

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

„Ernährungstherapeutische Empfehlungen bei Morbus Alzheimer – eine systematische
Literaturrecherche“

Bachelorarbeit

im Studiengang Ökotrophologie

Ort und Tag der Abgabe: Hamburg, den 17.04.2023

Vorgelegt von: Alice Hamann

██
██

1. Prüferin: Prof. Dr. Annegret Flothow
2. Prüferin: Prof. Dr. Nina Riedel

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1. Brainfood.....	3
2.1.1. Relevanz von Brainfood	3
2.1.2. Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der geistigen Leistungsfähigkeit.....	4
2.1.3. Omega-3-Fettsäuren	6
2.1.4. B-Vitamine	6
2.1.5. Präventionsmöglichkeiten der mediterranen Ernährung	7
2.2. Morbus Alzheimer.....	9
2.2.1. Definition von Morbus Alzheimer und Demenz	9
2.2.2. Verlauf und Symptome von Morbus Alzheimer	10
2.2.3. Diagnostik	11
2.2.4. Ätiologie.....	12
2.2.5. Präventionsempfehlungen	15
2.2.6. Ernährungstherapeutische Behandlung	16
3. Methode.....	17
3.1. Fragestellung	17
3.2. Vorgehen	17
3.3. Search Flow Chart	19
3.4. Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
3.5. Einbezogene Quellen.....	20
4. Ergebnisse	21
4.1. PICOR-Tabelle.....	21
4.2. Zusammenhang von Ernährung und Morbus Alzheimer	38
4.3. Omega 3-Fettsäuren	39

4.4. B- Vitamine	40
4.5. Zusammenhang zwischen B-Vitaminen und Omega 3-Fettsäuren	42
5. Diskussion	44
6. Fazit und Empfehlungen	46
Literaturverzeichnis	47
Eidesstattliche Erklärung.....	52

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: In Anlehnung an Parletta, Milte und Meyer, 2013	8
Abbildung 2: Search Flow Chart	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Suchalgorithmen	18
Tabelle 2: PICOR-Tabelle	37

Abkürzungsverzeichnis

3-FA	Omega 3 Fatty Acid (Omega 3 Fettsäuren)
AD	Alzheimer Disease (Alzheimer-Krankheit)
ADAS-cog	Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale
AS	Aminosäure
APP	Amyloid-Vorläuferprotein
A β	Beta Amyloid
CDR	Clinical Dementia Rating (klinische Demenz-Ratingskala)
CDR-SOB	Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes (Gesamtwert der klinischen Demenz-Ratingskala)
Cu	Copper (Kupfer)
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde
DHA	Docosahexaensäure
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EPA	Eicosapentaensäure
FA	Fatty Acid
FSIQ	Full Scale IQ
Hcy	Homocystein
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
IQ	Intelligenzquotient
MA	Morbus Alzheimer
MCI	Mild Cognitive Impairment (leichte kognitive Störung)
MMST	Mini-Mental-Status-Test

MMSE	Mini Mental- Status Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NFT	Neurofibrillary tangles (Neurofibrilläre Tangles)
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
PHF	gepaarte helikale Filamente
PUFA	Poly Unsaturated Fatty Acids (mehrfach ungesättigte Fettsäuren)
RCT	Randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adenosylmethionin
SFA	Saturated Fatty Acids (gesättigte Fettsäuren)
tHcy	Gesamthomocystein
WAIS-RC	Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised
Zn	Zink

1. Einleitung

Die Alzheimer-Krankheit, auch Morbus Alzheimer genannt, manifestiert sich als eine fortschreitende neurodegenerative Störung, die zu einem sukzessiven Abbau der kognitiven Fähigkeiten und einer Beeinträchtigung der Gehirnfunktion führt. Mit einer weltweiten Prävalenz von etwa 35 Millionen Menschen ist die Alzheimer-Krankheit die gängigste Demenzform (Dauncey, 2009). In der Tat nimmt die Häufigkeit von beschleunigtem kognitivem Verfall und Demenz international alarmierend zu. Global betrachtet leben derzeit laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 55 Millionen Menschen mit Demenz und es kommen jährlich rund 10 Millionen neue Fälle hinzu (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2022a).

Bisher gibt es keine Heilung für die Alzheimer-Krankheit und die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten zielen ausschließlich auf die Linderung der Symptome ab (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2022b). In den letzten Jahren haben jedoch Hinweise der Forschung ergeben, dass eine gesunde Ernährung, insbesondere der Verzehr von Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen, dazu beitragen könnte, die Symptome von Alzheimer zu lindern oder sogar ihr Auftreten zu verhindern.

In den vergangenen Jahren wurde in der wissenschaftlichen Forschung gezeigt, dass die Ernährung eine bedeutende Rolle bei der Prävention und Behandlung der Alzheimer-Krankheit spielen kann. Es gibt spezifische Nährstoffe in Lebensmitteln, die eine positive Wirkung auf die Gehirnfunktion von sowohl gesunden als auch bereits erkrankten Menschen haben können, indem sie die kognitive Leistungsfähigkeit steigern. Insbesondere Omega-3-Fettsäuren und B-Vitamine haben aufgrund ihrer positiven Auswirkungen auf das Gehirn viel Aufmerksamkeit erhalten. Die Omega-3-Fettsäuren, besonders Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA), sind essenzielle Bestandteile der Zellmembranen im Gehirn und beeinflussen die Neurotransmitter-Funktionen, Entzündungsreaktionen und Zellfunktionen. B-Vitamine beeinflussen den Homocystein (Hcy)-Stoffwechsel und spielen eine wichtige Rolle bei der Bildung von Neurotransmittern und Desoxyribonukleinsäure (DNA). Eine ausreichende Aufnahme dieser Nährstoffe kann das Risiko der Alzheimer-Krankheit senken und die Symptome bei bereits erkrankten Personen lindern (Berti et al., 2015; Morris & Tangney, 2014).

Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe einer systematischen Literaturrecherche den Einfluss von Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen auf die Alzheimer-Krankheit zu untersuchen. Es wurden zwei Forschungsfragen formuliert: „Welchen Einfluss haben Omega-3 Fettsäuren auf Morbus Alzheimer mit leichter kognitive Störung (MCI)?“ und „Welchen Einfluss haben B-Vitamine auf Morbus Alzheimer mit MCI?“. Es werden die Ergebnisse von ausgewählten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ausgewertet und diskutiert, um ein umfassendes Verständnis für den Zusammenhang

zwischen Ernährung und Alzheimer-Krankheit zu erlangen. Am Ende der Arbeit werden Empfehlungen für die praktische Anwendung dieser Erkenntnisse im Rahmen einer Ernährungstherapie bei vorliegender Alzheimer-Krankheit gegeben.

Zunächst werden in dieser Arbeit wichtige Schlüsselbegriffe vorgestellt, die im Zusammenhang mit der Ernährung und der Entstehung von Alzheimer stehen. In Kapitel 2.1 wird der Begriff Brainfood erläutert und Beispiele für einzelne in Brainfood enthaltene Nährstoffe genannt. Weiterhin wird beschrieben, wie die verschiedenen Komponenten der Ernährung auf das menschliche Gehirn wirken und welche Ernährungsweise geeignet ist, um diese Elemente des Brainfoods zu vereinen.

In Kapitel 2.2 wird auf die Alzheimer-Krankheit eingegangen und ihre Symptome, ihr Verlauf und ihre Entstehung beschrieben. Es wird erläutert, wie die Ernährung als Risikofaktor für Alzheimer wirken kann. Anschließend werden aktuelle Präventionsmöglichkeiten und ernährungstherapeutische Behandlungsoptionen zur Unterstützung von Patienten mit Alzheimer vorgestellt.

Kapitel 3 beschreibt die Methodik der systematischen Literaturrecherche. Die Ergebnisse der Recherche werden ausführlich in Kapitel 4 besprochen. Weiterführend ist der Diskussionsteil in Kapitel 5 zu finden. Die Arbeit schließt mit einem Fazit und Handlungsempfehlungen in Kapitel 6 ab.

2. Theoretischer Hintergrund

In den folgenden zwei Unterkapiteln wird zunächst erläutert, was unter dem Begriff Brainfood verstanden wird und welche Bedeutung ihm bei der Aufrechterhaltung und Verbesserung der Leistungsfähigkeit zugeschrieben wird. Anschließend wird auf die Erkrankung Morbus Alzheimer eingegangen. Hierbei werden die Grundlagen zur Erkrankung wie die Entstehung, Verlauf, Symptomatik und aktuelle Behandlungsmöglichkeiten beschrieben.

2.1. Brainfood

Der Begriff des Brainfood (zu Deutsch Nahrung für das Gehirn) ist nicht eindeutig definiert. Gemeint sind jedoch Lebensmittel, die die Gehirnaktivität fördern. Diese Lebensmittel haben das Potenzial, das Gedächtnis und die Konzentration zu verbessern und die in den Lebensmitteln enthaltenen Inhaltsstoffe können das Gehirn schützen (Kiefer & Zifko, 2007, S. 68).

2.1.1. Relevanz von Brainfood

Bestimmte Nährstoffe und Nahrungsmittel stehen damit im Zusammenhang, kognitive Prozesse wie die Leistungsfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit positiv zu beeinflussen. Die Ergründung von molekularen Grundlagen, sowie die Auswirkungen von Nahrungsmitteln auf die Kognition hilft zu verstehen, wie die Ernährung angepasst werden sollte, um die Widerstandsfähigkeit der Neuronen gegen Beeinträchtigungen zu erhöhen und die geistige Fitness zu fördern (Gómez-Pinilla, 2008).

Die Rolle der Nährstoffe auf die Entwicklung und Funktion des Gehirns ist eine von vielen vielfältigen Aufgaben im menschlichen Körper. Einige Nährstoffe üben aufgrund ihrer Beteiligung an der Neurotransmittersynthese, ihrer Modulation in epigenetischen Mechanismen und als Antioxidantien eine besondere Kontrolle über die Entwicklung von Alzheimer aus (Muñoz Fernández & Lima Ribeiro, 2018).

Es gibt zahlreiche Nahrungsmittel, die Bestandteile enthalten, die unabdinglich für eine gesunde Gehirnfunktionen des Menschen sind. Lebensmittel, welche bestimmte Mengen an speziellen Wirk- und Schutzstoffen enthalten, gelten als klassisches Brainfood. Hierzu zählen beispielsweise Lebensmittel wie Hafer, Nüsse, Müsli, Fisch, Dinkel, Soja oder Äpfel (Kiefer & Zifko, 2007, S. 68-69).

2.1.2. Zusammenhänge zwischen der Ernährung und der geistigen Leistungsfähigkeit

Ernährungsfaktoren können Gehirnprozesse beeinflussen, indem sie die Neurotransmitterwege, die synaptische Übertragung, die Membranfluidität und die Signalübertragungswege regulieren (Gómez-Pinilla, 2008).

Die Aspekte der Kognition können von der Ernährung beeinflusst werden, darunter Gedächtnis, Intelligenzquotient, Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung, Legasthenie, Depression, Schizophrenie, Demenz, Alzheimer-Krankheit und Parkinson-Krankheit (Dauncey, 2009).

Zu den wichtigen Nährstoffen für die Gehirnfunktion, die auch mit einer gesunden mediterranen Ernährung assoziiert werden, gehören Antioxidantien (z. B. die Vitamine A, C und E; Polyphenole), mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (n-3 PUFAs), B-Vitamine, einfach ungesättigte Fettsäuren, Vitamin D und Mineralstoffe wie Jod, Magnesium, Zink, Selen, Kalium und Eisen (Parletta, Milte & Meyer, 2013).

Komplexe Kohlenhydrate sind essenziell für eine kontinuierliche Versorgung des Gehirns mit Energie, da das Gehirn selbst keine Energievorräte speichern kann. Eine stabile Energieversorgung ist entscheidend für die allgemeine Konzentration. Durch den Abbau von komplexen Kohlenhydraten im Körper wird kontinuierlich Glukose freigesetzt, die als Energiequelle für das Gehirn dient (Gómez-Pinilla, 2008).

Eiweiße spielen eine wichtige Rolle für den Informationsfluss im Gehirn, da sie als Botenstoffe oder Neurotransmitter fungieren. Aminosäuren, als Bestandteil von Proteinen, dienen als Vorläufer für die Synthese von Neurotransmittern. Eiweißreiche Nahrungsmittel wie Fisch, Meeresfrüchte und Hülsenfrüchte können somit eine wichtige Rolle für die Funktionstüchtigkeit des Gehirns spielen (Schmidt, 2022).

Die drei Aminosäuren, Tryptophan, Tyrosin und Phenylalanin sind für unser Gehirn besonders wichtig, da sie als Bausteine für das Gehirn fungieren und so Neurotransmitter, sogenannte Botenstoffe, bilden können. Tryptophan, eine essenzielle Aminosäure (AS) ist die Vorstufe von Serotonin, welches die Konzentrations- und Denkfähigkeit steigert. Tyrosin kann im Körper aus Phenylalanin synthetisiert werden, aber auch direkt aus der Nahrung aufgenommen werden. Tyrosin und Phenylalanin sind die Vorstufe von Katecholamine. Katecholamine sorgt für die Aufmerksamkeit, Aktivität und Wachheit des menschlichen Körpers und Geistes (Kiefer & Zifko, 2007, S. 42).

Die Vitamine A, C und E sind in Obst und Gemüse reichlich vorhanden und wirken als starke diätetische Antioxidantien. Sie können sowohl die Zytotoxizität, die durch freie Radikale verursacht

wird, verhindern, als auch direkt als reaktive Sauerstoffspezies (ROS)-Fänger wirken und die Aktivität antioxidativer Enzyme hochregulieren. Insbesondere das Alpha-Tocopherol, eine Form von Vitamin E, ist im Gehirn von großer Bedeutung, da ein Mangel dieses Stoffes neurologische Schäden verursachen kann. Vitamin C wirkt, indem es ein Elektron bereitstellt und sich selbst oxidieren lässt, um die Kettenreaktion zu unterbrechen (Parletta, Milte & Meyer, 2013).

Obst und Gemüse sind nicht nur reich an wichtigen Nährstoffen, sondern enthalten auch zahlreiche nicht-nährstoffhaltige Verbindungen, die als Phytochemikalien bezeichnet werden. Zu diesen Verbindungen gehören phenolische und polyphenolische Verbindungen, die antioxidative Eigenschaften besitzen. Eine der größten Gruppen von polyphenolischen Verbindungen sind die Flavonoide, die in vielen verschiedenen Pflanzenarten vorkommen. Flavonoide sind bekannt für ihre gesundheitsfördernden Eigenschaften, insbesondere für ihre antioxidativen und entzündungshemmenden Wirkungen, die sich auch auf die Gehirnfunktion auswirken können. Die Flavonoide wirken in erster Linie als ROS-Fänger, Metallchelatorbildner, Kettenbrecher, ROS-Blocker und Ascorbinsäure-Schützer und besitzen somit eine neuroprotektive Wirkung. Sie können direkt freie Radikale abfangen und die antioxidative Abwehr in den Zellen unterstützen, indem sie bestimmte Signalwege beeinflussen. Flavonoide sind in einer Vielzahl von pflanzlichen Lebensmitteln wie Obst, Gemüse, Tee und Rotwein enthalten und können somit einfach in die tägliche Ernährung integriert werden (Parletta, Milte & Meyer, 2013; Williamson & Manach, 2005).

Vitamin D wird durch die Regulierung der Kalzium-Homöostase, der Beta Amyloid (A β) - Ablagerung, sowie der antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften mit Alzheimer eine Verbindung hergestellt. In einer Meta-Analyse stellten die Forscher ein fast doppelt so hohes Risiko für kognitive Beeinträchtigungen bei Personen mit Vitamin-D-Mangel fest (Vasefi, Hudson & Ghaboolian-Zare, 2019). Dies zeigt, dass Vitamin D enorm wichtig für den Erhalt der kognitiven Fähigkeiten bei älteren Menschen ist. Fisch sowie Fischleber, Pilze, angereicherte Produkte, Milch, Sojamilch als auch Getreidekörner sind gute Vitamin-D-Quellen aus der alltäglichen Nahrung. Allerdings bekommen Menschen das meiste Vitamin D mittels endogener Synthese über die Sonne, dies führt in Ländern wie Nord- und Mitteleuropa zu einem Nährstoffmangel (Gómez-Pinilla, 2008).

