Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Ulm

Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph

Mikronährstoffstatus und kognitive Leistung bei Patienten der Gedächtnisambulanz Ulm

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Dr. rer. biol. hum. Edith Maria Hauel geb. Wiest

Geburtsort: Steinhausen / Rottum

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Christine von Arnim

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gabriele Nagel

Tag der Promotion: 25. April 2013

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	III
1.	**Einleitung**	1
1.1.	Kognition und Demenz im Alter	1
1.2.	Mikronährstoffe und Demenz	6
1.2.1.	B-Vitamine	8
1.2.2.	Antioxidative Vitamine und Provitamine	15
1.2.3.	Übergangsmetalle Kupfer, Eisen, Zink	20
1.3	Fragestellung	23
2.	**Material und Methoden**	24
2.1.	Patienten und Design der Auswertung	24
2.1.1.	Demographische, anthropometrische, ernährungsphysiologische und laborchemische Parameter	24
2.1.2.	Parameter zur Bewertung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit	25
2.2.	Datenerfassung und statistische Auswertung	32
3.	**Ergebnisse**	34
3.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs	34
3.1.1.	Demographische, anthropometrische, ernährungsphysiologische sowie klinische Basisdaten	34
3.1.2.	Mikronährstoffstatus	38
3.1.3.	Kognitiver Status	43
3.2.	Zusammenhänge zwischen Mikronährstoffstatus und kognitivem Status	49
3.2.1.	B-Vitamine	49
3.2.2.	Antioxidativ wirksame Vitamine und Provitamine	56
3.2.3.	Redoxaktive Mineralstoffe	61
3.3.	Mikronährstoffstatus nach Clusteranalyse	63
4.	**Diskussion**	68
4.1	Überlegungen zur Methodik	69
4.1.1	Patientenkollektiv	69
4.1.2	Mess- und Analysenmethoden	70

4.2	Einordnung der eigenen Ergebnisse in die bekannte Literatur	75
4.2.1	Mikronährstoffstatus	75
4.2.2	Psychomotorisches Testprofil	79
4.2.3	Assoziationen zwischen Mikronährstoffstatus und psychomotorischem Testprofil	81
4.2.4	Cluster-Vergleich hinsichtlich des Mikronährstoffstatus	92
5.	**Zusammenfassung**	96
6.	**Literaturverzeichnis**	98
	ANHANG	119
	Danksagung	119
	Lebenslauf und Publikationsliste	120

Abkürzungsverzeichnis

Abeta	*β*-Amyloid
AD	Alzheimer Demenz
APP	Amyloid-ß-Vorläuferprotein
ADAS-cog	Kognitive Subskala des Alzheimer´s Disease Assessment Scale
ALT	Alanin-Amino-Transferase
AP	Alkalische Phosphatase
Apo	Apolipoprotein
APP	Amyloid-Vorläuferprotein
AST	Aspartat-Amino-Transferase
AREDS	Age-related Eye Disease Studie
AT	Alertness
ATRA	All-trans-Retinsäure
BDI	Becks Depressions Inventar
BMI	Body Mass Index (kg/m^2)
BNT	Boston Naming Test
bw	Körpergewicht
C_1	Eincarbon (Einkohlenstoff)
CDT	Uhr-Zeichentest
CERAD-NP	Neuropsychologische Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
Chol	Cholesterin
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Liquor cerebrospinalis
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
Cu	Kupfer
CVLT	California verbal learning test
DHA	Docosahexaensäure
DP	Depression
DSM-IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
E_4	Eε4 (Apo E-Subtyp)
EPA	Eicosapentaensäure
EVA	Etude du Vieillissement Artériel
FACIT	Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness study
Fe	Eisen
FLS	Folsäure, Folat

Ft	Ferritin
fT_4	Freies Thyroxin
FTD	Frontotemporale Demenz
GA	Geteilte Aufmerksamkeit
GABA	γ-Aminobuttersäure
geroMAT	Programm zur Erfassung des Ernährungsstatus geriatrischer Patienten (Malnutrition Assessment and Therapy for gerontologic patients)
G-GT	γ-Glutamyl-Transferase
GNG	Go/Nogo
GSH	Glutathion
H_2O_2	Wasserstoffperoxid
Hb	Hämoglobin
HbA_{1C}	Nichtenzymatisch-glykosyliertes Hämoglobin
HC	Homocystein
HDL	High-density lipoprotein
HHS	Hordaland-Homocystein Studie
Holo-TC	Holo-Transcobalamin
5-HT	Serotonin, 5-Hydroxytryptamin
IC_{50}	50%-ige Hemmkonzentration
ICD-10	10. Aktualisierung der internationalen Klassifizierung von Krankheiten
IQ	Intelligenz Quotient
KVFW	Kurz verzögerte freie Wiedergabe
LD	Lerndurchgang
LDL	Low-density lipoprotein
LPS	Lipopolysaccharid
LST	Buchstabensortiertest (letter sorting test)
LVFW	Lang verzögerte freie Wiedergabe
m	Männlich
Max	Maximum
MCH	Mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt
MCI	Leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment)
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen
Md	Median
Min	Minimum
MIS	Memory impairment screen
MNA	Mini Nutritional Assessment
MMSE	Mini-Mental-Status Test
MVGT	Münchner verbaler Gedächtnistest
Mw	Mittelwert

NA	Noradrenalin
NAC	N-Acetylcystein
NAS	Normative Aging Study
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHS	Nurses´ Health Study
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Reaktive Stickstoffmetabolite
OR	Odds ratio
p-AT	Phasische Alertness
PD	Parkinson´sche Erkrankung
PG	Prostaglandin
PGE_2	Prostaglandin E_2
PLP	Pydridoxalphosphat
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäure
PW	Passive Wiedergabe
Q	Quartile
Qt	Quantile
r	Spearman-Rangkorrelation
RAR	Retinsäurerezeptor
ROS	Reaktive Sauerstoff-Abkömmlinge
RSS	Rotterdam Scan Study
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adenosylmethionin
Sd	Standardabweichung
S-D	Sonstige Demenzdiagnose
Se	Selen
S-ND	Sonstige Nicht-Demenzdiagnose
SOD	Superoxid-Dismutase
s-TfR	Löslicher Transferrin-Rezeptor
TAP	Computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
t-AT	Tonische Alertness
Tau	Tau-Protein
t-Tau	Gesamt-Tau
TBARS	Thiobarbitursäurereaktive Substanzen
TCP	Tocopherol
Tf	Transferrin

TfR	Transferrin-Rezeptor
TfS	Transferrin-Sättigung
TG	Triglycerid
THF	Tetrahydrofolat
TMT	Trail-Making-Test
TPP	Thiaminpyrophosphat
TRH	Thyreotropin-releasing Hormon
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UMP	Uridinmonophosphat
VD	Vaskuläre Demenz
VF	Verbale Flüssigkeit
vis	Visuelle Wiedergabe
Vt-A	Vitamin A
Vt-B_1	Vitamin B_1
Vt-B_6	Vitamin B_6
Vt-B_{12}	Vitamin B_{12}
Vt-C	Vitamin C
Vt-E	Vitamin E
w	Weiblich
WHICAP	Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project
WHS	Womens´ Health Study
WMS-r	Revidierte Wechsler memory scale
WST	Wortschatztest
ZEKCH	Zentrales Universitätslabor Safranberg des Universitätsklinikums Ulm
Zn	Zink
Zn-T	Zink-Transportprotein
ZS	Zahlenspanne-Test
ZS-v	Zahlenspanne vorwärts
ZS-r	Zahlenspanne rückwärts

1. Einleitung

Die Bedeutung einer ausreichenden und qualitativ hochwertigen Ernährung für das körperliche Wohlbefinden und die geistige Leistungsfähigkeit im Alter ist unbestritten. Ältere Menschen unterliegen u.a. aufgrund von verändertem Geschmacks- und Geruchssinn, beeinträchtigter Verdauung oder gestörter Resorption von essentiellen Nahrungsbestandteilen infolge verschiedener Erkrankungen und Arzneimittel/Nahrungs-Interaktionen einem erhöhten Mangelernährungsrisiko. Dies betrifft auch und vor allem Mikronährstoffe, allen voran Vitamine, aber auch Mineralstoffe, die in Mikromengen im Stoffwechselgeschehen benötigt werden und bei katalytischen Reaktionen eine Schlüsselfunktion einnehmen. Bei unzureichender Bedarfsdeckung über einen längeren Zeitraum stellen sich neben meist unspezifischen Symptomen, wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schwäche oder verminderte Immunabwehr, spezifische klinische Symptome und teilweise irreversible morphologische Schädigungen ein (Hahn 2003). Eine sich entwickelnde Demenz kann verstärkt werden, bzw. kann hinsichtlich einer Mangelernährung auch selbst verstärkend wirken. Untersuchungen im Rahmen der Entwicklung von Demenzerkrankungen, insbesondere der Alzheimer Demenz (AD), belegen diese Zusammenhänge. Eine umfassende Diskussion dieser Problematik findet sich in einer Reihe von neueren Übersichtsarbeiten (Luchsinger & Mayeux 2004, Bourre 2006, Gillette-Guyonnet et al. 2007, van der Beek & Kamphuis 2008, Andrade & Radhakrishnan 2009, Ramesh et al. 2010, von Arnim et al. 2010, Loef & Walach 2011).

1.1. Kognition und Demenz im Alter

Nach ICD-10 (10. Aktualisierung der internationalen Klassifizierung von Krankheiten) wird als Demenz (deutsch: Verstandesverlust) ein Symptomkomplex bezeichnet, der Folge einer meist chronisch fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung höherer kortikaler Funktionen ist. Mehrere kognitive Funktionen, wie Gedächtnis, Denkvermögen oder anderen höhere Hirnleistungen (Sprache, Urteilskraft, Orientierung, Auffassung, Affektkontrolle, Persönlichkeit) können betroffen sein. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Eine Demenz führt zu einer Beeinträchtigung sozialer, beruflicher und anderer Alltagsaktivitäten (DIMDI 1994). Die häufigste Demenzform ist die AD (50–70%), gefolgt von der Demenz vom Lewy-Körpertyp (Kombination des Parkinson-Syndroms mit geistigem Abbau) sowie der vaskulären Demenz (VD) infolge von Hirndurchblutungsstörungen (ca. 15%). Weitere häufige Demenzformen sind die oft familiär auftretende frontotemporale Demenz (FTD) und die gemischte Demenz (VD/AD). Hinzu kommen sekundäre Demenzformen aufgrund behandelbarer Ursachen (medikamentös-toxisch, Stoffwechselerkrankungen, Hirntumore, Hydrozephalus, u.a.). Typisch ist ein schleichender Beginn, meist zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr

mit langsamer Krankheitsprogredienz bis zu schwerster Behinderung und Pflegebedürftigkeit. Unmittelbare Todesursache sind in der Regel Sekundärkomplikationen (Pneumonie, Harnwegs- und andere Infekte, Lungenembolie u.a.), kardiovaskuläre Prozesse oder Ausfall lebenswichtiger zerebraler Funktionen (Jellinger 2005, Boeing et al. 2007, Andrade und Radhakrishnan 2009).

Demenzerkrankungen haben weltweit epidemische Züge angenommen. Mehr als 10% der über 65-Jährigen sind bereits heute kognitiv eingeschränkt (Boeing et al. 2007) und es ist mit einer Verdopplung der AD-Prävalenz alle 5 Jahre ab dem 60. Lebensjahr zu rechnen (Shcherbatykh & Carpenter 2007). Gemäß einer prospektiven Kohortenstudie an mehr als 5.000 Personen wurde die Inzidenz der AD mit 2,8/1.000 Patientenjahren für 65−69-Jährige und 56,1/1.000 Patientenjahren für Über-90-Jährige ermittelt (Kukull et al. 2002). Nach neuesten Berechnungen lebten 2010 in Europa 6 Millionen an Demenz Erkrankte und im Jahr 2050 sind aufgrund der sich ändernden Bevölkerungsstruktur etwa 14 Millionen zu erwarten (Mura et al. 2010).

Demenzentwicklung

Einer manifesten Demenz geht häufig eine bereits Jahre oder Jahrzehnte zuvor nachweisbare leichte kognitive Störung (mild cognitive impairment [MCI]) voraus. Mit MCI werden erworbene Zustände der Minderung von Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit oder Denkvermögen bezeichnet, die zwar über die physiologische Leistungsabnahme der jeweiligen Altersstufe hinausgehen, aber nicht den Grad einer Demenz erreichen (Kurz et al. 2004, Jellinger 2005). Die diagnostischen Kriterien, die sich je nach Quelle (ICD-10, DSM-IV [Diagnostic and statistical manual of mental disorders], Mayo-Klinik, Canadian Study of Health and Aging) im Einzelnen unterscheiden, stimmen in der Abgrenzung gegenüber einer physiologischen Leistungsminderung im Alter einerseits und gegenüber einer Demenz andererseits überein. Mindestens in einer kognitiven Domäne, die durch normierte psychomotorische Verfahren quantitativ erfasst wurde, muss das Leistungsvermögen des/der Betroffenen unterhalb des Altersdurchschnitts liegen, darf jedoch nicht das Ausmaß einer Demenz erreichen. Schwierigkeiten bereitet dieses Kriterium bei Betroffenen, deren prämorbides Leistungsniveau deutlich oberhalb der Altersnorm lag. Wird das Vorliegen von Gedächtnisstörungen als einziges Kriterium herangezogen (Definition Mayo-Klinik), werden bevorzugt Patienten erfasst, die sich im Frühstadium der AD befinden, weil hier die Gedächtnisleistung vor anderen kognitiven Bereichen betroffen ist (Kurz et al. 2004).

Zwischen MCI und einer beginnenden Demenz besteht ein fließender Übergang. Aus Längsschnittstudien ist bekannt, dass Defizite in mehreren kognitiven Bereichen bereits bei Patienten nachweisbar sind, die erst Jahre später die klinische Diagnose einer AD erfüllen (Small et al. 2003). Die frühe Diagnostik einer beginnenden Demenz stützt sich zudem neben dem klinischen

Bild einer MCI auf weitere Kriterien, wie morphologische Änderungen der Hirnstruktur, biochemische Veränderungen und genetische Marker (Dubois et al. 2007, Albert et al. 2011, Sperling et al. 2011).

Die MCI-Prävalenz bei über 60-Jährigen schwankt je nach zugrundegelegter Definition zwischen 10 und 50% (Kurz et al. 2004). Bei Personen mit einer amnestischen Form der MCI wurde im Vergleich zu gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen (Progessionsrate: 1–2%) eine jährliche Progressionsrate von 10–15% zu einer manifesten AD ermittelt (Petersen et al. 1999). Bei Mehrdomänen-MCI betrug die jährliche AD-Progressionsrate gemäß einer schwedischen Kohortenstudie an 75−95-Jährigen über 23% (Palmer et al. 2008).

Die Entwicklung einer Demenz wird durch eine Vielzahl unabhängiger Risikofaktoren begünstigt. Insbesondere zu nennen sind: genetische Disposition (wie Apolipoprotein [Apo] Eε4 [E_4] auf Chromosom 19, das Amyloid-ß-Vorläuferprotein [APP] auf Chromosom 21, Präsenilin-1 auf Chromosom 14, Präsenilin-2 auf Chromosom 1) aber auch nicht-genetische Faktoren wie mangelnde Schulbildung (Kukull et al. 2002, Shcherbatykh & Carpenter 2007), MCI (Kurz et al. 2004) und niedrige Blutkonzentrationen von Folsäure (FLS), Vitamin B_6 (Vt-B_6) und Vitamin B_{12} (Vt-B_{12}) sowie erhöhte Homocystein (HC)-Spiegel, Rauchen und erhöhter Alkoholkonsum (Shcherbatykh & Carpenter 2007, Smith 2008). Weiterhin zu nennen sind höheres Lebensalter, mangelnde körperliche und geistige Aktivität, vaskuläre Risikofaktoren (Östrogenmangel, Insulinresistenz, Diabetes mellitus, Hypertonie, vorangegangene Schlaganfallereignisse) sowie Adipositas und Unterernährung (Boeing et al. 2007, Ivan et al. 2004, Laws et al. 2003, Luchsinger et al. 2007a, Luchsinger et al. 2007b, Naderali et al. 2009). Dagegen scheinen ein gutes soziales Netzwerk, körperliche Ausgeglichenheit, eine langjährige Ausbildung und rege geistige Aktivitäten im Alter die Entwicklung einer Demenz zu verzögern (Fratiglioni et al. 2004, Kukull et al. 2002, Shcherbatykh & Carpenter 2007). Hinsichtlich der Rolle von Lipiden besteht eine deutliche Überlappung zwischen der Pathogenese von zerebrovaskulären und kardiovaskulären Erkrankungen. Sowohl ein niedriger Spiegel von mehrfach-ungesättigten Fettsäuren (PUFA) als auch hohe Cholesterin- (Chol) und Triglycerid (TG)-Spiegel gelten als gesicherte Risikofaktoren für Schlaganfall und VD (Van der Beek & Kamphuis 2008).

Eine umfassende Zusammenstellung von postulierten nicht-genetischen Risikofaktoren für die AD findet sich bei Smith (2008), Andrade & Radhakrishnan (2009), Daviglus et al. (2011) sowie unter *http://www.alzrisk.org/*.

Demenzdiagnostik und kognitive Domänen

Neuropsychologische Untersuchungsverfahren haben in der klinischen Demenzdiagnostik, insbesondere im Hinblick auf die Früherkennung und Therapie, ihren festen Platz. Sie helfen bei der Erstellung eines umfassenden Bildes des kognitiven Leistungsniveaus eines Patienten bzw. seiner

Möglichkeiten, den Alltag zu meistern. Als Screeningtest hat sich der Mini-Mental-Status-Test (MMSE) bewährt (Folstein et al. 1975, Kessler et al. 1990), für Patienten mit AD zusätzlich der kognitive Teil des Alzheimer´s Disease Assessment Scale (ADAS-cog) (Rosen et al. 1984, Weyer et al. 1992). Mittels auf verschiedene kognitive Domänen abgestimmter Testverfahren kann darüber hinaus ein differenziertes psychomotorisches Leistungsprofil erstellt und zwischen einem normwertigen kognitiven Leistungsniveau und einer Demenzerkrankung unterschieden werden, bzw. eine Aussage zur Differentialdiagnose, zum Schweregrad und Erkrankungsverlauf sowie zur Therapieauswahl gemacht werden (Rösler et al. 2004, Barth et al. 2005).

Einige der wesentlichen kognitiven Domänen umfassen das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit sowie die exekutive Funktion. Das Gedächtnis, die Summe der Erfahrungen, Fähigkeiten und des Wissens bildet die Grundlagen der persönlichen Identität und ist von überragender Bedeutung für sämtliche Kenntnisse sowie das Sozialverhalten. Bei Störungen kommt es zu einer Beeinträchtigung des sozialen Lebens und des Selbstwertgefühls. Gedächtnisstörungen zählen zu den häufigsten Folgen einer Hirnschädigung. Das Gedächtnis kann nach zeitlichen Aspekten differenziert werden. Die Einteilung erfolgt dabei in einen kurzfristigen (Primärgedächtnis) und umfangreicheren Speicher (Sekundärgedächtnis). Im Primärgedächtnis (Kurzzeitgedächtnis) können bis zu 7 Informationselemente (Chunks) über einen Zeitraum von 30 bis 60 Sekunden gehalten werden. Das Sekundärgedächtnis umfasst Arbeits- und Langzeitgedächtnis. Das Arbeitsgedächtnis erfüllt die Funktion eines Zwischenspeichers. Dabei werden neben Kurzzeitgedächtnisinhalten auch Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen (Manipulation und strategische Bewertung) mit einbezogen. Dem Langzeitgedächtnis werden alle Elemente zugerechnet, die über längere Zeiträume behalten werden können (Schellig et al. 2009a). Neben dieser Differenzierung des Gedächtnisses nach zeitlichen Aspekten lässt sich das Gedächtnis nach inhaltlichen Kriterien einteilen. Im expliziten Gedächtnis werden episodische Inhalte (persönliche Erlebnisse, die räumlich und zeitlich determiniert sind) sowie „Faktenwissen“ als semantisches Gedächtnis (unabhängig von räumlich-zeitlichen Bezügen) zusammengefasst. Das implizite Gedächtnis umfasst dagegen erfahrungsbedingte Verhaltensänderungen und Fertigkeiten (Schellig et al. 2009a).

Eine Basisleistung für die Bewältigung von nahezu allen intellektuellen und praktischen Aufgaben ist die intakte Aufmerksamkeit. Unter Aufmerksamkeit versteht man ein komplexes Konstrukt aus einem breiten Spektrum von Teilleistungen, die verschiedenen Hirnarealen zugeordnet werden können. Sicher unterscheiden lassen sich vier Aufmerksamkeitsfunktionen: die allgemeine Wachheit (tonische Alertness [t-AT]), die Fähigkeit zur Steigerung des allgemeinen Aufmerksamkeitsniveaus nach einem Warnreiz (phasische Alertness [p-AT]), die längerfristige Aufmerksamkeit (sustained attention) sowie die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf bestimmte Merkmale einer Aufgabe zu

konzentrieren (selected attention, divided attention) (Schellig et al. 2009b). Es handelt sich hierbei um Grundfunktionen, die an Prozessen der Wahrnehmung, des Gedächtnisses, des Planens und Handelns, der Sprache (Sprachproduktion und -verständnis), des Problemlösens sowie der Orientierung im Raum beteiligt sind (Sturm u. Zimmermann 2000). Aufmerksamkeitsleistungen sind für die Bewältigung des Alltags sowie für das Erlernen neuer Inhalte unerlässlich. Wie Gedächtnisstörungen gehören Störungen der Aufmerksamkeit zu den häufigsten Folgen von Hirnschädigungen (bei ca. 80% aller Hirnschädigungen nachweisbar) (Schellig et al. 2009b).

Exekutive Funktionen umfassen Regulations- und Kontrollmechanismen, die ein zielorientiertes und situationsangepasstes Handeln ermöglichen. Es handelt sich um kognitive Prozesse wie Konzeptbildung, zeitliche Sequenzierung, Planung und Abstraktion sowie schlussfolgerndes und divergentes Denken. Exekutive Funktionen kommen ins Spiel, wenn Anpassungen an neue und unerwartete Situationen in einer sich ständig verändernden Umwelt erforderlich sind (Schellig et al. 2009c). Neuropsychologische Testverfahren zur Erfassung exekutiver Funktionen sind u.a. der Trail Making Test (TMT) (Reitan 1958) sowie verbale Flüssigkeitsaufgaben (VF) (Isaacs u. Kennie 1973).

Stehen Gedächtnisstörungen sowie Wortfindungsstörungen und ggf. semantischen Paraphrasien im Vordergrund der Symptomatik, ist eine AD wahrscheinlich. Hinweise auf eine beginnende Lewy-Körperchen Demenz sind dagegen vermehrt auftretende räumlich-konstruktive Störungen sowie Störungen von Exekutivfunktionen. Patienten mit subcortikaler VD weisen vor allem in den Bereichen der Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion Defizite auf. Bei häufig geringgradigen Gedächtnisstörungen zusammen mit Verhaltens- und Sozialkompetenzänderungen und gleichzeitig erhaltenen räumlich-konstruktiven Fähigkeiten muss eine FTD erwogen werden. Kognitive Einschränkungen bei depressiven Patienten sind meist durch eine deutliche psychomotorische Verlangsamung gekennzeichnet. Hinzu kommen zögerliches Verhalten und Selbstzweifel während der Testung (Geldmacher & Whitehouse 1996; Rösler et al. 2004, Thompson et al. 2005).

Zur Beurteilung des Demenzrisikos bzw. zur Verlaufskontrolle werden eine Reihe von Proteinen im Serum und/oder Liquor cerebrospinalis (CSF) herangezogen (siehe Andreasen et al. 2001, Riemenschneider et al. 2002, Rösler et al. 2002, Hampel et al. 2004, Poser & Zerr 2005, Pauwels et al. 2009):

Tau-Proteine (Tau) im CSF gelten als Marker für Neuronenschädigung. Ihre physiologische Funktion besteht in einer Stabilisierung der Mikrotubulistruktur, wobei die Wechselwirkung zwischen Mikrotubuli und Tau durch den Phosphorylierungsgrad von Tau reguliert wird. Durch Tau-Hyperphosphorylierung kommt es zu Destabilisierung der axonalen Cytoskelettstruktur und zur Beeinträchtigung des axonalen Transports. Alzheimer-Fibrillen bestehen überwiegend aus phosphoryliertem Tau. Erhöhte Gesamt-Tau-Konzentrationen (t-Tau) finden sich bei zahlreichen

degenerativen Prozessen des Gehirns, wobei die Konzentration differentialdiagnostisch bedeutsam ist. Die Tau-Spiegel steigen physiologisch mit zunehmendem Lebensalter an. Eine mäßige Erhöhung (abhängig vom jeweiligen Laborstandard bis ca. 1300 pg/ml CSF) ist typisch für die AD oder andere progredient verlaufende Demenzen. Stark erhöhte Konzentrationen sprechen für einen raschen Neuronenuntergang, wie z.B. der Creutzfeld-Jakob Erkrankung. Auch in der Frühphase einer Demenz ist Tau im CSF schon erhöht (Andreasen et al. 2001, Riemenschneider et al. 2002, Rösler et al. 2002, Blennow & Hampel 2003, Poser & Zerr 2005, Pauwels et al. 2009).

Neben Tau dient als wichtiger Demenzmarker das in den amyloiden Plaques bei Patienten mit AD gefundene extrazellulär gelegene Amyoid-ß (Abeta)-Protein. Es handelt sich um ein Abbauprodukt des wesentlich größeren transmembranären APP, das unter anderem zur Etablierung von Zellkontakten dient. APP wird durch verschiedene Enzyme (α-, β- und γ-Sekretasen) zu Abeta abgebaut. Unter physiologischen Bedingungen überwiegt $Abeta_{1-40}$, ein aus 40 Aminosäuren bestehendes Peptid. Mit dem Schweregrad der Neurodegeneration steigt der Anteil des um 2 Aminosäuren längeren nicht-löslichen $Abeta_{1-42}$. Bei verschiedenen Demenzen findet sich eine signifikante Senkung der $Abeta_{1-42}$-Konzentration im CSF. Es besteht die Hypothese, dass $Abeta_{1-42}$ insbesondere bei AD verstärkt präzipitiert und damit im CSF nicht mehr nachgewiesen werden kann. Werte unter 300 pg/ml gelten als sicher pathologisch (Andreasen et al. 2001, Rösler et al. 2002, Poser & Zerr 2005, Schmidtke 2005).

ApoE ist eine wichtiger Bestandteil des Lipoprotein-Transports und -Metabolismus. Ein bestimmter ApoE-Genotyp, der Subtyp E_4, gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und AD. Offensichtlich erleichtert $ApoE_4$, nicht aber $ApoE_3$, die Schädigung von Mikrogefäßen im Gehirn und führt zu Mikroinfarkten in den tiefen Kerngebieten sowie zur Bildung von unlöslichen Abeta-Aggregaten. Homozygote Träger von $ApoE_4$ haben im Vergleich zu heterozygoten $ApoE_3/E_4$-Trägern ein doppelt so hohes Risiko an AD zu erkranken (Rösler et al. 2002, Laws et al. 2003, Poser & Zerr 2005, Yip et al. 2005, Pauwels et al. 2009) und heterozygote $ApoE_3/E_4$-Träger haben ein ca. dreifach erhöhtes Lebenszeitrisiko für eine Demenz im Vergleich zu homozygoten $ApoE_3$-Trägern (Bertram & Tanzi 2008). Gemäß kürzlich veröffentlichter Daten wird $ApoE_4$ auch als unabhängiger Risikofaktor für VD diskutiert (Verghese et al. 2011).

1.2. Mikronährstoffe und Demenz

Die Ernährungssituation dementer Patienten ist häufig unzureichend. Durch die beobachteten Defizite in der Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr kommt es neben einem Makronährstoffmangel (Kohlenhydrate, Fette, Eiweiße) bevorzugt zu Mikronährstoffdefiziten (Selhub et al. 2000, Heseker et al. 2007). Einige Querschnittstudien belegen, dass eine „gesunde Ernährung“ im Alter die geistige

Leistungsfähigkeit positiv beeinflusst. Ebenso scheint sich eine „mediterrane Ernährung“ (reich an Gemüse, Früchten, Olivenöl, Nüssen und Fisch, arm an Fleisch, Geflügel und Fertigprodukten und moderater Alkoholkonsum) positiv auf die geistige Leistungsfähigkeit im Alter auszuwirken, und das AD-Risiko bzw. die AD-Progression werden durch eine bevorzugt mediterrane Ernährung verringert (Van Dyk & Sano 2007, Scarmeas et al. 2007, Scarmeas et al. 2009, Ramesh et al. 2010). Die Bedeutung von Mikronährstoffen für die kognitive Leistungsfähigkeit ist unbestritten, im Einzelnen wird ihre Wirksamkeit hinsichtlich einer verzögerten Demenzentwicklung im Alter jedoch nach wie vor kontrovers diskutiert (Bourre 2006, Gillette-Guyonnet et al. 2007, Andrade & Radhakrishnan 2009, von Arnim et al. 2010, Ramesh et al. 2010, Watt et al. 2011). Im Fokus stehen neben ω-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure [EPA], Docosahexaensäure [DHA]) aus Fischölen (Nurk et al 2007, van Gelder et al. 2007, Cole & Frautschy 2010, Bowman et al. 2012) und antioxidativ wirksamen sekundären Pflanzenstoffen (Polyphenole) (Gomez-Pinilla 2008, Gu et al. 2010) insbesondere die B-Vitamine des Eincarbon (C_1)-Metabolismus (Vt-B_6, Vt-B_{12} und FLS), antioxidativ wirksame Vitamine (A [Vt-A], C [Vt-C], E [Vt-E]) und Provitamine (Carotinoide) sowie redoxaktive Mineralstoffe (Zink [Zn], Kupfer [Cu], Eisen [Fe]) (Luchsinger et al. 2003, Bourre 2006, Gillette-Guyonnet et al. 2007, Shcherbatykh & Carpenter 2007).

Nach einjähriger Nahrungsergänzung mit einer Multivitamin- und Mineralstoffzubereitung ließ sich im Rahmen einer placebo-kontrollierten, doppel-blinden, prospektiven Interventionsstudie an über 65-jährigen gesunden Personen (ca. 90 Teilnehmer) eine signifikante Verbesserung der Leistung in verschiedenen kognitiven Domänen (Kurzzeitgedächtnis, abstraktes Denken, Problemlösefähigkeiten, Aufmerksamkeit) nachweisen (Chandra et al. 2001). Ebenso gelang kürzlich in einer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (ca. 110 Teilnehmer) der Nachweis eines positiven Einflusses einer „Nutriceutical“-Formulierung (FLS, Vt-B_{12}, S-Adenosylmethionin [SAM], N-Acetylcystein [NAC], Acetyl-L-Carnitin; Einnahmedauer 3 Monate) auf die Leistungen von gesunden Erwachsenen (Alter: 18–86 Jahre) in Tests zum episodischen Gedächtnis und zur exekutiven Funktion (Chan et al. 2010). Eine weitere Nutriceutical-Formulierung („Souvenaid®“: [Fortasyn™ Connect]: Uridinmonophosphat (UMP), Cholin, DHA und EPA, Lecithin, FLS, Vt-B_6, Vt-B_{12}, Vt-C, Vt-E und Selen [Se]) erwies sich bei Patienten mit AD im Rahmen einer randomisierten, doppel-blinden, kontrollierten Studie (ca. 200 Teilnehmer) nach dreimonatiger Behandlung als wirksam hinsichtlich einer verbesserten Gedächtnisleistung (Scheltens et al. 2010).

Demgegenüber stehen die Ergebnisse der Age-related Eye Disease Studie (AREDS). Bei mehr als 3.600 Teilnehmern (mittleres Alter: 75±5 Jahre), die täglich prophylaktisch entweder mit Antioxidantien (Vt-C, Vt-E und β-Carotin), Mineralstoffen (Zn, Cu), Antioxidantien plus Mineralstoffen

oder Placebo behandelt wurden, war nach einer medianen Behandlungszeit von 6,9 Jahren kein positiver Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachzuweisen (Yaffe et al. 2004).

1.2.1. B-Vitamine

Eincarbon (C_1)-Metabolismus

Der C_1-Metabolismus erfüllt eine zentrale Funktion im Stoffwechsel (Abb. 1).

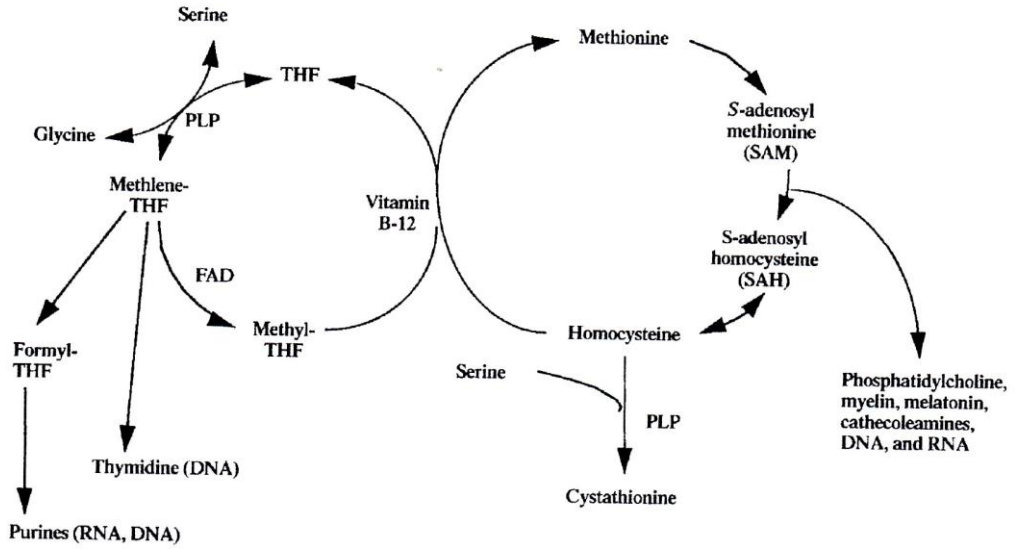


Abb 1: Eincarbon-Metabolismus in Hirngewebe (aus Selhub et al. 2000)
(PLP Pydridoxalphosphat, FAD Flavin-Adenin-Dinucleotid, THF Tetrahydrofolsäure)

Er dient zur Bereitstellung von C_1-Resten aus Serin durch Aktivierung mit Tetrahydrofolsäure (THF) für die Purin- und Pyrimidinsynthese sowie die Methioninsynthese aus HC. Methionin wiederum dient in seiner aktivierten Form (SAM) als Substrat für die Proteinbiosynthese sowie als Methylgruppen-Donor für die Bildung von Neurotransmittern, Lecithin, Myelin und Nukleinsäuren. Das resultierende S-Adenosyl-Homocystein (SAH) wird hydrolysiert zu HC und Adenosin. Bei eingeschränkter Remethylierung von HC zu Methionin (unter Vt-B_{12}-Mangel) kommt es zu einer Anhäufung von HC und SAH und in der Folge zu einer Hemmung SAM-abhängiger Methylierungsreaktionen. Eine unzureichende Remethylierung von HC zu Methionin führt in der Konsequenz also zu einer mangelhaften Bereitstellung von Methylgruppen, die für die Synthese von Proteinen, Myelin und Neurotransmittern benötigt werden. Die im C_1-Metabolismus als essentielle Cofaktoren beteiligten Vitamine sind FLS, Vt-B_{12} sowie Vt-B_6. (Selhub & Miller 1992, Selhub et al. 2000, Kessler et al. 2003, Clarke 2008).

Eine Vielzahl von Studien legt nahe, dass eine Dysregulation im C_1-Metabolismus mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungen einhergeht (Selhub et al. 2000, Bourre 2006, De Lau et al. 2007, Durga et al. 2007, Gillette-Guyonnet et al. 2007, Raman et al. 2007, Kim et al. 2008a, Kim

et al. 2008b). Einige Veröffentlichungen widersprechen dagegen dieser Einschätzung (McMahon et al. 2006, Balk et al. 2007, Raman et al. 2007, Luchsinger 2007, Aisen et al. 2008, Ford et al. 2010). Aus einer Meta-Analyse randomisierter Studien mit Vt-B_6-, Vt-B_{12}- oder FLS-Verabreichung und kognitiven Endpunkten wurde gefolgert, dass zur Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit keine ausreichende Evidenz für die Gabe von einzelnen B-Vitaminen bzw. für Kombinationen besteht. Für die Analyse wurden 6.914 Medline Zitate bis Februar 2005 herangezogen, davon wurden 299 Publikationen bewertet. Nur 14 der Studien (peer-reviewed, randomisiert und kontrolliert) konnten letztendlich in die Analyse aufgenommen werden (Balk et al. 2007). Eine weitere Metaanalyse von longitudinalen und Fall-Kontroll-Studien (1966 bis November 2006) bezüglich eines Zusammenhangs von FLS, Vt-B_6 und Vt-B_{12} und kognitivem Verfall bei älterern Menschen brachte ebenso ernüchternde Ergebnisse. Aus mehr als 6.900 Medline-Zitaten im Zeitraum zwischen 1966 und November 2006 fanden sich 16 Studien mit ausreichender Qualität für eine Auswertung. Nur für FLS war in 6 von 10 Studien eine signifikante Assoziation zwischen Blutspiegeln und kognitiver Leistungsfähigkeit nachweisbar. Für Vt-B_6 und Vt-B_{12} fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang. Höhere Plasma-HC-Spiegel waren mit schlechterer Leistung in den Kognitionstests verbunden. Die Autoren folgerten, dass aufgrund mangelnder Studienqualität und Heterogenität der Kognititionstests insgesamt keine Klarheit hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen B-Vitaminen und Kognition besteht (Raman et al. 2007).

Homocystein (HC)

HC, ein zentrales Intermediärprodukt des C_1-Metabolismus, ist, falls im Überschuss vorhanden, im Organismus toxisch. Bei Hyper-HC-ämie kann es im Gehirn zu stillen Infarkten kommen (Matsui et al. 2001, Vermeer et al. 2002) und oxidierte HC-Abkömmlinge (Gortz et al. 2004) sind hochtoxisch für Neuronen (Hasegawa et al 2005). Durch Agonismus an N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA)-Rezeptoren und Hemmung von γ-Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren kommt es zu Calciumüberladung der Neuronen. Daneben wird die Neurogenese im Hippocampus gehemmt. Wesentlich zur neuronalen Toxizität von HC trägt auch die Störung der Blut-Hirn-Schranke durch Endothelschädigung bei (Liptone et al. 1997, Werder 2010). Darüber hinaus scheint HC einen potenzierenden Effekt auf die Abeta-Akkumulation (Flicker et al. 2004, Luchsinger & Mayeux 2004) sowie Abeta-induzierte Neurotoxizität aufzuweisen (Ho et al. 2001). In einer experimentellen Studie an Mäusen wiesen Tiere mit erhöhtem HC-Spiegel eine verminderte Lernfähigkeit, ein eingeschränktes Gedächtnis und morphologische Veränderungen in den Mikrogefäßen des Hippocampus auf (Troen et al. 2008).

HC gilt als unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzerkrankung und Schlaganfall (Selhub et al. 2000, Homocystein Lowering Trialists´ Collaboration 2005). Mit steigender HC-Konzentration geht

eine steigende kardiovaskuläre und nicht-kardiovaskuläre Mortalität bei Älteren einher (Vollset et al. 2001). Die HC-Konzentration im Blut steigt mit dem Alter und mit sinkender Nierenfunktion und wird u.a. durch die Aufnahme der Vitamine B_{12}, FLS und - wenn auch weniger bedeutsam - B_6 determiniert (Selhub et al. 2000, Homocystein Lowering Trialists´ Collaboration 2005; Refsum et al. 2006, Li et al. 2008).

Die derzeit vorliegenden Daten zum Einfluss von HC auf das Demenzrisiko sind widersprüchlich. Die überwiegende Mehrzahl der Studien bringt jedoch eine Hyper-HC-ämie mit einem erhöhten Risiko für AD und VD in Zusammenhang (siehe Clarke 2006, Herrmann 2007, Hooshmand et al. 2010, Luchsinger 2007, Refsum 2006, Smith 2008, Werder 2010). Im Rahmen der Rotterdam-Scan Studie (RSS), einer Querschnittstudie mit einer Teilnehmerzahl von mehr als 1.000 demenzfreien älteren Teilnehmern, zeigten Probanden mit erhöhtem Plasma-HC-Spiegel (>14 μmol/l) schwächere Leistungen in verschiedenen psychomotorischen Tests (Schnelligkeit, Gedächtnis, globale kognitive Funktion) (Prins et al. 2002). Eine Korrelation mit strukturellen Änderungen im Hirngewebe fand sich nicht. Erhöhte HC-Spiegel steigerten jedoch das Risiko eines stillen Hirninfarkts sowie Schäden innerhalb der subcortikalen weißen Substanz erheblich (Vermeer et al. 2002). Ebenso erwiesen sich im Rahmen der Framingham-Studie mit annähernd 1.100 nicht-dementen Probanden (mittlere Beobachtungszeit: 8 Jahre) erhöhte HC-Spiegel als ein unabhängiger Risikofaktor für eine AD. Mit jeder Zunahme des HC-Spiegels um 5 μmol/l stieg das AD-Risiko um 40% (Seshadri et al. 2002). Die Analyse der Daten von etwa 2.100 Patienten aus der Framingham-Offspring Studie ergab einen signifikanten inversen Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung in verschiedenen Domänen und HC-Konzentration im Plasma. Dieser Zusammenhang bestand nur für Patienten im Alter von mehr als 60 Jahren und war unabhängig von Geschlecht, kardiovaskulären Risikofaktoren und B-Vitamin-Spiegeln (Elias et al. 2005). Daten aus einer erst kürzlich veröffentlichten Longitudinalstudie an etwa 270 demenzfreien Patienten in Finnland (Beobachtungszeit: 7 Jahre) belegen eine Risikoerhöhung durch HC hinsichtlich der Entwicklung einer AD (OR [odds ratio] 1,10 per 1 μmol/l Spiegelanstieg) nach Anpassung an mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, $ApoE_4$, Ausbildung, Body-Mass-Index (BMI), Leistung im MMSE, Rauchgewohnheiten, Blutdruck und Holo-Transcobalamin (Holo-TC) (Hooshmand et al 2010).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen erhöhtem HC-Spiegel und Demenz-Risiko gilt dennoch bislang nicht als gesichert (Luchsinger et al. 2004, Aisen et al. 2008, Reitz et al. 2009, Ford et al. 2010). Trotz sinkender HC-Spiegel in einigen longitudinalen Kohortenstudien und prospektiven Interventionsstudien besserten sich die Leistungen in verschiedenen Kognitionstests nicht (McMahon et al. 2006, Aisen et al. 2008, Reitz et al. 2009, Ford et al. 2010). Bei ca. 400 Patienten mit milder bis moderater AD beispielsweise hatte die 18-monatige Einnahme hochdosierter B-

Vitamine im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie keine statistisch nachweisbare Auswirkung auf die Leistungen im ADAS-cog, obwohl es zu einer signifikanten Senkung des HC-Spiegels kam (Aisen et al. 2008). Darüber hinaus fand sich, gemäß einer Regressionsanalyse von AD-Patienten (n=190), kein unabhängiger Zusammenhang zwischen HC-Spiegel und Leistung im MMSE. Der HC-Spiegel korrelierte dagegen deutlich stärker mit dem Alter (Li et al. 2008). Auch im Rahmen der Rotterdam-Studie (ca. 700 Probanden; Alter: ≥ 55 Jahre) ließ sich nach einer mittleren Beobachtungszeit von 2,7 Jahren kein Zusammenhang zwischen dem Ausgangs-HC-Spiegel und einer kognitiven Verschlechterung im Verlauf nachweisen (Kalmijn et al. 1999), und in einer prospektiven Kohortenstudie an über 450 Probanden war kein Zusammenhang zwischen Hyper-HC-ämie und MCI nachweisbar (Reitz et al. 2009). In einer prospektiven Doppelblind-Studie über 2 Jahre fand sich trotz Senkung des HC-Spiegels durch Vt-B_{6}-, Vt-B_{12}- und FLS-Supplementation kein Einfluss auf die kognitiven Leistungen (McMahon et al. 2006). Eine kritische Würdigung der Daten dieser Studie kam allerdings zum Schluss, dass eine Beobachtungszeit von 2 Jahren möglicherweise zu kurz und die Patientenzahl zu niedrig war, um aussagekräftige Daten zu generieren (Clarke 2006).

Gemäß einer jüngeren Metaanalyse (Werder 2010) stützt jedoch die bisherige Datenlage insgesamt die Hypothese eines negativen Einflusses einer Hyper-HC-ämie auf kognitive Leistungen. In der Mehrzahl der beschriebenen Studien war sie mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert (Werder 2010).

Vitamin B_9 (Folsäure [FLS])

FLS (Pteroylpolyglutamat) entfaltet ihre Wirkung im C_1-Metabolismus in Form von THF und deren Derivaten. 5-Methyl-THF dient als Methylgruppendonor für die Methionin-Synthase zur Remethylierung von HC. Natürliche Folate unterscheiden sich in der Länge der Glutamylkette, im Hydrierungsgrad und der Derivatisierung des Pteridinrings. Synthetisches, als Nahrungsergängzungsmittel eingesetztes Folat enthält dagegen nur einen Glutaminsäurerest (Pteroylmonoglutamat) und liegt in der höchsten Oxidationsstufe vor (Finglas et al. 2003, Langman et al. 2003, Koletzko & Pietrzik 2004). Nahrungsergänzung mit FLS führt zu Senkung des HC-Spiegels (Homocysteine Lowering Trialists´ Collaboration 2005). Darüber hinaus erhöht FLS die Plasmaspiegel der ω-3-Fettsäuren DHA und EPA (Das 2008).

Im Intermediärstoffwechsel besteht eine wechselseitige Abhängigkeit zwischen FLS- und Vt-B_{12}-Stoffwechsel durch die Beteiligung an der HC-Methyl-Transferase-Reaktion. Da ein Vt-B_{12}-Mangel die Aktivität der Methionin-Synthase hemmt, kommt es zur Anhäufung von HC trotz ausreichender 5-Methyl-THF Spiegel (Finglas et al. 2003, Clarke 2008, McNulty & Scott 2008, Biesalski 2010).

Nach 3-jähriger Nahrungsergänzung mit FLS (800 μg/d) im Rahmen der Folic Acid and Carotid Intima-media Thickness (FACIT)-Studie (randomisiert, doppel-blind, placebo-kontrolliert; n=818) wurde eine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit (sekundärer Endpunkt) beobachtet. Sowohl das Gedächtnis, die sensomotorische Geschwindigkeit als auch die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit waren in der FLS-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant besser. In der FLS-Gruppe stieg die Serum-FLS-Konzentration im Beobachtungszeitraum mehr als fünffach, während die Plasma-HC-Konzentration von 13 μmol/l auf 10,1 μmol/l um 26% fiel. In der Placebogruppe blieben die jeweiligen Spiegel dagegen weitgehend konstant (Durga et al. 2007). Auch im Rahmen der RSS ließ sich unabhängig vom HC-Spiegel eine positive Korrelation zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit, insbesondere psychomotorischer Schnelligkeit bzw. Gedächtnis und dem FLS-Spiegel nachweisen (De Lau et al 2007).

In Übereinstimmung mit weiteren Untersuchungen (Lindeman et al. 2000, Quadri et al. 2004) fand sich in einer prospektiven Studie an annähernd 1.000 mindestens 65-jährigen Personen (mittlere Beobachtungszeit: >6 Jahre) unabhängig von Alter, Geschlecht, Ausbildung, ethnischer Gruppe, $ApoE_4$-Status, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Rauchen, Herzerkrankung, Schlaganfall, Vt-B_6- und Vt-B_{12}-Konzentration eine inverse Korrelation zwischen AD-Risiko und der Menge als Nahrungsergänzungsmittel (NEM) eingenommener FLS. Ein Zusammenhang zwischen Vt-B_6- bzw. Vt-B_{12}-haltigen NEM und dem AD-Risiko war dagegen nicht nachweisbar (Luchsinger et al. 2007c, Luchsinger et al. 2008).

Gemäß eines Cochrane-Reviews von 2008 ist die Datenlage bezüglich eines positiven Einflusses von FLS-Supplementation (mit oder ohne gleichzeitiger Vt-B_{12}-Gabe) hinsichtlich der Prophylaxe bzw. Behandlung von kognitiven Defiziten bei älteren Personen dennoch weiterhin nicht schlüssig. Unter 8 randomisierten, doppel-blinden, placebo-kontrollierten Studien fanden sich nur bei zwei Studien signifikante Unterschiede zur Placebo-Gruppe. Als gesichert gilt jedoch der senkende Einfluss von FLS-Supplementation auf den Plasma-HC-Spiegel (Malouf & Grimley Evans 2008).

Andererseits bestehen weiterhin Bedenken hinsichtlich eines FLS-Überschusses. Eine Reihe von Fallberichten, epidemiologischen und prospektiven Studien weisen darauf hin, dass exzessive Einnahme von FLS durch ältere Menschen insbesondere bei bestehendem Vt-B_{12}-Mangel zu verstärktem kognitiven Abbau führen kann (Clarke 2008, Selhub et al. 2009). In einer kürzlichen Querschnittsstudie des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) (1.459 ältere Personen) nach Einführung der verpflichtenden FLS-Zugabe in Getreideprodukte in den USA zeigte sich, dass niedrige Vt-B_{12}-Spiegel (<150 pmol/l) und gleichzeitig hohe FLS-Spiegel (>60 nmol/l) mit einem 5-fach erhöhten Risiko einer kognitiven Einschränkung einhergingen (Morris et al. 2007). Diese Daten bestätigen Ergebnisse einer früheren Untersuchung derselben Arbeitsgruppe. Gemäß

einer prospektiven Studie an etwa 3.700 über 65-jährigen Einwohnern einer Gegend um Chicago ging die erhöhte FLS-Zufuhr mit verstärktem kognitivem Abbau einher (Morris et al. 2005a).

Vitamin B_{12} (Cobalamin [Vt-B_{12}])

Cobalamin besteht aus einem komplexen Corrin-Ringsystem mit Cobalt als Zentralatom sowie anhängenden Cyano- Aquo- Hydroxy- Methyl und Adenosylresten. Adenosyl- und Methylcobalamin sind als die eigentlichen physiologischen Wirkformen anzusehen, die im menschlichen Organismus am C_1-Metabolismus (Methionin-Synthase-Reaktion) sowie am Citratcyclus (Konversion von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA durch Methylmalonyl-CoA-Mutase) beteiligt sind (Langman et al. 2003, Ströhle et al. 2004, Wolters et al. 2004). Cobalamine werden ausschließlich von Mikroorganismen gebildet und sind in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft enthalten. Die Resorption von Vt-B_{12} erfolgt gebunden an den Intrinsic-Factor im terminalen Ileum. Bei einer Reihe von gastrointestinalen Erkrankungen, die mit mangelnder Säure- bzw. Intrinisic-factor-Produktion einhergehen und häufig bei älteren Menschen vorkommen, ist sie beeinträchtigt. Im Blut liegt Cobalamin an Transcobalamin gebunden vor (Langman et al. 2003, Wolters et al. 2004, Clarke 2008). Gemäß einer Querschnittsstudie an mehr als 1.500 Personen über 65 Jahren in Großbritannien, weisen etwa 10% der 65−75-Jährigen und 20% der Über-75-Jährigen ein erhöhtes Vt-B_{12}- bzw. FLS-Mangelrisiko auf (Clarke et al. 2003). Andere Autoren sprechen von einem milden Vt-B_{12}-Mangel bei 45% der älteren Menschen (Wolters et al. 2004).

