

Diplomarbeit

**EINFLUSS VON VITAMIN-B<sub>12</sub>- UND FOLSÄURE-  
MANGEL AUF DEN KOGNITIVEN ABBAU UND DIE  
ZEREBRALE ATROPHIE**

eingereicht von

**Anna Palli**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Klinischen Institut für Medizinische und Chemische**

**Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med.univ. Dr<sup>in</sup>. scient.med. Jasmin Rabensteiner**

**Prof. Dr.med. habil. FRCP Markus Herrmann**

Graz, am 07.04.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 07.04.2023*

*Anna Palli eh.*

## **Danksagungen**

Zu Beginn möchte ich mich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. med.univ. Dr<sup>in</sup>. scient.med. Jasmin Rabensteiner für ihre Geduld und fachkundige Unterstützung bei der Erstellung dieser Diplomarbeit bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer Prof. Dr.med. habil. FRCPA Markus Herrmann bedanken.

Darüber hinaus danke ich den MitarbeiterInnen des Klinischen Instituts für Medizinische und Chemische Labordiagnostik für ihre Hilfestellung bei der Auswertung der Proben.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen StudienkollegInnen, die mir bei allgemeinen Fragen zur Erstellung der Arbeit geholfen haben.

Meiner Familie möchte ich für ihre Unterstützung und Motivation während des gesamten Studiums danken.

# Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung .....	2
Danksagungen .....	3
Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungen und deren Erklärung.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	8
Zusammenfassung.....	9
Abstract .....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Demenz.....	12
1.1.1 Definition.....	12
1.1.2 Epidemiologie .....	13
1.1.3 Symptome und Diagnose.....	14
1.1.4 Therapiemöglichkeiten.....	15
1.2 Vitamin B <sub>12</sub> .....	18
1.2.1 Allgemeines .....	18
1.2.2 Funktion .....	19
1.2.3 Absorption und Stoffwechsel .....	20
1.2.4 Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel.....	21
1.2.4.1 Allgemeines .....	21
1.2.4.2 Diagnose und Therapie .....	22
1.3 Folsäure .....	26
1.3.1 Allgemeines .....	26
1.3.2 Funktion .....	27
1.3.3 Absorption und Stoffwechsel .....	27
1.3.4 Folsäuremangel .....	28
1.3.4.1 Allgemeines .....	28
1.3.4.2 Diagnose und Therapie .....	29
1.4 Einfluss von Vitamin B <sub>12</sub> und Folsäure auf die kognitive Funktion und Gehirnstruktur .....	31
1.5 Aktuelle Studienlage .....	34
1.6 Zielsetzung und Hypothese.....	38
2 Material und Methoden.....	39

2.1 Studiendesign .....	39
2.2 Studienpopulation .....	40
2.2.1 Austrian Stroke Prevention Study (ASPS) .....	40
2.2.2 Austrian Stroke Prevention Family Study (ASPS-Fam) .....	40
2.2.3 Prospective Registry on Dementia in Austria (PRODEM).....	41
2.2.4 Ethikvotum .....	42
2.3 Erhebung der Studienparameter .....	43
2.4 Statistische Auswertung.....	46
3 Ergebnisse .....	47
3.1 Datenvollständigkeit .....	47
3.2 Demografische und klinische Daten der ProbandInnen .....	48
3.3 Labordaten der ProbandInnen .....	50
3.3.1 Labordaten.....	50
3.3.2 Korrelation .....	51
3.3.3 Partielle Korrelation.....	52
3.4 Magnetresonanztomographie-Daten der ProbandInnen .....	53
3.4.1 Vitamin B <sub>12</sub> .....	54
3.4.2 Methylmalonsäure.....	55
3.4.3 Holotranscobalamin .....	56
3.4.4 Homocystein .....	57
3.4.5 Folsäure.....	58
4 Diskussion .....	59
4.1 Interpretation der Ergebnisse.....	59
4.2 Stärken und Limitationen .....	66
4.3 Empfehlungen für die weiterführende Forschung.....	67
5 Abschlussstatement .....	68
Literaturverzeichnis .....	69

## Abkürzungen und deren Erklärung

5-MTHF	5-Methyltetrahydrofolat
ACh	Acetylcholin
ASPS	Austrian Stroke Prevention Study
ASPS-Fam	Austrian Stroke Prevention Family Study
BMI	Body Mass Index
CoA	Coenzym A
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
KIMCL	Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
MMA	Methylmalonsäure
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
p	Signifikanz
PRODEM	Prospective Registry on Dementia in Austria
r	Korrelationskoeffizient nach Spearman
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adosylmethionin
TC	Transcobalamin
THF	Tetrahydrofolat

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel des Cobalamins .....	18
Abbildung 2: Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA .....	19
Abbildung 3: Regeneration von Methionin aus Homocystein .....	20
Abbildung 4: Aufnahme und Funktion von Vitamin B <sub>12</sub> .....	24
Abbildung 5: Strukturformel des THFs .....	26
Abbildung 6: Strukturformel der Folsäure .....	26
Abbildung 7: Aufnahme und Aktivierung von Folsäure.....	30
Abbildung 8: Auswahl der Studienpopulation .....	47

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten .....	49
Tabelle 2: Labordaten .....	50
Tabelle 3: Spearman-Korrelation.....	51
Tabelle 4: Partielle Korrelation .....	52
Tabelle 5: Regression Vitamin B <sub>12</sub> .....	54
Tabelle 6: Regression MMA .....	55
Tabelle 7: Regression Holotranscobalamin .....	56
Tabelle 8: Regression Homocystein.....	57
Tabelle 9: Regression Folsäure.....	58

## Zusammenfassung

Demenzkrankungen stellen eine erhebliche gesellschaftliche und ökonomische Herausforderung dar. Aufgrund der älter werdenden Bevölkerung wird erwartet, dass die Zahl der Demenzkranken zunehmen wird. Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure wurde mit kognitivem Rückgang und Demenz in Verbindung gebracht. Bisherige Studien lieferten widersprüchliche Ergebnisse. Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es, Zusammenhänge zwischen kognitiver Dysfunktion und Gehirnatrophie und einem Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure zu untersuchen.

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie, in der Blutproben von DemenzpatientInnen und kognitiv gesunden Kontrollpersonen vermessen wurden. Die Vitamin-B<sub>12</sub>-, Holotranscobalamin-, Homocystein- und Folsäure-Werte wurden mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay ermittelt. Die Methylmalonsäure-Werte wurden mit einer hauseigenen Hochleistungsflüssigchromatographie-Massenspektrometrie bestimmt. Zur Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten wurde die Mini Mental State Examination verwendet. Bei einem Teil der ProbandInnen wurde die Gehirnatrophie mittels Magnetresonanztomographie beurteilt.

Die durchschnittlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-, Methylmalonsäure-, Holotranscobalamin- und Folsäure-Werte lagen innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche. Bei den Kontrollpersonen zeigte sich eine signifikante, negative Korrelation zwischen den Mini Mental State Examination-Werten und den Methylmalonsäure-, Homocystein- und Folsäure-Spiegeln. Nach Adjustierung für potentielle Einflussfaktoren blieb die Korrelation der Mini Mental State Examination-Werte mit den Folsäure-Spiegeln signifikant. Die globalen und regionalen Gehirnvolumina, die kortikale Dicke und die Oberflächenausdehnung waren nicht mit den untersuchten Laborparametern assoziiert.

In der Kontrollgruppe zeigte sich ein Zusammenhang zwischen den Folsäure-Werten und der kognitiven Funktion. Die übrigen Laborparameter sowie die Folsäure-Spiegel bei den DemenzpatientInnen waren nicht mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Zwischen den untersuchten Laborparametern und der Gehirnatrophie bestand kein Zusammenhang. Die meisten ProbandInnen wiesen einen adäquaten Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäurestatus auf. Weiterführende Studien sollten Zusammenhänge der untersuchten Laborparametern mit der kognitiven Funktion und Gehirnatrophie an Personen mit Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel untersuchen.

## Abstract

Dementia is a significant social and economic challenge. With an aging population, the number of people with dementia is expected to increase. Vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency have been linked to cognitive decline and dementia. Previous studies reported inconsistent results. This diploma thesis aims to investigate associations between cognitive dysfunction as well as brain atrophy with vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency.

This diploma thesis is a retrospective cohort study. Blood samples from dementia patients and cognitively normal controls were analyzed. Levels of vitamin B<sub>12</sub>, holotranscobalamin, homocysteine and folate were determined using electrochemiluminescence immunoassays. Methylmalonic acid concentration was measured by an in-house high performance liquid chromatography-mass spectrometry method. Cognitive function was assessed using the Mini Mental State Examination. In a subset of participants, brain atrophy was assessed by magnetic resonance imaging.

The average vitamin B<sub>12</sub>, methylmalonic acid, holotranscobalamin and folate levels were within the respective reference ranges. There was a significant negative correlation between Mini Mental State Examination scores and methylmalonic acid, homocysteine and folate concentrations in controls. After adjusting for potential confounders, only folate levels remained significantly correlated with Mini Mental State Examination scores. None of the laboratory parameters examined were associated with global or regional brain volumes, cortical thickness, and surface area.

Folate concentration was associated with cognitive performance in controls. No association was found for the other laboratory parameters and for folate levels in dementia patients. None of the laboratory parameters examined were associated with brain atrophy. Most subjects had an adequate vitamin B<sub>12</sub> and folate status. Further studies should examine relationships between the laboratory parameters examined and cognitive function and brain atrophy in people with vitamin B<sub>12</sub> and folate deficiency.

# 1 Einleitung

Durch den demographischen Wandel kommt es zu einer Zunahme der älteren Bevölkerung (1). Da das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, mit zunehmendem Alter steigt (2), wird Demenzerkrankungen in Zukunft eine hohe Bedeutung zukommen. Die Demenz stellt eine erhebliche gesellschaftliche und ökonomische Herausforderung dar (3). Sie ist die siebent häufigste Todesursache und eine der Hauptursachen für Behinderung und Abhängigkeit bei älteren Menschen weltweit (4). Demenzerkrankungen führen zu einer starken Belastung für PatientInnen, ihre Familien (5) und das Gesundheitssystem (3). Die jährlichen Kosten der Demenz liegen weltweit bei über einer Billion US-Dollar (6). In Österreich betragen diese etwa eine Milliarde Euro (7). Da sowohl die Zahl der Menschen mit Demenz als auch die Pflegekosten zunehmen, wird erwartet, dass die Kosten steigen werden. Aufgrund fehlender kurativer Behandlungsmöglichkeiten (4) ist es entscheidend, modifizierbare Risikofaktoren zu identifizieren (8). Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure wurde mit kognitivem Rückgang und Demenz in Verbindung gebracht (9).

Die vorliegende Diplomarbeit ist Teil der Studie „The impact of folate and vitamin B12 status on cognitive function and brain atrophy in healthy elderly and demented Austrians, a retrospective cohort study“ und befasst sich mit der Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion sowie Gehirnatrophie und einem Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure gibt. Im ersten Kapitel wird ein Überblick über die Demenz und die leichte kognitive Störung, die in der Arbeit untersuchten Mikronährstoffe und den aktuellen Forschungsstand gegeben. Anschließend werden die Hypothesen formuliert.

## 1.1 Demenz

### 1.1.1 Definition

Demenz wird nach der ICD-10 Klassifikation folgendermaßen definiert: „Demenz (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 und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen“ (10).

Unter einer leichten kognitiven Störung (Mild Cognitive Impairment) wird eine kognitive Beeinträchtigung verstanden, die nicht altersentsprechend ist und die Kriterien einer Demenz nicht erfüllt. Von der betroffenen Person und/oder Angehörigen wird eine Verschlechterung der Kognition wahrgenommen, die mithilfe einer neuropsychologischen Testung objektivierbar ist und/oder in neuropsychologischen Testverfahren zeigt sich eine Verschlechterung der Kognition im Laufe der Zeit. Die kognitiven Einschränkungen dürfen keine Beeinträchtigung der grundlegenden Alltagsaktivitäten darstellen. Eine leichte Beeinträchtigung der komplexen instrumentellen Alltagsaktivitäten kann vorliegen (11).

Das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) unterscheidet eine schwere und eine leichte neurokognitive Störung. Für die Diagnosestellung einer schweren neurokognitiven Störung muss eine erhebliche Beeinträchtigung der kognitiven Leistung in einer oder mehreren der sechs kognitiven Domänen (komplexe Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprache, perzeptuell-motorische Fähigkeiten und soziale Kognition) vorliegen. Die Beeinträchtigung muss eine Verschlechterung gegenüber einem vorherigen Leistungsniveau darstellen und schwerwiegend genug sein, um die Fähigkeit zur selbstständigen Verrichtung alltäglicher Aktivitäten zu beeinträchtigen. Die kognitiven Einschränkungen dürfen nicht ausschließlich im Rahmen eines Delirs auftreten und nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (12).

Bei einer leichten neurokognitiven Störung liegt eine mäßige Abnahme der kognitiven Leistung in einer oder mehreren kognitiven Domänen vor. Die Beeinträchtigung muss eine Verschlechterung gegenüber einem vorherigen Leistungsniveau darstellen. Die Fähigkeit zur selbstständigen Verrichtung alltäglicher Aktivitäten ist erhalten. Die kognitiven Einschränkungen dürfen nicht ausschließlich im Rahmen eines Delirs auftreten und nicht besser durch eine andere psychische Störung erklärt werden (12).

### **1.1.2 Epidemiologie**

Weltweit sind mehr als 50 Millionen Menschen von Demenzerkrankungen betroffen. Bis 2050 wird diese Zahl voraussichtlich auf 152 Millionen steigen (6). In Österreich leben 115.000 bis 130.000 Menschen mit Demenz (13). Das mittlere Diagnosealter liegt bei etwa 80 Jahren (14). Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die häufigste Demenzform ist die Alzheimer-Demenz mit 60 bis 80 % (2), gefolgt von der vaskulären Demenz, der Lewy-Body-Demenz und der frontotemporalen Demenz (15).

Schätzungen zur Prävalenz der leichten kognitiven Störung schwanken zwischen 6,7 und 38,6 % (16–21). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter (16,18,22) und geringerem Bildungsgrad (16). Personen mit einer leichten kognitiven Störung können zu normaler Kognition zurückkehren, in diesem Stadium bleiben oder zu einer Demenz konvertieren (23). Die Konversionsrate zu einer Demenz ist mit 3 bis 20 % pro Jahr (19,21,24–26) höher als bei kognitiv unbeeinträchtigten älteren Erwachsenen (1 bis 2 % pro Jahr) (25,27). Prävalenz- und Konversionsraten variieren aufgrund uneinheitlicher Diagnosekriterien und je nach untersuchter Population (24,28–30).

Einige Studien deuten auf einen Rückgang der Demenzprävalenz und -inzidenz in Ländern mit hohem Einkommen hin (31–38), was möglicherweise auf einen Anstieg des Bildungsniveaus und eine intensivere Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen zurückzuführen ist (34,38–40). Es wird allerdings erwartet, dass die Gesamtzahl der Menschen mit Demenz aufgrund der Alterung der Bevölkerung und möglicherweise aufgrund der Zunahme der Adipositas- und Diabetesprävalenz zunehmen wird (2,39,40). In anderen Studien wurde kein Rückgang der Demenzprävalenz und -inzidenz gefunden (41–44).

### 1.1.3 Symptome und Diagnose

Je nach Demenztyp können unterschiedliche Symptome auftreten (45). Zu den allgemeinen Symptomen einer Demenz gehören unter anderem Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, eine Beeinträchtigung der Urteilsfähigkeit, des Problemlösungsvermögens und des Symbolverständnisses, Störungen der visuell-räumlichen und räumlich-konstruktiven Funktionen, Aphasie, Apraxie, verminderte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, reduzierter Antrieb, Affektlabilität sowie Beeinträchtigungen der Emotionalität und des Sozialverhaltens. Weiters können Delirien auftreten (46).

Die leichte kognitive Störung wird in eine amnestische und eine nicht-amnestische Form unterteilt. Bei der amnestischen Form liegt eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung vor. Bei der nicht-amnestischen Form sind andere Bereiche wie zum Beispiel die Sprache, die Exekutivfunktionen oder die visuell-räumlichen Funktionen betroffen. Je nachdem, ob Beeinträchtigungen in einer oder mehreren kognitiven Domänen vorliegen, werden die beiden Formen weiter in einen single-domain Subtyp und einen multiple-domain Subtyp unterteilt (28).

Im Rahmen der diagnostischen Abklärung einer Demenz werden eine Eigen-, Außen-, Familien- und Sozialanamnese sowie ein somatischer, neurologischer und psychischer Status erhoben (47). Zur Beurteilung der kognitiven Defizite werden neuropsychologische Testungen durchgeführt (48). Als Screeningverfahren können unter anderem die Mini Mental State Examination (MMSE), der Montreal Cognitive Assessment-Test, der Uhrentest und der Demenz-Detektions-Test verwendet werden. Diese Verfahren sind allerdings wenig spezifisch und weisen eine beschränkte Aussagekraft auf (46). Zusätzlich können weitere neuropsychologische Verfahren wie zum Beispiel die Testbatterie „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease“ CERAD eingesetzt werden. Eine Demenzerkrankung muss von einem Delir, einer Depression und chronischen organischen psychischen Störungen mit geringerer Ausprägung als bei einer Demenz unterschieden werden. Um entzündliche und internistische Erkrankungen auszuschließen, werden laborchemische Untersuchungen durchgeführt (49). Dazu sollten ein Blutbild, der Blutzucker, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenfunktionsparameter, Elektrolyte (Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium und Phosphat), Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure bestimmt werden. Zusätzlich können weitere Untersuchungen wie die Bestimmung von Parathor-

mon, antineuronalen Antikörpern und Schilddrüsenantikörpern, genetische Analysen und HIV- sowie Lues-Serologie durchgeführt werden (50). Zur Abgrenzung einer Demenz von anderen neurologischen Erkrankungen kann eine Liquordiagnostik erfolgen. Bei der Alzheimer-Demenz zeigen sich charakteristischerweise erhöhte Gesamt-Tau-Protein- und Phospho-Tau-Protein-Konzentrationen und verminderte Beta-Amyloid 1-42-Werte (48). Weiters sollte eine kraniale Magnetresonanztomographie (MRT) oder bei Kontraindikationen eine Computertomographie erfolgen. Zur gezielten weiteren Abklärung können Positronenemissionstomographie, Single-Photon-Emissionscomputertomographie und Elektroenzephalographie-Untersuchungen eingesetzt werden (46). Die Amyloid-Positronenemissionstomographie ermöglicht den in-vivo Nachweis oder Ausschluss von Amyloid-Ablagerungen im Gehirn. Sie kann in unklaren Fällen zur Sicherung der Diagnose beitragen (48).

Die Diagnose einer leichten kognitiven Störung erfolgt anhand des klinischen Bildes und unter Einbezug neuropsychologischer Testungen. Screeningverfahren wie die MMSE und der Demenz-Detektions-Test weisen eine unzureichende Sensitivität auf, besser sind Verfahren, die den verzögerten Abruf, die Aufmerksamkeit und die Exekutivfunktionen beurteilen (48). Eine leichte kognitive Störung kann die Vorstufe einer Demenzerkrankung darstellen (51). Um die Risikoabschätzung für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz zu verbessern, können Liquormarker, Amyloid- und Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie eingesetzt werden (48). Weitere Ursachen wie metabolische Störungen, andere degenerative Erkrankungen, Traumata, psychiatrische Erkrankungen wie eine Depression (11), vaskuläre Läsionen, Medikamentennebenwirkungen und Alkoholabusus sollten abgeklärt werden (48).

#### **1.1.4 Therapiemöglichkeiten**

Die meisten Demenzformen sind derzeit nicht heilbar. Medikamente können die Symptome vorübergehend verbessern, das Fortschreiten der Erkrankung kann jedoch nicht aufgehalten werden (52). Zur medikamentösen Behandlung der Demenz stehen zwei Substanzgruppen zur Verfügung (53). Es gibt keine empfohlenen Medikamente zur Behandlung der leichten kognitiven Störung. Da das Risiko einer Demenzerkrankung erhöht ist, sollten Maßnahmen zur Prävention erfolgen. Dazu ge-

hören ein aktives geistiges und soziales Leben, regelmäßige körperliche Aktivität und die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen (48).

Bei der Alzheimer-Demenz kommt es zu einem Verlust cholinergener Neurone im basalen Vorderhirn und zu einer verminderten kortikalen Aktivität der Cholinacetyltransferase (54), die die Bildung von Acetylcholin (ACh) katalysiert (55). Es entsteht ein Mangel an ACh (56). ACh-Esterase-Inhibitoren vermindern den Abbau von ACh (57) und erhöhen dessen Konzentration im synaptischen Spalt (58). Die cholinerge Transmission wird dadurch verstärkt (59). ACh-Esterase-Inhibitoren werden zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz empfohlen. Sie wirken positiv auf die Kognition, die Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck (48) und können die Symptome bis zu einem Jahr stabilisieren (11). Bei der Parkinson-Demenz liegt ebenfalls ein Mangel an ACh vor (60). Ein ACh-Esterase-Inhibitor, Rivastigmin, kann in Form von Kapseln zur Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz bei Morbus Parkinson eingesetzt werden und wirkt positiv auf die Kognition und die Alltagsfunktion (48).

Es wird angenommen, dass es bei der Alzheimer-Demenz durch eine erhöhte Menge an Glutamat (61) zu einer chronischen Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren kommt. Dies führt zu neuronalen Schäden (62). Memantin, ein NMDA-Rezeptor-Antagonist, verhindert eine übermäßige Aktivierung dieser Rezeptoren (63). Die physiologische Aktivierung der NMDA-Rezeptoren bleibt erhalten (62). Memantin wird bei mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz empfohlen und wirkt positiv auf die Kognition, die Alltagsfunktion und den klinischen Gesamteindruck (48).