Wechselwirkungen verschiedener Nährstoffgruppen können sich auf die Kognition auswirken. Beispielsweise wird eine hohe Aufnahme von Kupfer aus der Nahrung in Kombination mit gesättigten und trans-Fettsäuren mit einem kognitiven Rückgang in Verbindung gesetzt. Kupfer (Cu) und Zink (Zn) haben entscheidende Funktionen bei der Neuroentwicklung, der Synthese von Neurotransmittern, dem Energiestoffwechsel, dem Schutz vor freien Radikalen und der DNA-Synthese. Ein niedriger Cu-Plasmaspiegel beeinflusst den kognitiven Abbau der Alzheimer-Krankheit. Ein Aufmerksamkeitsdefizit oder Hyperaktivitätsstörungen bei Kindern sowie Gedächtnis- und Lernstörungen bei Jugendlichen können Anzeichen für einen Zn-Mangel sein. Des

Weiteren wurde ein Verhältnis zwischen Zn-Mangel und Stress, Depressionen sowie kognitivem Abbau bei Erwachsenen festgestellt (Dauncey, 2009).

2.1.3. Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren gehören zu einer Gruppe von essenziellen Fettsäuren, die für den menschlichen Körper von entscheidender Bedeutung sind. Diese Fettsäuren sind mehrfach ungesättigt und können nicht vom Körper produziert werden, was bedeutet, dass sie durch die Nahrung aufgenommen werden müssen. Omega-3-PUFA sind bekannt für ihre positiven Auswirkungen auf die Gesundheit, insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System und das Gehirn. Es gibt verschiedene Lebensmittel, die Omega-3-Fettsäuren enthalten. Fettiger Fisch wie Lachs, Thunfisch und Hering sind besonders reich an Omega-3-Fettsäuren (Gómez-Pinilla, 2008).

Die Omega-3 Fettsäuren DHA und EPA sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren, wie von Kiefer und Zifko im Jahr 2007 beschrieben (Kiefer und Zifko, 2007, S. 44). In dieser Arbeit stehen insbesondere die beiden Fettsäuren DHA und EPA im Fokus. Es ist erwiesen, dass DHA die Blut-Hirn-Schranke passieren kann und in Blut und Liquor messbar ist. Im Gehirn ist DHA in hoher Konzentration vorhanden und stellt einen wichtigen Bestandteil der neuronalen Membranen dar, vor allem in Synapsen (Jernerén et al., 2019). DHA hat auch eine schützende Rolle durch seine Auswirkungen auf Entzündungen, oxidativen Stress und die Freisetzung von Zytokinen (Dauncey, 2009).

Studien haben gezeigt, dass Omega-3-Fettsäuren entzündungshemmende Eigenschaften haben und bei der Vorbeugung und Behandlung von Herzkrankheiten, Schlaganfällen, Diabetes und anderen Gesundheitsproblemen helfen können (Mozaffarian et al., 2006). Darüber hinaus können Omega-3-Fettsäuren auch das Gehirn und das Nervensystem schützen und das Risiko einer Depression oder einer Alzheimer-Krankheit reduzieren (Gómez-Pinilla, 2008).

Eine höhere Aufnahme von gesättigten Fettsäuren (SFA) wird mit kognitiven Beeinträchtigungen in Verbindung gebracht. Im Gegensatz dazu werden eine höhere Zufuhr von mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) und ein höheres Verhältnis von PUFA zu SFA mit einer besseren Gedächtnisfunktion und einem geringeren Risiko für Gedächtnisstörungen in Bezug gesetzt. Insbesondere wurde eine höhere Zufuhr von Omega-3-PUFA im Vergleich zu Omega-6-PUFA mit einem geringeren Risiko für kognitiven Abbau und Alzheimer in Verbindung gebracht (Beilharz, Maniam & Morris, 2015).

2.1.4. B-Vitamine

B-Vitamine tragen zur optimalen Funktion des zentralen Nervensystems bei. Sie fungieren als Ko-Faktoren bei zahlreichen katalytischen Reaktionen im menschlichen Körper, welche für die Synthese und das Funktionieren von Neurotransmittern und die Myelinisierung von Rückenmark und Gehirn

erforderlich sind. B-Vitamine, dazu zählen B6, B9 und B12, sind am Hcy-Stoffwechsel beteiligt. Ein Mangel an einem oder mehreren dieser Vitamine, kann zu erhöhten Hcy-Spiegeln führen. Der Hcy-Stoffwechsel gehört zu den veränderbaren Risikofaktoren für die Alzheimer-Krankheit und kann als präventives Element genutzt werden (Jager et al., 2012). Es gibt zahlreiche Möglichkeiten, wie ein subklinischer Mangel an B6, Folat und/oder B12 die Gehirnfunktion beeinträchtigen und das Risiko für psychische Erkrankungen erhöhen kann. Obwohl es einige Mechanismen gibt, welche die B-Vitamine unabhängig voneinander betreffen, stehen die meisten im Zusammenhang mit dem damit verbundenen Anstieg von Hcy. Zu den Quellen für B-Vitamine gehören zahlreiche unverarbeitete Lebensmittel wie Vollkornprodukte, Linsen, Bohnen, Kartoffeln, Bananen, Chilischoten, Nüsse und tierische Erzeugnisse (Parletta, Milte & Meyer, 2013).

Vitamin B12 und Folsäure spielen eine wesentliche Rolle bei der Myelinbildung sowie der Integrität des Gehirns und sind daher für die kognitive Gesundheit unabdinglich. Vitamin B12 trägt zur Aufrechterhaltung der strukturellen und funktionellen Integrität von Gliazellen, des Myelins und des Interstitiums im Nervensystem bei. Folat spielt eine entscheidende Rolle im Ein-Kohlenstoff-Stoffwechsel, und es reguliert das Überleben von Oligodendrozyten und die Myelinisierung im zentralen Nervensystem, z. B. durch den Myelin-Lipid-Stoffwechsel. B-Vitamine können ebenfalls die kognitive Funktion schützen, indem sie die Konzentration von Hcy im Serum/Plasma regulieren. Hohe Werte der Hcy-Konzentration im Serum/Plasma können die Gesundheit des Gehirns und der kognitiven Funktion durch zerebrovaskuläre und neurotoxische Mechanismen beeinträchtigen, wie oxidativer Stress, DNA-Schäden, Beeinträchtigung von Neurotransmittern und Amyloid-Ablagerungen (Gong et al., 2022).

2.1.5. Präventionsmöglichkeiten der mediterranen Ernährung

Die gesamte Ernährung bis hin zu einzelnen Nährstoffen wirkt sich auf die Struktur und Funktion des Gehirns aus (Dauncey, 2009). Die Ursachen der meisten neurologischen Störungen werden durch mehrere Komponenten gekennzeichnet und sind nicht auf eine einzige Ursache zurückzuführen. Aufgrund dessen eignet sich das vielfältige Spektrum der Ernährung, um die Wirkungen der Lebensmittel zur gezielten Behandlung kognitiver und psychischer Erkrankungen einzusetzen. Das bedeutet, dass die Ernährung eine natürliche, nicht-invasive und kosteneffektive therapeutische Lösung für den Erhalt eines gesunden Gehirns sein kann. Ebenfalls wird das Abwehrsystem gestärkt, wodurch einige der weltweit am häufigsten auftretenden Störungen, wie die Alzheimer-Krankheit gemindert werden können (Gómez-Pinilla & Tyagi, 2013).

Brainfood, das durch bestimmte Nährstoffe gekennzeichnet ist, kann verschiedene Gehirnfunktionen erhalten, unterstützen oder sogar verbessern. In der täglichen Ernährung werden Lebensmittel verzehrt, welche diverse Spektren an Nährstoffen beinhalten. Die ausgewählten Brainfood-Nährstoffe sind zum Großteil auch in der mediterranen Ernährungsweise wiederzufinden. Durch die

mediterrane Ernährung werden die benötigten Nährstoffe, die sich günstig auf das Gehirn auswirken, absorbiert.

Mediterranes Essen wird mit einer verbesserten kardiovaskulären Gesundheit und einer geringeren Sterblichkeitsrate sowie mit einem Schutz vor Krebs, Fettleibigkeit und Diabetes assoziiert (Parletta, Milte & Meyer, 2013).

Scarmeas et al. (2006) beobachteten über 2.000 gesunde Menschen in New York (USA) und zeichneten verschiedene Parameter, einschließlich Funktionen und Essgewohnheiten, über den Zeitraum von vier bis dreizehn Jahren auf. Die Ergebnisse zeigen, dass Personen, die einer mediterranen Ernährungsweise folgen, ein um 40 % niedrigeres Risiko haben, an Alzheimer zu erkranken, verglichen mit Personen, die sich nicht an diese Ernährungsweise halten. Dies deutet auf eine klinische Relevanz der mediterranen Ernährung für die öffentliche Gesundheit hin.

Eine umfassende Analyse mehrerer Studien hat gezeigt, dass eine stärkere Einhaltung der mediterranen Ernährung das Risiko von Alzheimer und Parkinson um 13 % senkt. Hervorzuheben ist, dass diese Ernährungsweise auch mit einem herabgesetzten Risiko für die Entwicklung einer MCI und deren Übergang in die Alzheimer-Krankheit verbunden ist (Dauncey, 2009).

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Hauptbestandteile der mediterranen Ernährung. Zu den wichtigsten Bestandteilen gehören Olivenöl, frisches Obst und Gemüse, Fisch, Nüsse und Hülsenfrüchte. Auch ein moderater Rotweinkonsum ist Teil der mediterranen Ernährung. Darüber hinaus wird auf der Abbildung ein möglicher Zusammenhang zwischen den genannten Ernährungsbestandteilen und einem gesunden Gehirn dargestellt. Die mediterrane Ernährung kann das neuronale Überleben fördern und den Energiestoffwechsel verbessern. Außerdem kann sie den Blutdruck senken und wirkt förderlich auf Neuroinflammation. Unter Neuroinflammation werden Entzündungsreaktionen im zentralen Nervensystem verstanden (Castro-Gomez et al., 2019).

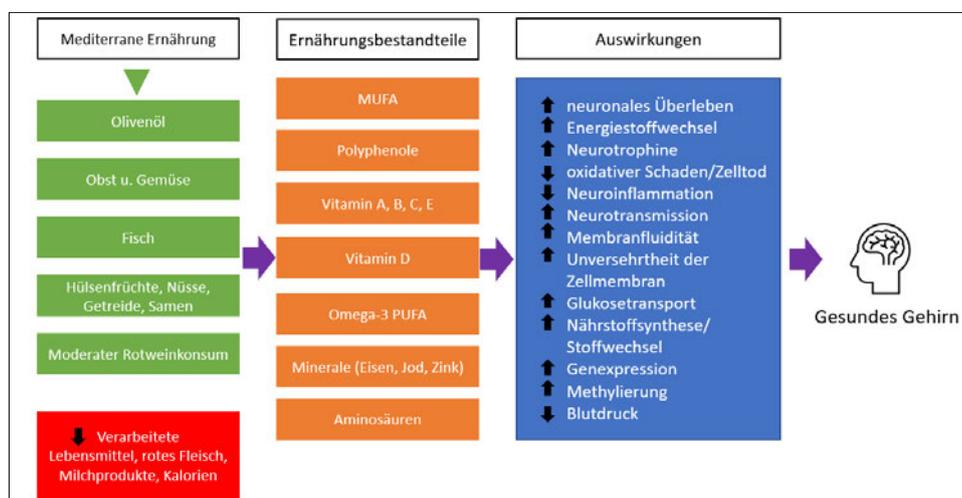


Abbildung 1: In Anlehnung an Parletta, Milte & Meyer, 2013

2.2. Morbus Alzheimer

Die Alzheimer-Krankheit ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der bestimmte Proteine im Gehirn abnormal zusammenklumpen und sich als Plaques und Fibrillen ansammeln. Das führt zur Schädigung und zum Absterben von Nervenzellen im Gehirn, was sich in einer Verschlechterung der kognitiven Funktionen und des Gedächtnisses manifestiert (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., 2023).

Zu Beginn der Erkrankung können Gedächtnislücken und Vergesslichkeit auftreten, während im späteren Verlauf der Erkrankung andere Symptome, wie Orientierungslosigkeit, Sprachstörungen, Verhaltensänderungen und emotionale Probleme hinzukommen können. Es gibt zwar keine Heilung der Alzheimer-Krankheit, aber es gibt medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapien, die dazu beitragen können, die Symptome zu lindern und das Fortschreiten der Krankheit zu verlangsamen (DGPPN, 2016, S. 10; DGPPN, 2016, S. 23).

Schätzungen zufolge sind weltweit mehr als 47 Millionen Menschen von Demenz betroffen. Alzheimer-Demenz macht 60 bis 80 % der Fälle aus, wobei weniger als die Hälfte der Fälle reine Alzheimer-Demenz und die Mehrheit der Fälle gemischte Demenzen sind. Es wird davon ausgegangen, dass bis 2050 mehr als 131 Millionen Menschen betroffen sein werden, da die Bevölkerung zunehmend altert. Das Altern ist der stärkste Risikofaktor für Alzheimer, wobei sich die Inzidenz aller Demenzerkrankungen alle 6,3 Jahre verdoppelt. Die Prävalenz wird auf 10 % bei den über 65-Jährigen und 40 % bei den über 80-Jährigen geschätzt (DeTure & Dickson, 2019).

In den folgenden Kapiteln wird die Alzheimer-Erkrankung sowie die Demenz genauer beschrieben.

2.2.1. Definition von Morbus Alzheimer und Demenz

„Demenz (ICD-10-Code: F00-F03) ist ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache, Sprechen und Urteilsvermögen im Sinne der Fähigkeit zur Entscheidung. Das Bewusstsein ist nicht getrübt“

(BfArM, 2022)

In Deutschland findet die Definition der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10 Verwendung. Demenz wird nicht als einzelne Erkrankung definiert, sondern als eine Gruppe von psychischen Störungen betrachtet. Eine Einschränkung des Gedächtnisses, der Sprache, des logischen Denkens und der manuellen Geschicklichkeit sind typische Merkmale, jedoch ohne Bewusstseinsverlust. Die Krankheit entwickelt sich in mehreren Phasen. Zunächst haben Patienten

nur wenige Probleme im täglichen Leben. Mit zunehmender Krankheitslast schreitet jedoch die Bewegungseinschränkung voran, was zu Schluckbeschwerden und Immobilität führen kann. Daher benötigen Menschen mit Demenz im Alltag umfangreiche Unterstützung, einschließlich Vollzeitpflege (Gleichweit & Rossa, 2009).

„ICD-10-Definition: Die Alzheimer-Krankheit ist eine primär degenerative zerebrale Krankheit mit unbekannter Ätiologie und charakteristischen neuropathologischen und neurochemischen Merkmalen. Sie beginnt meist schleichend und entwickelt sich langsam, aber stetig über einen Zeitraum von mehreren Jahren.“

(BfArM, 2022)

Die Erkrankung, die heutzutage unter dem Namen Morbus Alzheimer bekannt ist, erhielt ihren Namen aufgrund ihres Entdeckers, Alois Alzheimer. Dieser war als Psychiater und Pathologe habilitiert. Im Jahr 1906 veröffentlichte er Erkenntnisse bezüglich der neurodegenerativen Erkrankung (Albrecht, Randig & Ströhlein, 2019).

In der Regel tritt Morbus Alzheimer ab einem Alter von 65 Jahren auf und ist eine Demenzerkrankung, die durch die Schädigung kognitiver Funktionen und Fähigkeiten im alltäglichen Leben gekennzeichnet ist. Es handelt sich um eine Erkrankung des Nervensystems, bei der Nervenzellen im Gehirn absterben, was auch mit einem Verlust der Gehirnmasse einhergeht. Diese Krankheitsverläufe sind meist progressiv (Reitz & Mayeux, 2014).

