



Rezension

Überdenken der Rolle von Vitaminen und Mineralstoffen in Alzheimer-Erkrankung

Harter Schah¹, Fereshteh Dehghani¹, Marjan Ramezan¹, 1 Ritchel B. Gannaban¹, Zobayda Farzana Haque¹, Fatemeh Rahimi², Soheil Abbasi² und Andrew C. Shin 1,*

- Neurobiology of Nutrition Laboratory, Department of Nutritional Sciences, College of Human Sciences, Texas Tech University, Lubbock, TX 79409, USA Department of Nutritional Sciences, School of Nutrition
- and Food Sciences, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah 67158-47141, Iran * Korrespondenz: andrew.shin@ttu.edu; Tel.: +1-806-834-1713

Zusammenfassung: Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist die häufigste Art von Demenz, von der weltweit Millionen von Menschen betroffen sind. Es handelt sich um eine irreversible neurodegenerative Erkrankung, die durch Gedächtnisverlust, Lern- und Denkstörungen und Schwierigkeiten bei der Durchführung regelmäßiger Alltagsaktivitäten gekennzeichnet ist.

Trotz fast zwei Jahrzehnten gemeinsamer Bemühungen zur Entwicklung neuartiger Medikamente, die das Fortschreiten der Krankheit verhindern oder aufhalten können, stehen uns nur wenige Optionen mit begrenzter Wirksamkeit gegenüber.

Das Interesse an der Rolle der Ernährung für die Gesundheit des Gehirns hat in letzter Zeit zugenommen, da wir beginnen, besser zu verstehen, was und wie Nährstoffe hormonelle und neurale Aktivitäten beeinflussen, die nicht nur zu typischen Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen führen können, sondern auch zu einer Reihe von neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Vitamine und Mineralstoffe, auch als Mikronährstoffe bekannt, sind Elemente, die für Funktionen wie den Nährstoffstoffwechsel, die Immunüberwachung, die Zellentwicklung, die Neurotransmission sowie antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften unverzichtbar sind. In dieser Übersicht geben wir einen Überblick über einige der häufigsten Vitamine und Mineralstoffe und diskutieren, was aktuelle Studien haben auf den Zusammenhang zwischen diesen essentiellen Mikronährstoffen und der kognitiven Leistungsfähigkeit oder AD.

Schlüsselwörter: essentielle Mikronährstoffe; Antioxidantien; Antiphlogistikum; Amyloid; Tau; kognitive Funktion



Zitat: Shah, H.; Dehghani, F.; Ramezan, M.; Gannaban, RB; Haque, ZF; Rahimi, F.; Abbasi, S.; Shin, AC Die Rolle von Revisiting
Vitamine und Mineralien drin
Alzheimer-Erkrankung. Antioxidantien

2023, 12, 415, https://doi.org/

Akademischer Herausgeber: Chiara Nediani

Eingegangen: 16. Januar 2023 Überarbeitet: 2. Februar 2023 Angenommen: 3. Februar 2023 Veröffentlicht: 8. Februar 2023

10.3390/antiox12020415



Copyright: © 2023 bei den Autoren.
Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz.
Dieser Artikel ist ein Open-Access-Artikel
verteilt unter den Bedingungen und
Bedingungen der Creative Commons
Namensnennung (CC BY)-Lizenz
(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Einleitung

In den letzten Jahrzehnten haben zahlreiche wissenschaftliche Technologien und Entdeckungen zur Entwicklung verschiedener Lebensstil-, pharmakologischer und chirurgischer Strategien geführt, um viele chronische Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-, Atemwegs- und Stoffwechselerkrankungen wirksam zu behandeln. Der medizinische Fortschritt mit erfolgreichen Therapeutika hat mit dem Anstieg der globalen Lebenserwartung von 62,8 Jahren im Jahr 1980 auf 72,7 Jahre im Jahr 2020 eindeutig dazu beigetragen, unsere Langlebigkeit zu verlängern [1]. Gleichzeitig erhöhte sich jedoch zwangsläufig auch die Zahl älterer Menschen mit Demenz, einem Oberbegriff, der verwendet wird, um abnorme altersbedingte Zustände zu beschreiben, die die kognitiven Funktionen erheblich beeinträchtigen. Die Alzheimer-Krankheit (AD) ist die häufigste Art von Demenz, von der allein in den USA über 6 Millionen Amerikaner und weltweit 50 Millionen Menschen betroffen sind. Es handelt sich um eine irreversible, schwächende neurodegenerative Erkrankung, die durch Gedächtnisverlust, Lern- und Denkstörungen und Schwierigkeiten bei der Durchführung regelmäßiger Alltagsaktivitäten gekennzeichnet ist [2]. Derzeit gibt es keine Heilmittel oder wirksamen Medikamente zur Vorbeugung oder Behandlung von AD, was sich in den USA in Gesundheitskosten von 321 Milliarden US-Dollar und weltweit von über 1 Billion US-Dollar niederschlägt [2], was sowohl für die Patienten als auch für die Patienten eine erhebliche finanzielle und psychische Belastung bedeutet sowie deren Angehörige oder Betreuer. Im Wesentlichen alle klinischen Studien in den letzten zwei Jahrzehnten (mit Ausnahme der kürzlich umstrittenen Aducanumab und Lecanemab), die auf die wichtigsten pathologischen Kennzeichen von AD abzielten, einschließlich Amyloid-Plaques, Tau-Protein und Neuroinflammation, endeten ohne Erfolg [3], was darauf hindeutet, dass wir immer noch kein vollständiges Verständnis haben der Pathophysiologie dieser verheerenden

AD ist ohne Zweifel eine komplexe, heterogene Krankheit mit vielen Risikofaktoren, und der Zusammenhang zwischen Ernährung und AD wurde vor relativ kurzer Zeit hervorgehoben, als wir mehr Verständnis für die entscheidende Rolle der Ernährung für die Gesundheit des Gehirns gewonnen haben [4]. Zum Beispiel verbraucht unser Gehirn jeden Tag ungefähr 20 % der Glukose im Ruhezustand, und eine ausreichende Menge verschiedener Aminosäuren und Lipide ist notwendig, um optimale enzymatische Reaktionen für eine Vielzahl von zellulären/metabolischen Funktionen und für die Aufrechterhaltung des Myelins für Axone auszuführen Transport und Neurotransmission [5,6]. Darüber hinaus sind die Art und Qualität der Nährstoffe, die eine Person zu sich nimmt, eine weitere wichtige Determinante, die die Gesundheit des Gehi Es wurde kürzlich gezeigt, dass die Mittelmeerdiät, die den Schwerpunkt auf pflanzliche Lebensmittel und gesunde Fette legt, die Hirnatrophie bei männlichen Erwachsenen signifikant reduziert, insbesondere im Hippocampus, einer Gehirnregion, die hauptsächlich für Lernen und Gedächtnis verantwortlich ist und einer der ersten Bereiche ist, die davon betroffen sind AD [7]. Die DASH-Diät ist eine weitere gesunde Ernährungsform, die nachweislich mit einer überlegenen globalen Kognition und einem besseren verbalen Gedächtnis [8] sowie einem langsameren Rückgang der globalen Kognition und des episodischen/semantischen Gedächtnisses verbunden ist [9]. Daher ist es nicht verwunderlich, dass Nährstoffe und ihre Auswirkungen auf den Stoffwechsel eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung einer ordnungsgemäßen Gehirnfunktion spielen. Diese Vorstellung wird weiter durch Studien gestützt, die zeigen, dass Stoffwechselstörungen (z. B. Fettleibigkeit, Typ-2-Diabetes), die eine beeinträchtigte Nährstoffhandhabung und/oder Stoffwechselwege aufweisen, als starke Risikofaktoren für AD dienen [10].

2 von 32

Während die Aufnahme ausgewogener Nährstoffe daher für eine ordnungsgemäße Neurotransmission und Plastizität des ZNS unerlässlich ist, würde dies nicht erreicht, wenn die Nährstoffe nicht zu bestimmten Geweben/Zellen transportiert und durch die dedizierten Enzyme und Signalwege angemessen metabolisiert würden. Vitamine und Mineralien stehen in diesem Prozess im Mittelpunkt, da sie eine unverzichtbare Rolle bei der Katalyse der Nährstoffverwertung spielen und als Abwehrkräfte gegen Zellschäden und Dyshomöostase dienen, die durch die oxidierten Nebenprodukte verursacht werden [11]. Vitamin B ist ein hervorragendes Beispiel, bei dem die Wirkungen vom Kohlenhydratstoffwechsel und Aminosäureabbau bis zum Nährstofftransport durch den Körper reichen . Ebenso wirkt Vitamin C als Redox-Katalysator als ausgezeichneter Fänger freier Radikale, die während zellulärer Stoffwechselprozesse entstehen. Es ist auch bekannt, dass Mineralien oder Spurenelemente, die in Nahrungsquellen enthalten sind, eine wichtige Rolle bei der Erleichterung von Stoffwechselreaktionen und der Neurotransmission sowie bei der Linderung von oxidativem Stress spielen [12].

Aktuelle Studien belegen, dass die zirkulierenden Spiegel bestimmter Vitamine und Mineralstoffe bei Menschen mit AD im Vergleich zu gesunden Personen deutlich verändert sind, was die Möglichkeit erhöht, dass eine allmähliche Erschöpfung/Überschreitung dieser essentiellen Mikronährstoffe als potenziell beitragender Faktor zur Pathogenese von AD fungieren kann . Diese Vorstellung steht im Einklang mit vielen Studien, die darauf hindeuten, dass neurales oxidatives Ungleichgewicht und Entzündung eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie von AD spielen, wobei unterstützende Gliazellen im Gehirn in einen Overdrive-Modus versetzt werden [13]. Zusammen mit der beschädigten Blut-Hirn-Schranke (BBB) fördert die Überproduktion von freien Radikalen und entzündungsfördernden Mediatoren durch hyperaktivierte Astrozyten und Mikroglia die Bildung von unlöslichen Amyloidpeptiden und den neuronalen Tod. Daher ist es denkbar, dass Mikronährstoffe mit antioxidativen, entzündungshemmenden und/oder antiapoptotischen Eigenschaften in der Lage sein könnten, die AD-Entwicklung zumindest teilweise abzuschwächen (Tabelle 1). Dieser Übersichtsartikel fasst die Rolle einiger der weithin bekannten Vitamine und Spurenelemente zusammen und diskutiert unser aktuelles Wissen über ihre korrelativen und/oder kausalen Verbindungen mit kognitiven Funktionen und der AD-Entwicklung auf der Grundlage bestehender Human-, Tier- und Zellstudien.

Tabelle 1. Zusammenfassung der Rolle von Vitaminen bei AD, Kognition, Amyloid-ÿ- und Tau-Pathologie.