Nicht medikamentöse Therapien können die kognitive Funktion, die Lebensqualität und die Selbstständigkeit bei der Verrichtung alltäglicher Aktivitäten verbessern oder aufrechterhalten und Verhaltenssymptome reduzieren (2). Beispiele für nicht medikamentöse Therapien sind Musik-, Kunst-, Licht- und Aromatherapie, körperliche Aktivität, Realitätsorientierungstraining, Verhaltens-, Validations- und Reminiszenztherapie (64), Ergotherapie und kognitive Stimulation (48).

Neben nicht modifizierbaren Risikofaktoren wie Alter, genetische Prädisposition und positive Familienanamnese sind einige modifizierbare Risikofaktoren bekannt (2). Dazu zählen Hypertonie, Adipositas, Diabetes, körperliche Inaktivität, Rauchen, ge-

ringe Bildung, Hörverlust, Depression und soziale Isolation. Es wird geschätzt, dass 35 % der Demenzfälle durch Veränderung dieser Risikofaktoren verhindert werden könnten (65). Weitere Risikofaktoren sind Hyperlipidämie (48), Vorhofflimmern (66), Herzinsuffizienz (67), kognitive Inaktivität (68) und die Ernährung (2). Es gibt Hinweise darauf, dass ein Mangel an bestimmten Mikronährstoffen, unter anderem an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure, mit kognitivem Rückgang und Demenz assoziiert ist (9).

## 1.2 Vitamin B<sub>12</sub>

### 1.2.1 Allgemeines

Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin) ist ein wasserlösliches (69) und essentielles Vitamin (70). Es besteht aus einem zentralen Kobaltatom, das von einem Tetrapyrrol-Corrin-Ringsystem umgeben ist (71). Das Kobaltatom besitzt sechs Koordinationsstellen (72), von denen vier von den Stickstoffatomen des Corrin-Rings besetzt werden (73). An der fünften Koordinationsstelle befindet sich eine Dimethylbenzimidazol-Gruppe, die an den Corrin-Ring gebunden ist (72). Die sechste Koordinationsstelle kann durch verschiedene Liganden besetzt sein (74). Je nach Art des sechsten Liganden wird zwischen Aquo- (H<sub>2</sub>O), Cyano- (CN), 5-Desoxyadenosyl- (5-Desoxyadenosyl), Hydroxo- (OH) und Methylcobalamin (CH<sub>3</sub>) unterschieden. 5-Desoxyadenosyl- und Methylcobalamin sind Coenzyme im menschlichen Stoffwechsel. Aquo- und Hydroxocobalamin sind Depotformen (75). Cyanocobalamin ist eine synthetische Form, die in angereicherten Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln verwendet wird (76). Sie wird im Körper in 5-Desoxyadenosyl- und Methylcobalamin umgewandelt (77).

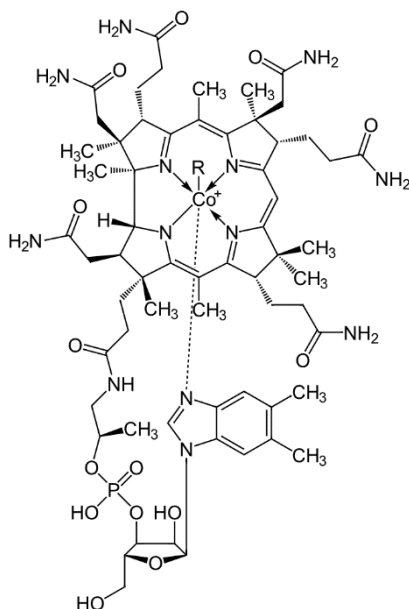


Abbildung 1: Strukturformel des Cobalamins (78)

Vitamin B<sub>12</sub> kann ausschließlich von Mikroorganismen hergestellt werden (79). Es kommt in nennenswerten Mengen nur in Lebensmitteln tierischen Ursprungs (80) wie Fisch, Fleisch, Eiern, Schalentieren (81), Milch und Milchprodukten (82) vor.

Fermentierte Lebensmittel (83), pflanzliche Lebensmittel, die mit Vitamin-B<sub>12</sub>-synthetisierenden Bakterien kontaminiert sind (84), getrocknete Grünalgen und Purpurtangen (85) können ebenfalls Vitamin B<sub>12</sub> enthalten. Weiters können Shiitake-Pilze Cobalamin liefern, die enthaltene Menge kann jedoch stark schwanken (86).

### 1.2.2 Funktion

5-Desoxyadenosylcobalamin dient als Kofaktor der Methylmalonyl-Coenzym A (CoA)-Mutase bei der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA. Beim Abbau ungeradzahligter Fettsäuren und einiger Aminosäuren entsteht Propionyl-CoA, das über Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA abgebaut wird (87). Succinyl-CoA ist ein Schlüsselmolekül im Citratzyklus und ist essentiell für die Adenosintriphosphat-Gewinnung, den Ketonkörperstoffwechsel, die Myelinisierung und die Hämbiosynthese (88). Die Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA ist außerdem für die Lipidsynthese von Bedeutung (89).

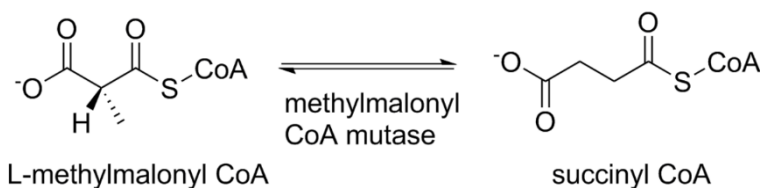


Abbildung 2: Isomerisierung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA (90)

Methylcobalamin ist ein Kofaktor der Methionin-Synthase bei der Umwandlung von Homocystein zu Methionin (91). 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) wird bei dieser Reaktion ebenfalls als Kofaktor benötigt (92). Eine Methylgruppe wird von 5-MTHF auf Cobalamin übertragen, das zu Methylcobalamin wird. 5-MTHF wird zu Tetrahydrofolat (THF) (93), der aktiven Form (94), umgewandelt. Methylcobalamin gibt die Methylgruppe an Homocystein weiter. Homocystein wird zu Methionin umgewandelt und Methylcobalamin wird wieder zu Cobalamin (93). Diese Reaktion führt zur Produktion von Methionin, einer essentiellen Aminosäure. Methionin wird weiter zu S-Adosylmethionin (SAM) umgewandelt. SAM dient als Methylgruppendonator zur Synthese von methylierter Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure, Proteinen (91), unter anderem des Myelin basischen Proteins (95), Kreatin, Sarkosin, Neurotransmittern und Phosphatidylcholin (96). Das Myelin basische Protein ist zur Bildung von Myelin erforderlich (97). Phosphatidylcholin ist ein Bestandteil der Myelinscheiden (98). SAM ist außerdem ein Vorläufer von Spermidin und

Spermin (99). Aus SAM entsteht S-Adenosylhomocystein (SAH) (100), das zu Homocystein und Adenosin hydrolysiert wird. Homocystein kann zu Methionin remethyliert oder zu Cystein, einem Vorläufer von Glutathion, umgewandelt werden (101).

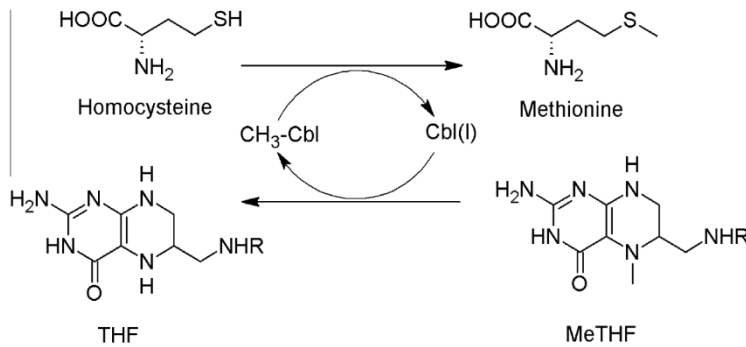


Abbildung 3: Regeneration von Methionin aus Homocystein (102)

### 1.2.3 Absorption und Stoffwechsel

Vitamin B<sub>12</sub> kommt in der Nahrung sowohl an Proteine gebunden als auch in freier Form vor. Proteingebundene Cobalamine werden im Magen durch Pepsin und Salzsäure freigesetzt und an Transcobalamin (TC) I gebunden. Frei vorliegendes Cobalamin bindet bereits im Speichel an TC I (103). Im Dünndarm wird Vitamin B<sub>12</sub> durch Pankreasenzyme von TC I abgespalten und an den Intrinsic Factor gebunden (104). Der Vitamin B<sub>12</sub>-Intrinsic Factor-Komplex wird im terminalen Ileum in die Enterozyten aufgenommen. Cobalamin wird freigesetzt und gelangt an TC II gebunden in das Blut (105). Vitamin B<sub>12</sub> kann auch durch passive Diffusion aufgenommen werden. Dies ist allerdings erst bei hohen Dosen relevant, da nur 1 % einer eingenommenen Dosis passiv resorbiert wird (106).

Vitamin B<sub>12</sub> ist im Blut zunächst an TC II gebunden und wird dann größtenteils an TC I weitergegeben (107). Das an TC I gebundene Cobalamin dient dem Rücktransport von überschüssigem Vitamin B<sub>12</sub> zur Leber (105). Etwa 70-80 % des Cobalamins sind an TC I gebunden (108) und können nicht in die Zellen aufgenommen werden (109), 20-30 % sind an TC II gebunden (108) und bilden Holotranscobalamin (105), die biologisch aktive Fraktion (110). Holotranscobalamin wird in die Zellen aufgenommen und zu 5-Desoxyadenosyl- und Methylcobalamin metabolisiert (111).

Der Gesamtkörperbestand an Vitamin B<sub>12</sub> beträgt 2 bis 5 mg (112). 60 % werden in der Leber gespeichert und 30 % in der Muskulatur (113). Der Tagesbedarf beträgt 2 bis 3 µg (107), weshalb sich ein Cobalaminmangel bei Erwachsenen typischerweise über Jahre entwickelt (114). Vitamin B<sub>12</sub> wird überwiegend über die Galle, zum Teil auch über den Harn ausgeschieden (107). Der Großteil des über die Galle abgegebenen Cobalamins wird über den enterohepatischen Kreislauf reabsorbiert (95).

## **1.2.4 Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel**

### **1.2.4.1 Allgemeines**

Bei einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel wird die Methylmalonyl-CoA-Mutase inhibiert. Es kommt zu einer Akkumulation von Methylmalonyl-CoA und Propionyl-CoA. Methylmalonyl-CoA wird zu Methylmalonsäure (MMA) hydrolysiert (115). Dadurch steigt die MMA-Konzentration an (94). Die erhöhten Propionyl-CoA-Spiegel führen zu einer vermehrten Synthese von 2-Methylzitronensäure (115). Ein Mangel an 5-Desoxyadenosylcobalamin führt durch den Einbau abnormer Fettsäuren in neuronale Lipide (89) zu einer fehlerhaften Bildung der Myelinscheiden (116). Weiters kann es zu einer Verringerung der ATP-Spiegel kommen (117).

Die Methionin-Synthase wird bei einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel ebenfalls beeinträchtigt. Es kommt zu einer Abnahme der Methioninsynthese und der SAM-Konzentration, was zu einer Hypomethylierung (105) und einer Schädigung der Myelinscheiden führt (118). 5-MTHF wird nicht in ausreichendem Maße in THF umgewandelt (119). Es kommt zu einer Akkumulation von 5-MTHF (120) und zu einem funktionellen Folsäuremangel (111). Die DNA-Biosynthese und damit die Zellteilung werden verringert (92). Eine Beeinträchtigung der Methionin-Synthase führt weiters zu einem Anstieg der Homocystein-Konzentration (105), was einen Risikofaktor für Atherosklerose darstellt (121).

Bei einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel können hämatologische und neurologische Symptome auftreten (104). Ein Folsäuremangel führt zu denselben hämatologischen Auswirkungen (122), da es bei beiden Mängeln zu einer fehlerhaften DNA-Synthese kommen kann. Dies kann zu einer megaloblastären Anämie führen. Die Störung der DNA-Synthese führt zu einer Hemmung der Kernteilung. Da die Entwicklung des

Zytoplasmas weniger beeinträchtigt wird, kann es zu einer asynchronen Reifung von Kern und Zytoplasma der Erythroblasten kommen. Die Kernreifungsstörung wirkt sich auf die Hämatopoese und andere Gewebe mit hoher Zellteilungsrate wie die Magen-Darm-Zellen aus (123). Ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann zu rascher Ermüdbarkeit bei Belastung, Dyspnoe, Palpitationen, Blässe (124), Leukopenie und Thrombozytopenie führen (125). Weiters kann es zu Hyperpigmentierung der Haut, Ikterus, Vitiligo, Glossitis (126) und Diarrhoe (127) kommen.

Die neurologischen Symptome werden durch eine fortschreitende Demyelinisierung verursacht. Mögliche Symptome sind Areflexie, periphere Neuropathie, Verlust der Propriozeption und des Vibrationssinns, Ganganomalien, Beeinträchtigung des Geruchssinns, Reizbarkeit und kognitive Beeinträchtigung (126). Darüber hinaus kann ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel zu Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Depression und Demenz führen (128).

Laut dem Österreichischen Ernährungsbericht 2012 weisen 13,5 % der Senioren und 25,9 % der Seniorinnen eine erniedrigte Vitamin-B<sub>12</sub>-Plasmakonzentration auf (129). In den USA und im Vereinigten Königreich wird die Prävalenz des Cobalaminmangels bei unter 60-Jährigen auf etwa 6 % und bei über 60-Jährigen auf bis zu 20 % geschätzt. In Lateinamerika weisen etwa 40 % der Bevölkerung einen klinischen oder subklinischen Mangel auf, in Teilen Afrikas und Asiens 70 bis 80 % (124).

Zu den Ursachen eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels zählen geringe Zufuhr (Veganismus, Lacto-Ovo Vegetarismus, geringe Zufuhr tierischer Lebensmittel, gestillte Säuglinge), Malabsorption („Food bound Cobalamin Malabsorption“, perniziöse Anämie, Erkrankungen des Ileums (130), Zustand nach Magen- oder Darmresektion, Pankreasinsuffizienz), Alkoholabusus (95), parasitäre Infektionen, Medikamente und Polymorphismen (130). Risikogruppen für einen Cobalaminmangel sind Veganer (131), Vegetarier, ältere Personen, Schwangere und Patienten mit Nieren- oder Darmerkrankungen (105).

#### **1.2.4.2 Diagnose und Therapie**

Es gibt keinen Goldstandard zur Diagnose eines Cobalaminmangels (132). Die Bestimmung der Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration ist kostengünstig, weist aber eine

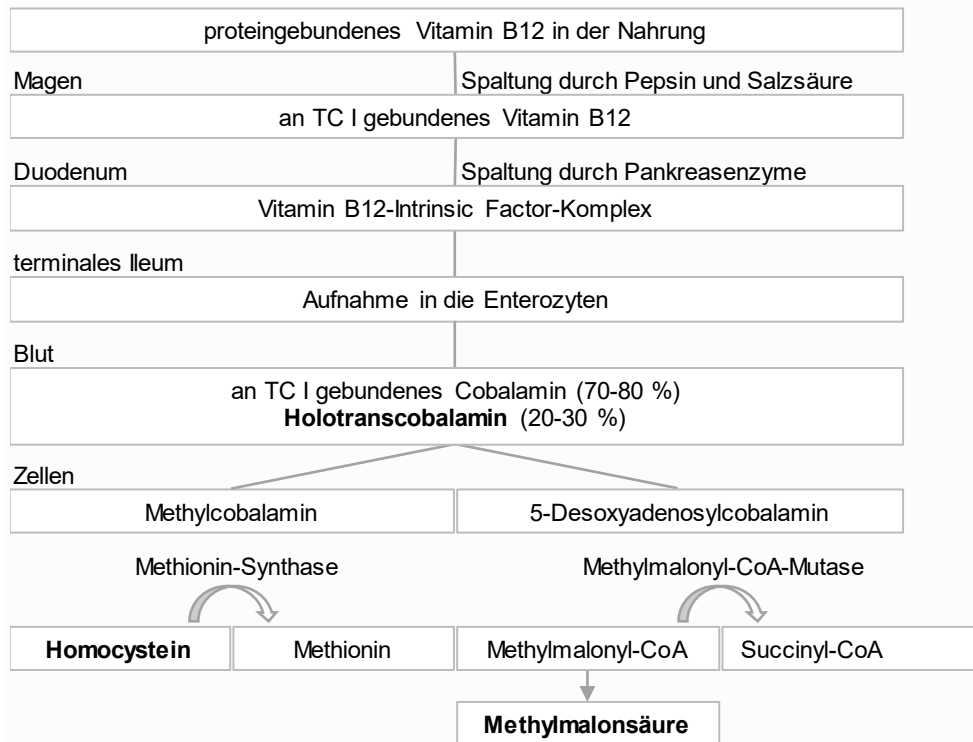
geringe Sensitivität und Spezifität auf (133), da das gesamte zirkulierende Vitamin B<sub>12</sub> gemessen wird. Der überwiegende Anteil davon ist an TC I gebunden (109). Daher kann der Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel bei erhaltener TC I-gebundener Fraktion trotz verringerter TC II-gebundener Fraktion im Referenzbereich liegen (111). Bei hämatologischen Erkrankungen (134), Lebererkrankungen, TC-II-Mangel, bakterieller Überwucherung des Dünndarms, Hämolyse (135), Niereninsuffizienz (136), Neoplasien (137) und kürzlicher Vitamin-B<sub>12</sub>-Supplementation (138) kann es zu erhöhten Werten kommen. Bei niedrigen Cobalamin-Spiegeln muss nicht immer ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel vorliegen (109). In der Schwangerschaft (129), bei Einnahme oraler Kontrazeptiva, schwerem Eisen- oder Folsäuremangel, multiplem Myelom und TC-I-Mangel (135) können ebenfalls niedrige Werte auftreten.

Der Holotranscobalamin-Spiegel ist ein genauere Marker zur Beurteilung des biologisch aktiven Cobalaminanteils als die Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration (109). Er ist der erste Laborparameter, der bei einer negativen Vitamin-B<sub>12</sub>-Bilanz abnimmt (135). Die Holotranscobalamin-Konzentration ist bei Niereninsuffizienz (136) erhöht und wird durch Alter, Geschlecht (137), Leberfunktion (138) und genetische Polymorphismen (139) beeinflusst.

MMA und Homocystein sind metabolische Marker eines intrazellulären Cobalaminmangels (145). Sie sind bei der Erkennung eines subklinischen Mangels sensitiver als die Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration (146). Der MMA-Spiegel ist ein spezifischerer Marker als der Homocystein-Spiegel (128), da dieser auch durch einen Mangel an Folsäure oder Vitamin B<sub>6</sub> erhöht wird (147). Die MMA-Konzentration steigt an, wenn die Vitamin-B<sub>12</sub>-Speicher aufgebraucht sind (101). Erhöhte Werte können auch bei Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Hypovolämie (148), bakterieller Überwucherung des Dünndarms (107) und einigen angeborenen Stoffwechselstörungen (149) auftreten. Die MMA-Spiegel steigen mit zunehmendem Alter an (128). Normale Werte schließen einen Cobalaminmangel nicht aus (150).

Der Homocystein-Spiegel ist ein sensitiver (151) aber unspezifischer Marker eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels, da er auch bei Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Folsäure- und Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel (152) erhöht wird. Die Höhe der Homocystein-Spiegel wird außerdem von Alter, Geschlecht, Einnahme bestimmter Medikamente (153), gene-

tischen Polymorphismen (154) und Lifestylefaktoren wie Rauchen, Ernährung, Kaffee- und Alkoholkonsum (155) beeinflusst.



Laborchemisch bestimmbare Werte sind fettgedruckt dargestellt.

Abbildung 4: Aufnahme und Funktion von Vitamin B<sub>12</sub>

Ein Cobalaminmangel verläuft in vier Stadien. Im ersten Stadium sinkt der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel im Serum (84), was durch eine Verringerung der Holotranscobalamin-Konzentration erkennbar ist. Das zweite Stadium ist durch eine Abnahme des zellulären Vitamin B<sub>12</sub> und einen weiteren Holotranscobalamin-Abfall gekennzeichnet (95). Im dritten Stadium liegt ein biochemischer Mangel mit Verlangsamung der DNA-Synthese vor (84). Es kommt zu erhöhten MMA- und Homocystein-Konzentrationen, niedrigen Holotranscobalamin-Spiegeln und normalen oder reduzierten Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln. Das vierte Stadium stellt einen klinischen Mangel mit niedrigen Holotranscobalamin- und Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen, erhöhten metabolischen Markern und klinischen Symptomen dar (95). Es wird empfohlen, mehr als einen Biomarker zu messen. Die beste Kombination scheint der Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel mit der MMA-Konzentration zu sein (132).

Vitamin B<sub>12</sub> kann oral oder parenteral verabreicht werden (124). Bei blockierter oder reduzierter oraler Bioverfügbarkeit (105), schwerer symptomatischer Anämie oder neurologischen Befunden wird eine parenterale Gabe empfohlen. Die parenterale

Therapie kann mit Cyano- oder Hydroxocobalamin erfolgen (156). Für die orale Substitutionstherapie stehen Cyano-, Hydroxo-, 5-Desoxyadenosyl- und Methylcobalamin zur Verfügung (77). Eine frühzeitige Behandlung ist wichtig, um dauerhafte neurologische Symptome zu verhindern (157). Die hämatologischen Komplikationen können durch Vitamin-B<sub>12</sub>-Gabe vollständig rückgängig gemacht werden. Ob neurologische Komplikationen reversibel sind, hängt von ihrer Dauer ab (122). Ist eine kausale Therapie nicht möglich, muss Vitamin B<sub>12</sub> lebenslanglich substituiert werden (124).