2.2.2. Verlauf und Symptome von Morbus Alzheimer

Der Verlauf der Alzheimer-Krankheit wird in vier Stadien unterteilt: die initiale Phase, die frühe Phase, die mittlere Phase und die späte Phase. In der initialen Phase treten allererste kognitive Beeinträchtigungen auf, die anhand von Testungen des Gedächtnisses diagnostiziert sind. Da in der initialen Phase zunächst nur milde Veränderungen auftreten, kann diese Phase auch als MCI bezeichnet werden. In dieser Phase können leichte Einschränkungen noch durch erhöhte Anstrengung und Konzentration der Person ausgeglichen werden. Die MCI-Phase gilt als Risikofaktor für eine spätere Alzheimer-Erkrankung. In der frühen Phase des Morbus Alzheimer zeigen sich die ersten Störungen des Kurzzeitgedächtnisses. Informationen können nicht mehr gut in Erinnerung behalten werden, wodurch es Betroffenen schwerfällt, Gesprächen zu folgen und sich an das Platzieren von Gegenständen zu erinnern. Im mittleren Stadium treten Störungen des Langzeitgedächtnisses sowie der räumlichen und zeitlichen Orientierung auf. Der Betroffene hat Schwierigkeiten, selbstständig zu leben und benötigt verstärkt Unterstützung im Alltag. Im späten und letzten Stadium der Alzheimer-Krankheit manifestieren sich stetig immer häufiger auch Symptome im Körper. Die Kontrolle grundlegender Funktionen im Körper, beispielsweise Sprechen

oder Kauen wird zunehmend herausfordernd. Der Patient ist vollständig auf Pflege angewiesen. Aufgrund des geschwächten Immunsystems erhöht sich auch das Risiko für Infektionskrankheiten (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2023, S. 24 ff.).

Der Verlauf der Alzheimer-Krankheit kann vom ersten bis zum letzten Stadium insgesamt bis zu 20 Jahre umfassen. Bei den meisten Betroffenen verschlechtert sich der Zustand jedoch immer schneller (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2023, S. 24).

2.2.3. Diagnostik

Die S3-Demenzleitlinie gibt klare Anweisungen zur Diagnostik von Alzheimer, der häufigsten Form der Demenz. Die Diagnostik ist ein komplexer Prozess, der eine gründliche klinische Bewertung, kognitive Tests, Bildgebung und gegebenenfalls Laboruntersuchungen umfasst (DGPPN, 2016, S. 45-46).

Zunächst sollten bei Verdacht auf Alzheimer eine ausführliche Anamnese, sowie eine körperliche und neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Hierbei werden Informationen über die Symptome, den Verlauf und die Familienanamnese erhoben. Anschließend werden standardisierte kognitive Tests wie der Mini-Mental-Status-Test (MMST) durchgeführt, um die kognitiven Fähigkeiten des Patienten zu bewerten. Es ist wichtig zu beachten, dass kognitive Beeinträchtigungen allein nicht ausreichen, um eine Alzheimerdiagnose zu stellen, da sie auch durch andere Erkrankungen wie z. B. Depressionen oder Schilddrüsenprobleme verursacht werden können (DGPPN, 2016, S. 12,13).

Weiterhin wird in der Diagnostik von Alzheimer die Bildgebung eingesetzt, um strukturelle Veränderungen im Gehirn zu erkennen. Hierzu können sowohl computertomographische - als auch magnetresonanztomographische Verfahren verwendet werden. Besondere Aufmerksamkeit wird dabei auf den Hippocampus gelegt, da dessen Volumen bei Alzheimerpatienten oft reduziert ist (DGPPN, 2016, S. 12 f.). Durch den Einsatz von Biomarkern wie Amyloid- und Tau-Proteinen, sowie Neurodegenerationen kann die Pathologie der Alzheimer-Krankheit bereits vor dem Auftreten von Symptomen oder im Zustand von nur sehr milden Symptomen nachgewiesen werden. Mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) können diese Marker ermittelt werden (Jessen, 2018, S. 269).

Es gibt auch Kriterien von anderen Institutionen wie z. B. dem National Institute on Aging und der Alzheimer's Association oder der International Working Group. Auf die Kriteriensätze dieser beiden Institutionen und auf die Kriterien des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen in seiner fünften Auflage (DSM-5) wird in diesem Text jedoch nicht weiter eingegangen, da der Fokus auf der Darstellung von Diagnosemöglichkeiten liegt (DGPPN, 2016, S. 11 ff.).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Diagnostik von Alzheimer eine sorgfältige und umfassende Bewertung erfordert. Neben der klinischen Bewertung und den kognitiven Tests, sind gegebenenfalls Laboruntersuchungen wichtige Instrumente, um eine korrekte Diagnose zu stellen und andere Erkrankungen auszuschließen.

2.2.4. Ätiologie

Im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit führen Veränderungen bei der Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) und der Produktion des APP-Fragments A β in Kombination mit einer hyperphosphorylierten Tau-Protein-Aggregation zu einer Verringerung der synaptischen Stärke, einem synaptischen Verlust und einer Neurodegeneration. Weitere Komponenten des Krankheitsprozesses sind metabolische, vaskuläre und entzündliche Veränderungen sowie zusätzliche Pathologien (Alzheimer Forschung Initiative e.V., 2019).

Im Laufe der Krankheit kann eine Rückbildung des Gewebes im Gehirn beobachtet werden, wodurch das Gehirn etwa 20 % an Gewicht verliert (Mattson, 2004).

Bei der Alzheimer-Krankheit lassen sich verschiedene Schädigungsmechanismen im Körper beobachten, die grob in drei große Kategorien unterteilt werden können:

1. Akkumulation von A β -Peptiden: Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung von bestimmten Proteinen im Gehirn, die zu Ablagerungen (Plaques) führen können.
2. Hyperphosphorylierung von Tau-Protein: Das Tau-Protein ist für den Aufbau von Mikrotubuli in den Neuronen zuständig. Durch eine Hyperphosphorylierung verändert sich die Struktur des Tau-Proteins und es können sich Verklumpungen (neurofibrilläre Bündel) im Gehirn bilden.
3. Verlust von Neuronen und Synapsen: Bei der Alzheimer-Krankheit geht ein Teil der Neuronenpopulation im Gehirn verloren, was zu einem Verlust von Synapsen und Beeinträchtigungen in der Signalübertragung führt. Zusätzlich können auch reaktive Prozesse von Neuroinflammation, Plastizität und Neurogenese eine Rolle spielen (Jessen, 2018, S. 64 ff.).

2.2.4.1. Beta-Amyloid Peptid

Bei der Alzheimer-Krankheit ist das kleine Eiweißmolekül A β -Peptid mitverantwortlich für den Verlust von Zellen im Gehirn. A β entsteht aus einem größeren Protein, dem APP, das in vielen Zellen des Körpers vorkommt. Normalerweise wird APP von der Zelle zu harmlosen Bruchstücken zerschnitten, bei der Alzheimer-Krankheit jedoch wird es teilweise auf eine toxische Art und Weise gespalten, was zur Bildung von A β führt (Mattson, 2004).

Morbus Alzheimer ist durch die Ablagerung von A β -Peptiden in extrazellulären Plaques gekennzeichnet (Jessen, 2018, S. 51). Die Bildung dieser Plaques scheint mit dem reduzierten oder gehemmten Abbau extrazellulärem A β in Verbindung zu stehen, obwohl die physiologischen Funktionen von A β noch nicht vollständig bekannt sind (Jessen, 2018, S. 59).

Eine wichtige Rolle bei der Entstehung spielt die Aggregation der A β -Peptide, also das Zusammenlagern, der Peptide. Je höher der Grad der Aggregation, desto größer ist der Einfluss auf die neurodegenerative Krankheit. Es gibt mehrere mögliche Gründe, warum A β -Peptide aggregieren können, wie beispielsweise Mutationen im APP-Gen, Alterung und oxidativer Stress (Karran & Hardy, 2014). Es wird angenommen, dass kleine Mengen von A β an der Verständigung von Neuronen teilhaben. Es gibt Mechanismen, die zu einer toxischen A β -Ablagerung im Gehirn von Patienten mit der Alzheimer-Erkrankung führen, diese sind jedoch noch nicht vollständig verstanden und bedürfen weiterer Forschung (Mattson, 2004).

In der Pathologie der Erkrankung gibt es zwei Arten von Plaques, die bei der Alzheimer-Krankheit (AD) eine Rolle spielen: diffuse Plaques und neuritische Plaques. Diffuse Plaques sind Ansammlungen von A β -Peptiden, die sich zwischen den Nervenzellen im Gehirn befinden und keine klare Struktur aufweisen. Sie sind in der Regel mit frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit assoziiert. Neuritische Plaques hingegen bestehen aus einer zentralen Ansammlung von A β -Peptiden, umgeben von dystrophischen Neuronen und glialen Zellen. Sie werden oft von einer Schicht aus feinen Fasern und astrozytären Prozessen umgeben und sind mit späteren Stadien der Alzheimer-Krankheit verbunden (Del Ser et al., 2005; Hardy & Selkoe, 2002).

2.2.4.2. Tau-Proteine

Normalerweise stabilisiert das Tau-Protein Mikrotubuli in den Axonen im Gehirn über spezielle Bindungsbereiche. Das Protein hat von Natur aus keine feste Struktur und wird durch alternatives Spleißen in sechs verschiedene Isoformen exprimiert. Unter bestimmten Bedingungen, wie z. B. durch diese Mutationen oder sporadisch, nimmt das Tau-Protein eine feste Beta-Faltblattstruktur an und bildet Amyloidablagerungen in Neuronen und Gliazellen (Gibbons et al., 2019).

Die lose Ansammlung von Tau-Filamenten in einem Neuron wird auch als Neuropilfädchen bezeichnet und kann sich in Dendriten oder Neuriten ansammeln (Jessen, 2018, S. 41). Eine Erhöhung des Tau-Gehalts innerhalb der Zelle führt dazu, dass sie miteinander interagieren und sich zu Dimeren, Oligomeren und gepaarten helikalen Filamenten (PHF) verbinden. Diese aggregieren weiter zu Neurofibrillären Tangles (NFTs) (Jessen, 2018, S. 71). Wenn das Zytoskelett kollabiert und NFTs den Zellkern und andere Zellbestandteile verdrängen, stirbt die Zelle (DeTure & Dickson 2019). Das Ergebnis ist eine Störung synaptischer Funktionen, eine Degeneration der Neuronen, kognitiver Verfall und ein erhöhter Tau-Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit. Ein spezifisches Anzeichen für die Alzheimer-Krankheit ist ein erhöhtes Vorkommen von phosphoryliertem Tau im

Liquor (Wallesch & Förstl, 2012, S. 39 ff.). Eine erhöhte Calciumkonzentration in Neuronen, verursacht durch A β , kann beispielsweise zur Phosphorylierung der Tau-Proteine führen (Jessen, 2018, S. 71).

Einerseits zeigt sich, dass die Ablagerung von A β bereits 20 Jahre vor klinischen Anhaltspunkten auftritt, während die Entstehung von NFTs erst später erfolgt. Die Schwere der Demenz bei Morbus Alzheimer (MA) korreliert mit der Konzentration des Tau-Proteins (Jessen, 2018, S. 76). Andererseits hat die Forschung gezeigt, dass A β allein nicht ausreicht, um den Verlust von Synapsen und Neuronen zu verursachen, obwohl es für das Fortschreiten der Demenz bei MA notwendig ist. Daher wird vermutet, dass sowohl Amyloid- als auch Tau-Pathologie gemeinsam zum Fortschreiten der Demenz beitragen müssen (Gallardo & Holtzman, 2019).

2.2.4.3. Weitere Einflussfaktoren

Es sind Anzeichen dafür vorhanden, dass Entzündungen einen Einfluss auf die Entstehung und das Fortschreiten der AD haben. Es wird vermutet, dass Entzündungsprozesse an der Auslösung und Fortdauer von neurodegenerativen Prozessen teilhaben (Wallesch & Förstl, 2012, S. 43 f.).

Forschungsergebnisse zeigen, dass die Funktionsstörung der Mitochondrien ein gemeinsamer früher Pathomechanismus der Alzheimer-Krankheit sein kann. Hierbei spielen genetische Faktoren in Verbindung mit einer erhöhten Produktion von A β und Tau-Hyperphosphorylierung zusammen mit dem Alter als dem wichtigsten Risikofaktor eine Rolle. Ebenfalls wurde herausgestellt, dass Anomalien der Mitochondrien und oxidativer Stress in der frühen Phase der Alzheimer-Krankheit eine bedeutende Rolle spielen (Hauptmann et al., 2009)

Es wird angenommen, dass die Funktionsstörungen der Mitochondrien zur Bildung von A β -Plaques und neurofibrillären Tangles beitragen können, die charakteristisch für Alzheimer sind. Eine Studie von Swerdlow und Kollegen aus dem Jahr 2010 zeigte, dass Mitochondrienfunktionsstörungen dazu führen können, dass das A β -Protein in den Zellen ansteigt und sich in A β -Plaques ablagert (Swerdlow & Kish, 2002).

Es ist bekannt, dass die Neuroinflammation eine entscheidende Rolle bei der Entstehung chronischer neurodegenerativer Erkrankungen im Allgemeinen und bei Alzheimer im Besonderen spielt. Zahlreiche Studien belegen das Vorhandensein einer Reihe von Entzündungsmarkern in einem von Alzheimer betroffenen Gehirn: erhöhte Entzündungszytokine und Chemokine, sowie eine Anhäufung aktivierter Mikroglia in den geschädigten Regionen (Lee et al., 2010). Entzündungen sind ein wichtiger Prozess des angeborenen Immunsystems. Normalerweise schützen uns Entzündungen beispielsweise vor Krankheitserregern und erhalten die Immunität. Aber wenn solche Entzündungsreaktionen im zentralen Nervensystem auftreten, spricht man von Neuroinflammation (Castro-Gomez et al., 2019). Bei Alzheimer-Demenz beeinflussen neben dem Vorhandensein von

inflammatorischen Prozessen auch die Anwesenheit von oxidativem Stress das Voranschreiten der Krankheit (Cremonini et al., 2019).

Homocystein ist eine Aminosäure, die bei Stoffwechselprozessen im Körper entsteht und normalerweise in der Leber in eine andere Aminosäure umgewandelt wird. Wenn jedoch der Homocysteinspiegel im Blut zu hoch wird, kann es zu Schäden an den Gefäßwänden kommen und das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen. Darüber hinaus wird ein hoher Homocysteinspiegel mit der Entstehung von Alzheimer in Verbindung gebracht (Douaud et al., 2013). Folsäure- und Vitamin-B12-Insuffizienz treibt die Umwandlung von S-Adenosylmethionin (SAM) in S-Adenosylhomocystein (SAH) an, welches dann zu Hcy umgewandelt wird und das Methylierungspotenzial verringert, was mit Alzheimer-Patienten in Verbindung gebracht wird (Chen et al., 2021). Es wurde gezeigt, dass Hcy die Blut-Hirn-Schranke überwinden und das Gehirn schädigen kann. Es wurde auch festgestellt, dass Hcy das Absterben von Neuronen im Gehirn beschleunigt. In einer Studie, die in der Zeitschrift *Neurology* veröffentlicht wurde, untersuchten Forscher 972 Personen im Alter von über 65 Jahren über einen Zeitraum von acht Jahren. Sie fanden heraus, dass Personen mit einem höheren Hcy-Spiegel im Blut ein um 50 % höheres Risiko hatten, an Alzheimer zu erkranken, als Personen mit einem niedrigeren Hcy-Spiegel (Seshadri et al., 2002).

Es gibt jedoch einige Maßnahmen, die zur Senkung des Hcy-Spiegels im Blut beitragen können. Eine Möglichkeit ist die Erhöhung des Konsums von Lebensmitteln, die reich an Folsäure, Vitamin B6 und B12 sind, da diese Nährstoffe die Umwandlung von Hcy in Methionin fördern.

Es gibt eine Reihe weiterer ätiologischer Kriterien, zum Beispiel der Biochemie, Genetik oder verschiedener Umwelteinflüsse, welche in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht weiter dargestellt werden.

2.2.5. Präventionsempfehlungen

Neben genetisch bedingten Risikofaktoren sind auch Faktoren des Lebensstils an der Entstehung der Alzheimer-Krankheit beteiligt. Faktoren wie beispielsweise Diabetes Mellitus, Bluthochdruck, Fettleibigkeit, eine hohe Aufnahme gesättigter Fette, Rauchen, Alkoholkonsum und wenig Sport erhöhen die Aussicht, an Alzheimer zu erkranken. Verminderte Spiegel der B-Vitamine und die daraus resultierende Hyperhomocysteinämie gelten ebenfalls als Risikofaktoren für Demenz. Pathogenetischen Mechanismen legen für die Entstehung von atherosklerotischen Erkrankungen und Alzheimer, wie Entzündungen und die Bildung freier Radikale, einen kausalen Zusammenhang nahe. Wenn dies der Fall ist, sollte die Ermittlung veränderbarer Risikofaktoren für Demenz zu einer Forschungspriorität und ein frühzeitiges Eingreifen zur Verringerung dieser kardiovaskulären Risikofaktoren zu einem therapeutischen Gebot werden (Rosendorff, Beeri & Silverman, 2007).