Vt-B_{12}-Mangel wurde u.a. mit neuropsychiatrischen Symptomen wie kognitiven Defiziten und beeinträchtigter Stimmungslage assoziiert (Ströhle et al. 2004, Wolters et al. 2004). Eine morphologische Studie an 107 gesunden älteren Probanden belegte einen Zusammenhang zwischen Verlust an Hirnmasse und niedrigen Vt-B_{12}-Spiegeln (Vogiatzoglou et al. 2008). Gemäß Daten aus der Framingham-Kohorte lag die Prävalenz eines Vt-B_{12}-Mangels bei älteren Amerikanern bei 12% (Lindenbaum et al. 1994). Die Datenlage ist jedoch strittig. Gemäß eines Cochrane-Review (Malouf & Areosa Sastre 2003) bestand zum damaligen Zeitpunkt keine gesicherte Datenbasis für eine Vt-B_{12}-Supplementation zur Verbesserung der kognitiven Leistungen bei Älteren. Diese Einschätzung hat sich bis heute nicht grundlegend geändert (Clarke & Bennett 2008, Ford et al. 2010, Werder 2010).

Vitamin B_6 (Pyridoxin [Vt-B_6])

Vt-B_6 umfasst die Wirkstoffe Pyridoxol (alkoholische Form), Pyridoxal (Aldehyd) und Pyridoxamin (Amin). Die aktivierte Form, Pyridoxalphosphat (PLP), ist Cofaktor im Aminosäurestoffwechsel (Decarboxlierung, Transaminierung und Racemisierung), beispielweise bei der Konversion von Tryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin), von Methionin zu Cystein sowie im C_1-

Metabolismus bei der Remethylierung von HC. Vt-B_6 ist an der Biosynthese der Neurotransmitter GABA, Dopamin und Noradrenalin (NA) beteiligt. Auch die Synthese von Myelin, Phospholipiden und Sphingolipiden sowie die Taurinbildung hängen von einer ausreichenden Vt-B_6-Versorgung ab. Darüberhinaus modifiziert Vt-B_6 die Wirkung von Steroidhormonen und ist essentiell für die Bildung von Prostaglandinen (PG) in Erythrocyten (Langman et al. 2003, Clarke 2008, Biesalski 2010).

Aufgrund der zentralen Rolle von PLP im Aminosäurestoffwechsel kommt es bei Vt-B_6-Mangel zu Störungen der Proteinsynthese und damit verbundenen Wachstumsstörungen und Schwächung der humoralen und zellulären Immunität. Daneben beobachtet man erhöhte HC-Spiegel sowie eine hypochrome, eisenrefraktäre Anämie infolge der Beteiligung von PLP an der Hämsynthese. Neurologisch lässt sich eine periphere Neuropathie mit Demyelinisierung der Nerven beobachten. Aufgrund einer unspezifischen axonalen Degeneration großer und kleiner myelinisierter Fasern entwickelt sich bei chronischer Überdosierung (>200 – 500 mg/d) eine reversible Neuropathie mit ataktischen Gangstörungen, Reflexausfällen und Störungen des Tast-, Vibrations- und Temperaturempfindens. Ebenso werden Somnolenz und erniedrigte Serum-FLS-Spiegel beobachtet (Langman et al. 2003, Malouf & Grimley Evans 2003, Biesalski 2010). Vt-B_6-Einnahme senkt bei optimalem FLS-, Riboflavin- und Vt-B_{12}-Status den Plasma-HC-Spiegel (McKinley et al. 2001).

Der Beitrag einer ausreichenden Vt-B_6-Versorgung zur kognitiven Leistungsfähigkeit ist weiterhin umstritten. Positive Assoziationen wurden ebenso berichtet wie fehlende Assoziationen (Miller et al. 2002, Elias et al. 2005). Gemäß eines Cochrane Reviews (Malouf & Grimley Evans 2003) bringt die Einnahme von Vt-B_6 über einen Zeitraum von 12 Wochen keine Besserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bzw. der Stimmungslage bei Personen aller Altersgruppen mit und ohne Vt-B_6-Mangel. Zur selben Einschätzung kamen die Autoren einer kürzlich veröffentlichten Studie an hypertensiven älteren Männern (Ford et al. 2010).

Vitamin B_1 (Thiamin [Vt-B_1])

Vt-B_1 ist zwar nicht am C_1-Metabolismus beteiligt, unabhängig davon jedoch für die optimale Gehirnfunktion unerlässlich. Seine biologisch aktive Form, Thiaminpyrophosphat (TPP) wirkt als Coenzym bei dehydrierenden Decarboxylierungen (z.B. Pyruvat-Dehydrogenase) sowie bei Transketolase-Reaktionen des Pentose-Phosphat-Cyclus und wirkt bei der Bereitstellung der für die Hirnaktivität notwendigen Energie an entscheidender Stelle mit (Bender 1999, Langman et al. 2003, Biesalski 2010). Bei Vt-B_1-Mangel kommt es zu Lactatanhäufung, reduzierter Sauerstoffaufnahme sowie Abschwächung der cholinergen Aktivität (Singleton & Martin 2001).

Verminderte Thiamin-Konzentrationen im Plasma wurden bei AD-Patienten nachgewiesen. Bei Ratten führt Vt-B_1-Mangel zu selektivem Untergang von Neuronen in Thalamusstrukturen, wobei

eine Erhöhung der Nitroxid-Synthase hier als ursächlich gesehen wird. Thiamin-Mangel ist häufig bei Alkoholikern. Ein typisches neurologisch-psychiatrisches Mangelsyndrom bei dieser Patientengruppe ist die Wernicke-Encephalopathie mit Korsakow-Syndrom (Martin et al. 2003, Bourre 2006).

1.2.2. Antioxidative Vitamine und Provitamine

Experimentelle, klinische, neuropathologische und epidemiologische Untersuchungen haben oxidativen Stress mit Akkumulation von freien Sauerstoff-Radikalen und der daraus resultierenden oxidativen Gewebeschädigung als relevant für die Pathogenese einer Demenz identifiziert (Markesbery 1999, Christen 2000, Butterfield 2006). Antioxidantien wie die Vitamine E, C und A können das Absterben von Neuronen durch oxidativen Stress behindern, indem sie die Bildung von reaktiven Sauerstoff-Abkömmlingen (ROS), die Lipidperoxidation, Apoptose, Proteinoxidation, Zellmembran/DNA-Schädigung sowie eine Abeta-bedingte Schädigung hemmen. Biochemische Marker für oxidativen Stress sind bei AD und MCI erhöht (Butterfield 2006). Post-mortem ließ sich bei Patienten mit AD im Vergleich zu Kontrollpersonen im frontalen Cortex eine erhöhte Konzentration an Thiobarbitursäure-reaktiven Substanzen (TBARS, Nachweis für Lipidperoxidationsprodukte) bei gleichzeitig erniedrigten Spiegeln an zellulären Antioxidantien (z.B. Glutathion [GSH]-Peroxidase) nachweisen. Auch bei Patienten mit MCI fanden sich, wenn auch in geringerem Ausmaß, gleichartige Veränderungen (Ansari & Scheff 2010). In einigen prospektiven Kohortenstudien erwiesen sich Antioxidantien als schützend vor Demenz bzw. Demenzfortschreiten (Engelhart et al. 2002, Morris et al. 2002a, Luchsinger et al. 2003, Zandi et al. 2004). Bislang ist jedoch nicht eindeutig geklärt, ob oxidativer Stress Ursache einer Neuronenschädigung ist oder es sich um ein reines Epiphänomen handelt (Grundman & Delaney 2002, Ravaglia et al.2008).

Der antioxidative Status von gesunden älteren Personen wird hauptsächlich durch ihr Ernährungsverhalten determiniert. Bei gemüse- und früchtereicher Ernährung (mindestens 4 Portionen täglich) fand sich in einer Fall-Kontrollstudie ein signifikant höherer Plasmaspiegel von Vt-E, Lycopin und ß-Carotin (Anlasik et al. 2005). Verschiedene Lifestyle-Faktoren beeinflussen ebenso entscheidend den Antioxidantienspiegel: Rauchen senkt den Spiegel der Vitamine C, E sowie ß-Carotin (Bolton-Smith et al. 1991, Brady et al. 1996, Galan et al. 2005) und mit Ausnahme von Lycopin besteht eine inverse Korrelation zwischen Alkohol-Konsum und Antioxidans-Spiegel (Galan et al. 2005). Blutlipide (Jordan et al. 1995, Carr & Frei 1999), BMI, Geschlecht und Alter beeinflussen darüber hinaus den Spiegel der lipophilen Vitamine und Provitamine (Brady et al. 1996, Galan et al. 2005).

Longitudinale Daten einer prospektiven Kohortenstudie (Canadian Study of Health and Aging [CSHA], n=894, 78,1±6,8 Jahre) belegen einen Zusammenhang zwischen Einnahme von

antioxidanshaltigen NEM (Vt-C und Vt-E und/oder Multivitamin) und Risiko einer AD bzw. VD. Innerhalb des Beobachtunszeitraums von 5 Jahren war das AD- bzw. VD-Risiko bei Vitaminkonsumenten im Vergleich zu Nicht-Vitaminkonsumenten statistisch signifikant erniedrigt (Maxwell et al. 2005). Dagegen ließ sich im Rahmen einer Untersuchung an 980 älteren, demenzfreien Personen im Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP) innerhalb einer Beobachtungszeit von 4 Jahren kein Zusammenhang zwischen AD-Inzidenz und Konsum verschiedener antioxidativ wirksamer Vitamine und Provitamine (C, E oder ß-Carotin) aufzeigen. Insgesamt traten im Beobachtungszeitraum (4.023 Personenjahre) 242 Fälle von AD auf (Luchsinger et al. 2003).

Kürzlich veröffentlicht wurde eine prospektive Studie an mehr als 1.800 japanisch-stämmigen Amerikanern, deren AD-Risiko in Abhängigkeit vom häufigen Fruchtsaftkonsum über einen Zeitraum von 7−9 Jahren untersucht worden war. Während häufiger Genuss von Grüntee sowie Vt-E-, Vt-C- oder ß-Carotin-haltige NEM sich als unwirksam erwiesen, senkte häufiger Fruchtsaftkonsum das AD-Risiko (Dai et al. 2006).

Vitamin A (Retinol [Vt-A])

Vt-A (Retinol, Retinylester) ist ein lipophiles Antioxidans. Retinol selbst und seine natürlichen sowie synthetischen Derivate werden gemäß IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) als Retinoide bezeichnet. Vt-A wird entweder direkt oder als Provitamin (α-, ß-Carotin und etwa 50 weitere Carotinoide) mit der Nahrung zugeführt (Biesalski 2010) und ist essentiell für den Sehvorgang. Mangel führt zu Nachtblindheit. Zusammen mit anderen antioxidativen Mikronährstoffen wirkt Vt-A dem Angriff von ROS entgegen und trägt zur Stabilisierung von biologischen Membranen bei (Bourre 2006, Lee et al. 2009). Vt-A und besonders seine aktive Form, die all-trans-Retinsäure, bindet an nukleäre Retinsäurerezeptoren und Retinoid-X-Rezeptoren, die wiederum als Dimer an spezifische DNA-Sequenzen (Retinoid-responsive-elements) binden und auf diese Weise die Expression von Retinoid-regulierten Genen modulieren (Ross 2003). Beispiele für Retinoid-regulierte Gene sind u.a. die Mangan-Superoxid-Dismutase (SOD) II und die Phospholipase A_2 (Lee et al. 2009). Im adulten Gehirn finden sich eine Vielzahl von Retinoid-regulierten Genen (Lane und Bailey 2005). Retinoide erhöhen die synaptische Plastizität vor allem im Hippocampus (Bourre 2006). In Tierversuchen zeigte sich eine Lernschwäche bei Vt-A-Mangeltieren (Etchamendy et al. 2001). Darüber hinaus konnte *in vitro* gezeigt werden, dass Vt-A durch seine antioxidativen Eigenschaften unabhängig von Änderungen der Genexpression direkt der Bildung und Aufrechterhaltung von Amyloid-Fibrillen entgegenwirkt (Ono et al. 2004).

Carotinoide

Als Carotinoide werden eine Gruppe von ca. 700 lipophilen Tetraterpenderivaten, die dem Sekundärstoffwechsel von Pflanzen und Mikroorganismen entstammen, bezeichnet. Carotinoide werden in zwei Gruppen eingeteilt, Hydrocarbon-Carotinoide (α- und ß-Carotin) und sauerstoffhaltige Carotinoide (Oxocarotinoide und Xanthophylle wie Lycopin). Carotinoide enthalten ein System von konjugierten Doppelbindungen, das mit ROS interagiert. Aufgrund ihrer Fähigkeit leicht Elektronen abzugeben, werden Carotinoide rasch oxidiert und verhindern im Gewebe die Oxidation anderer Substanzen. Dadurch hemmen sie ROS-bedingte oxidative Schädigungen. Carotinoide weisen teilweise Provitamin-A-Aktivität auf (z.B. ß-Carotin, α-Carotin) (Aust et al. 2001, Kisbert & Polyakow 2009, Biesalski 2010).

Sowohl α- als auch ß-Carotin, die wichtigsten Carotinoide in Karotten, besitzen, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß, Provitamin-A-Aktivität sowie spezifische antioxidative Wirkungen (Sies & Stahl 1995, Tanumihardjo & Howe 2005). Es besteht eine inverse Korrelation zwischen Plasmaspiegel der beiden Carotinoide und dem Atherosklerose-Risiko (D'Odorico et al. 2000). Der unbegrenzte Konsum von ß-Carotin ist allerdings vor allem für Raucher problematisch, da hohe ß-Carotin-Spiegel mit einem erhöhten Lungenkrebsrisiko assoziiert sind (Heinonen et al. 1994).

Lycopin ist ein ungesättigtes azyklisches Carotinoid mit 11 konjugierten und zwei nicht-konjugierten Doppelbindungen ohne Provitamin-A-Aktivität. Die rote Färbung von Tomaten, roten Trauben und Wassermelonen ist durch Lycopin bedingt. Aufgrund der hohen Anzahl an konjugierten Doppelbindungen ist Lycopin ein Fänger für Singulett-Sauerstoff und Peroxyl-Radikale. Seine Radikalfänger-Aktivität ist im Vergleich zu ß-Carotin um den Faktor 2 und im Vergleich zu α-Tocopherol (TCP) um den Faktor 10 höher (Kong et al. 2010). Lycopin schützt daher das Gewebe effektiv vor oxidativen Schädigungen. In Ratten führte hochdosierte Lycopingabe (2,5–10 mg/kg Körpergewicht [bw]) zu verbesserten Kognitionsleistungen (Kumar & Kumar 2009). In-vitro-Studien belegen einen synergistischen antioxidativen Effekt von Lycopin + Vt-C oder Vt-E oder ß-Carotin (Liu et al. 2008).

Aus einer Analyse des Carotinoidstatus im Zusammenhang mit psychomotorischen Testleistungen ging hervor, dass bei Patienten des EVA-Kollektivs (Etude du Vieillissement Artériel, n=589, 73,5±3 Jahre) niedrige Lycopin- und Zeaxanthin-Plasmaspiegel mit unterdurchschnittlichen Testleistungen in verschiedenen Kognitionstests (u.a. MMSE, VF, TMT Teil-B) einhergingen. Gemäß logistischer Regression zeigten Personen im unteren Leistungs-Quartil (Q) mit höherer Wahrscheinlichkeit Lycopin- und Zeaxanthinspiegel als im oberen oder mittleren Q (Akbaraly et al. 2007).

Vitamin E (Vt-E)

Vt-E ist die gängige Sammelbezeichnung für eine Reihe von chemisch ähnlichen lipid-löslichen Verbindungen (je 4 TCP- und Tocotrienolderivate, α, β, γ und δ), die den Angriff von freien Radikalen auf die Lipidstrukturen der Zelle unterbinden. Der Chromanring der TCP bildet ein Redox-System und interagiert mit Lipidradikalen. Es wird ein relativ stabiles Tocopheroxyl-Radikal gebildet, das mit Hilfe anderer Antioxidantien, wie Vt-C oder GSH regeneriert wird (Sies & Stahl 1995, Morissey & Sheehy 1999, Aust et al. 2001, Jiang et al. 2001, Biesalski 2010).

Die im Organismus bedeutendste Verbindung mit Vt-E-Aktivität ist α-TCP. A-TCP wirkt als kettenbrechendes Antioxidans, hemmt die Lipidperoxidation und verhindert somit die oxidative Schädigung von Membranstrukturen und Lipoproteinen und wird bei Vt-E-Mangelerscheinungen erfolgreich verabreicht (Brigelius-Flohe u. Traber 1999, Morrissey & Sheehy 1999, Aust et al. 2001, Isaac et al. 2008, Biesalski 2010). Mengenmäßig im menschlichen Organismus geringer vertreten, wirkt das potente Nukleophil γ-TCP (vorherrschend in Pflanzensamen wie Soja, Mais, Sesam, Walnüsse) zusätzlich als Falle für elektrophile Mutagene (z.B. reaktive Stickstoff-Metaboliten [NOS]) im lipophilen Kompartiment, ähnlich wie GSH im wässrigen Kompartiment, und stimuliert die Expression der Stickstoffmonoxid (NO)-Synthase (Li et al. 1999, Jiang et al. 2001, Devaray & Traber 2003). Es schützt Lipide, DNA und Proteine vor Schädigung durch NOS (Brigelius-Flohe u. Traber 1999). Darüber hinaus scheint γ-TCP eine Cyclooxygenase (COX)-blockierende Wirkung aufzuweisen. In Lipopolysaccharid (LPS)-stimulierten Makrophagen lag die 50%ige Hemmkonzentration (IC_{50}) für die PGE_2-Synthese bei 7,5 μmol/l (Jiang et al. 2000).

Vt-E-Mangelsymptome umfassen u.a. spinozerebelläre Ataxie, Dysarthrie, Myopathien und makrocytäre Anämie. Durch die Radikal-Schädigung von peripheren Nerven sind zunächst die sensiblen Neurone betroffen (Brigelius-Flohe u. Traber 1999). Eine Studie an älteren Frauen (n=526, Women´s Health Initiative) belegt, dass niedrige α-TCP-Spiegel mit einem erhöhten Risiko einer kognitiven Einschränkung (Gedächtnis und mixed domain) verbunden sind (Dunn et al. 2007). Ebenso scheint ein niedriger α-TCP-Spiegel (<24,9 μmol/l) mit einem beschleunigten späteren körperlichen Verfall einherzugehen (Bartali et al. 2008).

Daten von mehr als 5.000 Teilnehmern (Alter: 67,7±7,8 Jahre) der prospektiven Kohortenstudie in Rotterdam belegen, dass der Konsum großer Mengen an Vt-C und Vt-E mit der Nahrung das Risiko innerhalb eines Beobachtungszeitraums von 6 Jahren an einer AD zu erkranken, senkte (relatives Risiko: jeweils 0,82). Dieser Effekt ließ sich unter Berücksichtigung einer Reihe von unabhängigen Einflussfaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten, $ApoE_4$) zeigen. Für andere Antioxidantien (β-Carotin und Flavonoide) war dagegen keine Risikoreduktion nachweisbar.

Personen, die zu Beginn der Beobachtungszeit viel Flavonoide zu sich nahmen, wiesen jedoch eine höhere MMSE-Basisleistung auf (1 Punkt/0,24 mg Flavonoidaufnahme täglich). Die Einnahme von Antioxidans-NEM hatte keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse (Engelhart et al. 2002). Eine weitere Auswertung nach einer mittleren Beobachtungszeit von insgesamt 9 Jahren bestätigte den früheren Befund für Vt-E, nicht jedoch für Vt-C. Demnach war das Risiko, eine Demenz zu entwickeln, bei Personen mit hohem Vt-E-Konsum (oberes Q) im Vergleich zu Personen mit niedrigem Vt-E-Konsum (unteres Q) signifikant geringer (OR 0,75: p=0,02) (Devore et al. 2010). Dieses Ergebnis steht im Kontext mit mehreren weiteren prospektiven Kohorten-Studien, die positive Effekte von Vt-E bezüglich der kognitiven Leistung älterer Menschen stützen (Sano et al. 1997, Morris et al. 2002a, Morris et al. 2002b, Zandi et al. 2004, Dunn et al. 2007).

Andere Autoren widersprechen dagegen einem protektiven Effekt von Vt-E hinsichtlich der Entwicklung einer Demenz: In einer prospektiven doppelblinden Studie an 769 Patienten mit MCI ließ sich durch Einnahme von α-TCP (2000 IU/Tag) die Progession zu einer manifesten AD im Vergleich zu Placebo innerhalb eines Zeitraumes von 4 Jahren nicht verlangsamen (Petersen et al. 2005). Ebenso ließ sich im Rahmen der Women´s Health Study (WHS), einer randomisierten, doppel-blinden, placebokontrollierten Studie bei über 6.300 Teilnehmerinnen über 65 Jahren nach einer Einnahmedauer von 5,6 Jahren kein Effekt eines Vt-E-Nahrungszusatzes (α-TCP 600 IU/ jeden 2. Tag) auf die Leistungen im MMSE sowie in einem Gedächtnistest (East Boston Memory Test) nachweisen (Kang et al. 2006).

Im Rahmen der Nurses Health Study (NHS; ca. 15 000 Frauen im Alter von 70–79 Jahren) fand sich in einem zweimal pro Jahr durchgeführten telefonischen Interview (adaptierter MMSE) zwar, daß der regelmäßige Konsum von hochdosierten Vt-E/-C-Kombipräparaten die kognitive Leistungsfähigkeit in einem Beobachtungszeitraum von 10 Jahren im Vergleich zu Teilnehmerinnen, die keine NEM einnahmen, verbesserte. Ein derartiger Effekt war für Vt-C allein nicht nachweisbar und für Vt-E allein nur schwach ausgeprägt (Grodstein et al. 2003). Gemäß einer späteren Auswertung von lediglich 850 Teilnehmerinnen der NHS, für die Blutspiegel der lipophilen Antioxidantien (Vt-A, α-TCP oder Carotinoide) vorlagen, waren die kognitiven Leistungen im telefonischen Interview jedoch nicht von der Höhe der Blutspiegel abhängig (Kang & Grodstein 2008).

Gemäß eines relativ aktuellen Cochrane Reviews (Isaac et al. 2008) findet sich kein Hinweis auf eine präventive Wirkung von α-TCP auf AD und MCI. Diesen Schluss zogen die Autoren nach Bewertung einer Vielzahl von Veröffentlichungen, von denen allerdings nur 2 Studien die Einschlusskriterien für die Auswertung erfüllten. Darüber hinaus war gemäß einer Metaanalyse von 19 randomisierten, kontrollierten Studien an annähernd 136.000 Patienten, die regelmäßige α-TCP-Substitution (≥400 IE/d) mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert (Miller et al. 2005).

Vitamin C (Vt-C)

Vt-C besteht aus einem reversiblen Redoxsystem aus L-Ascorbinsäure und Dehydro-L-Ascorbinsäure. Es ist am Elektronentransfer von Hydroxylierungsreaktionen beteiligt (z.B. bei der Carnitin- und Kollagenbiosynthese [Hydroxylierung von Prolin und Lysin]). Vt-C ist im Hirngewebe essentiell für die Hydroxylierung von Dopamin zu Noradrenalin. Katecholaminproduzierende Gewebe (Nebennierenmark) sind reich an Vt-C. Die Aktivierung einiger neuroendokriner Hormone (z.B. Gastrin, Bombesin, Corticotropin-releasing Hormon [CRH], Thyreotropin-releasing Hormon [TRH] erfolgt durch Vt-C-abhängige Amidierung (Benzie 1999, Carr & Frei 1999, Biesalski 2010).

In hohen Dosierungen weist Vt-C bei Ratten einen Anti-Stresseffekt auf. Ebenso wurde bei jungen Erwachsenen eine positive Korrelation von Vt-C-Spiegel und Intelligenz-Quotient (IQ) berichtet (Bourre 2006). Im Plasma und CSF von AD-Patienten wurden im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollpersonen erniedrigte Vt-C-Spiegel ermittelt (Schippling et al.2000). Vierjährige Vt-C-Substitution führte bei Rentnern im Rahmen einer australischen Kohortenstudie (n=117) zu einer Senkung der Prävalenz schwerer kognitiver Einschränkungen gemäß MMSE (Paleologos et al. 1998). Hinsichtlich einer demenzprotektiven Wirkung von Vt-C besteht jedoch aufgrund widersprüchlicher Studiendaten keine Einigkeit (Engelhart et al. 2002, Grodstein et al. 2003, Devore et al. 2010).

1.2.3. Übergangsmetalle Kupfer, Eisen, Zink

Die Übergangs-Metalle Cu, Fe und Zn sind aufgrund ihrer Redox-Eigenschaften Bestandteil der katalytischen Zentren einer Vielzahl von Enzymen im menschlichen Stoffwechsel. Bei Mangel werden unspezifische und spezifische Symptome beobachtet. Seit langem ist bekannt, dass Zn- und Fe-Mangel neuropsychologische Funktionsstörungen hervorrufen können (Pollitt 1993). Prinzipiell kann jedoch jedes Protein oder Peptid, das mit Redoxmetallen interagiert, selbst oxidativ schädigend wirken. Die Anhäufung von Redoxmetallen in bestimmten Geweben (z.B. um Amyloid-Plaques) wirkt daher cytotoxisch durch erhöhten oxidativen Stress. Im Gehirn von AD-Patienten erreicht ihre Konzentration das 3- bis 5-fache im Vergleich zu gleichaltrigen Kontrollen. Abeta weist Metall-Bindungsstellen für Zn(II), Cu(II) und Fe(III) auf (Huang et al. 1999, Opazo et al. 2002, Dong et al. 2003). Die Redoxmetalle induzieren die Präzipitation von Abeta und die Inkubation mit Metallchelatoren erhöht die Auflösungsrate von Abeta-Ablagerungen in Gehirngewebe von AD-Patienten post mortem (Shcherbatykh & Carpenter 2007, Hider et al. 2008).

Kupfer

Als essentieller Teil von einigen Enzymen, wie z.B. Cu/Zn-SOD, Cytochrom-Oxidase und Lysyl-Oxidase, nimmt Cu (Oxidationsstufen I und II) an Redox-Umsetzungen im Gewebe teil. Cu liegt im menschlichen Serum zu 95% an Caeruloplasmin gebunden vor. Überschüssiges freies Cu bindet an Histidin, Albumin sowie an Cystein-Reste von anderen Proteinen, wobei diese teilweise inaktiviert werden. Gebunden an niedermolekulare Peptide und Proteine kann Cu leicht die Blut-Hirnschranke überwinden. Cu findet sich im gesamten Hirngewebe, insbesondere jedoch in den Basalganglien, im cerebralen Cortex und im Hippocampus. In kultivierten Hippocampuszellen wirkt Cu als potenter NMDA-Rezeptor Antagonist (siehe Madsen & Gitlin 2007). Bei AD- und VD-Patienten findet sich eine erhöhte Konzentration von niedermolekular gebundenem Cu im Serum (Agarwal et al. 2008, Squitti et al. 2008). Abeta besitzt eine hochaffine Cu-Bindungsstelle an seiner extrazellulären Domäne, wo Cu(II) zu Cu(II) reduziert wird und Wasserstoffperoxid (H_2O_2) freigesetzt wird. Diese Interaktion kann die Fibrillenbildung fördern und zu Schädigung durch oxidativen Stress führen. In Abwesenheit von Cu ist Abeta nicht toxisch (Opazo et al. 2002).

Neben Wachstumsverzögerung und Nervendegeneration während der Entwicklung führt ein Mangel an Cu bei Erwachsenen zu Myelopathie mit Spastik der unteren Extremitäten sowie sensorischer Ataxie. Eine Anhäufung von Cu im Gehirn (z.B. bei Morbus Wilson) führt dagegen unter anderem zu Dystonie, Dysarthie, Depression (DP), kognitiven Einschränkungen und Persönlichkeits-veränderungen (Madsen & Gitlin 2007).

Eisen

Fe liegt im menschlichen Organismus in erster Linie gebunden an Hämoglobin (Hb) und Myoglobin (70%) und ist Bestandteil von verschiedenen Oxidoreduktasen ([10%], z.B. Cytochrome, Catalase, Peroxidase). Fe findet sich im gesamten Hirngewebe, insbesondere in Astrocyten. Es ist essentiell für viele Abläufe im Gehirn, wie z.B. der DNA-Synthese, Gen-Expression, Myelinisierung, Neurotransmission und dem mitochondrialen Elektronentransport. Die Konzentration von Fe in den Basalganglien entspricht der Fe-Konzentration in der Leber (Madsen & Gitlin 2007).

Wichtigstes Symptom eines manifesten Fe-Mangels ist eine mikrocytäre Anämie. Ebenso ist die Lernfähigkeit beeinträchtigt (Sandstead 2000). Andererseits kann überschüssiges Fe oxidativen Stress auslösen und zur Bildung von cytotoxischen ROS und Lipidperoxiden führen (Thompson et al. 2001). Eine ursächliche Rolle überhöhter Fe-Konzentrationen für das Absterben von Neuronen bei neurodegenerativen Erkrankungen wie AD und Parkinson´scher Erkrankung (PD) wird diskutiert (Ke & Qian 2003).

Nach Aufnahme von Fe(III) durch die Blut-Hirn-Schranke über den endothelialen Transferrin-Rezeptor (TfR)-1 wird Fe im CSF an von Oligodendrocyten gebildetes Transferrin (Tf) gebunden, zu den Neuronen transportiert und dort über TfR_1 internalisiert. Als Speicherprotein in Cytosol dient Ferritin (Ft). Freies cytosolisches Fe(II) reagiert mit H_2O_2 und es entstehen toxische Hydroxyl-Radikale (Madsen & Gitlin 2007, Benarroch 2009).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie an klinisch nicht-dementen Männern (602) und Frauen (749) im durchschnittlichen Alter von 75 Jahren ließ sich zeigen, dass die Leistungen in Kognitionstests bei Personen mit mittleren Fe-Spiegeln im Vergleich zu Personen mit niedrigen bzw. überhöhten Fe-Spiegeln signifikant besser waren (Lam et al. 2008). Zweijährige Verabreichung des Fe-Chelators Desferrioxamin führte bei AD-Patienten zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression (Crapper McLachlan et al. 1991).

Im Rahmen der Pathogenese von AD sowie der PD wird eine entscheidende Rolle für einen entgleisten Fe- und Cu-Stoffwechsel diskutiert (Brewer et al. 2007). Ebenso wurde in einer kürzlichen Übersichtsarbeit nach Analyse mehrerer vorangegangener Studien die Hypothese vertreten, dass eine Diät reich an Fe und Cu in Kombination mit gesättigten Fettsäuren vermieden werden sollte, um einem kognitven Verfall vorzubeugen (Loef & Walach 2011).

Zink

Mit einem Gesamtkörperbestand von etwa 2 g zählt Zn zu den quantitativ bedeutsamsten Spurenelementen. Zn ist Cofaktor und integraler Bestandteil von mehr als 300 Enzymen, insbesondere aus der Gruppe der Oxidoreduktasen und Hydrolasen. Daneben kann Zn als Struktur-gebendes Element von Enzymen fungieren und zur Stabilisierung von Holoenzym-Komplexen beitragen und ist Bestandteil DNA-bindender Proteine. Neben weiteren Funktionen verfügt Zn über antioxidativ wirksame Effekte, da es an verschiedene Moleküle binden („site-specific antioxidant“) und diese so vor Oxidation schützen kann (Hahn 2005). Im Gehirn ist Zn das häufigste Spurenelement. Die Zink-Konzentration im Hirngewebe beträgt etwa das zehnfache der Serumkonzentration. Bevorzugt im zerebralen Cortex und limbischen System finden sich Zn-reiche Neuronen (zinc enriched neurons), die bei Exzitation neben Zn gleichzeitig Glutamat freisetzen. Zn dient in diesem Zusammenhang als Modulator der postsynaptischen Glutamat-Effekte. Daneben findet sich eine spezifische Zn-Bindungsstelle an den extrazellulären APP-Abschnitten und wichtige Abeta-Proteasen sind Zn-abhängige Enzyme (Watt et al. 2011).

Kognitive Defizite bei Zn-Mangel wurden vor allem bei Kindern, aber auch Erwachsenen bereits früh beobachtet. Bei Zn-Mangel fanden sich u.a. Leseschwäche bei Kindern, erhöhte Anfallshäufigkeit bei epileptischen Patienten sowie Defizite in standardisierten psychomotorischen Tests zu

Gedächtnis und Aufmerksamkeit (Sandstead et al. 2000). Bei 12 älteren Testpersonen korrelierte die Häufigkeit von postmortem nachgewiesenen Amyloid-Plaques im Hirngewebe invers mit dem Zn-Serumspiegel etwa 1 Jahr vor dem Tod (Tully et al. 1995). Gemäß experimenteller Untersuchungen an Ratten hat Zn-Mangel wenig Effekt auf die Zn-Konzentration im Hirngewebe, steigert jedoch die Cu-Konzentration (Wallwork et al. 1983). Bei Zn-Mangel ist die Aufnahme von PUFAs eingeschränkt, was eine indirekt negative Auswirkung auf die Hirnaktivität haben könnte (Bourre 2006). Andererseits wurde eine Zn-Anreicherung in Hirngewebe mit erhöhter Abeta-Konzentration sowie in Amyloid-Plaques beobachtet (Religa et al. 2006). Zn stabilisiert Amyloid-Fibrillen und fördert ihre Bildung. Das Redoxmetall steigert darüber hinaus unter reduzierenden Bedingungen die Aggregation von Tau (Watt et al.2011). Bei MCI wurde eine erniedrigte, bei ausgeprägter AD dagegen eine erhöhte Konzentration eines die Zn-Aufnahme über die Blut-Hirnschranke regulierenden Zn-Transporterproteins (Zn-T1) nachgewiesen (Dong et al. 2008).

1.3. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein umfassendes Profil von verschiedenen Mikronährstoffen – B-Vitaminen einerseits und Antioxidantien andererseits – in Bezug auf die kognitive Leistungsfähigkeit eines definierten Patientenkollektivs der Gedächtnisambulanz zu erstellen. Insbesondere wichtig in diesem Zusammenhang war die Frage, ob sich bei einmaliger Statuserhebung Unterschiede hinsichtlich der Leistung in verschiedenen kognitiven Domänen in Assoziation mit dem Mikronährstoffstatus aufzeigen lassen.

Zu diesem Zweck wurden bereits zu einem früheren Zeitpunkt einmalig erhobene Patientendaten analysiert. Zur Auswertung kamen Daten von 99 Patienten der Gedächtnisambulanz Ulm aus der prospektiven Untersuchung *„Entwicklung eines computergestützten Assessment-Tools zur Erfassung des Ernährungszustandes von Senioren“* (*geroMAT*) (Ott-Renzer 2010). Zusätzlich zu den im Rahmen der genannten Studie erhobenen Daten wurden die Daten aus der CSF-Untersuchung sowie die Befunde aus der neuropsychologischen Testung der genannten Patienten zur Analyse herangezogen. Im ersten Schritt erfolgte die Beschreibung des Patientenkollektivs hinsichtlich allgemeiner Parameter (Demographie, laborchemischer Status, Demenzmarker), Mikronährstoffstatus sowie kognitivem Status. Im zweiten Schritt wurden auffällige Assoziationen zwischen Mikronährstoffstatus sowie domänenspezifischen kognitiven Leistungen dargelegt und abschließend erfolgte nach Clusterung der Patienten in unterschiedliche kognitive Leistungsgruppen eine Betrachtung des Mikronährstoffstatus hinsichtlich der kognitiven Gesamtleistung.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten und Design der Auswertung

Insgesamt 99 männliche und weibliche Patienten der Gedächtnisambulanz, die im Rahmen des „*geroMAT*“-Projektes (Juni 2007 bis März 2008) einmalig untersucht worden waren (Ott-Renzer 2010).

Arbeitsdiagnosen: AD, VD, MCI, sonstige Demenz ([S-D] Mischdemenz, FTD, sonstiges), Sonstige Nicht-Demenzdiagnose (S-ND)

Sofern die laborchemische Untersuchung und psychomotorische Testung weiter als 6 Monate auseinanderlagen, wurde der Patient von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Patienten waren anhand eines für das „*geroMAT*“-Projekt entwickelten Fragebogens befragt und anthropometrisch erfasst, laborchemisch untersucht sowie einem orientierenden psychomotorischen Test unterzogen worden. Die Daten gingen in Teilen in die vorliegende Auswertung ein. Darüber hinaus wurden Daten des umfassenden psychomotorischen Testprogrammes der Gedächtnisambulanz sowie der CSF-Untersuchung der genannten Patienten, die innerhalb eines Zeitraumes von 6 Monaten vor oder nach Einschluss in das oben genannte Projekt erfolgt waren, analysiert. Die Gesamtdauer der psychomotorischen Untersuchung hatte maximal 2 Stunden pro Patient betragen. Die Auswertung erfolgte nach Überprüfung der bestehenden Datenbank auf Identität mit der Original-Patientendokumentation im wesentlichen deskriptiv.

2.1.1. Demographische, anthropometrische, ernährungsphysiologische und laborchemische Parameter

Folgende Parameter gingen in die Auswertung ein:

- Alter, Geschlecht, Arbeitsdiagnose, Schulbildung
- BMI, Mini-Nutrional Assessment (MNA) (Vellas et al. 1999)
- Einnahme von NEM (Vitamine, Mineralstoffe)
- Kleines Blutbild: Hämoglobin (Hb), mittleres korpuskuläres Volumen (MCV), mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt (MCH), Leukocyten- und Erythrocytenzahl
- Nierenretentionsparameter: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure
- Hormonstatus: Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)-basal, freies Thyroxin (fT4), Cortisol
- Leberfunktion, Protein-/Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Entzündungsmarker: Aspartat-Amino-Transferase (AST), Alanin-Amino-Transferase (ALT), γ-Glutamyl-Transferase (G-GT), Alkalische Phosphatase (AP), Bilirubin-gesamt, Albumin, Transferrin [Tf], Cholesterin-gesamt, Low-density-lipoprotein (LDL)-Cholesterin, High-densitiy-lipoprotein (HDL)-Cholesterin,

LDL/HDL-Quotient, ApoE-Phänotyp, nichtenzymatisch-glykosyliertes Hb (HbA1C), C-reaktives Protein (CRP)

- B-Vitaminstatus: B_1 (Thiamin), B_6 (Pyridoxin), B_{12} (Cobalamin), B_9 (FLS) und HC
- Mineralstoffstatus: Zn, Cu, Fe, Transferrinsättigung [TfS], löslicher Transferrinrezeptor [sTfR] und Ft
- Antioxidans-Status: Vitamine A (Retinol), C (Ascorbinsäure und Dehydroascorbinsäure) und E (α- und γ-TCP); β- und α-Carotin, Lycopin

Die Entnahme der Blutproben (venöse Punktion aus Ellenbogenvenen, Nüchternzustand) sowie deren Lagerung, Transport und Aufarbeitung war im Rahmen des „*geroMAT*"-Projektes erfolgt (Ott-Renzer 2010). Die Analytik war, sofern nicht anders beschrieben, aus Vollblut, Serum oder Plasma im zentralen Universitätslabor Safranberg des Universitätsklinikums Ulm (ZEKCH) erfolgt. Das ZEKCH ist nach DIN EN/ISO 15189 akkreditiert (Registrierungsnummer der Akkreditierung für die Jahre 2007 und 2008: DAC-ML-0536-07) und nimmt an regelmäßigen Ringversuchen teil. Die jeweilige Methodik wurde validiert und publiziert *(http://www.uni-ulm.de/struktur/zentrale-einrichtungen/klinische-chemie/home/praeanalytik)*. Sofern nicht anders erwähnt, wurden die von der ZEKCH vorgegebenen Normwerte übernommen. Für die Bestimmung des ApoE-Phänotyps bestand zum Zeitpunkt der Analyse keine Akkreditierung.

Die Analytik der Antioxidantien und fettlöslichen Vitamine und Provitamine war aus Heparin-Plasma durch Frau C. Ott-Renzer an der Universität Hohenheim, Institut 140(a), HPLC-Labor, Emil-Wolff-Str. 14, 70599 Stuttgart erfolgt (Methodik siehe Ott-Renzer 2010).

Die Gewinnung und Aufarbeitung der Liquorproben war im Rahmen des Routinetestprogramms in der Gedächtnisambulanz erfolgt (Methodik: siehe Leitlinie „Diagnostische Liquorpunktion" *http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_091.pdf* [Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie" 2008]). Die Konzentration von Abeta und t-Tau wurden mittels Sandwich ELISA (Innotest®, Innogenetics, Zwijndrecht, Belgien) bestimmt. Messwerte >300 ng/l (t-Tau) bzw. <550 ng/l (Abeta) wurde als Normabweichung gewertet (Blennow & Hampel 2003). Sämtliche Daten dazu entstammen der Original-Patientendokumentation.

2.1.2. Parameter zur Bewertung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit

Daten zur psychomotorischen Leistungsfähigkeit entstammen der Datenbank der Gedächtnisambulanz der Universität Ulm. Sie wurden im Rahmen des Routine-Betriebes der Ambulanz und zum Teil im Rahmen des „*geroMAT*"-Projektes innerhalb der Gedächtnisambulanz der Universität Ulm (Leitung: Prof. Dr. med. Christine v. Arnim) erfasst. Die Demenz-Diagnostik der

Gedächtnisambulanz orientiert sich an der S3-Leitlinie „Demenzen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) (Deuschl & Maier 2009). Die einzelnen Tests decken mehr oder weniger spezifisch verschiedene kognitive Domänen ab:

- Gedächtnis: Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis sowie Lernen und Neugedächtnisfunktionen
- Exekutive Funktion
- Visuell-konstruktive und -perzeptive Leistung
- Aufmerksamkeit/Konzentration: (Einfachreaktionen, Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, kognitive und motorische Anteile der Aufmerksamkeit)

Zusätzlich wurden neben zwei orientierenden Tests jeweils ein Verfahren zur DP-Diagnostik sowie zur Erfassung der prämorbiden Intelligenz eingesetzt (Charakteristik der Einzeltests: siehe unten).

Orientierende Tests

Mini-Mental-Status Test (MMSE) (Folstein et al. 1975, Kessler et al. 1990): Der MMSE ist eine häufig eingesetzte Screeningmethode zur Erfassung kognitiver Defizite bei älteren Personen. Sie ermöglicht eine rasche Einschätzung des Probanden bezüglich Orientierung und kognitiver Fähigkeiten. Die Untersuchung gliedert sich in einen Orientierungsteil, in dem die Orientierung zu Ort und Zeit erfragt wird, und in einen kognitiven Teil, der Bereiche wie Aufmerksamkeit/Konzentration, unmittelbarer und verzögerter Gedächtnisabruf, Sprache, visuell-konstruktive Leistungen und Praxie überprüft. Die Testdauer beträgt ca. 10 Minuten. Die Auswertung erfolgt mittels einfacher Addition der vorgegebenen Punkte bei einer maximal zu erreichenden Punktezahl von 30. Die Aufgaben sind so konzipiert, dass sie von kognitiv nicht beeinträchtigten Personen problemlos gelöst werden können. Die Einteilung nach Schweregrad einer Demenz erfolgte gemäß S-3 Leitlinie wie folgt (Deuschl & Maier 2009):

- 20 bis 26 Punkte: leichte AD
- 10 bis 19 Punkte: moderate/mittelschwere AD
- <10 Punkte: schwere AD

Alzheimer's Disease Assessment Scale, kognitive Subskala (ADAS-cog) (Rosen et al. 1984, Weyer et al. 1992): Die ADAS dient bei Patienten mit Demenzsyndromen unterschiedlicher Ausprägung zur Diagnostik, Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle. Sie deckt inhaltlich einen weiten Bereich der Symptomatik bei Demenzerkrankungen und umfasst insgesamt 21 Punkte, mit denen Defizite kognitiver Leistungen (11) sowie Symptome, beziehungsweise Verhaltensauffälligkeiten im nicht-kognitiven Bereich (10) beurteilt werden. In der vorliegenden Arbeit kam nur der kognitive Teil der ADAS zur Anwendung. Er bietet ein Instrument zur Evaluierung der

Schwere von kognitiven Beeinträchtigungen bei AD-Patienten. Es werden Praxie, visuell-konstruktive Fähigkeiten, semantisches Gedächtnis und Wiedererkennen geprüft. Die Bewertung erfolgt anhand der Falschantworten, d.h. der Punktwert steigt mit der kognitiven Beeinträchtung. Der maximale Score beträgt für den kognitiven Bereich 70 Punkte. Der Cut-off-Wert für eine kognitive Beeinträchtigung liegt bei 10 Punkten.

Orientierung: Die Orientierung der Patienten wurde mittels des ADAS-cog Untertests Orientierung erfasst. Die Patienten wurden gebeten, 8 Fragen zur Zeit, Ort und Situation zu beantworten. Jede korrekte Antwort wurde mit einem Punkt bewertet. Mit einem Cut-off von 8 eignet sich der Test bedingt zur schnellen Differenzierung von AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen (Sensitivität 65%, Spezifität 95%) (Beinhoff et al. 2005).

Gedächtnis

Zur Bewertung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis dienten eine Reihe von Tests, die mehr oder weniger spezifisch einzelne Aspekte der Gedächtnisfunktion abdecken.

Buchstabensortiertest (Letter-Sorting-Test [LST]) (Leopold u. Borson 1997): Dieser einfache Screeningtest aus dem Ulmer kognitiven Screening (Beinhoff et al. 2005) erfasst vor allem Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit und abstraktes Denken, teilweise jedoch auch das Arbeitsgedächtnis. Die Probanden werden gebeten, zweimal jeweils ein 5-ziffriges Wort (sanft, Radio) vorwärts, rückwärts und in alphabetischer Reihenfolge zu buchstabieren. Für jede richtige Buchstabierleistung wird 1 Punkt vergeben, somit können maximal 6 Punkte (3 Punkte pro Wort) erreicht werden. In einer Screeningstudie zur Unterscheidung von AD-, MCI- und DP-Patienten lag bei einem Cut-off Wert von 3 (nur 1 Wort wurde buchstabiert) die Sensitivität bei 80% und die Spezifität bei 84% für die Unterscheidung von AD-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen (Beinhoff et al. 2005).

Zwei Tests aus der revidierten Wechsler-Memory-Scale (***WMS-r***) kamen in der vorliegenden Untersuchung zur Anwendung. Bei der WMS-r handelt es sich um die deutsche Version einer Testbatterie aus ursprünglich sieben Untertests zur Erfassung von unterschiedlichen Gedächtnisleistungen. Die deutsche Version (Wechsler 2000) ist eine Adaptation der 2. Auflage der Testbatterie (WMS-r), die in den USA seit 1987 im Einsatz ist (Wechsler 1987). Sie besteht aus 13 Untertests, aus denen sich 4 Indices berechnen lassen: verbales Gedächtnis, visuelles Gedächtnis (beide zusammen allg. Gedächtnisindex), Aufmerksamkeit/Konzentration und verzögerte Wiedergabe. Ein zusätzlicher Untertest misst Information und Orientierung. Die deutsche WMS-r ist für den Altersbereich von 15-75 Jahren normiert (Engel u. Fast 2007).

- ***WMS-r Zahlenspanne Test (ZS; digit span)***: Dem Probanden werden Zahlenfolgen (Dreiersequenzen bis Achtersequenzen in jeweils 2 Durchgängen pro Zahlenspanne) vorgelesen, die er unmittelbar danach wiedergeben soll (ZS-vorwärts [ZS-v]). Erfasst wird somit das Kurzzeitgedächtnis. Im zweiten Untersuchungsabschnitt sollen die Zahlenfolgen in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden (ZS-rückwärts [ZS-r]). Hier ist eine über das primäre Gedächtnis hinaus gehende Manipulation der Information erforderlich. Der Test wird abgebrochen, wenn der Proband nicht in der Lage ist, beide ZS eines Schwierigkeitsgrades richtig zu wiederholen. Pro Sequenz wird ein Punkt vergeben und addiert, wobei maximal jeweils 12 Punkte zu erreichen sind. Gemäß Testhandbuch ist bei 65–74-jährigen, gesunden Kontrollpersonen in der ZS-v eine Leistung von 6,90±1,71 und in der ZS-r eine Leistung von 5,93±1,74 Punkten zu erwarten (Wechsler 2000).
- ***WMS-r visuelle Wiedergabe [vis] I und II:*** In diesem Untertest für visuelle Reproduktion werden der Testperson 4 Stimuluskarten mit Figuren (Flaggen, Kreise, Rechtecke mit Punkt, Figur mit Halbkreis) für jeweils 10 Sekunden dargeboten. Sie soll die Darstellungen jeweils im unmittelbaren Anschluss (vis I) sowie nach einer Latenz von 30 Minuten (vis II) frei zeichnen. Mit diesem Test werden neben dem Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis ebenso die Visuokonstruktion und die exekutive Funktion geprüft. Die gezeichneten Figuren werden nach einem vorgegebenen Auswerteschema bewertet. Bei einem Cut-Off von 25 Punkten (vis I) bzw. 16 Punkten (vis II) lagen in einer Validierungsstudie zur Unterscheidung von älteren Patienten mit leichter Demenz und gleichaltrigen Normalpersonen die Sensitivität bei 78% (vis I) bzw. 92% (vis II) und die Spezifität bei 92% bzw. 97% (Derrer et al. 2001).

Buschke Memory Impairment Screen (Buschke-MIS) (Buschke et al. 1999): Im Buschke-MIS wird die Gedächtnisleistung für verbale episodische Inhalte geprüft. Dem Probanden wird zunächst eine Liste mit 4 Wörtern (Stuhl, Tomate, Katze, Berlin), nachfolgend jeweils ein übergeordneter Begriff als Merkhilfe (Möbel, Gemüse, Tier, Stadt) präsentiert. Zu einem späteren Untersuchungszeitpunkt werden diese Wörter abgefragt. Ist ein spontaner Abruf nicht möglich, wird der zuvor präsentierte übergeordnete Begriff als Abrufhilfe gegeben, wobei die freie Wiedergabe mit 2 Punkten pro Wort und die gestützte Wiedergabe jeweils mit 1 Punkt bewertet werden. Maximal 8 Punkte können erzielt werden. Bei einem Cut-off von 4 Punkten zeigte sich eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 96% und ein positiver prädiktiver Wert von 69% für das Vorliegen einer Demenz (Buschke et al. 1999). Bei einem Punktwert <6 lag in einer Screening Studie für die Erkennung von AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen die Sensitivität bei 89% und für die Erkennung von MCI-Patienten bei 71% (Beinhoff et al. 2005).