## 1.3 Folsäure

### 1.3.1 Allgemeines

Folsäure (Vitamin B<sub>9</sub>) (158) ist ein wasserlösliches, essentielles Vitamin (159). Der Name des Vitamins stammt vom lateinischen Wort „folium“, was „Blatt“ bedeutet (160). Folat ist die natürliche Form des Vitamins, die in Lebensmitteln vorkommt. Folsäure, die synthetische Form, ist in Nahrungsergänzungsmitteln, angereicherten Lebensmitteln (159) und Medikamenten enthalten. Folate bestehen aus einem Pteridinring, einem para-Aminobenzooesäurering und einem bis acht Glutaminsäureresten (Pteroylmono- und -polyglutamate). An den Stickstoffatomen in Position 5 und 10 können verschiedene 1-Kohlenstoffeinheiten gebunden sein. Folate unterscheiden sich weiters im Hydrierungsgrad des Pteridinrings. Folsäure enthält nur einen Glutaminsäurerest (160).

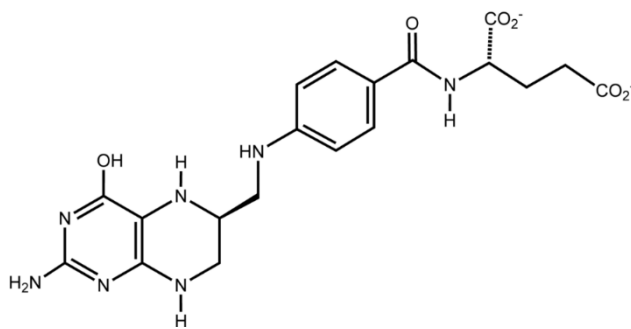


Abbildung 5: Strukturformel des THFs (161)

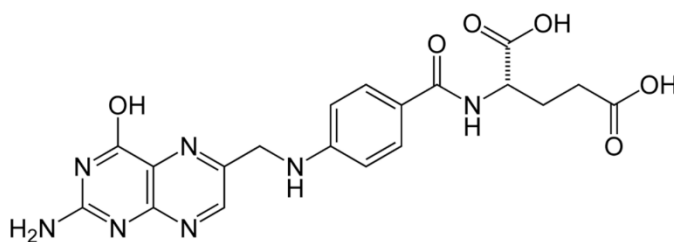


Abbildung 6: Strukturformel der Folsäure (162)

Dihydrofolat und THF, die natürlich vorkommenden Formen, unterscheiden sich in der Oxidationsstufe des Pteridinrings (158). Dihydrofolat wird durch die Dihydrofolatreduktase zu THF reduziert (163). THF und seine Derivate sind biologisch aktiv (164). Folsäure ist eine stabile, inaktive Form des Vitamins (165). Sie weist die höchste Oxidationsstufe auf (160). Folsäure wird im Körper durch die Dihydrofolatreduktase zu Dihydrofolat und anschließend zu Tetrahydrofolat umgewandelt (165).

Vitamin B<sub>9</sub> ist in pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln enthalten (160). Es kommt in hohen Konzentrationen in Weizenkeimen, Hefen, Innereien (vor allem Leber), Hülsenfrüchten und Blattgemüse vor (166). Folsäure kann von Pflanzen, Bakterien und Pilzen synthetisiert werden (158). Der menschliche Körper ist nicht in der Lage, Folsäure zu synthetisieren und ist daher auf die Aufnahme über die Nahrung angewiesen (167).

Folsäure weist mit 85 bis 100 % eine höhere Bioverfügbarkeit auf als Folat (circa 50 %). Dosisempfehlungen werden daher als Folat-Äquivalente angegeben. 1 µg Folat-Äquivalent entspricht 1 µg Nahrungsfolat und 0,5 - 0,6 µg synthetischer Folsäure. Die empfohlene Tagesdosis beträgt bei Erwachsenen 300 µg, bei Schwangeren 550 µg und bei Stillenden 450 µg (168).

### **1.3.2 Funktion**

Folsäure wirkt als Donator und Akzeptor in 1-Kohlenstoff-Transferreaktionen (158). Sie ist an der Synthese von Methionin, Serin, Cholin, Purinbasen und Thymidylat (169) sowie am Histidin- und Tryptophanstoffwechsel beteiligt (160). Sie ist daher für die DNA- und Ribonukleinsäure-Synthese, die Zellentwicklung und -teilung, den Aminosäurestoffwechsel und die Regulation des Homocystein-Spiegels von Bedeutung (170).

### **1.3.3 Absorption und Stoffwechsel**

Folsäure kommt in der Nahrung hauptsächlich als Polyglutamat vor. Die Resorption findet vorwiegend im Duodenum und Jejunum statt. Polyglutamate werden durch die in der Bürstensaummembran enthaltene Glutamat-Carboxypeptidase II zu Monoglutamaten hydrolysiert. Diese werden in die Enterozyten aufgenommen (171) und zu THF reduziert (172). Die Resorption erfolgt überwiegend aktiv (160). Bei hohen Dosen findet zusätzlich eine passive Diffusion statt (173). Folsäure gelangt vorwiegend in nichtmethylierter Form zur Leber, wo sie methyliert wird (160). 10 bis 20 % der absorbierten Folsäure werden von der Leber zurückgehalten (173).

Vitamin B<sub>9</sub> liegt im Blut überwiegend als 5-MTHF, zum Teil auch als THF und 10-Formyl-THF vor. Es wird an Albumin, alpha-2-Makroglobulin und Transferrin gebunden transportiert (174). Folatmonoglutamate werden intrazellulär durch die Folylpolyglutamat-Synthetase in die Polyglutamatform umgewandelt (175).

Die Gesamtkörpermenge an Folsäure wird auf 10 bis 30 mg geschätzt. Etwa die Hälfte davon wird in der Leber gespeichert (176). Die Folsäurespeicher sind im Verhältnis zum täglichen Bedarf gering (177). Bei unzureichender Zufuhr kann sich innerhalb von Wochen bis Monaten ein Mangel entwickeln (159). Pro Tag werden 10 bis 90 µg Folsäure über die Galle ausgeschieden und über den enterohepatischen Kreislauf größtenteils reabsorbiert (160). 1 bis 12 µg werden täglich renal eliminiert (171). Der Großteil davon wird im proximalen Tubulus rückresorbiert (122). Die fäkale Ausscheidung kann nicht beurteilt werden, da mit dem Stuhl auch im Darm synthetisierte Folsäure ausgeschieden wird (160).

### **1.3.4 Folsäuremangel**

#### **1.3.4.1 Allgemeines**

Ein Folsäuremangel führt zu einer Verringerung der DNA-Biosynthese und damit der Zellteilung. Dies wirkt sich insbesondere auf schnell proliferierende Zellen aus (92). Weiters kommt es zu einer verringerten Methioninsynthese (178) sowie zu einem Anstieg der Homocystein-Konzentration (159). Ein Folsäuremangel kann zu megaloblastärer Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Müdigkeit, Blässe (169), Ikterus (179), Glossitis, Stomatitis, gastrointestinalen Störungen, Osteolysen (169), Reizbarkeit und kognitiver Beeinträchtigung führen (179). In der Schwangerschaft können Komplikationen wie vorzeitige Plazentalösung, Fehlgeburt, Neuralrohrdefekte und Sprachdefizite auftreten (159).

Ein Mangel an Vitamin B<sub>9</sub> ist der häufigste Vitaminmangel in Europa (180). In Österreich erreicht ein großer Teil der Bevölkerung die empfohlene Zufuhr von 300 µg Folat-Äquivalenten pro Tag nicht (181). Schätzungen zur Prävalenz des Folsäuremangel bei älteren Menschen variieren zwischen 0 und 15 % (182–184).

Zu den Ursachen eines Folsäuremangels zählen geringe Zufuhr (Alkoholabusus, Mangelernährung), erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Hämolyse, Hämodialyse), Malabsorption (unter anderem bei Zöliakie, tropischer Sprue, Zustand nach Jejunalsektion, Morbus Crohn), Medikamente (123), ein angeborener Mangel an Enzymen, die für den Folsäurestoffwechsel benötigt werden und ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Frauen im gebärfähigen Alter, institutionalisierte ältere Menschen, Personen mit niedrigem sozioökonomischen Status, Malabsorptionssyndromen oder Darmresek-

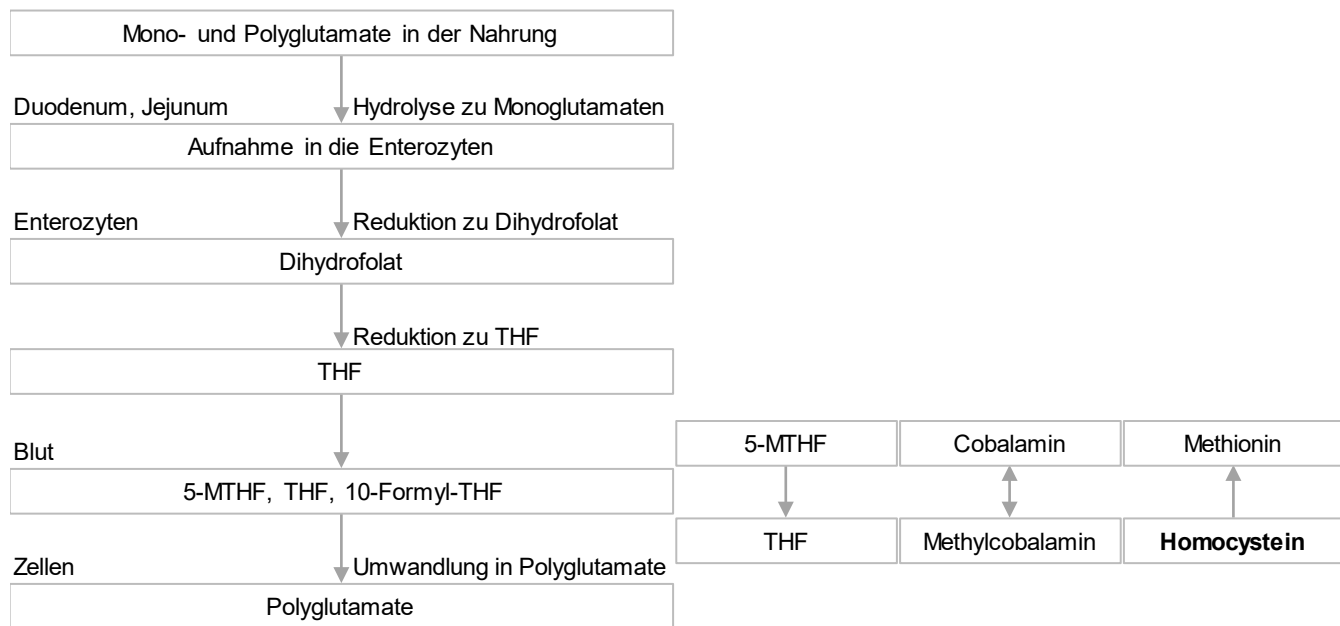
tionen (159), Schwangere, Stillende (185), Frühgeborene und Alkoholiker (186) weisen ein erhöhtes Risiko für einen Folsäuremangel auf.

#### **1.3.4.2 Diagnose und Therapie**

Initial wird üblicherweise der Folsäure-Spiegel im Serum bestimmt. Da dieser von der kürzlichen Nahrungszufuhr abhängt (187), sollte die Blutabnahme nüchtern erfolgen (188). Bei Einnahme von Folsäurepräparaten kann es zu falsch normalen Ergebnissen kommen (187). Eine Hämolyse oder ein Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel können zu falsch erhöhten Werten führen (157). In der Schwangerschaft, bei Einnahme von Antikonvulsiva, akutem Alkoholkonsum oder Anorexie können die Serum-Folsäure-Spiegel reduziert sein (152).

Die Erythrozyten-Folsäure-Konzentration zeigt den Folsäurestatus der letzten circa vier Monate an (189), da Folsäure nur von den sich entwickelnden Erythrozyten im Knochenmark aufgenommen wird (190). Sie wird nicht durch die kürzliche Nahrungsaufnahme beeinflusst (157) und reagiert langsam auf Änderungen der Folsäurezufuhr (191). Bei einem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann es zu falsch niedrigen Werten kommen. Nach einer Bluttransfusion können falsch normale Ergebnisse auftreten. Der Erythrozyten-Folsäure-Spiegel wird meist nur bei subnormalen Serum-Folsäure-Spiegeln bestimmt. Wird nur die Folsäure-Konzentration in den Erythrozyten gemessen, kann das frühe Stadium einer negativen Folsäurebilanz übersehen werden (187).

Der Homocystein-Spiegel ist ein sensitiver Marker eines Folsäuremangels (192). Er ist kein spezifischer Marker (193), da es bei Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Vitamin-B<sub>12</sub>- und Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel ebenfalls zu einer Erhöhung der Homocystein-Konzentration kommt (152).



Laborchemisch bestimmbare Werte sind fettgedruckt dargestellt.

Abbildung 7: Aufnahme und Aktivierung von Folsäure

Im ersten Stadium einer negativen Folsäurebilanz kommt es zu einer Abnahme der Folsäure-Konzentration im Serum. Im zweiten Stadium sind die Folsäurespeicher verringert, was an einem Abfall der Erythrozyten-Folsäure-Spiegel erkennbar ist. Das dritte Stadium ist durch eine Beeinträchtigung der DNA-Synthese und Veränderungen der biochemischen Funktionen gekennzeichnet. Es kommt zu einer Hypersegmentierung der neutrophilen Granulozyten, Makroovalozyten und einem Abfall der Hämoglobin-Konzentration (194).

Bei einem Folsäuremangel sollte eine orale Folsäuresubstitution sowie eine Ernährung mit folsäurereichen Lebensmitteln erfolgen (195). Ist aufgrund einer schweren oder symptomatischen Anämie eine rasche Korrektur notwendig oder können keine oralen Medikamente eingenommen werden, kann Folsäure intravenös verabreicht werden (156). Die Therapiedauer beträgt meist vier Monate. Kann die Ursache des Mangels nicht behoben werden oder ist ein neuerliches Auftreten wahrscheinlich, wird Folsäure langfristig verabreicht (196). Der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel sollte bestimmt werden (168), da bei Vorliegen eines Cobalaminmangels die hämatologischen Veränderungen durch Verabreichung von Folsäure verbessert werden, die neurologischen Komplikationen jedoch verschlimmert werden können (156). Die Prognose des Folsäuremangels ist unter Behandlung günstig. Die meisten klinischen und biochemischen Veränderungen können rückgängig gemacht werden (159).

## **1.4 Einfluss von Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure auf die kognitive Funktion und Gehirnstruktur**

Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure werden als Kofaktoren der Methionin-Synthase bei der Umwandlung von Homocystein zu Methionin benötigt. Bei verminderter Aktivität der Methionin-Synthase kommt es zu einer reduzierten SAM-Bildung und einem Anstieg von SAH. Dies führt zu einer Abnahme des SAM/SAH-Verhältnisses (197), wodurch es zu einem verringerten Methylierungspotential und einer allgemeinen Hypomethylierung kommt (198). Ein Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> oder Folsäure führt außerdem zu einer Erhöhung der Homocystein-Spiegel (199). Homocystein kann zu Methionin, Cystein oder SAH metabolisiert werden (198). Die Hydrolyse von SAH zu Homocystein und Adenosin ist reversibel (197). Bei erhöhten Homocystein-Konzentrationen wird die Bildung von SAH begünstigt (200). SAH ist ein DNA-Methyltransferase-Inhibitor und verstärkt die DNA-Hypomethylierung (201).

Histopathologisch finden sich bei der Alzheimer-Demenz extrazelluläre senile Plaques und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel, die zum Verlust von Neuronen und Synapsen und einer Atrophie des Gehirns führen (202).

Die senilen Plaques bestehen aus Ablagerungen des Amyloid-Beta-Proteins (203), das durch Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) produziert wird (202). Das APP wird normalerweise durch die Alpha-Sekretase geschnitten (204), was zur Bildung des löslichen Alpha-APP-Fragments und des C-terminalen Alpha-Fragments führt. Dieses wird anschließend durch die Gamma-Sekretase gespalten. Es entstehen das nicht-toxische P3-Fragment und die APP intrazelluläre Domäne (202). Bei Personen mit Morbus Alzheimer wird das APP durch die Beta-Sekretase geschnitten (204), wodurch das lösliche Beta-APP-Fragment und das C-terminale Beta-Fragment gebildet werden. Dieses wird durch die Gamma-Sekretase in die APP intrazelluläre Domäne und das Amyloid-Beta-Protein gespalten (202). Eine Demethylierung der DNA führt zur Überexpression des Beta-Sekretase-Gens und des Präsenilin-1-Gens (205). Präsenilin 1 ist die proteolytische Untereinheit der Gamma-Sekretase (206).

Die neurofibrillären Bündel bestehen aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein (207). Das Tau-Protein ist für die Stabilisierung der Mikrotubuli zuständig. Hyperphosphoryliertes Tau-Protein zeigt eine geringere Interaktion mit Mikrotubuli sowie eine stär-

kere Tendenz zur Aggregation, was zu einer Fehlfunktion des axonalen Transports führt (208). Das Tau-Protein wird durch die Proteinphosphatase 2A (PP2A) dephosphoryliert. Die Methylierung der Proteinphosphatase Methyltransferase 1, die die Aktivität der PP2A reguliert, ist SAM-abhängig (199). Niedrige SAM-Konzentrationen oder ein niedriges SAM/SAH-Verhältnis führen zu einer geringeren PP2A-Aktivität und zur Akkumulation des Tau-Proteins (200). Homocystein aktiviert Tau-Kinasen (209), die die Phosphorylierung des Tau-Proteins katalysieren (203). Außerdem kommt es durch die Aggregation des Amyloid-Beta-Proteins zu einer Veränderung der Kinase/Phosphatase-Aktivität, was zu einer Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins führt (202). Neurofibrilläre Bündel kommen auch bei der frontotemporalen Demenz vor (210). Bei der Lewy-Body-Demenz und der Parkinson-Demenz können senile Plaques und neurofibrilläre Bündel auftreten (211).

Als oxidativer Stress wird ein Ungleichgewicht zwischen freien Radikalen und Antioxidantien bezeichnet, das durch eine Zunahme freier Radikale oder eine Abnahme der antioxidativen Abwehrmechanismen auftreten kann (212). Oxidativer Stress führt zu einer Erhöhung des APP, des Amyloid-Beta-Proteins und des Tau-Proteins, wodurch wiederum oxidativer Stress entstehen kann (213).

Bei einer Hyperhomocysteinämie kommt es zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (214). Dies führt aufgrund einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid zur endothelialen Dysfunktion (215).

Bei der Autooxidation von Homocystein entstehen freie Radikale, die zur Oxidation von Low Density Lipoproteinen führen (216). Die modifizierten Lipoproteine werden von Makrophagen aufgenommen, die sich in Schaumzellen umwandeln (217). Diese sezernieren reaktive Sauerstoffspezies sowie proinflammatorische Zytokine und verstärken so die lokale Entzündungsreaktion (218).

SAM ist ein Vorläufer von Glutathion (219), dem wichtigsten endogenen Antioxidans (199). Ein SAM-Mangel führt daher zu einem Glutathion-Mangel (219). Hohe Homocystein-Konzentrationen stören die Aktivität der Glutamat-Cystein-Ligase und dadurch die Glutathionsynthese (215).

Homocystein ist ein partieller NMDA-Rezeptor-Agonist und verstärkt so den Kalziumeinstrom in Neuronen, was zu oxidativem und nitrosativem Stress sowie Inflammation und Apoptose führt (220).

Homocystein fördert außerdem die endotheliale Entzündung sowie die Gerinnung (214) und führt zu einem Stress des endoplasmatischen Retikulums (221). Eine Hyperhomocysteinämie stimuliert die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen, erhöht die Kollagensynthese (215) und fördert die Homocysteinylierung von Proteinen, was zu oxidativem Stress (221) und Veränderungen der Proteinstruktur, -aktivität und -funktion führt (222).

## 1.5 Aktuelle Studienlage

Studien, die den Zusammenhang zwischen Vitamin B<sub>12</sub> und der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie dem Demenzrisiko untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration war in einigen Studien mit der kognitiven Funktion assoziiert (223–226). In einer Studie an älteren Ecuadorianern erzielten Personen mit niedrigeren Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln schlechtere Leistungen in der MMSE (227). Andere Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen (228–234). In einer Studie an kognitiv gesunden älteren Personen war der Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel weder mit der kognitiven Funktion zu Studienbeginn noch mit nachfolgendem kognitiven Rückgang assoziiert (235).

Bei Personen mit Morbus Alzheimer zeigten sich niedrigere Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen als bei kognitiv gesunden Kontrollpersonen (236,237). In einer Studie von Wang et al. wiesen Personen mit niedrigen Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz auf (238). Im Gegensatz dazu konnten andere Studien keine Assoziation zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und der Alzheimer-Demenz (239) oder dem Demenzrisiko (240–242) nachweisen. Ein systematischer Review kam zu dem Schluss, dass es keine ausreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel und der Demenz oder dem kognitiven Rückgang gibt (243).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für MMA und Holotranscobalamin. Diese wurden in manchen Studien mit der kognitiven Funktion in Verbindung gebracht (225,244,245), während andere Studien keinen Zusammenhang nachweisen konnten (224,235,246). In einer Studie von McCracken et al. waren höhere MMA-Konzentrationen mit schlechteren Ergebnissen in der MMSE sowie in den Bereichen ideatorische Praxis, Sprachverständnis und Ausdrucksvermögen der „Cambridge Cognitive Examination“ assoziiert. Zwischen dem Holotranscobalamin-Spiegel und der kognitiven Funktion zeigte sich kein Zusammenhang (230).