Epidemiologische Studien erkennen zunehmend die Bedeutung von kardiovaskulären und metabolischen Risikofaktoren als unabhängige Risikofaktoren für Alzheimer-Demenz an. Von besonderer Bedeutung für mögliche präventive oder therapeutische Ansätze sind hier beeinflussbare Risikofaktoren wie z. B. die Ernährung.

Präventionsmaßnahmen, wie u. a. gesunde Ernährung, körperliche Aktivität, geistige Stimulation und soziale Interaktion, zu ergreifen, werden laut der S3-Leitlinie empfohlen, um das Risiko für die Erkrankung zu senken. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden bereits Empfehlungen für Ernährung und Lebensweise für Präventionszwecke gegeben. Die deutsche S3-Leitlinie findet bereits Hinweise dafür, dass gewisse Ernährungsangewohnheiten vor Demenz schützen können (DGPPN, 2016, S. 108).

2.2.6. Ernährungstherapeutische Behandlung

In der deutschen S3-Leitlinie wurden schon allgemeine Empfehlungen zu bestimmten Ernährungsweisen zusammengefasst, die präventiv das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, herabsetzen. Es gibt viele Hinweise darauf, dass eine mediterrane Ernährung ein schützender Faktor für Alzheimer sein kann. Die meisten Ernährungsempfehlungen beziehen sich jedoch auf die Prävention und nicht auf die Therapie der Demenz-Erkrankung. Viele Nährstoffe, wie die B-Vitamine, Omega-3-Fettsäuren und Vitamin E, die präventiv das Erkrankungsrisiko senken, haben bei Alzheimer-Demenz keine eindeutigen und keine signifikanten Effekte erzielt (DGPPN, 2016, S. 107 f.).

Fortasyn Connect ist ein spezielles Nahrungsergänzungsmittel, das zur Unterstützung der Gehirnfunktion bei Menschen mit Frühstadium der Alzheimer-Krankheit entwickelt wurde (Jessen, 2018, S. 521 ff.). Dieses Nahrungsergänzungsmittel bezieht sich auf eine Formulierung verschiedener Substanzen, die unter dem Namen Souvenaid als Trinknahrung erhältlich ist (DGPPN, 2016, S. 62). Es besteht aus einer Kombination von Nährstoffen, einschließlich Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA), Phospholipiden, Cholin, B-Vitaminen und Antioxidantien, die dazu beitragen sollen, die Gesundheit des Gehirns und der Nervenzellen zu unterstützen. Fortasyn Connect zeigte in einer Studie namens LipiDiDiet bei Patienten mit leichter Demenz positive Effekte auf bestimmte Gehirnleistungen. Bei anderen Studien mit Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz konnten jedoch keine positiven Effekte nachgewiesen werden. Gemäß den S3-Leitlinien 2016 kann eine zuverlässige Beurteilung der Wirksamkeit von Fortasyn Connect auf die Gedächtnisfunktion bei leichter Alzheimer-Demenz nicht vorgenommen werden (Jessen, 2018, S. 521 ff.).

3. Methode

Ziel dieser Arbeit ist, eine systematische Literaturrecherche durchzuführen, die Studien identifiziert und herausfiltert, welche den Einfluss von bestimmten Brainfood-Nährstoffen (Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen) auf Personen mit Morbus Alzheimer mit MCI untersuchen. Diese zwei Nährstoffe sollen im Rahmen dieser Arbeit repräsentativ für Brainfood und die mediterrane Ernährung stehen, da beide zu untersuchenden Kompetenzen ein Teil davon sind. Alle relevanten Nährstoffe zu untersuchen, würde den Rahmen dieser Bachelorarbeit überschreiten. Als Makronährstoff wurden Omega-3-Fettsäuren ausgesucht und stellvertretend für die Mikronährstoffe Vitamin B.

3.1. Fragestellung

Der Literaturrecherche liegen die folgenden Fragestellungen zu Grunde:

1. Welchen Einfluss haben Omega-3-Fettsäuren auf Morbus Alzheimer mit MCI?
2. Welchen Einfluss haben B-Vitamine auf Morbus Alzheimer mit MCI?

3.2. Vorgehen

Um einen guten Überblick über die vorhandene Datenlage zum Thema ernährungstherapeutische Empfehlungen bei Morbus Alzheimer zu bekommen, wird in der vorliegenden Bachelorarbeit eine Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank durchgeführt. Es wurde sich für diese Datenbank entschieden, da es sich dabei um eine medizinische Datenbank handelt und das in dieser Arbeit untersuchte Thema sowohl einen medizinischen als auch einen ökotrophologischen Hintergrund hat. Für grundlegendes Wissen zur Thematik der Behandlung von Morbus Alzheimer wurden unter anderem Leitlinien von Fachgesellschaften, wie die S3-Leitlinie, und das Buch „Handbuch: Alzheimer Krankheit“ von Frank Jessen ausgewählt. Des Weiteren wurde Fachliteratur zur ernährungstherapeutischen Fachthematik gesichtet.

Die Literaturrecherche wurde am 01.04.2023 durchgeführt. Tabelle 1 zeigt den dafür genutzten Suchalgorithmus. Die Suche in der PubMed-Datenbank hat für die Omega-3-Fettsäuren (erste Forschungsfrage (N1)) 19 Suchergebnisse und für die B-Vitamine (zweite Forschungsfrage (N2)) zwölf Ergebnisse ergeben. Neun Studien konnten zur Thematik der Omega-3-Fettsäuren aufgrund des Titels oder des Abstracts ausgeschlossen werden, da sie nicht relevant für das vorliegende Thema waren. Zur Fragestellung welchen Einfluss B-Vitamine bei Morbus Alzheimer mit MCI haben, konnten aufgrund des Titels oder Abstracts weitere vier Studien exkludiert werden. Bei der Fragestellung zu den Omega-3-Fettsäuren wurde eine weitere Studie bei der Suche nach Volltextzugängen ausgeschlossen. Am Ende der Literaturrecherche sind für die erste Forschungsfrage (N1) neun Quellen verblieben. Auch neun Quellen sind für die zweite

Forschungsfrage (N2) verblieben. Gründe für das Aussortieren von Quellen waren fehlende Überschneidung der Inhalte mit dem Thema im Abstract oder Titel.

Die Duplikate der beiden Recherchen wurden gesondert im Ergebnisteil mit eingebracht, da diese vier Studien den Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen untersucht haben. Dies bietet eine passende Ergänzung zur Thematik und zeigt einen möglichen Zusammenhang der beiden Fragestellungen auf. Somit wurden final zur Fragestellung der Omega-3-Fettsäuren fünf Studien untersucht und ebenfalls fünf Studien zu den B-Vitaminen zusammengefasst.

Suchalgorithmen			
Suche			
N1	(omega 3)	AND	((Alzheimer's) AND
N2	(b vitamin)		(MCI OR (mild cognitive impairment))

Tabelle 1: Suchalgorithmen

3.3. Search Flow Chart

Das folgende Search Flow Chart stellt die in Kapitel 3.2 beschriebene Vorgehensweise bei der Literaturrecherche dar.

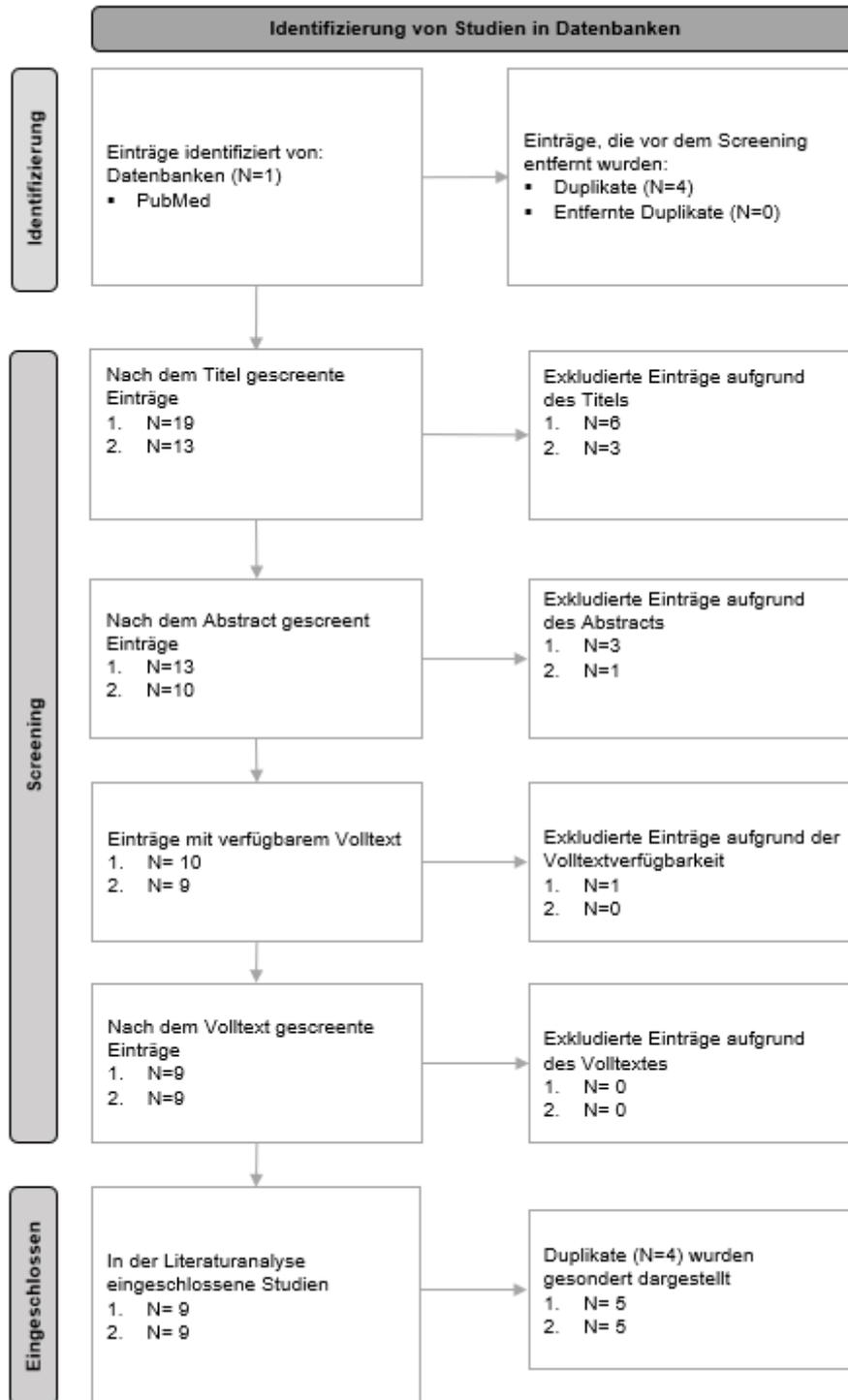


Abbildung 22: Search Flow Chart

3.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

Die Studien müssen in englischer oder deutscher Sprache verfasst sein, da diese zwei Sprachen vom Autor fließend gesprochen werden. Außerdem handelt es sich bei den einbezogenen Studien ausschließlich um RCTs. Eingeschlossen wurden außerdem nur Studien, deren Teilnehmer von Alzheimer oder MCI betroffen sind. Die Studien müssen nach oder in 2013 veröffentlicht worden sein, um einen aktuellen Überblick über die Studienlage zu erhalten. Ein weiteres Suchkriterium ist, dass es einen verfügbaren Volltext für die in diese Arbeit einbezogenen Studien geben muss. In Kapitel 3.2 wurde anhand einer Tabelle die beiden Suchalgorithmen der systematischen Literaturrecherche dargestellt.

Ausschlusskriterien:

Zu den Ausschlusskriterien der Literaturrecherche gehört, dass die Quelle in einer anderen als der deutschen oder englischen Sprache verfasst ist. Außerdem wurden Studien, in denen andere Erkrankungen als Alzheimer oder MCI untersucht wurden, nicht mit einbezogen. Studien die älter als 10 Jahre sind wurden exkludiert. Alle Studien, bei denen es sich nicht um RCTs handelt, wurden aufgrund des unpassenden Studiendesigns ausgeschlossen. Außerdem wurden alle Artikel ausgeschlossen, für die kein Volltext verfügbar ist. Wenn in der Interventionsgruppe die Gabe von Medikamenten untersucht wurde, die mehr als die für diese Arbeit relevanten Inhaltsstoffe enthalten (z. B. *Souvenaid*, ein Präparat, das Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA, die Vitamine B 12, B 6 und Folsäure, sowie die Vitamine C, E und Selen enthält, und Alzheimer vorbeugen soll), wurden auch diese Studien bei der Recherche ausgeschlossen (DGPPN, 2016, S. 62).

3.5. Einbezogene Quellen

Die vierzehn in die finale Analyse einbezogenen Studien werden im Folgenden aufgelistet.

Die fünf Studien, die den Einfluss von Vitamin B untersucht haben, sind: Chen et al., (2021), Douaud et al., (2013), Gong et al., (2022), Kwok et al., (2020) und Ma et al., (2019).

Die fünf Studien, die den Einfluss von Omega-3 Fettsäuren untersucht haben, sind: Eriksdotter et al., (2015), Schwarz et al., (2018), Zhang et al., (2018), Zhang et al., (2017) und Lee et al., (2013).

Vier der Studien wurden in beiden Suchen gefunden, der Suche zu dem Einfluss von Omega-3-Fettsäuren und dem Einfluss von B-Vitaminen. Diese Studien sind Bai et al., (2021), Jernerén et al., (2019), Jernerén et al., (2015) und Oulhaj et al., (2016).

4. Ergebnisse

In den folgenden Kapiteln werden die vierzehn inkludierten Studien in Bezug auf die Forschungsfragen untersucht. Es werden die Ergebnisse der aktuellen Studienlage dargestellt.

4.1. PICOR-Tabelle

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden mit Hilfe der PICOR-Tabelle vorgestellt. Die PICOR-Tabelle wird genutzt, um die Ergebnisse der inkludierten Studien übersichtlich darzustellen. Es werden die jeweils in der Studie untersuchte Population, Intervention, Vergleichsintervention, Zielgrößen und Resultate dargestellt. Zuerst werden die Studien dargestellt, die den Zusammenhang zwischen B-Vitaminen und Morbus Alzheimer oder MCI untersuchen. Danach folgen die Studien, die einen Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäuren und Morbus Alzheimer oder MCI untersucht haben. Am Ende werden die Ergebnisse zusammengefasst, die bei der Literaturrecherche für das Zusammenspiel von Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen gefunden wurden.

Im folgenden werden zwei der wichtigsten Messinstrumente zur Beurteilung der Kognitiven Leistung erläutert.

Montreal Cognitive Assessment (MoCA): MoCA ist ein 10-minütiger, 30 Punkte umfassender kognitiver Screening-Test zur Beurteilung der globalen kognitiven Funktion, wobei niedrigere Punktzahlen eine stärkere kognitive Beeinträchtigung anzeigen. MoCA umfasst sieben Untertests, darunter visuell-räumliche/exekutive Fähigkeiten, Benennen, Aufmerksamkeit (Aufmerksamkeit Ziffern, Aufmerksamkeit Buchstaben und Aufmerksamkeit Subtraktion), Orientierung, Sprache (Sprachwiederholung und Sprachgewandtheit), Abstraktion und verzögerter Rückruf (Chen et al., 2021).

Alzheimer's Disease Assessment Scale - Kognitive Unterskala (ADAS-Cog): Wird verwendet, um den Schweregrad der AD zu beurteilen. Die Gesamtpunktzahl des ADAS-Cog reicht von 0 bis 70, wobei ein höherer Gesamtwert auf eine schlechtere kognitive Leistung verweist. Die Unterskalen des ADAS-Cog werden in drei Bereiche eingeteilt: Sprache (gesprochene Sprache, Verstehen, Wortfindung, Benennen und Erinnern von Testanweisungen), Gedächtnis (Wort Wortabruf, Worterkennung und Orientierung) und Praxis (Befehle, konstruktive Praxis und ideelle Praxis) (Chen et al., 2021).