3 von 32

Intervention	Vitamine	Humanstudien	Tierstudien	
_	А	Assoziiert mit ÿ Kognition [14]	ÿ Aÿ, ÿ pTau, ÿ Kognition [15,16]	
_	С	Positiver [17,18], schwacher oder kein [19– 21] Zusammenhang mit AD oder Kognition ÿ Aÿ, ÿ pTau [22]		
Nahrungsaufnahme/ Ergänzung/höhere zirkulierende Werte	D	Positive Assoziation [23], ÿ Aÿ, ÿ Kognition [24,25]	ÿ Kognition [26]	
	UND	Positiver [27,28] oder kein Zusammenhang [29–32] mit Kognition oder AD, verzögert den ÿ Kognition [36–38] kognitiven Rückgang [33–35] ÿ		
	K	Kognition [39–43] ÿ Kognition [44]		
	B1		ÿ Aÿ [45] ÿ	
	В3	Assoziiert mit ÿ Kognition [46]	Kognition, ÿ pTau [47,48] ÿ Aÿ, ÿ	
	B6	-	pTau, ÿ Kognition [49]	
,	B12	ÿ Kognition [50] *	-	
n	Α	Assoziiert mit AD [51–56]	ÿ Aÿ, ÿ pTau, ÿ Kognition [55,57–59] ÿ	
Mangel / Einschränkung /	С	Assoziiert mit AD [60]	Dopamin [61]	
	D	Assoziiert [62–64] oder kein Zusammenhang [65–68] mit kognitivem Verfall	ÿ Aÿ, ÿ pTau, ÿ Kognition [69]	
	UND	Assoziiert mit AD [54,70-72]	ÿ Aÿ, ÿ Kognition [73,74]	
niedrigere Zirkulationsspiegel	K	-	-	
3	B1	Assoziiert mit AD [75]	ÿ Aÿ, ÿ Kognition [76,77] ÿ Aÿ	
_	В3	-	[78]	
	В6	-	ÿ Aÿ, ÿ pTau, ÿ Kognition [79–81] ÿ Aÿ, ÿ	
_	B12	Positive Assoziation [82–85]	Kognition [86,87] *	

^{*} Zusammen mit Folat, z&sammen mit Folat und B12, ÿ = Erhöhung von Aÿ/pTau oder verbesserte Kognition, ÿ = Verringerung von Aÿ/pTau/Dopamin oder Beeinträchtigung der Kognition, Aÿ – Amyloid Beta, pTau – phosphoryliertes Tau.

2. Die Assoziation zwischen Vitaminen und AD

2.1. Vitamin A

Vitamin A (Retinol) wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert und gespeichert und ist ein fettlösliches Vitamin, das eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des ZNS spielt, indem es das axonale Wachstum, die neurale Differenzierung und den Erhalt fördert [88]. Aktuelle Erkenntnisse deuten auf einen positiven Zusammenhang zwischen niedrigen zirkulierenden Vitamin-A-Spiegeln und AD hin [51–54]. Neuere Studien erweitern diesen Befund, indem sie zeigen, dass Vitamin A auch bei älteren Patienten mit leichter und mittelschwerer kognitiver Beeinträchtigung (MCI) reduziert ist [14,55,56,89]. Interessanterweise haben andere herausgefunden, dass nicht der Retinolspiegel im Serum, sondern dessen Vorläufer-Carotinoide signifikant mit der kognitiven Leistung bei Hundertjährigen (dh Personen mit einem Alter von ÿ 98 Jahren) assoziiert sind [90]. Eine andere Studie [91] konnte keinen Zusammenhang zwischen Vitamin A oder seinen Vorläufern und kognitivem Defizit in einer älteren koreanischen Kohorte aufzeigen , obwohl die Interpretation schwierig ist, da die Teilnehmer eine mittlere Punktzahl von über 25 hatten, basierend auf der Mini-Mental State Examination (MMSE). was als kognitiv gesund gilt.

Unter Verwendung von AD-Tiermodellen haben Forscher einen kausalen Zusammenhang zwischen Vitamin A und dem Fortschreiten der AD beobachtet. Eine regelmäßige Chow-Diät mit Vitamin-A-Mangel führte in einem APP/PS1-Mausmodell zu einer erhöhten Aÿ- Peptidproduktion und Tau-Phosphorylierung im Gehirn [55,57–59], was folglich zu Lern- und Gedächtnisdefiziten führte, wie durch die erhöhte Fluchtlatenz in Morris-Wasserlabyrinth [55,57]. Andererseits hat sich die Vitamin-A-Ergänzung als wirksam erwiesen, um den kognitiven Verfall und die AD-Pathologie zu senken. Sechs Monate Vitamin-A-reiche Ernährung im 3xTg-Mausmodell von AD führten zu einer Verbesserung

RXR-Expression im Hippocampus, verringerte Aÿ und Phosphorylierung von Tau im Hippocampus und erhaltenes räumliches Gedächtnis [15]. Fünf Monate alte transgene APP/PS1-Mäuse, die acht Wochen lang mit All-trans-Retinsäure (ATRA) intraperitoneal behandelt wurden, zeigten eine deutliche Abnahme der Aÿ-Ablagerung, Tau-Phosphorylierung und cdk5-Aktivität, Mikroglia- und Astrozyten-Aktivierung sowie eine Umkehrung ihrer Lern- und Gedächtnisdefizite [16]. ATRA zeigte auch vielversprechende Ergebnisse bei der Reduzierung von Gedächtnisdefiziten und der Rettung wichtiger biochemischer und histopathologischer Veränderungen wie oxidativem Stress und Acetylcholin-Neurotransmitter- Synthese/-Abbau bei Streptozotocininduzierter Demenz [92], was darauf hindeutet, dass ATRA ein potenzielles Anticholinesterase- und Antioxidansmittel zur Behandlung von Menschen ist mit oder anfällig für kognitive Beeinträchtigungen.

4 von 32

Zirkulierendes Retinol bleibt an das Retinol-bindende Protein 4 (RBP4) gebunden, das vom RBP-Rezeptor auf der Zellmembran (STRA6) aufgenommen werden kann [93]. Eine hohe Expression von STRA6 an der Blut-Hirn-Schranke (BBB) und an zirkumventrikulären Organen wie dem Plexus choroideus ermöglicht einen einfachen Zugang von Retinol zum Gehirn [94,95]. Sobald es innerhalb der Zelle zu Retinsäure (RA) metabolisiert ist, wird es in den Zellkern transloziert und bindet an einen Heterodimerkomplex, der Retinsäurerezeptor (RAR) und Retinsäure-X-Rezeptor (RXR) umfasst, um die Gentranskription zu beeinflussen. Während die zugrunde liegenden Mechanismen nicht klar sind, ist die Herunterregulierung von Schlüsselenzymen im Gehirn wie A-Disintegrin und Metalloproteinase 10 (ADAM 10), Insulin-abbauendes Enzym (IDE) und vom Gehirn abgeleiteter neurotropher Faktor (BDNF), die die Aÿ-Produktion regulieren und Spaltung deutet auf eine amyloidfördernde Wirkung in Abwesenheit von Vitamin A hin [55,57-59]. Zur Unterstützung dieser Ergebnisse war die Wiederherstellung normaler Vitamin-A-Spiegel in der Lage, die Proteinfülle dieser Enzyme wiederherzustellen, was höchstwahrscheinlich die kognitive Dysfunktion bei Mäusen verbesserte [55,58,59]. Relevant dafür haben Biyong und Kollegen auch gezeigt, dass RXR eine Proteinmodifikation im unteren parietalen Kortex erfährt, die mit der Schwere des kognitiven Rückgangs und der Ansammlung von senilen Plaques im Kortex zusammenfällt, was darauf hindeutet, dass die Vitamin-A-Signalgebung selbst beeinträchtigt sein könnte [15]. Ein weiterer alternativer Mechanismus kann die Darmmikrobiota betreffen. Die Fütterung von APP/PS1-Mäusen mit einer Vitamin-A-Mangeldiät für 45 Wochen reduzierte die Retinolkonzentrationen in der Leber und im Serum dramatisch und verschlechterte ihre Gedächtnisdefizite [57]. Wichtig ist, dass dies mit einer verringerten Expression von BDNF im Kortex und Hippocampus und Veränderungen bei Darmmikrobenarten, insbesondere einer signifikanten Verringerung von Lactobacillus, verbunden war. In Anbetracht der Tatsache, dass Lactobacillus in der Lage ist, die Barrierefunktion der Darmschleimhaut zu verbessern [96] und BDNF im Gehirn zu induzieren [97], legen diese Ergebnisse nahe, dass Vitamin A die Darm-Hirn-Achse regulieren kann, indem es gesunde Darmbakterienarten fördert, um ein ordnungsgemäß funktionierendes ZNS aufrechtzuerhalten.

In-vitro- Studien haben einige Einblicke in die kognitive Verbesserung nach einer Vitamin-A-Supplementierung geliefert. Die ATRA-Behandlung von kortikalen Pyramidenneuronen für 6–10 h induzierte eine ultrastrukturelle Umgestaltung der Organelle des kalziumspeichernden Wirbelsäulenapparats in dendritischen Stacheln, was zu einer erhöhten Größe dendritischer Stacheln und einer verbesserten Synapsenplastizität führte [98]. Vitamin A ist auch in der Lage, die Bildung und Oligomerisierung von Aÿ direkt zu hemmen und zuvor gebildete Aÿ- Fibrillen zu destabilisieren [99,100]. In Übereinstimmung mit diesen Erkenntnissen zeigten Alam und Kollegen [101], dass Vitamin A Aÿ-42 durch hydrophobe Wechselwirkungen und Wasserstoffbrückenbindungen zu ungiftigen Aggregaten modifizieren kann. Es gibt jedoch andere Studien, die auf eine Neurotoxizität hindeuten, die durch hohe Vitamin-A-Spiegel verursacht wird [102]. Insgesamt deuten aktuelle Daten darauf hin, dass Vitamin A ein vielversprechendes therapeutisches Potenzial bei der Behandlung von AD hat, hauptsächlich über seine Anti-Amyloid/Tau-, antioxidativen und procholinergen Wirkungen, wenn es in einer sicheren Dosis verabreicht wird.

2.2. Vitamin C

Vitamin C ist ein wasserlösliches Vitamin, das ein breites Spektrum an wesentlichen Rollen hat, von der Bildung von Blutgefäßen und der Entwicklung von Knorpel und Kollagen bis hin zur Induktion der Eisenaufnahme und Regulierung des Blutdrucks, obwohl es wahrscheinlich am besten für seine antioxidativen und antioxidativen Eigenschaften bekannt ist -entzündliche Wirkungen [103,104]. Neue Studien haben begonnen, seine schützende Wirkung bei Neurodegeneration aufzuklären. Eine aktuelle Studie von De Nuccio und Kollegen [105] berichtete, dass die Behandlung mit Vitamin C durch orale Magensonde nu

in einem MPTP-induzierten Mausmodell der Parkinson-Krankheit ausreicht, um den dopaminergen neuronalen Verlust erheblich zu verringern und die NLRP3-Inflammasomaktivierung und entzündungsfördernde Mediatoren wie IL-6, TNF-ÿ, iNOS und TLR4 zu reduzieren. Diese pro-neuronalen Wirkungen waren wahrscheinlich für die teilweise Linderung von Gang- und spontanen lokomotorischen Defiziten verantwortlich. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wurde festgestellt, dass eine hochdosierte intraperitoneale Vitamin-C-Injektion bei Ratten mit Sepsis-induzierter kognitiver Beeinträchtigung die BHS-Störung, oxidativen Stress und Neuroinflammation im Hippocampus dämpft und gleichzeitig entzündungshemmende Moleküle wie Superoxiddismutase und IL-10 verstärkt [106]. Zusätzlich zu seinen hervorragenden Eigenschaften zum Einfangen freier Radikale haben andere Studien seine Rolle auf die Neurotransmission konzentriert. Tägliche orale Gabe von Vitamin C mit wenigen anderen Antioxidantien, einschließlich Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG), Vitamin E und Selen (Se) für 5 Wochen bei Ratten mit durch Aluminiumchlorid induzierter AD, konnte die AD-bedingte Hirnpathologie deutlich senken und verbessern Monoamin- Neurotransmitterspiegel (DA, NE, 5-HT) im Gehirn [22]. Zusammen mit Vitamin C könnten auch die entzündungshemmenden Eigenschaften von EGCG und die antioxidative Rolle von Vitamin E und Se zur Verbesserung der synaptischen und kognitiven Funktionen beigetragen haben, wie mehrere Studien vermuten lassen [107-110]. Diese vorteilhaften Ergebnisse werden auch durch eine Funktionsverluststudie gestützt [61], die zeigte, dass APP/ PS1-Mäuse eine verringerte Dopaminfreisetzung im Nucleus accumbens, einem zentralen Knotenpunkt für Motivation und Belohnung, aufweisen und bei Mäusen mit gestörter Vitamin-C-Synthese durch Die genetische Deletion der Gulonolactonoxidase führt zu einer weiteren Verringerung von Dopamin und seinen Metaboliten, einschließlich DOPAC, 3-MT und HVA im ventralen Striatum.

