.
58. Gorelick PB: **Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease.** *Stroke* 2004, **35**(11 Suppl 1):2620-2622.
59. de la Torre JC: **Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis* 2012, **32**(3):553-567.
60. Feldstein CA: **Association between chronic blood pressure changes and development of Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis* 2012, **32**(3):753-763.
61. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: **Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline.** *N Engl J Med* 2003, **348**(13):1215-1222.
62. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ: **Silent brain infarcts: a systematic review.** *Lancet Neurol* 2007, **6**(7):611-619.
63. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ *et al*: **Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study.** *Neurobiol Aging* 2000, **21**(1):57-62.
64. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ: **Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study.** *Neurobiol Aging* 2000, **21**(1):49-55.
65. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, Tilley C, DeMattos RB, Tracy RP, White LR, Launer LJ: **Midlife blood pressure, plasma beta-amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study.** *Hypertension* 2012, **59**(4):780-786.
66. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ: **Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study.** *Neurology* 2002, **58**(11):1629-1634.
67. Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ: **Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study.** *Stroke* 2002, **33**(1):26-30.
68. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A: **15-year longitudinal study of blood pressure and dementia.** *Lancet* 1996, **347**(9009):1141-1145.
69. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L: **Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study.** *Arch Neurol* 2003, **60**(2):223-228.
70. Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V: **Blood pressure levels before dementia.** *Arch Neurol* 2005, **62**(1):112-116.
71. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R: **The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function.** *Neurology* 2002, **58**(8):1175-1181.
72. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR: **Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada.** *Int J Epidemiol* 2001, **30**(3):590-597.
73. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hebert R, Helliwell B, Hill GB, McDowell I: **Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging.** *Am J Epidemiol* 2002, **156**(5):445-453.
74. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM: **Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study.** *Neurobiol Aging* 2001, **22**(3):407-412.

75. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M: **Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use.** *Arch Neurol* 1999, **56**(8):991-996.
76. Yasar S, Corrada M, Brookmeyer R, Kawas C: **Calcium channel blockers and risk of AD: the Baltimore Longitudinal Study of Aging.** *Neurobiol Aging* 2005, **26**(2):157-163.
77. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ: **Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension.** *Stroke* 2006, **37**(5):1165-1170.
78. Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ: **Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study.** *Hypertension* 2004, **44**(1):29-34.
79. 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**(7034):801-805.
80. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A: **The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial.** *J Hypertens* 2003, **21**(5):875-886.
81. Eftekhari H, Uretsky S, Messerli FH: **Blood pressure, cognitive dysfunction, and dementia.** *J Am Soc Hypertens* 2007, **1**(2):135-144.
82. Novak V, Hajjar I: **The relationship between blood pressure and cognitive function.** *Nat Rev Cardiol* 2010, **7**(12):686-698.
83. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R *et al*: **Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study.** *JAMA* 2004, **291**(24):2959-2968.
84. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J *et al*: **Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.** *JAMA* 2003, **289**(20):2663-2672.
85. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE *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**(24):2947-2958.
86. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN, 3rd, Assaf AR, Jackson RD *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**(20):2651-2662.
87. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B *et al*: **Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2004, **291**(14):1701-1712.
88. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC *et al*: **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2002, **288**(3):321-333.
89. **Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group.** *Control Clin Trials* 1998, **19**(1):61-109.

90. Patterson RE, Kristal AR, Tinker LF, Carter RA, Bolton MP, Agurs-Collins T: **Measurement characteristics of the Women's Health Initiative food frequency questionnaire.** *Ann Epidemiol* 1999, **9**(3):178-187.
91. **WHI Documentation - Study Forms**
[<https://www.whi.org/studydoc/WHI%20Forms/Forms/WHI.aspx>], website zuletzt aufgerufen am 11.05.2014
92. Lewinsohn PM, Seeley JR, Roberts RE, Allen NB: **Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) as a screening instrument for depression among community-residing older adults.** *Psychol Aging* 1997, **12**(2):277-287.
93. Carleton RN, Thibodeau MA, Teale MJ, Welch PG, Abrams MP, Robinson T, Asmundson GJ: **The center for epidemiologic studies depression scale: a review with a theoretical and empirical examination of item content and factor structure.** *PLoS One* 2013, **8**(3):e58067.
94. Radloff LS: **The CES-D scale: A self report depression scale for research in the general population.** *Applied Psychological Measurements* 1977, **1**:385-401.
95. Kleinbaum (ed.): **Survival Analysis. A self-learning Text.**, 2nd edn: Springer; 2010.
96. Cox: **Regression models and life-tables (with discussion).** *J R Statist Soc B* 1972, **34**:187-220.
97. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L: **The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia.** *Lancet Neurol* 2005, **4**(8):487-499.
98. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L, Winblad B: **Blood pressure and dementia in the elderly: epidemiologic perspectives.** *Biomed Pharmacother* 1997, **51**(2):68-73.
99. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA: **Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword.** *Ageing Res Rev* 2009, **8**(2):61-70.
100. 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.
101. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C: **Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease?** *J Neurol Sci* 2005, **229-230**:151-155.
102. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R: **The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD004034.
103. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L: **The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials.** *J Hypertens* 2006, **24**(10):1907-1914.
104. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues JF, Scarmeas N, Barberger-Gateau P: **Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia.** *JAMA* 2009, **302**(6):638-648.
105. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA: **Mediterranean diet and mild cognitive impairment.** *Arch Neurol* 2009, **66**(2):216-225.
106. Samieri C, Sun Q, Townsend MK, Chiuve SE, Okereke OI, Willett WC, Stampfer M, Grodstein F: **The association between dietary patterns at midlife and health in aging: an observational study.** *Ann Intern Med* 2013, **159**(9):584-591.
107. Wengreen H, Munger RG, Cutler A, Quach A, Bowles A, Corcoran C, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA: **Prospective study of Dietary Approaches to Stop Hypertension- and Mediterranean-style dietary patterns and age-related cognitive change: the Cache County Study on Memory, Health and Aging.** *Am J Clin Nutr* 2013, **98**(5):1263-1271.