Münchner Verbaler Gedächtnis Test (MVGT): Der MVGT ist ein weiterer, sehr umfassender Test zur Erfassung von verbalen episodischen Gedächtnisleistungen (Enkodierung, freier Abruf und gestützter Abruf von Informationen sowie Wiedererkennung von Distraktionen). Es handelt sich um die deutsche Adaptation des California Verbal Learning Tests (CVLT) (Delis et al. 1987; Wenz 1998). Kurz zusammengefasst besteht der Test zunächst aus der Präsentation einer Liste (Liste A) von 16 Begriffen aus 4 semantischen Kategorien, die vom Probanden nach jedem von insgesamt fünf Lerndurchgängen (LD) repliziert werden. Daraufhin folgt die einmalige Präsentation einer zweiten Begriffsliste (Distraktorenliste), deren Inhalt unmittelbar nach Präsentation abgeprüft wird. Im Anschluss daran soll der Proband nochmals die Begriffe der Liste A wiedergeben, zunächst frei (kurz verzögerte freie Wiedergabe [KVFW]), dann gestützt. Ein weiterer Abruf der Liste A ist nach einer Pause von 20 Minuten vorgesehen (lang verzögerte freie Wiedergabe [LVFW]), ebenso wie das anschließende selektive Erkennen der Inhalte der ersten Liste (passive Wiedergabe [PW]). Die Auswertung der Einzelparameter erfolgt anhand von Normtabellen für verschiedene Altersklassen (Tab. 1, Ilmberger 1988). Bei gesunden älteren Kontrollpersonen (Alter: 64,5±10,4 Jahre) lag der durchschnittliche Lernzuwachs pro LD in LD_{1-5} bei 1,6±0,5 Punkten, bei Patienten mit AD hingegen bei 0,6±0,5 Punkten (Wenz 1998).

Tab. 1: Normwerte für Einzelparameter des MVGT bei älteren Kontrollpersonen (Alter: 61-79 Jahre) (Ilmberger 1988)

Testschritt	Norm *(Mittelwert ± Standarabweichung)*	Normbereich *(Punkte)*
LD_1	6,37 ± 1,92	4,45 – 8,29
LD_5	12,42 ± 2,34	10,08 – 14,76
KVFW	10,63 ± 3,37	7,26 – 14,00
LVFW	12,32 ± 3,38	8,94 – 15,70
PW	15,10 ± 1,10	14,00 – 16,20

LD_1 Lerndurchgang 1, LD_5 Lerndurchgang 5, KVFW kurz verzögerte freie Wiedergabe, LVFW lang verzögerte freie Wiedergabe, PW passive Wiedergabe

Modifizierter Boston Naming Test (BNT) (Kaplan et al. 1983, Mack et al. 1992): Der Test ist in gekürzter Form ein Untertest der neuropsychologischen Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-NP) zur Erfassung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Symptomen einer AD. Die CERAD-NP gliedert sich in 8 Untertests, die die Bereiche Sprache, Orientierung, episodisches Gedächtnis sowie konstruktive Praxis abbilden (Moms et al. 1989, Thalmann et al. 1998). Im BNT wird die visuelle Wahrnehmung sowie die Wortfindung und -benennung erfasst. Die Testpersonen sollen 15 Objekte benennen, die in Form einfacher Strichzeichnungen präsentiert werden. Die Auswahl enthält 5 häufige, 5 mittelhäufige und 5 weniger häufige Objekte. Gezählt wird die Anzahl spontan richtig benannter Objekte. In einer Validierungsstudie an älteren Personen im deutschsprachigen Raum (Alter: 70,2±76 Jahre) lag die

durchschnittliche Leistung der Normgruppe (n=614) bei 14,04±1,13 richtig benannten Objekten gegenüber von 11,71±2,71 richtig benannten Objekten bei Patienten mit AD (n=150) (Aebi 2002).

Exekutive Fähigkeiten und visuokonstruktive Fähigkeiten

Wortflüssigkeitstest (Verbal fluency [VF]), Kategorie „Tiere“ : Der Test ist ein Untertest der CERAD-NP (Morris et al 1989, Thalmann et al. 1998). Er misst einerseits Störungen in der verbalen Produktion, andererseits erfasst er das semantische Gedächtnis und die Sprache. Die Patienten werden aufgefordert, eine Minute lang so viele Tiere wie möglich zu nennen. Gewertet wird die Anzahl genannter verschiedener Tiere. In der bereits oben zitierten Validierungsstudie (Aebi 2002) lag die durchschnittliche Leistung der Normgruppe bei 21,3±5,52 genannten Tieren gegenüber 11,23±4,55 genannten Tieren bei Patienten mit AD. Als Nachteil des Tests ist zu werten, dass die VF von Alter und Bildungsstatus beeinflusst wird (Mathuranath et al. 2003). In einer Studie an Patienten mit AD konnte eine Sensivitität von 87% bei einem Cut-off von 15 erreicht werden. Die Spezifität lag bei 96%, der positive prädiktive Wert bei 98% und der negative prädiktive Wert bei 77% (Canning et al. 2004). Bei einem Cut-off von 20 gelang die Unterscheidung von AD-Patienten von gesunden Kontrollpersonen (Sensitivität 94%, Spezifität 86%) (Beinhoff et al. 2005).

Uhr-Zeichentest (clock drawing test [CDT]) (Shulman et al. 1986, Mendez et al. 1992, Thalmann et al. 2002): Der CDT dient zur Abbildung von visuell-perzeptiven sowie -konstruktiven Fähigkeiten. Erfasst werden darüber hinaus auch Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen, Konzeptbildung, Zahlenverarbeitung und Praxie. Der Testperson wird ein Kreis vorgegeben, der das Zifferblatt einer Uhr darstellt. In diesen soll sie alle Ziffern sowie die vorher festgelegte Uhrzeit (11.10 Uhr) eintragen. Die angefertigte Zeichnung wird anhand vorgegebener Kriterien bewertet (1–6 Punkte), wobei für eine fehlerfreie Uhr einen Punkt und für eine nicht erkennbare Uhr sechs Punkte vergeben werden. Ein Score von ≥3 Punkten ist als pathologisch zu werten. Der CDT hat sich als Screeninginstrument bewährt (Shulman 2000), ist jedoch als alleiniges Diagnostikum einer Demenz aufgrund von niedriger Spezifität und Sensitivität als ungeeignet zu betrachten (Seigerschmidt et al. 2002). Bei einem Cut-off von 1 konnten 86% aller AD-Patienten (positiver prädiktiver Wert: 0,81), jedoch nur 40% aller MCI-Patienten (positiver prädiktiver Wert: 0,57) identifiziert werden (Beinhoff et al. 2005). Andere Autoren schreiben dem Test zur Bestimmung des Schweregrades einer Demenz eine hohe differenzialdiagnostische Bedeutung zu (Barth et al. 2005).

Aufmerksamkeit und Konzentration

In der vorliegenden Auswertung kamen zur Abbildung der Aufmerksamkeitsfunktionen der LST (nähere Beschreibung siehe oben) sowie einige Tests aus einer computergestützten Testbatterie (TAP) (Zimmermann u. Fimm 1994) zur Anwendung:

Tonische (t-) und phasische (p-) Alertness (AT): Unter AT versteht man den allgemeinen Wachzustand, der es einer Person erlaubt, schnell und angemessen auf eine konkrete Anforderung zu reagieren. Im Rahmen des Tests erfolgt die Erfassung der Reaktionszeit auf einen visuellen Reiz. Eine Verlängerung der einfachen Reaktionszeit gilt dabei als Maß für eine allgemeine Reaktionsverlangsamung (t-AT). Zur Erfassung der p-AT, der Fähigkeit in Erwartung eines Reizes das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern, geht dem visuellen Reiz, auf den die Testperson durch Tastendruck reagieren soll, ein akustischer Hinweisreiz voraus („Warnton"). Die Auswertung erfolgt jeweils anhand von Normstichproben gemäß Testhandbuch (Zimmermann u. Fimm 1994, Bühner 2009a).

Geteilte Aufmerksamkeit (GA): Die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit auf simultan ablaufende Prozesse (Dual-task Aufgabe), wie im Alltag häufig erforderlich, wird hier erfasst. Dargeboten werden sowohl akustische (hohe und tiefe Töne) als auch visuelle Reize (Kreuze in unterschiedlicher Anordnung). Folgen zwei gleiche Töne aufeinander soll die Testperson mit Tastendruck reagieren. Zusätzlich soll die Testperson reagieren, sobald die Kreuze auf dem Bildschirm ein Quadrat ergeben. Erfasst werden die Reaktionszeiten und Auslassungen (in Millisekunden). Ausgewertet wird anhand von Normstichproben gemäß Testhandbuch (Zimmermann u. Fimm 1994, Bühner 2009c).

Go/Nogo (GNG)-Test: Es erfolgt die Prüfung der selektiven Aufmerksamkeit, d.h. der Fähigkeit, unter Zeitdruck eine angemessene Reaktion auszuführen und gleichzeitig einen inadäquaten Verhaltensimpuls zu unterdrücken. Die Fähigkeit zur Reaktionsunterdrückung bei irrelevanten Reizen bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit wird vor allem bei frontalen Läsionen eingeschränkt. In einer zufälligen Reihenfolge werden aus einem Set von 5 verschiedenen Mustern jeweils für eine kurze Zeitspanne einzelne Muster dargeboten. Der Proband hat die Aufgabe sich zwei Muster aus dem Set am Anfang einzuprägen und im Testverlauf bei Wiedererkennung der beiden Muster durch Tastendruck zu reagieren. Ausgewertet wird die Anzahl der richtigen Reaktionen, der Fehler (verpasste kritische Reize und falsche Reaktionen) und Ausreißer sowie die Reaktionszeiten (Zimmermann u. Fimm 1994, Bühner 2009b).

Intelligenz und Stimmung

Das prämorbide Intelligenz-Niveau sowie die Stimmungslage wurden mittels zweier Standardtests ermittelt:

Wortschatztest (WST) (Schmidt & Metzler 1992): Beim WST handelt es sich um einen normierten verbalen Test zur Erfassung der prämorbiden Intelligenz. Er ermöglicht die schnelle Einschätzung des verbalen Intelligenzniveaus und die Beurteilung des Sprachverständnisses. Mit dem WST

werden Gedächtnisinhalte (Wiedererkennen von Begriffen) geprüft, die im wesentlichen im Jugend- und frühen Erwachsenenalter erworben wurden (Lehrl et al. 1995). Solche Inhalte bleiben aufgrund ihres recht frühen Erwerbs und deren häufiger Aktivierung lange verfügbar, selbst bei pathologischen, hirnorganisch bedingten Prozessen. Der WST besteht aus 42 Aufgaben zur Wiedererkennung von Wörtern. Eine Aufgabe enthält je ein Zielwort und 5 Distraktoren, angeordnet in aufsteigender Schwierigkeit. Der Proband hat die Aufgabe jeweils das Zielwort zu erkennen und zu streichen. Anhand von Normtabellen des Testhandbuches erfolgt die Berechnung des IQ.

Becks Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al. 1961, Beck & Steer 1987, Hautzinger et al. 1995): Beim BDI handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung des Schweregrades einer Depression. Typische Symptombereiche der Depression (insgesamt 21), wie traurige Stimmung, Pessimismus, Schuldgefühle, Selbsthass, Weinen, Selbstmordimpulse, Ermüdbarkeit und Appetit- sowie Libidoverlust werden abgefragt. Die Häufigkeit und Stärke der Symptome werden in einer 4-stufigen Skala (0 – 3 Punkte) erfasst. Ein Summenwert von maximal 63 Punkten ist möglich. Werte von 0–11 Punkten gelten als unauffällig. Bei 12–26 Punkten liegt eine schwache bis mittelgradige Depressionssymptomatik vor. Der Cut-off für eine schwere Ausprägung depressiver Symptome liegt bei 26 Punkten. Eine klinisch relevante Ausprägung depressiver Symptome ist bei einem BDI-Wert >17 gegeben.

Ulmer kognitives Screening

Das Ulmer kognitive Screening ist ein für die ambulante Situation entwickeltes Verfahren zur schnellen Erfassung von kognitiven Defiziten, die bereits in frühen Stadien einer AD bzw. bei MCI nachweisbar sind. Es umfasst eine Reihe von in wenigen Minuten durchführbaren Tests (Orientierung, LST, Buschke-MIS, BNT, VF und CDT) (Beinhoff et al. 2005). Eine Kombination von LST, Buschke-MIS, VF und CDT erreichte für die Erkennung von AD- und MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine Sensitivität von 1,0 bzw. 0,83 (Spezifität 0,74) (Beinhoff et al. 2005).

2.2. Datenerfassung und statistische Auswertung

Die neuropsychologischen Daten entstammen der OpenAccess Datenbank der Gedächtnisambulanz der Universität Ulm (Quelldatenbank). Sie wurde anhand der Original-Patientendaten auf Identität geprüft. Laborchemische Daten (aus Blutproben) wurden bereits im Vorfeld der vorliegenden Arbeit im Rahmen des Promotionsprojektes „*geroMAT*“ (Ott-Renzer 2010) erhoben und entstammen der SAP-Datenbank der Universität Ulm bzw. wurden als separate „*geroMAT*“-SPSS-Datenbank und in Form einer Excel-Datei zur Auswertung überlassen. Die Überprüfung der überlassenen Daten auf

Identität erfolgte mittels Original-Patientenbögen der genannten Studie. CSF-Daten entstammen der Patientenakte der Gedächtnisambulanz.

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS Statistics (Version 17.0 und Version 19.0; IBM SPSS Inc. München) im wesentlichen deskriptiv. Zusammenhänge zwischen einzelnen Testparametern (ordinale und metrische Daten) wurden mittels Spearman-Rangkorrelationskoeffizient (r) untersucht. Zur Bewertung von Gruppenunterschieden kamen als statistische Tests bei Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen nichtparametrische Tests (Mann-Whitney-U-Test, Kruskal-Wallis-Test) zur Anwendung. Zur Bewertung einer Häufigkeitsverteilung in Kontingenztafeln wurden abhängig von der Erfüllung der jeweiligen Voraussetzungen der Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher´s exakter Test herangezogen.Die Patienten wurden abschließend unter Berücksichtigung der psychomotorischen Tests des Ulmer Kognitivem Screening (LST, Buschke-MIS, VF, CDT; Beinhoff et al. 2005) mittels Two-Step-Cluster-Analyse klassifiziert (Zhang et al. 1996). Die Standardeinstellungen von SPSS 19 kamen dabei zur Anwendung (Ausnahme: Rauschverarbeitung 10%) (IBM-SPSS 2010). In diesem zweistufigen Verfahren werden die Daten zunächst in Sub-Cluster vorgruppiert und im zweiten Durchgang zur gewünschten Anzahl von Clustern zusammengefasst. Die Two-Step Methode ermöglicht den Einschluss sowohl metrischer als auch kategorialer Daten sowie die Bewertung auch großer Datenmengen. In der vorliegenden Analyse wurden sämtliche Parameter als quasi stetige Variable behandelt und die Ermittlung der endgültigen Clusterzahl im zweiten Schritt des Verfahrens erfolgte ohne limitierende Vorgaben automatisch durch SPSS.

Die Darstellung der Daten erfolgte tabellarisch (Mittelwerte [Mw] ± Standardabweichung [Sd], Median [Md], Minium [Min], Maximum [Max], Quartile [Q]) oder graphisch. Zur graphischen Darstellung dienten einfache Streu-Punkt-Diagramme, Balkendiagramme oder Box-Plots (untere Kante der Box: 1. Q; waagrechte Linie innerhalb der Box: Md; obere Kante der Box 3. Q, senkrechte Linien unterhalb und oberhalb der Box [Whiskers]: größte und kleinste Werte mit Ausnahme von Extremwerten und Ausreißern; Extremwerte [✵, liegen mehr als 3 Kastenlängen vom oberen oder unteren Kastenrand entfernt]; Ausreißer [○, liegen 1,5 bis 3 Kastenlängen vom Kastenrand entfernt]).

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1. Demographische, anthropometrische, ernährungsphysiologische sowie klinische Basisdaten

In die oben genannte „*geroMAT*“ Studie wurden 99 Patienten eingeschlossen. Es handelte sich ausschließlich um ambulante Patienten der Gedächtnisambulanz der Universität Ulm. Von den insgesamt 99 Patienten der Studie mussten 11 Patienten von der Auswertung ausgeschlossen werden, da die jeweilige neuropsychologische Testung (gemäß Gedächtnisambulanz-Quelldatenbank) dem Studieneinschluss und der laborchemischen Untersuchung mehr als 6 Monate vorausging.

Tab. 2: Demographische Daten des Studienkollektivs sowie Arbeitsdiagnosen vor und nach Anwendung der Ausschlusskriterien

Parameter	Gesamtpatientenkollektiv	Auswertekollektiv
Anzahl	99	88
Geschlecht *[Anzahl m/w]*	49 / 50	45 / 43
Alter *(Jahre)* *[Mw ± Sd (Md; Min – Max)]*	71,79 ± 7,5 (72,0; 58 – 88)	71,73 ± 7,5 (72,0; 58 – 88)
Arbeitsdiagnose *[Anzahl (%)]*	AD: 39 (39,4) VD: 6 (6,1) MCI: 27 (27,3) S-D: 16 (16,2) DP: 4 (4,0) S-ND: 5 (5,1) Keine Daten: 2 (2,0)	AD: 31 (35,2) VD: 6 (6,8) MCI: 26 (29,5) S-D: 14 (15,9) DP: 4 (4,5) S-ND: 5 (5,7) Keine Daten: 2 (2,3)

AD Alzheimer Demenz; VD vaskuläre Demenz, MCI Leichte kognitive Beeinträchtigung; DP Depression, S-D sonstige Demenzerkrankung, S-ND sonstige Nicht-Demenzdiagnose; m männlich, w weiblich; Mw Mittelwert, Sd Standardabweichung, Md Median, Min Minimum, Max Maximum

Nach Ausschluss der 11 Patienten aus der Studienauswertung änderte sich die relative Zusammensetzung des Patientenkollektivs (Tab. 2). Der Anteil der älteren Patienten zw. 65 und 75 Jahren lag bei ca. 50%; die Hochbetagten mit mehr als 75 Jahren stellten ca. 30% des Patientenkollektivs. Die restlichen 20% der Patienten waren zwischen 58 und 64 Jahren alt. Mit insgesamt ca. 65% waren AD und MCI die größten Diagnosegruppen. Weitere 23% der Patienten verteilten sich auf VD und S-D. Nur im Ausnahmefall lag eine manifeste DP vor. Bei weiblichen Patienten waren die Diagnosen AD (41 vs. 31%) und DP (7,3 vs. 2,2%) häufiger als bei Männern. Dagegen wurde bei männlichen Patienten häufiger eine VD diagnostiziert (8,9 vs. 4,9%). Die beobachteten Unterschiede erreichten in keinem Fall statistische Signifikanz *(p=0,23)*. Geschlechtsabhängige Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten fanden sich nicht *(p=0,27)*.

Sämtliche weiteren Betrachtungen und Berechnungen erfolgten am Auswertekollektiv.

Schulbildung

Annähernd 80% der Patienten hatten entweder keinen Schulabschluss (23,9%) oder einen Volksschulabschluss mit Lehrberuf (55,7%). Einen mittleren Abschluss oder Abitur wiesen 6,8% der Patienten auf und einen Hochschulabschluss hatten etwa 14% der Patienten (12/88) erlangt. Frauen wiesen eine eher geringere Schulbildung auf, insbesondere bezüglich einer Hochschulausbildung (4,7% vs. 22,2%). Die Unterschiede erreichten jedoch keine statistische Signifikanz *(p=0,12)*.

Ernährungsstatus

Als allgemeines Maße zur Einschätzung des Ernährungszustands des Auswertekollektivs dienten der BMI sowie ein standardisierter Ernährungsfragebogen, der MNA. Aus den laborchemischen Parametern wurden der Albumin- und die Tf-Konzentration herangezogen. In Tabelle 3 werden die wesentlichen Ergebnisse zusammengefasst.

Tab. 3: Ernährungsstatus des Auswertekollektivs

	Befunde		
Parameter:	**Mw ± Sd**	**Md (Min – Max)**	**Anteil der Patienten im bzw. außerhalb des Normbereiches (%)**
BMI *[kg/m²]*; n = 88 *Norm: 20 – 25 kg/m²*	26,20 ± 4,54	25,50 (17,85 – 40,70)	Norm: 40,9; erniedrigt: 3,4; erhöht: 40,9; Adipositas: 14,7
MNA *[Punkte]*; n = 88 *Norm: ≥24 Punkte*	23,88 ± 3,2	24,75 (13,00 – 28,50)	Norm: 68,2 Risiko f. Mangelernährung: 27,3 mangelernährt: 4,5
Albumin *[g/l]*; n = 74 *Norm: 35 – 45 g/l*	40,18 ± 3,25	41 (28 – 47)	Norm: 94,6 Mangel: 2,7 Erhöhung: 2,7
Tf *[g/l]*; n = 74 *Norm: 2,5 – 3,0 g/l**	2,53 ± 0,38	2,55 (1,5 – 4,1)	Norm: 94,6; erniedrigt: 4,1; erhöht: 1,3

BMI Body mass index; MNA Mini nutrional assessment; Tf Transferrin, Mw Mittelwert, Sd Standardabweichung,, Md Median, Min Minimum, Max Maximum

Insgesamt betrachtet war der Ernährungszustand des Auswertekollektivs gut. Der überwiegende Teil der Patienten (ca. 82%) wies einen BMI zwischen 20 und 30 kg/m² auf. Eine Adipositas (BMI ≥30 kg/m²) fand sich bei 13 Patienten, wobei bei 5 der 88 Patienten der BMI >35 kg/m² lag. Bei 3 Patienten war der BMI <20 kg/m². Gemäß MNA waren annähernd 70% der Patienten (60/88) ausreichend gut ernährt (MNA ≥24 Pkte.) und bei etwa 27% (24/88) bestand ein Mangelernährungsrisiko (18–23,5 Pkte.). Vier der Patienten waren mangelernährt gemäß MNA (≤17 Pkte.). Der BMI dieser Patienten war dennoch >20 kg/m²; bei allen war eine AD diagnostiziert worden.

Unter Berücksichtigung der laborchemischen Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustandes (Albumin und Tf) (Tab. 3) muss bei einem Patienten (Nr. 73) von einer Mangelernährung ausgegangen werden (BMI 17,9 kg/m², Albumin 36 g/l, MNA 22 Pkte., Tf 2,4 g/l). Bei drei weiteren

Patienten fand sich, bei BMI innerhalb bzw. oberhalb der Norm, ein unternormiger Serum-Albuminspiegel (Patient-Nr. 18, 33 und 36). Bei den anderen Patienten mit erniedrigtem Tf-Spiegel fand sich, mit Ausnahme des oben genannten Patienten, gemäß BMI und Albuminspiegel kein Hinweis auf Mangelernährung.

Es fand sich eine Geschlechtsdifferenz hinsichtlich MNA und BMI (Tab. 4).

Tab. 4: Geschlechtsdifferenz im Ernährungsstatus des Patientenkollektivs
(Median [25. –75.Quantil])

	Männer *(n=45)*	**Frauen** *(n=43)*	**p-Wert***
BMI *[kg/m²]*	27,1 (25,0–28,4)	24,2 (21,8–27,6)	0,03
MNA *[Punkte]*	25,0 (23,8–26,8)	22,7 (20,5–25)	0,02

*BMI body-mass-index, MNA mini-nutrional-assessment; *Mann-Whitney-U-Test*

Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

Etwa die Hälfte der Patienten (55,2%), darunter ein tendenziell höherer Anteil der weiblichen Patienten (65,1% v.s 45,5%; *p=0,09*), nahm regelmäßig vitamin- und mineralstoffhaltige NEM ein. Diagnose-abhängige Unterschiede in der NEM-Einnahmerate fanden sich nicht (*p=0,33*).

Laborchemischer Basisstatus, Apolipoprotein-E-Phänotyp sowie Liquorbefunde

In Tabelle 5 sind die wesentlichen Daten zum laborchemischen Status des Auswertekollektivs zusammengefasst. Die Datensätze einzelner Patienten waren unvollständig. In den vorhandenen Datensätzen fanden sich nur bei wenigen Patienten Normabweichungen:

Hinweise auf schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen oder ausgeprägte Cholestase ergaben sich bis auf vereinzelte Ausnahmen nicht. Erhöhte Serumkreatinin-Werte fanden sich eher bei weiblichen Patienten (14,7% vs. 2,4% bei männlichen Patienten). Bei einer weiblichen Patientin (Nr. 23) fand sich mit einem Serumkreatinin-Wert von 166 μmol/l und gleichzeitig erhöhten Harnstoff- und Harnsäurespiegeln sowie Anämiezeichen ein deutlicher Hinweis auf eingeschränkte Nierenfunktion. Bei etwa 17% der Patienten fand sich eine Erhöhung der G-GT ohne Hinweis auf Cholestase.

Hinweise auf eine manifeste Infektion fanden sich bei keinem Patienten. Ein Patient wies eine geringgradige Erhöhung der Leukocytenzahlen auf und bei 7 Patienten (8%) fand sich eine CRP-Erhöhung, wobei die Erhöhung bei 5 dieser 7 Patienten nur unwesentlich war. Ein Patient (Nr. 20) wies eine CRP-Erhöhung um den Faktor 10 auf. Er war ansonsten laborchemisch unauffällig.

Eine geringgradige Anämie fand sich bei 9 Patienten. Ein Hb-Wert von 10 g/dl wurde jedoch bei keinem Patienten unterschritten. Etwa 10% der Patienten wiesen makrocytäre Erythrocyten-Indizes auf. Ein mikrocytäre Anämie (Hinweis auf manifesten Eisenmangel) war nicht nachweisbar.

Tab. 5: Laborchemischer Basisstatus des Patientenkollektivs

Parameter	Anzahl	Befunde *(Mw ± Sd [Md; Min – Max])*	Normabweichung *(% der Patienten)*	Normfenster
Nierenfunktion:				
Kreatinin *[µmol/l]*	82	m: 93,90 ± 19,81 (92,00; 67 – 186) w: 77,00 ± 22,51 (75,00; 52 – 166)	m: ↑ 2,4 w: ↑ 14,7	m: 72 – 127 w: 58 – 96
Harnstoff *[mmol/l]*	82	6,13 ± 2,16 (5,95; 3,0 – 15,4)	↑ 20	2,8 – 7,2
Harnsäure *[µmol/l]*	83	m: 332,43 ± 79,76 (313; 230 – 652) w: 282,83 ± 79,61 (275; 145 – 457)	m: ↑ 4,8 w: ↑ 12	m: 214 – 488 w: 137 - 363
Blutbild und Entzündungsmarker:				
Hb *[g/dl]*	83	m: 15,10 ± 1,18 (15,05; 12,2 – 17,5) w: 13,78 ± 1,18 (14,0; 10,4 – 16,2)	m: ↓ 14,3 w: ↓ 7,3	m: 14,0 – 17,0 w: 12,3 – 15,3
MCV *[fl]*	83	91,9 ± 4,3 (91,4; 82,4 – 109,8)	↑ 14,5	80,0 – 96,0
MCH *[pg]*	83	31,3 ± 1,6 (31,2; 27,9 – 38,2)	↑ 7,8	27,5 – 33,2
CRP *[mg/l]*	75	3,11 ± 6,22 (1,3; 0,5 – 43,7)	↑ 8	< 5,0
Leukocytenzahl *[Gigall]*	83	6,7 ± 1,60 (6,5; 4,4 – 12,4)	↑ 1,2	4,4 – 11,3
Leberfunktion:				
AST *[U/l]*	81	m: 24,68 ± 9,33 (22,5; 15 – 59) w: 22,54 ± 5,89 (21; 14 – 40)	m: ↑ 2,5 w: ↑ 4,9	m: <44 w: <33
ALT *[U/l]*	81	m: 26,58 ± 10,89 (24,5; 8 – 53) w: 21,68 ± 12,78 (20,0; 6 – 81)	m: ↑ 5,0 w: ↑ 9,8	m: <45 w: <35
G-GT *[U/l]*	81	m: 35,83 ± 28,37 (26,5; 9 – 141) w: 24,39 ± 17,24 (18,0; 8 – 77)	m: ↑ 17,5 w: ↑ 17,1	m: <55 w: <35
AP *[U/l]*	82	m: 66,83 ± 18,77 (65; 27 - 100) w: 73,59 ± 15,30 (72; 39 – 108)	m: - w: ↑ 2,4	m: <130 w: <105
g-Bilirubin *[µmol/l]*	80	9,66 ± 4,9 (8; 4 – 25)	↑ 3,8	2 -21
Hormonstatus:				
TSH-basal *[mU/l]*	82	1,30 ± 0,99 (1,10; 0.03 – 6,49)	↑ 3; ↓ 12	0,44 – 3,77
fT_4 *[pmol/l]*	82	16,61 ± 2,71 (16,45; 10,7 – 25,7)	↑ 7,3; ↓ 7,3	12,8 – 20,4
Cortisol *[µg/dl]*	81	10,95 ± 4,39 (10,3; 4,6 – 29,4)	↑ 2,5	2,3 – 19,4
Blutfette und Langzeitblutzucker:				
Cholesterin gesamt *[mmol/l Serum]*	76	5,78 ± 1,08 (5,6; 3,8 – 9,5)	↑ 65,8	<5,2
LDL-Cholesterin (nach Friedewald *[mmol/l]*)	73	3,33 ± 1,01 (3,2; 1,1 – 6,9)	↑ 21,9	<4,1
HDL-Cholesterin [*mmol/l Plasma*]	73	m: 1,31 ± 0,32 (1,2; 0,8 – 2,0) w: 1,57 ±0,36 (1,5; 0,9 – 2,3)	m: ↓ 13,9 w: ↓ 10,8	m: >1,0 w: >1,2
LDL/HDL-Quotient	73	2,4 ± 0,66 (2,4; 0,8 – 4,6)	↑ 1,4	<4 (ohne RF)
Triglyceride *[mmol/l]*	76	1,92 ± 1,23 (1,70; 0,5 – 9,3)	↑ 25	<2,3
HbA_{1c} *[%]*	75	5,75 ± 0,43 (5,7; 4,9 – 7,3)	↑ 17,3	4,2 – 6,0

Mw Mittelwert, Sd Standardabweichung,, Md Median, Min Minimum, Max Maximum; ; ↑=erhöht; ↓erniedrigt; AST Aspartat-Amino-Transferase; ALT Alanin-Amino-Transferase; G-GT γ-Glutamyl-Transferase; AP Alkalische Phosphatase; CRP C-reaktives Protein; g-Bilirubin gesamt-Bilirubin; Hb Hämoglobin; HbA_{1C} nichtenzymatisch-glykosyliertes Hb; HDL high-densitiy-lipoprotein; LDL low-density-lipoprotein; MCH mittleres korpuskulärer Hb-Gehalt; MCV mittleres korpuskuläres Volumen; RF=Risikofaktor; TSH-basal Thyreoidea-stimulierendes Hormon; fT_4 freies Thyroxin, T_3 Gesamt Trijodthyronin.

Bei 8 Patienten (9,6%) fand sich eine latente und bei 2 Patienten (2,4%) eine manifeste Hyperthyreose. Eine latente Hypothyreose war bei 3, eine manifeste bei einem Patienten nachweisbar. Ebenso waren die Langzeitblutzuckerwerte (HbA_{1c}) nur bei wenigen Patienten geringgradig erhöht. Zwei Patienten wiesen erhöhte Cortisol-Spiegel auf.

Auffällig war ein hoher Anteil an Patienten mit erhöhten Gesamt-Cholesterinspiegeln (65,8%). Bei allerdings nur 10,8% der weiblichen und 13,9% männlichen Patienten fand sich eine Erniedrigung des HDL-Cholesteringehalts unterhalb des jeweiligen Normwerts. Die Triglyceride waren bei 25% der Patienten erhöht.

Tab. 6: Demenz-Markerproteine im CSF und Apolipoprotein-E-Phänotyp

	Anzahl	Erhobene Befunde	Normabweichung (% der Patienten)	Normwerte
Tau-Protein (gesamt) [*pg/ml*]	52	449,7 ± 297,3 (369; 92 – 1300)	↑ 63,5	<300
ß-Amyloid$_{1-42}$ [*pg/ml*]	50	743,3 ± 295,9 (682; 365 – 1601)	↓ 28,0	>550
ApoE-Phänotyp [*Anzahl (%)*]	87	ApoE4/4: 14 (15,9%) ApoE3/4: 26 (29,5%) ApoE2/4: 3 (3,4%) ApoE2/3: 8 (9,1%) ApoE3/3: 36 (40,9%) Keine Daten: 1 (1,1%)		ApoE4/4: 2% ApoE3/4: 22% ApoE2/4: 3% ApoE2/3: 15% ApoE3/3: 56%

Angaben (Außer ApoE-Phänotyp): Mittelwert ± Standardabweichung (Median; Minimum – Maximum); ↑=erhöht; ↓erniedrigt

Im Studienkollektiv fand sich eine erhöhte Rate an $ApoE_4$ Trägern (Tab. 6), wobei die Rate bei weiblichen Patienten (54,5%) im Vergleich zu männlichen Patienten (45,5%) höher war (*p=0,06*).
Bei annähernd 64% der Patienten (33/52) fand sich eine erhöhte t-Tau-Konzentration im CSF. Die Abeta-Konzentration im CSF lag bei 28% der Patienten unterhalb des Normwertes (Tab. 6). Geschlechtsabhängige Unterschiede fanden sich hier nicht (*p>0,18*).

3.1.2. Mikronährstoffstatus

B-Vitamine

Der B-Vitaminstatus des Studienkollektivs wird in Tabelle 7 zusammengefasst. Für eine Reihe von Patienten lagen keine Daten zum B-Vitaminstatus vor.

Keiner der Patienten wies einen Vt-B_1 Mangel auf. Bei 7 der 75 auswertbaren Proben überschritt dagegen die gemessene Vt-B_1-Konzentration den oberen Normwert (200 nmol/l) geringfügig.

Bei einem Patienten fand sich ein grenzwertiger Vt-B_6-Mangel. Zehn Patienten (13,3%) wiesen erhöhte Vt-B_6-Plasmakonzentrationen auf. Die Überschreitungen waren teilweise erheblich (Faktor 4 im Vergleich zur Norm von max. 110 nmol/l).

Ein manifester Mangel an Vt-B_{12} (Cobalamin) mit Serum-Spiegeln unterhalb von 141 pmol/l lag bei 8,4% (7/83) der Patienten vor. Weitere 15,7% (13/83) wiesen Spiegel zwischen 141 und 200 pmol/l Serum auf. Bei annähernd der Hälfte der Proben (44,6%) fand sich eine Cobalaminkonzentration unterhalb von 258 pmol/l. Etwa 18% der Patienten (15/83) wiesen einen teilweise erheblich erhöhten Vt-B_{12}-Spiegel (Faktor: 2–3) auf. Bei einer Probe wurde der lineare Messbereich sogar überschritten.

Bei keinem Patienten konnte ein FLS-Mangel nachgewiesen werden. Bei 9 Patienten (11%) lag eine Überversorgung mit FLS vor; bei 7 davon überschritten die Messwerte den linearen Messbereich. Etwa ein Viertel der Patienten (25,6%) wiesen FLS-Spiegel im unteren Normbereich auf (7,0–15 nmol/l Serum).

Tab. 7: B-Vitamin-Status des Patientenkollektivs

Parameter	Anzahl	Erhobene Befunde (Mw ± Sd [Md; Min – Max])	Normabweichung (% der Patienten)	Normfenster
Vitamin B_1 *[nmol/l Vollblut]*	75	152,5 ± 30,1 (152,0; 80 – 224)	↑ 9,3 ↓ 0	66 – 200
Vitamin B_6 *[nmol/l Plasma]*	74	89,5 ± 60,0 (70,5; 34 – 416)	↑ 13,3 ↓ 1,4	35 – 110
Vitamin B_{12} *[pmol/l Serum]*	83	370,3 ± 300,2 (286,0; 41 – >1476*)	↑ 18,1 ↓ 8,4	141 – 489
Folsäure *[nmol/l Serum]*	82	22,4 ± 11,1 (18,7; 8,4 – >45,4*)	↑ 11,0 ↓ 0	7,0 – 39,7
Homocystein *[µmol/l Plasma]*	75	13,8 ± 6,8 (12,8; 6,6 – 47,6)	↑ 56 ↓ 0	5,0 – 12,0

Mw: Mittelwert; Sd: Standardabweichung; Md: Median; Min: Minimum; Max: Maximum; ↑=erhöht; ↓erniedrigt
** = Nachweisfenster überschritten;*

Eine erhöhte HC-Konzentration (>12 µmol/l Plasma) fand sich bei einem erheblichen Teil der Proben. Etwa 48% der Patienten (36/75) wiesen einen HC-Spiegel zwischen 12 und 20 µmol/l Plasma auf und weitere 8% (6/75) sogar einen Wert über 20 µmol/l. Die Spearman-Rangkorrelation zwischen HC-Spiegel und Alter bzw. Kreatininspiegel lag bei r=0,29 bzw. r=0,49. Der HC-Spiegel korrelierte schwach negativ mit dem FLS- (r=-0,45) und Vt-B_{12}-Spiegel (r=-0,40), nicht jedoch mit dem Vt-B_6-Spiegel (r=-0,23). Eine Korrelation zwischen Kreatininspiegel und FLS- bzw. Vt-B_{12}-Spiegel fand sich nicht (r<0,1).

Bezüglich des B-Vitaminstatus waren weder geschlechts- (*p>0,18*), noch schulbildungsabhängige Unterschiede (*p>0,3*), bzw. ein Zusammenhang mit dem Ernährungszustandes (gemäß BMI und MNA) oder Alter (r<|0,3|) nachweisbar. Patienten, die regelmäßig NEM erhielten (als Einzel- bzw. Multivitaminpräparat per os oder Vt-B_{12} intramuskulär), wiesen im Vergleich zu Nicht-NEM-Patienten geringere HC-Spiegel (11,2 vs. 14,0 µmol/l [Md]; *p=0,005*) und höhere Vt-B_6-Spiegel (78,0 vs. 64 nmol/l [Md]; *p=0,005*) auf. Bezüglich Vt-B_1, Vt-B_{12} oder FLS fanden sich keine NEM-abhängigen Unterschiede.

Unter Berücksichtigung der Arbeitsdiagnose fanden sich Konzentrationsunterschiede für einzelne B-Vitamine (Tab. 8), obwohl sich die Diagnosegruppen hinsichtlich der Rate der B-Vitaminsupplementation nicht unterschieden (*p=0,7*). Bei den 5 nicht-dementen Patienten ohne DP waren sowohl der mediane Vt-B_1-als auch Vt-B_6-Spiegel am niedrigsten und bei den VD-Patienten (n=6) am höchsten. Ebenso wiesen die VD-Patienten den höchsten medianen Cobalamin-Serumspiegel auf. Niedrigere Werte fanden sich bei den anderen Arbeitsdiagnosen. Keiner der VD-Patienten hatte zuvor eine parenterale Vt-B_{12}-Supplementation erhalten. Bezüglich des FLS- und HC-Spiegels ließen sich keine Abhängigkeiten von der Arbeitsdiagnose nachweisen (Tab. 8).

Tab. 8: B-Vitaminstatus bei unterschiedlichen Arbeitsdiagnosen
(Median *[Anzahl]*, 25./75. Quantil)

	AD	VD	MCI	S-D	DP	S-ND	*p-Wert*
Vitamin B_1 *[nmol/l]*	**153,0** *(24)* 130 / 163	**205,0** *(5)* 136 / 212	**149,0** *(25)* 135 / 162	**164,0** *(11)* 148 / 163	**192,0** *(3)* 162 / -	**124,0** *(5)* 93 /144	*0,07**
Vitamin B_6 *[nmol/l]*	**76,0** *(24)* 61,3 / 93,5	**139,0** *(5)* 76,0 / 189	**69,0** *(24)* 62,3 / 84,8	**68,0** *(11)* 61,0 / 79,0	**87,0** *(3)* 77,0 / -	**56,0** *(5)* 52,0 / 67,0	*0,03**
Vitamin B_{12} *[pmol/l]*	**296,0** *(27)* 215 / 439	**683,0** *(5)* 547 / 1287	**278,0** *(26)* 219 / 353	**235,5** *(14)* 161 /359	**289,0** *(4)* 188 / 470	**200,0** *(5)* 128 / 275	*0,02**
Folsäure *[nmol/l]*	**18,0** *(27)* 14,1 / 24,5	**20,9** *(5)* 18,4 / 29,8	**19,1** *(26)* 15,8 / 28,8	**16,3** *(14)* 12,8 / 29,5	**38,3** *(4)* 16,8 / 50,0	**19,3** *(5)* 15,1 / 25,5	*0,39**
Homocystein *[µmol/l]*	**13,2** *(24)* 10,1 / 15,7	**10,3** *(5)* 8,2 / 16,5	**12,7** *(25)* 9,7 / 14,2	**15,4 (11)** 11,5 / 19,8	**8,5** *(3)* 6,7 / -	**15,0** *(5)* 10,7 / 16,9	*0,10**

*AD Alzheimer Demenz, VD vaskuläre Demenz, MCI milde kognitive Beeinträchtigung, S-D sonstige Demenz, DP Depression, S-ND sonstige Nicht-Demenzdiagnose; * Kruskal-Wallis-Test*

Die Anzahl der $ApoE_4$-Allele war irrelevant bezüglich des B-Vitaminstatus (r<0,22), ebenso die Höhe des Tau- und Abeta-Liquorspiegels (r<l0,2l). Einzige Ausnahme war eine sehr schwache inverse Korrelation zwischen Cobalaminspiegel und Abeta-Spiegel (r=-0,32).

Antioxidative Vitamine und Provitamine

Das Auswertekollektiv wies einen heterogenen Versorgungssatus bezüglich der betrachtenen Vitamine und Provitamine auf (Tab. 9).

Die Versorgung des Patientenkollektivs mit Vt-A erwies sich in der Regel als ausreichend. Nur bei insgesamt 5 der 88 Patienten (5,7%) fanden sich Werte unterhalb des Normfensters; bei einem dieser Patienten wurde die Nachweisgrenze unterschritten. 17 Patienten (19,3%) wiesen einen erhöhten Retinol-Spiegel auf.

Die α- bzw. β-Carotinkonzentrationen lagen bei 15 (17,0%) bzw. 10 Patienten (11,4%) unterhalb des Normfensters, bei einem Großteil dieser Patienten sogar unterhalb der Nachweisgrenze und bei 17 (19,3%) bzw. 23 Patienten (26,1%) oberhalb des Normfensters. Die Erhöhungen überschritten bei β-Carotin teilweise den Faktor 100. Vierzehn Patienten (15,9%) wiesen einen nicht ausreichenden

Lycopin-Spiegel auf (bei 6 unterhalb der Nachweisgrenze), jedoch nur ein Patient hatte einen erhöhten Lycopin-Spiegel.

Bei 11 Patienten (12,5%) fand sich ein Vt-C-Mangel. Annähernd 60% der Patienten wiesen Vt-C-Spiegel innerhalb des Normfensters auf und bei 26 Patienten (29,6%) wurde ein erhöhter Vt-C-Gehalt im Plasma gemessen.

Ein Mangel an α-TCP fand sich bei 14 Patienten (15,9%) - größtenteils lagen die Werte unterhalb der Nachweisgrenze - und eine erhöhte Konzentration bei 11 Patienten (12,5%). Unter Berücksichtigung des Gesamtcholesteringehaltes lagen die α-TCP-Spiegel bei 16% der Patienten unterhalb eines Spiegels von 2,2 μmol α-TCP/mmol Cholesterin und bei 50,6% Patienten oberhalb. Bei insgesamt 27 Patienten (33 %) wurde ein Spiegel von 5,2 μmol α-TCP/mmol Cholesterin unterschritten.

Die Konzentration von γ-TCP lag bei 35 Patienten (ca. 40%) unterhalb der Norm und bei einem Patienten oberhalb. Wiederum wurde bei einigen Proben die Nachweisgrenze unterschritten.

Tab. 9: Antioxidantienstatus des Patientenkollektivs (n=88)

Parameter#	**Erhobene Befunde** (Mw ± Sd [Md; Min – Max])	**Abweichung v. Normfenster (%)**	**Normwerte**
Vitamin C *[µmol/l]*	70,02 ± 55,99 (62,67; 2,71 – 466,73)	↑ 29,5 ↓ 12,5	25 – 80**
Vitamin A *[µmol/l]*	m: 2,12 ± 0,68 (2,22; 0 – 3,47) w: 2,21 ± 0,65 (2,36; 0,25 – 3,77)	m: ↑ 17,8 ↓ 4,6 w: ↑ 20,9 ↓ 7,0	m: 0,88-2,7 w: 0,96-2,7*
α-Carotin *[µmol/l]*	m: 0,12 ± 0,10 (0,08; 0 – 0,37) w: 0,14 ± 0,12 (0,12; 0 – 0,48)	m: ↑ 20 ↓ 15,6 w: ↑ 18,6 ↓ 18,6	m: 0,02-0,19 w: 0,03-0,25*
β-Carotin *[µmol/l]*	m: 7,40 ± 19,16 (0,51; 0 – 88,5) w: 5,73 ± 18,42 (0,44; 0 – 87,3)	m: ↑ 33,3 ↓ 8,9 w: ↑ 18,6 ↓ 14,0	m: 0,08-0,77 w: 0,14-1,14*
Lycopin *[µmol/l]*	m: 0,39 ± 0,35 (0,29; 0 – 1,7) w: 0,36 ± 0,27 (0,29; 0 – 1,29)	m: ↑ 2,2 ↓ 15,6 w: ↑ 0 ↓ 16,3	m: 0,12-1,4 w: 0,13-1,3*
α-Tocopherol *[µmol/l]*	m: 34,40 ± 33,11 (30,06; 0 – 199,2) w: 41,11 ± 37,13 (30,47; 0 – 160,9)	m: ↑ 8,8 ↓ 15,6 w: ↑ 16,3 ↓ 16,3	m: 15,9-53,6 w: 19,4-59,8*
γ-Tocopherol *[µmol/l]*	m: 2,01 ± 1,60 (1,80; 0 – 8,12) w: 2,38 ± 2,49 (1,85; 0 – 14,51)	m: ↑ 0 ↓ 40,0 w: ↑ 2,3 ↓ 41,9	m: 1,6-11,9 w: 1,7-12,2*

*Mw: Mittelwert; Sd: Standardabweichung; Md: Median; Min: Minimum; Max: Maximum; 0 unterhalb Nachweisgrenze; ↑ erhöht; ↓ erniedrigt; Vitamin C Ascorbinsäure + Dehydroascorbinsäure, **Benzie 1999; *Vogel et al. 1997; # Bestimmung aus EDTA-Plasma;*

Statistisch gesicherte geschlechtsabhängige Unterschiede fanden sich für keines der beschriebenen Vitamine oder Provitamine (*p>0,11*). Ebenso fand sich kein Hinweis auf eine altersabhängige Veränderung der Versorgungssituation (r<0,17). Auch unter Berücksichtigung des Ernährungszustandes ließen sich keine Unterschiede in den Vitamin- und Provitaminspiegeln erkennen (r<|0,15|). Einzige Ausnahme war eine, wenn auch sehr schwache, Korrelation zwischen α-TCP-Konzentration und BMI (r=0,31). Die Einnahme von NEM führte für α-Carotin (*p=0,09*) und Lycopin (*p=0,06*) tendenziell zur Erhöhung der gemessenen Blutspiegel.

Ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen Arbeitsdiagnose und Höhe der jeweiligen Vitaminkonzentration fand sich nicht (*p>0,5*). Auffällig war lediglich ein im Vergleich zu MCI (Md: 37 µmol/l) geringerer α-TCP-Spiegel bei AD (Md: 23 µmol/l) (*p=0,05*).

Eine Abhängigkeit der gemessenen Vitamin-Blutspiegel von der Anzahl an Apo E_4-Allelen war ebenso nicht zu erkennen (r<0,11) wie eine Abhängigkeit der gemessenen Spiegel von den Tau- und Abeta-Spiegeln im CSF (r<0,3). Eine Ausnahme bildeten der Vt-C-Spiegel, der zumindest tendenziell mit dem Abeta-Spiegel anstieg (r=0,38), sowie der α-TCP-Spiegel, der invers mit dem Tau-Spiegel korrelierte (r=-0,44).

Mineralstoffe

Die Bestimmung des Mineralstoffstatus erfolgte laborchemisch. Die wesentlichen Ergebnisse werden in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Mineralstoff-Status des Patientenkollektivs

Parameter*	Anzahl	Erhobene Befunde (Mw ± Sd [Md; Min – Max])	Normabweichung (% der Patienten)	Normwerte
Ferritin *[µg/l]*	74	185,8 ± 204,4 (134,5; 10 – 1363)	↑ 13,5 ↓ 2,7	30 – 300
TfS *[%]*	74	24,4 ± 8,3 (24,0; 5 – 46)	↑ 1,4 ↓ 14,9	16 – 45
sTfR *[mg/l]*	74	1,28 ± 0,26 (1,22; 0,88 – 2,15)	↑ 4,1 ↓ 0	0,83 – 1,76
Zink *[µmol/l]*	m: 38 w: 36	m: 11,60 ± 4,43 (10,6; 7,8 – 32,0) w: 11,39 ± 3,02 (10,8; 7,3 – 25,9)	↑ 2,6 (m) ↓ 68,4 ↑ 2,8 (w) ↓ 8,3	m: 12,0 – 26,0 w: 9,0 – 22,0
Kupfer *[µmol/l]*	m: 8 w: 16	m: 16,65 ± 2,79 (16,5; 13,2 – 22,1) w: 17,87 ± 1,57 (17,85; 14,9 – 21,3)	↑ 12,5 (m) ↓ 0 ↑ 0 (w) ↓ 0	m: 11,0 – 22,0 w: 10,7 – 26,6

*Mw: Mittelwert; Sd: Standardabweichung; Md: Median; Min: Minimum; Max: Maximum; Tf Transferrin, TfS Transferrinsättigung, sTfR löslicherTransferrinrezeptor ↑=erhöht; ↓emiedrigt; * Bestimmung aus Heparin-Plasma;*

Bei keinem der Patienten fand sich eine Abweichung von der Norm für Plasma-Fe, bei etwa 15% der Patienten war jedoch eine TfS unterhalb des Normbereiches nachweisbar und bei einem Patienten lag die TfS oberhalb des Normbereiches. Lediglich zwei der Patienten (Nr. 68 und Nr. 76) wiesen eine Mangel an Ft auf, wobei sich bei einer Patientin (Nr. 68) gleichzeitig ein erhöhter Gehalt an sTfR, normwertigem CRP ohne Hinweis auf mikrocytäre Anämie fand. Dagegen fanden sich bei annähernd 14% der Patienten teilweise erheblich erhöhte Ft-Spiegel. Das Normfenster für die Konzentration des s-TfR wurde von drei der Proben überschritten.

Männliche Patienten wiesen höhere Ft-Spiegel (*p<0,001*) sowie eine zumindest tendenziell höhere TfS (*p=0,08*) auf, während ein Geschlechtsunterschied bezüglich des sTfR nicht ersichtlich war (*p=0,4*).

Beim Zn-Status war eine deutliche Geschlechtsdifferenz zu beobachten. Während annähernd 70% (26/38) der männlichen Patienten einen Zn-Mangel aufwiesen, fand sich ein solcher bei nur 8,3% (3/36) der weiblichen Patienten. Insgesamt zwei Patienten wiesen einen erhöhten Zn-Spiegel auf.