5 von 32

Im Gegensatz zu Tierstudien muss der Zusammenhang zwischen Vitamin C und kognitiver Gesundheit und der neuroprotektiven Rolle von Vitamin C beim Menschen noch einen Konsens erreichen. In einer kleinen Querschnittsstudie mit einer japanischen Kohorte zeigte Vitamin C sowohl im Serum als auch in den Lymphozyten eine eher schwache Korrelation mit den Ergebnissen der Mini-Mental State Examination (MMSE) [19]. Nurses' Health Study, in der die Aufnahme von Vitamin C und Carotinoiden bei Teilnehmern von Krankenschwestern im Längsschnitt überwacht wurde, konnte den Nutzen der Einnahme von Antioxidantien für die kognitive Gesundheit nicht feststellen [20]. Darüber hinaus zeigte eine große randomisierte, kontrollierte Studie vernachlässigbare Auswirkungen einer Vitamin-C-Supplementierung auf die kognitiven Funktionen bei älteren Menschen bei einer Dosis von 500 mg/Tag über 6 Jahre oder länger [21]. Eine kürzlich in Kuba durchgeführte Querschnittsstudie berichtete jedoch von signifikant niedrigeren Serum-Vitamin-C-Spiegeln bei Patienten mit AD im Vergleich zu denen bei gesunden, gleichaltrigen Kontrollen [60]. Diese widersprüchlichen Ergebnisse können teilweise auf mögliche Geschlechtsunterschiede und Anfälligkeitsgene zurückzuführen sein. Eine populationsbasierte prospektive Studie in Japan ergab, dass hohe zirkulierende Vitamin-C-Spiegel signifikant mit einem verringerten Risiko für Apolipoprotein E4 (ApoE4)-assoziierten kognitiven Rückgang bei Frauen, aber nicht bei Männern korrelieren [17]. Liu und Kollegen zeigten in ihrer Mendelschen Randomisierungsstudie einen kausalen Zusammenhang zwischen den Vitamin-C-Plasmaspiegeln und dem AD-Risiko und seinem Proxy- Phänotyp [18]. Sicherlich sind stärker kontrollierte klinische Studien gerechtfertigt, die auf die Auswirkungen von Vitamin C auf die Pathologie und Kognition des Gehirns abzielen und dabei Geschlechts- u

2.3. Vitamin E

Vitamin E ist ein fettlösliches Vitamin mit acht Analoga, darunter Tocopherol (ÿ, ÿ, ÿ und ÿ) und Tocotrienole (ÿ, ÿ, ÿ und ÿ) [111]. Als die am häufigsten vorkommende Form von Vitamin E kommt ÿ-Tocopherol in Nahrungsquellen wie Pflanzenölen, Nüssen und Samen vor. Es wurde gezeigt, dass Vitamin E antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften ausübt, die potenziell Schutzwirkungen gegen Neurodegeneration bieten können [111,112]. Patienten mit AD haben niedrigere zirkulierende Vitamin-E-Spiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) [70] und im Serum [71]. Untermauert wird dies durch drei Metaanalyse-Studien, die signifikant niedrigere Konzentrationen von zirkulierendem Vitamin E bei AD-Patienten oder Patienten mit altersbedingtem kognitivem Rückgang im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigten [54,72,113]. Andererseits ist die Beziehung zwischen Vitamin E und dem AD-Risiko widersprüchlich. Mangialasche und andere [27] berichteten, dass hohe Vitamin-E-Plasmaspiegel mit einem verringerten AD-Risiko im fortgeschrittenen Alter verbunden sind.

In ähnlicher Weise wurde festgestellt , dass eine höhere Einnahme von Vitamin E und ÿ-Tocopherol-Äquivalenten mit einer verringerten AD-Inzidenz assoziiert ist [28], obwohl andere Studien keine beobachteten

signifikanter Zusammenhang zwischen der Supplementierung von Vitamin E und dem Demenz- oder AD-Risiko [29–31]. Eine randomisierte Mendelsche Analyse unter Verwendung eines Datensatzes einer groß angelegten genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) zeigte ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Vitamin E und AD- Risiko, basierend auf der inversen Varianz und den gewichteten Mediananalysen [32]. Interessant ist jedoch, dass AD-Patienten mit der Einnahme von Vitamin E (2000 IE/d) über 15 Jahre eine signifikant längere Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten [114], was eher auf eine mögliche Fähigkeit von Vitamin E hindeutet, die Resilienz zu erhöhen als den kognitiven Verfall zu verhindern.

6 von 32

In mehreren kontrollierten klinischen Studien wurde über direkte schützende Anti-AD-Wirkungen von Vitamin E berichtet. In der kooperativen randomisierten TEAM-AD VA-Studie wurde gezeigt, dass eine Nahrungsergänzung mit ÿ-Tocopherol in einer Dosis von 2000 IE/d über zwei Jahre im Vergleich zu Placebo bei der Verzögerung der kognitiven Beeinträchtigung bei leichten bis mittelschweren AD-Patienten signifikant wirksam war [33]. . Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte multizentrische Studie zeigte, dass die Supplementierung von Patienten mit mittelschwerer AD mit ÿ-Tocopherol (2000 IE/Tag) über zwei Jahre das Fortschreiten der Krankheit signifikant verzögerte, gemessen an der Fähigkeit, grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens und CDR auszuführen Fragebögen [34]. Zur weiteren Unterstützung der neuroprotektiven Rolle von Vitamin E zeigten Lloret und Kollegen [35], dass nach einer sechsmonatigen Vitamin-E-Supplementierung in einer Dosis von 800 IE/Tag AD-Patienten, die auf Vitamin E ansprachen, indem sie den Gehalt an oxidiertem Glutathion im Blut (d. h , weniger oxidativer Stress) konnten den kognitiven Status aufrechterhalten. Der Zeitpunkt der Vitamin-E-Supplementierung im Hinblick auf die kognitive Verschlechterung scheint wichtig zu sein, da eine Supplementierung mit 400 IE/Tag über mehr als 5 Jahre in der PREADVISE-Studie zu keiner präventiven Wirkung auf das Auftreten von AD oder Demenz führte. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Vitamin E möglicherweise wirksamer als AD-Behandlung als als AD-Präventionsstrategie dient. Andererseits zeigte eine Metaanalysestudie [115], die 19 klinische Studien umfasste, ein erhöhtes Risiko für Gesamtmortalität aufgrund einer hohen Dosis von Vitamin-E-Supplementierung (> 400 IE/Tag). Dieses Ergebnis kann mit der prooxidativen Wirkung hoher Dosen von Vitamin E zusammenhänger Es wurde gezeigt, dass Hypervitaminose E auch mit intrazerebralen Blutungen assoziiert ist [119]. Obwohl wir noch keine Beweise für die negativen Auswirkungen eines hohen Vitamin-E-Gehalts auf die Alzheimer-Krankheit haben, ist bei zukünftigen klinischen Studien Vorsicht geboten.

Die essentielle Rolle von Vitamin E bei der Milderung der AD-bedingten Pathologie wird durch Nagetierstudien stark unterstützt. APPswe-Mäuse, denen das Tocopherol-Transferprotein fehlt (APPswe:Ttpaÿ/ÿ double transgenic), sind an Vitamin E erschöpft, was im Vergleich zu APPswe-Kontrollmäusen aufgrund der verringerten Aÿ- Clearance zu einer verstärkten Lipidperoxidation und Aÿ- Akkumulation führt [73]. Wichtig ist, dass diese Mäuse im Vergleich zu einer einzelnen mutierten APPswe-Maus, die bei mit Vitamin E behandelten Mäusen vollständig normalisiert war, frühere und schwerere kognitive Dysfunktionen im Morris Water Maze und eine kontextbezogene Angstkonditionierung entwickelten [74]. Ähnliche kognitionserhaltende Wirkungen von Vitamin E wurden auch bei APP/PS1-Mäusen nachgewiesen [36,37]. Die Hippocampus-Injektion von Aÿ (1-40) bei Ratten beeinträchtigte das Gedächtnis zur Erkennung neuer Objekte und erhöhte den oxidativen Stress, aber eine 14-tägige Behandlung mit Vitamin E half, den oxidativen Stress zu reduzieren, indem es Malondialdehyd (MDA) verringerte und die damit verbundene Superoxiddismutase (SOD) erhöhte weniger neuronaler Verlust und verbessertes Gedächtnis [38]. Die Kapazität von Vitamin E als Antioxidans zur Umkehrung der AD- Pathologie wurde in einer In-vitro- Studie bestätigt, in der mit Aÿ (1-42) behandelte neuronale Kulturen erhöhte ROS, Proteinoxidation und Zelltod zeigten, die durch die Behandlung mit Vitamin E verbessert werden konnten [120]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen haben auch andere Studien die Fähigkeit von Vitamin E gezeigt, die cholinerge Neurotransmission im Gehirn zu verstärken, entzündungsfördernde Mediatoren im Plasma zu senken und eine ROS-Abfangaktivität bei AD-Ratten zu induzieren [121,122]. Diese Studien verwendeten eine Supplementierung mit Pycnogenol (PYC), einem Extrakt aus der Rinde der französischen Seekiefer, oder Acetyl-L-Carnitin (ALC) und ÿ-Liponsäure (ALA) zusammen mit Vitamin E. Es ist wahrscheinlich, dass die antioxidativen Wirkungen von PYC [123] und ALC [124] trugen teilweise zur vorteilhaften Wirkung von Vitamin E bei. Die Wirkung von

Vitamin E kann durch die Ergänzung von ALA weiter verstärkt werden, da ALA die Bioverfügbarkeit von Vitamin E weiter erhöhen kann, indem es Vitamin C und Glutathion regeneriert [125]. Darüber hinaus verlangsamte sich die ALA-Supplementierung zusätzlich zum Acetylcholinesterase-Hemmer (AChEI) bei

nach unten weiteren kognitiven Rückgang [126]. Dieses Ergebnis kann seiner Fähigkeit zugeschrieben werden, die Acetylcholinproduktion zu erhöhen und oxidativen Stress zu reduzieren [127].