108. Casserly I, Topol E: **Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins.** *Lancet* 2004, **363**(9415):1139-1146.
109. Faraco G, Iadecola C: **Hypertension: a harbinger of stroke and dementia.** *Hypertension* 2013, **62**(5):810-817.
110. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR: **Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study.** *JAMA* 1997, **277**(10):813-817.
111. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP: **Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies.** *BMJ* 2009, **339**:b4567.
112. Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind MS, Sacco RL: **Dietary sodium and risk of stroke in the Northern Manhattan study.** *Stroke* 2012, **43**(5):1200-1205.
113. Kuller LH, Margolis KL, Gaussoin SA, Bryan NR, Kerwin D, Limacher M, Wassertheil-Smoller S, Williamson J, Robinson JG: **Relationship of hypertension, blood pressure, and blood pressure control with white matter abnormalities in the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)-MRI trial.** *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2010, **12**(3):203-212.
114. Jurgens G, Graudal NA: **Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1):CD004022.
115. Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, Hu FB, Liu K, Neaton JD, Whelton PK, Woodward M, Appel LJ: **Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association.** *Circulation* 2014, **129**(10):1173-1186.
116. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD: **Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients.** *Kidney Int* 2003, **63**(3):793-808.
117. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC: **Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure.** *J Am Coll Cardiol* 2004, **43**(8):1439-1444.
118. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R *et al*: **European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts).** *Eur Heart J* 2012, **33**(13):1635-1701.
119. Brownell KD, Pomeranz JL: **The trans-fat ban--food regulation and long-term health.** *N Engl J Med* 2014, **370**(19):1773-1775.
120. Puska P: **From Framingham to North Karelia: from descriptive epidemiology to public health action.** *Prog Cardiovasc Dis* 2010, **53**(1):15-20.
121. Pietinen P, Lahti-Koski M, Vartiainen E, Puska P: **Nutrition and cardiovascular disease in Finland since the early 1970s: a success story.** *J Nutr Health Aging* 2001, **5**(3):150-154.

Danksagung

Ich danke Herr Prof. Dr. Ertl für die Überlassung dieses Themas sowie die bereitwillige Übernahme der Betreuung.

Lebenslauf

Berufserfahrung

Innere Medizin

Feb 2011 – präsent Assistenzarzt
Universitätsklinikum Würzburg
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Ausbildung

Medizin

Nov 2008 – Jan 2011 Fellow in Cardiology
Harvard Medical School

März 2003 – Okt 2008 Studium der Humanmedizin
Abschluss mit Dr. med.univ.
Medizinischer Universität Graz
Charité Universitätsmedizin Berlin
Harvard Medical School

Public Health

Juli 2009 – Jan 2011 Studium 'Public Health'
Abschluss mit Master of Public Health
Harvard School of Public Health

Rechtswissenschaften

Okt. 2001 – Juli 2006 Studium der Rechtswissenschaften
Abschluss mit Mag.iur.
Karl-Franzens-Universität Graz
Humboldt Universität Berlin

Betriebswirtschaft

Okt. 2000–Okt. 2003 Studium der Betriebswirtschaftslehre
Abschluss mit Mag.rer.soc.oec.
Karl-Franzens-Universität Graz
London School of Economics
University of California, Los Angeles

Gymnasium / Militärdienst

Juli 2000 – März 2001	Militärspital Graz
Sept. 1992 – Juni 2000	Gymnasium Hartberg
	Abitur "mit Auszeichnung"

Zusätzliche Studienaufenthalte

Juli 2005 – Aug. 2005	Department of Epidemiology School of Public Health University of California, Berkeley, USA
-----------------------	--

Preise / Auszeichnungen

2013	Trudy Bush Fellowship for Cardiovascular Disease Research in Women's Health, American Heart Association: Epidemiology and Prevention & Nutrition, Physical Activity and Metabolism Scientific Sessions New Orleans, USA
2013	International Mentoring Travel Grant, American Heart Association, Scientific Sessions, Dallas, USA
2013	Best of American Heart Association Specialty Conferences at Scientific Sessions, Dallas, USA
2012	Consultant for the Women's Health Initiative, University at Buffalo School of Public Health and Health Professions, Department of Social and Preventive Medicine, Buffalo, USA
2010	NIH/NHLBI Travel Grant, Population Based Study Workshop, Northwestern University, Chicago, USA
2006	Best-of-Rewi Award 2006 Ehrung der 20 besten Absolventen der Rechtswissenschaftlichen Fakultät Graz

Stipendien

2004	Leistungsstipendium Medizinische Universität Graz
2002, 2003	Leistungsstipendien Rechtswissenschaftliche Fakultät sowie Sozial- und Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät, Karl-Franzens-Universität Graz

Würzburg, Januar 2015

Bernhard Haring