Zur Beurteilung des Cu-Status lagen lediglich 24 auswertbare Datensätze vor. Es fand sich bei keinem Patienten eine Cu-Mangelsituation und nur eine marginale Erhöhung der Gesamt-Cu-Konzentration über die Norm bei einem männlichen Patienten (Tab. 10).

Ein Zusammenhang mit dem Mineralstoffstatus fand sich weder für die Arbeitsdiagnose (*p>0,05*) und den Ernährungsstatus (r<l0,22l) noch für das Alter (r<l0,25l) oder die Schulbildung (*p>0,1*). Auch eine Assoziation zwischen Mineralstoffstatus und Tau bzw. Abeta (r<l0,3l) ließ sich nicht aufzeigen. Die Höhe des Cu-Spiegels korrelierte schwach invers mit der Anzahl der $ApoE_4$-Allele (r=-0,45; *p=0,05*). Ähnliche Zusammenhänge fand sich weder für den Zn- noch für den Fe-Status.

3.1.3. Kognitiver Status

Der kognitive Status der Patienten wurde mittels eines umfassenden Routine-Testprogramms ermittelt. Dazu dienten validierte neuropsychologische Testverfahren mit Fokus auf verschiedenen kognitiven Domänen sowie eine Reihe von einfachen Screeningtests (Tab. 11).
Die Zahl der Testpersonen in den Einzeltests variierte erheblich. Nur 18 der insgesamt 88 Patienten hatten die vollständige Palette der kognitiven Tests absolviert. Bei Vernachlässigkung von WMS-r-ZS und TAP lagen 36 vollständige Datensätze vor. Es fanden sich mit Ausnahme der TAP-Einzeltests, des WST und des BDI (*p>0,2*) in der Mehrzahl der psychomotorischen Tests bessere Testleistungen bei Patienten, die mehr als 50%, im Vergleich zu solchen, die weniger als 50% der Tests durchgeführt hatten (MMSE *p=0,01* ADAS-cog *p=0,02* Orientierung *p<0,001* Buschke-MIS *p<0,001* BNT *p=0,003* CDT *p=0,05* MVGT-KVFW *p=0,002* MVGT-LVFW *p=0,05* WMS-r vis I *p=0,03*).

Orientierende Tests, prämorbides Intelligenz-Niveau und Depressionsanzeichen

Im MMSE fand sich bei 28,4% der Patienten kein Hinweis auf eine kognitive Beeinträchtigung (Tab 11), 36% erreichten 20-26 Punkte (leichte AD), 23,3% 10-19 Punkte (moderate AD) und 2,3% weniger als 10 Punkte (schwere AD). Für 2 Patienten (Nr. 29 und Nr. 75) lagen keine Daten aus dem MMSE vor. Patient Nr. 29 zeigte in den sonstigen Tests eine unterdurchschnittliche Leistung und Patient Nr. 75 war aufgrund seiner ausgeprägten Demenz nicht in der Lage den Test durchzuführen.

Gemäß ADAS-cog fand sich bei 67,1% der Patienten (45/67) eine kognitive Beeinträchtigung. Die restlichen Patienten waren mit einem Score <10 Punkten in diesem Test unauffällig. Ähnliche Resultate fanden sich im Orientierungstest. Hier erreichten 57,6% der auswertbaren Patienten nicht

die erwartete Leistung (Tab. 11). Die Ergebnisse der drei genannten Untersuchungsverfahren korrelierten gut miteinander (Orientierung vs. ADAS-cog: r=0,68; MMSE vs. Orientierung: r=0,84; ADAS-cog vs. MMSE: r=0,76).

Tab. 11: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den psychomotorischen Tests

Test	Anzahl	Erhobene Befunde (Mw ± Sd [Md; Min – Max])	Defizit (% Patienten)	Normwerte
MMSE *[Punkte]*	86	23,3 ± 6,3 (26; 1 – 30)	71,6	30 – 27
ADAS-cog *[Punkte]*	67	16,9 ± 11,6 (13; 3 – 57)	68,1	≤10
Orientierung *[Punkte]*	85	6,34 ± 2,1 (7; 0 – 8)	57,6	8
WST *[IQ]*	51	97,2 ± 15,9 (95; 66 – 133)	29,4	≥85
BDI *[Punkte]*	54	7,48 ± 6,79 (6; 0 – 30)	18,5	≤17
LST *[Punkte]*	84	3,36 ± 1,99 (4; 0 – 6)	81	6 (bei 2 Wörtern)*
WMS-r ZS: *[Punkte]*				
ZS-v	38	5,11 ± 1,03 (5; 3 - 7)	71,1	≥6
ZS-r	38	3,55 ± 1,55 (4; 0 – 7)	78,9	≥5
WMS-r vis: *[Punkte]*				
vis I (sofort)	68	22,4 ± 10,8 (22; 0 – 41)	58,8	≥25
vis II (verzögert)	45	17,3 ± 12,7 (16; 0 – 41)	46,7	≥16 **
Buschke MIS *[Punkte]*	83	3,77 ± 2,74 (4; 0 – 8)	65,1	≥5 *
BNT *[Punkte]*	85	12,52 ± 3,10 (14; 2 – 15)	32,9	≥13 #
MVGT: *[Punkte]*				
LD_1	67	4,99 ± 2,83 (5; 0 – 16)	47,8	4,45 – 8,29
LD_5	67	9,12 ± 3,85 (9; 2 – 16)	65,7	10,08 – 14,76
ØZuwachs/LD	66	1,04 ± 0,60 (1,0; -0,3 – 2,0)	57,6	1,1 – 2,1
KVFW	65	5,83 ± 4,40 (5; 0 – 16)	64,6	7,26 – 14,00
LVFW	60	5.82 ± 4,93 (5; 0 – 16)	70,0	8,9 – 15,7
PW	59	13,6 ± 2,5 (14; 4 – 16)	40,7	14,0 – 16,2
CDT *[Punkte]*	72	2,53 ± 1,51 (2; 1 – 6)	40,3%	<3
VF *[Punkte]*	72	16,03 ± 7,22 (15; 2 – 36)	52,8%	>15#
TAP *[msec]*				
-t-AT	31	306,7 ± 90,1 (299; 216 – 598)	54,8	199 – 276
-p-AT	31	271,6 ± 61,7 (247; 190 – 389)	45,4	169 – 266
-GA	30	916,4 ± 220,9 (870,5; 590 – 1562)	93,3	524 – 643
-GNG	32	470,0 ± 99,0 (480,0; 322 – 833)	59,4	338 – 443

*Mw: Mittelwert; Sd: Standardabweichung; Md: Median; Min: Minimum; Max: Maximum; ADAS-cog kognitiver Teil des Alzheimer´s Disease Assessment Scale, BDI Becks Depressions Inventar, IQ Intelligenzquotient, GA Geteilte Aufmerksamkeit, GNG Go/Nogo, MMSE Mini-Mental-Status Test, WST Wortschatztest, BNT Boston-Naming-Test, MIS Memory-Impairment-Screen, MMSE Mini-Mental-Status Test, MVGT Münchner verbaler Gedächtnistest, LD Lerndurchgang, ØZuwachs durchschnittlicher Zuwachs, KVFW kurz-verzögerte freie Wiedergabe, LVFW lang-verzögerte freie Wiedergabe, p-AT Alertness mit Warnton, PW passive Wiedergabe, TAP Computergestützte Aufmerksamkeitstests, t-AT Alertness ohne Warnton, WMS-r revidierter Wechsler Gedächtnistest, vis visuelle Wiedergabe, ZS Zahlenspanne; ZS-v ZS vorwärts, ZS-r ZS rückwärts; CDT Uhrzeichentest, VF Wortflüssigkeitstest; *Beinhoff et al. 2005; **Derrer et al. 2000; #Aebi et al. 2002*

Zur Ermittlung des prämorbiden Intelligenz-Niveaus wurde der WST herangezogen. Lediglich 51 Datensätze lagen zur Auswertung vor (Tab. 11). Etwa die Hälfte der Patienten (28, 54,9%) erwiesen sich als durchschnittlich begabt, 27,4% waren unterdurchschnittlich (12) bzw. minderbegabt (2) und 17,6% waren überdurchschnittlich (8) bzw. hochbegabt (1).

Anzeichen einer Depression wurden mittels BDI untersucht. Lediglich 4 von 54 getesteten Patienten (7,4%) zeigten sichere Anzeichen einer Depression (Cut-off 17 Punkte) (Tab. 11). Ein Zusammenhang mit den Leistungen im MMSE (r=0,20) oder ADAS-cog (r=0,11) fand sich nicht. Dagegen korrelierte der BDI-Score schwach invers mit dem WMS-r-ZS (-0,44 <r <-0,49) sowie schwach positiv mit den Reaktionszeiten in den Aufmerksamkeitstests der TAP (0,34 <r <0,7), wobei die Korrelation mit der t-AT am höchsten war.

Gedächtnis

Zur Erfassung der Gedächtnissfunktion wurden mehr oder weniger spezifische Tests zum Kurzzeits- sowie Arbeitsgedächtnis eingesetzt.

Das Primärgedächtnis der Patienten wurde mittels LST, WMS-r-ZS und WMS-r-vis I untersucht (Tab. 11). Bei 71 von 84 Patienten (81%) fanden sich im LST Leistungen unterhalb des Cut-off-Wertes von 6 Punkten. Ähnlich war die Situation im WMS-r-ZS: 71% (ZS-v) bzw. 79% (ZS-r) zeigten unterdurchschnittliche Leistungen. Die Anzahl der Testpersonen war allerdings im Vergleich zum LST mit 38 relativ niedrig. Vierzig (40) von 68 Patienten (59%) wiesen im WMS-r-vis I ein Defizit auf. Eine gute Korrelation der Daten fand sich zwischen WMS-r-ZS-r und LST (r=0,69) bzw. WMS-r-vis I und LST (r=0,62) oder WMS-r-ZS-r (r=0,49). Zwischen WMS-r-ZS-v und LST (r=0,39) bzw. WMS-r-vis II (r=0,28) war die Korrelation dagegen schwach.

Das Sekundärgedächtnis der Patienten wurde mittels Buschke-MIS, BNT, WMS-r-vis II und MVGT untersucht (Tab.11): Im Buschke-MIS erzielten 65% der Patienten (54/83) nur unterdurchschnittliche Leistungen. Im BNT erbrachten etwa 33% der Patienten (28/85) eine Leistung unterhalb der Erwartungen und im WMS-r-vis II wiesen etwa 47% der Patienten (21/45) Defizite auf. Im MVGT zeigten abhängig vom Testabschnitt etwa 40–70% der Patienten unterdurchschnittliche Leistungen. Der mittlere Lernzuwachs/Lerndurchgang der 5 Lerndurchgänge betrug 1,04 Punkte. Die Leistungen von annähernd 58% der Patienten (38/66) blieben unter den Erwartungen. Bei der Wiedergabe des Erlernten nach Distraktion und zeitlicher Verzögerung (LVFW) zeigten ca. 70% der Patienten (42/60) Defizite, bei passiver Wiedergabe dagegen nur ca. 40% (24/59). Der mittlere Lernzuwachs korrelierte zumindest partiell mit KVFW (r=0,53) und LVFW (r=0,51), dagegen nur sehr schwach mit PW (r=0,29). Sonstige Korrelationen waren wie folgt: KVFW vs. LVFW r=0,87, KVFW vs. PW r=0,38, LVFW vs. PW r=0,44.

Die Leistungen im Buschke-MIS korrelierten gut mit dem BNT (r=0,65), MVGT (KVFW r=0,74, LVFW r=0,74) sowie WMS-r-vis II (r=0,75). Die Leistungen im BNT korrelierten am besten mit dem WMS-r-vis II (r=0,65), schwächer mit dem MVGT (KVFW r=0,53, LVFW r=0,48). Zwischen MVGT und WMS-r-vis II fanden sich ebenso starke Korrelationen (KVFW r=0,76, LVFW r=0,77).

Exekutive und visuokonstruktiv-perzeptive Funktion

Als Maß für die exekutive Funktion wurde der VF herangezogen. Von 72 untersuchten Patienten zeigten 38 (53%) eine unterdurchschnittliche bzw. weit unterdurchschnittliche Leistung (Tab. 11).

Der CDT diente zur Erfassung der visuokonstruktiv-perzeptiven Leistungen. Etwa 40% der Patienten (29/72) zeigten hier eine unterdurchschnittliche Leistung (Tab. 11).

Aufmerksamkeit und Konzentration

Die Aufmerksamkeit der Patienten wurde mittels TAP untersucht. Ebenso wurde der LST zur Bewertung herangezogen. Im Gegensatz zum oben bereits beschriebenen LST (siehe Gedächtnis) lag nur für 30 Patienten ein vollständiger Datensatz aus der TAP vor. Von diesen zeigten etwa 45 bis 54% im reinen Wachheitstest (AT), 60% im GNG-Test und mehr als 90% im GA-Test zur geteilten Aufmerksamkeit eine verlangsamte Reaktion (Tab. 11). Die Tests korrelierten untereinander in unterschiedlichem Ausmaß. Während sich eine gute Korrelation zwischen GA und GNG (r=0,62) sowie LST (r=0,65) fand, war die Korrelation zwischen den Tests GA und AT nur (r=0,33) sehr schwach.

Zusammenhänge zwischen Basispatientendaten, Ernährungsstatus sowie laborchemischen Daten und den psychomotorischen Testleistungen

Unabhängig vom Mikronährstoffstatus ließen sich für den Ernährungsstatus, einige der Basisparameter sowie für den laborchemischen Status teilweise auffällige Assoziationen mit dem kognitiven Status aufzeigen (Abb. 2 und 3, Tab. 12 und 13):

In einer Reihe von psychomotorischen Tests erbrachten weibliche Patienten zumindest in der Tendenz schwächere Leistungen als männliche: WMS-r vis I (21 vs. 25 Pkte [Md], *p=0,07*), WMS-r vis II (11 vs. 22 Pkte [Md], *p=0,05*), CDT (2 vs. 3 Pkte [Md], *p=0,04*) sowie in den Wachsheitstests t-AT (319 vs. 245 ms [Md], *p=0,06*) und p-AT (311 vs. 227 ms [Md], *p=0,09*). Ein Zusammenhang zwischen psychomotorischen Leistungen und Alter der Patienten war in keinem der Tests erkennbar (r≤l0,3l).

Bezüglich der Schulbildung fanden sich für mehrere der psychomotorischen Tests Hinweise auf eine Abhängigkeit, wobei jeweils die Testleistung mit zunehmender Schulbildung anstieg: ADAS-cog (*p=0,03*), VF (p=0,03), LST (p=0,001), TAP (t-AT *p=0,05*; p-AT *p=0,32*; GA *p=0,03*; GNG *p=0,02*), BDI (*p=0,004*), WST (*p=0,004*, Abb.2).

Patienten mit 2 $ApoE_4$-Allelen erbrachten im Vergleich zu Patienten ohne $ApoE_4$ schwächere Leistungen im Teilabschnitt LVFW des MVGT (1 vs. 8 Pkte. *p=0,003*).

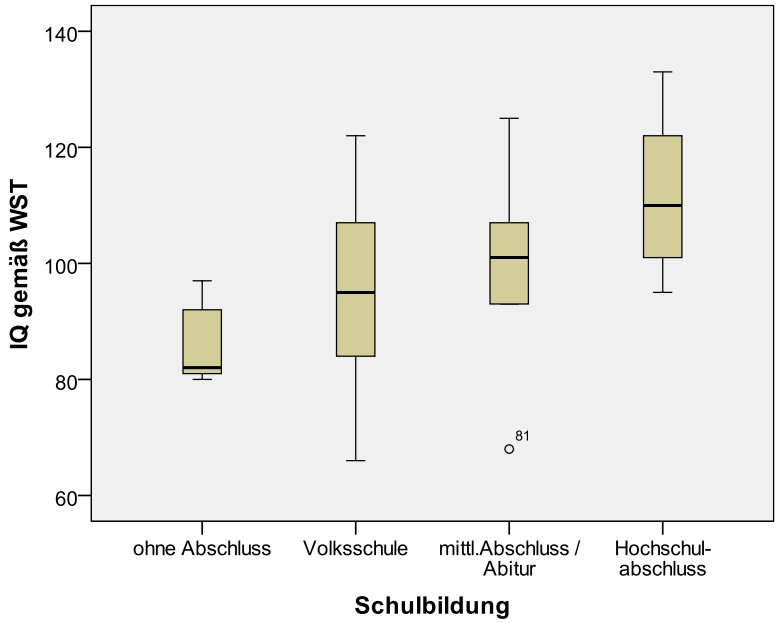


Abb. 2: Prämorbides Intelligenzniveau (Intelligenzquotient [IQ] gemäß Wortschatztest [WST]) abhängig von der Schulbildung *(p=0,004 [Kruskal-Wallis-Test])*

Mit dem Ernährungsstatus (MNA, BMI, Albumin, Tf) korrelierende psychomotorische Testleistungen fanden sich lediglich vereinzelt. In den Wachheitstests der TAP gingen kürzere Reaktionszeiten mit besserem Ernährungsstatus einher (MNA vs. AT -0,41<r<-0,48, Albumin vs. AT: -0,38<r<-0,40) und für den Teilabschnitt p-AT ließ sich ein statistisch nachweisbarer Gruppenunterschied zwischen ausreichend ernährten und mit Risiko für Mangelernährung behafteten Patienten nachweisen (*p=0,02*). Ebenso fand sich für die VF ein statistisch gesicherter Gruppenunterschied (*p=0,03*) (Abb.3).

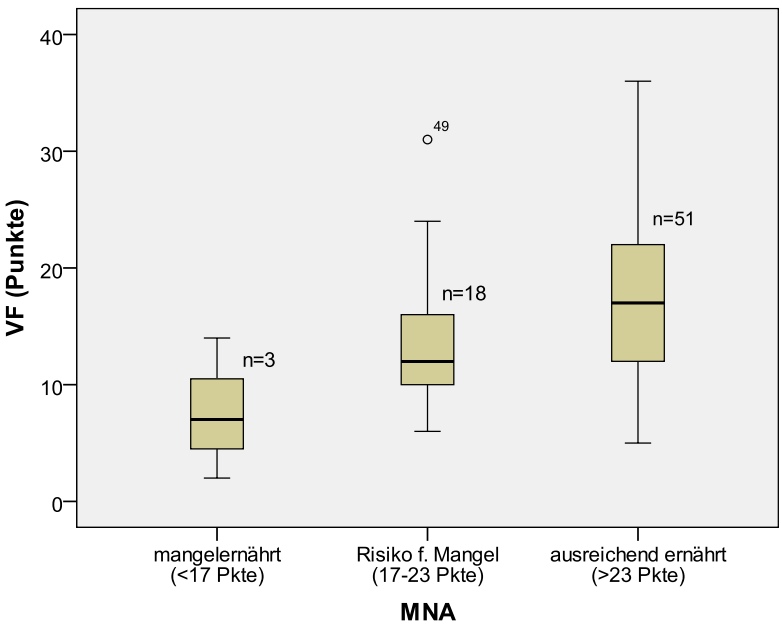


Abb. 3: Leistungen im Wortflüssigkeits-Test (VF) in Abhängigkeit vom Ernährungszustand gemäß Mini-Nutrional-Assessment (MNA) (*p=0,03* [*Kruskal-Wallis-Test*])

Tab. 12: Leistungen in den psychomotorischen Tests in Abhängigkeit von der Arbeitsdiagnose

Test	AD	VD	MCI	S-D	DP	Sonstiges
MMSE *[Punkte]*	**24,3** (30) 15,5 – 19,5	**23,5** (6) 19,8 – 28,0	**28,0** (26) 26,0 – 29,0	**24,0** (13) 14,5 – 24,0	**29** (4) 29,5 – 30,0	**29,0** (5) 27,0 – 29,5
ADAS-cog *[Punkte]*	**21,0** (21) 17,0 – 27,5	**16,5** (4) 12,3 – 22,3	**10,0** (22) 8 – 12,5	**16,5** (10) 12,8 – 31,5	**7,0** (4) 3,5 – 8,8	**8,5** (4) 5 – 12,8
Orientierung *[Punkte]*	**6,0** (31) 3,0 – 7,0	**7,0** (6) 7,0 – 8,0	**8,0** (25) 7,0 – 8,0	**5,0** (12) 4,3 – 6,0	**8,0** (4) (konst.)	**8,0** (5) (konst.)
WST *[IQ]*	**82,5** (14) 77 – 92	**92,0** (3) 82 -	**97,0** (25) 90 - 110	**96,0** (11) 85 - 122	**105,5** (4) 95 - 116	**114,5** (5) 86 - 130
BDI *[Punkte]*	**6,0** (15) 3 – 11	**5,0 (3)** 2 -	**6,5** (20) 1 – 10	**6,0** (7) 2 -11	**7,0** (4) 2 – 13	**5,5** (4) 4 - 9
LST *[Punkte]*	**2,0** (30) 0,8 – 3,3	**3,0** (6) 1,8 – 4,3	**4,0** (25) 3,0 – 5,5	**2,0** (12) 1,0 – 5,0	**6,0** (4) (konst.)	**4,0** (5) 4,0 – 6,0
WMS-r-ZS-v *[Punkte]*	**5,0** (10) 4 – 6	**3,0** (4)	**5,0** (14) 5 – 6	**5,0** (3) **3** –	**6,0** (1)	**6,0** (4) 5 – 6
WMS-r-ZS-r *[Punkte]*	**3,0** (10) 3 – 4	**1,0** (4) 0 – 3	**4,0** (14) 4 – 5	**3,0** (3) 1 – 5	**6,0** (1)	**1,0** (4) 1 - 2
WMS-r-vis I *[Punkte]*	**15,5** (22) 7 - 19	**24,0** (5) 14 – 31	**25,0** (22) 22 – 35	**23,0** (9) 16 – 28	**33,5** (4) 31 – 37	**38,0** (4) 29 – 41
WMS-r-vis II *[Punkte]*	**3,5** (10) 0 – 16	**14,0** (4) 5 – 21	**21** (19) 12 – 27	**7,0** (3) 0 -	**34** (3) 24 –	**32** (4) 24 - 40
Buschke-MIS *[Punkte]*	**1,0** (30) 0 – 2,3	**5,0** (6) 1,75 – 5,0	**6,0** (25) 4,5 – 7,0	**4,0** (11) 1,0 – 6,0	**7,0** (4) 6,3 – 7,8	**6,0** (5) 4,5 – 7,5
BNT *[Punkte]*	**12,0** (31) 6 – 13	**14,0** (6) 13 - 14	**14,5** (26) 14 - 15	**13,0** (11) 9 - 15	**15,0** (4) (konst.)	**15,0** (5) 14 – 15
MVGT-ØZuwachs/LD *[Punkte]*	**0,75** (21) 0,25 – 1,0	**1,0** (4) 0,31 – 1,88	**1,25** (22) 0,75 – 1,56	**1,0** (9) 0,63 – 1,25	**1,88** (4) 1,38 – 2,0	**1,88** (4) 1,38 – 2,0
MVGT-KVFW *[Punkte]*	**3,0** (19) 0 – 4	**3,0** (5) 1,5 – 8	**8,0** (22) 4,8 – 10,5	**4,0** (9) 1 – 6	**11,5** (4) 9,5 – 14,3	**9,0** (4) 7,5 – 12,8
MVGT-LVFW *[Punkte]*	**1,0** (14) 0 – 3,3	**4,0** (5) 0,5 – 8,5	**8,0** (22) 5 – 9,5	**2,0** (9) 0 – 3,5	**12.5** (4) 10,3 – 14	**11,0** (4) 5,8 – 12,5
CDT *[Punkte]*	**3,0** (23) 2 – 4	**2,0** (5) 1,5 – 4	**2,0** (24) 1 – 3	**3,0** (10) 1 – 4,5	**1,0** (4) (konst.)	**1,0** (4) 1 – 2
VF *[Punkte]*	**12,0** (23) 7 – 16	**10,0** (5) 9 – 14	**18,0** (24) 15 – 25	**14,5** (10) 10 – 22	**29,0** (4) 25 – 31	**17,0** (4) 14 - 21
TAP: AT (t-AT) *[ms]*	**325** (6) 276 – 475	n.d.	**257** (12) 231 – 339	**351** (5) 235 – 389	**318** (3) 234 –	**220** (3) 216 -
TAP: AT (p-AT) *[ms]*	**295** (6) 252 – 323	n.d.	**230** (12) 218 – 305	**354** (5) 255 – 383	**285** (3) 219 –	**297** (3) 218 -
TAP: GA *[ms]*	**940** (6) 846 – 1423	n.d.	**857** (12) 742 – 1003	**966** (4) 809 – 1066	**833** (3) 729 –	**775** (3) 611 -
TAP: GNG *[ms]*	**509** (6) 408 – 619	n.d.	**477** (12) 406 – 537	**488** (5) 391 – 508	**477** (3) 322 –	**400** (4) 379 – 420

Angaben: Median [Anzahl]; 25. – 75. Quantil; ADAS-cog kognitiver Teil des Alzheimer´s Disease Assessment Scale, BDI Becks Depressions Inventar, IQ Intelligenz-quotient, CDT Uhrzeichentest, VF Wortflüssigkeitstest, MMSE Mini-Mental-Status Test, MVGT Münchner verbaler Gedächtnistest, ØZuwachs durchschnittlicher Zuwachs, KVFW kurz-verzögerte freie Wiedergabe, LD Lerndurchgang, LVFW lang-verzögerte freie Wiedergabe, WST Wortschatztest; TAP Computergestützte Aufmerksamkeitsbatterie: p-AT Alertness mit Warnton, t-AT Alertness ohne Warnton, GA Geteilte Aufmerksamkeit, GNG Go/Nogo, n.d. keine Daten

Die Leistungen in den einzelnen psychomotorischen Tests unterschieden sich abhängig von der Arbeitsdiagnose ($p \leq 0,01$) (Tab. 12). Ausnahmen waren der WST, wo nur tendenzielle Leistungsunterschiede nachweisbar ($p=0,07$) waren sowie die TAP-Einzeltests ($p>0,1$). Die

Testleistungen depressiver Patienten waren, bei allerdings sehr geringer Anzahl, in allen Tests mehr oder weniger konstant sehr gut (Tab. 12).

Assoziationen zwischen allgemeinem laborchemischen Status und psychomotorischen Testleistungen fanden sich in der Regel nicht (r<0,3). Ausnahmen traten nur sehr vereinzelt auf: WST vs. AP (r=-0,42), WMS-r.vis II vs. Triglyceride (r=0,37), MVGT-LVFW vs. Bilirubin (r=-0,34), MVGT-KVFW vs. Cortisol (r=-0,33).

Der erwartete Zusammenhang zwischen den Demenzmarkern Abeta und Tau mit den psychomotorischen Testleistungen fand sich nicht durchgängig. Für Abeta ließen sich jedoch zumindest tendenzielle Korrelationen mit dem ADAS-cog (r=-0,39), der Orientierung (r=0,36), dem LST (r=0,39), der WMS-r vis I (r=0,46), Buschke-MIS (r=0,32) und WMS-r vis II (r=0,44) aufzeigen. Sämtliche Patienten mit erniedrigten Abeta-Spiegeln zeigten im WMS-r vis I Leistungen unterhalb des Cut-offs von 25 Punkten (*p=0,07*).

Tab. 13: Konzentration von Demenz-Markerproteinen im CSF (pg/ml) bei Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen Leistungen im Münchner verbalen Gedächtnistest (MVGT)

		t-Tau (25. Qt – Md – 75. Qt *[n]*)	**ß-Amyloid** (25. Qt – Md – 75. Qt. *[n]*)
ØZuwachs/LD	Norm (≥1,1 Punkte)	178–453–639 *(12)*	634–656–1296 *(12)*
	Kognitives Defizit	248–326–618 *(24)*	518–810–765***** *(22)*
KVFW	Norm (>7 Punkte)	125–244–326 *(11)*	729–900–1329 *(11)*
	Kognitives Defizit	286–512–760**#** *(24)*	518–626–697**#** *(22)*
LVFW	Norm (>8 Punkte)	121–200–366 *(6)*	828–897–1093 *(6)*
	Kognitives Defizit	283–435–712****** *(25)*	543–656–740***** *(24)*

*Md: Median, Qt: Quantil, n: Anzahl auswertbarer Proben, t-Tau Gesamt Tau-Protein, ØZuwachs durchschnittlicher Zuwachs, KVFW kurz-verzögerte freie Wiedergabe, LD Lerndurchgang, LVFW lang-verzögerte freie Wiedergabe, *p<0,1; **p<0,05, #p<0,01, Mann-Whitney U-Test*

Im MVGT war eine klare positive Korrelation zwischen Leistung vs. Abeta- sowie eine inverse Korrelation vs. t-Tau-Konzentration im CSF erkennbar (KVFW vs. Abeta: r=0,56; KVFW vs. Tau: r=-0,49 und LVFW vs. Abeta r=0,65; LVFW vs. Tau r=-0,47). Bei Gruppierung der Patienten nach Leistung im MVGT, fanden sich darüber hinaus statistisch signifikante Gruppenunterschiede (Tab. 13).

3.2. Zusammenhänge zwischen Mikronährstoffstatus und kognitivem Status

3.2.1. B-Vitamine

Orientierende Tests, BDI und prämorbide Intelligenz

Für keines der untersuchten B-Vitamine bzw. HC ließ sich im MMSE ein klarer Zusammenhang zwischen Vitamin-Konzentration und Testleistung aufzeigen. Die Spearman-Rangkorrelation (r) war in jedem Fall <l0,3l. Bei Einteilung der Patienten in Leistungsgruppen zeigte sich für FLS ein

statistisch gesicherter Unterschied im MMSE, wobei Patienten ohne Defizite im MMSE höhere FLS-Spiegel aufwiesen (*p=0,03*) (Tab. 14).

Auch für den ADAS-cog bzw. die Orientierung fand sich kein Zusammenhang zwischen B-Vitaminstatus und Testleistung. Die Spearman-Rangkorrelation war in jedem Fall <l0,3l. Patienten mit kognitivem Defizit gemäß ADAS-cog (>10 Punkte) wiesen jedoch im Vergleich zu Patienten ohne kognitive Beeinträchtigung relativ höhere HC-Spiegel auf (*p=0,02*) (Tab. 14).

Eine Assoziation der Spiegel einzelner B-Vitamine mit den Leistungen im WST war gemäß Spearman-Rangtest nicht erkennbar (r<l0,3l). Lediglich bei Leistungsgruppierung der Patienten war unterdurchschnittliche prämorbide Intelligenz im Vergleich zu mindestens durchschnittlicher Intelligenz mit geringeren Vt-B_{12}- *(p<0,05)* und FLS-Spiegeln *(p=0,01)* sowie tendenziell höheren HC-Spiegeln (*p=0,05*) gepaart (Tab. 14).

Über den Normbereich erhöhte FLS-Spiegel (>39,7 nmol/l) waren mit mindestens durchschnittlicher prämorbider Intelligenz assoziiert und keiner der Patienten mit FLS-Spiegeln im höchsten Q (>26,5 nmol/l) wies eine unterdurchschnittliche prämorbide Intelligenz auf (Abb. 4).

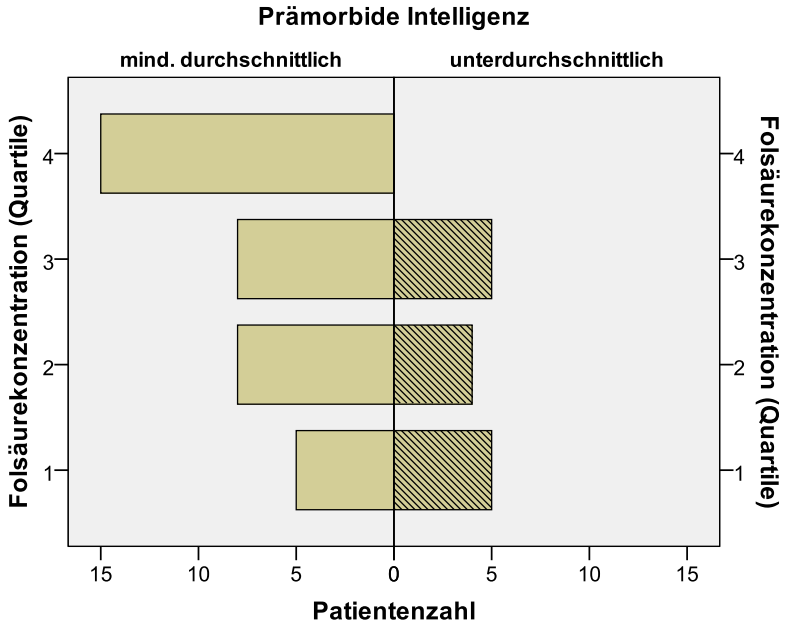


Abb. 4: Prämorbide Intelligenz (gemäß Wortschatztest) in Abhängigkeit von der Folsäurekonzentration im Serum (1. Quartil: <15,2 nmol/l, 2. Quartil: <17,4 nmol/l , 3. Quartil: <26,5 nmol/l, 4. Quartil ≥26,5 nmol/l)

Tab. 14: Zusammenfassender Vergleich des B-Vitaminstatus (jeweils 25. Quantile **– Median** - 75. Quantile *[Fallzahl]*) **bei Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen Leistungen in orientierenden psychomotorischen Tests sowie hinsichtlich der prämorbiden Intelligenz und dem Bestehen einer klinisch relevanten Depression**

	Leistungskategorie des Tests	**Vitamin B_1** *(nmol/l)*	**Vitamin B_6** *(nmol/l)*	**Vitamin B_{12}** *(pmol/l)*	**Folsäure** *(nmol/l)*	**Homocystein** *(µmol/l)*
Orientierende Tests						
MMSE	Norm (>26 Pkte.) Kognitives Defizit	124,0-**157,0**-163,3 *[30])* 136,5-**150,5**-166,3 *[44]*	62,0-**70,0**-102,5 *[29]* 51,3-**71,0**-85,5 *[44]*	229,0-**286,0**-430,5 *[33]* 166,5-**259,0**-434,0 *[49]*	16,7-22,8-29,1 *[32]* 13,8-**18,0**-21,7***** *[49]*	9,5-**12,5**-14,2 *[30]* 10,3-**13,2**-16,6 *[44]*
ADAS-cog	Norm (<11 Pkte.) Kognitives Defizit	133,8-**162,0**-167,0 *[20]* 134,5-**150,0**-163,5 *[37]*	65,0-**70,0**-87,0 *[19]* 62,0-**75,0**-98,5 *[37]*	233,8-**287,0**-371,3 *[22]* 165,8-**252,5**-436,5 *[44]*	15,8-**21,4**-35,7 *[22]* 15,2-**18,3**-24,5 *[43]*	9,1-**9,7**-13,2 *[20]* 10,5-**13,3**-16,1***** *[37]*
Orientierung	Norm (>7 Pkte.) Orientierungsdefizit	125,5-**156,0**-163,0 *[33]* 135,0-**151,0**-164,0 *[39]*	60,3-**69,5**-98,3 *[32]* 62,0-**71,0**-86,0 *[39]*	219,5-**278,0**-374,3 *[36]* 172,5-**297,5**-497,8 *[44]*	17,3-**19,7**-27,3 *[35]* 14,2-**18,2**-25,7 *[44]*	9,5-**11,9**-15,7 *[33]* 10,3-**13,3**-16,0 *[39]*
Test für prämorbide Intelligenz						
WST	Norm (IQ ≥85) Intelligenz <Norm	134,5-**152,0**-175,5 *[33]* 129,8-**152,0**-169,8 *[12]*	63,5-**76,5**-106,0 *[32]* 57,3-**82,5**-106,3 *[12]*	227,5-**314,5**-421,5 *[37]* 167,3-**208,5**-338,8***** *[14]*	16,8-**21,6**-37,3 *[36]* 13,7-**17,8**-19,8***** *[14]*	9,0-**10,6**-14,7 *[33]* 12,0-**13,8**-19,7***** *[12]*
Depressionstest						
BDI	Norm (≤17 Pkte.) Relevante Depression	133,0-**155,0**-164,0 *[45]* **158,0** *[3]*	65,0-**76,0**-101,0 *[44]* **42,0** *[3]*	196,0-**256,0**-357,0 *[50]* 205,0-**427,0**-1257,0 *[4]*	15,6-**19,1**-27,3 *[50]* **18,2** *[3]*	9,5-**12,0**-14,7 *[45]* **10,4** *[3]*

**p≤0,05 (Mann-Whitney-U-Test);; ADAS-cog Alzheimer-Disease-Assessment-Scale kognitive Subskala, BDI Becks Depressionsinventar, IQ Intelligenzquotient, MMSE Mini-Mental-Status Test, WST Wortschatztest*

Von den 8 Patienten mit erhöhten Vt-B_{12}-Spiegeln (>489 pmol/l) wiesen 7 einen mindestens durchschnittlichen IQ auf und bei den Vt-B_{12}-Spiegeln im unteren Q (<215 pmol/l) war der Anteil an Patienten mit unterdurchschnittlicher prämorbider Intelligenz mit 53,8% am höchsten (2.Q 23,1%; 3. Q 16,7%; 4. Q 15,4%). Ähnlich, wenn auch weniger ausgeprägt, war die Situation bezüglich HC. Der Anteil unterdurchschnittlich begabter Patienten mit HC-Spiegel im unteren Q (<9,7 μmol/l) lag bei lediglich 6,7% (2. Q 40%, 3. Q 33,3%, 4. Q 36,4%).

Ein Zusammenhang zwischen B-Vitaminstatus und Depressionszeichen gemäß BDI fand sich im Auswertekollektiv nicht (r<l0,25l). Gruppenunterschiede ließen sich aufgrund geringer Patientenzahl nicht bewerten (Tab. 15).

Gedächtnis

Ein Zusammenhang des B-Vitaminstatus mit dem Primärgedächtnis ließ sich nicht aufzeigen. Weder bei Betrachtung des LST, noch des WMS-r-ZS korrelierten die Leistungen in den genannten Tests mit dem jeweiligen Plasma-/Serumspiegel der einzelnen B-Vitamine bzw. HC (r<l0,25l). Eine ähnliche Datenlage fand sich bei Betrachtung des B-Vitaminstatus hinsichtlich der visuellen Aspekte des Kurzzeitgedächtnissen (WMS-r vis I) (r<0,20). Die mangelnde Korrelation im Spearman-Rangtest bestätigte sich bei Betrachtung des B-Vitaminstatus nach Gruppierung der Patienten gemäß ihrer Testleistungen (Tab.15). In keinem Fall fand sich ein statistisch belegbarer Gruppenunterschied.

Ein differenzierteres Bild hinsichtlich einer Abhängigkeit der psychomotorischen Testleistungen vom B-Vitaminstatus ergab sich nach Analyse der Tests zum Arbeitsgedächtnis (Buschke-MIS, BNT, MVGT und WMS-r vis II). Während sich für die visuellen Aspekte des Arbeitsgedächtnisses (WMS-r vis II) sowie für annähernd die Gesamtheit der Einzeltests des MVGT kein Zusammenhang zwischen B-Vitaminstatus und Testleistungen (r<0,3) nachweisen ließen, fand sich im Buschke-MIS eine, zumindest andeutungsweise Korrelation zwischen FLS-Spiegel und Testleistung (r=0,31). Nähere Betrachtung der Daten zeigte, dass Patienten im oberen Q (26,5 - >45,4 nmol/l) mehrheitlich in den Tests besser abschnitten als Patienten im unteren Q (8,4 – 15,1 nmol/l) (*p=0,04*) (Abb.5) und Patienten mit erhöhtem FLS-Spiegel (>39,7 nmol/l) im Vergleich zu Patienten mit normwertigen FLS-Spiegeln bessere Testleistungen (*p=0,04*) erbrachten.

Tab. 15: Zusammenfassender Vergleich des B-Vitaminstatus (jeweils 25. Quantile **– Median** - 75. Quantile [*Fallzahl*]) **bei Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen Leistungen in psychomotorischen Tests verschiedener kognitiver Domänen**

	Leistungskategorie des Tests	**Vitamin B_1** *(nmol/l)*	**Vitamin B_6** *(nmol/l)*	**Vitamin B_{12}** *(pmol/l)*	**Folsäure** *(nmol/l)*	**Homocystein** *(µmol/l)*
Testschwerpunkt: Gedächtnis						
LST	Norm (>5 Pkte.)	119,0-**162,0**-173,5 *[13]*	57,0-**69,0**-77,5 *[13])*	221,5-**289,0**-334,5 *[16]*	15,4-**23,2**-32,8 *[16]*	9,5-**10,4**-16,4 *[13]*
	Kognitives Defizit	133,5-**149,0**-164,0 *[58]*	62,0-**71,0**-95,0 *[57]*	192,0-**286,0**-444,0 *[63]*	15,2-**18,3**-25,6 *[62]*	9,8-**12,6**-15,3 *[58]*
WMS-r vis I	Norm (≥25 Pkte.)	132,5-**160,0**-182,5 *[25]*	61,3-**69,5**-85,3 *[24]*	206,8-**280,0**-462,0 *[28]*	15,7-**19,3**-33,5 *[27]*	9,7-**12,2**-15,7 *[25]*
	Kognitives Defizit	134,3-**151,5**-163,3 *[3])*	62,0-**73,0**-95,0 *[34]*	181,5-**252,0**-418,5 *[38]*	15,1-**18,3**-25,8 *[38]*	8,9-**11,9**-14,3 *[34]*
WMS-r vis II	Norm (≥16 Pkte.)	126,3-**147,5**-168,0 *[22]*	56,3-**65,5**-82,5 *[22]*	204,3-**265,0**-474,8 *[24]*	17,3-**19,3**-26,5 *[23]*	10,1-**12,8**-16,4 *[22]*
	Kognitives Defizit	133,5-**150,0**-160,5 *[21]*	69,3-**79,5**-109,3 *[20]*	202,8-**297,5**-422,3 *[20]*	15,9-**21,6**-27,4 *[20]*	9,1-**10,4**-13,9 *[21]*
Buschke-MIS	Norm (≥5 Pkte.)	131,8-**155,0**-176,0 *[32]*	60,3-**68,5**-81,0 *[32]*	186,0-**286,0**-386,0 *[35]*	16,5-**19,9**-28,1 *[34]*	9,5-**12,8**-16,4 *[32]*
	Kognitives Defizit	132,0-**151,0**-174,0 *[39]*	62,8-**76,0**-102,3 *[38]*	198,0-**259,0**-439,0 *[43]*	14,3-**18,2**-25,3 *[43]*	9,5-**12,2**-14,9 *[39]*
BNT	Norm (≥13 Pkte.)	138,0-**156,0**-164,0 *[51]*	63,8-**70,5**-85,5 *[50]*	225,0-**295,0**-430,5 *[54]*	16,6-**19,5**-28,6 *[53]*	9,5-**11,9**-14,2 *[51]*
	Kognitives Defizit	126,0-**144,0**-163,5 *[21]*	57,0-**71,0**-99,0 *[21]*	182,3-**235,0**-431,5 *[26]*	13,5-**15,9**-23,4***** *[26]*	10,8-**14,0**-17,2 *[21]*
MVGT KVFW	Norm (>7 Punkte)	129,0-**152,0**-166,0 *[21]*	57,0-**66,0**-83,0 *[21]*	180,5-**242,0**-356,3 *[22]*	15,6-**20,0**-28,8 *[22]*	9,3-**12,7**-15,7 *[21]*
	Kognitives Defizit	135,0-**150,5**-166,3 *[36]*	64,0-**76,0**-103,0 *[35]*	190,8-**313,5**-426,8 *[42]*	15,8-**18,7**-27,0 *[41]*	9,4-**11,5**-14,7 *[36]*
MVGT LVFW	Norm (>8 Punkte)	114,0-**145,0**-164,0 *[15]*	57,0-**65,0**-78,0 *[15]*	164,0-**235,0**-319,0 *[15]*	13,5-**19,7**-24,5 *[15]*	8,5-**12,5**-16,3 *[159*
	Kognitives Defizit	134,5-**155,0**-182,5 *[37]*	65,3-**78,5**-109,3***** *[36]*	188,3-**306,0**-428,3 *[44]*	15,9-**18,9**-27,4 *[43]*	9,4-**11,5**-14,0 *[37]*
Testschwerpunkt: Aufmerksamkeit und Konzentration						
TAP: t-AT-	Norm (≤276 ms)	125,5-**146,0**-163,5 *[12]*	62,0-**67,0**-78,0 *[11]*	182,3-**241,5**-342,8 *[14]*	15,9-**18,4**-21,8 *[14]*	9,9-**13,5**-16,9 *[12]*
	Aufmerksamk.defizit	143,8-**162,0**-192,8 *[16]*	56,5-**82,5**-125,8 *[16]*	180,0-**299,0**-471,5 *[17]*	17,4-**23,0**-36,8 *[17]*	8,7-**11,4**-18,2 *[16]*
TAP: Go/noGo	Norm (≤443 ms)	113,5-**142,0**-164,0 *[9]*	54,8-**63,5**-75,3 *[8]*	176,0-**229,0**-386,5 *[12]*	17,3-**18,6**-20,1 *[12]*	10,0-**12,5**-15,7 *[9]*
	Aufmerksamk.Defizit	143,8-**160,0**-192,8 *[20]*	63,8-**79,5**-106,0 *[20]*	193,5-**279,0**-447,5 *[20]*	16,1-**20,7**-29,1 *[20]*	8,7-**12,9**-18,6 *[20]*
Testschwerpunkte: Exekutive Funktion (VF) und visokonstruktive Funktion (CDT)						
VF	Norm (>15 Punkte)	132,5-**151,0**-173,0 *[29]*	62,5-**69,5**-84,8 *[28]*	167,3-**256,0**-352,5 *[34]*	16,4-**19,8**-27,3 *[34]*	9,5-**11,5**-14,7 *(n=29)*
	Kognitives Defizit	136,5-**155,5**-164,8 *[34]*	62,5-**76,0**-102,5 *[34]*	198,5-**283,5**-442,8 *[36]*	14,1-**17,6**-25,3 *[35]*	9,5-**12,5**-14,4 *(n=34)*
CDT	Norm (<3 Punkte)	136,0-**152,0**-166,0 *[37]*	62,0-**76,0**-95,0 *[37]*	199,5-**272,0**-469,8 *[42]*	17,0-**20,2**-28,6 *[41]*	9,5-**11,9**-14,6 *[37]*
	Konstrukt. Defizit	128,5-**155,0**-163,5 *[25]*	64,3-**73,0**-87,0 *[24]*	186,3-**265,0**-391,3 *[28]*	13,3-**15,9**-22,0****** *[28]*	9,9-**12,8**-14,8 *[25]*

**p≤0,05, **p≤0,01 (Mann-Whitney-U-Test) AT-oWT Alertness ohne Warnton, BNT Boston-Naming-Test, CDT Uhrzeichentest, LST Buchstabiertest, MIS Memory-Impairment-Screen, MVGT Münchner verbaler Gedächtnistest, KVFW kurz-verzögerte freie Wiedergabe, LVFW lang-verzögerte freie Wiedergabe, TAP computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, VF Wortflüssigkeitstest, WMS-r vis revidierter Wechsler Gedächtnistest visuelle Wiedergabe*

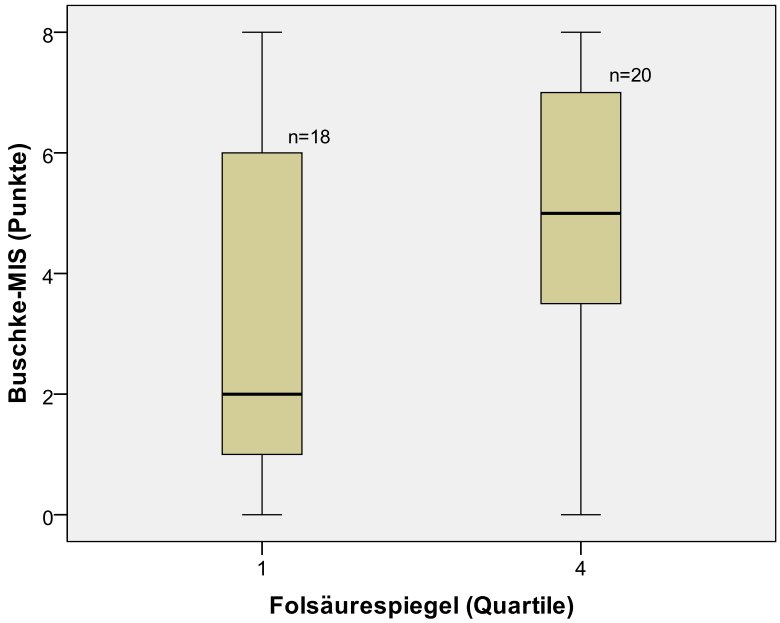


Abb. 5: Leistungen im Buschke-Gedächtnistest (Buschke-MIS) in Abhängigkeit vom Folsäurespiegel (Quartilenvergleich) (*p=0,04 [Mann-Whitney-U- Test]*)

Ein ähnlicher Zusammenhang fand sich auch für FLS und den BNT, allerdings ohne entsprechende Hinweise aus dem Spearman-Rangtest (r<0,25). Wiederum fanden sich bei Patienten im oberen Q mehrheitlich bessere Testleistungen (*p=0,02*) (Abb. 6) und mit einer Ausnahme erbrachten sämtliche Patienten mit erhöhtem FLS-Spiegel normwertige Testleistungen (12–15–15 Punkte [Min-Md-Max], n=9), während Patienten mit normwertigen Spiegeln bei extremen Leistungsschwankungen signifikant schwächer abschnitten (2–14–15 Punkte, n=70) *(p=0,04)*.

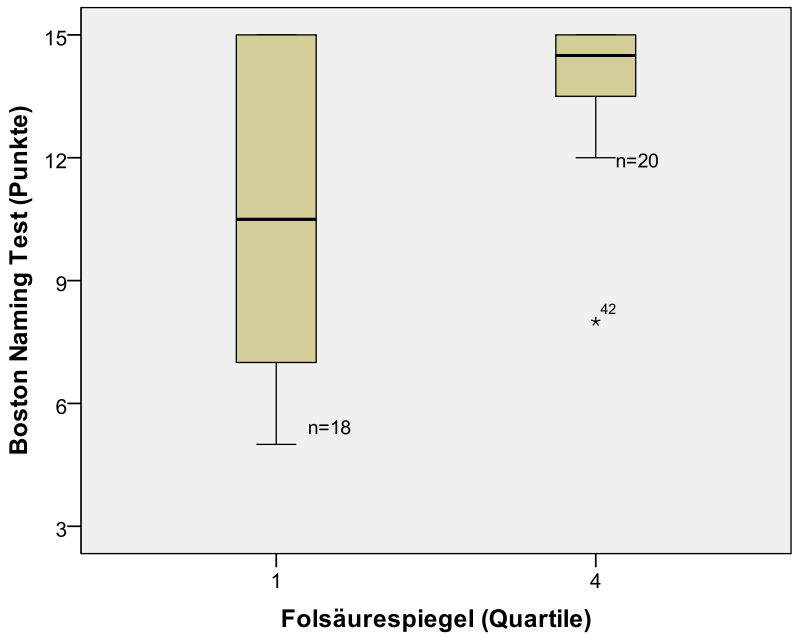


Abb. 6: Leistungen im Boston-Naming-Test (BNT) in Abhängigkeit vom Folsäurespiegel (Quartilenvergleich) (*p=0,02 [Mann-Whitney-U-Test]*)

Bei Vergleich des B-Vitaminstatus von Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen kognitiven Leistungen in den einzelnen psychomotorischen Tests zum Arbeitsgedächtnis fanden sich nur bei wenigen Tests statistisch belegbare Gruppenunterschiede (Tab.15). Geringere B-Vitaminspiegel bei kognitivem Defizit waren lediglich für FLS im BNT nachweisbar (*p=0,03*), nicht jedoch im Buschke-MIS (*p=0,2*). Auffällig waren weiterhin durchgängig im Median höhere Vt-B_6-Spiegel bei Patienten mit unterdurchschnittlichen Gedächtnisleistungen. Statistische Signifikanz wurde im MVGT-LVFW erreicht (*p=0,04*). Dagegen unterschieden sich die Leistungsgruppen hinsichtlich des Vt-B_1- und Vt-B_{12}-Spiegels oder des HC-Spiegels nicht.