Studie	Population	Intervention	Control	Outcome	Result
B-Vitamine					
Chen et al., 2021	Alzheimer Patienten, N=120 Geschlecht: M=56 W= 64 Alter: >60 Jahre	N=60 Intervention: tägliche Supplementation von Folsäure 1,2 mg/d + Vitamin B12 Dauer: 1 Jahr und 11 Monate	N=60 Placebo: Stärke-tabletten	Kognitive Leistung bewertet anhand von MoCA und ADAS-cog Blutentnahme: Folat, Vitamin B12, Hcy, IL2, IL6, IL10, MCP1, Aβ40 und Aβ42, SAH- und SAM-Konzentrationen Blutentnahme: TNFα (Entzündungszytokinspiegel)	Die Folsäure- und Vitamin-B12-Supplementierung wirkte sich im Vergleich zu den Kontrollpersonen günstig auf die MoCA-Gesamtwerte (P=0,029), die Benennungswerte (P=0,013), die Orientierungswerte (P=0,004) und den ADAS-Cog-Domänenwert der Aufmerksamkeit (P=0,008) aus. Darüber hinaus erhöhte die Supplementierung signifikant die SAM- (P<0,001) und SAM/SAH-Werte (P<0,001) im Plasma und verringerte signifikant die Hcy-Serumwerte (P<0,001), die SAH-Werte im Plasma (P<0,001) und die TNFα-Serumwerte (P<0,001) im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Die anderen Parameter waren nicht signifikant. Gemäß den linearen gemischten Modellen für wiederholte Messungen gab es eine Signifikanz des Gruppeneffekts beim Serum-TNFα-Spiegel (P=0,003).
Douaud et al., 2013	N=156	N= 80 B-Vitamin-Behandlung	N=76 Placebo: k. A.	Reduktion der grauen Substanzatrophie im Gehirn, gemessen mit	Die Ergebnisse zeigten, dass die B-Vitamin-Behandlung zu einer signifikanten Reduktion der grauen Substanzatrophie im Gehirn führte, die mit einer MRT gemessen wurde. Die

	<p>Ältere Menschen mit MCI</p> <p>Alter: >70 Jahre</p> <p>Geschlecht: M= 60 W= 96</p>	<p>(Folsäure 0,8 mg/d, Vitamin B12 0,5 mg/d, Vitamin B6 20 mg/d)</p> <p>Dauer: 2 Jahre</p>		<p>Magnetresonanztomographie (MRT)</p> <p>tHcy</p> <p>CDR-SOB</p>	<p>signifikante Reduktion im Vergleich zur Placebogruppe ($p < 0,05$).</p> <p>Die Behandlung mit B-Vitaminen ist nur bei Teilnehmern mit höheren tHcy Werten ($P < 0,05$ FWE-korrigiert) effektiv.</p> <p>Die B-Vitamin-Behandlung hatte keinen signifikanten Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit der Teilnehmer.</p>
Gong et al., 2022	<p>N=279 ambulante MCI-Patienten, Nicht-Aspirin-Benutzer</p> <p>Alter: ≥ 65 Jahre</p>	<p>einmal täglich 500 g Methylcobalamin und 400 g Folsäure pro Tag</p> <p>Dauer: 2 Jahre</p>	<p>Placebo: k. A.</p>	<p>biochemische Marker und Kognition angezeigt durch den CDR-SOB (Gesamtwert der klinischen Demenz-Ratingskala)</p> <p>Exekutive Funktion</p>	<p>Messungen ergaben einen signifikanten Zeit-Interaktions-Effekt auf die Serumkonzentrationen von aktivem Vitamin B12 ($p < 0,001$), Folsäure ($p < 0,001$) und Hcy ($p < 0,00$) bei den Nicht-Aspirin-Anwendern, die eine MRT-Untersuchung erhielten.</p> <p>Signifikante Unterschiede in den Z-Scores für die exekutive Funktion, ($p=0,014$), zwischen MRT gescannten Nicht-Aspirin-Anwendern in der aktiven Gruppe und denen in der</p>

	Geschlecht: k. A.			Verhältnisse der regionalen Hirnatrophie	<p>Placebogruppe, zwischen Nicht-Aspirin-Anwendern, die sich einer MRT-Untersuchung unterzogen und der Placebogruppe.</p> <p>Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Interaktion von Versuch×Atrophie-Verhältnis im linken Frontallappen ($p = 0,005$), aber keine signifikanten Wechselwirkungen des Verhältnisses Versuch×Atrophie in den anderen Lappen.</p> <p>Die linke frontale Atrophie korrelierte signifikant mit Alter ($p < 0,001$), CDR SOB ($p = 0,027$), Gedächtnis-Z-Score ($p = 0,004$), aber nicht mit den Hippocampus-Volumenverhältnissen ($p = 0,954$). Das Verhältnis der linken Frontalatrophie korrelierte nicht signifikant mit dem Serumhomocystein, Vitamin B12 oder Folsäure. Vorausschauend, korrelierte die linke frontale Atrophie signifikant mit der Atrophierate des gesamten Gehirns (altersadjustiert, $p = 0,002$) bei den Probanden der Placebogruppe.</p>
Kwok et al., 2020	N=279 ambulante MCI-Patienten mit einem Serumhcy von 10,0 mmol/L	N=138 einmal täglich 500 mg Methylcobalamin und 400 mg Folsäure	N=141 Placebo: k. A.	kognitive Fähigkeiten, definiert durch den Anstieg der Summe der Kästchen auf der Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (CDR_SOB), globale CDR	Die Subgruppenanalyse zeigte, dass die Einnahme von Aspirin eine signifikante Interaktion mit B-Supplementen bei CDR_SOB im Monat 24 hatte ($P = 0,005$).

	Alter: >65 Jahre Geschlecht: W=113 M=166	Dauer: 2 Jahre		Der Z-Score für das Gedächtnis, der Z-Score für die exekutive Funktion, Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)	Im Monat 12 verbesserte die Supplementgruppe signifikant die Exekutivfunktion und der HDRS-Wert (P= 0,004 und 0,012). Diese Effekte waren nach Monat 24 nicht mehr signifikant.
Ma et al., 2019	N=240 Teilnehmer mit MCI Alter: >65 Jahre Geschlecht: W= 154 M= 86	Teilnehmer wurden in zwei Behandlungsgruppen zugewiesen: tägliche Supplementation von Folsäure allein N=60, Vitamin B12 allein N=60, Folsäure plus Vitamin B12 N=60 Dauer: 6 Monate	N=60 Kontrolle ohne Behandlung	Kognition wurde mit dem Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-RC) gemessen. Blut-Biomarker wurden durch Varianzanalysen mit wiederholten Messungen gemessen und Gehalt an entzündlichen Zytokinen wurde mittels ELISA gemessen.	Folsäure plus Vitamin B12-Supplementierung veränderte signifikant den Full Scale IQ (P = 0,024), verbalen IQ (P = 0,033), Information (P = 0,019) und Digit Span (P = 0,009) Werte. Post-hoc-Tukey-Tests ergaben, dass eine Folsäure- und Vitamin-B12-Supplementierung bei allen Endpunkten signifikant wirksamer war als Folsäure allein (P=<0.05). Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Gruppe mit Folsäure und Vitamin B12 signifikant größere Verbesserungen bei Serumfolat, Homocystein, Vitamin B12 und IL-6, TNF- α , MCP-1 (P=k. A.).
Omega 3 Fettsäuren					

Eriksdotter et al., 2015	N=174 leichter bis mittlerer Alzheimer-Krankheit, MMSE score ≥ 15 Alter: 74±9 Jahre Geschlecht: W=86 M=79	N=k. A. täglich 2,3 g 3 FA (Omega 3 Fettsäuren) anschließend erhielten alle das 3-FA-Präparat für die nächsten 6 Monate Dauer: 6 Monate	N=k. A. Placebo: Iso-kalorisches Placeboöl (enthält 1 g Maisöl, davon 0,6 g Linolsäure)	Veränderungen der Plasmaspiegel der wichtigsten 3 FAs kognitiven Leistungsfähigkeit, die anhand der Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog) oder MMSE-scores bewertet wurde	Es wurde festgestellt, dass Patienten mit sehr milder Demenz höhere EPA-Plasma-Level aufwiesen. Nach sechs Monaten Supplementation mit Omega-3-Fettsäuren stiegen die Plasma-Level von EPA, DHA und DPA an. Es wurde auch festgestellt, dass Frauen signifikant höhere Anstiege in EPA-, DPA-3- und DHA-Plasma-Leveln aufwiesen als Männer, was jedoch auf Unterschiede im Körpergewicht zurückzuführen war ($p < 0.005$). Die Gruppe, die die Omega-3-Supplementation erhielt, zeigte eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p < 0.005$). Nicht signifikant waren die Werte der MMSE. Es gab einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen den Veränderungen des DHA-Plasmaspiegels und den und den Veränderungen der ADAS-cog-Gesamtwerte ($p = 0,016$).
Schwarz et al., 2018	N=13 Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung	N=5 Die tägliche Einnahme von vier Kapseln in der Omega-Gruppe vereinte insgesamt	N=8 Placebo: vier mit Sonnenblumenöl gefüllte	zerebrale Durchblutung nach der 26-wöchigen Intervention in den hinteren Kortikalregionen gemessen	Die Omega-Gruppe zeigte einen signifikanten Anstieg des Blutflusses (mittlere Differenz: 0,02 [entspricht 26,1 %], 95 % Konfidenzintervall: 0,00-0,05) und das Blutvolumen (mittlerer Unterschied: 0,08 [entspricht 18,5 %], 95 % Konfidenzintervall: 0,01-0,15), was in der Placebogruppe nicht beobachtet wurde.

	Alter: >57 Jahre Geschlecht: W=6 M=7	2200 mg langkettige Omega- 3-Fettsäuren (1320 mg EPA, 880 mg DHA und zusätzlich 15 mg Vitamin E)	Kapseln pro Tag		
Zhang et al., 2018	N=240 Personen mit MCI Alter: 65 oder älter Geschlecht: W= 155 M= 85	N=120 DHA 2 g/Tag, Dauer: 2 Jahre	N=120 Placebo: Maisöl	kognitive Funktion gemessen mit der chinesischen Version der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-RC).	Die Werte für den Gesamt-IQ, den verbalen IQ und die Unterdomänen der Informations- und Ziffernsparne waren in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Konventionsgruppe (p<0.05). Beim FSIQ war der Durchschnittswert in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (p=0,037), und der Unterschied blieb auch nach Adjustierung signifikant (p=0,018). Der Durchschnittswert des VIQ war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (p=0,019), und der Unterschied bleibt auch nach Adjustierung signifikant (p=0,027). Auf der Grundlage der Analyse der einzelnen Bereiche war die mittlere Punktzahl bei den Informationstests in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (p=0,038). Eine weitere Anpassung änderte den Unterschied nicht (p=0,023). Bei den Tests zur Ziffernsparne war die mittlere Punktzahl in der

				<p>DHA-Serumkonzentration</p> <p>Aβ-bezogene Biomarker im Blut: Aβ42, Aβ40, APP, BACE1, APP-mRNA</p> <p>Autophagie-Biomarker im Blut P62, Beclin-1 mRNA, P62 mRNA, Beclin-1, mRNA-</p>	<p>Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (p=0,007), und der Unterschied bleibt auch nach Adjustierung signifikant (p=0,008). Alle anderen Tests waren n.s. (p>0,05)</p> <p>Die durchschnittlichen DHA-Serumspiegel zeigten einen erheblichen prozentualen Anstieg in beiden Gruppen (p=0,022) und war in der Interventionsgruppe höher (+4,55 %) als in der Kontrollgruppe (+0,35%).</p> <p>Der Aβ-42-Spiegel in der in der Interventionsgruppe war signifikant niedriger war als in der Kontrollgruppe (p=0,024) und nach Adjustierung (p=0,032). Ebenso der APP-mRNA-Spiegel (vor Adjustierung p=0,038; nach Adjustierung p=0.027). Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede bei Aβ-40, APP und BACE1 beobachtet.</p> <p>Was die Blut-Biomarker der Autophagie betrifft, so deuten diese Ergebnisse an, dass die Expression von Beclin-1 in der Interventionsgruppe höher ist als in der Kontrollgruppe (p=0.027). Der LC3-II-Wert war in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe (p=0.007). Die mRNA-Expression von LC3-II war in der Interventionsgruppe höher als</p>
--	--	--	--	--	--

				Expression von LC3-II und LC3-II	in der Kontrollgruppe ($p=0,015$). Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede bei P62, Beclin-1 mRNA und P62 mRNA beobachtet.
Zhang et al., 2017	N=240 Personen mit MCI Alter: 65 oder älter Geschlecht: W=156 M= 84	N=120 DHA-Supplementierung (2 g/Tag) Dauer:12 Moante	N=120 Placebo: Maisöl	kognitive Funktion, die anhand der chinesischen Version der WAIS-RC ermittelt wurde DHA Serumspiegel MRT-basierte Ergebnismessungen	Die Kovarianzanalyse mit wiederholten Messungen zeigte, dass es über 12 Monate hinweg signifikante Unterschiede im Full-Scale Intelligence Quotient ($p = 0,039$), Information ($p = 0,000$) und Ziffernsparne ($p = 0,000$) zwischen der mit DHA behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe gab. Der mittlere DHA-Spiegel wies in beiden Gruppen signifikante, allerdings geringe prozentuale Anstiege auf ($p = 0,037$). Die Veränderung des mittleren DHA-Serumspiegels war in der Interventionsgruppe (+3,85%) höher im Vergleich zur Kontrollgruppe (+1,06%). Die ANOVA mit wiederholten Messungen zeigte, dass über 12 Monate signifikante Unterschiede in den Volumina des linken Hippocampus ($p = 0,016$), rechten Hippocampus ($p = 0,008$), des gesamten Hippocampus ($p = 0,023$) und gesamtes Großhirn ($p = 0,032$) aufkamen zwischen den beiden Gruppen. Das Gesamtvolumen des Hippocampus in der DHA-Gruppe hatte sich um 4,00 % vergrößert, während es in der Placebo-Gruppe

					<p>um 0,19 % abnahm. Das Volumen des linken Hippocampus hat in der DHA-Gruppe um 6,13 % zugenommen und in der Kontrollgruppe um 0,36 % abgenommen.</p> <p>Beim rechten Hippocampus war es in der Interventionsgruppe (+1,89 %) größer als in der der Kontrollgruppe (+0,00 %); das globale Hirnvolumen zeigte eine größere Zunahme in der Interventionsgruppe (+0,29 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe (+0,12 %). Es gab jedoch keine signifikanten Unterschiede beim ventrikulären Volumen.</p>
Lee et al., 2013	<p>Personen mit MCI und mittleren bis niedrigem sozioökonomischen Status</p> <p>N=36</p> <p>Alter: >60 Jahre</p> <p>Geschlecht: W=28</p>	<p>N=18</p> <p>Fischöl-Supplementierung mit konzentrierter DHA</p> <p>Dauer: 12 Monate</p>	<p>N= 18</p> <p>Placebo: k. A</p>	<p>Veränderungen von Gedächtnis, psychomotorischer Geschwindigkeit</p> <p>Visuelle Reproduktion I und II Untertests der Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) und Ziffernsparne rückwärts von Wechsler Adult Intelligent Scale-</p>	<p>Die Fischölgruppe zeigte eine signifikante Verbesserung im Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis ($p<0,0001$), dem unmittelbaren verbalen Gedächtnisses ($p<0,05$), der Fähigkeit zum RAVLT verzögerten Abruf ($p<0,05$) und in der Ziffernsparne ($p<0,0001$)</p> <p>Signifikante Verbesserungen in der visuellen Reproduktion I ($p<0,05$). Keine signifikanten Verbesserungen im RAVLIT total immediate Recall, Visuelle Reproduktion</p>