Der Zusammenhang zwischen Homocystein und der kognitiven Funktion bzw. dem Demenzrisiko wurde in vielen Studien untersucht, jedoch mit unterschiedlichen Resultaten. Mehrere Studien fanden eine Assoziation zwischen der Homocystein-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit (223,226,232,247,248). In einer

Studie von Hooshmand et al. erzielten Personen mit höheren Homocystein-Werten zu Studienbeginn sieben Jahre später schlechtere Leistungen in den Bereichen episodisches Gedächtnis, Exekutivfunktionen und Ausdrucksvermögen (244). Andere Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen den Homocystein-Konzentrationen und der kognitiven Funktion (224,225,242). In einer Studie von Kalmijn et al. war der Homocystein-Spiegel weder mit kognitiver Beeinträchtigung noch mit nachfolgendem kognitiven Rückgang assoziiert (249).

Bei Personen mit Morbus Alzheimer zeigten sich höhere Homocystein-Konzentrationen als bei kognitiv gesunden Kontrollpersonen (236,237). Eine erhöhte Homocystein-Konzentration wurde außerdem mit einem höheren Demenzrisiko in Verbindung gebracht (241,250). Im Gegensatz dazu war der Homocystein-Spiegel in einer Studie von Blasko et al. nicht mit der Konversion zu einer Demenz verbunden (240).

Bisherige Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich eines Zusammenhangs von Folsäure mit der kognitiven Leistungsfähigkeit und Demenzentwicklung. Die Folsäure-Konzentration wurde in mehreren Studien mit der kognitiven Funktion in Verbindung gebracht (226,229,230,232,251). In einer Studie von Riggs et al. zeigten sich bei Personen mit niedrigen Folsäure-Spiegeln schlechtere Leistungen im Untertest „konstruktive Praxis“ der Testbatterie „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease“ CERAD (223). In anderen Studien war die Folsäure-Konzentration nicht mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (231,233). Eine Studie von Pedrero-Chamizo et al. fand keinen Zusammenhang zwischen den Folsäure-Spiegeln und den Ergebnissen in der MMSE (224).

Personen mit Morbus Alzheimer wiesen in Studien niedrigere Folsäure-Konzentrationen auf als kognitiv gesunde Kontrollpersonen (236,237). Der Folsäure-Spiegel wurde außerdem mit dem Demenzrisiko in Verbindung gebracht (238,240,250). Demgegenüber stehen Studien, die keine Assoziation zwischen der Folsäure-Konzentration und dem Demenzrisiko feststellen konnten (241,242).

Studien berichteten von einer positiven Wirkung einer Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Supplementierung auf die kognitive Funktion (252–257). In einer Studie an 900 älteren Personen führte die tägliche Supplementierung von 100 µg Vitamin B<sub>12</sub> und 400 µg Folsäure und nach 2 Jahren zu einem besseren Gesamtergebnis im

„Telephone Interview for Cognitive Status - modified“ sowie zu besseren Leistungen in den Untertests „sofortiger Abruf“ und „verzögerter Abruf“ (258). In einer Studie an älteren Personen mit leichter kognitiver Störung wurde nach sechsmonatiger Folsäure-Supplementierung (400 µg/Tag) eine Verbesserung des Intelligenzquotienten sowie der Leistungen in den Untertests „Ziffernsparne“ und „Blockdesign“ der „Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised“ beobachtet (259). Weiters führte eine dreijährige Folsäure-Supplementierung (800 µg/Tag) in einer randomisierten, kontrollierten Studie in den Niederlanden zu einer signifikanten Verbesserung des Gedächtnisses, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und der sensomotorischen Geschwindigkeit (260). Systematische Reviews fanden allerdings keine gesicherte Evidenz für die Wirksamkeit einer Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäure-Supplementierung auf die kognitive Funktion (261–263).

Einige Studien zeigten eine Assoziation zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-, MMA-, Holotranscobalamin-, Homocystein- und Folsäure-Spiegeln und einer Atrophie des Gehirns (237,264–269). In einer Studie von Blasko et al. bestand ein Zusammenhang zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und der Atrophierate des Gehirns (240). Eine weitere Studie konnte eine Assoziation zwischen höheren Holotranscobalamin-Spiegeln zu Studienbeginn und einer verringerten Verlustrate des Volumens des Gehirngewebes nach sechs Jahren feststellen (270). In einer Studie von Firbank et al. wiesen Personen mit höheren Homocystein-Konzentrationen erhöhte Atrophieraten des Hippocampus und der weißen Substanz auf (271). Eine Studie an Personen mit leichter kognitiver Störung fand einen Zusammenhang zwischen den Folsäure-Werten und der Atrophie des medialen Temporallappens (240).

In anderen Studien waren die Vitamin-B<sub>12</sub>-, MMA-, Holotranscobalamin-, Homocystein- und Folsäure-Spiegel jedoch nicht mit der Gehirnatrophie verbunden (267,269,270,272). Eine Studie von Snowdon et al. konnte keine Assoziation zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und der Schwere der Atrophie des Neokortex nachweisen (268). In einer weiteren Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der minimalen Dicke des medialen Temporallappens und den Vitamin-B<sub>12</sub>-, Homocystein- und Folsäure-Werten (273).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde bei älteren Personen mit leichter kognitiver Störung nach zweijähriger Vitamin-B<sub>6</sub>- (20 mg/Tag), Vitamin-B<sub>12</sub>- (0,5

mg/Tag) und Folsäure- (0,8 mg/Tag) Supplementierung eine Verlangsamung der Atrophierate des Gehirns beobachtet. Dabei zeigte sich bei Personen mit Homocystein-Werten über 13  $\mu\text{mol/l}$  zu Studienbeginn eine stärkere Verringerung der Gehirn-atrophie als bei jenen mit niedrigeren Werten (274). In einer weiteren Studie war die Atrophie in jenen Regionen der grauen Substanz, die für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz besonders anfällig sind, nach einer zweijährigen Supplementierung mit Vitamin B<sub>6</sub> (20 mg/Tag), Vitamin B<sub>12</sub> (0,5 mg/Tag) und Folsäure (0,8 mg/Tag) um das Siebenfache verringert. Dies ließ sich allerdings nur bei Personen beobachten, die zu Beginn der Studie einen hohen Homocystein-Spiegel aufwiesen (275).

## **1.6 Zielsetzung und Hypothese**

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es, Zusammenhänge zwischen kognitiver Dysfunktion und Gehirnatrophie und einem Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure zu untersuchen.

Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure bzw. deren Metaboliten wurden in der Literatur vielfach mit der kognitiven Leistungsfähigkeit und zerebralen Atrophie in Verbindung gebracht. Daher wird auch in dieser Arbeit von einem Zusammenhang ausgegangen. Somit werden die folgenden Hypothesen formuliert:

Hypothese 1: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folsäuremangel sind mit kognitiver Dysfunktion assoziiert.

Hypothese 2: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folsäuremangel sind mit zerebraler Atrophie assoziiert.

## **2 Material und Methoden**

In diesem Kapitel werden das Studiendesign sowie die Datenerhebung und -auswertung beschrieben.

### **2.1 Studiendesign**

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie von ProbandInnen aus drei bestehenden Studien. In Kooperation mit der Universitätsklinik für Neurologie der Medizinischen Universität Graz wurden Blutproben von DemenzpatientInnen und Kontrollpersonen vermessen. Bei einem Teil der ProbandInnen waren MRT-Daten des Gehirns verfügbar. Die Ergebnisse wurden verwendet, um mögliche Zusammenhänge zwischen den untersuchten Laborparametern und der kognitiven Funktion und Gehirnatrophie zu evaluieren. Die Diplomarbeit wurde am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik (KIMCL) der Medizinischen Universität Graz durchgeführt.

## **2.2 Studienpopulation**

Die Studienpopulation setzt sich aus ProbandInnen der folgenden drei Studien zusammen.

### **2.2.1 Austrian Stroke Prevention Study (ASPS)**

Bei der ASPS handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Längsschnittstudie, die die zerebralen Auswirkungen vaskulärer Risikofaktoren untersucht. Zwischen 1991 und 1994 wurden GrazerInnen zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr, die zufällig aus dem Melderegister der Stadt Graz ausgewählt wurden, eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Einschlusskriterien waren das Fehlen von Schlaganfall und Demenz und eine normale neurologische Untersuchung. Personen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen oder Auffälligkeiten in der körperlichen und neurologischen Untersuchung wurden von der Studie ausgeschlossen (276). Zwischen 1991 und 1994 wurden 8193 GrazerInnen kontaktiert. 2794 Personen waren bereit, an der Studie teilzunehmen. Die ersten 2007 Personen, die sich zur Studienteilnahme eigneten, wurden in die Studie eingeschlossen (277).

Zu Studienbeginn wurden soziodemografische Daten und Risikofaktoren erhoben. Eine körperliche und neurologische Untersuchung, eine Einschätzung des Body Mass Index (BMI), eine Blutabnahme, ein Elektrokardiogramm (EKG), drei Blutdruckmessungen sowie ein kognitives Screening einschließlich der MMSE und der Mattis Demenzbewertungsskala wurden durchgeführt. Bei Auffälligkeiten im EKG oder Herzbeschwerden wurden zusätzlich ein Belastungs-EKG und eine Echokardiographie durchgeführt (276). Bei einem Teil der ProbandInnen wurde die Gehirnatrophie mittels MRT beurteilt (277). Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Karl-Franzens-Universität Graz genehmigt und eine schriftliche Einverständniserklärung wurde von allen TeilnehmerInnen eingeholt (278).

### **2.2.2 Austrian Stroke Prevention Family Study (ASPS-Fam)**

Die ASPS-Fam stellt eine Erweiterung der ASPS dar. Zwischen 2006 und 2013 wurden TeilnehmerInnen der ASPS und ihre Verwandten ersten Grades eingeladen, an der Studie teilzunehmen. Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Studie, die die zerebralen Auswirkungen vaskulärer Risikofaktoren untersucht. Einschlusskriterien waren das Fehlen von Schlaganfall und Demenz und eine normale

neurologische Untersuchung. 381 ProbandInnen aus 169 Familien wurden in die Studie eingeschlossen. Pro Familie nahmen zwei bis sechs Personen an der Studie teil (279).

Es erfolgte eine Anamneseerhebung, Blutabnahme, kognitive Testungen und eine Beurteilung der vaskulären Risikofaktoren. Bei allen ProbandInnen, mit Ausnahme von 26 Personen, die Kontraindikationen hatten, wurde eine MRT durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Von allen TeilnehmerInnen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt (279).

### **2.2.3 Prospective Registry on Dementia in Austria (PRODEM)**

Die PRODEM Studie ist eine laufende, multizentrische, longitudinale Studie (280), die an 13 Zentren in Österreich durchgeführt wird. Im Rahmen der Studie werden verschiedene Aspekte der Demenz analysiert (281). Die Studie begann 2009 (280). Einschlusskriterien sind eine Demenzdiagnose nach den DSM-IV-Kriterien (282), keine Institutionalisierung, kein Bedarf an 24-Stunden-Betreuung sowie die Verfügbarkeit einer Betreuungsperson, die sich bereit erklärt, Auskunft über den Zustand der Patientin oder des Patienten und über ihren oder seinen eigenen Zustand zu geben. Personen wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie nicht in der Lage waren, eine schriftliche Einverständniserklärung nach Aufklärung zu unterzeichnen oder wenn ein Studienabbruch aufgrund Begleiterkrankungen wahrscheinlich war.

In der Basisuntersuchung wurden demografische Daten der ProbandInnen und der Betreuungsperson, die Dauer der Demenzsymptome, die Lebenssituation der PatientInnen, die Annahme sozialer Dienstleistungen, der Fahrstatus, die Komorbiditäten, die Medikation und die Belastung der Betreuungsperson erhoben. Weiters erfolgte eine klinische Untersuchung, eine Beurteilung der kognitiven und funktionalen Fähigkeiten und des Verhaltens, eine Blutabnahme und eine MRT. Zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten wurde die Testbatterie „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease“ CERAD-Plus, die die MMSE beinhaltet, verwendet. Nach der Basisuntersuchung wurden die ProbandInnen in halbjährlichen Abständen über einen Zeitraum von zwei Jahren oder bis zu Institutionalisierung, Follow-up-Verlust, Rücktritt von der Studie oder Tod untersucht. Die Studie wurde

von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, der Medizinischen Universität Innsbruck, der Medizinischen Universität Wien, des Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, des Landes Oberösterreich, des Landes Niederösterreich und des Landes Kärnten genehmigt. Von allen PatientInnen und Betreuungspersonen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt (280).

#### **2.2.4 Ethikvotum**

Die Durchführung der Studien wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt (ASPS: EK-Nummer 90-903; ASPS-Fam: EK-Nummer 17-088; PRODEM: EK-Nummer 19-135).

## 2.3 Erhebung der Studienparameter

Zur Einschätzung der kognitiven Fähigkeiten wurde die MMSE verwendet. Die MMSE besteht aus mehreren Untertests. Diese betreffen die zeitliche und örtliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Sprache und visuell-konstruktive Fähigkeiten. Die Durchführungsdauer beträgt 5 bis 10 Minuten. Es können maximal 30 Punkte erreicht werden (283). Bei  $\geq 24$  Punkten ist keine kognitive Einschränkung anzunehmen. Bei 19 bis 23 Punkten kann eine leichte kognitive Einschränkung angenommen werden und bei 10 bis 18 Punkten eine moderate Einschränkung. Bei  $\leq 9$  Punkten ist eine schwere kognitive Einschränkung wahrscheinlich (284). Die MMSE-Werte variieren allerdings je nach Alter und Bildung (285).

Das Gewicht wurde in Kilogramm und die Körpergröße in Zentimeter erhoben. Aus diesen Werten wurde der BMI berechnet. Der BMI ist definiert als das Körpergewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Meter. Nach den Richtlinien der World Health Organisation wird ein BMI unter  $18,5 \text{ kg/m}^2$  als Untergewicht und ein BMI zwischen  $18,5$  und  $24,9 \text{ kg/m}^2$  als Normalgewicht definiert. Bei einem BMI zwischen  $25,0$  und  $29,9 \text{ kg/m}^2$  liegt eine Präadipositas vor, bei einem BMI zwischen  $30,0$  und  $34,9 \text{ kg/m}^2$  eine Adipositas Grad I und bei einem BMI zwischen  $35,0$  und  $39,9 \text{ kg/m}^2$  eine Adipositas Grad II. Ab einem BMI von  $40 \text{ kg/m}^2$  besteht eine Adipositas Grad III (286).

Die Ausbildungsdauer wurde in Grundschule (9 Jahre), Lehre (10 Jahre), AHS/BHS/LBA (13 Jahre) und Hochschule (18 Jahre) kategorisiert.

Das Vorliegen von Hypertonie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern sowie der Raucherstatus wurden evaluiert. Hypertonie wurde als Hypertonie in der Anamnese, Einnahme von Antihypertensiva oder gemessene Werte über  $140$  systolisch oder über  $90$  mmHg diastolisch in der Basisuntersuchung festgelegt. Diabetes wurde als Diabetes in der Anamnese, Einnahme von Antidiabetika oder ein Nüchternblutzucker-Spiegel über  $126 \text{ mg/dl}$  in der Basisuntersuchung definiert. Das Vorliegen von Vorhofflimmern wurde durch ein EKG bestätigt. Die ProbandInnen wurden als NichtraucherInnen, RaucherInnen oder ExraucherInnen klassifiziert.

Die Vitamin-B<sub>12</sub>-, Holotranscobalamin-, Homocystein- und Folsäure- Konzentrationen wurden mittels Elektrochemilumineszenz-Immunoassay der Firma Roche

Diagnostics, der auf einem COBAS 8000 e 602 Modul (Roche Diagnostics, Schweiz) durchgeführt wurde, ermittelt. Die Vitamin-B<sub>12</sub>-Werte wurden aus 15 µl Serum, die Holotranscobalamin-Werte aus 30 µl Serum, die Homocystein-Konzentrationen aus 14 µl Plasma und die Folsäure-Konzentrationen aus 25 µl Serum bestimmt. Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel zwischen 180 und 1100 pg/mL, Holotranscobalamin-Werte zwischen 25 und 165 pmol/L und Folsäure-Werte zwischen 2,7 und 34,0 ng/mL liegen laut KIMCL im Referenzbereich. Homocystein-Konzentrationen > 12 µmol/L wurden als erhöht angesehen (180).

Die MMA-Konzentrationen wurden mit einer hauseigenen Hochleistungsflüssigchromatographie-Massenspektrometrie bestimmt. Als interner Standard wurde deuterierte MMA verwendet. Zunächst wurde eine Flüssig-Flüssig-Extraktion von 300 µl Serum mittels Ethylacetat durchgeführt, gefolgt von einer Derivatisierung zu Butylestern mit Butanol/HCl. Die Proben wurden auf einem Hochleistungsflüssigchromatographie-System (Thermo Fisher Scientific), das mit einer C18-Säule (4,6×33 mm, 3 µm, Supelco 58977) und einem Methanol/Wasser-Gradienten ausgestattet war, aufgetrennt. Anschließend wurde eine hochauflösende Massenspektrometrie mittels Orbitrap-Technologie (Q Exactive, Thermo Fisher Scientific) im positiven Ionisationsmodus und Full-Scan-Modus durchgeführt. Die Quantifizierung der MMA erfolgte durch Bestimmung der Peak-Flächenverhältnisse von MMA (Masse zu Ladung Verhältnis = 231,1596; Retentionszeit = 8,04 min) und deuterierter MMA (Masse zu Ladung Verhältnis = 234,1785; Retentionszeit = 8,03 min). Zur Beurteilung der MMA-Konzentrationen wurden die Referenzwerte des KIMCL herangezogen (< 0,3 µmol/L).

Die Gehirnatrophie wurde mittels MRT beurteilt. Bei der ASPS-Fam erfolgten die Untersuchungen an einem 3-Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (Magnetom TimTrio; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Bei der PRODEM Studie wurden die Aufnahmen an einem 3-Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom TrioTim; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) und an mehreren 1,5-Tesla Magnetresonanztomographen (Magnetom TimTrio, Magnetom Avanto und Magnetom Symphony TIM; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die MRT-Untersuchungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll, das eine hochauflösende T1-gewichtete 3D-Sequenz mit Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo und eine axiale T2-gewichtete Fluid-

Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenz beinhaltete. Aufnahmen von TeilnehmerInnen der ASPS wurden in den 1990er Jahren erhoben, als 3D-T1- und Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery-Sequenzen noch nicht verfügbar waren und wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Zur Analyse der MRT-Daten wurde das Programm FreeSurfer 5.3 eingesetzt (287,288). Die FreeSurfer-Software segmentiert das Gehirn automatisch in kortikale graue Substanz und subkortikale graue Strukturen und unterteilt die Großhirnrinde in gyralbasierte Regions of Interest. Aus den T1-gewichteten Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo-Bildern wurden das Gesamtvolumen der grauen Substanz, das kortikale und subkortikale Volumen der grauen Substanz, das Hippocampusvolumen, das kortikale Volumen der Gehirnlappen, die kortikale Dicke und die Oberflächenausdehnung berechnet. Die Messungen wurden auf das Gesamthirnvolumen normalisiert, um für individuelle Unterschiede in der Kopfgröße zu korrigieren.

Die Daten wurden pseudonymisiert verarbeitet. Die Zuweisung der Blutproben und MRT-Daten zu den ProbandInnen erfolgte mittels einer Studien-ID.

## 2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). Metrische Variablen wurden mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Zur Feststellung signifikanter Unterschiede zwischen den Studien wurde für qualitative Variablen der Chi-Quadrat-Test und für quantitative Variablen der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Unterschiede wurden bei einer Signifikanz ( $p$ ) unter 0,05 als signifikant angesehen. Mithilfe der Korrelationsanalyse wurde geprüft, inwieweit ein Zusammenhang zwischen den MMSE-Werten und den untersuchten Laborparametern besteht. Die Voraussetzungen zur Durchführung einer Regressionsanalyse wurden nicht hinreichend erfüllt. Für die Korrelationsanalysen wurden die ProbandInnen in zwei Kohorten unterteilt. StudienteilnehmerInnen der ASPS und der ASPS-Fam bilden die Kohorte 1, ProbandInnen der PRODEM-Studie die Kohorte 2. Da die Variablen nicht normalverteilt sind, wurde die Spearman-Korrelation verwendet. Die Korrelation wurde bei einem Korrelationskoeffizient nach Spearman ( $r$ ) von  $> 0,5$  als stark angesehen, bei einem Wert von  $0,3 - 0,5$  als mittelgradig und bei einem Wert von  $0,1 - 0,3$  als schwach (289). Die Auswertung der MRT-Daten erfolgte mit R (Version 3.6.1; R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich). Mögliche Assoziationen zwischen den untersuchten Laborparametern und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung wurden bei den DemenzpatientInnen mittels multipler linearer Regression analysiert. Bei der ASPS-Fam wurden gemischte Modelle mit der Familienstruktur als Zufallsvariable verwendet, um die Verwandtschaftsverhältnisse zu berücksichtigen. Zur Reduktion falsch positiver Ergebnisse wurden die  $p$ -Werte für multiples Testen korrigiert. Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,05$  festgelegt.

### 3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse der Datenerhebung und -auswertung beschrieben und die in Kapitel 1 aufgestellten Hypothesen überprüft.

#### 3.1 Datenvollständigkeit

Personen mit fehlenden Daten, Vitamin-B<sub>12</sub>- oder Folsäuresupplementierung oder extremen Ausreißern (Mittelwert + 3x Standardabweichung) und Duplikate wurden von der Studie ausgeschlossen. 275 ProbandInnen der ASPS, 184 ProbandInnen der ASPS-Fam und 444 TeilnehmerInnen der PRODEM Studie wurden in die Studie eingeschlossen. Bei 155 ProbandInnen der ASPS-Fam und 217 ProbandInnen der PRODEM Studie waren MRT-Daten verfügbar.