Exekutive Funktion und visuokonstruktive Domäne

Bezüglich der exekutiven Funktion, gemessen mittels VF-Test, ließ sich kein Zusammenhang mit dem Status der einzelnen B-Vitamine bzw. mit dem HC-Spiegel erkennen (r<|0,25|). Bei Betrachtung des B-Vitaminstatus in Abhängigkeit von den kategorisierten Testleistungen fanden sich ebenso keine auffälligen Abweichungen bei Patienten mit defizitären Testleistungen (Tab. 15).

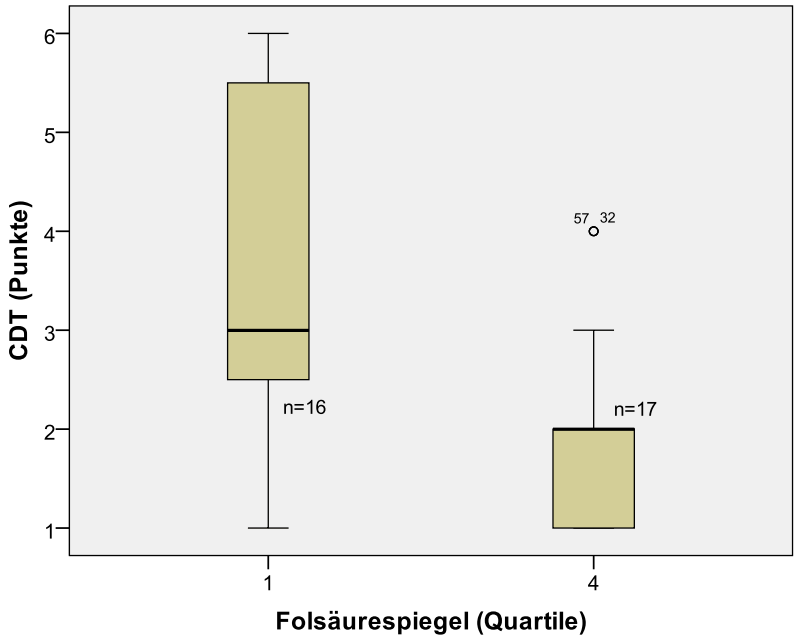


Abb. 7: Leistungen im Uhr-Zeichentest (CDT) in Abhängigkeit vom Folsäurespiegel (Quartilenvergleich) *(p=0,01 Mann-Whitney U-Test)*

Eine, wenn auch schwache Abhängigkeit der visuokonstruktiven Funktion vom B-Vitaminstatus ließ sich lediglich für FLS aufzeigen. Trotz nur sehr schwacher Korrelation zwischen absoluter Leistung im CDT und FLS-Spiegel (r=-0,29) erbrachten Patienten im oberen Q der FLS-Spiegel deutlich bessere Testleistungen im Vergleich zu Patienten im unteren Q (*p=0,01*) (Abb. 7). Auffällig war wiederum, dass Patienten mit FLS-Spiegel oberhalb des Normfensters (>39,7 nmol/l) im Test besser

abschnitten (1 – 1 – 3 Punkte [Min-Md-Max]) als Patienten mit normwertigen FLS-Spiegeln (1 – 2 – 6 Punkte; *p=0,01*).

Eine Bestätigung dieses Ergebnisses fand sich bei Vergleich des B-Vitaminstatus von Patienten mit und ohne konstruktives Defizit. Patienten mit konstruktivem Defizit wiesen signifikant geringere FLS-Spiegel im Vergleich zu Patienten ohne Defizit auf (*p=0,004*) (Tab. 15). Für keines der anderen B-Vitamine bzw. HC ließ sich ein derartiger Zusammenhang aufzeigen (r≤l0,1l).

Aufmerksamkeit und Konzentration

Ein Einfluss des B-Vitaminstatus auf die Leistungen der Patienten in den Tests zur Aufmerksamkeit und Konzentration (TAP uns LST) war nicht ersichtlich. Die Korrelation der Einzeltests mit den einzelnen B-Vitaminen im Spearman-Rangtest war durchgehend sehr schwach (r<l0,32l). Bei vergleichender Betrachtung des B-Vitaminstatus von Patienten mit normwertigen und verlangsamten Reaktionen ließen sich, bei allerdings geringer Stichprobenzahl, keine statistisch tragfähigen Unterschiede nachweisen (*p>0,05*; Tab. 15). Eine Aussage zur geteilten Aufmerksamkeit war nicht möglich, da nur einer der auswertbaren Patienten normwertige Reaktionszeiten zeigte.

3.2.2. Antioxidativ wirksame Vitamine und Provitamine

Folgende antioxidativ wirksamen Vitamine und Provitamine wurden untersucht: Vt-A und Vt-C, α- und γ-TCP, α-TCP/Cholesterin, γ-TCP/Cholesterin, α- und ß-Carotin sowie Lycopin.

Orientierende Tests, BDI und prämorbide Intelligenz

In Bezug auf den Status der Antioxidantien waren keine Zusammenhänge mit den Leistungen in den orientierenden Tests (ADAS-cog, Orientierung, MMSE) erkennbar (r<l0,21l). Ebenso fanden sich keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Höhe des Antioxidantien-Spiegels und den Leistungen im WST (r<l0,26l) oder dem BDI-Score (r<l0,25l). Auch bei Betrachtung der Leistungskategorien der Einzeltests gegenüber der Blutkonzentration des jeweiligen Mikronährstoffes waren keine statistisch belegbaren Gruppenunterschiede nachweisbar (*p>0,05*) (Tab.16).

Tab. 16: Zusammenfassender Vergleich des Antioxidantien-Status (jeweils 25. Quantile **– Median** - 75. Quantile *[Fallzahl]*) **bei Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen Leistungen in orientierenden psychomotorischen Tests sowie sowie in Abhängigkeit von einer relevanten Depression**

	Leistungskategorie des Tests	**Vitamin C** *(µmol/l)*	**α-Tocopherol** *(µmol/l)*	**γ-Tocopherol** *(µmol/l)*	**α-Carotin** *(µmol/l)*	**β-Carotin** *(µmol/l)*	**Lycopin** *(µmol/l)*	**Vitamin A** *(µmol/l)*
Orientierende Tests								
MMSE	Norm (>26 Punkte) *[33]*	38,3-**57,8**-77,1	20,9-**32,8**-46,3	1,40-**1,91**-2,55	0,02-**0,08**-0,18	0,30-**0,50**-0,94	0,19-**0,29**-0,58	1,80-**2,20**-2,42
	Kognitives Defizit *[53]*	42,4-**71,8**-89,6	19,7-**29,2**-41,7	1,20-**1,76**-2,21	0,05-**0,12**-0,19	0,28-**0,54**-0,88	0,17-**0,29**-0,38	1,95-**2,32**-2,67
ADAS-cog	Norm (<11 Punkte) *[22]*	34,8-**58,3**-77,5	20,9-**26,6**-46,1	1,37-**1,85**-2,47	0,01-**0,13**-0,18	0,32-**0,57**-1,09	0,19-**0,29**-0,61	1,76-**2,11**-2,65
	Kognitives Defizit *[45]*	43,4-**79,3**-93,6	19,4-**31,7**-49,9	1,22-**1,78**-2,27	0,03-**0,08**-0,16	0,18-**0,40**-0,78	0,17-**0,29**-0,41	1,87-**2,33**-2,60
Orientierung	Norm (>7 Pkte.) *[36]*	48,4-**64,7**-81,6	21,8-**28,8**-46,4	1,41-**1,86**-2,41	0,02-**0,11**-0,17	0,29-**0,54**-1,07	0,20-**0,33**-0,56	1,73-**2,20**-2,43
	Orientierungsdefizit *[49]*	36,1-**65,3**-87,0	19,4-**30,1**-45,2	1,19-**1,76**-2,27	0,05-**0,11**-0,20	0,29-**0,50**-0,77	0,17-**0,28**-0,36	1,37-**2,37**-2,69
Test für prämorbide Intelligenz								
WST	Norm (IQ ≥85) *[37]*	44,5-**71,8**-83,7	19,0-**28,5**-47,6	1,40-**1,87**-2,40	0,02-**0,10**-0,19	0,22-**0,54**-1,04	0,16-**0,29**-0,64	1,80-**2,44**-2,64
	IQ<85 *[14]*	50,1-**80,8**-111,5	22,9-**32,0**-51,2	1,20-**1,44**-1,99	0,02-**0,10**-0,15	0,15-**0,37**-0,61	0,17-**0,26**-0,31	1,77-**2,23**-2,78
Depressionstest								
BDI	Norm (≤17 Pkte.) *[50]*	45,5-**71,9**-88,0	20,8-**28,2**-48,7	1,30-**1,83**-2,30	0,04-**0,10**-0,17	0,27-**0,51**-0,88	0,19-**0,30**-0,50	1,83-**2,22**-2,63
	Relevante Depression *[4]*	22,3-**84,2**-122,2	15,8-**31,5**-46,7	1,27-**1,83**-11,4	0,003-**0,08**-0,16	0,17-**0,33**-0,77	0,09-**0,18**-0,35	0,91-**1,93**-2,62

**p≤0,05, (Mann-Whitney-U-Test); ADAS-cog Alzheimer-Disease-Assessment-Scale kognitive Subskala, BDI Becks Depressionsinventar, IQ Intelligenzquotient, MMSE Mini-Mental-Status Test, WST Wortschatztest*

Gedächtnis

Ein Zusammenhang zwischen Antioxidantien-Status und Kurzzeit-Gedächtnisleistungen (LST: r<0,17, WMS-r-ZS: r<0,26, WMS-r vis I: (r<l0,1l) war aus den Daten nicht ersichtlich.

Auch eine Assoziation von Antioxidantienstatus und Leistungen in des Tests zum Arbeitsgedächtnis (Buschke-MIS, BNT, MVGT, WMS-r vis II) war nicht erkennbar (generell r<l0,25l). Einzige Ausnahme bildete eine schwache positive Korrelation zwischen den Leistungen im WMS-r vis II und dem γ-TCP Spiegel (r=0,41) (unter Berücksichtigung des Gesamtcholesterinspiegels r=0,59). Beim Leistungsvergleich zwischen dem unteren (≤1,25 μmol/l) und oberen Q (≥2,30 μmol/l) zeigte sich ein signifikanter Unterschied (*p=0,03*) (Abb. 8).

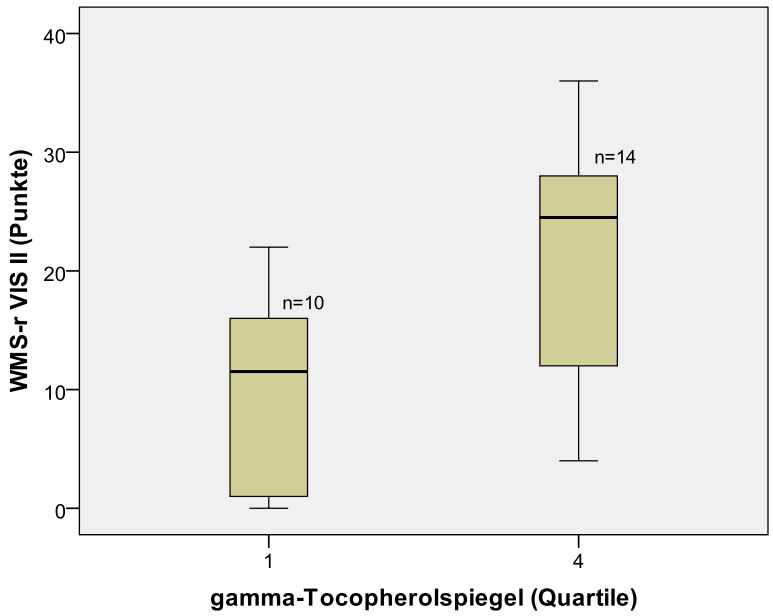


Abb. 8: Leistungen im Subtest visuelle Wiedergabe II der revidierten Wechsler-Memory-Scale (WMS-r VIS II) in Abhängigkeit vom γ-Tocopherolstatus (Quartilenvergleich)
(p=0,03 [Mann-Whitney-U-Test])

Bei Betrachtung der Plasmakonzentration der einzelnen Antioxidantien abhängig von der jeweiligen Leistungskategorie im psychomotorischen Test fanden sich zumeist keine statistisch gesicherten Gruppenunterschiede (*p>0,05*). Es ließen sich lediglich tendenziell geringere α-TCP-Spiegeln bei schwachen Leistungen im Buschke-MIS (*p=0,06*) und BNT (*p=0,08*) nachweisen, sowie tendenziell geringere γ-TCP-Spiegeln bei unternormigen Leistungen im WMS-r vis II (*p=0,06*) (Tab. 17). Bei Betrachtung der auf den Gesamtcholesterinspiegel bezogenen α- bzw. γ-TCP-Spiegel gegenüber den jeweiligen Testleistungen im WMS-r vis II fand sich lediglich für γ-TCP ein statistisch gesicherter Gruppenunterschied (*p=0,008*).

Tab. 17: Zusammenfassender Vergleich des Antioxidantien-Status (jeweils 25. Quantile **– Median** - 75. Quantile *[Fallzahl]*) **bei Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen Leistungen in ausgewählten psychomotorischen Tests**

	Leistungskategorie des Tests	**Vitamin C** *(µmol/l)*	**α-Tocopherol** *(µmol/l)*	**γ-Tocopherol** *(µmol/l)*	**α-Carotin** *(µmol/l)*	**β-Carotin** *(µmol/l)*	**Lycopin** *(µmol/l)*	**Vitamin A** *(µmol/l)*
Testschwerpunkt: Primärgedächtnis								
LST	Norm (>5 Punkte) [*16]*	27,9-**58,0**-75,6	2,8-**26,9**-46,4	1,46-**1,83**-3,09	0,01-**0,08**-0,18	0,28-**0,42**-0,81	0,17-**0,28**-0,69	1,73-**2,29**-2,73
	Kognitives Defizit *[68]*	40,5-**65,3**-86,0	21,9-**30,3**-44,7	1,30-**1,81**-2,28	0,05-**0,11**-0,19	0,31-**0,61**-1,02	0,20-**0,30**-0,44	1,85-**2,26**-2,62
WMS-r vis I	Norm (≥25 Punkte) *[28]*	27,8-**66,7**-80,6	20,0-**30,8**-45,8	1,25-**1,83**-2,62	0,01-**0,09**-0,19	0,19-**0,50**-0,89	0,19-**0,27**-0,56	1,66-**2,20**-2,74
	Kognitives Defizit *[40]*	47,8-**76,6**-94,5	20,0-**30,3**-48,8	1,33-**1,78**-2,12	0,05-**0,11**-0,16	0,25-**0,58**-0,84	0,17-**0,30**-0,43	1,92-**2,35**-2,62
Testschwerpunkt: Arbeitsgedächtnis								
WMS-r vis II	Norm (≥16 Punkte) *[24]*	44,4-**74,7**-86,6	17,0-**32,3**-50,0	1,34-**1,83**-2,37	0,02-**0,09**-0,17	0,14-**0,34**-0,66	0,17-**0,28**-0,48	1,61-**2,30**-2,81
	Kognitives Defizit *[21]*	30,9-**57,1**-86,9	22,7-**30,1**-62,0	0,81-**1,38**-2,07	0,06-**0,12**-0,18	0,34-**0,65**-0,78	0,20-**0,40**-0,42	1,74-**2,20**-2,50
Buschke-MIS	Norm (≥5 Punkte) *[36]*	43,8-**65,3**-83,0	21,3-**33,0**-50,6	1,34-**1,83**-2,40	0,05-**0,12**-0,19	0,25-**0,50**-0,67	0,21-**0,31**-0,58	1,73-**2,32**-2,73
	Kognitives Defizit *[47]*	37,8-**68,3**-87,2	19,4-**26,1**-36,1	1,30-**1,84**-2,29	0,04-**0,10**-0,17	0,32-**0,70**-1,98	0,14-**0,27**-0,39	1,90-**2,23**-2,60
BNT	Norm (≥13 Punkte) *[57]*	36,1-**63,9**-81,4	21,5-**31,7**-47,6	1,30-**1,85**-2,36	0,02-**0,11**-0,18	0,29-**0,51**-0,88	0,18-**0,29**-0,48	1,80-**2,24**-2,64
	Kognitives Defizit *[28]*	50,5-**68,7**-90,7	18,3-**22,8**-36,0	1,31-**1,81**-2,23	0,06-**0,10**-0,18	0,31-**0,58**-1,73	0,19-**0,28**-0,48	1,87-**2,35**-2,56
MVGT KVFW	Norm (>7 Punkte) *[23]*	50,2-**68,2**-84,0	18,3-**32,8**-46,6	1,32-**1,85**-2,41	0,02-**0,08**-0,16	0,14-**0,50**-0,68	0,16-**0,29**-0,50	1,61-**2,15**-2,74
	Kognitives Defizit *[42]*	37,0-**73,2**-87,3	20,8-**27,5**-45,4	1,17-**1,77**-2,20	0,05-**0,13**-0,18	0,30-**0,61**-1,01	0,20-**0,30**-0,47	1,96-**2,32**-2,62
MVGT LVFW	Norm (>8 Punkte) *[16]*	50,4-**66,7**-80,7	2,8-**28,9**-43,8	1,30-**1,83**-2,22	0,01-**0,08**-0,16	0,11-**0,43**-0,85	0,07-**0,24**-0,55	1,55-**1,92**-2,65
	Kognitives Defizit *[44]*	39,7-**76,1**-87,1	22,3-**30,5**-48,8	1,20-**1,76**-2,26	0,05-**0,11**-0,17	0,28-**0,51**-0,82	0,20-**0,30**-0,44	1,99-**2,33**-2,62
Testschwerpunkt: Aufmerksamkeit und Konzentration								
TAP AT-oWT	Norm (≤276 ms) *[14]*	30,9-**62,7**-78,5	21,6-**31,6**-49,3	1,08-**1,58**-2,27	0,01-**0,07**-0,19	0,13-**0,30**-1,18	0,16-**0,26**-0,61	1,45-**1,70**-2,42
	Aufmerksamk.defizit *[17]*	30,5-**52,4**-107,0	21,8-**32,7**-62,0	0,90-**1,45**-2,19	0,06-**0,11**-0,17	0,25-**0,51**-0,71	0,18-**0,29**-0,39	2,04-**2,16**-2,68
TAP Go/noGo-	Norm (≤443 ms) *[12]*	39,3-**64,8**-81,3	21,6-**29,7**-44,7	1,31-**1,46**-2,27	0,02-**0,07**-0,15	0,12-**0,59**-33,9	0,07-**0,25**-0,46	1,28-**1,95**-2,63
	Aufmerksamk.defizit *[20]*	25,5-**62,7**-97,6	23,2-**33,0**-67,4	0,76-**1,27**-2,19	0,06-**0,12**-0,18	0,25-**0,47**-0,70	0,20-**0,29**-0,43	1,78-**2,18**-2,58
Testschwerpunkte: Exekutive Funktion (VF) und visokonstruktive Funktion (CDT)								
VF	Norm (>15 Punkte) *[34]*	25,9-**54,8**-76,9	19,3-**28,2**-45,5	1,46-**1,85**-2,39	0,04-**0,12**-0,17	0,29-**0,55**-0,86	0,18-**0,29**-0,58	1,81-**2,22**-2,71
	Kognitives Defizit *[38]*	50,1-**79,5**-96,8*****	19,5-**31,1**-51,2	1,20-**1,76**-2,18	0,02-**0,10**-0,16	0,19-**0,49**-0,85	0,17-**0,29**-0,40	1,79-**2,33**-2,63
CDT	Norm (<3 Punkte) *[43]*	37,5-**63,9**-81,8	21,2-**30,5**-46,0	1,32-**1,85**-2,39	0,02-**0,12**-0,18	0,25-**0,51**-0,82	0,16-**0,28**-0,50	1,83-**2,25**-2,70
	Konstruktives Defizit *[29]*	37,7-**74,6**-89,7	18,8-**25,4**-47,8	1,25-**1,59**-2,13	0,04-**0,08**-0,15	0,28-**0,47**-0,96	0,20-**0,30**-0,41	1,73-**2,33**-2,53

**p<=0,05, (Mann-Whitney-U-Test); AT-oWT Alertness ohne Warnton, BNT Boston-Naming-Test, CDT Uhrzeichentest, LST Buchstabiertest, MIS Memory-Impairment-Screen, MVGT Münchner verbaler Gedächtnistest, KVFW kurz-verzögerte freie Wiedergabe, LVFW lang-verzögerte freie Wiedergabe, TAP computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, VF Wortflüssigkeitstest, WMS-r vis revidierter Wechsler Gedächtnistest visuelle Wiedergabe*

Exekutive und visuokonstruktive Funktion

Eine klare Korrelation der Testleistungen mit dem Antioxidantien-Status war weder im VF (r<l0,2l) noch im CDT (r<l0,15l) erkennbar. Ebenso fanden sich nach Gruppierung der Patienten gemäß ihrer psychomotorischen Testleistungen mit einer Ausnahme keine statistisch belegbaren Unterschiede hinsichtlich des Antioxidantienstatus. Auffällig war lediglich ein höherer Vt-C-Spiegel bei Patienten mit defizitären Leistungen im VF (*p=0,02*) (Tab. 17).

Aufmerksamkeit und Konzentration

Ein Zusammenhang der Leistungen im den Computer-gestützten Aufmerksamkeitstests mit dem Antioxidantien-Status war nicht erkennbar (r<l0,3l). Einzige Ausnahme war eine schwache Korrelation des γ-TCP-Spiegels mit den Leistungen im Test GA (r=-0,51) sowie GNG (r=-0,33). Auch nach Normalisierung des γ-TCP-Spiegels auf den Gesamtcholesterinspiegel blieben beide Assoziationen erhalten (GA: r=-0,50; GNG r=-0,36). Patienten mit γ-TCP-Spiegeln im oberen Q reagierten im Test GA im Vergleich zu Patienten mit γ-TCP-Spiegeln im unteren Q schneller (*p=0,03*) (Abb. 9).

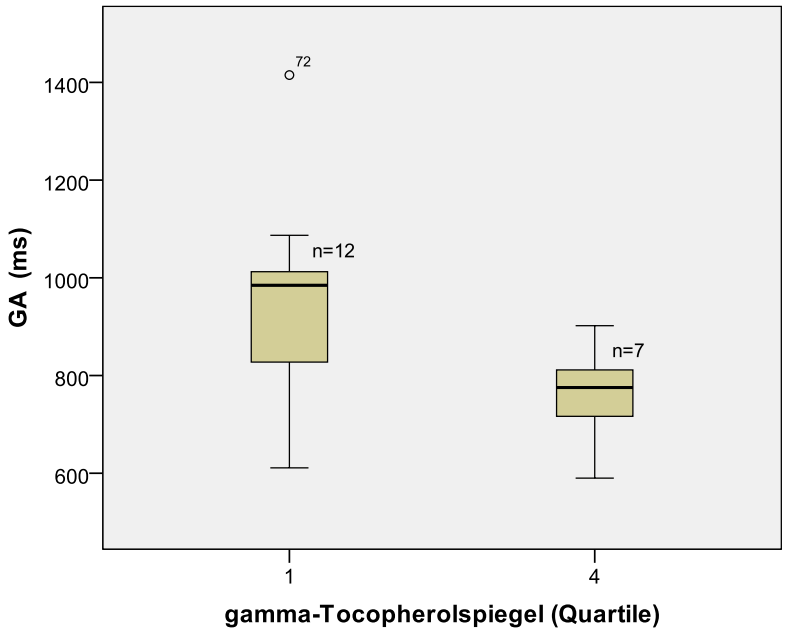


Abb. 9: Reaktionszeiten (ms) im Test geteilte Aufmerksamkeit in Abhängigkeit vom γ-Tocopherolstatus (Quartilenvergleich) *(p=0,03 [Mann-Whitney-U-Test])*

Bei Betrachtung der Leistungskategorien hinsichtlich des γ-TCP-Spiegels war jedoch, ebenso wie für sämtliche anderen Antioxidantien, kein Gruppenunterschied erkennbar (Tab. 17). Eine Aussage zur geteilten Aufmerksamkeit war nicht möglich, da nur zwei der auswertbaren Patienten normwertige Reaktionszeiten zeigten.

3.2.3. Redoxaktive Mineralstoffe

Orientierende Tests, BDI und prämorbide Intelligenz

Hinsichtlich der orientierenden Tests ließ sich bei den untersuchten Patienten im Spearman-Rangtest keine eindeutige Assoziation mit dem Mineralstoffstatus (Zn, Cu, Fe) aufzeigen. Weder im ADAS-cog, noch im MMSE noch im Orientierungsfragebogen war eine klare Tendenz erkennbar ($r<|0,25|$). Einzige Ausnahme war eine allerdings sehr schwache positve Korrelation zwischen Cu-Spiegel und Leistungen im MMSE ($r=0,37$). Bei Einteilung der Patienten in Gruppen mit normwertigen und unterdurchschnittlichen Leistungen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($p>0,2$).

Ein Zusammenhang zwischen prämorbider Intelligenz (WST) und Mineralstoffstatus ließ sich für keines der untersuchten Mineralien erkennen ($r\leq0,3$). Ebenso war kein Zusammenhang zwischen Depressionszeichen und Mineralstoffstatus zu erkennen ($r\leq|0,3|$). Lediglich für Zn fand sich ein allenfalls marginaler Zusammenhang mit dem BDI ($r=-0,32$).

Gedächtnis

Hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen Mineralstoffstatus und den Leistungen in den Kurzzeitgedächtnistests (LST, WMS-r-ZS, WMS-r vis I) waren die Daten uneinheitlich.
Für Ft ($r<0,2$) ließ sich kein Zusammenhang mit den Kurzzeitgedächtnisleistungen erkennen. Dagegen fand sich eine schwache Korrelation von Leistung im WMS-r-ZS-r und TfS ($r=0,33$) bzw. sTfR-Spiegel ($r=-0,41$). Ein derartiger Zusammenhang war für keinen der sonstigen Tests (LST, WMS-r-ZS-v und WMS-r vis I) erkennbar ($r<|0,25|$). Bei Vergleich des Eisenstatus gegenüber den Testleistungskategorien ließen sich lediglich unterschiedliche sTfR-Spiegel für den LST ($p<0,05$) nachweisen (Tab. 18).

Ein Zusammenhang zwischen den genannten Kurzzeitgedächtnistests und dem Zn- bzw. Cu-Status fand sich nicht ($r<0,3$). Auch bei Vergleich der Leistungskategorien in den Einzeltests zeigten sich keine statistisch nachweisbaren Unterschiede im Zn- bzw. Cu-Spiegel (Tab. 18).

Bezüglich der Leistungen in den Tests zum Arbeitsgedächtnis (Buschke-MIS, BNT, WMS-r vis II, MVGT) ließ sich kein klarer Zusammenhang mit dem Mineralstoffstatus erkennen ($r<0,3$). Auch der Vergleich des Mineralstoffstatus nach Einteilung der Kognitionsdaten in normwertige und unterdurchschnittliche Leistungen erbrachte keine auffälligen Unterschiede (Tab 18).

Tab. 18: Zusammenfassender Vergleich des Mineralstoffstatus (jeweils 25. Quantile **– Median** - 75. Quantile *[Fallzahl]*) **bei Patienten mit normwertigen bzw. unterdurchschnittlichen Leistungen in psychomotorischen Tests verschiedener kognitiver Domänen**

	Leistungskategorie des Tests	Ferritin *(µg/l)*	Transferrin-Sättigung *(%)*	Lösl. Transferrinrezeptor *(mg/l)*	Zink *(µmol/l)*	Kupfer *(µmol/l)*
Testschwerpunkt: Primärgedächtnis						
LST	Norm (>5 Punkte)	66-**108**-157 *[12]*	23-**25**-29 *[12]*	0,97-**1,12**-1,26 *[12]*	10,0-**10,8**-11,8 *[12]*	**16** *[2]*
	Kognitives Defizit	77-**137**-240 *[58]*	20-**24**-30 *[58]*	1,13-**1,25**-1,47***** *[58]*	9,8-**10,8**-12,0 *[12]*	16-**17**-18 *[20]*
WMS-r VIS I	Norm (≥25 Punkte)	64-**109**-189 *[24]*	21-**24**-30 *[24]*	1,02-**1,18**-1,41 *[24]*	9,1-**10,7**-11,8 *[24]*	16-**17**-18 *[7]*
	Kognitives Defizit	82-**153**-264 *[34]*	21-**24**-29 *[34]*	1,12-**1,26**-1,44 *[34]*	10,0-**10,9**-12,5 *[34]*	17-**18**-19 *[12]*
Testschwerpunkt: Arbeitsgedächtnis						
WMS-r VIS II	Norm (≥16 Pkte.)	70,0-**150,0**-259,0 *[21]*	22,0-**25,0**-31,0 *[21]*	1,0-**1,2**-1,5 *[21]*	9,5-**10,6**-12,0 *[21]*	17,0-**17,3**-18,3 *[7]*
	Kognitives Defizit	71,0-**100,0**-162,0 *[21]*	15,0-**23,0**-27,0 *[21]*	1,1-**1,2**-1,4 *[21]*	9,9-**10,9**-11,5 *[21]*	15,7-**17,6**-18,4 *[12]*
Buschke-MIS	Norm (≥5Pkte.)	61,0-**107,0**-191,0 *[31]*	22,0-**24,0**-30,0 *[31]*	1,0-**1,2**-1,3 *[31]*	9,8-**10,7**-11,5 *[31]*	16,6-**17,3**-18,4 *[9]*
	Kognitives Defizit	84,0-**137,0**-238,0 *[39]*	17,0-**25,0**-30,0 *[39]*	1,2-**1,3**-1,4***** *[39]*	*10,0-10,8-12,7 [39]*	15,7-**17,2**-18,4 *[12]*
BNT	Norm (≥13 Pkte.)	78,0-**134,5**-204,0 *[50]*	21,8-**24,5**-30,0 *[50]*	1,1-**1,2**-1,5 *[50]*	10,0-**10,9**-12,0 *[50]*	16,2-**17,3**-18,2 *[15]*
	Kognitives Defizit	67,5-**109,0**-228,5 *[21]*	15,5-**22,0**-29,5 *[21]*	1,2-**1,2**-1,3 *[21]*	9,4-**10,3**-11,9 *[21]*	16,3-**18,1**-18,9 *[6]*
MVGT KVFW	Norm (>7 Punkte)	80,3-**122,5**-230,0 *[20]*	23,3-**24,5**-30,0 *[20]*	1,0-**1,2**-1,5 *[20]*	9,9-**10,9**-12,4 *[20]*	16,2-**17,7**-18,6 *[6]*
	Kognitives Defizit	63,5-**141,0**-212,0 *[36]*	18,5-**23,5**-29,5 *[36]*	1,1-**1,2**-1,4 *[36]*	9,4-**10,8**-11,5 *[36]*	16,3-**17,5**-18,4 *[13]*
MVGT LVFW	Norm (>8 Punkte)	82,8-**128,0**-282,3 *[14]*	22,0-**24,0**-31,0 *[14]*	1,0-**1,2**-1,4 *[14]*	9,9-**11,1**-13,2 *[14]*	14,6-**17,2**-18,1 *[4]*
	Kognitives Defizit	59,5-**111,0**-205,5 *[37]*	19,0-**24,0**-30,0 *[37]*	1,1-**1,2**-1,4 *[37]*	9,6-**10,3**-11,4 *[37]*	16,3-**17,7**-18,4 *[15]*
Testschwerpunkt: Aufmerksamkeit und Konzentration						
TAP: AT-oWT	Norm (≤276 ms)	80,3-107,5-183,3 *[12]*	22,0-**23,5**-25,8 *[12]*	1,1-**1,2**-1,3 *[12]*	10,0-**11,0**-12,4 *[12]*	15,8-**17,6**-18,4 *[4]*
	Aufmerksamk.defizit	60,3-133,0-254,3 *[16]*	11,5-**23,0**-30,0 *[16]*	1,0-**1,2**-1,6 *[16]*	10,3-**11,2**-12,0 *[16]*	16,3-**17,4**-20,6 *[10]*
TAP: Go/noGo	Norm (≤443 ms)	100,5-**160,0**-187,5 *[9]*	22,5-**25,0**-36,0 *[9]*	1,1-**1,2**-1,5 *[9]*	9,7-**11,9**-14,1 *[9]*	-
	Aufmerksamk.defizit	58,5-**105,5**-190,5 *[20]*	13,0-**22,5**-26,8 *[20]*	1,0-**1,2**-1,4 *[20]*	10,1-**11,0**-11,5 *[20]*	16,3-**17,3**-19,4 [3]
Testschwerpunkte: Exekutive Funktion (VF) und visokonstruktive Funktion (CDT)						
VF	Norm (>15 Punkte)	81,8-**126,5**-212,0 *[28]*	23,0 – **25,0** – 30,0 *[28]*	1,0-**1,2**-1,4 *[28]*	9,6-**11,0**-11,8 *[28]*	15,7-**16,8**-18,1 *[4]*
	Kognitives Defizit	71,3-**143,5**-274,5 *[34]*	16,8 – **22,5** – 30,0 *[34]*	1,2-**1,3**-1,5 *[34]*	9,7-10,6-12,0 *[34]*	16,8-**17,7**-18,4 *[15]*
CDT	Norm (<3 Punkte)	76,0-**122,5**-198,0 *[36]*	22,3-**25,5**-30,8 *[36]*	1,0-**1,2**-1,4 *[36]*	9,5-**11,0**-12,0 *[36]*	15,1-**16,5**-18,4 *[10]*
	Konstrukt. Defizit	71,0-**168,0**-268,0 *[25]*	16,5-**22,0**-26,5****** *[25]*	1,1-**1,2**-1,5 *[25]*	9,9-**10,3**-11,6 *[25]*	17,4-**18,2**-18,4 *[9]*

**p≤0,05, **p≤0,01 (Mann-Whitney-U-Test) AT-oWT Alertness ohne Warnton, BNT Boston-Naming-Test, CDT Uhrzeichentest, LST Buchstabiertest, MIS Memory-Impairment-Screen, MVGT Münchner verbaler Gedächtnistest, KVFW kurz-verzögerte freie Wiedergabe, LVFW lang-verzögerte freie Wiedergabe, TAP computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, VF Wortflüssigkeitstest, WMS-r VIS revidierter Wechsler Gedächtnistest visuelle Wiedergabe*

Exekutive und visuokonstruktive Funktion

Eine klare Korrelation des Status von Fe, Cu und Zn und den Leistungen im VF-Test, als Maß für die exekutive Funktion, war nicht zu erkennen (r<0,3). Allerdings war auffällig, dass Patienten mit schwächeren Leistungen im VF (≤15 Punkte) neben vergleichsweise geringerer TfS (*p=0,06*) auch tendenziell höhere sTfR-Spiegel (*p=0,09*) aufwiesen (Tab 18).

Ein Zusammenhang zwischen Fe- bzw. Zn-Status und den Leistungen der Patienten im CDT war mit Ausnahme eines sehr schwachen Zusammenhangs mit der TfS (r=0,31) nicht erkennbar (r<0,3). Lediglich die TfS von Patienten mit konstruktivem Defizit war im Vergleich zu Patienten mit normwertiger Leistung geringer (*p=0,01*). Eine Bestätigung dieses Zusammenhangs in den anderen Parametern zur Bestimmung des Fe-Status fand sich nicht (*p>0,2*) (Tab 18). Dagegen erbrachten Patienten mit höheren Cu-Spiegeln, bei allerdings geringer Stichprobenzahl (n=19), tendenziell schwächere Leistungen im CDT (r=0,48; *p=0,08*).

Aufmerksamkeit

In den Abschnitten der TAP zeigte sich bei allerdings sehr niedriger Stichprobenzahl (n<30) ein schwacher Zusammenhang der Leistungen in einzelnen Tests mit der TfS, insbesondere in den Tests GA (r=-0,50) und GNG (r=-0,39). Die Spearman-Rangkorrelation der sonstigen Parameter des Fe-Status (Ft und sTfR) und der Leistungen in den Aufmerksamkeitstests war dagegen <l0,3l. Ebenso war allenfalls vereinzelt ein marginaler Zusammenhang zwischen TAP-Testleistung und Zn- (GA r=-0,35, AT bzw. GNG r<-0,2) oder Cu-Status (GA r=-0,36, GNG bzw. AT r<-0,2) erkennbar.

Bei Betrachtung des Mineralstoffstatus nach Kategorisierung der Leistungen in den Einzeltests fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (*p>0,05*) zwischen den Gruppen mit normwertigen oder unterdurchschnittlichen Leistungen (Tab. 18). Eine Aussage zur GA bzw. zum GNG-Test war aufgrund geringer Stichprobenzahl nicht möglich.

3.3. Mikronährstoffstatus nach Clusteranalyse

Zur abschließenden Beurteilung des Mikronährstoffstatus unter Berücksichtigung der kognitiven Leistungen in in der Gesamtheit mehrerer Domänen erfolgte die Gruppierung der Patienten in unterschiedliche Leistungsgruppen mittels Two-Step-Clusteranalyse mit anschließendem Vergleich der Gruppen. Die Ergebnisse der Clusteranalyse sind in Tabelle 19 zusammengefasst dargestellt:

Für 69 der 88 Patienten lag ein vollständiger Datensatz der 4 genannten Parameter vor, so dass ausschließlich Daten dieser Patienten in die Clusteranalyse sowie die nachfolgenden Cluster-Vergleich einflossen.

Tab. 19: Gruppierung des Auswertkollektivs in zwei Cluster-nach Two-Step-Analyse (SPSS 19.0)

	Cluster 1 *(n=43)*			**Cluster 2** *(n=26)*		
	Mw ± Sd	*Median (Min – Max)*	*25. / 75. Qt*	*Mw ± Sd*	*Median (Min – Max)*	*25. / 75. Qt*
LST *(Punkte)*	4,7 ± 1,1	5 (2 – 6)	4 / 6	1,4 ± 1,0	2 (0 – 3)	0,75 / 2
Buschke-MIS *(Punkte)*	5,2 ± 2,4	6 (0 – 8)	4 / 7	2,4 ± 2,0	2 (0 – 7)	1 / 4
VF *(Punkte)*	19,1 ± 6,5	18 (8 – 36)	14 / 74	11,2 ± 5,5	10,5 (2 – 26)	7,8 / 12,3
CDT *(Punkte)*	1,7 ± 0,5	2 (1 – 4)	1 / 2	4,0 ± 1,4	4 (2 – 6)	3 / 5,3

Min: Minimum, Max: Maximum, Mw Mittelwert, Qt Quantil, Sd Standardabweichung, CDT Uhr-Zeichentest, LST Buchstabensortiertest, MIS Memory-Impairment-Screen, VF Wortflüssigkeitstest

Die errechneten Cluster unterschieden sich in ihrer Größe. Die Patienten in Cluster 1 zeigten deutlich bessere Leistungen in allen 4 Kognitionstests. Die Clustertrennung erreichte einen guten Wert (Abb. 10)

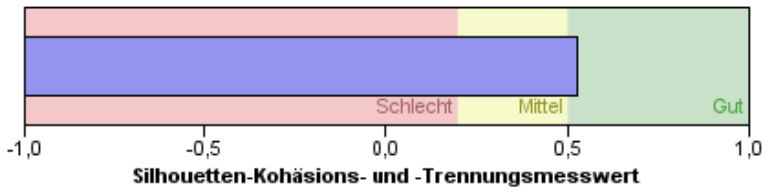


Abb. 10: Zusammenfassende Bewertung der Clusterqualität (gemäß SPSS 19)

Wie Tab. 20 zeigt, unterschieden sich die beiden Cluster unter Berücksichtigung einiger demographischer, anthropometrischer und klinisch-diagnostischer Parameter:

Unterschiede in der Altersstruktur waren bis auf eine geringere Streuung in Cluster 2 nicht ersichtlich (*p=0,7*). Dagegen war der Anteil weiblicher Patienten in Cluster 2 erhöht (61,5% versus 41,9% [*p=0,09*]). Ebenso überwog die Diagnose AD in Cluster 2 und MCI in Cluster 1 *(p=0,01)*. Patienten ohne Demenz-Diagnose waren in Cluster 2 nicht vertreten. Mehr als 95% aller Patienten in Cluster 2 wiesen entweder keinen Schulabschluss oder nur einen Volksschulabschluss mit Lehre auf, während in Cluster 1 ihr Anteil bei weniger als 70% lag. Dagegen fanden sich in Cluster 2 keine Patienten mit Hochschulabschluss (gegenüber 23,3% in Cluster 1) *(p=0,03)*.

Im Cluster 1 war die Anzahl der $ApoE_4$-Allele im Median bei 0 und in Cluster 2 bei 1. Der Ernährungszustand beider Gruppen war ähnlich gut. Hinsichtlich der CSF-Markerproteine fand sich lediglich für Abeta (*p=0,02*) ein statistisch nachweisbarer Gruppenunterschied (Tau *p=0,70*; Tab. 20).

Tab. 20: Vergleich der Cluster hinsichtlich demographischer, anthropometrischer und klinisch-diagnostischer Parameter

	Cluster 1 (n=43)			**Cluster 2 (n=26)**		
	Mw ± Sd	*Median (Min – Max)*	*25. / 75. Qt*	*Mw ± Sd*	*Median (Min – Max)*	*25. / 75. Qt*
Alter *(Jahre)*	70,3 ± 7,3	71 (58 – 87)	64 / 75	70,7 ± 5,7	71 (60 – 81)	66 / 76
Geschlecht *(w/m [%])*	41,9 / 58,1			61,5 / 38,5		
Hauptdiagnose:	AD: 14,3%, VD: 7,1% MCI: 47,6% Sonstige Demenz: 11,9% Depression: 9,5% Sonstiges (Nicht-Demenz): 9,5%			AD: 60,0%, VD: 8,0% MCI: 12,0% Sonstige Demenz: 20,0%		
Schulbildung:	Ohne Abschluss: 16,3% Hauptschule / Lehre: 51,2% Mittl. Abschluss / Abitur: 9,3% Hochschulabschluss: 23,3%			Ohne Abschluss: 30,8% Hauptschule / Lehre: 65,4% Mittl. Abschluss / Abitur: 3,8%		
ApoE4-Allele *(Anzahl)*	0,60 ± 078 (missing 1)	0 (0 – 2)	0 / 1	0,88 ± 0,76	1 (0 – 2)	0 / 1,25
BMI *(kg/m²)*	26,5 ± 4,0	25,9 (19,4 – 40,7)	23,1 / 28,5	25,6 ± 4,6	25,1 (17,8 – 39,2)	22,2 / 29,1
MNA *(Punkte)*	24,3 ± 2,9	25 (13,5 – 28,5)	22,5 / 26,5	23,2 ± 3,2	24,3 (15 – 27,5)	21,6 / 25,1
Tau-Protein *(pg/ml)*	417,5 ± 275,0 (missing 22)	376,5 (92 – 1300)	244 / 535	508,0 ± 373,4 (missing 10)	363 (142 – 1220)	204,5 / 760,3
ß-Amyloid *(pg/ml)*	857,6 ± 361,5 (missing 21)	729 (438 – 1601)	611 / 958	620,3 ± 154,5 (missing 10)	613 (429 – 943)	488 / 678
ADAS-cog *(Punkte)*	11,3 ± 5,3	11 (3 – 26)	8 / 15	26,1 ± 13,1 (missing 4)	23,5 (9 – 57)	17 / 32,5
MMSE *(Punkte)*	27,0 ± 2,5	28 (21 – 30)	25 / 29	19,5 ± 6,2 (missing 1)	19 (7 – 29)	14,5 / 26
BDI *(Punkte)*	6,7 ± 5,9 (missing 4)	6 (0 – 23)	2 / 10	9,8 ± 8,9 (missing 12)	6,5 (1 – 30)	4,8 / 11
WST *(IQ)*	102,7 ± 14,0 (missing 5)	101 (79 – 133)	92,8 / 112	82,2 ± 6,8 (missing 14)	82 (68 – 93)	78 / 82

ADAS-cog kognitive Subskala des Alzheimer Disease Assessment Scale, AD Alzheimer Demenz, ApoE4 Apolipoprotein E4, BDI Becks Depressions Inventar, BMI Body Mass Index, m männlich, MCI Mild Cognitive Impairment, missing Stichprobenzahl mit fehlenden Daten, MMSE Mini-Mental-Standard-Test, MNA Mini Nutrional Assessment, Mw Mittelwert, Sd Standardabweichung Qt Quantil, VD vaskuläre Demenz, w weiblich, WST Wortschatztest

Die psychomotorischen Testleistungen der Patienten unterschieden sich deutlich. Die Patienten in Cluster 1 erbrachten in den orientierenden Tests Leistungen, die im Median annähernd der Norm entsprachen, während Patienten aus Cluster 2 im Median deutlich unterdurchschnittliche Leistungen aufwiesen ($p<0,001$). Die Cluster unterschieden sich nicht hinsichtlich des BDI-Score ($p=0,26$). Dagegen fand sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Clustern hinsichtlich der prämorbiden Intelligenz. Im WST schnitten die Patienten in Cluster 2 erheblich schlechter ab ($p<0,001$) (Tab. 20).

Hinsichtlich des B-Vitaminstatus fanden sich keine statistisch nachweisbaren Unterschiede zwischen den Clustern (*p>0,05*), obwohl die medianen Spiegel von FLS und Vt-B_{12} in Cluster 1 und die von Vt-B_6 in Cluster 2 höher waren. Lediglich für FLS ließ sich zumindest eine Tendenz statistisch belegen (*p=0,08*) (Tab. 21). In Cluster 1 wiesen 7/42 Patienten (16,7%) normüberschreitende FLS-Spiegel (>39,7 nmol/l) auf, während lediglich 4 Patienten Spiegel unterhalb von 15 nmol/l FLS aufwiesen.

Tab. 21: Vergleich der Cluster hinsichtlich Vitamin- und Mineralstoffstatus

	Cluster 1 *(n=43)*			**Cluster 2** *(n=26)*		
	Mw ± Sd	*Median (Min – Max)*	*25. / 75. Qt*	*Mw ± Sd*	*Median (Min – Max)*	*25. / 75. Qt*
Folsäure *(nmol/l)*	24,5 ±11,7 (missing 1)	19,4 (12 – 50)	16,6 / 27,2	21,0 ± 11,5 (missing 2)	16,7 (9,1 – 50)	13,4 / 24,7
Vitamin B_{12} *(pmol/l)*	391,2 ± 334,0	285 (123 – 1500)	217 / 468	285,1 ± 162,0 (missing 2)	238 (41 – 714)	159 / 418
Homocystein *(µmol/l)*	12,5 ± 3,8 (missing 4)	12,4 (6,6 – 21,0)	9,5 / 15,0	14,0 ± 8,3 (missing 5)	12,2 (7,7 – 46,3)	9,4 / 14,6
Vitamin B_6 *(nmol/l)*	93,9 ± 68,8 (missing 5)	70 (34 – 416)	68,8 / 96,8	90,5 ± 59,4 (missing 5)	76 (38 – 274)	59,0 / 88,0
Vitamin B_1 *(nmol/l)*	153,4 ± 30,9 (missing 4)	156 (80 – 213)	135 / 168	149,4 ±28,8 (missing 5)	151 (84 – 209)	128,5 / 163,5
Vitamin C *(µmol/l)*	72,1 ± 71,2	63,9 (2,7 – 466,7)	36,6 / 81,8	73,7 ± 37,8	76,1 (18,8 – 171,5)	44,2 / 89,4
α-Tocopherol *(µmol/l)*	42,8 ± 37,6	30,5 (0 – 160,9)	21,2 / 48,8	34,2 ± 37,0	29,0 (0 – 199,9)	19,5 / 38,7
γ-Tocopherol *(µmol/l)*	2,3 ± 2,3	1,8 (0 – 14,5)	1,3 / 2,4	1,9 ± 1,7	1,7 (0 – 8,1)	1,2 / 2,1
Vitamin A *(µmol/l)*	2,3 ± 0,7	2,3 (0 – 3,8)	1,8 / 2,7	2,1 ± 0,6	2,3 (0,3 – 2,8)	1,8 / 2,5
α-Carotin *(µmol/l)*	0,11 ± 0,11	0,08 (0 – 0,48)	0,02 / 0,17	0,12 ± 0,10	0,11 (0 – 0,37)	0,06 / 0,16
β-Carotin *(µmol/l)*	7,6 ± 20,8	0,5 (0 – 87,3)	0,2 / 0,9	4,5 ± 12,8	0,6 (0 – 51.3)	0,34 / 0,76
Lycopin *(µmol/l)*	0,38 ± 0,31	0,29 (0 – 1,29)	0,18 / 0,50	0,33 ± 0,27	0,29 (0 – 1,06)	0,20 / 0,39
Zink *(µmol/l)*	11,3 ± 3,7 (missing 5)	10,9 (8,3 – 25,9)	9,7 / 12,0	11,4 ± 4,9 (missing 5)	10,3 (8,1 – 32,0)	9,6 / 12,1
Kupfer *(µmol/l)*	17,7 ± 1,6 (missing 32)	17,5 (15,5 – 21,3)	16,3 / 18,4	17,0 ± 2,4 (missing 18)	17,5 (13,2 – 20,3)	14,6 / 18,4
Ferritin *(µg/l)*	158 ± 136 (missing 5)	123 (27 – 807)	75 / 193	212 ± 204 (missing 5)	171 (10 – 887)	65 /289
TfS *(%)*	25,7 ± 7,3 (missing 5)	25 (7 – 46)	22,8 / 30	21,7 ± 7,6 (missing 5)	22 (5 – 34)	16,5 / 28
sTfR *(mg/ml)*	1,23 ± 0,23 (missing 5)	1,19 (0,88 – 1,75)	1,03 / 1,34	1,38 ± 0,30 (missing 5)	1,37 (0,94 – 2,15)	1,12 /1,53

missing Stichprobenzahl mit fehlenden Daten, Mw Mittelwert, Qt Quantil, Sd Standardabweichung, sTfR löslicher Transferrinrezeptor, TfS Transferrinsättigung

Demgegenüber standen FLS-Normüberschreitungen bei 2/24 Patienten (8,3%) in Cluster 2 und ein Anteil von etwa 42% (10/24) an Patienten mit FLS-Spiegeln unterhalb von 15 nmol/l.