	M= 8			<p>Revised (WAIS-R)</p> <p>exekutiver Funktion und Aufmerksamkeit anhand von Clock drawing test und Ziffernspanne vorwärts WAIS-R</p> <p>visuell-konstruktive Fähigkeiten anhand von Matrix Reasoning und Block Design aus WAIS-III</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit des DHA-Konzentrats wurden anhand eines Fragebogens überwacht</p>	<p>n. s.</p> <p>n. s.</p> <p>Die meisten Probanden vertrugen die Nahrungsergänzung gut. Die Hauptbeschwerden waren Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapseln (je ein Proband in der Fischöl- und Placebogruppe), Verstopfung (je zwei Probanden in der Fischöl- und der Placebogruppe) und leichte gastrointestinale Magen-Darm-Beschwerden (je ein Proband in der Fischölgruppe und Placebogruppe).</p>
--	------	--	--	---	---

Zusammenhang von Omega 3-Fettsäuren und B-Vitamine					
Bai et al., 2021	Menschen mit MCI N= 160 Alter: > 60 Jahre Geschlecht: W= 87 M= 51	Einteilung in Behandlungs- Gruppen Tägliche Supplementierung: Folsäure (0,8 mg/Tag) + DHA (800 mg/Tag) N=40 Folsäure (0,8 mg/Tag) N=40 DHA (800 mg/Tag) N=40 Dauer: 6 Monate	N=40 Placebo: täglich eine Maisstärke- tablette und zwei Sojabohnen- ölkapseln pro Tag	Kognitive Funktion anhand des IQ, Indexwerte der chinesischen Version der Wechsler Adult Intelligence Scale und der Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAISRC). (Der WAIS-RC umfasst sechs verbale Untertests und fünf Leistungstests darunter Information, Ähnlichkeiten, Wortschatz, Verständnis, Arithmetik, Ziffernspanne, Blockaufbau, Bildvervollständigung, Kodierung von Ziffernsymbolen, Objekt Zusammenbau und Bildanordnung)	Intelligenzquotient auf der Gesamtskala in der Folsäure-Gruppe signifikant höher (p= 0,006) und in der DHA-Gruppe (p=0,016) als in der Placebogruppe. Die arithmetische (p < 0,001) und Ziffernspanne (p = 0,017) waren signifikant höher in der Folsäure + DHA-Gruppe als in der Placebo Gruppe. Außerdem war der arithmetische Wert (p = 0,006) und die Bildvervollständigung (p < 0,001) in der Folsäuregruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. Die DHA -Gruppe erzielte signifikant höhere Werte bei Informationen (p = 0,006) Arithmetik (p < 0,001) und Ziffernspanne (p = 0,030) als die Placebogruppe. Die Ergebnisse zeigten auch, dass die Verbesserungen in der arithmetischen (p = 0,009), Blockbildung (p = 0,006) und Bildanordnung (p = 0,046) in der Folsäure- Gruppe signifikant niedriger waren als in der Folsäure + DHA- Gruppe.

			<p>Aβ-bezogene Biomarker im Blut anhand von Folatspiegel, SAM, Homocysteinspiegel, SAM/SAH Verhältnis, DHA-Konzentration, A42, A40, APP-Spiegel, A-verwandte mRNA-Expression</p>	<p>Folatspiegel ($p < 0,001$) und SAM ($p = 0,034$) waren in der Folsäure + DHA Gruppe signifikant höher, sowie in der Folsäuregruppe ($p = 0,006$ und $p = 0,002$).</p> <p>Der Homocysteinspiegel ist in der Folsäure+ DHA-Gruppe signifikant niedriger ($p = 0,002$), sowie in der Folsäure Gruppe ($p = 0,043$).</p> <p>SAM/SAH-Verhältnis ist in der Folsäure-Gruppe signifikant höher ($p = 0,007$).</p> <p>Folat, Homocysteinspiegel und SAM/SAH-Verhältnis zwischen der DHA- und der Placebogruppe waren n. s.</p> <p>Signifikant höhere DHA-Konzentration im Plasma wurden in der Folsäure ($p = 0,014$) + DHA-Gruppe ($p=0,02$) beobachtet, aber nicht in der Placebogruppe.</p> <p>Unterschiede in den DHA-Plasmakonzentrationen zwischen der Folsäure- und der Placebogruppe waren n. s.</p> <p>Aβ-bezogene Biomarker im Blut ergaben, dass die Folsäure-Supplementierung allein und in Kombination mit DHA zu einer signifikanten Verringerung von A42 ($p = 0,001$ und $p = 0,001$), A40 ($p = 0,001$ und $p = 0,001$), und APP-Spiegel ($p < 0,001$ und $p = 0,001$) führte, während die DHA-Supplementierung für einen signifikanten Rückgang der A40-Werte sorgte ($p = 0,043$),</p>
--	--	--	---	---

					<p>verglichen mit den Werten in der Placebo Gruppe. Darüber hinaus waren die A42- und A40 signifikant höher in der DHA-Gruppe ($p = 0.001$ und $p = 0,021$) als in der Folsäure + DHA-Gruppe.</p> <p>In Bezug auf die A-verwandten Biomarker im Blut, zeigte die GEE-Analyse, dass die A-verwandte mRNA-Expression sich n. s. unterscheidet</p> <p>6 Monate nach Beendigung der Intervention fielen die Werte in allen vier Gruppen auf den Ausgangswert zurück.</p>
Jernerén et al., 2019	<p>N=171</p> <p>gemeindebasierte Patienten mit Alzheimer und einem Mini-Mental Status Examination (MMSE) ≥ 15</p> <p>Alter: >70 Jahre</p>	<p>N=88</p> <p>tägliche Dosen von 1,7 g DHA und 0,6 g EPA</p> <p>Dauer: 6 Monate</p>	<p>N=83</p> <p>Placebo: Iso-kalorisches Placebo Öl (mit 1 g Maisöl, einschließlich 0,6 g Linolsäure)</p>	<p>kognitive Funktionen, bewertet durch MMSE und ADAS-cog</p> <p>globalen Funktionen, anhand der Clinical Dementia Rating Scale (global, 0-3, CDR-gl)</p>	<p>Signifikante Wechselwirkungen zwischen 3-FA-Supplementierung und Gesamthomocystein (tHcy) auf die Kognition und das klinische Stadium, bewertet durch MMSE ($p = 0,040$), aber nicht auf der ADAS-cog ($p = 0,649$). Beim Vergleich der MMSE-Werte zwischen der 3-FAs-Behandlungs- und der Placebogruppe in einzelnen tHcy-Terzilen, zeigen bereinigte paarweise Vergleiche signifikante Auswirkungen der 3-FA-Behandlung auf die MMSE ($p = 0,033$) bei Probanden mit niedrigem tHcy-Ausgangswert ($<11,7$ mol/L).</p> <p>Signifikante Unterschiede bewertet durch globale CDR ($p = 0,059$) und CDRsob ($p = 0,023$).</p>

	Geschlecht: W=87 M= 84			und Summe der Kästchen (CDR-sob)	
Jernerén et al., 2015	N=168 ältere Menschen mit MCI Alter: >70 Jahre Geschlecht: W=102 M=66	N=85 tägliche hochdosierte B- Vitamin- Supplementierung (Folsäure, 0,8 mg; Vitamin B-6, 20 mg; Vitamin B-12, 0,5 mg) Dauer: 2 Jahre	N=83 Placebo: k. A.	Atrophierate mit einem MRT Blutabnahme: DHA, EPA, Omega 3	Es gab eine signifikante Wechselwirkung (p = 0,024) zwischen der B-Vitaminbehandlung und den kombinierten Omega-3- Fettsäuren im Plasma (EPA und DHA) auf die Hirnatrophierate, sowie eine signifikante Interaktion zwischen der B-Vitamin- Behandlung und kombiniertem Omega-3 (P = 0,024). Für DHA war die Wechselwirkung nicht signifikant (p = 0,134). Bei B-Vitamin behandelten Patienten gab es signifikante Trends für die Kombination von Omega-3 (p = 0,018), EPA (p = 0,038) und DHA (p = 0,012). Die Behandlung mit B-Vitaminen hatte keine signifikante Wirkung auf die Atrophieraten bei den Probanden in den unteren Terzile der Fettsäurekonzentrationen
Oulhaj et al., 2016	N=266 Teilnehmer mit MCI Alter: ≥ 70 Jahren Geschlecht: W=96	N=133 B-Vitamine (Folsäure, Vitamin B6 und B12) Dauer: 2 Jahre	N=133 Placebo: k. A.	Kognitive Ausgangsleistung, klinische Demenz- Ratingskala (CDR)	Der Wahrscheinlichkeitstest zeigte eine signifikante Wechselwirkung zwischen der Behandlung mit B-Vitaminen und der Plasma-Kombination von Omega-3-Fettsäuren (p Interaktion=0,028) und einen signifikanten Unterschied im durchschnittlichen CDRsob-Score in der 3. Omega-3- Terzilgruppe zwischen B-Vitamin- und Placebogruppe: durchschnittlicher Unterschied=-0,53, p = 0,040. Für DHA allein gab es eine signifikante Wirkung der B-Vitamin-

	M=171			<p>Hopkins Verbales Lernen Test mit verzögertem Abruf (HVL-DR)</p> <p>(TICS-M), für das die allgemeine Kognition</p>	<p>Behandlung auf CDRsob im dritten Terzil von DHA ($p = 0,03$). EPA allein was n.s.</p> <p>Der HVL-DR-Wert war auch signifikant höher ($p = 0,047$) in der B-Vitamin Gruppe verglichen mit der Placebogruppe bei denjenigen mit kombinierten Omega-3-Fettsäuren im 3. Terzil ($>579\text{mol/L}$). Bei niedrigeren Omega-3-Werten n.s.</p> <p>Die Interaktion für DHA war signifikant bei ($p = 0,003$); im 3. Terzil, der durchschnittliche HVL-DR Wert war in der mit B-Vitaminen behandelten Gruppe um 1,7 Punkte höher als in der Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ($p = 0,002$). Interaktion zwischen EPA und der B Vitamingruppe war n. s.</p> <p>Im 3. DHA-Terzil gab es einen signifikanten Effekt der B-Vitamin-Behandlung auf TICS-M ($p = 0,041$) und in der B-Vitamin-Behandlungsgruppe Gruppe gab es eine konzentrationsabhängige Wirkung von DHA mit einem um 2,78 Punkte höheren TICS-M-Wert in dem 3. Terzil im Vergleich zum 1.Terzil ($p=0,039$).</p>
--	-------	--	--	--	---

				<p>Blutspiegel von tHcy, Vitamin B12, Serumfolat, Vitamin B6, Omega-3, DHA und EPA wurden gemessen</p>	<p>Der Wahrscheinlichkeitsquotiententest zeigte eine signifikante Interaktion zwischen der B-Vitaminbehandlung und den kombinierten Omega-3-Fettsäuren (p Interaktion = 0,09). Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied in den Behandlungseffekten zwischen dem 3. und dem 1. Terzil der kombinierten Omega-3-Fettsäuren (Differenz = 2,85 Punkte, p = 0,035), mit höheren Werten für Personen im 3. Terzil</p>
--	--	--	--	--	--

Tabelle 2: PICOR-Tabelle

4.2. Zusammenhang von Ernährung und Morbus Alzheimer

Die Alzheimer-Krankheit ist die häufigste Ursache von Demenz, für die es derzeit keine wirksame medikamentöse Behandlung gibt (Jernerén et al., 2019).

Änderungen von Lebensgewohnheiten, insbesondere Strategien zur Verbesserung der Ernährung, um das Auftreten von Alzheimer oder MCI zu verzögern, haben besondere Aufmerksamkeit erregt (Zhang et al., 2017).

Eine Reihe von Ernährungsfaktoren scheinen das Fortschreiten des kognitiven Verfalls zur Demenz zu beeinflussen. Dazu gehören langkettige mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren (3-FAs) und auch B-Vitamine (Jernerén et al., 2019).

Ein unzureichender B-Vitamin-Status führt zu einer Anhäufung von Hcy, einer nicht-essenziellen Aminosäure. Erhöhtes Gesamthcy im Plasma (tHcy) ist ein anerkannter modifizierbarer Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen, die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzerkrankungen (Jernerén et al., 2015). Folsäure und Vitamin B12 haben das Potenzial den Hcy-Spiegel bei Alzheimer herunterzuregulieren. Erhöhte Werte des Gesamtplasma-Hcy-Spiegels führen dann zu Schäden im zentralen Nervensystem, kognitiver Beeinträchtigung, Demenz und Alzheimer. Hcy kann auch eine immunologische Entzündungsreaktion auslösen, indem es die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen verstärkt (Chen et al., 2021).

Entzündliche Prozesse wurden mit der Pathogenese von Alzheimer und neuropsychiatrischen Symptomen in Verbindung gebracht. Eine Reihe von peripheren Entzündungsmarkern wurden mit neuropsychiatrischen Symptomen und dem Funktionsniveau bei Alterung und Alzheimer assoziiert, aber die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich (Ma et al., 2019).

MCI ist ein Syndrom, das durch einen leichten Rückgang der kognitiven Funktionen gekennzeichnet ist und als Übergangszustand zwischen normalem Altern, klinischer Demenz und der Alzheimer-Krankheit gilt (Oulhaj et al., 2016).

PUFA sind aufgrund ihrer zentralen Stellung im zentralen Nervensystem gute Kandidaten für die Förderung der kognitiven Gesundheit während des Alterns. Omega-3-PUFA, insbesondere DHA, sind wichtige Bestandteile aller Zellmembranen und spielen eine entscheidende Rolle für die optimale Entwicklung und Funktion des Gehirns (Zhang et al., 2017).

Regionale Veränderungen der zerebralen Durchblutung, insbesondere des zerebralen Blutflusses, sind ein charakteristisches pathologisches Merkmal der Alzheimer-Krankheit, welches bereits viele Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome festgestellt werden kann. Die Regulierung und Wiederherstellung der zerebralen Perfusion bei MCI-Patienten in den Hirnregionen könnte daher als mögliches therapeutisches Ziel für ein frühzeitiges Eingreifen angesehen werden. Ein

therapeutisches Mittel zur Verbesserung der zerebralen Ruheperfusion sind Omega-3-Fettsäuren, insbesondere ihre Hauptbestandteile EPA und DHA (Schwarz et al., 2018).

4.3. Omega 3-Fettsäuren

In der RCT von Eriksdotter et al., (2015) wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit untersucht, ob eine Supplementierung von DHA-reichen 3-FA in Bezug auf die kognitive Leistung und das Geschlecht Auswirkungen zeigt. Die kognitive Leistung wurde anhand der ADAS-cog- und MMSE-Werte ausgewertet. Es zeigte sich, dass je höher der 3-FA-Plasmaspiegel anstieg, desto geringer war die Rate der kognitiven Verschlechterung anhand des ADAS-cog oder seiner Unterpunkte. Nicht signifikant waren die Werte der MMSE. Ein Unterschied im Geschlecht konnte nicht festgestellt werden, jedoch liegt die Vermutung nahe, dass Supplements je nach Körpergewicht angepasst werden sollten. Daher deuten die Autoren in der Schlussfolgerung auf eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen den Plasmaspiegeln von 3-FA und dem Erhalt der Kognition hin.

Zhang et al., (2017) haben die Auswirkungen einer DHA-Supplementierung auf die kognitive Funktion und die Atrophie des Hippocampus bei älteren Menschen mit MCI untersucht. Resultate aus der Studie zeigten signifikante Unterschiede im Volumen des linken Hippocampus, des rechten Hippocampus, des gesamten Hippocampus und des globalen Großhirns zwischen der Interventions- und der Placebogruppe. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine DHA-Supplementierung von 2 g pro Tag über zwölf Monate bei MCI-Patienten die kognitiven Funktionen deutlich verbessert und das Fortschreiten der Hippocampus-Atrophie verlangsamen kann. Die Durchschnittswerte der Teilnehmer der Interventionsgruppe hatten einen größeren Anstieg des Full Scale IQ (+10,31 %) als die Kontrollgruppe (+0,12 %); beim Untertest Information waren die Durchschnittswerte in der Interventionsgruppe höher Gruppe (+33,33 %) höher als in der Kontrollgruppe (+1,22 %); Beim Untertest Ziffernsparne war der Wert in der Interventionsgruppe höher Gruppe (+48,18 %) höher als in der Kontrollgruppe (+13,13 %). Es zeigten sich also deutliche Verbesserungen in einigen Unterpunkten zur Messung der kognitiven Leistung in der Interventionsgruppe.

Die Ergebnisse von Schwarz et al., (2018) deuten darauf hin, dass eine Supplementierung mit Omega-3-Fettsäuren die Durchblutung in den Hirnregionen verbessern kann, die typischerweise bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen betroffen sind, und dass die Regulierung der Durchblutung dazu beitragen kann, die Struktur und Funktion des Gehirns zu erhalten und möglicherweise den Übergang zur Demenz zu verzögern.