Abbildung 8: Auswahl der Studienpopulation

### 3.2 Demografische und klinische Daten der ProbandInnen

Der Anteil der Frauen liegt bei allen drei Studien über jenem der Männer. Die Kontrollpersonen sind jünger als die DemenzpatientInnen und weisen höhere MMSE-Werte auf. Der Median der MMSE-Werte liegt bei den Kontrollpersonen im Normbereich. Bei den DemenzpatientInnen liegt er bei 23, was einer leichten kognitiven Einschränkung entspricht. Die Kontrollpersonen weisen eine kleinere Körpergröße, ein höheres Körpergewicht und einen höheren BMI auf als die DemenzpatientInnen. Der mediane BMI liegt bei den Kontrollpersonen im präadipösen Bereich und bei den DemenzpatientInnen im Normbereich. Die mediane Ausbildungsdauer beträgt bei allen drei Studien 10 Jahre. Bei den DemenzpatientInnen ist der Anteil der ProbandInnen mit Hypertonie geringer und der Anteil der StudienteilnehmerInnen mit Diabetes mellitus und Vorhofflimmern höher als bei den Kontrollpersonen. Der Anteil der NichtraucherInnen ist bei den DemenzpatientInnen höher und jener der RaucherInnen und ExraucherInnen niedriger als bei den Kontrollpersonen.

Zwischen den Studien liegen signifikante Unterschiede in Bezug auf Alter, MMSE-Werte, Größe, Gewicht, BMI, Ausbildungsdauer, Vorliegen von Hypertonie, Vorliegen von Vorhofflimmern und Raucherstatus vor (Gewicht:  $p = 0,009$ ; Ausbildungsdauer:  $p = 0,004$ ; Hypertonie:  $p = 0,009$ ; Vorhofflimmern:  $p = 0,042$ ; ExraucherInnen:  $p = 0,048$ ; ansonsten  $p < 0,001$ ). Zwischen den Studien bestehen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Geschlechts ( $p = 0,210$ ) und des Vorliegens von Diabetes mellitus ( $p = 0,397$ ).

Alter, MMSE-Werte, Größe, Gewicht, BMI und Ausbildungsdauer sind bei allen drei Studien nicht normalverteilt (Körpergröße: ASPS:  $p = 0,051$ ; ASPS-Fam:  $p = 0,052$ ; PRODEM:  $p = 0,022$ ; ansonsten  $p < 0,001$ ). In Tabelle 1 sind die demografischen und klinischen Daten der ProbandInnen, aufgeteilt nach Studien, dargestellt.

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten

	ASPS	ASPS-Fam	PRODEM
weiblich, N (%)	172 (63 %)	115 (63 %)	252 (57 %)
Alter (Jahre), Md [IQR]	69 [64-76]	68 [56-73]	77 [71-82]
MMSE, Md [IQR]	27 [26-28]	28 [27-29]	23 [20-25]
Größe, Md [IQR]	164 [158-170]	165 [160-173]	166 [160-172]
Gewicht, Md [IQR]	73 [61-80]	72 [63-83]	69 [60-79]
BMI, Md [IQR]	26,5 [24,1 – 29,4]	25,7 [23,8-28,4]	24,6 [22,4-27,3]
Ausbildungsdauer, Md [IQR]	10 [9-13]	10 [10-13]	10 [9-13]
Hypertonie, N (%)	202 (73 %)	118 (64 %)	278 (63 %)
Diabetes mellitus, N (%)	36 (13 %)	21 (11 %)	68 (15 %)
Vorhofflimmern, N (%)	15 (5 %)	13 (7 %)	47 (11 %)
NichtraucherInnen, N (%)	171 (62 %)	97 (53 %)	325 (73 %)
RaucherInnen, N (%)	26 (9 %)	29 (16 %)	18 (4 %)
ExraucherInnen, N (%)	78 (28 %)	58 (32 %)	101 (23 %)

ASPS: Austrian Stroke Prevention Study; ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study; BMI: Body Mass Index; IQR: Interquartilsabstand; Md: Median; MMSE: Mini Mental State Examination; N: Stichprobengröße; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria.

### 3.3 Labordaten der ProbandInnen

#### 3.3.1 Labordaten

Die medianen Vitamin-B<sub>12</sub>-, MMA-, Holotranscobalamin- und Folsäure-Konzentrationen liegen bei allen drei Studien im Normbereich. Die Folsäure-Werte befinden sich hauptsächlich im unteren Referenzbereich. Die mediane Homocystein-Konzentration liegt bei allen drei Studien oberhalb des oberen Grenzwertes von 12 µmol/l. Die Homocystein-Werte sind bei den DemenzpatientInnen höher als bei den Kontrollpersonen.

Die Vitamin-B<sub>12</sub>-, MMA-, Holotranscobalamin-, Homocystein- und Folsäure-Werte sind bei allen drei Studien nicht normalverteilt ( $p < 0,001$ ). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Vitamin-B<sub>12</sub>-, MMA-, Holotranscobalamin-, Homocystein- und Folsäure-Konzentrationen der ProbandInnen, aufgeteilt nach Studien.

Tabelle 2: Labordaten

	ASPS		ASPS-Fam		PRODEM		p
	M ± SD	Md [IQR]	M ± SD	Md [IQR]	M ± SD	Md [IQR]	
Vitamin B <sub>12</sub>	470,73 ±215,53	419,10 [337,20- 564,10]	445,74 ±170,73	414,10 [327,68- 518,60]	430,30 ±197,94	387,85 [301,83- 504,70]	0,008
MMA	0,22 ±0,22	0,17 [0,13- 0,23]	0,17 ±0,10	0,14 [0,11- 0,18]	0,20 ±0,14	0,16 [0,12- 0,22]	< 0,001
Holotrans- cobalamin	104,94 ±49,67	96,81 [71,67- 127,20]	96,80 ±44,32	88,84 [66,81- 110,58]	89,80 ±42,00	81,25 [63,21- 107,60]	< 0,001
Homocystein	13,96 ±3,66	13,60 [11,30- 16,10]	13,25 ±3,97	12,75 [10,90- 14,68]	17,82 ±5,42	16,90 [14,10- 20,58]	< 0,001
Folsäure	7,03 ±3,90	6,04 [4,25- 8,87]	5,46 ±3,25	4,46 [3,21- 6,57]	6,62 ±11,21	4,24 [3,12- 6,58]	< 0,001

ASPS: Austrian Stroke Prevention Study; ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study; IQR: Interquartilsabstand; M: Mittelwert; Md: Median; MMA: Methylmalonsäure; p: Signifikanz; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria; SD: Standardabweichung.

### 3.3.2 Korrelation

Bei den Kontrollpersonen zeigt sich eine signifikante, schwach negative Korrelation zwischen den MMSE-Werten und MMA- ( $r = -0,101$ ;  $p = 0,030$ ), Homocystein ( $r = -0,180$ ;  $p < 0,001$ ) und Folsäure-Konzentrationen ( $r = -0,130$ ;  $p = 0,005$ ). Bei höheren MMA-, Homocystein- und Folsäure-Werten finden sich niedrigere MMSE-Werte. Bei den DemenzpatientInnen zeigen sich keine signifikanten Assoziationen zwischen den MMSE-Werten und den untersuchten Laborparametern. Tabelle 3 zeigt die Spearman-Korrelation zwischen den MMSE-Werten und den Laborparametern, aufgeteilt nach Kohorten.

Tabelle 3: Spearman-Korrelation

	Kohorte 1			Kohorte 2		
	N	r	p	N	r	p
Vitamin B <sub>12</sub>	459	0,075	0,108	444	0,030	0,529
MMA	459	-0,101	<b>0,030</b>	444	0,010	0,839
Holotranscobalamin	459	0,013	0,776	444	0,040	0,405
Homocystein	459	-0,180	<b>&lt;0,001</b>	444	-0,032	0,500
Folsäure	459	-0,130	<b>0,005</b>	444	0,032	0,503

N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman. Fettgedruckte Werte zeigen signifikante Korrelationen.

### 3.3.3 Partielle Korrelation

Bei der partiellen Korrelation wurde für Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Ausbildungsdauer, Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Raucherstatus adjustiert.

Bei den Kontrollpersonen bleibt die schwach negative Korrelation zwischen den MMSE-Werten und der Folsäure-Konzentration ( $r = -0,161$ ;  $p = 0,001$ ) nach Adjustierung signifikant. Bei höheren Folsäure-Werten finden sich niedrigere MMSE-Werte. Die Korrelation der MMSE-Werte mit den MMA- ( $r = -0,035$ ;  $p = 0,464$ ) und Homocystein-Konzentrationen ( $r = -0,087$ ;  $p = 0,067$ ) ist nach Adjustierung nicht mehr signifikant. In Tabelle 4 ist die partielle Korrelation zwischen den MMSE-Werten und den Laborparametern nach Adjustierung für Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Ausbildungsdauer, Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern und Raucherstatus, aufgeteilt nach Kohorten, dargestellt.

Tabelle 4: Partielle Korrelation

	Kohorte 1			Kohorte 2		
	N	r	p	N	r	p
Vitamin B <sub>12</sub>	459	0,049	0,304	444	0,045	0,351
MMA	459	-0,035	0,464	444	0,008	0,874
Holotranscobalamin	459	-0,020	0,677	444	0,051	0,292
Homocystein	459	-0,087	0,067	444	-0,038	0,425
Folsäure	459	-0,161	<b>0,001</b>	444	0,008	0,867

N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; r: Korrelationskoeffizient nach Spearman. Fettgedruckte Werte zeigen signifikante Korrelationen.

### **3.4 Magnetresonanztomographie-Daten der ProbandInnen**

Bei der Analyse der MRT-Daten wurde für Geschlecht, Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Vorhofflimmern adjustiert. Bei den Kontrollpersonen wurden die Homocystein-Werte zusätzlich für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, berechnet nach der CKD-EPI-Formel, adjustiert. Bei den DemenzpatientInnen waren keine Daten zur geschätzten glomerulären Filtrationsrate vorhanden.

### 3.4.1 Vitamin B<sub>12</sub>

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung. Tabelle 5 zeigt die Regression zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Werten und den MRT-Daten, aufgeteilt nach Studien.

Tabelle 5: Regression Vitamin B<sub>12</sub>

	ASPS-Fam				PRODEM			
	N	β	SE	p	N	β	SE	p
Gesamtvolumen der grauen Substanz	155	3,45E-07	9,51E-06	0,996	217	1,43E-05	1,08E-05	0,996
Subkortikales Volumen der grauen Substanz	155	-4,84E-07	1,12E-06	0,996	217	2,53E-07	1,11E-06	0,996
Hippocampusvolumen	155	-8,77E-08	1,27E-07	0,996	217	1,22E-07	1,43E-07	0,996
Kortikales Volumen								
Gesamt	155	2,21E-06	7,54E-06	0,996	217	1,27E-05	9,44E-06	0,996
Frontallappen	155	-6,12E-07	3,19E-06	0,996	217	4,87E-06	3,62E-06	0,996
Temporallappen	155	7,35E-07	1,78E-06	0,996	217	3,21E-06	2,36E-06	0,996
Parietallappen	155	1,06E-06	2,17E-06	0,996	217	2,35E-06	2,37E-06	0,996
Okzipitallappen	155	8,26E-07	1,07E-06	0,996	217	-1,15E-07	9,89E-07	0,996
Kortikale Dicke								
Frontallappen	155	-2,99E-07	6,35E-07	0,996	217	1,26E-06	7,38E-07	0,996
Temporallappen	155	1,81E-07	5,94E-07	0,996	217	1,49E-06	8,50E-07	0,996
Parietallappen	155	4,10E-10	5,72E-07	1,000	217	1,19E-06	6,32E-07	0,996
Okzipitallappen	155	7,97E-08	4,41E-07	0,996	217	3,05E-07	4,23E-07	0,996
Oberflächenausdehnung								
Frontallappen	155	2,91E-05	1,21E-04	0,996	217	-1,88E-04	1,25E-04	0,996
Temporallappen	155	1,61E-05	6,01E-05	0,996	217	-8,10E-05	7,03E-05	0,996
Parietallappen	155	4,44E-05	8,74E-05	0,996	217	-1,42E-04	8,80E-05	0,996
Okzipitallappen	155	4,54E-05	5,33E-05	0,996	217	-2,83E-05	4,84E-05	0,996

ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study; β: Regressionskoeffizient; N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria; SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten.

### 3.4.2 Methylmalonsäure

Es zeigt sich keine Assoziation zwischen den MMA-Spiegeln und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung. In Tabelle 6 ist die Regression zwischen den MMA-Konzentrationen und den MRT-Daten, aufgeteilt nach Studien, dargestellt.

Tabelle 6: Regression MMA

	ASPS-Fam				PRODEM			
	N	$\beta$	SE	p	N	$\beta$	SE	p
Gesamtvolumen der grauen Substanz	155	-6,57E-03	1,82E-02	0,996	217	3,16E-04	1,58E-02	0,996
Subkortikales Volumen der grauen Substanz	155	-1,51E-03	2,14E-03	0,996	217	-7,13E-04	1,62E-03	0,996
Hippocampusvolumen	155	-4,74E-05	2,41E-04	0,996	217	-3,74E-04	2,07E-04	0,996
Kortikales Volumen								
Gesamt	155	1,21E-03	1,44E-02	0,996	217	6,39E-03	1,38E-02	0,996
Frontallappen	155	4,02E-03	6,05E-03	0,996	217	3,54E-03	5,31E-03	0,996
Temporallappen	155	-1,44E-03	3,42E-03	0,996	217	1,47E-03	3,46E-03	0,996
Parietallappen	155	-1,86E-03	4,13E-03	0,996	217	-5,67E-05	3,47E-03	0,996
Okzipitallappen	155	8,07E-04	2,05E-03	0,996	217	3,42E-04	1,44E-03	0,996
Kortikale Dicke								
Frontallappen	155	-9,50E-04	1,24E-03	0,996	217	5,79E-04	1,08E-03	0,996
Temporallappen	155	-6,94E-04	1,14E-03	0,996	217	1,81E-04	1,25E-03	0,996
Parietallappen	155	3,37E-04	1,11E-03	0,996	217	-1,76E-04	9,31E-04	0,996
Okzipitallappen	155	4,66E-04	8,42E-04	0,996	217	2,67E-04	6,19E-04	0,996
Oberflächenausdehnung								
Frontallappen	155	4,00E-01	2,33E-01	0,996	217	2,13E-02	1,83E-01	0,996
Temporallappen	155	-1,04E-02	1,17E-01	0,996	217	9,36E-03	1,03E-01	0,996
Parietallappen	155	-6,16E-02	1,70E-01	0,996	217	-3,69E-02	1,29E-01	0,996
Okzipitallappen	155	3,83E-02	1,04E-01	0,996	217	-2,87E-02	7,07E-02	0,996

ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study;  $\beta$ : Regressionskoeffizient; MMA: Methylmalonsäure; N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria; SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten.

### 3.4.3 Holotranscobalamin

Die Holotranscobalamin-Konzentration ist nicht mit den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke oder der Oberflächenausdehnung assoziiert. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Regression zwischen den Holotranscobalamin-Spiegeln und den MRT-Daten, aufgeteilt nach Studien.

Tabelle 7: Regression Holotranscobalamin

	ASPS-Fam				PRODEM			
	N	$\beta$	SE	p	N	$\beta$	SE	p
Gesamtvolumen der grauen Substanz	155	1,21E-05	3,42E-05	0,996	217	2,60E-05	5,08E-05	0,996
Subkortikales Volumen der grauen Substanz	155	-4,31E-07	4,04E-06	0,996	217	-1,25E-06	5,22E-06	0,996
Hippocampusvolumen	155	1,20E-07	4,65E-07	0,996	217	3,59E-07	6,71E-07	0,996
Kortikales Volumen								
Gesamt	155	1,97E-05	2,71E-05	0,996	217	1,56E-05	4,46E-05	0,996
Frontallappen	155	3,45E-07	1,15E-05	0,996	217	3,96E-07	1,71E-05	0,996
Temporallappen	155	7,72E-06	6,37E-06	0,996	217	1,22E-05	1,11E-05	0,996
Parietallappen	155	5,30E-06	7,80E-06	0,996	217	5,76E-06	1,12E-05	0,996
Okzipitallappen	155	5,67E-06	3,85E-06	0,996	217	-1,72E-07	4,65E-06	0,996
Kortikale Dicke								
Frontallappen	155	-4,18E-07	2,27E-06	0,996	217	4,81E-07	3,49E-06	0,996
Temporallappen	155	2,57E-06	2,13E-06	0,996	217	3,20E-06	4,02E-06	0,996
Parietallappen	155	3,71E-07	2,04E-06	0,996	217	2,38E-06	2,99E-06	0,996
Okzipitallappen	155	1,22E-06	1,58E-06	0,996	217	-4,37E-07	1,99E-06	0,996
Oberflächenausdehnung								
Frontallappen	155	3,06E-05	4,31E-04	0,996	217	-6,10E-04	5,89E-04	0,996
Temporallappen	155	-2,08E-05	2,15E-04	0,996	217	7,95E-05	3,32E-04	0,996
Parietallappen	155	1,40E-04	3,13E-04	0,996	217	-3,26E-04	4,16E-04	0,996
Okzipitallappen	155	2,05E-04	1,92E-04	0,996	217	4,92E-05	2,28E-04	0,996

ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study;  $\beta$ : Regressionskoeffizient; N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria; SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten.

### 3.4.4 Homocystein

Bei den DemenzpatientInnen besteht kein Zusammenhang zwischen der Homocystein-Konzentration und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung. Bei den Kontrollpersonen zeigte sich vor Adjustierung für multiples Testen eine Assoziation zwischen den Homocystein-Werten und dem subkortikalen Volumen der grauen Substanz. Der Zusammenhang war nach Adjustierung nicht mehr signifikant. In Tabelle 8 ist die Regression zwischen den Homocystein-Werten und den MRT-Daten, aufgeteilt nach Studien, dargestellt.

Tabelle 8: Regression Homocystein

	ASPS-Fam				PRODEM			
	N	$\beta$	SE	p	N	$\beta$	SE	p
Gesamtvolumen der grauen Substanz	155	5,52E-04	4,68E-04	0,996	217	-2,11E-04	3,97E-04	0,996
Subkortikales Volumen der grauen Substanz	155	1,08E-04	5,48E-05	0,996	217	-4,37E-05	4,07E-05	0,996
Hippocampusvolumen	155	6,12E-06	6,24E-06	0,996	217	-6,06E-06	5,23E-06	0,996
Kortikales Volumen								
Gesamt	155	2,32E-04	3,72E-04	0,996	217	-9,65E-05	3,48E-04	0,996
Frontallappen	155	8,31E-05	1,57E-04	0,996	217	-4,73E-05	1,34E-04	0,996
Temporallappen	155	3,93E-05	8,83E-05	0,996	217	-2,69E-05	8,72E-05	0,996
Parietallappen	155	3,65E-05	1,07E-04	0,996	217	-7,72E-06	8,72E-05	0,996
Okzipitallappen	155	4,95E-05	5,30E-05	0,996	217	4,32E-05	3,62E-05	0,996
Kortikale Dicke								
Frontallappen	155	2,57E-05	3,17E-05	0,996	217	-1,32E-05	2,73E-05	0,996
Temporallappen	155	1,44E-05	2,94E-05	0,996	217	-2,34E-05	3,14E-05	0,996
Parietallappen	155	1,12E-05	2,85E-05	0,996	217	-1,92E-05	2,34E-05	0,996
Okzipitallappen	155	-3,71E-07	2,18E-05	0,996	217	5,96E-06	1,56E-05	0,996
Oberflächenausdehnung								
Frontallappen	155	-1,24E-03	6,03E-03	0,996	217	1,63E-03	4,61E-03	0,996
Temporallappen	155	-7,20E-04	2,98E-03	0,996	217	2,40E-03	2,59E-03	0,996
Parietallappen	155	4,22E-04	4,34E-03	0,996	217	3,60E-03	3,24E-03	0,996
Okzipitallappen	155	3,12E-03	2,65E-03	0,996	217	1,54E-03	1,78E-03	0,996

ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study;  $\beta$ : Regressionskoeffizient; N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria; SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten. P-Werte < 0,05 vor Adjustierung für multiples Testen sind kursiv dargestellt.

### 3.4.5 Folsäure

Bei den DemenzpatientInnen zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Folsäure-Konzentration und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung. Bei den Kontrollpersonen waren die Folsäure-Werte vor Adjustierung für multiples Testen mit der kortikalen Dicke des Parietallappens assoziiert. Der Zusammenhang war nach Adjustierung nicht mehr signifikant. Tabelle 9 zeigt die Regression zwischen den Folsäure-Werten und den MRT-Daten, aufgeteilt nach Studien.

Tabelle 9: Regression Folsäure

	ASPS-Fam				PRODEM			
	N	$\beta$	SE	p	N	$\beta$	SE	p
Gesamtvolumen der grauen Substanz	155	1,70E-04	3,95E-04	0,996	217	-2,40E-05	4,75E-04	0,996
Subkortikales Volumen der grauen Substanz	155	-3,54E-05	4,68E-05	0,996	217	-8,86E-05	4,85E-05	0,996
Hippocampusvolumen	155	-3,83E-06	5,48E-06	0,996	217	-8,27E-06	6,26E-06	0,996
Kortikales Volumen								
Gesamt	155	2,11E-04	3,15E-04	0,996	217	6,81E-06	4,17E-04	0,996
Frontallappen	155	6,05E-05	1,34E-04	0,996	217	1,04E-05	1,60E-04	0,996
Temporallappen	155	1,25E-04	7,26E-05	0,996	217	-5,23E-05	1,04E-04	0,996
Parietallappen	155	5,36E-05	9,04E-05	0,996	217	1,00E-04	1,04E-04	0,996
Okzipitallappen	155	-2,06E-05	4,46E-05	0,996	217	-2,10E-05	4,35E-05	0,996
Kortikale Dicke								
Frontallappen	155	-1,29E-06	2,58E-05	0,996	217	-6,07E-06	3,27E-05	0,996
Temporallappen	155	-1,85E-07	2,47E-05	0,996	217	-3,29E-05	3,76E-05	0,996
Parietallappen	155	1,31E-06	2,33E-05	0,996	217	1,74E-05	2,80E-05	0,996
Okzipitallappen	155	1,46E-05	1,82E-05	0,996	217	-1,43E-05	1,86E-05	0,996
Oberflächenausdehnung								
Frontallappen	155	3,20E-03	4,91E-03	0,996	217	-1,11E-04	5,52E-03	0,996
Temporallappen	155	4,85E-03	2,41E-03	0,996	217	9,97E-04	3,10E-03	0,996
Parietallappen	155	2,09E-03	3,58E-03	0,996	217	9,08E-04	3,89E-03	0,996
Okzipitallappen	155	-2,77E-03	2,14E-03	0,996	217	5,33E-04	2,13E-03	0,996

ASPS-Fam: Austrian Stroke Prevention Family Study;  $\beta$ : Regressionskoeffizient; N: Stichprobengröße; p: Signifikanz; PRODEM: Prospective Registry on Dementia in Austria; SE: Standardfehler des Regressionskoeffizienten. P-Werte < 0,05 vor Adjustierung für multiples Testen sind kursiv dargestellt.