Abb. 11. verdeutlicht in der vergleichenden Darstellung des FLS-Spiegels die Tendenz zu geringeren Spiegeln in Cluster 2.

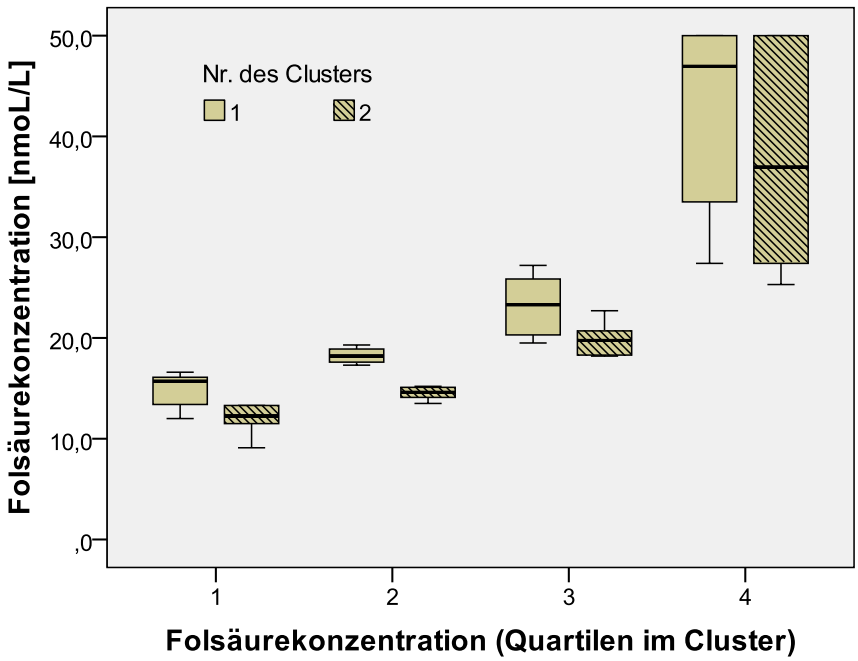


Abb. 11: Vergleich der Folsäurekonzentration zwischen Cluster 1 (n=42) und 2 (n=24)
(Darstellung der jeweiligen Quartilen)

Die Spiegel der antioxidativ wirksamen Vitamine und Provitamine unterschieden sich nicht zwischen den zwei Clustern (*p>0,30*) (Tab. 21).

Die Cu- bzw. Zn-Spiegel beider Cluster unterschieden sich – bei allerdings hoher Anzahl von fehlenden Proben - nicht. Anders war die Situation bezüglich des Fe-Status. Es fand sich ein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den beiden Clustern für TfS (*p=0,05*) und ein tendenzieller Unterschied für sTfR (*p=0,06*). Beide Parameter weisen auf einen vergleichsweise höheren Fe-Status in Cluster 1. Dagegen war für den Spiegel von Ft (*p=0,5*) kein Unterschied zwischen den Clustern nachweisbar (Tab. 21).

4. Diskussion

Eine Vielzahl von Studien bewertet einzelne Mikronährstoffe bzw. Mikronährstoffgruppen hinsichtlich globaler kognitiver Leistungen oder Demenzrisikoreduktion (Engelhart et al. 2002, Morris et al. 2002a, Luchsinger et al. 2003, Zandi et al. 2004, Balk et al. 2007, Barberger-Gateau et al. 2007, Raman et al. 2007, Aisen et al. 2008, Kang & Grodstein 2008, Ford et al. 2010). Lediglich eine kleine Zahl untersucht dagegen Leistungen in einzelnen kognitiven Domänen in Abhängigkeit vom Mikronährstoffstatus mit bislang uneinheitlichen Ergebnissen (Tucker et al. 2005, Durga et al. 2007, Sala et al. 2008, Bowman et al. 2012). Im Rahmen der vorliegenden Analyse wurde daher der Mikronährstoffstatus von Patienten der Gedächtnisambulanz der Universität Ulm der jeweiligen Leistung in verschiedenen kognitiven Domänen mittels standardisierter psychomotorischer Tests gegenübergestellt. Aufgrund des umfangreichen Datenmaterials zu den einzelnen Patienten ließ sich ein umfassendes Bild hinsichtlich des gesundheitlichen Zustands von Gedächtnisambulanz-Patienten mit kognitiven Defiziten erstellen, und die Beziehung zwischen Mikronährstoffstatus – B-Vitamine, redoxaktive Mineralstoffe und antioxidative Vitamine bzw. Provitamine - und Testleistungen in einzelnen kognitiven Domänen konnte dargelegt werden. Eine zeitliche Entwicklung bzw. kausale Zusammenhänge ließen sich aufgrund der lediglich einmaligen Statuserhebung nicht darstellen. Die Schlussfolgerungen aus der Analyse werden zusätzlich limitiert durch die relativ geringe Patientenzahl und die mangelnde Vollständigkeit einzelner kognitiver Testprofile. Aufgrund ihrer relativ geringen Power hat die vorliegende Auswertung daher vorwiegend explorativen Charakter und die gewonnen Ergebnisse sollten in weiterführenden Studien mit größerer Stichprobenzahl verifiziert werden.

Die Mikronährstoffversorgung der Gedächtnisambulanz-Patienten war mit wenigen Ausnahmen in der Regel außerordentlich gut. Ein genereller Zusammenhang zwischen den Leistungen in den psychomotorischen Tests und dem Mikronährstoffstatus war nicht erkennbar. In einzelnen kognitiven Domänen fanden sich jedoch trotz guter Versorgungsituation auffällige Assoziationen, insbesondere für den FLS-, den γ-TCP und den Fe-Status. Mit Hilfe der abschließenden Cluster-Analyse zur Gruppierung des Kollektivs nach kognitiven Gesichtspunkten ließ sich der Mikronährstoffstatus zwischen wenig und schwer betroffenen Patienten vergleichen. Wiederum ließen sich für den FLS- und Fe-Status zumindest tendenzielle Unterschiede zwischen den Clustern aufzeigen. Dieser Befund stützt die Relevanz einzelner kognitiver Domänen für die Bewertung der Gesamtkognitionsleistung.

4.1 Überlegungen zur Methodik

4.1.1 Patientenkollektiv

Die in die vorliegende Analyse eingeschlossenen Patienten waren ohne Ausnahme ältere Patienten der Gedächtnisambulanz Ulm aus dem Routinebetrieb, die in die „geroMAT“-Studie (Ott-Renzer 2010) eingeschlossen worden waren. Mit Ausnahme des Alters, der jeweiligen Bereitschaft, an der „geroMAT“-Studie teilzunehmen und Nicht-Teilnahme an anderen Studien war keine weitere Selektion der Patienten erfolgt, so dass das Studienkollektiv mit den genannten Einschränkungen als repräsentativ für das Kollektiv älterer Patienten der Gedächtnisambulanz Ulm betrachtet werden kann. Eine vorherige Selektion der Gedächtnisambulanz-Patienten aufgrund der in der Regel einer Diagnose und Therapie vorangegangenen Überweisung durch den vor Ort behandelnden Arzt ist allerdings wahrscheinlich, so dass das Patientenkollektiv vermutlich nicht generell repräsentativ für ältere Patienten mit kognitiven Defiziten war. Eine Generalisierung der Ergebnisse kann daher nicht ohne weiteres erfolgen.

Bei Überschreitung eines Zeitfensters von 6 Monaten für die Erhebung sämtlicher Daten erfolgte der Auschluss eines Datensatzes aus der Analyse. Dieses Zeitraum ist gemäß Erfahrung in der Gedächtnisambulanz akzeptabel, um einen weitgehend stabilen Zustand der Patienten zu erwarten. Im Rahmen einer placebo-kontrollierten Studie an Patienten mit milder AD, war der Krankheitsverlauf zumindest während einer Beobachtungszeit von 3 Monaten stabil (Scheltens et al. 2010). Es ist trotzdem nicht völlig auszuschließen, dass das gewählte Zeitfenster dennoch zu groß war und es innerhalb dieses Zeitraums zu relevanten Änderungen des laborchemischen Status (z.B. durch Erkrankung oder Ernährungsumstellung) oder zu Fortschreiten der Demenz kam. Ein relevanter Einfluss des 6-Monatsfensters auf das Gesamtergebnis wird allerdings als unwahrscheinlich eingestuft, da es lediglich bei zwei Datensätzen auch nur annähernd ausgeschöpft wurde.

Das Patientenkollektiv umfasste sowohl Patienten, die erstmals die Gedächtnisambulanz aufsuchten, als auch bereits voruntersuchte Patienten, so dass für einen Teil der Patienten keine Diagnosesicherheit bestand und Verdachtsdiagnosen für die Auswertung herangezogen werden mussten. Das Geschlechterverhältnis im Auswertekollektiv war annähernd ausgeglichen, obwohl Frauen generell ein erhöhtes Demenzrisiko aufweisen (Jellinger 2005). Weibliche Patienten überwogen jedoch erwartungsgemäß in der Diagnosegruppe mit AD.

Das Patientenkollektiv war bezüglich der Diagnosen sehr heterogen. Vorherrschend waren die Arbeitsdiagnosen AD und MCI. Andere Diagnosen waren auf wenige Fälle beschränkt; in

Einzelfällen (z.B. bei Depression) lag keine kognitive Einschränkung vor. Unterschiede zwischen einzelnen Demenzformen konnten, bis auf wenige Ausnahmen, aufgrund der relativ geringen Fallzahl nicht herausgearbeitet werden, so dass eindeutige Aussagen getrennt nach Diagnosegruppen nur in sehr begrenztem Umfang möglich waren. Erwartungsgemäß fand sich im mehrheitlich aus AD- und MCI- Patienten bestehenden Auswertekollektiv ein im Vergleich zur Normalbevölkerung (Rösler et al. 2002, Laws et al. 2003, NIH 2008) erhöhter Anteil an $ApoE_4$-Trägern sowie eine erhöhte Rate an Trägern zweier $ApoE_4$-Allele.

Schon allein aufgrund ihres Alters litten die meisten der Patienten des Auswertekollektivs an oft mehreren Begleiterkrankungen und wurden entsprechend medikamentös therapiert. Es ist davon auszugehen, dass sowohl der Mikronährstoffstatus als auch die kognitive Leistungsfähigkeit dadurch beeinflusst worden sind. Eine weitere Störgröße für die Bewertung der erhobenen Befunde, der Konsum von Alkohol und Nikotin, konnte nicht berücksichtigt werden, da die der Analyse zugrundeliegende Datenbank keine diesbezüglichen Informationen enthielt. Auch aus der Original-Patientendokumentation waren diese Daten nur bei einem geringen Teil der Patienten eruierbar. Ein Einfluss von Alkohol- und/oder Nikotinkonsum auf die Plasmaspiegel einiger Vitamine sowie Leistungen in psychomotorischen Tests gilt jedoch als gesichert (Singleton & Martin 2001).

4.1.2 Mess- und Analysenmethoden

Mikronährstoffstatus

In die Auswertung wurden mit den genannten B-Vitaminen, Antioxidantien und Redox-Metallen wesentliche Mikronährstoffgruppen untersucht. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass weitere nicht erfasste Mikronährstoffe Auswirkungen auf das psychomotorische Leistungsprofil der Patienten hatten. Unter anderen sind die weiteren B-Vitamine Riboflavin und Niacin sowie Vitamin D und Selen zu nennen (Wolters et al. 2003, Bourre 2006).

Zur Bewertung des Mikronährstoffstatus lagen lediglich Daten aus Serum oder Plasma vor. Der Gehalt im Serum oder Plasma widerspiegelt jedoch nicht immer die physiologisch relevanten Konzentrationen und auch bei normwertigen Plasma- und Serumkonzentrationen kann ein intrazellulärer Vitaminmangel bestehen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass bei einigen Patienten des Auswertekollektivs intrazellulär beispielsweise durchaus ein FLS-Mangel bestand, obwohl die FLS-Plasmakonzentration innerhalb des Normfensters lag. FLS im Serum kann lediglich als Kurzzeitindikator dienen. Die Konzentration in Erythrocyten ist stabiler und sollte besser als Langzeitindikator herangezogen werden (Langman et al. 2003). Übereinstimmend mit diesen Überlegungen ist, dass trotz adäquaten Serumspiegeln ein hoher Prozentsatz der Patienten des

Auswertekollektivs erhöhte HC-Spiegel aufwies, die typische Manifestation u.a. eines FLS-Mangels (Kessler et al. 2004). Ähnliches gilt für Vt-B_{12}. Die Bestimmung des Vt-B_{12}-Serumspiegels hat sich zwar als Standard-Screeningverfahren etabliert, etwa 80% des zirkulierenden Vt-B_{12} ist jedoch biologisch nicht verfügbar für die meisten Zellen. Die biologisch verfügbare Fraktion liegt an Transcobalamin (TC) gebunden vor und sollte als relevanteres Maß bevorzugt werden (Clarke 2008). Als funktioneller Marker für einen intrazellulären Vt-B_{12}-Mangel eignet sich daneben Methylmalonsäure (MMA), die infolge mangelnder Aktivität der Methylmalonyl-CoA Mutase angehäuft wird (Clarke 2008, McNulty & Scott 2008). Zur sicheren Ermittlung des physiologisch relevanten Vt-C-Spiegels besser geeignetes Probenmaterial sind Erythrocyten oder Leukocyten (Biesalski 2010). Auch γ-TCP wird im Gewebe (Muskel, Fett) angereichert und der Plasmaspiegel widerspiegelt den Gewebespiegel nur unzureichend (Burton et al. 1998).

Das Studienprotokoll der „*geromat*"-Studie sah zwar die Blutabnahme im Nüchternzustand vor (Ott-Renzer 2010), dies konnte jedoch aufgrund der tatsächlichen Untersuchungsgänge nicht immer gewährleistet werden. Hierdurch wurde die Bewertung des Status einzelner Mikronährstoffe zusätzlich (z.B. C) erschwert. Beobachtete bzw. fehlende Assoziationen der jeweiligen Blutkonzentration mit den Leistungen in den psychomotorischen Tests sind in diesen Fällen daher nur bedingt aussagekräftig. Gemäß Benzie (1999) korreliert beispielsweise der Vt-C-Plasmaspiegel im Nüchternzustand mit dem Spiegel in den Blutzellen. Direkt nach Einnahme einer höheren Dosis (500 mg) können jedoch Plasmaspiegel bis zu 200 μmol/l erreicht werden.

HC, eine zentrales Element des C_1-Metabolismus, ist als Surrogat-Marker für den Status der Vitamine B_6, FLS und B_{12} nur bedingt geeignet, da ein Anstieg auch andere, vom B-Vitaminstatus unabhängige Ursachen haben kann, u.a. Nierenfunktionseinschränkungen, zunehmendes Alter, Hypovolämie, genetisch bedingter Enzymmangel an Methioninsynthase bzw. Methylen-THF-Reduktase oder Arzneimittel wie Levodopa (Kessler et al. 2003, Refsum et al. 2004, Qaudri et al. 2004, Wolters et al. 2004, Elias et al. 2005, Irizarry et al. 2005, Li et al. 2008, Werder 2010). Eine Altersabhängigkeit des HC-Spiegels ließ sich im Auswertekollektiv nicht aufzeigen, eine positive Korrelation von HC- und Kreatininkonzentration im Plasma war dagegen deutlich. Inwieweit nahrungsabhängige Schwankungen des HC-Spiegels die Testergebnisse beeinflusst haben könnten, ist nicht abschließend zu bewerten. Es gibt hierzu widersprüchliche Informationen in der Literatur (Thirup & Ekelund 1999, Refsum et al. 2004).

Die Bewertung des Antioxidans-Status im Auswertekollektiv wird durch die relativ hohe Zahl von Proben unterhalb der Nachweisgrenze sowie vereinzelte drastische Überschreitungen des Normfensters erschwert. In Einzelfällen lagen beispielsweise die β-Carotin-Spiegel, unabhängig von

einer Substitution mit NEM, um den Faktor 100 über den Spiegeln, die bei gemüse- und obstreicher Ernährung erreicht werden können (Anlasik et al. 2005). Für Lycopin ist bekannt, dass geringste Verunreinigungen der Lösungsmittel mit Hypdroperoxiden oder Hydrochlorid die Zersetzung und Isomerisierung des Moleküls auslösen (Aust et al. 2001). Ob es sich bei den Ausreißmessdaten um Fehlmessungen bzw. Probleme bei der Aufarbeitung oder tatsächlich extrem niedrige bzw. hohe Spiegel handelt, war im Rahmen dieser Auswertung nicht kontrollierbar.

Weiterhin erschwerend für die Bewertung einer Mikronährstoffmangelsituation kommt hinzu, dass in einigen Fällen hinsichtlich der Grenzwerte für Mangel bzw. Überversorgung kein Konsens besteht. Einige Autoren sehen beispielsweise einen Vt-B_{12}-Mangel bei älteren Personen bereits bei einem Spiegel <258 pmol/l aus (Wolter et al. 2003), andere sehen einen metabolisch relevanten Vt-B_{12}-Mangel bei <200 pmol/l (Clarke et al. 2004). Von einem manifesten Vt-B_{12}-Mangel ist ab einem Spiegel von <150 pmol/l auszugehen (Clarke et al. 2004).

Als Index des Vt-E-Status dient in der Regel der Plasmaspiegel von α-TCP. Er widerspiegelt den höchsten α-TCP-Gewebespiegel (Burton et al. 1998). Bei Normolipidämie wird mit einem α-TCP Serumspiegel von >16,2 μmol/l eine akzeptable Versorgung erreicht. Gemäß Hohenheimer Konsensus ist jedoch erst oberhalb 30 μmol/l ein „präventiver“ Plasmaspiegel erreicht (Biesalski 2010). Aufgrund der Lipophilie der TCP favorisieren einige Autoren die Bewertung des TCP-Spiegels in Bezug auf den Gesamtcholesterinspiegel. Lediglich für α-TCP liegen jedoch Empfehlungen für einen optimalen Spiegel vor (Jordan et al. 1995, Olmedilla et al. 2001, Ford et al. 2006, Ravaglia et al. 2008).

Die Bewertung des Fe-Status des Auswertekollektivs erfolgte mittels einer Reihe gängiger biochemischer und hämatologischer Parameter (Thomas et al. 2005) unter Berücksichtigung des Entzündungsstatus. Das Bestehen einer mikrocytären Anämie wurde mittels Hb, MCH und MCV ermittelt. Das Speicher-Fe wurde durch den Ft-Gehalt ermittelt und das zirkulierende Fe durch die TfS. Ein absoluter Fe-Mangel liegt bei einer TfS <20% (16%), Fe-Überladung bei TfS >50% (45%) (Wish 2006; Thomas 2005) vor. Ft <10-30 μg/l zeigt immer einen erniedrigten Gesamtkörper-Fe-Bestand an (Thomas et al. 2005). Als weiteres Maß für die Bewertung des Fe-Status diente der lösliche TfR (sTFR). Der membranständige TfR bindet Fe-beladenes Tf an der Zelloberfläche und transportiert es ins Zellinnere. Bei einer Mangelversorgung der Erythropoese mit Fe steigt die Konzentration des TfR. Gemessen wird ein lösliches Fragment des TfR (sTfR), dessen Konzentration der des membranständigen TfR proportional ist. Im Gegensatz zu Ft wird seine Konzentration nicht durch Entzündungszustände beeinflusst (Wright et al. 1995, Thomas & Thomas 2002, Thomas et al. 2005).

Nur ein äußerst geringer Anteil des Körperbestandes von Zn zirkuliert im Blut und die dortige Konzentration wird über einen weiten Zufuhrbereich reguliert (Langman 2003, Hahn 2005). Sie sinkt nicht nur bei Zn-Mangel, sondern auch bei z.B. bei Post-Aggressions-Stress (Jackson 1999). Die Cu-Bestimmung aus Plasma gilt als relativ insensitiv, insbesondere bei geringem Mangel, da der Cu-Spiegel im Plasma erst sinkt, wenn die körpereigenen Speicher bereits stark beeinträchtigt sind. Er steigt dagegen bei Infektionen oder Entzündungen, da Caeruloplasmin, der Hauptspeicher für Cu im Blut, ein Akut-Phase-Reaktant ist (Jackson 1999, Langman 2003, Brewer 2007).

Die nach der abschließenden Cluster-Analyse für die zwei ermittelten Cluster verbleibenden Datensätze zum jeweiligen Mikronährstoffstatus waren teilweise sehr unvollständig. Für die Mineralstoffe Cu und Zn fehlten beispielsweise annähernd die Hälfte der Datensätze. Ein Einfluss der hohen Anzahl fehlender Proben auf die jeweiligen Ergebnisse des Clustervergleichs, insbesondere bei den redoxaktiven Metallen, ist daher zu vermuten.

Sonstige laborchemische Bestimmungen und Ernährungsstatus

Kognitive Leistungen werden vom allgemeinen Gesundheits- und Ernährungszustand stark beeinflusst. Im Auswertekollektiv fanden sich lediglich vereinzelt Abweichungen von einem normwertigen allgemeinen Laborstatus bzw. Ernährungsstatus. In den vereinzelten Fällen mit starken Normabweichungen lagen die Leistungen in den psychomotorischen Tests, sofern die Patienten überhaupt zur Durchführung der Tests in der Lage waren, erwartungsgemäß deutlich unterhalb der Altersnorm.

Das Fehlen von Nüchtern-Blutproben erschwerte neben der Bewertung der Daten zum Mikronährstoffstatus auch teilweise die Bewertung der allgemeinen laborchemischen Daten (z.B. Lipidprofil).

Zur Bewertung des Ernährungsstatus des eigenen Auswertekollektivs wurden der BMI, der MNA sowie laborchemische Parameter (Albumin- und Tf-Konzentration) heranzogen. Mit dem BMI konnte eine zunächst grobe Bewertung vorgenommen werden. Bei Patienten über 65 Jahren hatte sich ein BMI <20 kg/m^2 als Risikofaktor für eine Demenz erwiesen (Fitzpatrick et al 2009, Hughes et al. 2009) und bei Patienten über 70 Jahren war das relative 15-Jahres-Mortalitätsrisiko bei einem BMI ≤22,6 kg/m^2 am höchsten (Dey et al. 2001). Eine Reihe von Studien hat gezeigt, dass ausreichend ernährte ältere Personen kognitv leistungsfähiger sind im Vergleich zu untergewichtigen (Ng et al. 2008) bzw. adipösen (Naderali et al. 2009) Personen. Der MNA ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung einer Mangelernährung bei betagten Personen, der sich insbesondere bei noch ambulant versorgungsfähigen Patienten bewährt hat (Vellas et al. 1999, Soini et al. 2004, Cereda et al. 2008). Als weitere Parameter zur Bewertung einer Malnutrition wurden Albumin und Tf herangezogen. Eine

Hypoalbuminämie kann Ausdruck einer Protein-Energie-Mangelernährung sein, kann aber u.a. auch Ausdruck eines Verlustes aufgrund von Entzündungen, Infektionen und Stress sein. Erniedrigte Tf-Spiegel weisen auf eine Proteinmangel hin (Leuenberger et al. 2007). Die Beurteilung eines möglichen Einflusses mangelhafter Ernährung auf die Leistungen in den psychomotorischen Tests wurden allerdings dadurch erschwert, dass für die wenigen betroffenen Patienten mit Ausnahme von ADAS-cog und MMSE nur bruchstückhaft Daten aus der neuropsychologischen Testung vorlagen.

Neuropsychologische Testung

In der vorliegenden Auswertung wurde ein umfassendes psychomotorisches Testprofil zur Bewertung einzelner kognitiver Domänen der Patienten erstellt. Zur Anwendung kamen neuropsychologische Standardtests zur Erfassung von episodischen Gedächtnisleistungen (Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis, Lernen, Abruf und Wiedererkennen aus dem Neu- und Altgedächtnis), Sprache, visuell-perzeptiver und visuokonstruktiver Funktion, basaler und höherer Aufmerksamkeitsfunktion, sowie Exekutivfunktionen.

Verschiedene Störeinflüsse können die Aussagekraft neuropsychologischer Testergebnisse maßgeblich beeinflussen. Unter anderem zu nennen sind seitens des Patienten Probleme beim Verständnis des einzelnen Tests, fehlende Motivation für den Test, Erschöpfung bei zu langer Testdauer oder Einflüsse durch Pharmaka sowie Begleiterkrankungen. Unzureichend standardisierte Testbedingungen (wechselndes Testpersonal und wenig standardisierte Umgebung) sowie Auswertefehler oder Verfahrensfehler bei der Testvorgabe kommen hinzu (Engel & Fast 2008).

Vorrangiges Ziel der Arbeit war es, die Leistungen in einzelnen kognitiven Domänen vor dem Hintergrund des Mikronährstoffstatus zu beurteilen. Der kognitive Status bei schwer betroffenen Patienten war jedoch aus mangelnder Compliance bzw. mangelndem Verständnis der Tests und Überforderung oft nicht vollständig zu erheben. Während die Screening-Tests von den meisten Patienten durchgeführt wurden, lagen für komplexe und spezifische Tests (MVGT, TAP, WMS-r vis) deutlich weniger Datensätze vor. Gemäß mündlicher Mitteilung bzw. Aufzeichnungen des Testpersonals wurden diese Tests vorwiegend von schwer betroffenen Patienten verweigert bzw. waren aufgrund von fehlenden kognitiven Möglichkeiten nicht durchführbar. Fehlende Daten gingen nicht in die Auswertung ein, so dass die Abgrenzung schwer betroffener Patienten in den einzelnen kognitiven Domänen erschwert wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass die fehlenden Daten hinsichtlich des Ergebnisses relevant sein könnten. Zumindest fand sich eine statistisch gesicherte Abhängigkeit zwischen Testdurchführungsrate und kognitiver Leistungsfähigkeit insbesondere in den Screeningtests sowie den Tests zum Arbeitsgedächtnis.

Die Zuordnung einzelner psychomotorischer Tests zu einer bestimmten kogntiven Domäne ist in der Regel schwierig, da ein Test selten spezifisch eine kognitive Domäne abbildet. Trotz dieser Einschränkung wurden im Ergebnisteil dieser Auswertung einzelne Tests einer oder, im Fall des LST, zwei kognitven Domänen zugeordnet. Effekte anderer kognitiver Domänen auf das jeweilige Testergebnis waren dennoch nicht auszuschließen. Der WMS-r-ZS, beispielsweise, wurde komplett dem Primärgedächtnis zugerechnet, obwohl insbesondere der WMS-r-ZS-r über das Primärgedächtnis hinaus gehende Leistungen erfordert (Wechsler 1987, Wechsler 2000). Auch der LST erfordert teilweise über das Primärgedächtnis hinausgehende kognitive Leistungen (Leopold u. Borson 1997, Beinhoff et al. 2005). Im WMS-r vis I, der dem visuellen Kurzzeitgedächtnis zugeordnet wurde, werden neben dem visuellen Gedächtnis auch visuokonstruktive und exekutive Funktionen geprüft (Wechsler 2000). Die Ergebnisse im WMS-r-ZS-r, LST und WMS-r vis I korrelierten relativ gut miteinander. Die Zuordnung wurde daher als vertretbar erachtet.

Die Leistungsgruppierung der Patienten im MMSE erfolgte gemäß S-3-Leitlinie (Deuschl & Maier 2009). Der in der Vergangenheit gebräuchliche Cut-Off von 24 Punkten für das Vorliegen einer kognitiven Beeinträchtigung wurde trotz guter Spezifität (≥0,9) aufgrund seiner relativ geringen Sensitivität (<0,7), insbesondere bei Vernachlässigung von Alter und Bildunggrad (Fischer et al. 2004), nicht zur Analyse der eigenen Daten herangezogen. Gemäß früherer Untersuchungen kann bei geringer Ausbildungsdauer (0 – 5 Jahre) erst bei niedrigen Punktwerten im MMSE eine Demenz diagnostiziert werden. Ein Cut-off von 17 Punkten im MMSE wurde dazu empfohlen (Sensitivität: 85%, Spezifität 89%) (Grigoletto et al. 1999). Die Bewertung des psychomotorischen Profils unter Berücksichtigung der jeweiligen Schulbildung wurde durch die teilweise mangelnde Dokumentation in der Patientenakte erschwert. Bei fehlenden Angaben wurde die niedrigste Schulbildung für die Auswertung angesetzt. Verzerrungen des Ergebnisses aufgrund dieser Vorgehensweise sind nicht auszuschließen.

4.2 Einordnung der eigenen Ergebnisse in die bekannte Literatur

4.2.1 Mikronährstoffstatus

Der B-Vitaminstatus des Auswertkollektivs war bis auf wenige Ausnahmen adäquat (siehe unten: Diskussion der Einzelsubstanzen) und bewegte sich weitgehend in akzeptierten Normfenstern. Es fanden sich bis auf die unten diskutierten Ausnahmen keine auffälligen Zusammenhänge mit dem Alter, Geschlecht, Ernährungsstaus, der Schulbildung oder dem laborchemischem Status. Eine Mikronährstoffsubstitution durch NEM war lediglich bezüglich des Vt-B_6- und HC-Spiegels effektiv. Auffällig waren Konzentrationsunterschiede einzelner B-Vitamine abhängig von der jeweiligen

Arbeitsdiagnose, insbesondere die relativ höheren Vt-B_6- und Vt-B_{12}-Spiegel bei VD, sowie die relativ geringeren Vt-B_6-Spiegel bei Depression. Aufgrund der jeweils geringen Patientenzahl (VD, n=5, Depression n=3) ist hier ein Zufallsbefund wahrscheinlich. Dennoch weist eine frühere Querschnittsstudie auf eine inverse Korrelation zwischen Plasma PLP-Konzentration (aktiviertes Vt-B_6) und Ausmaß einer Depression hin (Merete et al. 2008).

Hyper-HC-ämie lässt unter Berücksichtigung der oben diskutierten Einschränkungen den Mangel eines oder mehrerer B-Vitamine (FLS, B_6, B_{12}) vermuten (Selhub et al. 2000, Homocystein Lowering Trialists´ Collaboration 2005; Refsum et al. 2006, Li et al. 2008). Im Auswertekollektiv zeigte sich in Übereinstimmung mit der bekannten Literatur eine, wenn auch schwache, inverse Korrelation des HC-Spiegels mit dem Spiegel von FLS und Vt-B_{12}. Ein Zusammenhang mit dem Vt-B_6-Spiegel war dagegen nicht nachweisbar. Erwartungsgemäß zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen HC-Spiegel und Nierenfunktion, während sich ein klarer Zusammenhang mit dem Alter im Auswertekollektiv, entgegen den Erwartungen aus der publizierten Literatur (Refsum et al. 2004), nicht nachweisen ließ.

Die FLS-Versorgung des Auswertekollektivs war gemäß gängiger Normwerte (Kratz & Lewnadrowski 1998, Clarke et al. 2004) adäquat und lag im Bereich publizierter Werte für gesunde ältere Personen (Durga et al. 2005, Tucker et al. 2005). Unterschreitungen des Normfensters wurden nicht beobachtet, Überschreitungen (teilweise oberhalb des linearen Messbereiches) in wenigen Fällen. Eine von einer spanischen Gruppe durchgeführte Studie an Patienten einer Gedächtnisambulanz berichtete dagegen generell etwa um den Faktor 50 höhere Spiegel (Sala et al. 2008). Eine Erklärung für diese Diskrepanz ist aus der Publikation nicht ersichtlich.

Im Auswertekollektiv war der Anteil an Patienten mit Vt-B_{12}-Spiegel <150 pmol/l gering, annähernd 45% der Patienten wiesen jedoch Spiegel <258 pmol/l, dem von Wolter et al. (2003) empfohlenen höheren Grenzwert für einen Cobalaminmangel, auf. Für Vt-B_{12}, das zum Hauptdeterminanten des HC-Spiegels wird, sobald der FLS-Status optimiert worden ist (McNulty & Scott 2008), bestand gemäß dieses höheren Grenzwertes damit im Auswertekollektiv bei ähnlich vielen Patienten ein Mangel wie für HC. Somit ist nicht auszuschließen, dass die gemessene Hyper-HC-ämie zumindest teilweise durch einen Vt-B_{12}-Mangel verursacht wurde.

Die Versorgung der Patienten des Auswertekollektivs mit Vt-B_6 kann als mindestens ausreichend bezeichnet werden. Während bei einigen Patienten deutliche Überschreitungen des Normfensters vorlagen, fand sich lediglich bei einem Patienten ein grenzwertiger Mangel. Ähnlich hohe Spiegel wurden für die mehr als 2.000 Testpersonen der Framingham Offspring Studie berichtet (Elias et al. 2005). Eine inverse Korrelation zwischen Vt-B_6- und HC-Spiegel ließ sich im Auswertekollektiv,

entgegen den Erwartungen, allerdings nicht nachweisen. Dieser Befund ist möglicherweise im Zusammenhang damit zu sehen, dass sich durch Verabreichung von Vt-B_6 erst bei gleichzeitig optimalem FLS-, Riboflavin- und Cobalaminstatus der Plasma-HC-Spiegel weiter senken lässt (McKinley et al. 2001). Daten zum Riboflavin-Status des Auswertekollektivs fehlen und wie oben ausgeführt, könnte trotz eines adäquaten FLS-Serumspiegels ein suboptimaler funktioneller FLS-Status bestanden haben. Ebenso fand sich, abhängig von den zugrundegelegten Normwerten zumindest bei einem Teil der Patienten ein inadäquater Vt-B_{12}-Spiegel.

Das einzige B-Vitamin der vorliegenden Auswertung, das nicht am C_1-Metabolismus beteiligt ist, ist Vt-B_1, dessen Mangel vor allem bei einer Alkoholerkrankung und damit verbundenen neurologischen Defiziten zum Tragen kommt (Martin et al. 2003). Die Versorgung der Patienten des Auswertekollektivs mit Vt-B_1 kann als ausreichend betrachtet werden. Es liegen zwar keine Daten zur funktionellen Thiaminstatusbestimmung mittels Erythrocyten-Transketolase-Bestimmung (Biesalski 2010) vor, die Plasma-Konzentration lag jedoch, bis auf vereinzelte Ausnahmen mit erhöhtem Spiegel, deutlich innerhalb des akzeptierten Normbereichs. Darüberhinaus fanden sich im Auswertekollektiv keine Hinweise auf für einen Thiaminmangel charakteristische Merkfähigkeitsstörungen (Martin et al. 2003).

Der Antioxidans-Status des Auswertekollektivs war sehr heterogen. Das jeweilige Plasmakonzentrations-Normfenster wurde von 10-40% der Patienten teilweise deutlich unterschritten und bei bis zu einem Drittel der Patienten teilweise erheblich überschritten. Entgegen vorangegangenen Veröffentlichungen (Brady et al. 1996, Foy et al. 1999, Al-Delaimy et al. 2004, Anlasik et al. 2005) fand sich, möglicherweise aufgrund des relativ kleinen Kollektivs und/oder einer großteils ausreichenden Versorgungssituation keine Alters-, Geschlechts- und Diagnoseabhängigkeit. Lediglich Patienten mit MCI hatten im Vergleich zu AD-Patienten höhere α-TCP-Spiegel.

Etwa 40% der Patienten des Auswertekollektivs wiesen einen vom Normfenster abweichenden Vt-C-Status auf. Bei 12,5% bestand ein Vt-C-Mangel, bei etwa 30% eine erhöhte Konzentration. Die Abweichungen stehen, sofern nicht ernährungsbedingt, möglicherweise im Zusammenhang mit methodischen Problemen (Blutabnahmezeitpunkt und Nüchternstatus).

Normfensterunterschreitungen des als adäquat beschriebenen Retinol-Plasmaspiegels (0,7 - 2,8 μmol/l) (Underwood & Arthur 1996) fanden sich nur vereinzelt im Auswertekollektiv, bei annähernd 20% der Patienten wurden jedoch teilweise deutliche Überschreitungen beobachtet. Die medianen Spiegel (2,2-2,3 μmol/l) lagen im Bereich publizierter Werte (Vogel et al. 1997).

A- und β-Carotin-Konzentrationen im Normfenster fanden sich bei ca. 60-70% der Patienten, im Falle von Lycopin bei mehr als 80%. Die Carotinoid-Spiegel lagen im Median generell um ca. 30-50% niedriger im Vergleich zu veröffentlichten Daten einer Querschnittstudie an Personen unter 65 Jahren im Raum Heidelberg und Potsdam (Al-Delaimy et al. 2004). Als ursächlich für diese Diskrepanz kommen die sinkende Bioverfügbarkeit mit dem Alter (Brady et al. 1996, Liu et al. 2008, Al-Delaimy et al. 2004) oder methodische Probleme (hohe Anzahl an Proben unterhalb der Nachweisgrenze) in Betracht. Im Rahmen einer früheren Analyse wurden jedoch bei Erwachsenen im mittleren Alter in verschiedenen europäischen Ländern dem Auswertekollektiv vergleichbare Carotinoid-Spiegel erhoben (Olmedilla et al. 2001).

Die Versorgung des Auswertekollektivs mit α- bzw. γ-TCP war in einigen Fällen nicht ausreichend. Unter Berücksichtigung des 1997 (Vogel et al. 1997) veröffentlichten Normfensters, das dem geforderten unteren Limit von 16,2 µmol/l (Biesalski 2010) ungefähr entspricht, fanden sich für α-TCP bei jeweils ca. 15% der Patienten Unter- bzw. Überschreitungen. Ein „präventiver" α-TCP-Spiegel wurde von etwa der Hälfte der Patienten erreicht (>30 µmol/l; Biesalski 2010). Unter Berücksichtigung des Cholesterinspiegels, wie von einer Reihe von Autoren favorisiert (Jordan et al. 1995, Olmedilla et al. 2001, Ford et al. 2006, Ravaglia et al. 2008), wiesen 33% der Patienten des Auswertekollektivs einen α-TCP-Mangel auf.

Die im Auswertekollektiv gemessenen γ-TCP-Spiegel unterschritten publizierte Werte (ca. 5 µmol/l, Ford et al. 2006) bei einem Großteil der Patienten erheblich. Einerseits können methodische Ursachen für diese Diskrepanz nicht ausgeschlossen werden (hohe Anzahl von Proben unterhalb der Nachweisgrenze). Andererseits führt die Einnahme von α-TCP als NEM zu deutlicher Senkung des γ-TCP-Spiegels (Handelman et al. 1985) infolge α-TCP-bedingter Verdrängung vom α-TCP-Transfer-Protein in der Leber (Devaray & Traber 2003). Ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen NEM-Einnahme und γ-TCP-Spiegel fand sich im Auswertekollektiv allerdings nicht. Gleichwohl wiesen diejenigen Patienten mit α-TCP-Konzentrationen >100 µmol/l (n=7) immer einen γ-TCP-Spiegel <2 µmol/l auf. Ob das Auswertekollektiv jedoch einem γ-TCP-Mangel ausgesetzt war, ist aufgrund der oben diskutierten fehlenden Relevanz von Plasmaspiegeln für die intrazelluläre Situation (Burton et al. 1998) nicht eindeutig abschätzbar.

Die Versorgung des Patientenkollektivs mit Fe war großteils adäquat. Lediglich bei einem Patienten bestand unter Berücksichtigung sämtlicher oben diskutierter Parameter sowie des Entzündungsstatus (CRP-Wertes, Leukocytenzahl) eine manifeste Fe-Mangelsituation und bei zweien ein latenter Fe-Mangel. Erhöhte Ft-Spiegel fanden sich bis auf eine Ausnahme

ausschließlich bei männlichen Patienten. In der Vergangenheit hatte sich gezeigt, dass erhöhte Ft-Spiegel bei Männern mit kardiovaskulären Erkrankungen (Koronararterienstenosen bzw. Diabetes) assoziiert sind (Haidari et al. 2001). Daneben kann ein Serum-Ferritin-Anstieg Ausdruck einer Akut-Phase-Reaktion bei einer Entzündung (Wright et al. 1995) sein. Im Auswertekollektiv fanden sich lediglich für einen Patienten mit erhöhtem Ft-Spiegel weitere Hinweise auf eine Entzündungssituation.

Zn-Mangel fand sich im Auswertekollektiv ausschließlich bei männlichen Patienten. Dieser Befund steht im Einklang mit Daten aus einer kürzlichen Untersuchung an Patienten mit MCI. Männliche Patienten wiesen im Vergleich zu weiblichen Patienten bzw. Kontrollpersonen eine signifikant geringere Serum-Zn Konzentration auf (Dong et al. 2008). Mögliche Ursache dieser Geschlechterdifferenz könnte nach Ansicht der Autoren eine verstärkte Abnahme des ZnT-1 (Zn-Transporter der Blut-/Hirnschranke) bei männlichen MCI-Patienten sein.

Der mittlere Cu-Spiegel des Auswertekollektivs lag im selben Konzentrationsbereich, wie im Rahmen einer kürzlichen Vergleichsstudie für Patienten mit AD publiziert, jedoch oberhalb dessen von Kontrollpersonen der genannten Studie (Squitti et al. 2008). Eine jüngere Studie weist auf erhöhte Cu-Spiegel (Serum) bei Patienten mit AD und VD im Vergleich zu Normalpersonen hin (Agarwal et al. 2008).

4.2.2 Psychomotorisches Testprofil

Die Diagnosestellung in der Gedächtnisambulanz war auf der Basis des psychomotorischen Testprofils, inkl. CSF-Befunden und, sofern vorhanden, morphologischer Daten, erfolgt. Abhängig von der Arbeitsdiagnose fanden sich daher teilweise statistisch gesicherte Leistungsunterschiede in den verschiedenen kognitiven Domänen. Wie erwartet, erlernten beispielsweise Patienten mit AD verbal episodische Inhalte (MVGT) am schlechtesten und schnitten auch bei der Reproduktion dieser Inhalte am schwächsten ab (Delis et al. 1987, Welsh et al. 1992, Wenz 1998, Rösler et al. 2004).

Abhängig von der jeweiligen kognitiven Domäne erwiesen sich etwa 50–80% der Patienten als kognitiv eingeschränkt. Ausnahmen waren die visuokonstruktive Funktion (CDT), wo nur etw 40% der Patienten nicht der Altersnorm entsprechende Leistungen erbrachten und ein komplexer Aufmerksamkeitstest (TAP: GA), bei dem 90% der Patienten eine verlangsamte Reaktion zeigten. Schwächen im sprachlich-exekutiven Bereich fanden sich gemäß VF bei etwa der Hälfte der Patienten. Defizite in der Aufmerksamkeitsteilung, die in der TAP-GA geprüft wurden, treten bereits frühzeitig im Rahmen der Entwicklung einer AD auf. Sie gehen Gedächtnisdefiziten oder Verlust

exekutiver Fähigkeiten voraus (Nebes & Brady 1989, Perry & Hodges 1999). Der im Vergleich zu anderen psychomotorischen Tests hohe Anteil an Patienten des Auswertekollektivs (mehrheitlich AD und MCI) mit verlangsamter Reaktion im Test TAP-GA ist daher plausibel.

Das Primärgedächtnis war, bei guter Korrelation der einzelnen Tests untereinander, bei etwa 60–80% der Patienten nicht der Altersnorm entsprechend. Das Sekundärgedächtnis, das umfassend mittels mehrer Tests untersucht wurde, war bei etwa 30–70% der Patienten eingeschränkt. Neben der Wortfindung (BNT) wurden verbale episodische Gedächtnisinhalte (Buschke-MIS, MVGT) berücksichtigt und im WMS-r vis II wurde das visuell-perzeptive Gedächtnis geprüft. Während im BNT nur relativ wenige Patienten (33%) schwach abschnitten, wiesen etwa 50–70% schwache Leistungen in den restlichen Tests zum Sekundärgedächtnis auf. Mit 70% am höchsten war die Quote unterdurchschnittlicher Leistung im MVGT-LVFW. Defizite im verzögerten freien Abruf von vorher erlernten Gedächtnisinhalten, der im MVGT-LVFW geprüft wird, ist ein typisches Symptom einer AD und tritt bereits in frühen Stadien der Erkrankung auf (Welsh et al. 1992).

Die Entwicklung einer klinischen Demenzsymptomatik wird ohne nennenswerten Einfluss auf neurodegenerative Vorgänge durch eine höhere Bildung („Reservekapazität“) verzögert (Mathuranath et al. 2003, Eclipse 2010). Erwartungsgemäß fanden sich im Auswertekollektiv schwächere Leistungen in einer Reihe von psychomotorischen Tests bei geringerer Schulbildung. Betroffen waren insbesondere die prämorbide Intelligenz, die Aufmerksamkeit sowie die sprachlich-exekutive Domäne, nicht jedoch das Arbeitsgedächtnis sowie visuokonstruktive und -perzeptive Leistungen.

Depressive Störungen können mit kognitiven Defiziten, die nur schwer von kognitiven Defiziten bei Demenz unterscheidbar sind, assoziiert sein (Caine 1986, Lachner & Engel 1994). In Übereinstimmung mit diesen Daten ging im Auswertekollektiv ein höherer BDI-Score (ohne bereits manifeste Depression) mit schwächeren Leistungen in den Aufmerksamkeitstests der TAP einher. Interessant ist außerdem, dass lediglich Patienten ohne Schulabschluss relevante Depressionszeichen aufwiesen. Lachner & Engel (1994) beschrieben darüber hinaus eine beeinträchtigte Wortflüssigkeit bei depressiven Patienten. Im Auswertekollektiv fand sich, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, kein derartiger Zusammenhang.

Defizite im psychomotorischen Leistungsprofil in Abhängigkeit vom allgemeinen laborchemischen Status fanden sich nur vereinzelt und waren auf Patienten mit stark von der Norm abweichenden laborchemischen Befunden beschränkt. Beispielsweise erwies sich eine Patientin mit deutlich eingeschränkter Nierenfunktion als kognitiv sehr eingeschränkt. Ebenso zeigten zwei Patienten mit manifester Schilddrüsenüberfunktion schwache Leistungen in den psychomotorischen Tests. Ein

genereller Zusammenhang zwischen Nieren- bzw. Schilddrüsenfunktion und Leistungen in den psychomotorischen Tests ließ sich im Auswertekollektiv entgegen literaturbekannter Daten (Kalmijn et al. 2000, Tan et al. 2008, Irizarry et al. 2009, Harper & Roe 2010) allerdings, möglicherweise aufgrund der nur vereinzelt auftretenden deutlichen Abweichungen, nicht aufzeigen.

In Übereinstimmung mit publizierten Daten (Rösler et al. 2002, Fellgiebel et al. 2009) ließ sich im Auswertekollektiv ein zumindest tendenzieller Zusammenhang zwischen psychomotorischen Leistungen und dem Abeta-Spiegel im CSF für den ADAS-cog und die Mehrzahl der Tests zum Primär- (LST, WMS-r-vis I) sowie Sekundärgedächtnis (Buschke-MIS, WMS-r-vis II, MVGT) aufzeigen, wobei der Zusammenhang mit zunehmender Komplexität des Tests stärker wurde. Im MVGT fand sich darüber hinaus eine inverse Korrelation von Testleistung und Tau-Spiegel im CSF. Hingegen war ein derartiger Zusammenhang bei Betrachtung der exekutiven und visuokonstruktiven Domäne nicht nachweisbar. Eine Abeta-Erniedrigung im CSF (in der Regel in Kombination mit erhöhten Tau-Spiegeln) findet sich bei Patienten mit MCI und AD gehäuft und gilt als Indikator für eine Neuronenschädigung (Fellgiebel et al. 2009, Albert 2011).

Im Auswertekollektiv fehlte entgegen den Erwartungen (Johansson et al. 2008, Ng et al. 2008, Isaia et al. 2011), unabhängig von der untersuchten kognitiven Domäne, eine klare Assoziation zwischen psychomotorischer Testleistung und Ernährungsstatus. Lediglich in der sprachlich-exekutiven Domäne schnitten Patienten mit Mangelernährungsrisiko (gemäß MNA) tendenziell schwächer ab, und in einem der Aufmerksamkeitstests (p-AT) erbrachten die Patienten mit Mangelernährungsrisiko schwächere Leistungen. Da dieses Ergebnis keine Bestätigung in weiteren Tests zur Aufmerksamkeit (t-AT, LST) fand, ist ein Zufallsbefund hier wahrscheinlich. Einer der Gründe für mangelnde Assoziationen mag die vergleichsweise gute Ernährungssituation des Kollektivs sein. Lediglich vereinzelte Patienten wiesen einen BMI <20 kg/m^2 auf, waren gemäß MNA manifest mangelernährt (<17 Punkte) oder litten unter Albuminmangel. Diese schwer betroffenen Patienten wiesen allerdings erwartungsgemäß unternormige Testleistungen auf.

4.2.3 Assoziationen zwischen Mikronährstoffstatus und psychomotorischem Testprofil

Die Autoren einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung an der Oregon Brain Aging Study Kohorte unterstreichen die Bedeutung von Mikronährstoffen für kognitive Leistungen von älteren Menschen. Betagte Personen mit einem an Vt-B_6, -B_1, -B_2, -B_{12}, FLS, Vt-C, -D und α-TCP reichen Plasma-Mikronährstoffprofil erbrachten innerhalb des Untersuchungskollektivs vergleichsweise bessere kognitive Leistungen, hps. hinsichtlich Aufmerksamkeit, exekutiver Funktion und visuell-

räumlicher Domäne, und wiesen gleichzeitig größere Gehirnvolumina auf (Bowman et al. 2012). Im Gegensatz zu dieser Studie erfolgte in der hier vorliegenden Auswertung eine domänenspezifische Einzelbetrachtung verschiedener Mikronährstoffe. Große kognitive Leistungsunterschiede in Abhängigkeit vom Mikronährstoffstatus waren nicht zu erwarten, da die Anzahl der Patienten mit von den jeweiligen Normfenstern abweichendem Mikronährstoffstatus mit wenigen Ausnahmen relativ gering waren. Dennoch ließen sich für einzelne Mikronährstoffe domänenspezifische Auffälligkeiten aufzeigen.

B-Vitamine und HC

In Übereinstimmung mit den von Tucker und Kollegen (2005) aus der Normative Aging Studie (NAS) veröffentlichten Ergebnissen zeigte sich im Auswertekollektiv ein statistisch gesicherter Zusammenhang zwischen Leistung in der visuokonstruktiven Domäne und FLS-Spiegel im Serum. Im Rahmen der NAS (321 kognitiv nicht eingeschränkte Männer im Alter von 67±7 Jahren) war der Zusammenhang zwischen B-Vitaminsubstitution und kognitiver Leistungsfähigkeit in verschiedenen Domänen untersucht worden. Bei Patienten mit FLS-Spiegeln >30 nmol/l wurde innerhalb des 3-jährigen Beobachtungszeitraums eine Verbesserung der konstruktiven Praxis beobachtet. Spiegel zwischen 20 und 30 nmol/l führten dagegen zu keinerlei Verbesserung der Leistung und bei Spiegeln <20 nmol/l zeigte sich sogar eine Verschlechterung gegenüber den Ausgangsleistungen. In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen schnitten Patienten des eigenen Auswertekollektivs mit FLS-Spiegeln im oberen Q (≥26,5 nmol/l) signifikant besser ab im Vergleich zu Patienten im unteren Q (≤15,1 nmol/l). Auffällig war, dass Patienten mit gemäß gängigem Normfenster (Kratz & Lewandrowski 1998) erhöhten Spiegeln bessere Testleistungen im Vergleich zu Patienten mit normwertigem Spiegel zeigten. Diese Beobachtung ist vor allem hinsichtlich der Diskussion des als ausreichend eingestuften FLS-Spiegels interessant. Keiner der Patienten des Auswertekollektivs wies einen FLS-Spiegel unterhalb des als ausreichend angesehenen Normfensters (Kratz & Lewnadrowski 1998, Clarke et al. 2004) auf und die beschriebenen schwächeren kognitiven Leistungen waren, wie auch im Rahmen der NAS berichtet, bereits im unteren Normbereich nachweisbar. Der fehlende Zusammenhang zwischen visuokonstruktiver Leistung und FLS in der unten (siehe Diskussion HC) näher beschriebenen spanischen Gedächtnisambulanz-Studie (Sala et al. 2008) steht möglicherweise im Zusammenhang mit der Spiegelhöhe, da FLS in der spanischen Studie etwa um den Faktor 50 über den Messwerten aus dem Auswertekollektiv sowie den Messwerten anderer Autoren lagen (Clarke et al. 2004, Durga et al. 2005, Tucker et al. 2005).