7 von 32

2.4. Vitamin K

Vitamin K ist ein weiteres fettlösliches Vitamin, das an antiapoptotischen und entzündungshemmenden Wegen sowie an der neuralen Entwicklung und dem Überleben beteiligt ist [128]. Die beiden natürlichen Nahrungsformen von Vitamin K sind Phyllochinone (Vitamin K1) und Menachinone (Vitamin K2) [129]. Dunkelgrünes Blattgemüse, fermentierte Lebensmittel, Käse, Eier und Fleisch sind die wichtigsten Nahrungsquellen für Vitamin K [130]. Es ist bekannt, dass es Schlüsselenzyme reguliert, die am Sphingolipidstoffwechsel beteiligt sind, und eine Veränderung der Expression von Sphingolipiden ist mit Neuroinflammation und Neurodegeneration verbunden [128]. Der Vitamin-K-Status wurde mit der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit in Verbindung gebracht. Höhere Serumspiegel von Phyllochinon, einem Indikator für den Vitamin-K-Status, waren mit einer besseren Leistung im verbalen episodischen Gedächtnistest während des Alterns verbunden [39]. In der ELDERMET-Kohorte hatten ältere Personen mit höheren Phyllochinonspiegeln im Serum eine signifikant bessere kognitive Funktion [40]. Darüber hinaus war eine höhere postmortale Gehirnkonzentration von Menachinon-4 (MK4) mit einer besseren kognitiven Funktion, einem geringeren Risiko für Demenz und AD-Global-Pathologie-Scores und weniger neuronalen neurofibrillären Verwicklungen verbunden [131]. Bemerkenswerterweise zeigte eine Längsschnittstudie mit sechsjähriger Nachbeobachtung, dass dephosphoryliertes, uncarboxyliertes Matrix-Gla-Protein (dp-ucMGP), ein weiterer Ersatzmarker für den Vitamin-K-Status, nicht signifikant mit kognitivem Rückgang bei Erwachsenen mittleren Alters assoziiert war [132]. was auf eine Vitamin-K-bezogene Proteinspezifität in Verbindung mit kognitiven Funktionen hinweist.

Erhöhte Vitamin-K-Plasma-/Serumspiegel bei älteren, kognitiv intakten Personen können auf eine höhere Aufnahme von Vitamin K über die Nahrung zurückgeführt werden. Tatsächlich war die tägliche Aufnahme bei AD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger [133]. Darüber hinaus konnte die CLIP-Studie (Cognition and LIPophilic vitamins) zeigen, dass eine höhere Nahrungsaufnahme von Phyllochinon mit einer besseren Kognition verbunden ist, was durch höhere MMSE-Scores und niedrigere FBRS-Scores bei älteren Erwachsenen belegt wird [41]. Soutif-Veillon und Kollegen [134] berichteten, dass eine höhere Einnahme von Vitamin K signifikant mit immer weniger subjektiven Gedächtnisbeschwerden assoziiert ist. Die NHANES-Studie zeigte ähnliche Ergebnisse bei einer höheren Vitamin -K-Zufuhr aus Gemüse [135]. Interessanterweise wurde festgestellt, dass bestimmte Isoformen von Menachinonen, die längere Ketten enthalten, positiv mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korrelieren, basierend auf den Teildaten der ELDERMET-Studie [42]. Bei geriatrischen Teilnehmern, die über 24 Monate Warfarin, Acenocoumarol oder Fluindion – Vitamin-K-Antagonisten (VKA) – eingenommen hatten, wurde ein potenziell kausaler Zusammenhang zwischen Vitamin K und AD oder kognitivem Abbau untersucht. Im Vergleich zu Nicht-VKA-Anwendern zeigten diese Probanden niedrigere Werte in der Frontal Assessment Battery, was auf eine schlechtere exekutive Dysfunktion hinweist [43].

Eine Reihe von In-vitro- Studien beleuchtet die möglichen Mechanismen, durch die Vitamin K die kognitive Gesundheit verbessern oder erhalten kann. Die Behandlung menschlicher Neuroblastom-MSN-Zellen mit Menadion (dh Vitamin K3) induzierte eine dosisabhängige Thioloxidation und Dephosphorylierung von Tau [136]. In Übereinstimmung mit seinen AD-entgegenwirkenden Wirkungen war die Vitamin-K2-Supplementierung in Astrogliom-C6-Zellen, die mit dem C-terminalen Fragment von APP transfiziert waren, in der Lage, den durch Aÿ- Peptide induzierten Zelltod und die ROS-Bildung dosisabhängig zu verringern [137]. Der Schutzmechanismus beruht wahrscheinlich auf der Regulierung des Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) -Signalwegs und der Hemmung der Caspase-3-vermittelten Apoptose. Darüber hinaus reduzierte die Vorbehandlung von Phäochromozytom-PC12-Zellen mit Vitamin K2 signifikant Aÿ (1–42), ROS, H2O2- Zytotoxizität, Apoptose und inaktivierten p38-MAP-Kinase-Weg [138]. Eine Rettung der Aÿ-induzierten Neurotoxizität durch K2-Vorbehandlung wurde im transgenen Drosophila-Modell von AD höchstwahrscheinlich durch Aktivierung von autophagischen Signalwegen rekapituliert [139].

Andere Isoformen von Vitamin K haben ebenfalls entzündungshemmende und Anti-Amyloid- aggregierende Wirkungen in verschiedenen Zelllinien gezeigt, darunter HEK293, Erythrozyten und Neuroblastom -SH-SY5Y-Zellen [140–142].

2.5. Vitamin B12

Vitamin B12 (B12) ist eine essentielle wasserlösliche organische Verbindung, die bekanntermaßen entscheidend für die DNA-Synthese, Methylierung und den Zellstoffwechsel ist. Hauptkomplikationen aufgrund eines B12-Mangels sind megaloblastische Anämie und neurologische Probleme [143]. Im Gegensatz zu einem Mangel ist ein unzureichender B12-Mangel oder ein subklinischer Mangel bei älteren Bevölkerungsgruppen sehr häufig [144], und eine Reihe von Beobachtungsstudien hat einen Zusammenhang zwischen einem B12-Mangel und AD gezeigt [82]. Eine retrospektive Studie an Patienten mit familiärer AD zeigte signifikant niedrige Serum-B12-Spiegel im Vergleich zu ihren nicht betroffenen Familienmitgliedern [83]. Eine ähnliche Korrelation zeigt sich auch bei älteren Personen mit sporadischer AD, der häufigsten Form der Erkrankung. Eine populationsbasierte Längsschnittstudie in Schweden hat gezeigt, dass kognitiv intakte Personen (ÿ75 Jahre) mit niedrigerem B12-Wert zu Studienbeginn ein doppelt so hohes Risiko aufweisen, AD zu entwickeln, verglichen mit Personen mit normalen B12-Werten innerhalb von 3 Jahren [84]. In Übereinstimmung mit der umgekehrten Beziehung fand eine andere Studie mit einer Nachbeobachtung von 10 Jahren heraus, dass der subklinische B12-Mangel dem kognitiven Rückgang bei älteren Bevölkerungsgruppen vorausgeht [85]. Ein B12-Mangel bei AD ist auch mit erhöhten Plasmaspiegeln von TNFÿ und IL-6 verbunden [145,146], zwei wichtige entzündungsfördernde Mediatoren, von denen gezeigt wurde, dass sie die Hyperphosphorylierung von Tau erhöhen und die Aÿ-Synthese induzieren [14

8 von 32

Homocystein ist eine nicht-proteinogene Aminosäure, die während des Folatstoffwechsels durch B12 aus Methionin umgewandelt wird , sodass wir ihre zirkulierende Menge als Ersatzmarker für den B12-Spiegel verwenden können. Clarke und Kollegen [150] haben herausgefunden, dass Patienten mit AD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant höhere Serum-Homocysteinspiegel aufweisen, die von deutlich niedrigerem Serum-B12 und -Folat begleitet werden, und das war mit kortikaler Atrophie im Temporallappen verbunden [150]. Eine retrospektive Analyse von Plasmaproben aus der Framingham-Studie zeigte erhöhte Homocysteinspiegel als starken unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung von AD [151]. Ebenso haben in einer von Annerbo und anderen durchgeführten Studie [152] Menschen mit hohen Homocysteinspiegeln ein zweifach höheres Risiko, AD zu entwickeln, verglichen mit Menschen mit niedrigem Homocysteinspiegel.

Studien, die eine B12-Supplementierung beinhalteten, haben positive Auswirkungen auf die Kognition und den Entzündungsstatus gezeigt . Eine randomisierte, einfach verblindete Placebo-Studie bei Patienten mit klinisch diagnostizierter AD zeigte eine Verbesserung der Kognition nach sechs Monaten Folat- und B12-Supplementierung [50], und dies war mit einem verringerten Serum-Homocystein und TNF-ÿ verbunden. Darüber hinaus verringerte die Supplementierung von B12 in Kombination mit einer antipsychotischen Therapie signifikant psychotische Symptome und förderte entzündungshemmende Zytokine, während entzündungsfördernde Zytokine reduziert wurden [153], was auf eine immunmodulatorische Rolle von B12 hinweist.

Die positiven Wirkungen von B12 werden in Tierversuchen weiter untermauert. Das APPswe-Mausmodell von AD, das mit einer folat-, B12- und B6-armen Ernährung gefüttert wird, zeigte höhere Aÿ1–40 -Spiegel im Hippocampus und Aÿ1–42-Spiegel im Kortex, was auf einen beschleunigten amyloidogenen Phänotyp hinweist, der ein wichtiges pathologisches Merkmal von AD ist [86]. In ähnlicher Weise wurde die durch Aÿ- Peptid-Infusion direkt in den Hippocampus induzierte Gedächtnisstörung bei Ratten verschlimmert, die auf eine folat- und B12-defiziente Diät gesetzt wurden [87]. Die B12-Vorbehandlung bei Scopolamin-induzierten AD-Ratten reduzierte signifikant Entzündungs- und Apoptosemarker und bewahrte die Proteinexpression von synaptischen Proteinen, was auf eine neuroprotektive Rolle von B12 hindeutet [154]. Da unzureichendes B12 zu hohen Homocysteinspiegeln im Plasma führt, die oxidativen Stress auslösen können [155–157], ist es wahrscheinlich, dass B12 sowohl über direkte als auch indirekte Wege antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften hat .

Insgesamt weisen diese Studien darauf hin, dass hohes Homocystein und niedriges B12 potenziell zum Fortschreiten der Krankheit beitragen können, obwohl die isolierte Wirkung von B12 auf AD-bedingtes kognitives Defizit etwas fraglich ist. In einer Längsschnittstudie aus dem Jahr 2017 wurden die Nahrungsaufnahme von Vitamin B und die Spiegel von zirkulierendem B12, Folat und Homocystein bei AD-Patienten über einen Zeitraum von 13 Monaten gemessen. Ihre Plasma-Homocysteinspiegel stiegen zusammen mit dem kognitiven Rückgang signifikant an, ohne dass sich die B12-Aufnahme oder ihre Plasmaspiegel änderten , was auf einen Beitrag unbekannter nicht-ernährungsbedingter Faktoren hindeutet [158]. Es ist möglich, dass die metabolische Funktion von B12 bereits beeinträchtigt ist, wenn bei einer Person AD die

Dies kann teilweise die Hyperhomocysteinämie bei AD mit weiterem kognitiven Rückgang erklären, der unabhängig von Plasmaspiegeln oder der Nahrungsaufnahme von B12 ist.