## 4 Diskussion

Im folgenden Kapitel erfolgt die Interpretation der Ergebnisse und die Beantwortung der Hypothesen. Anschließend werden die Stärken und Limitationen der Arbeit dargestellt und Empfehlungen für die weiterführende Forschung gegeben.

### 4.1 Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit lagen die durchschnittlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-, Folsäure-, MMA- und Holotranscobalamin-Konzentrationen innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche. Dies deutet darauf hin, dass die Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Versorgung der SeniorInnen in Österreich zufriedenstellend ist.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dies steht in Einklang mit vorausgegangenen Studien, in denen Vitamin B<sub>12</sub> ebenfalls nicht mit der kognitiven Funktion assoziiert war (228,230–233,235,246,290). Die Monzino-80-Plus-Studie fand keinen Zusammenhang zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und den Ergebnissen in der MMSE (229). Eine Studie an kognitiv gesunden älteren Personen konnte ebenfalls keine Assoziation zwischen den MMSE-Werten und den Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln feststellen (291). In der Leiden-85-Plus-Studie war die Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration weder mit der kognitiven Funktion zu Studienbeginn noch mit nachfolgendem kognitiven Rückgang verbunden (234).

Demgegenüber stehen mehrere Studien, die einen Zusammenhang zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln und der kognitiven Funktion fanden (223,224,227). Eine Studie von Whyte et al. zeigte eine Assoziation zwischen niedrigen Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen und schlechteren Ergebnissen in der MMSE (292). In einer weiteren Studie waren niedrige Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel mit einer schlechteren Leistung im Untertest „konstruktive Praxis“ der Testbatterie „Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s disease“ CERAD verbunden (226). Tangney et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen höheren Vitamin-B<sub>12</sub>-Werten und einem langsameren kognitiven Rückgang nachweisen (225). Mögliche Erklärungen für die heterogenen Ergebnisse könnten Unterschiede im Studiendesign, bei den Studienpopulationen (Geschlecht, Alter, Fallzahl) sowie bei der Beurteilung der kognitiven Funktion sein.

Die MMA- und Holotranscobalamin-Konzentrationen waren in dieser Arbeit nicht mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Bei den Kontrollpersonen zeigte sich eine Korrelation der MMA-Werte mit der kognitiven Funktion, die nach Adjustierung für potentielle Einflussfaktoren jedoch nicht mehr signifikant war und als Zufallsfund interpretiert wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit vorherigen Studien überein, die ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen den MMA- und Holotranscobalamin-Spiegeln und der kognitiven Funktion feststellen konnten (230,246). In einer Studie von Pedrero-Chamizo et al. war die Holotranscobalamin-Konzentration nicht mit der Leistung in der MMSE assoziiert (224). Eine weitere Studie fand keinen Zusammenhang zwischen den MMA- und Holotranscobalamin-Werten und der kognitiven Funktion zu Studienbeginn oder dem kognitiven Rückgang (235).

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien eine Assoziation zwischen den MMA- und Holotranscobalamin-Spiegeln und der kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen (225,230,244). In einer Studie von Clarke et al. war eine Verdopplung der Holotranscobalamin-Konzentration mit einem um 30 % langsameren kognitiven Rückgang und eine Verdopplung der MMA-Konzentration mit einem um mehr als 50 % schnelleren kognitiven Rückgang verbunden (245). Die verschiedenen Ergebnisse könnten durch Unterschiede im Studiendesign, bei den Studienpopulationen (Alter, Fallzahl) sowie bei der Beurteilung der kognitiven Funktion erklärt werden.

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Homocystein-Konzentration und der kognitiven Funktion. Bei den Kontrollpersonen bestand eine Korrelation der Homocystein-Spiegel mit der kognitiven Leistungsfähigkeit, die nach Adjustierung für potentielle Einflussfaktoren jedoch nicht mehr signifikant war als Zufallsfund angesehen wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit vorherigen Studien überein, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Homocystein-Konzentration und der kognitiven Funktion feststellen konnten (225,246,249). In einer Studie an institutionalisierten älteren Personen waren die Homocystein-Spiegel nicht mit den Leistungen in der MMSE assoziiert (224). Eine weitere Studie konnte keinen Zusammenhang zwischen hohen Homocystein-Konzentrationen und einer Abnahme der Gedächtnisleistung nachweisen (242).

Demgegenüber stehen Studien, die eine Assoziation zwischen der Homocystein-Konzentration und der kognitiven Funktion feststellen konnten (223,226,244). In ei-

ner Studie von Nurk et al. war eine Abnahme des Homocystein-Spiegels mit einer besseren Gedächtnisleistung im „Kendrick Object Learning Test“ verbunden (293). Eine weitere Studie fand eine Assoziation zwischen der Homocystein-Konzentration und den Ergebnissen in verschiedenen kognitiven Testverfahren (247). In einer Studie von Kim et al. waren höhere Homocystein-Spiegel mit kognitiver Beeinträchtigung verbunden (290). Mögliche Erklärungen für die heterogenen Ergebnisse könnten Unterschiede im Studiendesign, bei den Studienpopulationen (Geschlecht, Fallzahl) sowie bei der Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten sein.

Bei den Kontrollpersonen war die Folsäure-Konzentration mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Dies steht in Einklang mit vorherigen Studien an kognitiv gesunden älteren Erwachsenen, die ebenfalls Assoziationen zwischen den Folsäure-Spiegeln und der kognitiven Funktion nachweisen konnten (230,244,251). In einer Studie von de Lau et al. waren höhere Folsäure-Konzentrationen mit einer besseren Leistung in verschiedenen kognitiven Testverfahren assoziiert (294). Eine weitere Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen niedrigen Folsäure-Spiegeln und einer schlechteren kognitiven Funktion zu Studienbeginn sowie einem höheren kognitiven Rückgang (228).

Andere Studien an kognitiv gesunden älteren Personen konnten jedoch keine Assoziation zwischen den Folsäure-Spiegeln und der kognitiven Leistungsfähigkeit feststellen. Eine Studie von Ravaglia et al. fand keinen Zusammenhang zwischen der Folsäure-Konzentration und den Ergebnissen in der MMSE (291). In einer weiteren Studie waren die Folsäure-Spiegel nicht mit der Leistung in verschiedenen kognitiven Testverfahren assoziiert (295). In einer Studie von Hughes et al. zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Folsäure-Konzentration zu Studienbeginn und dem kognitivem Rückgang nach vier Jahren (246). Mögliche Erklärungen für die gegensätzlichen Resultate könnten Unterschiede im Studiendesign, in der Fallzahl sowie bei der Messung der Folsäure-Konzentration und der kognitiven Funktion sein.

Bei den DemenzpatientInnen zeigte sich keine Assoziation zwischen den Folsäure-Spiegeln und der kognitiven Leistungsfähigkeit. Dies steht in Einklang mit vorausgegangenen Studien an DemenzpatientInnen, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den Folsäure-Werten und der kognitiven Funktion feststellen konnten. In

einer Studie an ProbandInnen mit Alzheimer-Demenz war die Folsäure-Konzentration nicht mit den Ergebnissen in der MMSE und der „Addenbrooke’s Cognitive Examination-Revised“ verbunden (296). Eine weitere Studie an PatientInnen mit präklinischer und klinischer Alzheimer-Demenz fand kein Zusammenhang zwischen den Folsäure-Spiegeln und der Leistung in verschiedenen kognitiven Testverfahren (233).

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien an DemenzpatientInnen eine Assoziation zwischen den Folsäure-Spiegeln und der kognitiven Leistungsfähigkeit nachweisen. In einer Studie von Engelborghs et al. waren höhere Folsäure-Konzentrationen mit besseren Ergebnissen in der MMSE verbunden (297). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von Sommer et al., in der ProbandInnen mit niedrigen Folsäure-Werten schlechtere Leistungen in der MMSE erzielten (298). Eine weitere Studie fand eine Assoziation zwischen höheren Folsäure-Werten und besseren Ergebnissen in der MMSE und dem „Boston Naming Test“ bei Personen mit leichter kognitiver Störung und Alzheimer-Demenz. Bei den kognitiv gesunden ProbandInnen zeigte sich kein Zusammenhang (299). Die verschiedenen Ergebnisse könnten durch Unterschiede in der Fallzahl sowie bei der Messung der Folsäure-Konzentration und der kognitiven Funktion erklärt werden.

Die Hypothese „Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folsäuremangel sind mit kognitiver Dysfunktion assoziiert“ konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Es ergab sich nur für die Folsäure-Konzentration bei den Kontrollpersonen ein signifikanter Zusammenhang mit der kognitiven Funktion. Alle anderen Laborparameter sowie die Folsäure-Konzentration bei den DemenzpatientInnen waren nicht mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert.

In der vorliegenden Arbeit bestand kein Zusammenhang zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln und der Atrophie des Gehirns. Dies steht in Einklang mit vorherigen Studien, die ebenfalls keine Assoziation zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen und der Gehirnatrophie nachweisen konnten. Tangney et al. fanden in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Werten und dem 4,6 Jahre später gemessenen Gesamthirnvolumen (269). Eine weitere Studie konnte keine Assoziation zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln und dem Gesamthirnvolumen sowie dem Volumen der grauen und weißen Substanz feststellen (272). In einer

Studie von Snowdon et al. bestand kein Zusammenhang zwischen der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration und der Schwere der Atrophie des Neokortex (268). Eine weitere Studie konnte keine Assoziation zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Werten und der minimalen Dicke des medialen Temporallappens nachweisen (273).

Demgegenüber stehen Studien, die einen Zusammenhang zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentrationen und der Gehirnatrophie feststellen konnten. In einer Studie von Vogiatzoglou et al. waren niedrigere Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegel zu Studienbeginn mit einem größeren Verlust an Gehirnvolumen nach fünf Jahren assoziiert (267). In einer weiteren Studie wiesen Personen mit höheren Vitamin-B<sub>12</sub>-Ausgangswerten nach sechs Jahren eine geringere Verlustrate des Volumens des Gehirngewebes auf (270). Eine Studie von Blasko et al. fand eine Assoziation zwischen den Vitamin-B<sub>12</sub>-Spiegeln und der Atrophierate des Gehirns (240). Die verschiedenen Ergebnisse könnten durch Unterschiede im Studiendesign und in der Fallzahl erklärt werden.

Die MMA- und Holotranscobalamin-Spiegel waren in der vorliegenden Arbeit nicht mit der Gehirnatrophie assoziiert. Dies stimmt mit vorausgegangenen Studien überein, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen den MMA- und Holotranscobalamin-Werten und der Atrophie des Gehirns nachweisen konnten. In einer Studie von Vogiatzoglou et al. zeigte sich keine Assoziation zwischen den MMA-Spiegeln zu Studienbeginn und dem Verlust an Gehirnvolumen nach fünf Jahren (267). Eine weitere Studie fand keinen Zusammenhang zwischen der Holotranscobalamin-Konzentration und dem Gesamthirnvolumen sowie dem Volumen der grauen und weißen Substanz (272).

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien eine Assoziation zwischen den MMA- und Holotranscobalamin-Spiegeln und der Atrophie des Gehirns nachweisen. In einer Studie von Hooshmand et al. waren höhere Holotranscobalamin-Spiegel zu Studienbeginn mit einer verringerten Verlustrate des Volumens des Gehirngewebes nach sechs Jahren verbunden (270). Eine Studie von Vogiatzoglou et al. fand eine Assoziation zwischen niedrigeren Holotranscobalamin-Konzentrationen zu Studienbeginn und einem höheren Verlust an Gehirnvolumen nach fünf Jahren (267). Eine weitere Studie konnte einen Zusammenhang zwischen den MMA-Werten und dem 4,6 Jahre später gemessenen Gesamthirnvolumen nachweisen (269). Mögliche Er-

klärungen für die gegensätzlichen Resultate könnten Unterschiede im Studiendesign und in der Fallzahl sein.

In der vorliegenden Arbeit bestand kein Zusammenhang zwischen der Homocystein-Konzentration und der Atrophie des Gehirns. Vor Adjustierung für multiples Testen zeigte sich bei den Kontrollpersonen eine Assoziation zwischen den Homocystein-Werten und dem subkortikalen Volumen der grauen Substanz, die nach Adjustierung nicht mehr signifikant war und als Zufallsfund angesehen wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit stimmen mit vorausgegangenen Studien überein, in denen die Homocystein-Konzentration ebenfalls nicht mit der Gehirnatrophie assoziiert war. Eine Studie von Vogiatzoglou et al. konnte keinen Zusammenhang zwischen den Homocystein-Spiegeln zu Studienbeginn und dem Verlust an Gehirnvolumen nach fünf Jahren nachweisen (267). Eine weitere Studie fand keine Assoziation zwischen der minimalen Dicke des medialen Temporallappens und der Homocystein-Konzentration (273).

Demgegenüber stehen Studien, die eine Assoziation zwischen den Homocystein-Werten und der Gehirnatrophie nachweisen konnten (240,269,271). In einer Studie von Williams et al. waren höhere Homocystein-Spiegel mit einem kleineren Hippocampus verbunden (265). In einer weiteren Studie zeigten Personen mit höheren Homocystein-Konzentrationen eine stärkere Atrophie der frontalen, parietalen und okzipitalen weißen Substanz (264). In einer Studie von Madsen et al. wiesen ProbandInnen mit höheren Homocystein-Spiegeln eine verringerte Dicke der grauen Substanz im Bereich der Frontal-, Parietal- und Okzipitalregionen sowie der rechten Temporalregion und ein niedrigeres Volumen der grauen Substanz in der linken Frontal-, Parietal-, Temporal- und Okzipitalregion auf (266). Mögliche Erklärungen für die heterogenen Ergebnisse könnten Unterschiede im Studiendesign und in der Fallzahl sein.

Die Folsäure-Konzentrationen waren in der vorliegenden Arbeit nicht mit der Atrophie des Gehirns assoziiert. Vor Adjustierung für multiples Testen bestand bei den Kontrollpersonen ein Zusammenhang zwischen den Folsäure-Spiegeln und der kortikalen Dicke des Parietallappens, der nach Adjustierung jedoch nicht mehr signifikant war und als Zufallsfund interpretiert wird. Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen mit vorherigen Studien in Einklang, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen

den Folsäure-Konzentrationen und der Gehirnatrophie feststellen konnten. Eine Studie von Vogiatzoglou et al. fand keine Assoziation zwischen den Folsäure-Werten zu Studienbeginn und dem Verlust an Gehirnvolumen nach fünf Jahren (267). In einer weiteren Studie waren die Folsäure-Spiegel nicht mit dem Volumen des Gehirngewebes verbunden (270). Quadri et al. konnten in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen den Folsäure-Werten und der minimalen Dicke des medialen Temporallappens feststellen (273).

Im Gegensatz dazu konnten andere Studien einen Zusammenhang zwischen den Folsäure-Spiegeln und der Atrophie des Gehirns nachweisen. In einer Studie von Blasko et al. waren höhere Folsäure-Werte zu Studienbeginn mit einer geringeren Atrophie des medialen Temporallappens nach fünf Jahren assoziiert (240). Snowdon et al. konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang zwischen den Folsäure-Spiegeln und der Schwere der Atrophie des Neokortex feststellen (268). Die verschiedenen Ergebnisse könnten durch Unterschiede im Studiendesign sowie bei den Studienpopulationen (Geschlecht, Alter, Fallzahl) erklärt werden.

Die Hypothese „Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folsäuremangel sind mit zerebraler Atrophie assoziiert“ wurde abgelehnt. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Laborparametern und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung.

In der Studie „The impact of folate and vitamin B12 status on cognitive function and brain atrophy in healthy elderly and demented Austrians, a retrospective cohort study“ zeigte sich weder bei den DemenzpatientInnen noch bei den Kontrollpersonen ein Zusammenhang zwischen dem Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäurestatus und der kognitiven Funktion oder Gehirnatrophie. Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit Testverfahren untersucht, die das Gedächtnis, die Exekutivfunktionen und die visuell-praktischen Fähigkeiten erfassten. Zur Beurteilung der Gehirnatrophie wurde eine MRT durchgeführt. Bei einem Teil der ProbandInnen waren Daten aus Nachuntersuchungen verfügbar. In der longitudinalen Analyse bestand ebenfalls kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Laborparametern und der kognitiven Funktion oder Gehirnatrophie (300).

## 4.2 Stärken und Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollten einige Stärken und Limitationen berücksichtigt werden. Neben der Vitamin-B<sub>12</sub>-Konzentration wurden auch die MMA-, Holotranscobalamin- und Homocystein-Spiegel bestimmt, wodurch die Früherkennung eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels möglich war (140,146). Eine weitere Stärke liegt darin, dass sowohl DemenzpatientInnen als auch kognitiv gesunde Personen eingeschlossen wurden. Außerdem wurden mehrere potentielle Einflussfaktoren berücksichtigt. Die vorliegende Arbeit wies einen relativ hohen Stichprobenumfang auf. In manchen anderen Studien war die Stichprobenzahl jedoch höher (227,235,293,294). Eine Limitation dieser Arbeit ist das relativ junge Alter der ProbandInnen. Da die Prävalenz der Demenz mit zunehmendem Alter steigt (301), könnte dies zu einem eher geringen Demenzrisiko in der Kontrollgruppe geführt haben. Eine weitere Limitation liegt darin, dass die durchschnittlichen Vitamin-B<sub>12</sub>-, MMA-, Holotranscobalamin- und Folsäure-Konzentrationen innerhalb der jeweiligen Referenzbereiche lagen. Dies könnte das Demenzrisiko bei den Kontrollpersonen verringert haben. Zur Beurteilung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde die MMSE verwendet. Diese eignet sich als Screening-Test für das Vorliegen einer Demenz, weist aber eine mangelnde Sensitivität bei der Erkennung leichter kognitiver Störungen auf (302). In der Studie „The impact of folate and vitamin B12 status on cognitive function and brain atrophy in healthy elderly and demented Austrians, a retrospective cohort study“ erfolgte eine genauere Beurteilung der kognitiven Funktion. Bei einem Teil der ProbandInnen waren Daten aus Nachuntersuchungen vorhanden (300). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit waren keine Liquormarker und Amyloid-Positronenemissionstomographie-Daten verfügbar. Eine weitere Limitation dieser Arbeit liegt darin, dass die Vitamin-B<sub>6</sub>-Konzentration nicht bestimmt wurde. Vitamin B<sub>6</sub> ist neben Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure am Abbau von Homocystein beteiligt. Homocystein kann entweder zu Methionin remethyliert oder zu Cystein umgewandelt werden. Der Abbau von Homocystein zu Cystein wird durch zwei Vitamin-B<sub>6</sub>-abhängige Enzyme katalysiert. Die Cystathionin- $\beta$ -Synthase wandelt Homocystein in Cystathionin um, welches anschließend durch die Cystathionase zu Cystein abgebaut wird (303).

### **4.3 Empfehlungen für die weiterführende Forschung**

In dieser Arbeit war nur die Folsäure-Konzentration in der Kontrollgruppe mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Für die übrigen Laborparameter sowie für die Folsäure-Konzentration bei den DemenzpatientInnen ergab sich kein Zusammenhang mit der kognitiven Funktion. Zwischen den untersuchten Laborparametern und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung bestand kein Zusammenhang. Allerdings wiesen die meisten ProbandInnen einen adäquaten Vitaminstatus auf. Weiterführende Studien sollten Zusammenhänge der untersuchten Laborparameter mit der kognitiven Funktion und Gehirnatrophie an Personen mit Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel untersuchen. Ein Mangel dieser Vitamine kommt bei älteren Personen häufig vor (129,183), während wirksame Therapien zur Behandlung der Demenz fehlen (4). Zukünftige Interventionsstudien an Personen mit Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel könnten zeigen, ob eine Supplementierung dieser Vitamine die kognitive Funktion und Gehirnatrophie verbessern kann.

## 5 Abschlussstatement

Ziel dieser retrospektiven Untersuchung war es, Zusammenhänge zwischen kognitiver Dysfunktion und Gehirnatrophie und einem Mangel an Vitamin B<sub>12</sub> und Folsäure zu untersuchen. In der vorliegenden Arbeit zeigte sich lediglich bei den Folsäure-Werten in der Kontrollgruppe eine signifikante Assoziation mit der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Folsäure-Konzentration bei den DemenzpatientInnen sowie die übrigen Laborparameter waren nicht mit der kognitiven Funktion verbunden. Die Hypothese „Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folsäuremangel sind mit kognitiver Dysfunktion assoziiert“ kann somit nicht bestätigt werden. In dieser Arbeit zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den untersuchten Laborparametern und den globalen oder regionalen Gehirnvolumina, der kortikalen Dicke und der Oberflächenausdehnung. Die Hypothese „Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel und Folsäuremangel sind mit zerebraler Atrophie assoziiert“ wird somit abgelehnt. Weiters zeigte sich, dass die Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Versorgung älterer ÖsterreicherInnen zufriedenstellend zu sein scheint. Da die meisten ProbandInnen in dieser Arbeit einen adäquaten Vitaminstatus aufwiesen, sollten zukünftige Studien Zusammenhänge zwischen der kognitiven Funktion und Gehirnatrophie und den untersuchten Laborparametern an Personen mit Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäuremangel untersuchen. Weiters könnten Interventionsstudien an Personen mit einem Mangel dieser Vitamine zeigen, ob eine Vitamin-B<sub>12</sub>- und Folsäure-Supplementierung die kognitive Funktion und Gehirnatrophie verbessern kann.