Bezüglich des Gedächtnisses waren die Ergebnisse aus dem Auswertekollektiv uneinheitlich. Im Kollektiv aus zumeist kognitiv eingeschränkten Patienten fand sich kein Zusammenhang zwischen

FLS und Kurzzeitgedächtnis, jedoch Hinweise auf eine Assoziation mit dem Arbeitsgedächtnis. Für die Wortfindung (BNT) war ein Zusammenhang der Leistung mit dem FLS-Spiegel nachweisbar. FLS-Spiegel oberhalb der Norm waren mit besseren Testleistungen assoziiert, bzw. Patienten im oberen Q schnitten im Vergleich zu Patienten im unteren Q besser ab. Ähnliches galt für die Wiedergabe verbaler Gedächtnisinhalte im Buschke-MIS. Im visuell-perzeptiven Bereich (WMS-r vis II) sowie in einem wesentlich umfassenderen Test zur Prüfung verbal-episodischer Gedächtnisinhalte (MVGT) fand sich dagegen keine FLS-abhängige Assoziation. Es muss allerdings betont werden, dass für WMS-r vis II und MVGT, möglicherweise aufgrund ihrer komplexeren Struktur, nur eine geringe Anzahl vollständiger Datensätze vorlag.

In der NAS (Tucker et al. 2005) ließ sich weder für FLS noch für andere B-Vitamine ein Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis nachweisen. Wie bereits erwähnt untersuchte Tucker allerdings lediglich männliche Probanden ohne kognitive Einschränkungen. Die Daten aus der RSS stützen die Ergebnisse von Tucker et al. (2005). Eine Korrelation zwischen FLS-Status und Arbeitsgedächtnisleistungen war nicht nachweisbar (De Lau et al. 2007). Dreijährige FLS-Verabreichung im Rahmen der FACIT-Studie (randomisiert, doppel-blind, kontrolliert) bei 800 Probanden mit erhöhten HC-Spiegeln war dagegen mit verbesserter kognitiver Leistung in Tests zum Arbeitsgedächtnis verbunden (Durga et al. 2007). Die FLS-Spiegel bei den substituierten Probanden lagen etwa doppelt so hoch wie im hier vorgestellten Auswertekollektiv, die nicht substituierten Probanden wiesen dagegen den eigenen Messdaten entsprechende Spiegel im unteren Normbereich (ca. 12 nmol/l) auf, wiederum ein Hinweis auf ein für FLS möglicherweise zu niedrig angesetztes Normfenster.

Ebenso fand sich ein positiver Effekt höherer FLS-Spiegel auf die Leistungen in einem Test zum episodischen Gedächtnis (Kendric Object Learning Test [KOLT]) im Rahmen der Hordaland-Homocystein-Studie (HHS) an über 2000 älteren Personen einer Alterskohorte in Norwegen. Die in dieser Studie gemessenen FLS-Spiegel lagen jedoch deutlich niedriger im Vergleich zum Auswertekollektiv (Nurk et al. 2005). Im Unterschied zur eigenen Untersuchung wurden in die 4 genannten Studien keine Patienten mit Demenz eingeschlossen. Darüber hinaus ist die jeweilige Probandenzahl der eigenen nicht vergleichbar.

Entgegen den eigenen Befunden hatte sich in der NAS auch bezüglich der exekutiven Domäne (VF) ein Zusammenhang zwischen Testleistung und FLS-Status gezeigt (Tucker et al. 2005). Die Befunde der FACIT-Studie (Durga et al. 2007), wo FLS-Substitution ebenso irrelevant hinsichtlich einer verbesserten Leistung im VF war, sowie einer früheren Untersuchung an älteren Personen mit MCI (Karlsson 2003) stützen dagegen die eigenen Ergebnisse.

Im Gegensatz zu den Befunden aus der RSS (De Lau et al. 2007) ließ sich im eigenen Auswertekollektiv keine Assoziation zwischen FLS-Status und psychomotorischer Schnelligkeit nachweisen, was möglicherweise im Zusammenhang mit der geringen Fallzahl insbesondere in den TAP-Untersuchungen zu sehen ist.

Ein statistisch nachweisbarer Unterschied hinsichtlich des FLS-Spiegels zeigte sich auch zwischen Patienten mit erniedrigter und normaler prämorbider Intelligenz, wobei eine normwertige prämorbide Intelligenz mit höheren FLS-Spiegeln und geringeren HC-Spiegeln einherging, möglicherweise ein Hinweis auf die lange bekannte „gesündere“ Lebensführung und Ernährungsweise von Menschen mit höherer Schulbildung. Entgegen einer früheren Querschnittsstudie an mehr als 700 Bewohnern New Mexicos (Lindeman et al. 2000) fand sich im Auswertekollektiv allerdings keine statitisch nachweisbare Assoziation zwischen Dauer der Schulbildung und FLS-Spiegel bzw. HC-Spiegel.

In einer Longitudinalstudie an etwa 600 älteren zu Beginn der Studie demenzfreien Personen waren schwache Leistungen im MMSE sowie die Diagnose einer dementiellen Erkrankung mit einem deutlichen Abfall der FLS-Konzentration bzw. mit einem Anstieg des HC-Spiegels assoziiert (Kim et al. 2008a). Die bei Erstuntersuchung gemessenen B-Vitamin- und HC-Konzentrationen waren, mit Ausnahme von FLS, für das Demenzrisiko (Kim et al. 2008b) bzw. die Leistung im MMSE im Studienverlauf (Kim et al. 2008a) irrelevant. Auch in der oben genannten Querschnittsstudie in New Mexico (Lindeman et al. 2000) war ein klarer Zusammenhang zwischen FLS-Spiegel und Leistung im MMSE nachweisbar. Im eigenen Kollektiv ließ sich dagegen, ähnlich wie in einer Querschnittsuntersuchung an AD-Patienten (Li et al. 2008) kein Zusammenhang zwischen MMSE-Leistung und FLS-Status nachweisen. Die unterschiedlichen Ergebnisse sprechen für die Bedeutung einer ausreichenden FLS-Versorgung vor Ausbruch einer Demenz oder in deren Frühphase. Bei einem erheblichen Teil der Patienten im eigenen Auswertekollektiv waren jedoch bereits kognitive Defizite vorhanden.

Im Auswertekollektiv ließen sich bis auf wenige Ausnahmen keine Zusammenhänge zwischen HC-Spiegel und Leistungen in den psychomotorischen Tests der verschiedenen kognitiven Domänen aufzeigen, obwohl annähernd bei der Hälfte der Patienten eine moderate Hyper-HC-ämie (bis 20 μmol/l) im Plasma nachgewiesen werden konnte. Dieser Befund steht im Widerspruch zu Daten aus publizierten Querschnitts- und Beobachtungsstudien (Seshadri et al. 2002, Quadri et al. 2004, Elias et al. 2005, Tucker et al. 2005, Sala et al. 2008). Lediglich bei Patienten mit erniedrigter prämorbider Intelligenz gemäß WST sowie bei Patienten mit kognitiven Defiziten gemäß ADAS-cog fanden sich statistisch gesichert vergleichsweise höhere HC-Spiegel. In einer ebenso mehrere kognitive Domänen berücksichtigenden Untersuchung an einer spanischen Gedächtnisambulanz, mit

allerdings höherer Patientenzahl (n=325), fand sich entgegen den eigenen Daten ein inverser Zusammenhang zwischen HC-Spiegel und visuokonstruktiven Leistungen. In Screeningtests dieser Studie (MMSE, Blessed Dementia Rating Scale) war kein Zusammenhang zu beobachten. Eine Erhebung des ADAS-cog war nicht erfolgt, ebenso fehlte ein Test zur Ermittlung der prämorbiden Intelligenz (Sala et al. 2008). Im Vergleich zur genannten Studie war das eigene Kollektiv um etwa 3 Jahre jünger. Auch fand sich im Unterschied zur spanischen Studie, wo die im Vergleich zu MCI-Patienten älteren AD- und VD-Patienten zumindest tendenziell höhere HC-Spiegel aufwiesen, im eigenen Kollektiv ein Zusammenhang zwischen HC-Spiegel und Diagnose, so dass die von Sala et al. (2008) beobachteten schwächeren Leistungen im CDT bei höheren HC-Spiegeln durchaus auch im Zusammenhang mit der Demenz-Diagnose gesehen werden könnten. Schwache Leistungen im CDT finden sich gehäuft bei AD-Patienten und gehen mit rechts-temporalen Läsionen des Cortex einher (Cahn-Weiner et al. 1999). Hinzu kommt, dass das eigene Auswertekollektiv hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses annähernd ausgeglichen war, während bei der Studie von Sala und Kollegen (2008) annähernd 70% der Patienten weiblich waren. Bei weiblichen Patienten ist im Vergleich zu männlichen Patienten eine schwächere Leistung in der visuokonstruktiven Domäne zu erwarten (Heun & Kockler 2002), so dass mögliche Unterschiede im eigenen Kollektiv aufgrund des geringeren Anteils weiblicher Patienten bei gleichzeitig deutlich geringerer Fallzahl nicht zum Tragen kamen.

Im Gegensatz zu den im Auswertekollektiv ermittelten Ergebnissen wirkte sich ein hoher HC-Spiegel in der NAS negativ auf den Abruf aus dem Langzeitgedächtnis aus (Tucker et al. 2005) und gemäß der HHS besteht eine starke Korrelation zwischen HC-Spiegel und Defiziten im episodischen Gedächtnis (Nurk et al. 2005). In der HHS war allerdings keine Nüchternblutentnahme erfolgt und die Ergebnisse basierten lediglich auf dem KOLT. Daten zu weiteren kognitiven Domänen fehlten und das Alter der Probanden betrug bei Einschluss lediglich zwischen 64 und 66 Jahre. Bei den 705 über 60-jährigen Probanden der Framingham-Offspring Studie, nicht jedoch bei jüngeren Probanden, fand sich eine deutliche inverse Korrelation zwischen HC-Spiegel und kognitiver Leistung in verschiedenen Tests zum Arbeitsgedächtnis, der sprachlich-exekutiven Domäne sowie der Konzentration (Elias et al. 2005). In einer Kohortenstudie an mehr als 1.500 älteren Bewohnern Sacramentos konnten dagegen lediglich ca. 5% der Varianz der kognitiven Leistungen durch Änderung des HC-Spiegels erklärt werden. Mit Normalisierung des FLS- und Vt-B_{12}-Spiegels sank die Relevanz einer Hyper-HC-ämie für die Vorhersage kognitiver Einschränkungen (Miller et al. 2003). Da im eigenen Auswertekollektiv keiner der Patienten das gängige Normfenster für FLS unterschritt und nur bei wenigen ein manifester Vt-B_{12}-Mangel (Clarke et al. 2004) bestand, waren

somit gemäß der Hypothese von Miller und Kollegen (2003) deutliche HC-abhängige Effekte nicht zu erwarten.

Im Einklang mit früheren Untersuchungen (Lindeman et al. 2000, Nurk et al. 2005) fand sich kein Zusammenhang zwischen Vt-B_{12}-Spiegel und Testleistungen in den untersuchten kognitiven Domänen. Lediglich Patienten mit mindestens durchschnittlicher prämorbider Intelligenz wiesen im Vergleich zu solchen mit unterdurchschnittlicher prämorbider Intelligenz höhere Vt-B_{12}-Spiegel auf, wiederum ein Hinweis auf bewusstere Lebensführung bei der gebildeten Bevölkerungsschicht. In der oben bereits genannten Querschnittstudie in New Mexico korrelierte der Vt-B_{12}-Spiegel weder mit den Leistungen im MMSE noch in einer spezifischen Domäne (Gedächtnis, Visuokonstruktion, Aufmerksamkeit) (Lindeman et al. 2000) und in der HHS war nach 6-jähriger Beobachtungszeit kein positiver Effekt von höheren Vt-B_{12}-Spiegeln hinsichtlich Leistung im KOLT nachzuweisen (Nurk et al. 2005). Eine klare Korrelation von kognitiven Testleistungen (globale Tests, Gedächtnis) mit dem Vt-B_{12}-Spiegel fand sich dagegen bei Teilnehmern der Framingham-Offspring Studie (Elias et al. 2005). Ebenso konnte im Rahmen der oben genannten Longitudinalstudie an demenzfreien Probanden in Finnland gezeigt werden, dass das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, invers mit dem Holo-TC-Spiegel, dem relevanten Maß für den Vt-B_{12}-Status, korrelierte (Hooshmand et al 2010). Sowohl bei den Daten aus dem Auswertekollektiv als auch bei der New-Mexico-Erhebung (Lindeman et al. 2000) sowie der Framingham-Offspring-Studie (Elias et al. 2005) handelt es sich um einmalige Erhebungen, während bei der Finnland-Studie (Hooshmand et al. 2010) sowie der HHS (Nurk et al 2005) auch Longitudinaldaten ausgewertet worden waren.

Wie eine Reihe von Untersuchungen nach Einführung der verpflichtenden FLS-Fortifikation von Getreideprodukten in den USA zeigten, hat ein relativer Vt-B_{12}-Mangel bei gleichzeitigem FLS-Überschuss negative Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen (Morris et al. 2007, Clarke 2008, Selhub et al. 2009). Im eigenen Kollektiv fand sich lediglich bei einem Patienten ein FLS-Überschuss bei gleichzeitigem Mangel an Vt-B_{12}. Dieser Patient zeigte in Übereinstimmung mit den zitierten Befunden deutlich unterdurchschnittliche Leistungen in den globalen Tests sowie im episodischen Gedächtnis.

Im Auswertekollektiv ließen sich unabhängig von der untersuchten kognitiven Domäne keine statistisch gesicherten Zusammenhänge zwischen Vt-B_6-Plasmakonzentration und psycho-motorischer Testleistung nachweisen. Die Vt-B_6-Spiegel lagen bis auf einen Patienten mit grenzwertig erniedrigtem Spiegel innerhalb des Normfensters bzw. überschritten die obere Norm, so dass kognitive Leistungsdefizite infolge Vt-B_6-Mangel nicht zu erwarten waren. Im Rahmen der Framingham-Offspring Studie war bei 60- bis 82-Jährigen nicht-dementen Probanden mit den im

Auswertekollektiv ungefähr vergleichbaren Vt-B_6-Spiegeln ebenfalls kein Zusammenhang zwischen Vt-B_6-Spiegel und Leistungen in einer umfassenden Serie von psychomotorischen Tests nachweisbar (Elias et al. 2005). In der NAS (Tucker et al. 2005) fand sich demgegenüber bei ebenfalls vergleichbaren Spiegeln eine Besserung der Leistungen in einem Test zur konstruktiven Praxie, nicht jedoch des Arbeitsgedächtnisses oder der exekutiven Funktion.

Neurotoxische Effekte hoher Vt-B_6-Konzentrationen sind bereits seit langem bekannt. In erster Linie handelt es sich um Parästhesien (Langman 2003). In einer frühen doppel-blinden Studie (100 oder 500 mg Vt-B_6 täglich) wurde jedoch auch eine dosisabhängige Minderung der Lernleistung von gesunden Freiwilligen beobachtet (Molimard et al. 1980). Bei einer Reihe von Patienten des Auswertekollektivs wurden zwar erhebliche Überschreitungen des Vt-B_6-Normfensters gefunden, diese Patienten fielen jedoch nicht durch schwächere Testleistungen auf. Dennoch wiesen Patienten mit jeweils unterdurchschnittlichen Leistungen in fast sämtlichen Untersuchungen zu Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutiver Funktion im Median höhere Vt-B_6-Spiegel auf als Patienten mit Testleistungen innerhalb der Norm.

Ein Zusammenhang zwischen Vt-B_1-Spiegel und psychomotorischen Testleistungen fand sich nur in einer Ausnahme. In einem Untertest der TAP zur Aufmerksamkeit, dem GNG-Test, wiesen Patienten mit verlangsamter Reaktion tendenziell höhere Vt-B_1-Spiegel auf. Da dieser Befund keine Bestätigung in den weiteren Tests zur Aufmerksamkeit fand, sollte er als zufällig betrachtet werden. Generell findet sich Thiaminmangel insbesondere bei chronischem Alkoholismus und äußert sich neurologisch als Wernicke-Encephalopathie u.a. mit ataktischer Gangstörung, Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen und Merkfähigkeitsstörungen (Singleton & Martin 2001, Langman et al. 2003, Biesalski 2010).

Antioxidative Vitamine und Provitamine

Ein Zusammenhang zwischen Antioxidantien-Status und Leistungen in den psychomtorischen Tests war im Auswertekollektiv bis auf vereinzelte Ausnahmen für die untersuchten Vitamine und Provitamine nicht nachweisbar. Weder bei Betrachtung der Screening-Tests noch einzelner kognitiver Domänen fand sich eine klare Leistungstendenz in Abhängigkeit vom Antioxidantienstatus.

Eine statistisch nachweisbare positive Assoziation zwischen Vt-C-Spiegel und kognitiven Leistungen des Auswertekollektivs fand sich nicht. Patienten mit unternormigen Leistungen im VF wiesen sogar vergleichsweise höhere Vt-C-Spiegel auf. Insgesamt lagen die medianen Vt-C-Spiegel bei sämtlichen psychomotorischen Tests in der schwächeren Leistungsgruppe höher. Die Relevanz

dieser Beobachtung darf aufgrund fehlender statistischer Grundlage (Ausnahme: VF) bezweifelt werden. Trotzdem sollte nicht vergessen werden, dass sämtliche Antioxidantien auch prooxidative Eigenschaften aufweisen (Carr & Frei 1999). Vt-C wurde in der Mehrzahl der publizierten Vitamin-Substitutionsstudien hinsichtlich einer Demenzrisikominderung zumindest bislang als unwirksam bewertet (Morris et al. 2002a und 2002b, Grodstein et al. 2003, Devore et al. 2010). Allerdings zeigte sich in einer aktuellen Fallkontrollstudie (78 demente Patienten im Vergleich zu 158 passenden Kontrollen) eine Assoziation zwischen niedrigen Vt-C-Plasmaspiegeln und Demenz (Von Arnim et al. 2012).

In Bezug auf Vt-A und die Carotinoide fanden sich hinsichtlich eines Zusammenhangs mit den Leistungen in den psychomotorischen Tests keine statistisch tragfähgien Assoziationen. Vt-A-Mangel war im Tierversuch mit eingeschränkter Lernfähigkeit assoziiert und induzierte *in vitro* u. a. antiamyloidogene und fibrillendestabilisierende Effekte (Lane & Bailey 2005). Im Rahmen der NHS fand sich jedoch nach einer Beobachtungszeit von 10 Jahren keinerlei positiver Effekt von höheren Vt-A-Spiegeln hinsichtlich kognitiver Leistung in verschiedenen Domänen (Kurz- und Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration) (Kang & Grodstein 2008). Für β-Carotin liegen derzeit keine aussagekräftigen Daten vor, die einen demenzprotektiven Effekt belegen. In einer Subgruppenanalyse der Rotterdam-Studie (Devore et al. 2010) sowie in der CHAP-Studie (Morris et al. 2002b) erwies sich β-Carotin als unwirksam hinsichlich einer AD-Risikoreduktion. Dagegen belegte die SENECA (Survey in Europe on nutrition and the elderly, a concerted action)-Studie zumindest ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für ältere Menschen mit niedrigen Carotin-Spiegeln (Buijsse et al. 2005). Im Einklang mit den Daten der NHS (Kang & Grodstein 2008) konnte im Auswertekollektiv auch kein Zusammenhang zwischen Lycopin und kognitiver Leistung in den untersuchten Domänen nachgewiesen werden. Dagegen belegen Daten der EVA–Studie einen positiven Effekt von Lycopin in einem Test zur exekutiven Funktion (TMT-B) (Akbaraly et al. 2007). Daten zur exekutiven Funktion gemäß TMT-B fehlen für das eigene Auswertekollektiv. Es liegen lediglich Daten aus der VF vor, die die sprachlich-exekutive Domäne abdeckt.

Allenfalls tendenziell geringere Plasma-Spiegel bei Patienten mit Defiziten in einzelnen Bereichen des Arbeitsgedächtnisses, der Wortfindung (BNT) sowie bei der Reproduktion verbaler Gedächtnisinhalte (Buschke-MIS), waren die einzigen Auffälligkeiten bezüglich α-TCP. In einer Beobachtungsstudie an etwa 500 Teilnehmerinnen aus der „Women´s Health Initiative, the Cognitive change in women study“ waren niedrige α-TCP-Serumspiegel u.a. mit Einschränkungen in verschiedenen Bereichen des Gedächtnisses verbunden (Dunn et al. 2007). Dagegen erwies sich α-TCP in der doppel-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten WHS (n=6.377) nach einer

Beobachtungszeit von etwa 5½ Jahren als unwirksam in Bezug auf kognitive Verbesserungen (Kang et al. 2006). Auf einen fehlenden Effekt einer Vt-E-Substitution (α-TCP) auf das Risiko und den Verlauf einer MCI bzw. einer AD schloss auch ein Cochrane-Review (Isaac et al. 2008).

Ein Zusammenhang zwischen Leistung im exekutiven Bereich bzw. im Primärgedächtnis und mehrjähriger Einnahme eines α-TCP-haltigen NEM, wie von Grodstein et al. (2003) berichtet, fand sich im Auswertekollektiv nicht. Allerdings wurden die Effekte erst nach Einnahme von α-TCP über mehrere Jahre sichtbar und waren umso höher, je geringer die NEM-Rate zu Beginn der Studie. Im Rahmen der Rotterdam-Studie ließ sich nach einer Beobachtungszeit von annähernd 10 Jahren bei Personen mit α-TCP--Einnahme im unteren Q eine moderate Risikoerhöhung für eine Demenz gegenüber Personen im oberen Q beobachten (Devore et al. 2010). Im Auswertekollektiv fand sich kein kognitiver Leistungsunterschied zwischen Patienten mit α-TCP-Spiegeln im unteren Q und oberen Q, der α-TCP-Status erreichte bei einem Großteil der Patienten den von Biesalski (2010) geforderten Spiegel von 16,2 μmol/l.

Im Gegensatz zu Retinol, den Carotinoiden, Vt-C oder α-TCP fand sich für γ-TCP eine schwach positive Korrelation mit den Leistungen im visuellen Arbeitsgedächtnis (WMS-r vis II) sowie in einem komplexen Aufmerksamkeitstest (TAP-GA). Der Effekt im Aufmerksamkeitstest muss aufgrund der geringen Fallzahl und fehlender Assoziationen von γ-TCP-Spiegel und Leistungen in anderen Aufmerksamkeitstests möglicherweise als zufällig betrachtet werden. Dennoch sollte die Bedeutung einer adäquaten γ-TCP-Versorgung nicht unterschätzt werden, da γ-TCP von α-TCP verschiedene zelluläre Effekte ausübt und bisherige α-TCP-Substitutionsstudien hinsichtlich einer Besserung kognitiver Leistungen bzw. verzögerter Demenzentwicklung negativ waren, obwohl es aus Beobachtungssstudien eine Vielzahl von Hinweisen darauf gibt, dass eine ausreichende Vt-E-Versorgung aus der Nahrung in dieser Hinsicht vorteilhaft ist. Beispielweise ließ sich im Rahmen einer prospektiven Populationsstudie an 815 Bewohnern Chicagos ein Anti-AD-Effekt für Vt-E-reiche Ernährung nach einer dokumentierten mittleren Einnahmedauer von 1,7 Jahren nachweisen (Morris et al. 2002a). Ebenso wirksam hinsichtlich kognitiver Leistungsfähigkeit erwies sich eine Vt-E-reiche Ernährung im Rahmen zweier Auswertungen der CHAP-Studie an annähernd 2.900 Patienten (mittlere Beobachtungszeit 3,2 Jahre und 6 Jahre) (Morris et al. 2002b, Morris et al. 2005b). Der Effekt war bevorzugt auf α- und γ-TCP zurückzuführen. Die Autoren vertraten die Meinung, dass Vt-E aus Nahrung wirksamer sei, da eine Kombination von TCPs aufgenommen wird, bei NEM jedoch nur α-TCP (Morris et al. 2005b). Diese Einschätzung wird von den Autoren einer doppel-blinden, randomisierten, placebo-kontrollierten Studie mit hochdosiertem α-TCP-Supplement an 769

Personen mit MCI (Behandlungszeit: 3 Jahre) geteilt. A-TCP erwies sich als unwirksam hinsichtlich einer Demenz-verzögernden Aktivität (Petersen et al. 2005).

Aussagekräftige Studien zum Effekt von γ-TCP auf die Leistung in einzelnen kognitiven Domänen fanden sich in der Literatur nicht. Lediglich eine italienische Arbeitsgruppe berichtete eine U-förmige Beziehung zwischen γ-TCP-Spiegel (nach Normalisieurng auf Cholesterin) und Demenz-Risiko mit geringerem Risiko in den mittleren Q (Ravaglia et al. 2008).

Redox-Metalle

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Status der untersuchten Redox-Metalle und den Leistungen in einzelnen kognitiven Domänen ließ sich für das Auswertekollektiv nicht aufzeigen. Es zeigten sich lediglich für einzelne kognitive Domänen tendenzielle Zusammenhänge.

Im Spearman-Rangtest fanden sich nur vereinzelt Assoziationen zwischen den Leistungen in den psychomotorischen Tests und den Parametern des Fe-Status. Bezüglich des Speicher-Fe-Bestandes (Ft) ließ sich kein Zusammenhang mit der kognitiven Leistung darstellen. Anders war die Situation bezüglich TfS und sTfR, den Frühindikatoren eines sich entwickelnden Fe-Mangels (Thomas & Thomas 2002). Die Reaktionszeiten in den komplexen Aufmerksamkeitstests der TAP (GA, GNG) waren invers mit der TfS assoziiert und die kognitiv schwächere Gruppe im LST wies vergleichsweise höhere sTfR-Spiegel auf. Da die erhobenen Messwerte lediglich in Einzelfällen von der Norm abwichen, sprechen die Befunde möglicherweise dafür, dass bereits im Normbereich bei sinkendem Fe-Status mit geringeren Aufmerksamkeitsleistungen zu rechnen ist. Auch in der sprachlich-exekutiven Domäne fanden sich Hinweise auf einen geringeren Fe-Status bei Patienten mit schwächeren Testleistungen.

Hinsichtlich des Arbeitsgedächtnisses zeigte sich für den visuell-perzeptiven Bereich (WMS-r-ZS-r) zwar ansatzweise eine positive Korrelation zwischen Fe-Status und Testleistung, in anderen Bereichen des Arbeitsgedächtnisses war ein derartiger Zusammenhang jedoch nicht nachweisbar. Demgegenüber waren in einer kürzlich veröffentlichten Studie an ca. 1.350 demenzfreien Teilnehmern im durchschnittlichen Alter von 75 Jahren die Gedächtnisleistungen vor allem bei männlichen Personen mit mittleren Fe-Spiegeln im Vergleich zu solchen mit niedrigen bzw. überhöhten Fe-Spiegeln signifikant besser (Lam et al. 2008). Ein ähnlicher U-förmiger Leistungsverlauf fand sich im Auswertekollektiv nicht.

Dennoch war, wie erwartet (Peters et al. 2008), zu beobachten, dass manifester Fe-Mangel mit kognitiven Defiziten einhergeht. Die einzige Patientin des Auswertekollektivs mit manifestem Fe-Mangel (Diagnose AD) gehörte zu den kognitiv deutlich eingeschränkten Patienten. Für die beiden

Patienten mit latentem Fe-Mangel (Diagnosen: AD und VD) lagen zur Bewertung ihres kognitiven Leistungsprofils nicht ausreichend Daten vor. Im MMSE waren beide Patienten unauffällig. Eine bestehende Anämie ist mit einem deutlich erhöhten Demenz-Risiko verbunden. Zu dieser Einschätzung kamen die Autoren einer kürzlichen Übersichtsarbeit, die Metaanalysen und begutachtete (peer-reviewed) Publikationen zwischen 1996 und 2006 bewerteten (Peters et al. 2008). Anämien aufgrund von Fe-Mangel (mikrocytäre Anämien) sind dabei aufgrund von veränderten Ernährungsgewohnheiten oder Resorptionsproblemen bei der älteren Generation vermehrt zu erwarten (Sandstead 2000).

Die Rolle der Übergangsmetalle Zn und Cu im Rahmen der Pathogenese von Demenzerkrankungen ist bislang nicht eindeutig geklärt. In der Literatur finden sich Hinweise auf neurotoxische Effekte sowohl von abnorm hohen als auch niedrigen Konzentrationen (Shcherbatykh & Carpenter 2007). Assoziationen der psychomotorischen Leistungen des Auswertekollektivs mit dem Zn-Spiegel bzw. Cu-Spiegel ließen sich, möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl, allerdings lediglich vereinzelt aufzeigen. Ein klarer Zusammenhang mit einer oder mehreren kognitiven Domänen war im Auswertekollektiv nicht erkennbar.

Bei Betrachtung des Cu-Spiegels waren die Daten teilweise sogar widersprüchlich. Während bei höheren Cu-Spiegeln eine Tendenz zu besseren Leistungen im MMSE bestand, fand sich ein inverser Zusammenhang mit den visuokonstruktiven Leistungen. Gemäß einer Untersuchung an AD-Patienten korrelierten die Leistungen von AD-Patienten im MMSE dagegen invers mit dem Serumspiegel von freiem Cu (Squitti et al. 2006). In einer prospektiven Bevölkerungsstudie (6 Jahre Beobachtungszeit) an mehr als 3.700 älteren Bewohnern Chicagos war zwar kein erhöhter kognitiver Verfall im Zusammenhang mit einer Cu-, Zn- und Fe-reichen Ernährung nachzuweisen, bei Personen, die sich fettreich (insbesondere gesättigte und trans-Fette) ernährten, kam es jedoch unter einer gleichzeitig Cu-reichen Ernährung zu einer schnelleren Abnahme der kognitiven Leistungen (Morris et al. 2006).

Eine doppelblinde, prospektive, randomisierte Phase-II Pilotstudie an 68 AD-Patienten (12 Monate Beobachtungszeit) erbrachte unter Anwendung des ADAS-cog weder einen Hinweis auf Demenz-verzögernde noch auf -steigernde Effekte von Cu-(II)-orotat-Dihydrat (Kessler et al. 2008).

Bei Patienten mit AD fanden sich im Vergleich zu Normalpersonen postmortem erhöhte cortikale Zn-, nicht jedoch Cu- oder Fe-Spiegel (Religa et al. 2006). Zn wird eine entscheidende Rolle bei der Aggregation von Abeta zugeschrieben (Watt et al. 2011). Ob dieser Effekt auch klinisch zum Tragen kommt, ist bislang unklar. Es liegen lediglich vereinzelte Pilotstudien mit Chelatoren für zweiwertige

Ionen vor, die bislang nur teilweise vielversprechende Ergebnissen erbrachten (Ritchie et al. 2003, Lannfelt et al. 2008).

4.2.4 Cluster-Vergleich hinsichtlich des Mikronährstoffstatus

Mittels Two-step Cluster-Anayse (Zhang et al 1996) wurden die Patienten abschließend gemäß ihrer kognitiven Leistungen in mehreren Domänen klassifiziert. Auf diese Weise konnten domänenübergreifend Assoziationen zwischen Mikronährstoffstatus und kognitiver Leistungsfähigkeit untersucht werden. Der Vergleich der beiden ermittelten Cluster stützt die Befunde hinsichlich eines Zusammenhangs zwischen Mikronährstoffstatus und domänenspezifischer kognitiver Leistung. Die in einzelnen Domänen gemessenen Assoziationen mit dem Status von FLS und Fe wirkten sich auf die Gesamtleistung des Clusters aus.

Bei einer Cluster-Analyse handelt es sich um ein exploratives Verfahren der multivariaten Datenanalyse. Sie wird in der Regel angewendet, um Objekte (Fälle in der Datendatei), für die mehrere Merkmale (Variable) vorliegen, derart in Gruppen (Cluster) zusammenzufassen, dass in einer Gruppe hinsichtlich der Variablen möglichst gleichartige bzw. ähnliche Objekte enthalten sind (Janssen & Laatz 2010). Zur Gruppenbildung werden alle vorliegenden Merkmale gleichzeitig herangezogen. Für die vorliegende Auswertung wurde die Two-Step-Clusterung (Zhang et al. 1996) gewählt, da gleichzeitig metrische und kategoriale Daten verarbeitet werden können. Die Basisparameter für die Cluster-Analyse (LST, Buschke-MIS, VF und CDT) entstammten dem Ulmer kognitiven Screening (Beinhoff et al. 2005), mit dessen Hilfe eine Unterscheidung von AD- und MCI-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen ermöglicht wird. Ohne limitierende Vorgaben bezüglich der zu ermittelnden Clusteranzahl erbrachte die Analyse durch SPSS 19 zwei unterschiedliche Cluster mit guter Clustertrennung.

Patienten aus Cluster 1 waren den Patienten aus Cluster 2 in allen zur Clusterung herangezogenen psychomotorischen Tests deutlich überlegen und unterschieden sich daher in den betroffenen kognitiven Domänen: Aufmerksamkeit und Konzentration (LST), Kurz- und bevorzugt verbal-episodisches Arbeitsgedächtnis (LST, Buschke-MIS), sprachlich-exekutive Domäne (VF), visuokonstruktive Domäne (CDT). Bei Prüfung der Clusterqualität durch Vergleich der beiden Cluster hinsichtlich der weiteren psychomotorischen Tests (ADAS-cog, MMSE), ließ sich die gute Trennqualität bestätigen.

Die beiden Cluster unterschieden sich deutlich hinsichtlich Diagnose, Schulbildung und prämorbider Intelligenz. Wie aus den Vorgaben der Clusterung nach Ulmer kognitivem Screening erwartet, waren im kognitiv schwächeren Cluster 2 die Diagnosen AD und S-D überrepräsentiert und MCI oder eine

Nicht-Demenz-Diagnose unterrepräsentiert. Bezüglich VD fand sich kein Unterschied zwischen den Clustern, ein Hinweis darauf, dass sich das Ulmer kognitive Screening nicht zur Differenzierung von VD-Patienten eignet (Beinhoff et al. 2005).

Patienten im kognitiv schwächeren Clutster 2 wiesen eine geringere Schulbildung sowie prämorbide Intelligenz auf. Dieser Befund widerspiegelt eine in Cluster 2 mangelnde, durch höhere Bildung bedingte Reservekapazität und damit Verzögerung einer klinischen Demenzsymptomatik (Mathuranath et al. 2003, Eclipse 2010). Den Erwartungen aus der Literatur entsprechend lagen die Abeta-Spiegel im CSF in Cluster 2 unterhalb der Abeta-Spiegel von Cluster 1. Ein geringer Abeta-Spiegel findet sich bevorzugt bei Patienten mit AD und denjenigen Patienten mit MCI, die einen schnelle Demenzentwicklung erleben. Bei diesen Patienten findet sich häufig gleichzeitig ein erhöhter Tau-Spiegel im CSF (Andreasen et al. 1999, Riemenschneider et al. 2002, Hampel et al. 2004). Entgegen den Erwartungen unterschieden sich dagegen die Tau-Spiegel der beiden Cluster nicht. Es muss allerdings betont werden, dass die Anzahl fehlender Datensätze bei der Bestimmung der CSF-Marker extrem hoch war und damit die Befunde nur eingeschränkt aussagekräftig sind.

Gemäß der Verteilung der Diagnosen entspricht auch die höhere Anzahl an $ApoE_4$-Allelen im kognitiv schwächeren Cluster 2 den Erwartungen (Bertram & Tanzi 2008, Poser & Zerr 2005, Yip et al. 2005).

Patienten mit schwächeren kognitiven Leistungen in Cluster 2 wiesen hinsichtlich des Mikronährstoffstatus ein im Vergleich zu Cluster 1 teilweise unterschiedliches Profil auf. Während sich weder für HC, Vt-B_{12}, -B_6 und -B_1 unterschiedliche Spiegel in den beiden Clustern nachweisen ließen, war der FLS-Spiegel in Cluster 1 zumindest tendenziell höher, lag jedoch in beiden Clustern klar innerhalb des Normbereiches. Darüber hinaus ließ sich für Cluster 2 ein noch innerhalb des Normfensters geringerer Fe-Status nachweisen. Im Gegensatz dazu fanden sich keine Unterschiede zwischen den Clustern hinsichtlich antioxidativ wirksamer Vitamine und Provitamine.

Die mangelnde Differenzierung der beiden kognitiv unterschiedlichen Cluster hinsichtlich ihres Antioxidans-Status steht im Einklang mit den Daten einer Subgruppenanalyse der NHS, wo sich kein Zusammenhang zwischen dem Status der untersuchten lipophilen antioxidativen Vitamine und Provitamine am Beginn der Untersuchung und der späteren globalen kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen ließ (Kang & Grodstein 2008). Im Unterschied zur NHS wurde der Antioxidans-Status des Auswertekollektivs jedoch zum Zeitpunkt der kognitiven Untersuchung erhoben. Eine Assoziation mit früheren Spiegeln, wie im Rahmen der NHS untersucht, kann daher für das Auswertekollektiv nicht ausgeschlossen werden. Auch die im Rahmen des WHICAP erhobenen Befunde stehen im Einklang mit den Daten aus dem Auswertekollektiv nach Clusterung. Weder für

Carotinoide, Vt-E noch Vt-C ließ sich im Verlauf einer Beobachtungszeit von 4 Jahren ein Effekt auf das Risiko einer AD nachweisen (Luchsinger et al. 2003).

Obwohl bei Betrachtung einzelner kognitiver Domänen insbesondere ein höherer γ-TCP-Status mit besseren kognitiven Leistungen im visuell-perzeptiven Bereich (WMS-r vis II) sowie der Aufmerksamkeit (TAP) assoziiert war, kam dieser Unterschied nach Clusterung der Patienten nicht zum Tragen. Das Ulmer kognitive Screening (Beinhoff et al. 2005) berücksichtigt die visuell-perzeptive Domäne nicht und die Aufmerksamkeit und Konzentration in erster Linie mittels LST. In den zur Clusterung herangezogenen psychomotorischen Tests waren in der Einzelanalyse keine Assoziationen mit dem γ-TCP-Status aufgefallen. Ebenso fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich des Vt-C-Spiegels bei Vergleich der beiden Cluster, obwohl in der Einzelanalyse ein höherer Vt-C-Spiegel bei kognitiv schwächeren Patienten in der sprachlich-exekutiven Domäne (VF) nachgewiesen werden konnte. Die in der Einzelanalyse beobachteten Unterschiede waren zwar statistisch signifikant, jedoch relativ klein, so dass sie bei Berücksichtigung anderer Parameter möglicherweise an Gewicht verloren. Auch im Rahmen einer Auswertung von Daten der Rotterdam-Studie fand sich für Vt-C nach einer Beobachtungszeit von annähernd 10 Jahren keine Assoziation mit dem Demenzrisiko (Devore et al. 2010).

Im kognitiv stärkeren Cluster 1 fand sich ein vergleichsweise höherer Fe-Status, was sich in den Unterschieden von sTfR und TfS zeigte. Unterschiede im Ft-Status waren dagegen nicht nachweisbar. Während unternormige Ft-Spiegel als klares Indiz für einen manifesten Fe-Mangel akzeptiert sind, gelten Normabweichungen von sTfR und TfS als frühe Indikatioren für einen beginnenden, klinisch noch nicht manifesten Fe-Mangel (Thomas & Thomas 2002). Dennoch ließ sich in Cluster 2 aufgrund der insgesamt guten Fe-Versorgungssituation des Auswertekollektivs kein manifester Eisenmangel identifizieren. Die vorliegende Analyse erlaubt keine Aussage über die klinische Relevanz dieser Beobachtung oder eine Kausalität. Möglicherweise sind jedoch bereits Unterschiede im Fe-Status innerhalb des Normfensters mit Unterschieden insbesondere in den Aufmerksamkeitsleistungen assoziiert.

Die beiden im Rahmen der Clusteranalyse ermittelten Patientengruppen unterschieden sich tendenziell hinsichtlich ihres FLS-Serumspiegels, wobei im kognitiv schwächeren Cluster 2 die Anzahl der Patienten mit geringeren Spiegeln höher war. Ein kausaler Zusammenhang zwischen B-Vitaminstatus und kognitiver Leistung bzw. Demenzentwicklung ist bislang nicht klar belegt worden. Dies gilt auch für FLS (Balk et al. 2007, Ford et al. 2010), obwohl eine Reihe von Studien dafür spricht (Luchsinger et al. 2007c, Luchsinger et al. 2008, Quadri et al. 2004). Es besteht lediglich Einigkeit hinsichtlich eines senkenden Einflusses einer FLS-Supplementation auf den Plasma-HC-

Spiegel (Malouf & Grimley Evans 2008). Die in den beiden Clustern beobachteten Unterschiede im FLS-Spiegel lassen sich im wesentlichen auf Unterschiede in der visuokonstruktiven und im verbal-episodischen Arbeitsgedächtnis zurückführen. Bereits ein niedrig-normaler FLS-Spiegel war mit eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit in den genannten Domänen assoziiert. Das Kurzzeitgedächtnis und die Aufmerksamkeit waren nicht betroffen, so dass der für die Einzeldomänen beobachtete Zusammenhang in den beiden Clustern nur als Tendenz nachweisbar war.

Insgesamt betrachtet weisen die Daten darauf hin, dass bereits Schwankungen im FLS- bzw. Fe-Status innerhalb akzeptierter Normbereiche mit veränderter kognitiver Leistungsfähigkeit assoziiert sein könnten. Dieser Effekt lässt sich für das Auswertekollektiv, wie die vorangegangenen Einzelanalysen gezeigt haben, auf spezifische kognitive Domänen zurückführen.

5. Zusammenfassung

Die adäquate Versorgung mit Mikronährstoffen – Vitamine, Mineralstoffe - ist für den Erhalt der körperlichen und geistigen Gesundheit älterer Menschen zwingend erforderlich. Bei Mangel werden u.a. Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit beobachtet und eine sich entwickelnde Altersdemenz kann verstärkt werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, ein umfassendes Profil von verschiedenen Mikronährstoffen, B-Vitaminen (Vitamin B_1, B_6, B_{12}, Folsäure), antioxidativ wirksamen Vitaminen und Provitaminen (Vitamin A, C, E, Carotinoide) und redoxaktiven Mineralstoffen (Eisen, Kupfer, Zink), in Bezug auf die domänenspezifische kognitive Leistungsfähigkeit eines definierten Patientenkollektivs der Gedächtnisambulanz Ulm zu erstellen und auffällige Zusammenhänge darzulegen.

Zu diesem Zweck wurden demographische, ernährungsphysiologische, allgemein laborchemische sowie spezifische Daten zum Mikronährstoffstatus eines definierten Patientenkollektivs der Gedächtnisambulanz ausgewertet. Zur Ermittlung der kognitiven Leistungsfähigkeit diente ein umfassendes, weitgehend standardisiertes Routineprogramm. Es umfasste neben orientierenden Tests (u.a. Mini-Mental-Standard-Test) auch spezifische Tests zur Erfassung einzelner kognitiver Domänen. Die statistische Auswertung erfolgte im wesentlichen deskriptiv.

Das Kollektiv umfasste 88 auswertbare Patienten im Alter von 58 bis 88 Jahren. Vorherrschende Diagnosen waren Alzheimer Demenz (35,2%) und leichte kognitive Einschränkung (29,5%). Weitere Diagnosen umfassten vaskuläre Demenz, sonstige Demenzen sowie in Einzelfällen Nicht-Demenzdiagnosen wie Depression. Der laborchemische sowie ernährungsphysiologische Status des Kollektivs war insgesamt zufriedenstellend. Lediglich vereinzelt lagen deutliche Normabweichungen vor. Ein manifester Mikronährstoffmangel fand sich nur bei wenigen Patienten. Die gemessenen B-Vitaminkonzentrationen lagen größtenteils innerhalb akzeptierter Normen, allerdings wiesen annähernd die Hälfte der Patienten erhöhte Homocysteinspiegel auf. Der Status antioxidativ wirksamer Vitamine und Provitamine war in weiten Teilen adäquat. Bezüglich der Mineralstoffe war der Status heterogen. Während lediglich vereinzelt ein beginnender Eisenmangel vorlag, wiesen 70% der männlichen und 8,3% der weiblichen Patienten Zinkmangel auf. Kupfermangel fand sich nur in Ausnahmefällen.

Auffällige Zusammenhänge zwischen psychomotorischen Testleistungen und Mikronährstoffstatus waren bei meist adäquater Mikronährstoffversorgung dennoch in einigen Fällen nachzuweisen. Bei Patienten mit unterdurchschnittlicher prämorbider Intelligenz (gemäß Wortschatztest) fanden sich im Vergleich zu Patienten mit normwertiger prämorbider Intelligenz geringere Folsäure- und Vitamin

B_{12}-Spiegel einerseits und höhere Homocystein-Spiegel andererseits. Daneben wiesen Patienten mit Defiziten in der visuokonstruktiven Domäne (gemäß Uhr-Zeichentest) sowie im Arbeitsgedächtnis (gemäß Buschke-Memory-Impairment-Screen, Boston-Naming-Test) geringere Folsäurespiegel im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Leistungen auf.

Unter den betrachteten antioxidativen Vitaminen und Provitaminen sowie redoxaktiven Mineralstoffen waren insbesondere γ-Tocopherol und Eisen auffällig. Höhere γ-Tocopherol Plasmaspiegel waren mit besseren Leistungen im visuellen Arbeitsgedächtnis assoziiert und normabweichende psychomotorische Aufmerksamkeitsleistungen fanden sich eher bei Patienten mit geringerem Eisenstatus.