9 von 32

2.6. Vitamin B6

Pyridoxin (Vitamin B6) ist ein wasserlösliches Vitamin, das hauptsächlich in Obst, Gemüse und Getreide vorkommt und auch über Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen werden kann. Die aktive Form dieses Coenzyms, Pyridoxal-5-phosphat (PLP), ist für lebenswichtige Funktionen verantwortlich, einschließlich des Abbaus von Nährstoffen, der Synthese roter Blutkörperchen, der Aufrechterhaltung eines normalen Homocysteinspiegels und der Unterstützung der Immunfunktion und des Nervensystems [159]. Um festzustellen, ob systemische B6-Spiegel eine positive Auswirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit in einer gesunden alternden Bevölkerung haben, untersuchten Jannusch und Kollegen die Blutspiegel von Vitamin B6 und kognitive Funktionen, kortikale Faltung und funktionelle Konnektivität im Ruhezustand bei 794 gesunden Probanden (55 ÿ Alter ÿ 85), die aus der populationsbasierten 1000BRAINS-Studie rekrutiert wurden [160]. Die Studie fand eine signifikante positive Korrelation zwischen den B6-Spiegeln im Blut und der lokalen kortikalen Faltung im gesamten Gehirn ohne sinnvollen Zusammenhang mit funktioneller Konnektivität oder neuropsychologischen Testergebnissen. Da das Altern mit Hirnatrophie und der Verringerung von Falten und Rillen in den kortikalen Bereichen verbunden ist, liefern diese Ergebnisse neue Einblicke in die mögliche Rolle von B6 auf die Gehirnstruktur während des nicht dementen Alterungsprozesses. Relevant für die Auswirkungen von Vitamin B6 auf den altersbedingten kognitiven Abbau wurden in einem Cochrane-Review 14 randomisierte kontrollierte Studien ausgewertet, in denen die kognitiven Funktionen nicht dementer älterer Personen untersucht wurden, die mindestens drei Monate lang B-Vitamin-Ergänzungen einnahmen [161]. Die Studie ergab, dass Vitamin-Ergänzungen (B6 allein oder in Kombination mit B12 und Folsäure) im Vergleich zu einem Placebo keine nennenswerten positiven Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit hatten, was darauf hindeutet, dass die Wirkung von Vitamin B6 bei älteren Menschen eher gering sein könnte die kognitiv gesu

Ein Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und der Integrität von Gehirnstrukturen bei AD wurde sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Teilnehmern (Durchschnittsalter = 70) untersucht, bei denen AD diagnostiziert wurde [162]. Die Beurteilung von Läsionen der weißen Substanz (WMLs) durch MRT zeigte eine umgekehrte Beziehung zwischen den B6-Spiegeln im Blut und sowohl periventrikulären als auch subkortikalen WML-Lasten, die normalerweise durch Probleme mit den Hirngefäßen verursacht werden. Ob das beobachtete Ergebnis teilweise auf Unterernährung bei AD-Personen zurückzuführen ist, ist nicht klar, aber es deutet darauf hin, dass niedrige B6- Spiegel möglicherweise die Gefäßbelastung in AD-Gehirnen fördern können. Vitamin B6 hält niedrige zelluläre Homocysteinspiegel aufrecht, indem es es in Cystein umwandelt. Erhöhte Homocystein im Plasma ist ein starker unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz [163]. Es wurde spekuliert, dass niedrige Blutspiegel von Vitamin B6 mit einem kognitiven Rückgang zusammenhängen, möglicherweise aufgrund seiner Unfähigkeit, überschüssiges Homocystein zu entfernen. Mulder und Kollegen [164] untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen dem Homocysteinstoffwechsel (dh Homocystein, Folat, B12, B6) und dem Auftreten von WML bei Patienten mit AD besteht. Die umgekehrte Beziehung zwischen Plasma-B6 und periventrikulären WMLs wurde bestätigt, aber sie konnten keine ähnliche Assoziation zwischen Plasma-Homocysteinspiegeln und WML beobachten . Es ist nicht klar, warum Homocystein den Grad der WML nicht vorhersagen konnte, aber es kann mit der Aufnahme von AD-Patienten zusammenhängen, bei denen Homocystein und verwandte Parameter hauptsächlich im normalen Bereich liegen. Im Gegensatz dazu berichtete eine randomisierte kontrollierte Studie, dass höhere Homocysteinspiegel im Plasma zu Studienbeginn mit einer schnelleren Atrophie der grauen Substanz (GM) bei älteren Patienten mit MCI assoziiert sind [165]. Noch wichtiger ist, dass im Vergleich zu einer Placebogruppe die Behandlung mit einer hohen Dosis von B-Vitaminen, bestehend aus Folsäure, B12 und B6, über 24 Monate in der Lage war, die Schrumpfung des gesamten Gehirnvolumens zu verlangsamen und die GM-Atrophie signifikant zu reduzieren siebenfach in gefährdeten Bereichen wie dem medialen Temporallappen. In Anbetracht der vorteilhaften Wirkungen von B-Vitaminen, die auf Personen mit hohen Plasma-Homocysteinspiegeln beschränkt sind, legen diese Ergebnisse nahe, dass eine B6-Supplementierung zumindest teilweise dazu beitragen kann, die Hirnatrophie möglicherweise durch die Reduktion von Homocystein zu verzögern. Ob die Reduktion der Hirnatrophie zu weniger kognitiven Defiziten führt, wurde leider nicht evaluiert, jedoch in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie in Taiwan untersucht [166]. Insgesamt 89 leichte bis mittelschwere AD-Patienten im Alter von 50 Jahren und älter wurde

Studie und erhielten entweder ein Placebo oder ein Multivitaminpräparat, das die Vitamine B6, B12 und Folsäure enthält. Die Vitaminergänzung war tatsächlich mit einer signifikanten Abnahme des Homocysteinspiegels im Serum verbunden, jedoch wurden zwischen den beiden Gruppen keine positiven Auswirkungen auf die kognitive Leistungsfähigkeit oder die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADLs) beol

In Tierversuchen wurde die Rolle von Vitamin B6 hauptsächlich im Zusammenhang mit AD-bedingter

10 von 32

Pathologie und kognitiven Defiziten untersucht, die durch verschiedene Stimuli und Stressoren induziert werden. Die Verfütterung einer B6-Mangeldiät an C57Bl/6J-Mäuse über 4 Wochen förderte soziale Niederlagen und kognitive Beeinträchtigungen, indem sie ein noradrenerges Ungleichgewicht im präfrontalen Cortex und Striatum induziert [79]. Die 16-wöchige Behandlung mit einer B6-Restriktionsdiät verschlimmerte oxidativen Stress, Amyloidablagerung und Tau-Phosphorylierung sowie neuronalen Verlust bei fettreichen, fettleibigen Mäusen [80]. In ähnlicher Weise führten 5 Wochen alte Mäuse, die 8 Wochen lang einer pyridoxinarmen Diät ausgesetzt wurden, zu einer signifikanten Abnahme der Neurotransmitter - Serotonin (5-HT) und Dopamin (DA) - im Hippocampus im Vergleich zu normalen, mit Futter gefütterten Kontrollen [81]. Im TgCRND8-Mausmodell von AD, das APP überexprimiert, induzierte der Mangel an B-Vitaminen (Folat, B6, B12) aus ihrer Chow-Diät Hyperhomocysteinämie, Aÿ- Akkumulation und beeinträchtigtes räumliches Gedächtnis [167]. Andererseits scheint die Zugabe von Vitamin B6 oder die Erhöhung seines endogenen Spiegels neuroprotektiv und ausreichend für die Gedächtnisverbesserung zu sein. Eine Multivitamin-B-Ergänzung, die B6, B12 und Folat enthält, zeigte eine geringere Tau-Phosphorylierung und eine verbesserte Gedächtnisfunktion im Hypoxie-induzierten Neurodegenerations-Mausmodell [49] Intraperitoneale Injektionen von Pyridoxin (350 mg/kg Körpergewicht) zweimal täglich für 3 Wochen bei jungen C57Bl/6J-Mäusen, die eine isolierte Wirkung von Vitamin B6 zeigten , verbesserten das Erkennungsgedächtnis für neuartige Objekte und erhöhten signifikant die 5-HT-Konzentrationen und die Proteinexpression von Tyrosinhydroxylase (TH), das geschwindigkeitsbestimmende Enzym für die catecholaminerge Neurotransmittersynthese, im Hippocampus [168]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen erhöhten hohe PLP-Spiegel (aktive Form von B6) im Plasma und im Gehirn, die durch die Deletion des PLP-abbauenden Enzyms in PDXP-Null-Mäusen erreicht wurden, die GABA-Spiegel im Gehirn um ~20 % und verbesserten das räumliche Gedächtnis und die motorische Leistung deutlich [169]. Die wichtige Rolle von Vitamin B6 für die Gesundheit des Gehirns wurde auch bei anderen Tieren als Mäusen nachgewiesen. Junge Rennmäuse mit chirurgisch induzierter Ischämie zeigten neuronalen Verlust, aktivierte Mikroglia und Astrozyten sowie Lipidperoxidation in der CA1-Region des Hippocampus. Interessanterweise hatten Mäuse, die 8 Wochen lang mit einer pyridoxinarmen Diät gefüttert wurden, signifikant höhere Homocysteinspiegel im Serum und verschlechterten die Hirnpathologie weiter, was darauf hindeutet, dass Vitamin B6-Mangel neuronale Schäden und Verluste beschleunigt, höchstwahrscheinlich durch Erhöhung des Homocysteinspiegels und der Lipidperoxidation. Mechanistisch können die neuroprotektiven Wirkungen von Vitamin B6 auf seine ROS-fangende Wirkung durch Aktivierung des an

2.7. Vitamin B3

Niacin (Vitamin B3) ist ein essentielles Nahrungselement, das hauptsächlich über die Nahrung und Nahrungsergänzungsmittel aufgenommen wird. Die beiden häufigsten Formen von Niacin sind Nicotinsäure und Nicotinamid, die aus der Aminosäure Tryptophan synthetisiert werden können. Niacin spielt eine wichtige Rolle bei der Umwandlung von Nahrung in Zellenergie, dem Aufbau komplexer Lipide einschließlich Cholesterin, der Synthese und Reparatur von DNA und hat antioxidative Eigenschaften [171,172]. Obwohl Niacinmangel in Industrieländern äußerst selten ist, kann er Pellagra verursachen, eine Erkrankung, die zu Depressionen und Gedächtnisverlust führen kann. Bis heute haben nur wenige klinische Studien den Zusammenhang zwischen Niacinaufnahme und kognitiven Funktionen und AD untersucht. Eine prospektive Studie, die zwischen 1993 und 2002 mit Teilnehmern y 65 Jahren durchgeführt wurde, beobachtete eine umgekehrte Beziehung zwischen AD und der Nahrungsaufnahme von entweder Gesamtniacin (Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel), Niacin nur aus Lebensmitteln oder Tryptophan. Eine höhere Niacinaufnahme aus Nahrungsquellen war auch positiv mit einem geringeren kognitiven Verfall assoziiert [46]. Eine neuere Studie von Qin und Kollegen [173] untersuchte, ob die Einnahme von B-Vitaminen einschließlich Niacin im jungen Erwachsenenalter mit dem kognitiven Funktionsstatus in der Lebensmitte verbunden ist. Eine Kohorte von schwarzen und weißen Frauen und Männern im Alter von 18 bis 30 Jahren aus der Studie Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) zeigte, dass eine höhere Aufnahme vo

und Niacin während des gesamten jungen Erwachsenenalters wird über eine Reihe von kognitiven und psychomotorischen Tests mit einer besseren kognitiven Leistung im späteren Leben in Verbindung gebracht.