Ziel der Studie “DHA supplementation improves cognitive function via enhancing A β -mediated autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial” von Zhang et al., (2018), war es, die Wirkung einer DHA-Supplementierung auf die kognitive

Funktion und die A β -vermittelte Autophagie bei älteren Menschen mit MCI zu untersuchen. Diese kamen zu dem Ergebnis, dass tägliche orale DHA-Supplementierung die kognitive Funktion verbessern kann und die A β -vermittelte Autophagie im Zusammenhang mit Blutbiomarkern verändert. Die Werte für den Gesamt-IQ, den verbalen IQ und die Unterdomänen der Informations- und Ziffernsprache in der Interventionsgruppe waren signifikant höher als in der Konventionsgruppe bei Menschen mit MCI. Darüber gab es eine signifikante Abnahme der A β -42-Konzentrationen und der APP-mRNA-Expression im peripheren Blut und einen Anstieg der Beclin-1, LC3-II und LC3-II mRNA-Expression, verglichen mit der Placebogruppe ($p < 0,05$). Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass die neuroprotektive Rolle von DHA mit der Verstärkung der A β -vermittelten Autophagie zusammenhängen könnte.

Die Studie von Lee et al., (2013) untersuchten die Auswirkungen einer Fischölergänzung, die reich an Docosahexaensäure ist, auf Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung. Dies war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, die über 12 Monate durchgeführt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die DHA-Ergänzung die kognitive Leistungsfähigkeit der Teilnehmer signifikant verbesserte. In der Studie wird nahegelegt, dass Nahrungsergänzungsmittel mit DHA-reichem Fischöl eine vielversprechende Intervention darstellen könnten, um die Kognition bei Menschen mit MCI zu verbessern.

4.4. B- Vitamine

Eine Studie von Chen et al., (2021) bewertete die kombinierte Wirkung von Folsäure und Vitamin B12 auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Entzündungen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip in die Interventionsgruppe (Folsäure 1,2 mg/Tag + Vitamin B12 50 μ g/Tag) und in die Placebogruppe aufgeteilt. Als Bewertungsparameter wurden die kognitive Leistung, Blutfolat, Vitamin-B12, ein Metabolit des Kohlenstoffzyklus und der Entzündungszytokinspiegel genutzt. Die Studie konnte somit einen positiven Effekt der Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12 bei Alzheimer-Patienten, die keine mit Folsäure angereicherte Ernährung zu sich nahmen, nachweisen.

Die Studie mit dem Titel „Preventing Alzheimer’s disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment“ von Douaud et al., (2013) verwendeten die Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie (VITACOG), in der die Wirkung einer B-Vitamin-Behandlung (Folsäure 0,8 mg/Tag, Vitamin B12 0,5 mg/Tag, Vitamin B6 20 mg/Tag) bei älteren Menschen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung untersucht wurde. Der direkte Vergleich zwischen den Gruppen zeigte einen signifikanten Effekt der Behandlung: Probanden die B-Vitamine erhielten, zeigten eine signifikante Verringerung der Atrophie im Vergleich zur Placebogruppe in den hinteren Hirnregionen, einschließlich des bilateralen Hippocampus und parahippocampalem Gyrus, retrosplenialem Precuneus, Gyrus lingualis und Gyrus fusiformis, sowie im Kleinhirn. Diese Regionen gehören zu

den am stärksten betroffenen Regionen bei Alzheimer und auch bei MCI-Patienten, die später zu Alzheimer konvertieren. Sie untersuchten unter anderem das Zusammenspiel zwischen der Behandlung und dem tHcy-Grundwert.

Die Teilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Teilnehmer mit Werten unter und über dem Median (11,06 $\mu\text{mol/L}$). Zunächst wurde die Wirkung vom tHcy-Ausgangswert auf die Atrophie in der Placebo- und B-Vitamin-Gruppe getrennt getestet. Teilnehmer mit hohem tHcy-Wert in der Placebogruppe hatten eine größere Atrophie der grauen Substanz im Gehirn als Teilnehmer mit niedrigem tHcy-Wert. Im Gegensatz dazu gab es bei den Probanden, die B-Vitamine erhielten, keinen Unterschied zwischen Teilnehmern mit niedrigem und hohem Ausgangswert tHcy. Des Weiteren wurde die Wirkung der Behandlung auf die Atrophie bei Probanden mit hohen und niedrigen tHcy-Werten getrennt untersucht. Es wurde kein signifikanter Effekt der B-Vitamin Behandlung bei den Teilnehmern mit niedrigem Ausgangswert tHcy gemessen (minimale FWE, $p = 0,35$). Allerdings hatte die Behandlung mit B-Vitaminen jedoch eine deutlich positive Wirkung bei der Verringerung der GM-Atrophie über 2 Jahre bei den Teilnehmern mit hohem tHcy-Wert [von 5,2 % ($\pm 3,4$) auf 0,6 % ($\pm 2,1$)].

Gong et al., 2022 führten eine Post-hoc-Analyse einer B-Vitamin-Studie durch, um die potenziell modulierende Wirkung von regionalen Hirnatrophie auf die kognitive Reaktion auf B-Vitamine bei MCI-Patienten zu untersuchen. Bei den Studienteilnehmern, die über MRT-Daten verfügten, hatte die B-Vitamin-Supplementierung keine signifikante Wirkung auf die CDR-SOB, obwohl sie eine signifikante Senkung des Hcy-Spiegels bewirkte. Das Atrophieverhältnis des linken Frontallappens milderte die Auswirkung der B-Vitamin-Supplementierung auf die CDR-SOB nach Bereinigung um Störfaktoren signifikant.

Der Hcy-Spiegel im Serum (Mittelwert $13,9 \pm \text{sd } 3,5$ mmol bei Studienbeginn auf $9,3 \pm 2,4$ mmol/L im Monat 24) wurde mittels Nahrungsergänzung wirksam gesenkt. Diese randomisierte Studie zur Hcy-Senkung durch B-Vitamine zur Vorbeugung des kognitiven Verfalls bei älteren MCI-Patienten mit erhöhtem Serum-Hcy wurde von Kwok et al., 2020 durchgeführt. Weitere Ergebnisse waren, dass die Supplementierung mit Vitamin B12 und Folsäure den kognitiven Abbau bei älteren Menschen mit MCI und erhöhtem Serum-Hcy nicht verringerte, obwohl der kognitive Rückgang über zwei Jahre in der Placebogruppe gering war. Außerdem hatte die Einnahme von Aspirin einen negativen Interaktionseffekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit mit Vitamin B-Supplementierung.

Ma et al., (2019) untersuchten, über die Senkung der peripheren Entzündungszytokine, ob eine Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12, allein und in Kombination, die kognitive Leistung verbessert. Die Kognition wurde mit dem WAIS-RC gemessen. Der Gehalt an entzündlichen Zytokinen wurde mittels Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) gemessen. ELISA wird zur Messung von Antigen- oder Antikörperkonzentration verwendet. Die Veränderungen der kognitiven Funktion oder der Biomarker im Blut wurden mittels Varianzanalyse mit wiederholten Messungen analysiert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Gruppe mit Folsäure und Vitamin B12 eine signifikant größere Verbesserung bei Serumfolat, Hcy, Vitamin B12 und IL-6, TNF- α , MCP-1. Die Folsäure plus Vitamin B12-Supplementierung veränderte signifikant den Full Scale IQ, verbalen IQ, Information und Digit Span Werte. Post-hoc-Tests ergaben, dass eine Folsäure- und Vitamin-B12-Supplementierung bei allen Endpunkten signifikant wirksamer war als Folsäure allein. So können sich über einen Zeitraum von sechs Monaten die kognitiven Leistungen verbessern und die Konzentration von Entzündungszytokinen im menschlichen peripheren Blut verringern.

4.5. Zusammenhang zwischen B-Vitaminen und Omega 3-Fettsäuren

In der RCT von Bai et al., (2021) wurde untersucht, ob die tägliche Supplementierung von DHA (800 mg/Tag) und Folsäure (0,8 mg/Tag), Folsäure (0,8 mg/Tag), DHA (800 mg/Tag) über sechs Monate hinweg bei Menschen mit MCI, Einfluss auf die kognitiven Funktionen hat. Hierbei wurden die kognitive Funktion und der Blutspiegel der Amyloidpeptid-Biomarker ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass eine sechsmonatige Supplementierung mit 0,8 mg/Tag Folsäure in Kombination mit 800 mg/Tag DHA die kognitive Funktion bei älteren Erwachsenen mit MCI verbesserte. Darüber hinaus reduzierte die Intervention die Hcy und A- verwandte Biomarker, während das SAM/SAH-Verhältnis, der Folat-, DHA- und SAM-Spiegel im Vergleich zu denen der Placebogruppe anstieg. Hierbei ist zu erkennen, dass die Kombination von Omega 3 Fettsäuren (DHA) und B-Vitaminen (Folsäure) sich gegenseitig positiv zu beeinflussen scheinen. Die Supplementierung erhöhte signifikant den Plasmaspiegel von SAM und SAM/SAH, und verringerte signifikant die Werte von Serum-Hcy im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

Jernerén et al., (2019) untersuchte den Einfluss von dem B-Vitaminstatus und 3-FAs auf die Hirnatrophie und den kognitiven Abbau bei mittelschwerer Alzheimer-Krankheit mit täglichen Dosen von 1,7 g DHA und 0,6 g EPA. Es wurden signifikante Wechselwirkungen zwischen 3-FA-Supplementierung und tHcy auf die Kognition und das klinische Stadium, bewertet durch MMSE, globale CDR und CDRsob, aber nicht auf ADAS-cog gefunden. Geschlussfolgert wird, dass die Wirkung von 3-FA auf die Kognition von dem tHcy-Grundwert beeinflusst wird. Der tHcy-Grundwert wiederum ist abhängig von einem angemessenen Vitamin-B-Spiegel. Die Wirkung der 3-FA-Supplementierung auf MMSE und CDR scheint durch den tHcy-Grundwert beeinflusst zu

werden, was darauf hindeutet, dass ein adäquater B-Vitamin-Status erforderlich ist, um positive Auswirkungen von 3-FA auf die Kognition zu erzielen.

Auch Jernerén et al., (2015) untersuchte, ob die Plasmakonzentrationen von Omega-3-Fettsäuren (EPA und DHA) die Wirkung den Behandlungseffekt von Hcy-senkenden B-Vitaminen auf die Hirnatrophierate in einer placebokontrollierten Studie (VITACOG) beeinflusst. In dieser Studie handelte es sich bei den Probanden um ältere Menschen mit MCI die nach dem Zufallsprinzip entweder ein Placebo oder einer täglichen hochdosierten B-Vitamin-Supplementierung (Folsäure, 0,8 mg; Vitamin B-6, 20 mg; Vitamin B-12, 0,5 mg) erhielten. Die positive Wirkung der B-Vitamin-Behandlung auf die Hirnatrophie wurde nur bei Probanden mit einem hohen Anteil an Omega-3-Fettsäuren im Plasma beobachtet. Es wird auch vermutet, dass die positive Wirkung von Omega-3-Fettsäuren auf die Hirnatrophie auf Personen mit gutem B-Vitamin-Status beschränkt sein könnte. Im Gegensatz dazu wurde bei Probanden mit niedrigen Omega-3-Fettsäurenkonzentrationen gab es dagegen keine positive Wirkung der B-Vitamine auf die Hirnatrophie.

Oulhaj et al., (2016) haben Daten aus der VITACOG Studie erhoben, um zu untersuchen, ob der Ausgangszustand des Omega-3-Fettsäurestatus mit den Auswirkungen der B-Vitamin-Behandlung interagiert. Bei niedrigen Omega-3-Fettsäurekonzentrationen hat die Behandlung mit B-Vitaminen keinen Einfluss auf den kognitiven Abbau bei MCI, aber wenn die Omega-3-Konzentrationen im oberen Normalbereich liegen, verlangsamten die B-Vitamine den kognitiven Abbau. Bei allen drei Ergebnisgrößen verbesserten höhere Konzentrationen von DHA allein die kognitiven Wirkungen der B-Vitamine deutlich, während EPA weniger wirksam zu sein schien.

5. Diskussion

Morbus Alzheimer ist eine neurodegenerative Erkrankung, die hauptsächlich bei älteren Menschen auftritt und zu fortschreitendem Gedächtnisverlust und kognitiven Beeinträchtigungen führt. Die Diagnose kann in der Frühphase auch als MCI gestellt werden. Da es für die Krankheit bisher keine Heilung gibt, besteht ein wichtiger Ansatzpunkt in der Prävention oder Verzögerung des Fortschreitens durch geeignete Lebensstilmaßnahmen und Ernährung. Eine Ernährung mit einem hohen Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen könnte potenziell dazu beitragen, das Fortschreiten von MCI oder Alzheimer zu verlangsamen oder sogar zu verhindern.

Die systematische Literaturrecherche ergab eine Vielzahl von Studien, die sich mit dem Einfluss von Omega-3-Fettsäuren und/oder B-Vitaminen auf die Alzheimer-Krankheit oder MCI befassen. Im Folgenden werden einige Diskussionsansätze zu den Fragestellungen dargestellt:

1. Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf Morbus Alzheimer mit MCI

Omega-3-Fettsäuren, insbesondere EPA und DHA, sind wichtige Bestandteile von Zellmembranen im Gehirn und spielen eine Rolle bei der neuronalen Signalübertragung. Eine Vielzahl von Studien hat den Einfluss von Omega-3-Fettsäuren auf das Risiko von MCI und Alzheimer untersucht. Alle in dieser Arbeit untersuchten Studien haben positive Ergebnisse gezeigt, aber nicht immer in Bezug auf alle untersuchten Parameter.

Zusammenfassend gibt es Hinweise darauf, dass Omega-3-Fettsäuren einen positiven Einfluss auf kognitive Leistungen und das Risiko von MCI haben könnten, jedoch sind weitere Studien erforderlich, um die Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren auf die Alzheimer-Krankheit und MCI zu bestätigen.

2. Einfluss von B-Vitaminen auf Morbus Alzheimer mit MCI

B-Vitamine, insbesondere Vitamin B6, B9 (Folsäure) und B12 (Cobalamin), spielen eine wichtige Rolle im Stoffwechsel und bei der Funktion des Nervensystems. Eine höhere Aufnahme von B-Vitaminen kann dazu beitragen, das Fortschreiten von MCI oder der Alzheimer-Krankheit zu verlangsamen oder zu verhindern. Nur die Studie von Kwok et al., (2020), die in dieser Arbeit untersucht wurde, hat keine positive Ergebnisse nach 24 Monaten gezeigt, aber nach 12 Monaten.

Die in dieser Bachelorarbeit untersuchten Studien geben Hinweise darauf, dass eine höhere Aufnahme von B-Vitaminen mit einem geringeren Risiko von MCI oder der Alzheimer-Krankheit und einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sein könnte. Weitere Studien sind jedoch erforderlich, um den genauen Mechanismus und den optimalen Dosierungsbereich von B-Vitaminen zu bestimmen. Auch werden mehr Studien zu den Langzeitauswirkungen benötigt, um zu überprüfen, ob die festgestellten Effekte von Dauer sind. Auch sollten Kontraindikatoren, wie beispielsweise die Einnahme von Aspirin, in der Zukunft näher untersucht werden.

3. Zusammenhang zwischen B-Vitaminen, Omega-3-Fettsäuren und der Alzheimer-Krankheit
Omega-3-Fettsäuren und B-Vitamine im Zusammenspiel scheinen sich gegenseitig zu beeinflussen. Deshalb ist es sinnvoll, auch hier durch weitere Studien die genauen Zusammenhänge, sowie Dosierungsmöglichkeiten zu klären.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass Omega-3-Fettsäuren und B-Vitamine potenziell positive Auswirkungen auf MCI und die Alzheimer-Krankheit haben können. Eine Ernährung mit einem höheren Gehalt an Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen kann dazu beitragen, das Risiko von MCI oder der Alzheimer-Krankheit zu reduzieren oder das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen. Es ist jedoch wichtig, weitere Studien durchzuführen, um die Auswirkungen von Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen auf MCI und MA zu klären und den optimalen Dosierungsbereich zu bestimmen.