Zur zusammenfassenden Bewertung der psychomotorischen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit des Mikronährstoffstatus wurden die Patienten mittels Two-Step-Cluster-Analyse in zwei unterschiedliche Leistungsgruppen eingeteilt. Im kognitiv schwächeren Cluster fanden sich vergleichsweise geringere Folsäurespiegel sowie ein geringerer Eisenstatus ohne manifesten Eisenmangel. Insgesamt betrachtet waren demnach von den analysierten Mikronährstoffen insbesondere Folsäure und Eisen auffällig. Trotz gemäß gängiger Normen adäquater Versorgung waren geringere Spiegel bereits mit Einschränkungen im kognitiven Leistungsprofil assoziiert. Eine Verifizierung dieser aufgrund der relativ geringen Patientenzahl und lediglich einmaligen Statuserhebung limitierten Ergebnisse sollte in weiteren Untersuchungen mit größerer Stichprobenzahl erwogen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Aebi C: Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP – eine Multizenter Studie. Phil. Dissertation, Universität Basel (2002)

2. Agarwal R, Kushwaha SS, Tripathi CB, Singh N, Chhillar N: Serum copper in Alzheimer´s Disease and vascular dementia. Ind J Clin Biochem 23: 369-374 (2008)

3. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ for the Alzheimer Disease Cooperative Study: High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer Disease. J Am Med Assoc 300: 1774-1783 (2008)

4. Akbaraly NT, Faure M, Gourlet V, Favier A, Berr C: Plasma carotenoid levels and cognitive performances in an elderly population. J Gerontol Series A, Biol Sci Med Sci 62: 308-316 (2007)

5. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH: 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 7: 270-279 (2011)

6. Al-Delaimy WK, van Kappel AL, Ferrari P, Slimani N, Steghens J-P, bingham S, Johansson I, Wallström P, Overvad K, Tjonneland A, Key TJ, Welch AA, Bueno-deMesquita HB, Peeters PHM, Boeing H, Linseisen J, lavel-Chapelon F, guibout C, Navarro C, Quiros JR, Palli D, Celentano E, Trichopoulou A, Benetou V, Kaaks R, Riboli E. Plasma levels of six carotenoids in nine European countries: report from the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC). Publ Health Nutr 7: 713-722 (2004)

7. Andrade C, Radhakrishnan R. The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: An overview of recent research on experimental treatments. Indian J Psychiatr 51: 12-25 (2009)

8. Andreasen N, Minthon L, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Winblad B, Blennow K: Cerebrospinal fluid tau and A β 42 as predictors of development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurosci Lett 273: 5-8 (1999)

9. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, Blennow K: Evaluation of CSF-tau and CSF-Aβ42 as diagnostic markers for Alzheimer Disease in clinical practice. Arch Neurol 58: 373-379 (2001)

10. Anlasik T, Sies H, Griffiths HR, Mecocci P, Stahl W, Polidori MC: Dietary habits are major determinants of plasma antioxidant status in healthy elderly subjects. Br J Nutr 94: 639-642 (2005)

11. Ansari MA, Scheff SW: Oxidative stress in the progression of Alzheimer Disease in the frontal cortex. J Neuropathol Exp Neurol 69: 155-167 (2010)

12. Aust O, Sies H, Stahl W, Polidori MC: Analysis of lipophilic antioxidants in human serum and tissues: tocopherols and carotenoids. J Chromatogr 936: 83-93 (2001)

13. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, Chung M, Lau J, Rosenberg IH: Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function. Arch Intern Med 167: 21-30 (2007)

14. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, Berr C, Tzourio C, Dartigues JF et al: Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. Neurol 69: 1921-1930 (2007)

15. Bartali B, Frongillo EA, Guralnik JM, Stipanuk MH, Allore HG, Cherubini A, Bandinelli S, Ferrucci L, Gill TM. Serum micronutrient concentrations and decline in physical function among older persons. J Am Med Assoc 299: 308-315 (2008)

16. Barth S, Schönknecht P, Pantel J, Schröder J: Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie. Fortschr Neurol Psychiatr 73: 1-9 (2005)

17. Bauer J, Sieber C: Ernährung und Demenz. Psychoneuro 30: 481-488 (2004)

18. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J: An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 4: 561-571 (1961)

19. Beck AT, Steer RA: Beck´d depression inventory – manual. Psychol Corp, San Antonio, Tx(1987)

20. Beinhoff U, Hilbert V, Bittner D, Grön G, Riepe MW: Screening for cognitive impairment: a triage for outpatient care. Dement Geriatr Cogn Disord 20: 278-285 (2005)

21. Benarroch EE: Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease. Neurol 72: 1436-1440 (2009)

22. Bender DA: Optimum nutrition: thiamin, biotin and pantothenate. Proc Nutr Soc 58: 427-433 (1999)

23. Benzie IFF: Vitamin C: prospective functional markers for defining optimal nutriotional status. Proc Nutr Soc 58: 469-476 (1999)

24. Bertram L, Tanzi RE: Thirty years of Alzheimer's disease genetics: the implications of systematic metaanalyses. Nat Rev Neurosci 9: 768-778 (2008)

25. Biesalski K-H: Vitamine. In: Biesalski K-H, Bischoff SC, Puchstein C (Hrsg.) Ernährungsmedizin, 4. Aufl. Thieme Stuttgart, S. 133-189, (2010)

26. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer´s disease. Lancet Neurol 2: 605-613 (2003)

27. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberritter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B: Obst und Gemüse in der Prävention chronischer Krankheiten. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft f. Ernährung (2007) erhältlich unter: *http://www.dge.de/modules.php?name=St&file=w_stst*

28. Bolton-Smith C, Casey CE, Gey KF, Smith WC, Tunstall-Pedoe H: Antioxidant vitamin intakes assessed using a food-frequency questionnaire: correlation with biochemical status of smokers and non-smokers. Br J Nutr 65: 337-346 (1991)

29. Bourre JM: Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging 10: 377-385 (2006)

30. Bowman GI, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, Kaye JA, Shannon J, Quinn JF: Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. Neurol 78: 241-249 (2012)

31. Brady WE, Mares-Perlman JA, Bowen P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Human serum carotenoid concentrations are related to physiologic and lifestyle factors. J Nutr 126: 129-137 (1996)

32. Brewer GJ: Iron and copper toxicity in diseases of aging, particularly atherosclerosis and Alzheimer´s disease. Exp Biol Med 232: 322-335 (2007)

33. Brigelius-Flohe R, Traber MG: Vitamin E: function and metabolism. Fed Am Soc Exp Biol J 13: 1145-1155 (1999)

34. Bühner M: Alertness. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W (Hrsg) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Bd.1, 1. Aufl. Hogrefe Göttingen, S. 59-66 (2009a)

35. Bühner M: Go/Nogo-Test. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W (Hrsg) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Bd.1, 1. Aufl. Hogrefe Göttingen, S. 224-229 (2009b)

36. Bühner M: Geteilte Aufmerksamkeit. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W (Hrsg) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Bd.1, 1. Aufl. Hogrefe Göttingen, S. 265-272 (2009c)

37. Buijsse B, Feskens EJM, Schlettwein-Gsell D, Ferry M, Kok FJ, Kromhout D, de Groot LCPGM: Plasma carotene and α-tocopherol in relation to 10-y all-cause and cause-specific mortality in European elderly: the survey in Europe on nutrition and the elderly, a concerted action (SENECA). Am J Clin Nutr 82: 879-886 (2005)

38. Burton GW, Traber MG, Acuff RV, Walters DN, Kayden H, Hughes L, Ingold KU: Human plasma and tissue α-tocopherol concentrations in response to supplementation with deuterated natural and synthetic vitamin E. Am J Clin Nutr 67: 669-684 (1998)

39. Buschke H, Kuslansky G, Katz M, Stewart WF, Sliwinski MJ, Eckholdt HM, Lipton RB: Screening for dementia with the memory impairment screen. Neurol 52: 231-238 (1999)

40. Butterfield DA: Oxidative stress in neurodegenerative disorders. Antioxid Redox Signal 8: 1971-1973 (2006)

41. Cahn-Weiner DA, Sullivan EV, Shear PK, Fama R, Lim KO, Yesavage JA, Tinklenberg JR, Pfefferbaum A: Brain structural and cognitive correlates of clock drawing performance in Alzheimer Disease. J Int Neuropsychol Soc 5: 502-509 (1999)

42. Caine ED: The neuropsychology of depression: The pseudodementia syndrome. In: Grant I, Adams KM (Hrsg.) Neuropsychological assessment of neuropsychiatric disorders, Univers Press New York, S. 221-243 (1986)

43. Canning SJ, Leach L, Stuss D, Ngo L, Black SE: Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia. Neurol 62: 556-562 (2004)

44. Carr A, Frei B: Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. Am J Clin Nutr 69: 1086-1107 (1999)

45. Cereda E, Valzolgher L, Pedrolli C: Mini nutritional assessment is a good predictor of functional statu in institutionalised elderly at risk of malnutrition. Clin Nutr 27: 700-705 (2008)

46. Chan A, Remington R, Kotoya E, Lepore A, Zemianek J, Shea TB: A vitamin/nutriceutical formulation improves memory and cognitive performance in community-dwelling adults without dementia. J Nutr Health Aging 14: 224-230 (2010)

47. Chandra RK: Effect of vitamin and trace-element supplementation on cognitive function in elderly subjects. Nutr 17: 709-712 (2001)

48. Christen, Y: Oxidative stress and Alzheimer disease. Am J Clin Nutr 71: 621S-629S (2000).

49. Clarke R: Vitamin B_{12}, folic acid, and prevention of dementia. N Engl J Med 354: 2817-2819 (2006)

50. Clarke R: B-vitamins and prevention of dementia. Proc Nutr Soc 67: 75-81 (2008)

51. Clarke RJ, Bennett DA: B vitamins for prevention od cognitive decline – insufficient evidence to justify treatment. J Am Med Assoc 300: 1819-1821 (2008)

52. Clarke R, Refsum H, Birks J, Grimley Evans J, Johnston C, Sherliker P, Ueland PM, Schneede J, McPartlin J, Nexo E, Scott JM: Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. Am J Clin Nutr 77: 1241-1247 (2003)

53. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H, Sherliker P, Birks J, Whitlock G, Breeze E, Scott JM: Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Aging 33: 34-41 (2004)

54. Cole GM, Frautschy SA: DHA may prevent age related dementia. J Nutr 140: 869-874 (2010)

55. Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, Bell MY, Smith WL, Kalow W, Andrews DF: Intramuscular desferrioxamin in patients with Alzheimer´s disease. Lancet 337: 1304-1308 (1991)

56. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jackson JC, Larson EB: Fruit and vegetable juices and Alzheimer´s disease: the Kame project. Am J Med 119: 751-759 (2006)

57. Das UN: Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease—But how and why? Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 78: 11-19 (2008)

58. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, Connolly ES, Dunbar-Jacob JM, Granieri EC, McGarry K, Patel D, Trevisan M, Williams JW: Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease. Arch Neurol 68: 1185-1190 (2011)

59. De Lau LM, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MM: Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. Am J Clin Nutr 86: 728-734 (2007)

60. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA: The California Verbal Learning Test – Research Edition. Psychol Corp, San Antonio, Tx (1987)

61. Derrer DS, Howieson DB, Mueller EA, Camicioli RM, Sexton G, Kaye JA: Memory testing in dementia: how much is enough? J Geriatr Psychiatr Neurol 14: 1-6 (2001)

62. Deuschl G, Maier W: S-3 Leitlinie Demenzen (2009) erhältlich unter: *http://www.dgn.org/inhalte-a-z/1192-leitlinien-der-dgn-s3-leitlinie-demenzen.html*

63. Devaray S, Traber MG: Gamma-tocopherols, the new vitamin E? Am J Clin Nutr 77: 530-531 (2003)

64. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Stampfer MJ, Witteman JCM, Breteler MMB: Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. Arch Neurol 67: 819-825 (2010)

65. Dey DK, Rothenberg E, Sundh V, Bosaeus I, Steen B: Body mass index, weight change and mortality in the elderly. A 15 y longitudinal population study of 70 y olds. Eur J Clin Nutr 55: 482-492 (2001)

66. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information): Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00 – F09). In: DIMDI (Hrsg) ICD-10 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Bd 1, 1. Aufl, Urban & Schwarzenberg München, S. 298-305 (1994)

67. Dong J, Atwood CS, Anderson VE, Siedlak SL, Smith MA, Perry G, Carey PR: Metal binding and oxidation of amyloid-β within isolated senile plaque cores: raman microscopic evidence. Biochemistry 42: 2768-2773 (2003)

68. Dong J, Robertson JD, Markesbery WR, Lovell MA: Serum zinc in the progression of Alzheimer´s Disease. J Alzheimers Dis 15: 443-450 (2008).

69. D'Odorico A, Martines D, Kiechl S, Egger G, Oberhollenzer F, Bonvicini P, Sturniolo GC, Naccaroto R, Willeit J: High plasma levels of a- and b-carotene are associated with a lower risk of atherosclerosis: results from the Bruneck study. Atherosclerosis 153: 231–239 (2000)

70. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O´Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossar M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer´s disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol 6: 734-746 (2007)

71. Dunn JE, Weintraub S, Stoddard AM, Banks S: Serum α-tocopherol, concurrent and past vitamin E intake, and mild cognitive impairment. Neurol 68: 670-676 (2007)

72. Durga J, Boxtel van MPJ, Schauten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P: Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomized, double blind, controlled trial. Lancet 369: 208-216 (2007)

73. Elias MF, Sullivan LM, Agostino RB, Elias PK, Jacques PF, Selhub J, Seshadri S, Au R, Beiser A, Wolf PA: Homocysteine and cognitive performance in the Framingham-Offspring study: age is important. Am J Epidemiol 162: 644-653 (2005)

74. Engel RR, Fast K: Klinisch-psychologische und neuropsychologische Testdiagnostik. In: Möller HJ, Laux G, Kapfhammer H-P (Hrsg) Psychiatrie und Psychotherapie, 3. Aufl, Springer Heidelberg, S. 483-527 (2008)

75. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. J Am Med Assoc 287: 3222-3229 (2002)

76. Etchamendy N, Enderlin V, Marighetto A, Vouimba R, Pallet V, Jaffard R, Higueret P: Alleviation of a selective age-related relational memory deficit in mice by pharmacologically induced normalization of brain retinoid signaling. J Neurosci 21: 6423-6429 (2001)

77. Fellgiebel A, Elzbieta K, Müller MJ, Scheurich A, Schmidt LG, Fahrenholz F: CSF APPsα and phosphorylated tau protein levels in mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer´s type. J Geriatr Psychiatry Neurol 22: 3-9 (2009)

78. Finglas PM, Wright AJA, Wolfe CA, Hart DJ, Wright DM, Dainty JR. Is there more to folates than neural-tube defects? Proc Nutr Soc 62: 591-598 (2003)

79. Fischer JS, Hannay HJ, Loring DW, Lezak MD: Observational measures, rating scales and inventories. In: Lezak MD, Howiesen DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS (Hrsg) Neuropsychological assessment. 4. Aufl, Oxford University Press, New York,. S. 698-737 (2004)

80. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O´Meara ES, Longstreth WT, Luchsinger JA: Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. Arch Neurol 66: 336-342 (2009)

81. Flicker L, Martins RN, Thomas J, Acres J, Taddei K, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP: Homocysteine Alzheimer genes and proteins, and measures of cognition and depression in older men. J Alzheimers Dis 6: 329-336 (2004)

82. Flicker L, Martins RN, Thomas J, Acres J, Taddei K, Vasikaran SD, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP. B-vitamins reduce plasma levels of beta amyloid. Neurobiol Aging 29: 303-305 (2008).

83. Folstein MF, Folstein ME, McHugh PR: “Mini mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12: 189-198 (1975)

84. Ford ES, Schleicher RL, Mokdad AH, Ajani UA, Liu S. Distribution of serum concentrations of α-tocopherol in the US population. Am J Clin Nutr 84: 375-383 (2006)

85. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, Almeida OP: Vitamins B_{12}, B_6, and folic acid for cognition in older men. Neurol 75: 1540-1547 (2010)

86. Foy CJ, Passmoare AP, Vahidassr MD, Young IS, Lawson JT: Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer´s disease, vascular dementia and Parkinson´s disease. Quart J Med 92: 39-45 (1999)

87. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. Lancet Neurol 3: 343-353 (2004)

88. Galan P, Viteri FE, Bertrais S, Czernichow S, Faure H, Arnaud J, Ruffieux D, Chenal S, Arnault N, Favier A, Roussel A-M, Hercberg S: Serum concentrations of ß-carotene, vitamins C and E, zinc and selenium are influenced by sex, age, diet, smoking status, alcohol consumption and corpulence in a general French adult population. Eur J Clin Nutr 59: 1181-1190 (2005)

89. Geldmacher DS, Whitehouse PJ: Evaluation of dementia. New Engl J Med 335: 330-336 (1996)

90. Gillette-Guyonnet S, Abelan van Kan G, Andrieu S, Barberger-Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, Dartigues JF, de Groot L, Ferry M, Galan P, Hercberg S, Jeandel C, Morris MC, Nourhashemi F, Payette H, Poulain JP, Portet F, Roussel AM, Ritz P, Rolland Y, Vellas B: IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. J Nutr Health Aging 11: 132-152 (2007)

91. Gomez-Pinilla F: Brain foods: the effects of nutrients on brain function. Nat Rev Neurosci 9: 568-578 (2008)

92. Görtz P, Hoinkes A, Fleischer W, Otto F, Schwahn B, Wendel U, Siebler M: Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity. J Neurol Sci 218: 109-114 (2004).

93. Grigoletto F, Zappala G, Anderson DW, Lebowitz BD: Norms for the Mini-Mental-State-Examination in a healthy population. Neurol 53: 315-320 (1999)

94. Grodstein F, Chen J, Willett WC: High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. Am J Clin Nutr 77: 975-984 (2003)

95. Grundman M, Delaney P: Antioxidant stratergies for Alzheimer´s disease. Proc Nutr Soc 61: 191-202 (2002).

96. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N: Food combination and Alzheimer Disease risk. Arch Neurol 67: 699-706 (2010)

97. Hahn A: Selen und Zink in Prävention und Therapie. Dtsch Apoth Ztg 145: 2-10 (2005)

98. Hahn E: Vitamine. In: Schauder P, Ollenschläger G (Hrsg) Ernährungsmedizin - Prävention und Therapie, 2. Aufl, Urban & Fischer München, S. 85-106 (2003)

99. Haidari M, Javadi E, Sanati A, Hajilooi M, Ghanbili J: Association of increased ferritin with premature coronary stenosis in men. Clin Chem 47: 1666-1667 (2001)

100. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, Andreasen N, Wiltfang J, Otto M, Shen Y, Dodel R, Du Y, Farlow M, Möller H-J, Blennow K, Buerger K: Value of CSF ß-amyloid$_{1-42}$ and tau as predictors of Alzheimer´s disease in patients with mild cognitive impairment. Mol Psychiatry 9: 705-710 (2004)

101. Handelman GJ, Machlin LJ, Fitch K, Weiter JJ, Dratz EA: Oral α-tocopherol supplements decrease plasma γ-tocopherol levels in humans. J Nutr 115: 807-813 (1985)

102. Harper PC, Roe CM: Thyroid medication and subsequent development of dementia of the Alzheimer type. J Geriatr Psychiatry Neurol 23: 63-69 (2010)

103. Hasegawa T, Ukai W, Jo DG, Xu X, Mattson MP, Nakagawa M, Araki W, Saito T, Yamada T: Homocysteic acid induces intraneuronal accumulation of neurotoxic Abeta42: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 80: 869-876 (2005)

104. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F: BDI Beck-Depressionsinventar Testhandbuch, 2. Aufl, Huber Bern (CH) (1995)

105. Heinonen OP, Albanes D, the Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and ß-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. New Engl J Med 330: 1029-1035 (1994)

106. Herrmann W, Herrmann M, Obeid R: Hyperhomocysteinemiaemia: a critical review of old and new aspects. Curr Drug Metab 8: 17-31 (2007)

107. Heseker H, Overzier S, Strathmann S: Ernährungssituation im Alter. Ernährung 1: 60-66 (2007)

108. Hider RC, Ma Y, Molina-Holgado F, Gaeta A, Roy S: Iron chelation as a potential therapy for neurodegenerative disease. Biochem Soc Trans 36: 1304-1308 (2008)

109. Ho PI, Collins SC, Dhitavat S, Ortiz D, Ashline D, Rogers E, Shea TB: Homocysteine potentiates β-amyloid neurotoxicity: role of oxidative stress. J Neurochem 78: 249-253 (2001)

110. Homocysteine Lowering Trialists´ Collaboration: Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of randomized trials. Am J Clin Nutr 82: 806-812 (2005)

111. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, LeiviskaJ, Rusanen M, Ahtiluoto S, Winblad B, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M: Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease. Neurol 75: 1408-1414 (2010)

112. Huang X, Atwood CS, Hartshorn MA, Multhaup G, Goldstein LE, Scarpa RC, Cuajungco MP, Gray DN, Lim J, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI : The Aβ peptide of Alzheimer's disease directly produces hydrogen peroxide through metal ion reduction. Biochem 38: 7609-7616 (1999)

113. Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB: Association between late-life body mass index and dementia: the Kame Project. Neurol 72: 1741-1746 (2009)

114. IBM-SPSS: Two-step-Clusteranalyse, in: IBM SPSS Statistics Base 19 (Handbuch). IBM-SPSS (Hrsg) München, S. 192-210 (2010)

115. Ilmberger J: Münchner verbaler Gedächtnistest. Deutsche Version des CVLT. Institut für Medizinische Psychologie, Universität München, (1988)

116. Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, Diaz-Arrastia R, Locascio JJ, Tennis M, Hyman BT, Growdon JH, Greenberg SM, Bottiglieri T: Association of homocysteine with plasma amyloid β protein in aging and neurodegenerative disease. Neurol 65: 1402-1408 (2005)

117. Irizarry MC, Raman R, Schwarzschild MA, Becerra LM, Thomas RG, Peterson RC, Ascherio A, Aisen PS: Plasma urate and progression of mild cognitive impairment. Neurodegener Dis 6: 23-28 (2009)

118. Isaac MGEKN Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer´s disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database of Systemic Rev 3. Ausgabe Nr. CD002854 (2008). (Online Publikation) DOI: 10.1002/14651858.CD002854.pub2

119. Isaia G, Mondino S, Germinara C, Cappa G, Aimonino-Ricauda N, Bo M, Isaia GC, Nobili G, Massaia M: Malnutrition in an elderly demented population living at home. Arch Gerontol Geriatr 53: 249-251 (2011)

120. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, Wolf PA: Dementia after stroke – the Framingham study. Stroke 35: 1264-1269 (2004)

121. Jackson MJ: Diagnosis and detection of deficiencies of micronutrients: minerals. Br Med Bull 55: 634-642 (1999)

122. Janssen J, Laatz W: Clusteranalyse. In: Janssen J, Laatz W (Hrsg) Statistische Datenanalyse mit SPSS, 7. Aufl, Springer Heidelberg, S. 482-510 (2010)

123. Jellinger KA: Neurodegenerative Erkrankungen (ZNS) – eine aktuelle Übersicht. J Neurol Neurochir Psychiatr 6: 9-18 (2005)

124. Jessen F, Spottke A: S-3 Leitlinie Demenzen. 2009, verfügbar unter http://www.dgn.org/images/stories/dgn/pdf/s3_leitlinie_demenzen.pdf

125. Jiang Q, Elson-Schwab I, Courtemanche C, Ames BN. γ-Tocopherol and ist major metabolite, in contrast to α-tocopherol, inhibit cyclooxygenase activity in macrophages and epithelial cells. Proc Natl Acad Sci 97: 11494-11499 (2000)

126. Jiang Q, Christen S, Shigenaga MK, Ames BN: γ-tocopherol, the major form of vitamine E in the US diet, deserves more attention. Am J Clin Nutr 74: 714-722 (2001)

127. Johansson Y, Bachrach-Lindström M, Carstensen J, Ek A-C: Malnutrition in a home-living older population: prevalence, incidence and risk factors. A prospective study. J Clin Nurs 18: 1354-1364 (2008)

128. Jordan P, Brubacher D, Moser U, Stähelin HB, Gey KF. Vitamin E and vitamin A concentrations in plasma adjusted for cholesterol and triglycerides by multiple regression. Clin Chem 41: 924-927 (1995).

129. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MMB: Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. Am J Epidemiol 150: 283-289 (1999)

130. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Breteler MM: Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam Study. Clin Endocrinol 53: 733-737 (2000).

131. Kang JH, Grodstein F: Plasma carotenoids and tocopherols and cognitive function: a prospective study. Neurobiol Aging 29: 1394-1403 (2008)

132. Kang JH, Cook N, Manson JA, Buring JE, Grodstein F: A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. Arch Intern Med 166: 2462-2468 (2006)

133. Kaplan EF, Goodglass H, Weintraub S: The Boston Naming Test (revised). Lea & Febinger, Philadelphia (1983)

134. Karlsson D: Cognitive performance in relation to folate and cobalamin status in nondemented patients at a memory clinic. Psychol Bachelor-Arbeit, Lund Universität Lund (S) (2003)

135. Ke Y, Qian ZM: Iron misregulation in the brain: a primary cause of neurodegenerative disorders. Lancet Neurol 2: 246-253 (2003)

136. Kessler, J, Markowitsch, HJ, Denzler, P Mini-Mental-Status-Test (MMST) [Deutsche Adaption], Beltz Test Weinheim (1990)

137. Kessler H, Bleich S, Falkai P, Supprian T: Homozystein und Demenzerkankungen. Fortschr Neurol Psychiatr 71: 150-156 (2003)

138. Kessler H, Bayer TA, Bach D, Schneider-Axmann T, Supprian T, Herrmann W, Haber M, Multhaup G, Falkai P, Pajonk F-G: Intake of copper has no effect on cognition in patients with mild Alzheimer´s disease: a pilot phase 2 clinical trial. J Neural Transm 115: 1181-1187 (2008)

139. Kim J-M, Kim S-W, Shin I-S, Yang S-J, Park W-Y, Kim S-J, Sin H-Y, Yoon J-S: Folate, vitamin B12, and homocysteine as risk factors for cognitive decline in the elderly. Psychiatry Investig 5: 36-40 (2008a)

140. Kim J-M, Stewart R, Kim S-W, Shin I-S, Yang S-J, Shin H-Y, Yoon J-S: Changes in folate, vitamin B12 and homocysteine associated with incident dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 864-868 (2008b)

141. Kisbert LE, Polyakov NE: Carotinoid radicals: cryptochemistry of natural colorants. Chem Lett 39: 148-155 (2010)

142. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Cory-Blom J, Relkin N, Small GW, Miller B, Stevens JC: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Neurol 56: 1143-1153 (2001)

143. Koletzko B, Pietrzik K: Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. Dtsch Arztebl 101: A1670-1681 (2004).

144. Kommission "Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie": *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, Abschnitt: Diagnostische Liquorpunktion. Diener H-C, Putzki N, et al. (Hrsg.) 4. Aufl. Stuttgart, Thieme: 854-859 (2008); erhältlich unter http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL2008/ll08kap_091.pdf

145. Kong K-W, Khoo H-E, Prasad KN, Ismail A, Tan C-P, Rajab NF: Revealing the power of the natural red pigment lycopene. Molecules 15: 959-987 (2010)

146. Kratz A, Lewandrowski KB: Normal reference laboratory values. New Engl J Med 339: 1063-1073 (1998)

147. Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L, Larson EB: Dementia and Alzheimer disease incidence. Arch Neurol 59: 1737-1746 (2002)

148. Kurz A, Diehl J, Riemenschneider M, Perneczky R, Lautenschlager N: Leichte kognitive Störung – Fragen zu Definition, Diagnose, Prognose und Therapie. Nervenarzt 75: 6-15 (2004)

149. Lachner G, Engel RR: Differentiation of dementia and depression by memory tests: a meta-analysis. J Nerv Ment Dis 182: 34-39 (1994)

150. Lam PK, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Milne D, Nielsen F, Gamst A, Morton D, Wingard D: Plasma trace elements and cognitive function in older men and women: the Rancho Bernardo study. J Nutr Health Aging 12: 22-27 (2008)

151. Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrison J, Masters CL, Targum S, Bush AI, Murdoch R, Wilson J, Ritchie CW: Safety, efficacy and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer´s disease: a phase Iia, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 7: 779-786 (2008)

152. Lane MA, Bailey SJ: Role of retinoid signalling in the adult brain. Prog Neurobiol 75: 275-293 (2005)

153. Langman M and the Expert Group on Vitamins and Minerals: Safe upper levels of vitamins and minerals. Food Standard Agency ISBN 1-904026-11-7 (2003); http://cot.food.gov.uk/pdfs/vitamin2003.pdf

154. Laws SM, Hone E, Gandy S, Martins RN: Expanding the association between the apoE gene and the risk of Alzheimer´s disease: possible roles for apoE promoter polymorphisms and alterations in apoE transcription. J Neurochem 84: 1215-1236 (2003)

155. Lee H-P, Casadesus G. Zhu X, Lee H, Perry G, Smith MA, Gustaw-Rothenberg K, Lerner A: All-trans-retinoic acid as a novel therapeutic strategy for Alzheimer´s Disease. Expert Rev Neurother 9: 1615-1621 (2009)

156. Lehrl S, Triebig G, Fischer B: Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. Acta Neurol Scand 91: 335-345 (1995)

157. Leopold NA, Borson AJ: An alphabetical "WORLD". A new version of an old test. Neurol 49: 1521-1524 (1997).

158. Leuenberger M, Nuoffer J-M, Stanga Z. Sinnvolle laborchemische Diagnostik in der Mangelernährung. Pipette 2: 15- 19 (2007)

159. Li D, Saldeen T, Romeo F, Mehta JL: Relative effects of α- and γ-tocopherol on low-density lipoprotein oxidation and superoxide dismutase and nitric oxide synthase activity and protein expression in rats. J Cardiovasc Pharmacol Ther 4: 4219-4226 (1999)

160. Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, LaRue A, Baumgartner RN, Garry PJ: Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. J Am Coll Nutr 19: 68-76 (2000)

161. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson WF, Stabler SP, Allen RH: Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 60: 2-11 (1994)

162. Lipton SA, Kim W-K, Choi Y-B, Kumar S, D´Emilia DM, Rayudu PV, Arnelle DR, Stamler JS: Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Neurobiol 94. 5923-5928 (1997)

163. Liu D, Ibarra AC, Kakuda Y, Xue SJ: The scavenging capacity and synergistic effects of lycopene, vitamin E, vitamin C, and ß-carotene mixtures on the DPPH free radical. LWT – Food Sci Technol 41: 1344-1349 (2008)

164. Loef M, Walach H: Copper and iron in Alzheimer´s disease: a systematic review and its dietary implications. Brit J Nutr 107: 7-19 (2012) Available on CJO 2011 doi:10.1017/S000711451100376X

165. Luchsinger JA: Folate, related vitamins and the risk of Alzheimer´s disease. Expert Rev Endocrinol Metab 2: 559-561 (2007)

166. Luchsinger JA, Mayeux R: Dietary factors and Alzheimer´s disease. Lancet Neurol 3: 579-587 (2004)

167. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Mayeux R: Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. Arch Neurol 60: 203-208 (2003)

168. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R: Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer´s disease. Neurol 62: 1972-1976 (2004)

169. Luchsinger JA, Patel B, Tang M-X, Schupf N, Mayeux R: Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. Arch Neurol 64: 392-398 (2007a)

170. Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang M-X, Manly JJ, Mayeux R: Relation of diabetes to mild cognitive impairment. Arch Neurol 64: 570-575 (2007b)

171. Luchsinger JA, Tang M-X, Miller J, Green R, Mayeux R: Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. Arch Neurol 64-86-92 (2007c)

172. Luchsinger JA, Tang M-X, Miller J, Green R, Mayeux R: Higher folate intake is related to lower risk of Alzheimer´s disease in the elderly. J Nutr Health Aging 12: 648-651 (2008)

173. Mack W, Freed DM, Williams BW, Henderson VW: Boston Naming Test: shortened version for use in Alzheimer´s disease. J Gerontol 47: 154-158 (1992)

174. Madsen E, Gitlin JD: Copper and iron disorders of the brain. Neurosci 30: 317-337 (2007)

175. Malouf R, Arosea Sastre A: Vitamin B12 for cognition. The Cochrane database of systematic reviews Issue 3. Art. No: CD004394. (Online Publikation) DOI: 10.1002/14651858.CD004394 (2003)

176. Malouf R, Grimley Evans J: Vitamin B6 for cognition. The Cochrane database of systematic reviews, Issue 4. Art. No.: CD004393. (Online Publikation) DOI: 10.1002/14651858.CD004393 (2003)

177. Malouf R, Grimley Evans J: Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. The Cochrane database of systematic reviews, Issue 4. Art. No.: CD004514. (Online Publikation) DOI: 10.1002/14651858.CD004514.pub2 (2008)

178. Markesbery WR: The role of oxidative stress in Alzheimer disease. Arch Neurol 56: 1449-1452 (1999)

179. Martin PR, Singleton CK, Hiller-Sturmhöfel S: The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. Alcohol Res Health 27: 134-142 (2003)

180. Mathuranath PS, George A, Cherian PJ, Alexander A, Sarma SG, Sarma PS: Effects of age, education and gender on verbal fluency. J Clin Exp Neuropsychol 25: 1057-1064 (2003)

181. Matsui T, Arai H, Yuzuriha T,Yao H, Miura M, Hashimoto S, Higuchi S, Matsushita S, Morikawa M, Kato A, Sasaki H: Elevated plasma homocysteine levels and risk of silent brain infarction in elderly people. Stroke 32: 1116-1119 (2001)

182. Maxwell CJ, Hicks MS, Hogan DB, Basran J, Ebly EM: Supplemental use of antioxidant vitamins and subsequent risk of cognitive decline and dementia. Dement Geriatr Cogn Disord 20: 45-51 (2005)

183. McKinley MC, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Pentieva K, Ward M, Weir DG, Scott JM: Low-dose vitamin B-6 effectively lowers fasting plasma homocysteine in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. Am J Clin Nutr 73: 759-764 (2001).

184. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM: A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. New Engl J Med 354: 2764-2772 (2006)

185. McNulty H, Scott JM: Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. Br J Nutr 99: S48-S54 (2008)

186. Mendez MF, Ala T, Underwood K: Development of scoring criteria for the clock drawing task in Alzheimers disease. J Am Geriatr Soc 40: 1095-1099 (1992)

187. Merete C, Falcon LM, Tucker KL: Vitamin B6 is associated with depressive symptomatoly in Massachusetts elders. J Am Coll Nutr 27: 421-427 (2008)

188. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Delal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplemtation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 142: 37-46 (2005)

189. Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in Alzheimer´s disease patients. Neurol 58: 1471-1475 (2002)

190. Miller JW, Green R, Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, Haan MN: Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging. Am J Clin Nutr 78: 441-447 (2003)

191. Molimard R, Marillaud A, Paille A, Le Devehat C, Lemoine A, Dougny M: Impairment of memorization by high doses of pyridoxine in man. Biomedicine 32: 88-92 (1980)

192. Moms JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, Belle G van, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C: The Consortium to establish a registry for Alzheimer´s Disease (CERAD-NP). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer´s Disease. Neurol 39: 1159-1165 (1989)

193. Morris MC, Evans DA, Bienias JL Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer Disease in a biracial community study. J Am Med Assoc 287: 3230-3237 (2002a)

194. Morris MC, Evans DA, Bienias JL Tangney CC, Wilson RS: Vitamin E and cognitive decline in older persons. Arch Neurol 59: 1125-1132 (2002b)

195. Morris MC, Evans DA, Bienias JL Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA: Dietary folate and vitamin B_{12} intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. Arch Neurol 62: 641-645 (2005a)

196. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA: Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. Am J Clin Nutr 81: 508-514 (2005b)

197. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, Scherr PA: Dietary copper and high saturated and trans fat intakes associated with cognitive decline. Arch Neurol 63: 1085-1088 (2006)

198. Morris MC, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J: Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. Am J Clin Nutr 85: 193-200 (2007)

199. Morrissey PA, Sheehy PJA: Optimal nutrition: vitamin E. Proc Nutr Soc 58: 459-468 (1999)

200. Mura T, Dartigues J-F, Berr C: How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. Eur J Neurol 17: 252-259 (2010)

201. Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC: Obesity and Alzheimer´s Disease: a link between body weight and cognitve function in old age. Am J Alzheimers Dis Other Demen 24: 445-449 (2009)

202. Nebes RD, Brady CB: Focused and divided attention in Alzheimer´s disease. Cortex 25: 305-315 (1989)

203. Ng T-P, Feng L, Niti M, Yap KB. Albumin, haemoglobin, BMI and cognitive performance in older adults. Age Ageing 3/. 423-429 (2008)

204. NIH: Alzheimer´s Disease genetics. NIH Publication no. 08-6424 (2008) erhältlich unter: *http://nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-genetics-fact-sheet*

205. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J, Nissinen A: Serum cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer´s disease. Neuroepidemiol 17. 14-20 (1998)

206. Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygard O, Nygaard HA, Engedal K, Tell GS, Smith AD: Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. Am J Clin Nutr 86: 1470-1478 (2007)

207. Nurk E, Refsum H, Tell GS, Engedal K, Vollset SE, Ueland PM, Nygaard HA, Smith AD: Plasma homocysteine and memory in the elderly. The Hordaland Homocysteine study. Ann Neurol 58: 847-857 (2005)

208. Olmedilla B, Granado F, Southon S, Wright AJA, Blanco I, Gil-Martinez E, van den Berg H, Corridan B, Roussel A-M, Chopra M, Thurnham DI: Serum concentrations of carotinoids and vitamins A, E, and C in control subjects from five European countries. Br J Nutr 85: 227-238 (2001)

209. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M: Vitamin A exhibits potent antiamyloidogenic and fibril-destabilizing effects in vitro. Exp Neurol 189: 380-392 (2004)

210. Opazo C, Huang X, Cherny RA, Moir RD, Roher AE, White AR, Cappai R, Masters CL, Tanzi RE, Inestrosa NC, Bush AI: Metalloenzyme-like activity of Alzheimer´s Disease β-amyloid. J Biol Chem 277: 40302-40308 (2002)

211. Ott-Renzer C: Entwicklung eines computergestützten Assessment-Tools zur Erfassung des Ernährungszustandes von Senioren. Naturwiss Dissertation, Universität Hohenheim (2010)

212. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R: Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. Am J Epidemiol 148: 45-50 (1998)

213. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry 16: 603-611 (2008)

214. Pauwels EKJ, Volterrani D, Mariani G: Biomarkers for Alzheimer´s disease. Drug News Perspect 22: 151-160 (2009)

215. Perry RJ, Hodges JR: Attention and executive deficits in Alzheimer´s disease – a critical review. Brain 122: 383-404 (1999)

216. Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C: Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. BioMed Centr Geriatr 8: 18 (2008)

217. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56: 303-308 (1999)

218. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. New Engl J Med 352: 2379-2388 (2005)

219. Pollitt E: Iron deficiency and cognitive function. Annu Rev Nutr 13: 521-537 (1993)

220. Poser S, Zerr I: Möglichkeiten und Bedeutung neurobiochemischer Diagnostik. In: Wallesch C-W (Herausg) Neurobiologie – Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis. Urban & Fischer, München 1. Aufl. 117-125 (2005)

221. Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, Breteler MMB: Homocysteine and cognitive function in the elderly. Neurol 59: 1375-1380 (2002)

222. Quadri P, Fragiacomo C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U: Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. Am J Clin Nutr 80: 114-122 (2004)

223. Raman G, Tatsioni A, Chung M, Rosenberg IH, Lau J, Lichtenstein AH, Balk EM: Heterogeneity and lack of good quality studies limit association between folate, vitamins B-6 and B-12, and cognitive function. J Nutr 137: 1789-1794 (2007)

224. Ramesh B, Rao TSS, Prakasam A, Sambamurti K, Rao KSJ: Neuronutrition and Alzheimer´s disease. J Alzheimers Dis 19: 1123-1139 (2010)

225. Ravaglia G, Fortii P, Lucicesare A, Pisacane N, Rietti E, Mangialasche F, Cecchetti R, Patterson C, Mecocci P. Plasma tocopherols and risk of cognitive impairment in an elderly Italian cohort. Am J Clin Nutr 87: 1306-1313 (2008)

226. Refsum H, Smith D, Ueland PM, Nexo E, Clarke R, McPartlin J, Johnston C, Engbaek F, Schneede J, McPartlin C, Scott JM: Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. Clin Chem 50: 3-32 (2004)

227. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, Tverdal A, Tell GS, Nygard O, Vollset SE: The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. J Nutr 136: 1731S-1740S (2006)

228. Reitan RM: Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. Percept Mot Scills 8: 271-276 (1958)

229. Reitz C, Tang M-X, Miller J, Green R, Luchsinger JA: Plasma homocysteine and risk of mild cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 27: 11-17 (2009)

230. Religa D, Strozyk D, Cherny RA, Volitakis I, Haroutunian V, Winblad B, Naslund J, Bush AI: Elevated cortical zinc in Alzheimer disease. Neurol 67: 69-75 (2006)

231. Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, Diehl J, Drzezga A, Kurz A: Cerebrospinal fluid Tau and β-amyloid 42 proteins identify Alzheimer Disease in subjects with mild cognitive impairment. Arch Neurol 59: 1729-1734 (2002)

232. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, Mastwyk M, MacGregor L, Kiers L, Cherny R, Li Q-X, Tammer A, Carrington D, Mavros C, Volitakis I, Xilinas M, Ames D, Davis S, Beyreuther K, Tanzi RE, Masters CL: Metal protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. Arch Neurol 60: 1685-1691 (2003)

233. Rösler A, Bilino J, Kleinschmidt A, Steinmetz H: Neuropsychologische Diagnostik und kognitiver Profile bei Demenzerkrankungen. Akt Neurol 31: 490-497 (2004)

234. Rösler N, Wichart I, Jellinger KA: Aktuelle klinisch-neurochemische Diagnostik der Alzheimer-Krankheit. J Lab Med 26: 139-148 (2002)

235. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer´s disease. Am J Psychiatry 141: 1356-1364 (1984)

236. Ross AC: Retinoid production and catabolism: role of diet in regulating retinol esterification and retinoic acid oxidation. J Nutr 133: 291S-196S (2003)

237. Sala I, Sanchez-Saudinos MB, Molina-Porcel L, Lazaro E, Gich I, Clarimon J, Blanco-Vaca F, Blesa R, Gomez-Isla T, Lleo A: Homocysteine and cognitive impairment. Dement Geriatr Cogn Disord 26: 506-512 (2008)

238. Sandstead HH: Causes of iron and zinc deficiencies and their effects on brain. J Nutr 130: 347S-349S (2000)

239. Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG: History of zinc as related to brain function. J Nutr 130: 496S-502S (2000)

240. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, thal LJ: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer´s Disease. New Engl J Med 336: 1216-1222 (1997)

241. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y: Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. Neurol 69: 1084-1093 (2007)

242. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. Arch Neurol 66: 216-225 (2009).

243. Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W: Gedächtnis – Grundlagen und Theorien In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W (Hrsg) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Bd.1, 1. Aufl. Hogrefe Göttingen S. 331-342 (2009a)

244. Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W: Aufmerksamkeit. Theoretische Grundlagen, Störungsbilder und Diagnostik. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W (Hrsg) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Bd.1, 1. Aufl. Hogrefe Göttingen S. 25-39 (2009b)

245. Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W: Exekutive Funktionen – Theorien exekutiver Funktionen. In: Schellig D, Drechsler R, Heinemann D, Sturm W (Hrsg) Handbuch neuropsychologischer Testverfahren, Bd.1, 1. Aufl. Hogrefe Göttingen S. 761-766 (2009c)

246. Sheltens P, Kamphuis PJGH, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Wurtman RJ, Wilkinson D, Twisk JWR, Kurz A: Efficacy of a medical food in mild Alzheimer´s disease: a randomized, controlled trial. Alzheimers Dement 6: 1-10 (2010)

247. Schippling S, Kontush A, Arlt S, Buhmann C, Sturenburg HJ, Mann U, Muller-Thomsen T & Beisiegel U: Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease. Free Radic Biol Med 28: 351-360 (2000)

248. Schmidt K-H, Metzler P: Wortschatztest (WST), Beltz Test Weinheim (1992)

249. Schmidtke K: Demenzen. In: Wallesch C-W (Hrsg) Neurobiologie – Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis, 1. Aufl, Urban & Fischer München S. 662-684 (2005)

250. Seigerschmidt E, Mösch E, Siemen M, Förstl H, Bickel H: The clock drawing test and questionable dementia: reliability and validity. Int J Geriatr Psychiatry 17: 1048-1054 (2002)

251. Selhub J, Miller JW: The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. Am J Clin Nutr 55: 131-138 (1992)

252. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH: B vitamins, homocysteine, and neurodegenerative function in the elderly. Am J Clin Nutr 71: 614S-620S (2000)

253. Selhub J, Savaria Morris M, Jacques PF, Rosenberg IH: Folate-vitamn B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. Am J Clin Nutr 89: 702S-706S (2009)

254. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer´s disease. New Engl J Med 346: 476-483 (2002)

255. Shcherbatykh I, Carpenter DO: The role of metals in the etiology of Alzeheimer´s Disease. J Alzheimers Dis 11: 191-205 (2007)

256. Shulman KI: Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? Int J Geriatr Psychiatry 15: 548-561 (2000)

257. Shulman KI, Sheldetsky R, Silver IL: The challenge of time: clock-drawing and cognitive function in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry 1: 135-140 (1986)

258. Sies H, Stahl W: Vitamins E and C, ß-carotene, and other carotenoids as antioxidants. Am J Clin Nutr 62: 1315S-1321S (1995)

259. Singleton CK, Martin PR: Molecular mechanisms of thiamine utilization. Curr Mol Med 1: 197-207 (2001)

260. Small BJ, Mobly JL, Laukka EJ, Jones S, Bäckman L: Cognitive deficits in preclinical Alzheimer´s disease. Acta Neurol Scand 107: 29-33 (2003)

261. Smith AD: The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? Food Nutr Bull 29: S143-S172 (2008)

262. Soini H, Routasalo P, Lagström H: Characteristics of the Mini-Nutritional-Assessment in elderly home-care patients. Eur J Clin Nutr 58: 64-70 (2004)

263. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer´s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer´s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer´s disease. Alzheimers Dement 7: 280-292 (2011)

264. Squitti R, Barbati G, Rossi L, Ventriglia M, Dal Forno G, Cesaretti S, Moffa F, Caridi I, Cassetta E, Pasqualetti P, Calabrese L, Lupoi D, Rossini PM: Excess nonceruloplasmin serum copper in AD correlates with MMSE, CSF ß-amyloid, and h-tau. Neurol 67: 76-82 (2006)

265. Squitti R, Quattrocchi CC, Salustri C, Rossini PM: Ceruloplasmin fragmentation is implicated in ´free´ copper deregulation of Alzheimer´s disease. Prion 2: 23-27 (2008)

266. Ströhle A, Wolters M, Hahn A: Vitamin-B12-Mangel im höheren Lebensalter. Ernährungs-Umschau 51: 90-96 (2004)

267. Sturm W, Zimmermann P: Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm W, Herrmann M, Wallesch C-W (Hrsg) Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Swets & Zeltlinger Lisse (NL) S. 345-365 (2000)

268. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, keil DP, Wolf PA, Seshadri S: Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. Arch Intern Med 168: 1514-1520 (2008)

269. Tanumihardjo SA, Howe JA: Twice the amount of α-carotene isolated from carrots is as effective as ß-carotene in maintaining the vitamin A status of Mongolian gerbils. J Nutr 135: 2622-2626 (2005)

270. Thalmann B, Monsch AU, Bernasconi F, Berres M, Schneitter M, Ermini-Fünfschilling D, Spiegel R, Stähelin HB: Die CERAD Neuropsychologische Testbatterie – ein gemeinsames minimales Instrumentarium zur Demenzabklärung. Memory Clinic Basel (CH) (1998)

271. Thalmann B, Spiegel R, Stähelin HB, Brubacher D, Ermini-Fünfschilling D, Bläsi S, Monsch AU: Dementia screening in general practice: optimised scoring for the clock drawing test. Brain Aging 2: 36-43 (2002)

272. Thirup P, Ekelund S: Day-to-day, postprandial, and orthostatic variation of total plasma homocysteine. Clin Chem 45: 1280-1283 (1999)

273. Thomas C, Thomas L: Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. Clin Chem 48: 1066-1076 (2002)

274. Thomas L, Thomas C, Heimpel H: Neue Parameter zur Diagnostik von Eisenmangelzuständen. Dtsch Arztebl 102: A580-A587 (2005)

275. Thompson JC, Stopford CL, Snowden JS, Neary D: Qualitative neuropschological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer´s disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 920-927 (2005)

276. Thompson KJ, Shoham S, Connor JR: Iron and neurodegenerative disorders. Brain Res Bull: 55:155-164 (2001)

277. Troen AM, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, Smith DE, Selhub J, Rosenberg IH: B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice. Proc Natl Acad Sci 105: 12474-12479 (2008)

278. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A: High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Am J Clin Nutr 82: 627-635 (2005).

279. Tully CL, Snowdon DA, Markesbery WR: Serum zinc, senile plaques, and neurofibrillary tangles: findings from the Nun study. Neuroreport 6: 2105-2108 (1995)

280. Turconi G, Simonetti P, Brusamolino A, Rondanelli M, Roggi C, Cena H: Nutritional and plasma antioxidant status assessment in a group of old Alzheimer´s inpatients. J Nutr Food Sci 1: 1-5 (2011)

281. Underwood BA, Arthur P. The contribution of vitamin A to public health. Fed Am Soc Exp Biol J 10: 1040-1048 (1996).

282. Van der Beek EM, Kamphuis JGH: The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer´s disease. Eur J Pharmacol 585: 197-207 (2008)

283. Van Dyk K, Sano M: The impact of nutrition on cognition in the elderly. Neurochem Res 32: 893-904 (2007)

284. Van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D: Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. Am J Clin Nutr 85: 1142-1147 (2007)

285. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albarede J-L: The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition 15*:* 116-122 (1999)

286. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM: Apolipoprotein E in Alzheimer´s disease and other neurological disorders. Lancet Neurol 10: 241-252 (2011)

287. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Clarkte R, Breteler MMB: Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study. Ann Neurol 51: 285-289 (2002)

288. Vogel S, Contois JH, Tucker KL, Wilson PWF, Schaefer EJ, Lammi-Keefe CJ: Plasma retinol and plasma and lipoprotein tocopherol and carotenoid concentrations in healthy elderly participants of the Framingham Heart Study. Am J Clin Nutr 66: 950-958 (1997)

289. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith SM, Bradley KM, de Jager C, Budge MM, Smith AD: Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. Neurol 71: 826-832 (2008).

290. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A, nygard O, Nordrehaug JE, Tell GS, Ueland PM: Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland Homocysteine Study. Am J Clin Nutr 74: 130-136 (2001)

291. Von Arnim CAF, Gola U, Biesalski HK: More than a sum of its parts? Nutrition in Alzheimer´s disease. Nutrition 26: 694-700 (2010)

292. Von Arnim CAF, Herbolsheimer F, Nikolaus T, Peter R, Biesalski HK, Ludolph AC, Riepe M, Nagel G: Dietary antioxidants and dementia in a population-based case-control study among older people in South Germany. J Alzheimers Dis, zur Publikation angenommen (2012)

293. Wallwork JC, Milne DB, Sims RL, Sandstead HH: Severe zinc deficiency: effects on the distribution of nine elements (potassium, phosphorus, sodium, magnesium, calcium, iron, zinc, copper and manganese) in regions of the rat brain. J Nutr 113: 1895-1905 (1983)

294. Watt NT, Whitehouse IJ, Hooper NM: The role of zinc in Alzheimer´s Disease. Int J Alzheimers Dis (2011) (doi: 10.4061/2011/971021)

295. Wechsler D: Wechsler Gedächtnistest – revidierte Fassung: WMS-R; Testmanual; deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale. Härting C, Markowitsch HJ, Neufeld H, Calabrese P, Deisinger K, Kessler J (Hrsg), 1. Aufl, Huber, Bern (2000).

296. Wechsler D: Wechsler memory scale revised. Psychological Corporation, San Antonio, Tx(1987)

297. 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 49: 448-452 (1992).

298. Wenz M: The California verbal learning test (CVLT), deutsche Fassung, bei Alzheimer Krankheit. Sozialwissenschaftl Diplomarbeit, Universität Konstanz (1998)

299. Werder SF: Cobalamin deficiency, hyperhomocysteinemia, and dementia. Neuropsychiatr Dis Treat 6: 159-195 (2010)

300. Weyer G, Ihl R, Schambach M: Alzheimer´s Disease Assessment Scale. Dt. Bearbeitung. Beltz Test GmbH, Weinheim (1992)

301. Wish JB: Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferring saturation. Clin J Am Soc Nephrol 1: S4-S8 (2006)

302. Wolters M, Hermann S, Hahn A: B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. Am J Clin Nutr 78: 765-772 (2003)

303. Wolters M, Ströhle A, Hahn A: Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. Prevent Med 39: 1256-1266 (2004)

304. Wright AJA, Southon S, Bailey AL, Finglas PM: Nutrient intake and biochemical status of non-institutionalized elderly subjects in Norwich: comparison with younger adults and adolescents from the same general community. Br J Nutr 74: 453-475 (1995)

305. Yaffe K, Clemons TE, McBee WL, Lindblad AS, Age-Related Eye Disease Study Research Group: Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: a randomized, controlled trial. Neurol 63: 1705-1707 (2004).

306. Yip AG, McKee AC, Green RC, Wells J, Young H, Cupples LA, Farrer LA: APOE, vascular pathology, and the AD brain. Neurol 65: 259-265 (2005)

307. Zandi PP, Anthony JC, Khachatruian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JCS for the Cache County Study Group: Reduced risk of Alzheimer Disease in users of antioxidant vitamin supplements. Arch Neurol 61: 82-88 (2004)

308. Zhang T, Ramakrishnan R, Livny M: BIRCH: an efficient data clustering method for very large databases. Sigmoid Record 25: 103-114 (1996)

309. Zimmermann P, Fimm B: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP). Psychologische Testsysteme, Freiburg (1994)

ANHANG

Danksagung

Danksagungen wurden aus Gründen des Datenschutzes in der Online-Version entfernt

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes in der Online-Version entfernt

Publikationen:

E. Wiest, V. Trach, J. Dämmgen
Einfluß von Saponin auf die endothelvermittelte Coronarflußregulation in den Widerstandsgefäßen
Z Kardiol 77 S1: 261 (1988)

E. Wiest, V. Trach, J. Dämmgen
Endothelium removal in coronary resistance vessels of isolated guinea-pig hearts: histological and functional results
J Mol Cell Cardiol 20 S5: Fr-5 (1988)

E. Wiest, V. Trach, J. Dämmgen
Cholinomimetischer Effekt von Pirenzepin nach Vagusstimulation durch Hemmung vagaler präsynaptischer M1-Rezeptoren
Z Kardiol 78 S1: 232 (1988)

E. Wiest, V. Trach
Endothelium-dependent relaxation remains unchanged in resistance vessels of isolated rabbit hearts after cholesterol rich diet
J Mol Cell Cardiol 21 S2: 322 (1989)

E. Wiest, V. Trach, J. Dämmgen
Removal of endothelial function in coronary resistance vessels by saponin
Basic Res Cardiol.84: 469-478 (1989)

E. Wiest
Bedeutung des parasympathischen Nervensystems bei der Regulation koronarer Widerstandsgefäße in isolierten Langendorff-Herzen: Einfluß des Endothels sowie Wirkung verschiedener Antimuskarinika (Dissertationsschrift) Universität Ulm 1989

E. Scheffler, E. Wiest, J. Wöhrle et al.
Smoking influences the atherogenic potential of low-density lipoprotein
Clin Invest 70: 262-268 (1992)

W. Albrecht, E. Wiest et al.
Drug monitoring of mizoribine in renal transplant patients receiving an immunosuppressive triple therapy
4. Int. Congr. on therapeutic drug monitoring and toxicology, Vienna, September 1995