11 von 32

Eine Reihe von Nagetierstudien hat den potenziellen therapeutischen Nutzen von Niacin und seinen anderen Formen (dh Nicotinsäure, Nicotinamid) auf die Gesundheit des Gehirns und neurodegenerative Erkrankungen, einschließlich AD, untersucht. Green und Kollegen untersuchten die Wirksamkeit von Nicotinamid bei der Wiederherstellung kognitiver Funktionen, die mit der AD-Pathologie bei 3xTg-AD-Mäusen verbunden sind [47]. Die 4-monatige Behandlung mit Nicotinamid in Trinkwasser kehrte die Hippocampusabhängige Beeinträchtigung des räumlichen Gedächtnisses teilweise um, wie von Morris Water Maze bewertet. Ebenso zeigte der kontextbezogene Angstgedächtnistest, dass Nicotinamid den mit Angst verbundenen Gedächtnisverlust bei diesen Mäusen verhindern kann. Die kognitive Verbesserung durch eine Nicotinamid- Supplementierung war mit einer signifikanten Verringerung der Tau-Phosphorylierung am Threoninrest 231 (pTau 231) verbunden, von dem bekannt ist, dass er die Mikrotubuli-Depolymerisation in neuronalen Axonen und Dendriten induziert. Eine signifikante Abnahme von Monoubiquitin-konjugiertem Tau in mit Nicotinamid behandelten 3xTg-Mäusen im Vergleich zu mit Vehikel behandelten Mäusen wird als rascher Abbau des phosphorylierten Tau durch Nicotinamid interpretiert . Angesichts des durch Nicotinamid induzierten Anstiegs von acetyliertem ÿ-Tubulin, das für die Stabilität der Mikrotubuli entscheidend ist, deuten diese Ergebnisse zusammen darauf hin, dass orales Nicotinamid als sichere und wirksame Behandlung für AD und andere Tauopathien entwickelt werden könnte. Andere haben die vorteilhafte Rolle von Nicotinamid-Adenosin-Dinukleotid (NAD+) untersucht, einem von Niacin abgeleiteten Coenzym, das für den zellulären Energiestoffwechsel, die mitochondriale Gesundheit und Biogenese, die Genreparatur und die neuronale Stressresistenz von zentraler Bedeutung ist . NAD+-Supplementierung bei 17 Monate alten WTs oder 3xTg-AD-Mäusen mit DNA- Reparaturmangel (3xTg-AD/Polÿ +/ÿ) durch Nicotinamid-Ribosid für sechs Monate stellte das räumliche, das Wiedererkennungs- und das kontextbezogene Angstgedächtnis vollständig wieder her [48]. Im Einklang mit der verbesserten kognitiven Funktion linderte die NAD+-Behandlung signifikant Neuroinflammation, beeinträchtigte synaptische Plastizität, DNA-Schäden und neuronalen Verlust im Hippocampus bei

Mikroglia, die im Gehirn ansässigen Makrophagen, werden als Reaktion auf eine Amyloidpathologie teilweise durch den Niacinrezeptor (HCAR2) aktiviert, um Schutzwirkungen auszuüben. AD- Mäuse mit defektem HCAR2 zeigen eine Verschlimmerung der Amyloidpathologie, neuronalen Verlust, weniger Mikroglia-vermittelte Aÿ - Phagozytose und ein beschleunigtes Einsetzen kognitiver Defizite [78].

Eine kürzlich von Moutinho und Kollegen durchgeführte Studie [78] weckt großes Interesse an AD-Behandlungsoptionen, indem sie zeigt, dass die Supplementierung von 5xFAD-Mäusen, die inaktiviertes HCAR2 tragen, mit Niaspan – einer von der FDA zugelassenen Formulierung von Niacin – die Plaquebelastung, neuronale Dystrophie und neuronalen Verlust signifikant reduziert , während das Arbeitsgedächtnis wiederhergestellt wi Das Testen der Wirksamkeit von Niaspan bei Patienten in verschiedenen Stadien der AD scheint ein wünschenswerter therapeutischer Ansatz zu sein, da sich diese Formulierung als sicher für den Verzehr erwiesen hat, obwohl der Dosisbereich, der erforderlich ist, um das Gehirn effektiv zu erreichen, und die potenziellen Auswirkungen auf periphere Makrophagen zunächst erforderlich wären bestimmt werden.

2.8. Vitamin B1

Thiamin (Vitamin B1) kommt natürlicherweise in einigen Nahrungsquellen vor und wird auch häufig als zugesetzter Mikronährstoff zur Anreicherung von Lebensmitteln verwendet und ist als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich. Thiamin ist an der Aufrechterhaltung des Zellwachstums beteiligt und spielt eine entscheidende Rolle bei der Umwandlung von Nährstoffen in Energie. Thiaminmangel (TD) ist ursächlich mit neurologischen Erkrankungen wie dem Wernicke-Korsakoff-Syndrom verbunden, dessen eines der Hauptsymptome Gedächtnisverlust ist [174]. Vor kurzem wurde auch vorgeschlagen, dass TD hauptsächlich in Tierversuchen eine Rolle bei der AD-Entwicklung spielt . Es wurde gezeigt, dass TD den APP- und/oder Aÿ- Metabolismus verändert und dadurch unabhängig von neuronalem Verlust die Anhäufung von Plaque fördert. Dieser Effekt von TD und Gehirnpathologie wurde in transgenen Tg19959-Mäusen untersucht, die eine doppelt mutierte Form von APP überexprimieren [76]. Ein Mangel an Thiamin verschlimmerte die Amyloid-Plaque-Pathologie, die im Cortex, Hippocampus und Thalamus dieser Mäuse lokalisiert war . TD führte auch zu erhöhten Spiegeln von Aÿ42, ÿ-Sekretase-gespaltenem C-terminalem Fragment (ÿ-CTF99) und ÿ-Stellen-APP-spaltendem Enzym 1 (BACE1 oder ÿ-Sekretase 1)-Protein, das mit einem beeinträchtigten oxidativen Metabolismus und einem verstärkten oxidativen Stoffwechsel in Verbindung gebracht wurde betonen. In einer In-vitro- Studie untersuchten Zhang und Kollegen, wie TD die APP-Verarbeitung in überexprimierenden SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in untersuchten Zhang und Kollegen, wie TD die APP-Verarbeitung in überexprimierenden SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in termination verschlichten zu en den SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in untersuchten Zhang und Kollegen, wie TD die APP-Verarbeitung in überexprimierenden SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in termination verschlichten zu en den den SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in untersuchten Zhang und Kollegen, wie TD die APP-Verarbeitung in überexprimierenden SH-SY5Y-Neuroblastomzellen in termination versc

APP und fanden heraus, dass TD die Reifung von BACE1 förderte und die ÿ-Sekretase-Aktivität erhöhte, was zu erhöhten Spiegeln von Aÿ- Peptiden sowie ÿ-CTF führte [45]. Wichtig ist, dass die Thiamin-Supplementierung in der Lage war, die TD-induzierte Stimulation der Amyloid-Peptid-Synthese umzukehren. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen erhöhte TD in C57Bl/6J-Mäusen die Aÿ-Akkumulation im Gehirn, die durch eine Thiamin-Supplementierung vollständig rückgängig gemacht wurde [45]. Die TD-Induktion durch Fütterung von F344/BN-Ratten mit einer Thiamin-Mangel-Diät zusammen mit Injektionen von Thiamin-Antagonisten erzeugte eine zeitabhängige Reaktion ohne Veränderung bis zu 9 Tagen, aber schweren pathologischen Läsionen im Thalamus, Mammillarkörper, unterem Colliculus und periventrikulären Bereichen nach 13 Behandlungstagen [175].

12 von 32

Reduzierte Blutspiegel von Thiamindiphosphat (TDP) korrelieren stark mit dem Glukose-Hypometabolismus im Gehirn, und dieses neurodegenerative Merkmal ist eng mit kognitiver Beeinträchtigung und AD-Progression verbunden [176]. Zusätzlich zu verringerten zirkulierenden TDP-Spiegeln beobachteten Sang und andere [176] eine signifikante Abnahme der Glucoseverwertung im Gehirn bei Mäusen mit Thiaminmangel im Vergleich zu denen bei Kontrollmäusen, was durch eine verringerte Aufnahme von 2-[18F]Fluor-2-desoxy- D-Glucose in mehreren Gehirnregionen. Der Mechanismus, durch den eine niedrige TDP kausal mit AD-bedingtem kognitiven Verfall verbunden ist, wurde sowohl in vitro als auch in vivo durch eine geringere exzitatorische Neurotransmission und eine beeinträchtigte Hippocampus-Langzeitpotenzierung (LTP) nach Thiaminmangel nachgewiesen [77]. Interessanterweise konnte die Behandlung mit Benfotiamin, einer synthetischen Form von Thiamin, die neuronalen Defekte rückgängig machen. Es wurde auch gezeigt, dass Benfotiamin bei der Linderung der hypothalamischen Dysfunktion bei STZ-induzierter Neurodegeneration bei Ratten wirksam ist [177]. Während diese Befunde eindeutig darauf hindeuten, dass niedriges Thiamin möglicherweise zur Pathogenese der AD beiträgt, haben andere angedeutet, dass es sich um ein Phänomen handeln könnte, das stromabwärts während der AD-Entwicklung auftritt. Ramamoorthy und Kollegen [178] zeigten, dass die Thiamintransporter 1 und 2 (THTR-1 und THTR-2) im präfrontalen Cortex und Hippocampus von AD-Patienten und 5xFAD-Mäusen im Vergleich zu denen in gesunden Kontrollen signifikant weniger exprimiert werden. Nachdem sie dies in humanen Neuroblastom-SH-SY5Y-Zellen bestätigt hatten, zeigten sie weiter, dass die Exposition gegenüber entzündungsfördernden Mediatoren (IL-1ÿ, IL-6 und TNF-ÿ) zur Nachahmung lokaler Neuroinflammation zu einer deutlichen Hemmung der Thiaminaufnahme führte ausreichte, um ADverwandte Gene zu verändern. Somit deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass niedriges Thiamin als Haupttreiber für die Induktion neuronaler Schäden fungieren und auch als Mediator dienen kann, um AD-bedingte P

Thiamindiphosphat (TDP) ist ein wichtiger Kofaktor für den Glukosestoffwechsel und ist in Gehirnund Blutproben von Patienten mit AD signifikant reduziert [179]. Eine Fall-Kontroll-Studie mit AD-Probanden (n = 90) und gleichaltrigen Kontrollen (n = 90) ergab signifikant niedrigere TDP-Blutspiegel bei Teilnehmern mit AD, und interessanterweise waren die Werte bei weiblichen AD-Patienten sogar niedriger als bei männlichen AD Patienten [75].

Die Autoren beobachteten keine Korrelation zwischen TDP-Spiegeln und mehreren Stoffwechselfaktoren wie Nüchternglukose, Triglycerid und Gesamtcholesterin, schlugen jedoch vor, dass die niedrigere TDP bei Frauen im Vergleich zu Männern die höhere Prävalenz von AD bei Frauen zumindest teilweise erklären könnte. In einer anderen Studie wurden 45 klinisch diagnostizierte AD-Patienten und 38 altersund geschlechtsangepasste Kontrollpersonen ohne Demenz freiwillig rekrutiert [51]. Dieselbe Gruppe hat weiter untersucht und eine signifikant höhere Thiamindiphosphatase und -monophosphatase – die Enzyme, die für die Inaktivierung von TDP verantwortlich sind – bei AD-Patienten im Vergleich zu denen in der Kontrollgruppe nachgewiesen, was darauf hindeutet, dass entweder eine veränderte oder unkontrollierte kovalente Modifikation der Thiaminsynthese eine Rolle im Gehirn spielen könnte Glukosestoffwechsel und Anfälligkeit für AD-Entwicklung.

Eine begrenzte Anzahl von Humanstudien berichtet über ähnliche neuroprotektive Wirkungen von Thiamin.

Es wurde gezeigt, dass die Verabreichung von Benfotiamin über 18 Monate die MMSE-basierten kognitiven

Scores bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer AD verbessert, die unabhängig von einer

Amyloidakkumulation im Gehirn ist [44]. Eine aktuelle Studie unter der Leitung von Gibson und anderen [180]

berichtete, dass eine 12-monatige Behandlung mit Benfotiamin den kognitiven Rückgang bei AD-Patienten im

Vergleich zur Placebogruppe erfolgreich um 43 % verzögerte, basierend auf der Alzheimer's Disease

Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog) und widerstanden dem Fortschreiten der Krankheit um 77

%, basierend auf der klinischen Demenzbewertung (CDR). Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Thiamin

essentiell für den richtigen Glukosestoffwechsel, die Neurotransmission und die Hemmung der Amyloidbildung , wodurch Thiamin oder seine Derivate eine vielversprechende Perspektive als wirksames therapeutisches Mittel zur Behandlung von AD und anderen neurologischen/neurodegenerativen Erkrankungen bieten, die eine ähnliche Hirnpathologie aufweisen.