## Literaturverzeichnis

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2019: Highlights [Internet]. 2019 [zitiert am 01.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>.
2. Alzheimer's Association. Alzheimer's Disease Facts and Figures [Internet]. 2021 [zitiert am 05.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures.pdf>.
3. Michalowsky B, Kaczynski A, Hoffmann W. Ökonomische und gesellschaftliche Herausforderungen der Demenz in Deutschland – Eine Metaanalyse. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019;62:981–992.
4. Weltgesundheitsorganisation. Dementia [Internet]. 2021 [zitiert am 05.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
5. Langa KM. Cognitive Aging, Dementia, and the Future of an Aging Population. In: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; Committee on Population; Majmundar MK, Hayward MD, editors. Future Directions for the Demography of Aging: Proceedings of a Workshop [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2018 [zitiert am 05.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513075/>.
6. Alzheimer's Disease International. Dementia statistics [Internet]. o.J. [zitiert am 05.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>.
7. Österreichische Alzheimer Gesellschaft. Zahlen & Statistik [Internet]. o.J. [zitiert am 05.09.2021]. Verfügbar unter: <http://www.alzheimer-gesellschaft.at/informationen/zahlen-statistik/>.
8. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. Nutr J. 2015;14:76.
9. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on

- nutrition and cognitive decline with aging. *J Nutr Health Aging*. 11(2):132–52.
10. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2021, mit Aktualisierungen vom 11.11.2020 und 10.03.2021 [Internet]. 2021 [zitiert am 02.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.
  11. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256(3):240–6.
  12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013. S. 602–606.
  13. Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz. Österreichischer Demenzbericht [Internet]. o.J. [zitiert am 08.02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Nicht-uebertragbare-Krankheiten/Demenz.html>.
  14. Brinks R, Landwehr S, Waldeyer R. Age of onset in chronic diseases: new method and application to dementia in Germany. *Popul Health Metr*. 2013;11:6.
  15. Cunningham EL, McGuinness B, Herron B, Passmore AP. Dementia. *Ulster Med J*. 2015;84(2):79–87.
  16. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126–35.
  17. Alkhunizan M, Alkhenizan A, Basudan L. Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Saudi Arabia: A Community-Based Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2018;8(1):98–103.
  18. Lara E, Koyanagi A, Olaya B, Lobo A, Miret M, Tyrovolas S, et al. Mild cognitive impairment in a Spanish representative

- sample: prevalence and associated factors. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(8):858–67.
19. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(23):2551–61.
  20. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol*. 2003;60(10):1385–9.
  21. Petersen R. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016;22(2 Dementia):404–18.
  22. Lu Y, Liu C, Yu D, Fawkes S, Ma J, Zhang M, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in community-dwelling Chinese populations aged over 55 years: a meta-analysis and systematic review. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):10.
  23. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang CCH, Lee CW, vander Bilt J, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol*. 2011;68(6):761–7.
  24. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, DeCarli C. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol*. 2009;66(9):1151–7.
  25. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology*. 2002;59(10):1594–9.
  26. McGuinness B, Fuchs M, Barrett SL, Passmore AP, Johnston JA. Platelet Membrane  $\beta$ -Secretase Activity in Mild Cognitive Impairment and Conversion to Dementia: a Longitudinal Study. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(4):1095–103.
  27. Petersen R. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256(3):183–94.
  28. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214–28.
  29. Marcos G, Santabárbara J, Lopez-Anton R, De-la-Cámara C, Gracia-García P, Lobo E, et al. Conversion to dementia in mild cognitive impairment diagnosed with DSM-5 criteria and with Petersen's criteria. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;133(5):378–85.
  30. Hu C, Yu D, Sun X, Zhang M, Wang L, Qin H. The prevalence and progression of mild cognitive impairment among clinic and

community populations: a systematic review and meta-analysis. *Int Psychogeriatr.* 2017;29(10):1595–608.

31. Freedman VA, Kasper JD, Spillman BC, Plassman BL. Short-Term Changes in the Prevalence of Probable Dementia: An Analysis of the 2011-2015 National Health and Aging Trends Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2018;73(suppl\_1):S48–S56.
32. Hudemiet P, Hurd MD, Rohwedder S. Dementia Prevalence in the United States in 2000 and 2012. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2018;73(suppl\_1):S10–S19.
33. Sheffield KM, Peek MK. Changes in the prevalence of cognitive impairment among older Americans, 1993-2004: overall trends and differences by race/ethnicity. *Am J Epidemiol.* 2011;174(3):274–83.
34. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med.* 2017;177(1):51–8.
35. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet.* 2013;382(9902):1405–12.
36. Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, et al. Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS) Collaboration. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun.* 2016;7:11398.
37. Wolters FJ, Chibnik LB, Waziry R, Anderson R, Berr C, Beiser A, et al. Twenty-seven-year time trends in dementia incidence in Europe and the United States: The Alzheimer Cohorts Consortium. *Neurology.* 2020;95(5):e519–31.
38. Leggett A, Clarke P, Zivin K, McCammon RJ, Elliott MR, Langa KM. Recent Improvements in Cognitive Functioning Among Older U.S. Adults: How Much Does Increasing Educational Attainment Explain? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2019;74(3):536–45.
39. Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New insights into the dementia epidemic. *N Engl J Med.* 2013;369(24):2275–7.
40. Langa KM. Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? *Alzheimers Res Ther.* 2015;7(1):34.

41. Hall KS, Gao S, Baiyewu O, Lane KA, Gureje O, Shen J, et al. Prevalence rates for dementia and Alzheimer's disease in African Americans: 1992 versus 2001. *Alzheimers Dement.* 2009;5(3):227–33.
42. Wiberg P, Waern M, Billstedt E, Ostling S, Skoog I. Secular trends in the prevalence of dementia and depression in Swedish septuagenarians 1976-2006. *Psychol Med.* 2013;43(12):2627–34.
43. Rocca WA, Petersen RC, Knopman DS, Hebert LE, Evans DA, Hall KS, et al. Trends in the incidence and prevalence of Alzheimer's disease, dementia, and cognitive impairment in the United States. *Alzheimers Dement.* 2011;7(1):80–93.
44. van Bussel EF, Richard E, Arts DL, Nooyens AC, Coloma PM, de Waal MW, et al. Dementia incidence trend over 1992-2014 in the Netherlands: Analysis of primary care data. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002235.
45. Falkai P, Laux G, Deister A, Möller HJ. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.* 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. S. 406.
46. Mattle H, Fischer U. *Kurzlehrbuch Neurologie.* 5. Auflage. Stuttgart u.a.: Georg Thieme Verlag; 2021. S. 250.
47. Rothenhäusler HB, Täschner KL. *Kompodium praktische Psychiatrie und Psychotherapie.* 2. Auflage. Wien u.a.: Springer Verlag; 2013. S. 186.
48. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde und Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in Zusammenarbeit mit der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e.V. *Selbsthilfe Demenz. S3-Leitlinie "Demenzen" (Langversion)* [Internet]. 2016 [zitiert am 12.09.2021]. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/038-013l\\_S3-Demenzen-2016-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf).
49. Falkai P, Laux G, Deister A, Möller HJ. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.* 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2021. S. 411–417.
50. Rothenhäusler HB, Täschner KL. *Kompodium praktische Psychiatrie und Psychotherapie.* 2. Auflage. Wien u.a.: Springer Verlag; 2013. S. 185–186.
51. Etgen T, Sander D, Bickel H, Förstl H. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(44):743–50.

52. Ashok C, Anil D. Dementia in Parkinson's Disease: it's Therapeutics. *SOJ Neuro Neurosci.* 2021;1(1):1–4.
53. Jones R. Drug treatment for people with dementia. *Clin Med (Lond).* 2011;11(1):67–71.
54. Mufson EJ, Counts SE, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(11):1703–18.
55. Kumar R, Kumar A, Långström B, Darreh-Shori T. Discovery of novel choline acetyltransferase inhibitors using structure-based virtual screening. *Sci Rep.* 2017;7(1):16287.
56. Francis PT. The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease. *CNS Spectr.* 2005;10(11 Suppl 18):6–9.
57. Singh R, Sadiq NM. Cholinesterase Inhibitors. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 22.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544336/>.
58. Bui T, Duong H. Muscarinic Agonists. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 22.09.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553130/>.
59. Musiał A, Bajda M, Malawska B. Recent developments in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. *Curr Med Chem.* 2007;14(25):2654–79.
60. Hepp DH, Ruitter AM, Galis Y, Voorn P, Rozemuller AJ, Berendse HW, et al. Pedunculopontine cholinergic cell loss in hallucinating Parkinson disease patients but not in dementia with Lewy bodies patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013;72(12):1162–70.
61. Anggono V, Tsai LH, Götz J. Glutamate Receptors in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapies. *Neural Plast.* 2016;2016:8256196.
62. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease--a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res.* 2000;2(2–3):85–97.
63. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J Alzheimers Dis.* 2018;62(3):1223–40.

64. Douglas S, James I, Ballard C. Non-pharmacological interventions in dementia [Internet]. *Adv Psychiatr Treat*. 2004 [zitiert am 18.09.2021]. 10(3):171–7. Verfügbar unter: <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment/article/nonpharmacological-interventions-in-dementia/CB4C6A081FFB24A29106998463D8D8BC>.
65. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda S, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673–734.
66. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Santoni G, Fastbom J, Ljungman P, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: A population-based study. *Neurology*. 2018;91(19):e1732–40.
67. Qiu C, Fratiglioni L. A major role for cardiovascular burden in age-related cognitive decline. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(5):267–77.
68. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer’s disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819–28.
69. Fratoni V, Brandi ML. B vitamins, homocysteine and bone health. *Nutrients*. 2015;7(4):2176–92.
70. Fang H, Kang J, Zhang D. Microbial production of vitamin B12: a review and future perspectives. *Microb Cell Fact*. 2017;16(1):15.
71. Doxey A, Kurtz D, Lynch M. Aquatic metagenomes implicate Thaumarchaeota in global cobalamin production. *ISME J*. 2015;9:461–71.
72. Al-Awami HM, Raja A, Soos MP. Physiology, Gastric Intrinsic Factor. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 09.02.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546655/>.
73. Mathews F, Gordon M, Chen Z, Rajashankar K, Ealick S, Alpers D, et al. Crystal structure of human intrinsic factor: Cobalamin complex at 2.6-Å resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(44):17311–6.
74. Furger E, Frei DC, Schibli R, Fischer E, Prota AE. Structural basis for universal corrinoid recognition by the cobalamin transport protein haptocorrin. *J Biol Chem*. 2013;288(35):25466–76.
75. Linneman M, Kühl M. *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. 6. Auflage. Berlin u.a.: Springer Verlag; 2002. S. 364.

76. Paul C, Brady DM. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integr Med (Encinitas)*. 2017;16(1):42–9.
77. Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1364-72.
78. Wikimedia Commons. File: Cobalamin.svg [Internet]. 2007 [zitiert am 08.03.2022]. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cobalamin.svg>.
79. Allen RH, Stabler SP. Identification and quantitation of cobalamin and cobalamin analogues in human feces. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1324–35.
80. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, la Ferrera GM, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*. 2016;8(12):767.
81. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(10):1266–74.
82. Brouwer-Brolsma EM, Dhonukshe-Rutten RAM, van Wijngaarden JP, van der Zwaluw NL, van de Velde N, de Groot LCPGM. Dietary Sources of Vitamin B-12 and Their Association with Vitamin B-12 Status Markers in Healthy Older Adults in the B-PROOF Study. *Nutrients*. 2015;7(9):7781–97.
83. Burgess CM, Smid EJ, van Sinderen D. Bacterial vitamin B2, B11 and B12 overproduction: An overview. *Int J Food Microbiol*. 2009;133(1–2):1–7.
84. Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(5 Suppl):1213S-1222S.
85. Watanabe F, Takenaka S, Katsura H, Masumder SA, Abe K, Tamura Y, et al. Dried green and purple lavers (Nori) contain substantial amounts of biologically active vitamin B(12) but less of dietary iodine relative to other edible seaweeds. *J Agric Food Chem*. 1999;47(6):2341–3.
86. Bito T, Teng F, Ohishi N, Takenaka S, Miyamoto E, Sakuno E, et al. Characterization of vitamin B12 compounds in the fruiting bodies of shiitake mushroom (*Lentinula edodes*) and bed logs after fruiting of the mushroom. *Mycoscience*. 2014;55(6):462–8.
87. Takahashi-Iñiguez T, García-Hernandez E, Arreguín-Espinosa R, Flores ME. Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(6):423–37.

88. Marchi G, Busti F, Zidanes AL, Vianello A, Girelli D. Cobalamin Deficiency in the Elderly. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020043.
89. Ramezanpour Ahangar E, Annamaraju P. Hydroxocobalamin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 06.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557632/>.
90. Wikimedia Commons. File: MCM Reaction.png [Internet]. 2015 [zitiert am 08.03.2022]. Verfügbar unter: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MCM\\_Reaction.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:MCM_Reaction.png).
91. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):673–85.
92. Scott JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc*. 1999;58(2):441–8.
93. Brandenburger T, Bajorat T. Fallbuch Biochemie. Stuttgart u.a.: Georg Thieme Verlag; 2006. S. 138.
94. Tjong E, Dimri M, Mohiuddin SS. Biochemistry, Tetrahydrofolate. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 24.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539712/>.
95. Hughes CF, Ward M, Hoey L, McNulty H. Vitamin B12 and ageing: current issues and interaction with folate. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(Pt 4):315–29.
96. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAdoMet): from the bench to the bedside--molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(5):1151S–7S.
97. Atkins CM, Yon M, Groome NP, Sweatt JD. Regulation of myelin basic protein phosphorylation by mitogen-activated protein kinase during increased action potential firing in the hippocampus. *J Neurochem*. 1999;73(3):1090–7.
98. Poitelon Y, Kopec AM, Belin S. Myelin Fat Facts: An Overview of Lipids and Fatty Acid Metabolism. *Cells*. 2020;9(4):812.
99. Soda K. Polyamine Metabolism and Gene Methylation in Conjunction with One-Carbon Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):3106.
100. Shrubsole MJ, Wagner C, Zhu X, Hou L, Loukachevitch LV, Ness RM, et al. Associations between S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine, and colorectal adenoma risk are modified by sex. *Am J Cancer Res*. 2014;5(1):458–65.

101. Tehlivets O, Malanovic N, Visram M, Pavkov-Keller T, Keller W. S-adenosyl-L-homocysteine hydrolase and methylation disorders: yeast as a model system. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(1):204–15.
102. Elshihawy H, Helal MA, Said M, Hammad MA. Design, synthesis, and enzyme kinetics of novel benzimidazole and quinoxaline derivatives as methionine synthase inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2014;22(1):550–8.
103. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. 32. Auflage. Berlin u.a.: Springer Verlag; 2019. S. 527.
104. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 26.11.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>.
105. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(40):680–5.
106. Doets EL, In 't Veld PH, Szczecińska A, Dhonukshe-Rutten RA, Cavelaars AE, van 't Veer P, et al. Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach. *Ann Nutr Metab*. 2013;62(4):311–22.
107. Linnemann M, Köhl M. *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. 6. Auflage. Berlin u.a.: Springer Verlag; 2002. S. 365.
108. Quadros EV, Sequeira JM. Cellular uptake of cobalamin: transcobalamin and the TCblR/CD320 receptor. *Biochimie*. 2013;95(5):1008–18.
109. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, Behringer S, Grünert SC, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front Mol Biosci*. 2016;3:27.
110. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(1):131–6.
111. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-2611.
112. Snow C. *Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency: A Guide for the Primary Care Physician*. *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1289–98.

113. Brandenburger T, Bajorat T. Fallbuch Biochemie. Stuttgart u.a.: Georg Thieme Verlag; 2006. S. 139.
114. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214–21.
115. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J*. 1993;7(14):1344-53.
116. Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2005;233(1–2):93-7.
117. Rizzo JF 3rd. Adenosine triphosphate deficiency: a genre of optic neuropathy. *Neurology*. 1995;45(1):11–6.
118. Qudsiya Z, de Jesus O. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 08.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559316/>.
119. Brandenburger T, Bajorat T. Fallbuch Biochemie. Stuttgart u.a.: Georg Thieme Verlag; 2006. S. 139–140.
120. Naha K, Dasari S, Vivek G, Prabhu M. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency: an unusual cause for recurrent generalised seizures with pancytopenia. *BMJ Case Rep*. 2012;2012:bcr20.
121. Tehlivets O. Homocysteine as a Risk Factor for Atherosclerosis: Is Its Conversion to S-Adenosyl-L-Homocysteine the Key to Deregulated Lipid Metabolism? *J Lipids*. 2011;2011:702853.
122. Institute of Medicine US, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline. Folate. In: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998 [zitiert am 15.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114318/>.
123. Hariz A, Bhattacharya PT. Megaloblastic Anemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 13.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>.
124. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ*. 2014;349:g5226.

125. Aktas G, Sit M, Tekçe H, Üyetürk Ü, Tekçe B, Savli H. Effects of Vitamin B12 treatment on hematological parameters. *Acta Medica Anatolia*. 2014;2(1):6.
126. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
127. Brandenburger T, Bajorat T. *Fallbuch Biochemie*. Stuttgart u.a.: Georg Thieme Verlag; 2006. S. 140.
128. Lubana SS, Alfishawy M, Singh N, Atkinson S. Vitamin B12 Deficiency and Elevated Folate Levels: An Unusual Cause of Generalized Tonic-Clonic Seizure. *Am J Case Rep*. 2015;16:386–9.
129. Elmadfa I, et al. *Österreichischer Ernährungsbericht 2012*. 1. Auflage. Wien; 2012.
130. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S20-34; discussion S35-7.
131. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(5):541-8.
132. Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):348S-358S.
133. Obeid R, Geisel J, Herrmann W. Comparison of two methods for measuring methylmalonic acid as a marker for vitamin B12 deficiency. *Diagnosis (Berl)*. 2015;2(1):67-72.
134. Ermens AA, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*. 2003;36(8):585–90.
135. Schneede J, Ueland PM. Novel and established markers of cobalamin deficiency: complementary or exclusive diagnostic strategies. *Semin Vasc Med*. 2005;5(2):140-55.
136. Matthews DM, Beckett AG. Serum vitamin B12 in renal failure. *J Clin Pathol*. 1962;15(5):456–8.
137. Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106(6):505–15.
138. Means RT, Fairfield KM. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. *UpToDate [Internet]*. 2021 [zitiert

am 12.01.2021]. Verfügbar unter:  
<https://www.uptodate.com/contents/causes-and-pathophysiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>.

139. Morkbak AL, Hvas AM, Milman N, Nexø E. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum. *Haematologica*. 2007;92(12):1711–2.
140. Herrmann W, Obeid R. Holotranscobalamin – An Early Marker for Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *European Haematology* [Internet]. 2009 [zitiert am 02.12.2021]. 3(1):7–11. Verfügbar unter:  
<https://touchoncology.com/haematology/journal-articles/holotranscobalamin-an-early-marker-for-laboratory-diagnosis-of-vitamin-b12-deficiency/>.
141. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting--clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol*. 2001;23(6):365-71.
142. Refsum H, Johnston C, Guttormsen AB, Nexø E. Holotranscobalamin and total transcobalamin in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults. *Clin Chem*. 2006;52(1):129-37.
143. Woo KS, Kim KE, Park JS, Park JI, Han JY. Relationship between the Levels of Holotranscobalamin and Vitamin B12. *Korean J Lab Med*. 2010;30(2):185-9.
144. Riedel BM, Molloy AM, Meyer K, Fredriksen A, Ulvik A, Schneede J, et al. Transcobalamin polymorphism 67A->G, but not 776C->G, affects serum holotranscobalamin in a cohort of healthy middle-aged men and women. *J Nutr*. 2011;141(10):1784-90.
145. Hogeveen M, van Beynum I, van Rooij A, Kluijtmans L, den Heijer M, Blom H. Methylmalonic acid values in healthy Dutch children. *Eur J Nutr*. 2008 Feb;47(1):26–31.
146. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, Martin-Fernandez J, Riesgo-Fuertes R, Garrido-Elustondo S, et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B12 for vitamin B12 deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB12). *BMJ Open*. 2020;10(8):e033687.
147. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol*. 1995;8(3):533–66.

148. Vavra MW, Rubin DI. The peripheral neuropathy evaluation in an office-based neurology setting. *Semin Neurol.* 2011;31(1):102-14.
149. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021 [zitiert am 05.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1231/>.
150. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2019;3(2):200-214.
151. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58(6):399–429.
152. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496–513.
153. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem.* 2004;50(1):3–32.
154. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet.* 1995;10(1):111–3.
155. Husemoen LL, Thomsen TF, Fenger M, Jørgensen T. Effect of lifestyle factors on plasma total homocysteine concentrations in relation to MTHFR(C677T) genotype. *Inter99 (7). Eur J Clin Nutr.* 2004;58(8):1142–50.
156. Means RT, Fairfield KM. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies. *UpToDate* [Internet]. 2021 [zitiert am 12.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies>.
157. Socha DS, DeSouza SI, Flagg A, Sekeres M, Rogers HJ. Severe megaloblastic anemia: Vitamin deficiency and other causes. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(3):153–64.