Künftig sollte auch das Potenzial einer mediterranen Ernährung eingehend untersucht werden, da diese nicht nur reich an B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren ist, sondern auch andere potenziell interessante Nährstoffe enthält, die bedeutsam für die Prävention und Behandlung der Alzheimer-Krankheit sein können.

Mögliche Einschränkungen und Limitationen der ausgewählten Studien sind zum einen die Teilnehmerzahlen. Diese variieren von 13 Personen (Schwarz et al., 2018) bis zu 266 Teilnehmern (Oulhaj et al., 2016). Durch die teilweise geringen Populationsgröße kann es schwieriger sein, aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen, da die Stichprobe möglicherweise nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist. Darüber hinaus kann es dazu führen, dass statistische Tests weniger aussagekräftig sind und somit das Risiko von Fehlern bei der Interpretation der Ergebnisse erhöht wird und signifikante Unterschiede zwischen Gruppen nicht erkannt werden. Zum anderen habe ich mich dazu entschieden ausschließlich Pubmed als Datenbank zu verwenden. Dadurch kann es sein, dass relevante Studien übersehen wurden, da diese in anderen Datenbanken veröffentlicht wurden.

Die kritische Betrachtung der Forschungsergebnisse zeigt jedoch auch, dass einheitliche Instrumente zur Messung der kognitiven Leistungsfähigkeit notwendig sind, um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen und die Wirksamkeit der Ernährungstherapie bei Morbus Alzheimer besser einschätzen zu können. Zukünftige Forschungen sollten sich daher auf die Standardisierung der Messinstrumente konzentrieren, um die Wirksamkeit der Ernährungstherapie bei Morbus Alzheimer besser beurteilen zu können.

6. Fazit und Empfehlungen

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit mit dem Titel “Ernährungstherapeutische Empfehlungen bei Morbus Alzheimer – eine systematische Literaturrecherche” lässt sich wie folgt beantworten: Gesicherte Ernährungstherapeutische Maßnahmen werden von der S3- Leitlinie „Demenzen“ zur Alzheimer-Krankheit nicht ausgesprochen. Es wird lediglich von Hinweisen gesprochen, dass bestimmte Ernährungsweisen sich positiv auswirken können. Diesem Statement kann ich mich nach der Recherche zu diesem Thema anschließen, da meine Ergebnisse zu bestimmten ausgewählten Nährstoffen, den B-Vitaminen und den Omega-3-Fettsäuren, positiv in den Studien ausfielen. Dennoch gibt es noch immer Lücken in der Forschung, welche durch mehr Studien aufgedeckt werden sollten.

Nach der systematischen Literaturanalyse kann festgehalten werden, dass es mögliche ernährungstherapeutische Empfehlungen gibt, die helfen können, das Fortschreiten von Morbus Alzheimer zu verlangsamen oder zu verhindern. Es wird noch mehr Forschung in dem Bereich benötigt und die untersuchten Forschungsfragen haben nur eine von vier Phasen im Verlauf der Alzheimer-Krankheit untersucht. Dennoch haben die vielen positiven Effekte der beiden untersuchten Nährstoffe auf die Alzheimer-Krankheit ein Potential für die Behandlung der neurodegenerativen Erkrankung aufgezeigt.

Eine gesunde Ernährung, die unter anderem reich an Omega-3-Fettsäuren und B-Vitaminen ist, könnte ein möglicher Ansatz sein, um die Erkrankung zu behandeln oder präventiv einzugreifen, bevor sie entsteht oder sich verschlimmert. Auch wenn bislang noch keine genauen ernährungstherapeutischen Empfehlungen zur Alzheimer-Krankheit von der S3-Leitlinie ausgesprochen werden, ist eine ausgewogene und gesunde Ernährung immer sinnvoll für das allgemeine Wohlbefinden. Eine gesunde Ernährung ist eine wichtige Komponente eines ganzheitlichen Ansatzes zur Behandlung von Morbus Alzheimer und sollte von Patienten und Pflegepersonal gleichermaßen berücksichtigt werden.

Insgesamt könnte eine adäquate Ernährungstherapie dazu beitragen, die Symptome von Morbus Alzheimer zu lindern und die Lebensqualität von Alzheimer-Patienten zu verbessern. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass Ernährungstherapie nur ein Teil der Gesamtbehandlung von Alzheimer-Patienten ist und dass jeder Patient individuell betrachtet werden sollte, um die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten.

Literaturverzeichnis

- Albrecht, M., Randig, J. & Ströhlein, L.-M. (2019). *Alzheimer-Demenz*. Stiftung Gesundheitswissen. Abgerufen von: <https://www.stiftung-gesundheitswissen.de/wissen/alzheimer-demenz/hintergrund#:~:text=Die%20Alzheimer%2DDemenz%20ist%20die,Demenz%2DFormen%20auftreten%2C%20z> [27.03.2023]
- Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2019). *Veränderungen im Gehirn*. Abgerufen von: <https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer/wasistalzheimer/veraenderungen-im-gehirn/> [27.03.2023]
- Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2022a). *Aktuelles: Weltweit 55 Millionen Demenzkranke 2022*. Abgerufen von: <https://www.alzheimer-forschung.de/aktuelles/meldung/demenzkrankeweltweit-2022/> [26.03.2023]
- Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2022b). *Behandlung der Alzheimer-Demenz*. Abgerufen von: <https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer/behandlung/> [26.03.2023]
- Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2023). *Die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzen: Ein Ratgeber der Alzheimer Forschung Initiative e.V.* (6. Auflage).
- Bai, D., Fan, J., Li, M., Dong, C., Gao, Y., Fu, M., Huang, G. & Liu, H. (2021). Effects of Folic Acid Combined with DHA Supplementation on Cognitive Function and Amyloid- β -Related Biomarkers in Older Adults with Mild Cognitive Impairment by a Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 81(1), 155–167. <https://doi.org/10.3233/JAD-200997>
- Beilharz, J. E., Maniam, J. & Morris, M. J. (2015). Diet-Induced Cognitive Deficits: The Role of Fat and Sugar, Potential Mechanisms and Nutritional Interventions. *Nutrients*, 7(8), 6719–6738. <https://doi.org/10.3390/nu7085307>
- Berti, V., Murray, J., Davies, M., Spector, N., Tsui, W. H., Li, Y., Williams, S., Pirraglia, E., Vallabhajosula, S., McHugh, P., Pupi, A., de Leon, M. J. & Mosconi, L. (2015). Nutrient patterns and brain biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal individuals. *The journal of nutrition, health & aging*, 19(4), 413–423. <https://doi.org/10.1007/s12603-014-0534-0>
- BfArM. (2022). *ICD-10-GM Version 2023*. Abgerufen von: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-f00-f09.htm> [01.04.2023]
- Castro-Gomez, S., Binder, J. & Heneka, M. T. (2019). Neuroinflammation als Motor der Alzheimer-Erkrankung [Neuroinflammation as motor of Alzheimer's disease]. *Der Nervenarzt*, 90(9), 898–906. <https://doi.org/10.1007/s00115-019-0778-3>
- Chen, H., Liu, S., Ge, B., Zhou, D., Li, M., Li, W., Ma, F., Liu, Z., Ji, Y. & Huang, G. (2021). Effects of Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Impairment and Inflammation in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized, Single-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8(3), 249–256. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.22>
- Cremonini, A. L., Caffa, I., Cea, M., Nencioni, A., Odetti, P. & Monacelli, F. (2019). Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 9874159. <https://doi.org/10.1155/2019/9874159>

- Dauncey, M. J. (2009). New insights into nutrition and cognitive neuroscience. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 68(4), 408–415. <https://doi.org/10.1017/S0029665109990188>
- Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H. & Munoz, D. G. (2005). Alzheimer's disease with and without cerebral infarcts. *Journal of the neurological sciences*, 231(1-2), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.08.016>
- DeTure, M. A. & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14(32). <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2023). *Die Alzheimer-Krankheit*. Abgerufen von: <https://www.deutsche-alzheimer.de/demenz-wissen/die-alzheimer-krankheit> [27.03.2023]
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik DGPPN. (2016). *S3 Leitlinie „Demenzen“: Langversion – Januar 2016*. Abgerufen von: https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-0131_S3-Demenzen-2016-07.pdf [01.04.2023]
- Douaud, G., Refsum, H., Jager, C. A. de, Jacoby, R., Nichols, T. E., Smith, S. M. & Smith, A. D. (2013). Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(23), 9523–9528. <https://doi.org/10.1073/pnas.1301816110>
- Eriksdotter, M., Vedin, I., Falahati, F., Freund-Levi, Y., Hjorth, E., Faxen-Irving, G., Wahlund, L.-O., Schultzberg, M., Basun, H., Cederholm, T. & Palmblad, J. (2015). Plasma Fatty Acid Profiles in Relation to Cognition and Gender in Alzheimer's Disease Patients During Oral Omega-3 Fatty Acid Supplementation: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 48(3), 805–812. <https://doi.org/10.3233/JAD-150102>
- Gallardo, G. & Holtzman, D. M. (2019). Amyloid- β and Tau at the Crossroads of Alzheimer's Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 1184, 187–203. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9358-8_16
- Gibbons, G. S., Kim, S.-J., Robinson, J. L., Changolkar, L., Irwin, D. J., Shaw, L. M., Lee, V. M.-Y. & Trojanowski, J. Q. (2019). Detection of Alzheimer's disease (AD) specific tau pathology with conformation-selective anti-tau monoclonal antibody in co-morbid frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *Acta neuropathologica communications*, 7(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0687-5>
- Gleichweit, S. & Rossa, M. (2009). *Österreichischer Demenzbericht Teil I: Analyse zur Versorgungssituation durch das CC Integrierte Versorgung der österreichischen Sozialversicherung*. Abgerufen von: <https://www.cciv.at/cdscontent/load?contentid=10008.744802&version=1615535557> [01.03.2023]
- Gómez-Pinilla, F. (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(7), 568–578. <https://doi.org/10.1038/nrn2421>
- Gómez-Pinilla, F. & Tyagi, E. (2013). Diet and cognition: interplay between cell metabolism and neuronal plasticity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 16(6), 726–733. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328365aae3>
- Gong, X., Shi, L., Wu, Y., Luo, Y. & Kwok, T. (2022). B Vitamin Supplementation Slows Cognitive Decline in Mild Cognitive Impairment Patients with Frontal Lobe Atrophy. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 89(4), 1453–1461. <https://doi.org/10.3233/JAD-220685>

- Hardy, J. & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5580), 353–356. <https://doi.org/10.1126/science.1072994>
- Hauptmann, S., Scherping, I., Dröse, S., Brandt, U., Schulz, K. L., Jendrach, M., Leuner, K., Eckert, A. & Müller, W. E. (2009). Mitochondrial dysfunction: an early event in Alzheimer pathology accumulates with age in AD transgenic mice. *Neurobiology of aging*, 30(10), 1574–1586. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.005>
- Jager, C. A. de, Oulhaj, A., Jacoby, R., Refsum, H. & Smith, A. D. (2012). Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry*, 27(6), 592–600. <https://doi.org/10.1002/gps.2758>
- Jernerén, F., Cederholm, T., Refsum, H., Smith, A. D., Turner, C., Palmblad, J., Eriksdotter, M., Hjorth, E., Faxen-Irving, G., Wahlund, L.-O., Schultzberg, M., Basun, H. & Freund-Levi, Y. (2019). Homocysteine Status Modifies the Treatment Effect of Omega-3 Fatty Acids on Cognition in a Randomized Clinical Trial in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: The OmegAD Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 69(1), 189–197. <https://doi.org/10.3233/JAD-181148>
- Jernerén, F., Elshorbagy, A. K., Oulhaj, A., Smith, S. M., Refsum, H. & Smith, A. D. (2015). Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain ω -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 102(1), 215–221. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103283>
- Jessen, F. (2018). *Handbuch Alzheimer-Krankheit: Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Versorgung, Prävention* [1. Auflage]. De Gruyter.
- Karran, E. & Hardy, J. (2014). Antiamyloid therapy for Alzheimer's disease—are we on the right road? *The New England journal of medicine*, 370(4), 377–378. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1313943>
- Kiefer, I. & Zifko, U. (2007). *Brainfood: Fit im Kopf durch richtige Ernährung* (4. Auflage). Kneipp.
- Kwok, T., Wu, Y., Lee, J., Lee, R., Yung, C. Y., Choi, G., Lee, V., Harrison, J., Lam, L. & Mok, V. (2020). A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 39(8), 2399–2405. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.005>
- Lee, L. K., Shahar, S., Chin, A.-V. & Yusoff, N. A. M. (2013). Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 225(3), 605–612. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2848-0>
- Lee, Y.-J., Han, S. B., Nam, S.-Y., Oh, K.-W. & Hong, J. T. (2010). Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacal Research*, 33(10), 1539–1556. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-1006-7>
- Ma, F., Zhou, X., Li, Q., Zhao, J., Song, A., An, P., Du, Y., Xu, W. & Huang, G. (2019). Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design. *Current Alzheimer research*, 16(7), 622–632. <https://doi.org/10.2174/1567205016666190725144629>

- Mattson, M. P. (2004). Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430(7000), 631–639. <https://doi.org/10.1038/nature02621>
- Morris, M. C. & Tangney, C. C. (2014). Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiology of aging*, 35 Suppl 2, S59-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.038>
- Mozaffarian, D., Katan, M. B., Ascherio, A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *The New England journal of medicine*, 354(15), 1601–1613. <https://doi.org/10.1056/NEJMra054035>
- Muñoz Fernández, S. S. & Lima Ribeiro, S. M. (2018). Nutrition and Alzheimer Disease. *Clinics in geriatric medicine*, 34(4), 677–697. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.012>
- Oulhaj, A., Jernerén, F., Refsum, H., Smith, A. D. & Jager, C. A. de (2016). Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 50(2), 547–557. <https://doi.org/10.3233/JAD-150777>
- Parletta, N., Milte, C. M. & Meyer, B. J. (2013). Nutritional modulation of cognitive function and mental health. *The Journal of nutritional biochemistry*, 24(5), 725–743. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.01.002>
- Reitz, C. & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 640–651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Rosendorff, C., Beeri, M. S. & Silverman, J. M. (2007). Cardiovascular risk factors for Alzheimer's disease. *The American journal of geriatric cardiology*, 16(3), 143–149. <https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2007.06696.x>
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M.-X., Mayeux, R. & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 59(6), 912–921. <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
- Schmidt, M. (2022). *Brainfood: Dieses Essen hilft beim Denken*. Abgerufen von: <https://www.barmer.de/firmenkunden/gesund-arbeiten/gesundheitsthemen/brainfood-1056906> [01.03.2023]
- Schwarz, C., Wirth, M., Gerischer, L., Grittner, U., Witte, A. V., Köbe, T. & Flöel, A. (2018). Effects of Omega-3 Fatty Acids on Resting Cerebral Perfusion in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 5(1), 26–30. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.23>
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W. F. & Wolf, P. A. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, 346(7), 476–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>
- Swerdlow, R. H. & Kish, S. J. (2002). Mitochondria in Alzheimer's disease. *International review of neurobiology*, 53, 341–385. [https://doi.org/10.1016/s0074-7742\(02\)53013-0](https://doi.org/10.1016/s0074-7742(02)53013-0)
- Vasefi, M., Hudson, M. & Ghaboolian-Zare, E. (2019). Diet Associated with Inflammation and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 3(1), 299–309. <https://doi.org/10.3233/ADR-190152>
- Wallesch, C.-W. & Förstl, H. (Hrsg.). (2012). *Referenz-Reihe Neurologie: Klinische Neurologie. Demenzen* (2. Aufl.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-21524>

- Williamson, G. & Manach, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *The American journal of clinical nutrition*, 81(1 Suppl), 243 – 255. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.243S>
- Zhang, Y.-P., Lou, Y., Hu, J., Miao, R. & Ma, F. (2018). DHA supplementation improves cognitive function via enhancing A β -mediated autophagy in Chinese elderly with mild cognitive impairment: a randomised placebo-controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(4), 382–388. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316176>
- Zhang, Y.-P., Miao, R., Li, Q., Wu, T. & Ma, F. (2017). Effects of DHA Supplementation on Hippocampal Volume and Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A 12-Month Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 55(2), 497–507. <https://doi.org/10.3233/JAD-160439>

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit eigenständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Ort, Datum



Unterschrift