13 von 32

2.9. Vitamin-D

Vitamin D ist ein Steroidhormon, das hauptsächlich für seine Rolle bei der Förderung der Knochengesundheit durch Regulierung der Calcium- und Phosphathomöostase bekannt ist. In den letzten Jahrzehnten haben iedoch viele Studien Licht auf die neuen Funktionen von Vitamin D ienseits des Skelettwachstums und -erhalts geworfen, einschließlich der Regulierung der Zelldifferenzierung, der Verringerung des Risikos von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, der Kontrolle des Immunsystems, der Abschwächung von oxidativem Stress und Entzündungen und der Induktion neuroprotektiver Wirkungen und neurotrophe Wirkungen [181]. Während einige Studien keinen Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegeln im Blut und kognitivem Verfall feststellen konnten [62-64], haben andere einen klaren Zusammenhang zwischen Vitamin-D-Spiegeln und AD oder dem Risiko, an Demenz zu erkranken. berichtet . Mehrere prospektive Längsschnittstudien, darunter die Cardiovascular Health Study, die Austrian Stroke Prevention Study und die Rotterdam Study, haben gezeigt, dass niedrige Vitamin-D-Konzentrationen im Serum mit einer höheren Inzidenz von Demenz/AD oder niedrigeren kognitiven Funktionen verbunden sind [65-68]. Teilnehmer (ca. 65 Jahre alt) einer brasilianischen Querschnittsstudie, bei der Demenz diagnostiziert wurde, zeigten niedrigere Serum-Vitamin-D-Spiegel. Interessanterweise führte ein Anstieg jeder Einheit von Serum-Vitamin D zu einem Rückgang der Demenzprävalenz um 8 %, was darauf hindeutet, dass Vitamin D ein bedeutender krankheitsmodifizierender Faktor sein könnte [182]. Eine aktuelle Studie von Zhao und Kollegen [23] untersuchte, ob die Einnahme von Vitamin D mit dem Demenzrisiko verbunden ist. Eine multiethnische Kohorte des Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP) umfasste mehr als 1750 Personen über 65 Jahre ohne Demenz zu Studienbeginn. Bei einer Nachuntersuchung nach 5,8 Jahren wurde bei 329 Probanden Demenz diagnostiziert, und diejenigen mit der niedrigsten Vitamin-D-Zufuhr hatten das höchste Risiko, an Demenz zu erkranken, was das Konzept unterstützt, dass ein höherer Vitamin- D-Verbrauch und seine verstärkte Wirkung davon vorteilhaft sein können Gesunde kognitive Funktionen. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen einer Mendelschen Randomisierungsstudie, in der einzelne Nukleotidpolymorphismen, die den Vitamin-D-Stoffwechselweg beeinflussen, das AD-Risiko signifikant erhöhen [183]. Die Gründe für den fehlenden Zusammenhang zwischen Vitamin D und AD oder Demenz aus einigen der oben genannten Studien sind nicht klar, aber sie können auf eine kleine Stichprobengröße, kurze Nachbeobachtungszeiträume, nicht angepasste Kovariaten oder unterschiedliche Methoden zur Bewertung von 25

Bisher scheinen die Ergebnisse der Tierversuche mit denen der Humanstudien übereinzustimmen [26,69,184]. APP/PS1-Mäuse, die 13 Wochen lang mit Vitamin-D-Mangel-Diät behandelt wurden, zeigten niedrige Vitamin-D-Serumspiegel im Vergleich zu mit normaler Diät gefütterten APP/PS1- oder WT- Mäusen, die von einer höheren Expression von Entzündungsmarkern wie TNF-ÿ begleitet waren, IL-1ÿ, IL-6, größere Aÿ- Aggregate, erhöhte Tau-Phosphorylierung, synaptische Dystrophie und erhöhter neuronaler Verlust im Kortex [69]. Diese Mäuse zeigten auch eine beschleunigte kognitive Beeinträchtigung, wie durch eine erhöhte Fluchtlatenz im Morris Water Maze belegt wurde. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Korrektur eines Vitamin-D-Mangels eine Prävention und/oder Behandlung von AD ermöglichen kann . Tatsächlich waren APP/PS1-Mäuse, die 6 Wochen lang mit täglicher Injektion von Vitamin D (100 ng/kg Körpergewicht) behandelt wurden, in der Lage, den neuronalen Verlust deutlich umzukehren, indem sie die mRNA-Häufigkeit von Apoptose-fördernden Genen (Caspase-3, Bax) verringerten und die Apoptose erhöhten -inhibierendes Gen Bcl-2. Diese Effekte trugen höchstwahrscheinlich zu ihrer Verbesserung des räumlichen Lernens und Gedächtnisses bei, wie der Morris Water Maze and Novel Object Recognition Test [26] gezeigt hat. Wichtig ist, dass die ADmildernden, neuroprotektiven Wirkungen von Vitamin D in jüngsten klinischen Studien rekapituliert wurden . In einer 12-monatigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie konnten Jia und andere zeigen, dass die AD-Gruppe mit Vitamin-D-Ergänzung (800 IE/Tag) im Vergleich zur AD-Gruppe mit Placebo (Stärkekörnchen) eine signifikante Reduktion von Aÿ42 im Plasma und verwandten Biomarkern zusammen mit einer verbesserten kognitiven Funktion, die durch standardisierte neuropsychologische Beurteilungen, Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-RC) und Mini-Mental State Examination (MMSE) getestet wurde [24]. Die gleiche Gruppe

führten eine weitere 12-monatige randomisierte kontrollierte Studie mit Teilnehmern durch, bei denen eine leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) diagnostiziert wurde, und berichteten von einer signifikanten Verbesserung des Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ) und der WAIS-RC-Scores in der AD-Gruppe, die mit Vitamin D ergänzt wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe Gruppe, die Placebo erhielt [25]. Die Fähigkeit von Vitamin D, die Wahrnehmung wiederherzustellen, kann auf einen signifikant reduzierten oxidativen Stress und eine längere Telomerlänge zurückgeführt werden, eine DNA-Sequenz am Ende eines Chromosoms, deren Verkürzung mit zunehmendem Alter auftritt und die Rate der MCI- oder AD-Progression vorhersagen kann [185,186]. Interessanterweise können hohe Vitamin-D-Spiegel eine Hyperkalzämie verursachen und die neuronale Funktion beeinträchtigen. Tiermodelle mit hoher Vitamin-D-Zufuhr oder Erhöhung der aktiven Form von zirkulierendem Vitamin D durch verschiedene genetische Manipulationen wurden mit reduzierter Gehirnwellenaktivität , beeinträchtigter kognitiver Funktion und vorzeitiger Alterung in Verbindung gebracht [187–189]. Daher sollten bei zukünftigen klinischen Studien Vorsichtsmaßnahmen in Betracht gezogen werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Vitamin-D-Ergänzung bei AD-Patienten zu bewerten. Insgesamt weisen die robusten Ergebnisse aus Tier- und Humanstudien darauf hin, dass eine Vitamin-D-Supplementierung ein vielversprechender und bequemer therapeutischer Ansatz ist, um den kognitiven Rückgang und AD zu mildern.

14 von 32

3. Die Rolle von Mineralien bei der AD-Pathogenese

Mineralien sind Spurenelemente, die typischerweise in Pflanzen, Früchten, Fleisch und Fisch vorkommen. Viele von ihnen spielen eine wichtige Rolle im Nährstoffstoffwechsel oder anderen zellulären homöostatischen Funktionen, indem sie als obligatorischer Cofaktor dienen, um enzymatische Reaktionen zu erleichtern. Jüngste Studien weisen ferner auf antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen einiger Mineralien hin, die für die Gesundheit des Gehirns und die AD-Entwicklung relevant sein könnten (Tabelle 2).

Tabelle 2. Zusammenfassund	der Rolle von Mineralien bei AD	Kognition Amyloid-	v- und Tau-Pathologie

Intervention	Mineralien	Humanstudien	Tierstudien	
_	mg	Reduziert das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung [190,191]	ÿ Aÿ, ÿ pTau, ÿ Kognition [192–197]	
Nahrungsaufnahme/ Ergänzung/ höhere Zirkulationsniveaus	Se	ÿ Aÿ [198], assoziiert mit verbesserter Kognition [199–201] oder kognitiver Dysfunktion [202,203]	ÿ Aÿ, ÿ pTau, ÿ Kognition [204–213]	
	Fe	Assoziiert mit kognitiver Beeinträchtigung [214] oder kein Zusammenhang mit AD-Risiko [215]	ÿ Kognition [216], ÿ Aÿ, ÿ pTau [217]	
	Mit	Assoziation mit erhöhtem AD-Risiko [218], ÿ Kognition [219]	ÿ Aÿ, ÿ Kognition [220–222], ÿ Aÿ [223]	
	Zn	-	-	
Mangel / Einschränkung /	mg	Assoziation mit AD und kognitiver Beeinträchtigung [224–228]	-	
	Se	Niedrigere Ebenen im Zusammenhang mit AD		
niedrigere Zirkulationsspiegel	Fe	-	ÿ Aÿ, ÿ pTau [236–239]	
	Mit	-	-	
	Zn	-	-	

 $[\]ddot{y}$ = Erhöhung von A \ddot{y} /pTau oder verbesserte Kognition, \ddot{y} = Abnahme von A \ddot{y} /pTau/Dopamin oder Beeinträchtigung der Kognition, A \ddot{y} – Amyloid Beta, pTau – phosphoryliertes Tau.

3.1. Magnesium

Magnesium (Mg) ist eines der essentiellen Mineralien, die in einer Vielzahl von Nahrungsquellen vorhanden sind. Es stabilisiert Proteine, Nukleinsäuren und Lipidmembranen und ist ein Cofaktor für mehrere Enzyme, die am Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel beteiligt sind, und ist für die zelluläre und hormonelle Signalübertragung unerlässlich [240]. Da es für die neuronale Übertragungsfunktion entscheidend ist [241], ist Mg ebenfalls verknüpft

mit multiplen neurologischen und neurodegenerativen Erkrankungen [242–244]. Mg blockiert den Calciumkanal in N-Methyl-d-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren, während niedriges Mg die Exzitotoxizität potenzieren kann, was zu Neurotoxizität und neuronalem Zelltod führt. Daher kann ein Mg-Mangel zu einer Beeinträchtigung der glutaminergen neuronalen Aktivität führen [245], die an neurologischen Erkrankungen wie Parkinson, Epilepsie und AD beteiligt ist [246]. Studien am Menschen haben niedrigere systemische Mg-Spiegel bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen berichtet [224–227].