158. Gorelova V, Ambach L, Rébeillé F, Stove C, van der Straeten D. Folates in Plants: Research Advances and Progress in Crop Biofortification. *Front Chem.* 2017;5:21.
159. Khan KM, Jialal I. Folic Acid Deficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 07.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>.
160. Koletzko B, Pietrzik K. Gesundheitliche Bedeutung der Folsäurezufuhr. *Dtsch Arztebl.* 2004;101(23):A1670–81.
161. Wikimedia Commons. File: Tetrahydrofolate.png [Internet]. 2020 [zitiert am 24.04.2022]. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tetrahydrofolate.png>.
162. Wikimedia Commons. File: Folic-acid-2D-skeletal.png [Internet]. 2020 [zitiert am 15.03.2022]. Verfügbar unter: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Folic-acid-2D-skeletal.png>.
163. Askari BS, Krajinovic M. Dihydrofolate reductase gene variations in susceptibility to disease and treatment outcomes. *Curr Genomics.* 2010;11(8):578–83.
164. Thomas, L. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books; 2012. S 730.
165. Strickland KC, Krupenko NI, Krupenko SA. Molecular mechanisms underlying the potentially adverse effects of folate. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(3):607–16.
166. Delchier N, Herbig AL, Rychlik M, Renard CMGC. Folates in Fruits and Vegetables: Contents, Processing, and Stability. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2016;15(3):506–28.
167. Bjelakovic G, Stojanovic I, Jevtovic-Stoimenov T, Bjelakovic L, Kamenov B, Pavlovic D, et al. Is folic acid supplementation to food benefit or risk for human health? *Pteridines.* 2013;24(3–4):165–81.
168. Gressner AM, Arndt T. Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. 3. Auflage. Band 1. Berlin: Springer Verlag; 2019. S 898.
169. Linnemann M, Kühl M. Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug. 6. Auflage. Berlin u.a.: Springer Verlag; 2002. S 411.
170. Dessie MA, Zeleke EG, Workie SB, Berihun AW. Folic acid usage and associated factors in the prevention of neural tube

- defects among pregnant women in Ethiopia: cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):313.
171. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 3. Auflage. Band 1. Berlin: Springer Verlag; 2019. S 896.
  172. Linnemann M, Kühl M. *Biochemie für Mediziner: Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. 6. Auflage. Berlin u.a.: Springer Verlag; 2002. S 412.
  173. Ohrvik VE, Witthoft CM. Human folate bioavailability. *Nutrients*. 2011;3(4):475–90.
  174. Thomas, L. *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 8. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books; 2012. S 729.
  175. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S5–16; discussion S17–9.
  176. Fischer M, Stronati M, Lanari M. Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):74.
  177. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. 2016;126:52–6.
  178. Randunu RS, Bertolo RF. The Effects of Maternal and Postnatal Dietary Methyl Nutrients on Epigenetic Changes that Lead to Non-Communicable Diseases in Adulthood. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3290.
  179. Means RT, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *UpToDate* [Internet]. 2021 [zitiert am 12.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency>.
  180. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(11):1392–403.
  181. Rust P, Hasenegger V, König J, Department für Ernährungswissenschaften Universität Wien, im Auftrag von Bundesministerium für Gesundheit und Frauen. *Österreichischer Ernährungsbericht 2017* [Internet]. 2017 [zitiert am 14.04.2022]. Verfügbar unter:

<https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=528>.

182. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S38–51.
183. Pravst I, Lavriša Ž, Hribar M, Hristov H, Kvarantan N, Seljak BK, et al. Dietary Intake of Folate and Assessment of the Folate Deficiency Prevalence in Slovenia Using Serum Biomarkers. *Nutrients*. 2021;13(11):3860.
184. Brito A, Mujica-Coopman MF, López de Romaña D, Cori H, Allen LH. Folate and Vitamin B12 Status in Latin America and the Caribbean: An Update. *Food Nutr Bull*. 2015;36(2 Suppl):S109–18.
185. Berti C, Fekete K, Dullemeijer C, Trovato M, Souverein OW, Cavelaars A, et al. Folate intake and markers of folate status in women of reproductive age, pregnant and lactating women: a meta-analysis. *J Nutr Metab*. 2012;2012:470656.
186. Diab L, Krebs NF. Vitamin Excess and Deficiency. *Pediatr Rev*. 2018;39(4):161–79.
187. Metz J. Appropriate use of tests for folate and vitamin B12 deficiency [Internet]. *Aust Prescr*. 1999 [zitiert am 10.01.2022]. 22:16–8. Verfügbar unter: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/appropriate-use-of-tests-for-folate-and-vitamin-b12-deficiency>.
188. Thomas, L. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books; 2012. S 727.
189. Sobczyńska-Malefora A. Methods for assessment of folate (Vitamin B9). In: Harrington DJ, editor. *Laboratory assessment of vitamin status*. London (UK): Academic Press; 2019. S. 219–264.
190. Vandevijvere S, Amsalkhir S, van Oyen H, Moreno-Reyes R. Determinants of folate status in pregnant women: results from a national cross-sectional survey in Belgium. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66(10):1172–7.
191. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014;44(5):480–8.
192. Pan F, Heizhati M, Wang L, Zhou L, Hong J, Zhang D, et al. Distribution characteristics of circulating homocysteine and folate and related factors in agriculture, stock-raising and urban

- populations: a cross-sectional survey. *Public Health Nutr.* 2021;24(5):1001–8.
193. Obaji SG, Al-Ismaïl S. Isolated folate deficiency causing profound pancytopenia in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014207861.
  194. Bailey LB. Folate status assessment. *J Nutr.* 1990;120 Suppl 11:1508–11.
  195. Moore CA, Adil A. Macrocytic Anemia. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert am 14.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459295/>.
  196. Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Band 1. Berlin u.a.: ABW Wissenschaftsverlag; 2020. S 877.
  197. Waly MI, Kharbanda KK, Deth RC. Ethanol lowers glutathione in rat liver and brain and inhibits methionine synthase in a cobalamin-dependent manner. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(2):277–83.
  198. Balmik AA, Chinnathambi S. Methylation as a key regulator of Tau aggregation and neuronal health in Alzheimer's disease. *Cell Commun Signal.* 2021;19(1):51.
  199. Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1):231.
  200. Obeid R, Kasoha M, Knapp JP, Kostopoulos P, Becker G, Fassbender K, et al. Folate and methylation status in relation to phosphorylated tau protein(181P) and beta-amyloid(1-42) in cerebrospinal fluid. *Clin Chem.* 2007;53(6):1129–36.
  201. Fuso A, Seminara L, Cavallaro RA, D'Anselmi F, Scarpa S. S-adenosylmethionine/homocysteine cycle alterations modify DNA methylation status with consequent deregulation of PS1 and BACE and beta-amyloid production. *Mol Cell Neurosci.* 2005;28(1):195–204.
  202. Sun X, Chen WD, Wang YD.  $\beta$ -Amyloid: the key peptide in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* 2015;6:221.
  203. Vafai SB, Stock JB. Protein phosphatase 2A methylation: a link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's Disease. *FEBS Lett.* 2002;518(1–3):1–4.

204. Caradonna A, Patel T, Toleska M, Alabed S, Chang SL. Meta-Analysis of APP Expression Modulated by SARS-CoV-2 Infection via the ACE2 Receptor. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1182.
205. Román GC, Mancera-Páez O, Bernal C. Epigenetic Factors in Late-Onset Alzheimer's Disease: MTHFR and CTH Gene Polymorphisms, Metabolic Transsulfuration and Methylation Pathways, and B Vitamins. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2):319.
206. Thordardottir S, Rodriguez-Vieitez E, Almkvist O, Ferreira D, Saint-Aubert L, Kinhult-Ståhlbom A, et al. Reduced penetrance of the PSEN1 H163Y autosomal dominant Alzheimer mutation: a 22-year follow-up study. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):45.
207. Keskitalo S, Farkas M, Hanenberg M, Szodorai A, Kulic L, Semmler A, et al. Reciprocal modulation of A $\beta$ 42 aggregation by copper and homocysteine. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:237.
208. Sanabria-Castro A, Alvarado-Echeverría I, Monge-Bonilla C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Ann Neurosci.* 2017;24(1):46–54.
209. Hama Y, Hamano T, Shirafuji N, Hayashi K, Ueno A, Enomoto S, et al. Influences of Folate Supplementation on Homocysteine and Cognition in Patients with Folate Deficiency and Cognitive Impairment. *Nutrients.* 2020;12(10):3138.
210. Götz J, Ittner LM, Schonrock N. Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: prospects of a tailored therapy? *Med J Aust.* 2006;185(7):381–4.
211. Gomperts SN. Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia. *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2 Dementia):435–63.
212. Schottlender N, Gottfried I, Ashery U. Hyperbaric Oxygen Treatment: Effects on Mitochondrial Function and Oxidative Stress. *Biomolecules.* 2021;11(12):1827.
213. Rodrigues R, Smith MA, Wang X, Perry G, Lee HG, Zhu X, et al. Molecular neuropathogenesis of Alzheimer's disease: an interaction model stressing the central role of oxidative stress. *Future Neurol.* 2012;7(3):287–305.
214. Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem.* 2014;21(32):3662–72.
215. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, Stojiljkovic MP, Ponorac N, Matavulj A, et al. Homocysteine, Vitamins B6 and Folic Acid in Experimental Models of Myocardial Infarction and Heart Failure-How Strong Is That Link? *Biomolecules.* 2022;12(4):536.

216. Bhatia P, Gupta S, Sharma S. Homocysteine Excess and Vascular Endothelium Dysfunction: Delineating the Pathobiological Mechanisms. *Int J Pharmacol*. 2014;10(4):200–12.
217. Johnson JL, Newby AC. Macrophage heterogeneity in atherosclerotic plaques. *Curr Opin Lipidol*. 2009;20(5):370–8.
218. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868–74.
219. Hanje AJ, Fortune B, Song M, Hill D, McClain C. The use of selected nutrition supplements and complementary and alternative medicine in liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2006;21(3):255–72.
220. Choudhury S, Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy. *Med Hypotheses*. 2015;85(1):64–7.
221. Fu Y, Wang X, Kong W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*. 2018;175(8):1173–89.
222. Tinelli C, Di Pino A, Ficulle E, Marcelli S, Feligioni M. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies. *Front Nutr*. 2019;6:49.
223. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 1996;63(3):306–14.
224. Pedrero-Chamizo R, Albers U, Palacios G, Pietrzik K, Meléndez A, González-Gross M. Health Risk, Functional Markers and Cognitive Status in Institutionalized Older Adults: A Longitudinal Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7303.
225. Tangney CC, Tang Y, Evans DA, Morris MC. Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline. *Neurology*. 2009;72(4):361–7.
226. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):627–35.
227. Vinueza Veloz AF, Carpio Arias TV, Vargas Mejía JS, Tapia Veloz EC, Piedra Andrade JS, Nicolalde Cifuentes TM, et al. Cognitive function and vitamin B12 and D among community-

- dwelling elders: A cross-sectional study. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;50:270–6.
228. Kado DM, Karlamangla AS, Huang MH, Troen A, Rowe JW, Selhub J, et al. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med*. 2005;118(2):161–7.
229. Tettamanti M, Garri MT, Nobili A, Riva E, Lucca U. Low folate and the risk of cognitive and functional deficits in the very old: the Monzino 80-plus study. *J Am Coll Nutr*. 2006 Dec;25(6):502–8.
230. McCracken C, Hudson P, Ellis R, McCaddon A, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(6):1406–11.
231. Kang JH, Irizarry MC, Grodstein F. Prospective study of plasma folate, vitamin B12, and cognitive function and decline. *Epidemiology*. 2006;17(6):650–7.
232. Mendonça N, Granic A, Mathers JC, Martin-Ruiz C, Wesnes KA, Seal CJ, et al. One-Carbon Metabolism Biomarkers and Cognitive Decline in the Very Old: The Newcastle 85+ Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(9):806.e19-806.e27.
233. Wahlin A, Fahlander K, Wahlin TBR, Bunce D, Bäckman L. Vitamin B status and cognitive performance in preclinical and clinical Alzheimer's disease: data from the Kungsholmen Project. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(1):23–31.
234. Mooijaart SP, Gussekloo J, Frölich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RGJ, et al. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(4):866–71.
235. de Lau LML, Smith AD, Refsum H, Johnston C, Breteler MMB. Plasma vitamin B12 status and cerebral white-matter lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(2):149–57.
236. Ma F, Wu T, Zhao J, Ji L, Song A, Zhang M, et al. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Nutrients*. 2017;9(7):725.
237. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in

- confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998;55(11):1449–55.
238. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;56(9):1188–94.
239. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):959–61.
240. Blasko I, Hinterberger M, Kemmler G, Jungwirth S, Krampla W, Leitha T, et al. Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use in the VITA cohort. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(8):687–94.
241. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346(7):476–83.
242. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;62(11):1972–6.
243. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B<sub>12</sub> status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr*. 2012;108(11):1948–61.
244. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, Rusanen M, Hänninen T, Leiviskä J, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2012 Feb;271(2):204–12.
245. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1384–91.
246. Hughes CF, Ward M, Tracey F, Hoey L, Molloy AM, Pentieva K, et al. B-Vitamin Intake and Biomarker Status in Relation to Cognitive Decline in Healthy Older Adults in a 4-Year Follow-Up Study. *Nutrients*. 2017;9(1):53.
247. Miller JW, Green R, Ramos MI, Allen LH, Mungas DM, Jagust WJ, et al. Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(3):441–7.
248. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001;12(5):309–13.

249. Kalmijn S, Launer LJ, Lindemans J, Bots ML, Hofman A, Breteler MM. Total homocysteine and cognitive decline in a community-based sample of elderly subjects: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol*. 1999 Aug 1;150(3):283–9.
250. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(3):636–43.
251. Hassing L, Wahlin A, Winblad B, Bäckman L. Further evidence on the effects of vitamin B12 and folate levels on episodic memory functioning: a population-based study of healthy very old adults. *Biol Psychiatry*. 1999;45(11):1472–80.
252. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(6):609–14.
253. Jiang B, Ding C, Yao G, Yao C, Zhang Y, Ge J, et al. Intervention effect of folic acid and vitamin B12 on vascular cognitive impairment complicated with Hyperhomocysteinemia. *J Med Biochem*. 2014;33(2):169–74.
254. Ma F, Wu T, Zhao J, Song A, Liu H, Xu W, et al. Folic acid supplementation improves cognitive function by reducing the levels of peripheral inflammatory cytokines in elderly Chinese subjects with MCI. *Sci Rep*. 2016;6:37486.
255. Fioravanti M, Ferrario E, Massaia M, Cappa G, Rivolta G, Grossi E, et al. Low folate levels in the cognitive decline of elderly patients and the efficacy of folate as a treatment for improving memory deficits. *Arch Gerontol Geriatr*. 1998;26(1):1–13.
256. Ma F, Li Q, Zhou X, Zhao J, Song A, Li W, et al. Effects of folic acid supplementation on cognitive function and A $\beta$ -related biomarkers in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019;58(1):345–56.
257. Chen H, Liu S, Ji L, Wu T, Ji Y, Zhou Y, et al. Folic Acid Supplementation Mitigates Alzheimer's Disease by Reducing Inflammation: A Randomized Controlled Trial. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:5912146.
258. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M, et al. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(1):194–203.

259. Ma F, Wu T, Zhao J, Han F, Marseglia A, Liu H, et al. Effects of 6-Month Folic Acid Supplementation on Cognitive Function and Blood Biomarkers in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial in China. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(10):1376–83.
260. Durga J, van Boxtel MPJ, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007 Jan 20;369(9557):208–16.
261. Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*. 2021;13(3):923.
262. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004514.
263. Behrens A, Graessel E, Pendergrass A, Donath C. Vitamin B- Can it prevent cognitive decline? A systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2020;9(1):111.
264. Rajagopalan P, Hua X, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, Thompson PM. Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals. *Neuroreport*. 2011;22(8):391–5.
265. Williams JH, Pereira EAC, Budge MM, Bradley KM. Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older people. *Age Ageing*. 2002;31(6):440–4.
266. Madsen SK, Rajagopalan P, Joshi SH, Toga AW, Thompson PM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Higher homocysteine associated with thinner cortical gray matter in 803 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neurobiol Aging*. 2015;36 Suppl 1:S203–10.
267. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith SM, Bradley KM, de Jager C, et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*. 2008;71(11):826–32.
268. Snowdon DA, Tully CL, Smith CD, Riley KP, Markesbery WR. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease: findings from the Nun study. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(4):993–8.

269. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, Decarli C, Evans DA, et al. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination. *Neurology*. 2011;77(13):1276–82.
270. Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, Solomon A, Kåreholt I, Smith AD, et al. Association of Vitamin B12, Folate, and Sulfur Amino Acids With Brain Magnetic Resonance Imaging Measures in Older Adults: A Longitudinal Population-Based Study. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(6):606–13.
271. Firbank MJ, Narayan SK, Saxby BK, Ford GA, O'Brien JT. Homocysteine is associated with hippocampal and white matter atrophy in older subjects with mild hypertension. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(5):804–11.
272. van der Zwaluw NL, Brouwer-Brolsma EM, van de Rest O, van Wijngaarden JP, In 't Veld PH, Kourie DI, et al. Folate and Vitamin B12-Related Biomarkers in Relation to Brain Volumes. *Nutrients*. 2016;9(1):8.
273. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):114–22.
274. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010;5(9):e12244.
275. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(23):9523–8.
276. Schmidt R, Lechner H, Fazekas F, Niederkorn K, Reinhart B, Grieshofer P, et al. Assessment of cerebrovascular risk profiles in healthy persons: definition of research goals and the Austrian Stroke Prevention Study (ASPS). *Neuroepidemiology*. 1994;13(6):308–13.
277. Markus HS, Hunt B, Palmer K, Enzinger C, Schmidt H, Schmidt R. Markers of endothelial and hemostatic activation and progression of cerebral white matter hyperintensities: longitudinal results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*. 2005;36(7):1410–4.
278. Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, Gradert A, Schumacher M, Watzinger N, et al. Paraoxonase PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the

- Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke*. 1998;29(10):2043–2048.
279. Ghadery C, Pirpamer L, Hofer E, Langkammer C, Petrovic K, Loitfelder M, et al. R2\* mapping for brain iron: associations with cognition in normal aging. *Neurobiol Aging*. 2015;36(2):925–32.
280. Seiler S, Schmidt H, Lechner A, Benke T, Sanin G, Ransmayr G, et al. Driving cessation and dementia: results of the prospective registry on dementia in Austria (PRODEM). *PLoS One*. 2012;7(12):e52710.
281. Ransmayr G, Hermann P, Sallinger K, Benke T, Seiler S, Dal-Bianco P, et al. Caregiving and Caregiver Burden in Dementia Home Care: Results from the Prospective Dementia Registry (PRODEM) of the Austrian Alzheimer Society. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(1):103–14.
282. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th edition, text revision. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000. S. 944.
283. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992;40(9):922–35.
284. Borde P, Kumar S, Sahana D, Rathore L, Jain A, Tawari M, et al. Management Challenges and Outcomes of Traumatic Brain Injury due to Bear Maul in Tribal Areas of Chhattisgarh, India—Man versus Wild. *J Neurosci Rural Pract*. 2021;12(3):504–11.
285. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*. 1993;269(18):2386–91.
286. WHO. Body mass index—BMI [Internet]. 2021 [zitiert am 07.08.2021]. Verfügbar unter: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
287. Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*. 2002;33(3):341–55.
288. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*. 1999;9(2):179–94.
289. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd edition. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988. S. 79–81.

290. Kim JM, Shin IS, Yang SJ, Kim SW, Lee SY, Kim WJ, et al. One-Carbon Metabolism and Cognitive Impairment in a Korean Community Population. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2007;5(2):65–9.
291. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. *Am J Clin Nutr*. 2003;77(3):668–73.
292. Whyte EM, Mulsant BH, Butters MA, Qayyum M, Towers A, Sweet RA, et al. Cognitive and behavioral correlates of low vitamin B12 levels in elderly patients with progressive dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(3):321–7.
293. Nurk E, Refsum H, Tell GS, Engedal K, Vollset SE, Ueland PM, et al. Plasma total homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland Homocysteine Study. *Ann Neurol*. 2005;58(6):847–57.
294. de Lau LML, Refsum H, Smith AD, Johnston C, Breteler MMB. Plasma folate concentration and cognitive performance: Rotterdam Scan Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(3):728–34.
295. Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH, Milne DB, Heck DG, Klevay LM. Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr*. 1990;52(1):93–102.
296. Aziz VM, Isaac O. Serum vitamin B12, folic acid, and hemoglobin and cognition in Alzheimer’s disease. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(3):508–9.
297. Engelborghs S, Vloeberghs E, Maertens K, Mariën P, Somers N, Symons A, et al. Correlations between cognitive, behavioural and psychological findings and levels of vitamin B12 and folate in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(4):365–70.
298. Sommer BR, Wolkowitz OM. RBC folic acid levels and cognitive performance in elderly patients: a preliminary report. *Biol Psychiatry*. 1988;24(3):352–4.
299. Kim G, Kim H, Kim KN, Son JI, Kim SY, Tamura T, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):853–62.
300. Rabensteiner J, Hofer E, Fauler G, Fritz-Petrin E, Benke T, Dal-Bianco P, et al. The impact of folate and vitamin B12 status on cognitive function and brain atrophy in healthy elderly and

demented Austrians, a retrospective cohort study. *Aging*. 2020;12(15):15478–91.

301. Cunningham C, Hennessy E. Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7(1):33.
302. Molloy DW, Standish TIM, Lewis DL. Screening for mild cognitive impairment: comparing the SMMSE and the ABCS. *Can J Psychiatry*. 2005;50(1):52–8.
303. Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R, Allen RH, Stabler SP, Riezler R, et al. The effect of a subnormal vitamin B-6 status on homocysteine metabolism. *J Clin Invest*. 1996;98(1):177–84.