15 von 32

Im Gegensatz dazu haben wenige Studien keine signifikanten Veränderungen der Mg-Spiegel im Blut zwischen gesunden Personen und AD-Patienten gezeigt, obwohl diese Studien durch eine kleine Stichprobengröße mit geringerer Aussagekraft eingeschränkt waren. Eine kürzlich im Jahr 2022 durchgeführte Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass bei Patienten, bei denen MCI oder AD diagnostiziert wurde, ein signifikanter Mg-Mangel besteht [228]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein Mg-Mangel entweder das Ergebnis einer geringen Aufnahme von Mg über die Nahrung oder die Folge eines Fortschreitens der Krankheit sein kann. Innerhalb des Gehirns wurden bei AD- Patienten auch niedrige Mg-Spiegel im entorhinalen Kortex, Ammonshorn und Globus pallidus-Regionen beobachtet [247]. Eine reduzierte Mg-Menge im AD-Gehirn kann niedrigeren zirkulierenden Mg-Spiegeln zugeschrieben werden, die durch seine reduzierte Nahrungsaufnahme oder einen fehlerhaften Mg-Transportmechanismus verursacht werden. Die Befunde einer höheren Mg-Aufnahme über die Nahrung sind mit einem geringeren MCI-Risiko verbunden, was auf eine potenzielle neuroprotektive Wirkung der Mg-Aufnahme oder -Supplementierung hinweist [190,191]. Diese klinischen Ergebnisse unterstützend , verbesserten 23 Monate alte Ratten, die 24 Tage lang Magnesium-L-Threonat-haltiges Wasser tranken, die synaptische Funktion signifikant, indem sie die Anzahl der funktionellen präsynaptischen Freisetzungsstellen erhöhten und das Lern- und Arbeitsgedächtnis verbesserten, wie von T Maze und Morris bewertet Wasserlabyrinth [192]. Eine Magnesiumergänzung bei AD-Mäusen reduzierte nicht nur die Tau- Hyperphosphorylierung [193], sondern hemmte auch die Aÿ-induzierte Neuroinflammation [194,195] durch Förderung der APP-Spaltung [196] und durch Erhöhung der Clearance von Aÿ- Fibrillen durch Modulation der BBB-Permeabilität [197].

3.2. Selen

erhöht

Selen ist ein essentielles Spurenelement, das hauptsächlich in Muskeln und Schilddrüse vorkommt. Es ist ein lebenswichtiger Bestandteil vieler Enzyme (dh Selenoproteine), die helfen, DNA zu synthetisieren und zu schützen und die Schilddrüsenfunktion und Reproduktion zu regulieren [248]. Klinische Studien haben den Zusammenhang zwischen zirkulierenden Selenspiegeln und der kognitiven Funktion, dem Amyloidstatus oder dem AD-Risiko untersucht [229-234]. Die Serumkonzentrationen von Selen und der damit verbundene Gesamtantioxidationsstatus (TAS) [235] oder der Selengehalt in Erythrozyten bei den AD-Patienten [233] waren signifikant niedriger im Vergleich zu denen in der gesunden älteren Gruppe. In ähnlicher Weise berichtete eine Querschnittsstudie an 469 älteren Personen aus ländlichen Gebieten in China, dass höhere Selenspiegel im Serum stark mit niedrigeren Aÿ42- und Aÿ40- Werten im Serum assoziiert sind [198], was auf eine mögliche neuroprotektive Rolle von Selen hinweist. Cardoso und Kollegen [199] zeigten in einer großen Kohortenstudie, dass der Blutselenstatus bei älteren Männern, aber nicht bei Frauen, positiv mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist, was auf einen geschlechtsspezifischen Unterschied bei potenziellen positiven Auswirkungen von Selen auf die Gesundheit des Gehirns hindeutet. Im Gegensatz dazu haben andere über gegensätzliche Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Selenspiegel und der kognitiven Funktion beri In einer Fall-Kontroll-Studie von Koseoglu und Kollegen [249] wurden Arsen- und Selenspiegel in den Nägeln und Haaren von AD-Patienten und gesunden gleichaltrigen Probanden gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass AD-Personen im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen eine höhere Menge der beiden Elemente in den Nägeln und Haaren aufweisen . Höhere Selenspiegel im Serum korrelierten auch positiv mit kognitiver Dysfunktion bei älteren chinesischen Personen [202]. Es ist interessant festzustellen, dass Vinceti und andere [203] in Übereinstimmung mit diesen Befunden kürzlich über eine signifikante inverse Beziehung zwischen Selenspiegeln in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) und dem Volumen des Hippocampus bei Patienten berichtet haben, bei denen MCI diagnostiziert wurde, was auf ein mögliches Negativ hinweist Rolle von Selen bei der AD-Entwicklung. Vor diesem Hintergrund bieten Interventionsstudien einen positiven Blick auf Selen. Eine kleine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie mit AD-Patienten hat gezeigt, dass die Co-Supplementierung von Selen und Probiotika die kognitive Funktion verbessert, wie durch MMSE beurteilt [200]. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis kam eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von sechs klinischen Studien, die die Wirkung von Selen untersuchten, zu dem Schluss, dass die Supplementierung das Antioxidans Glutathion signifikant

Peroxidase-Aktivität und verbessert die kognitive Gesundheit bei MCI- oder AD-Personen, wie durch MMSE, ADAS-Cog oder Controlled Oral Word Association Test-Verbal Fluency (COWAT) beurteilt [201].

16 von 32

Die vorteilhafte Rolle von Selen für Neuroprotektion und Kognition wurde weitgehend in Tierversuchen bestätigt [204-210]. Baldinotti und andere [211] berichteten, dass in einem Mausmodell von AD, das durch intrazerebroventrikuläre (ICV) Infusion von STZ induziert wurde, eine intragastrische Vorbehandlung mit Selen in Form von Octylseleno-Xylofuranosid einen kognitiven und Gedächtnisverlust verhindern kann, der durch eine verringerte Lipidperoxidation vermittelt werden kann und seine modulierenden Wirkungen auf die Neurotransmission, wie durch Veränderungen in Acetylcholinesterase und Monoaminoxidase belegt. Unter Verwendung eines ähnlichen STZ-induzierten AD-Modells bei Ratten zeigten Hashemi-Firouzi und andere auch, dass die orale Gabe von Selen-Nanopartikeln (SeNP) oder Polyvinylalkohol -beschichtetem SeNP für einen Monat signifikant BDNF und TAC im Hippocampus erhöhte, Malondialdehyd und Amyloid-Plaques senkte, wie sowie deutlich gelinderte kognitive und Gedächtnisdefizite, wie durch neuartige Objekterkennung und passive Vermeidungslerntests festgestellt [212]. Es wurde auch gezeigt, dass SeNP in Aÿ-behandelten PC12 -Zellen über Endozytose in Zellen eindringen kann, um ROS und entzündliche und apoptotische Reaktionen wirksam zu hemmen, während es die Expression von BDNF und die Phosphorylierung von AKT und CREB fördert [250]. Die zugrunde liegenden Mechanismen für die Wirkung von Selen können zumindest teilweise auf eine verstärkte AKT- Signalgebung zurückgeführt werden, da die Vorbehandlung von PC12-Zellen mit AKT-Inhibitoren die entzündungshemmenden und neuroprotektiven Wirkungen vollständig umkehrte. Dies steht im Einklang mit einer höheren Anreicherung von differentiell exprimierten Proteinen, insbesondere solchen, die an Insulin/IGF1bezogenen Signalwegen im Hippocampus und Cortex von APP/PS1-Mäusen nach einer zweimonatigen Behandlung mit Natriumselenat beteiligt sind [251], was die Bedeutung von unterstreicht Wiederherstellung der Insulinsignalisierung im ZNS. Darüber hinaus kann Selen durch seine hemmende Wirkung auf die Fe2+-, Cu2+und Zn2+-induzierte Aÿ-Plaque-Aggregation AD-bedingte Pathologien und Symptome lindern [213].

3.3. Eisen

Eisen ist ein Mineral, das in Nahrungsquellen weit verbreitet und als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich ist . Es ist vor allem als essentielles Element bekannt, das Sauerstoff für die Hämoglobinsynthese transportiert . Im ZNS spielt es eine wichtige Rolle beim Neurotransmitterzyklus, der Myelinproduktion , der Synthese von ATP und ADP und Enzymfunktionen. Das meiste Eisen im Gehirn (90 %) liegt in Form von Ferritin vor, und nur 0,05 % sind in einem instabilen Eisenpool vorhanden. Die Eisenakkumulation im Gehirn ist ab dem 60. Lebensjahr beschleunigt [252]. Aufgrund dieser Assoziation mit dem Alter stand Eisen im Gehirn im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit auf dem Gebiet der altersbedingten Kognition und neurodegenerativer Erkrankungen wie AD.

Die Verbindung zwischen zirkulierenden Eisenspiegeln und AD oder kognitiver Funktion ist gemischt. Die NHANES-Daten von 2011–2014 berichteten über einen negativen Zusammenhang zwischen Serumeisenspiegeln und kognitiver Beeinträchtigung bei Personen ab 60 Jahren [214]. In einer anderen Studie waren die Eisenkonzentrationen im Serum bei AD-Patienten niedriger als bei gleichaltrigen Kontrollpersonen, aber es wurde keine signifikante Korrelation zwischen den Serumeisenspiegeln und ADverwandten Genen einschließlich APP, PSEN1/2 und APOE4 beobachtet [253]. Es wurde auch berichtet, dass die Eisenkonzentrationen in den Erythrozyten von AD-Patienten in umgekehrter Beziehung zum AD-Schweregrad stehen, gemessen durch CDR-Scores [229]. Andererseits haben Schiepers und Kollegen [254] gezeigt, dass, während hohes Serum-Ferritin mit schlechter sensomotorischer Geschwindigkeit und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit zu Studienbeginn korrelierte, der Zusammenhang über 3 Jahre verschwand. Darüber hinaus wurde in einer Metaanalyse von Fall-Kontroll-Studien festgestellt, dass die peripheren Eisenkonzentrationen bei AD-Patienten nicht mit kognitiven Scores zusammenhängen [215]. Es wurde keine genetische Überschneidung zwischen peripheren Eisen-Biomarkern wie Serumeisen, Transferrin und Ferritin und dem AD-Risiko beobachtet. Umgekehrt zeigten Personen mit einem erhöhten genetischen Risiko, AD z

Die Messung der Eisenakkumulation im Gehirn durch MRT hat konsistentere Ergebnisse bei AD oder anderen Demenzformen geliefert [255–259]. Patienten, die homozygot für Hämochromatose oder Eisenüberladung sind, haben erhöhte Eisenablagerungen im Putamen, Hippocampus und Thalamus, was mit einer erhöhten Demenzinzidenz und Delir verbunden ist [259]. In ihrer Fall-Kontroll-Studie zeigten Jouini und andere [255], dass AD-Patienten einen höheren Eisengehalt haben

Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) im Vergleich zu kognitiv normalen Probanden, und es wurde festgestellt, dass dies altersabhängig ist. Interessanterweise waren Serumeisen, Ceruloplasmin und Transferrin bei diesen AD-Patienten niedriger. Es ist möglich, dass ein fehlerhafter Eisenstoffwechsel in der Peripherie dazu führt, dass Eisentransporter wie DMT-1 und Ferroportin in der Blut-Hirn- Schranke (BBB) mehr Eisen aufnehmen und im Gehirn freisetzen, was zu Eisenüberladung und Neuroinflammation führt, eine etablierte pathologisches Merkmal von AD [260]. In Übereinstimmung damit beobachteten Spotorno und Kollegen [256], dass die Eisenakkumulation in verschiedenen Regionen des Cortex bei AD, insbesondere im Gyrus temporalis inferior, mit der Tau- Akkumulation in denselben Regionen korreliert. Es wurde gezeigt, dass die quantitative Anfälligkeit die Beziehung zwischen kortikaler Dicke und Tau-Ablagerungen vermittelt, was auf eine mögliche kausale Rolle der Eisenbelastung beim Fortschreiten der Krankheit hinweist. Die Eisenakkumulation im Gehirn stand jedoch nicht im Zusammenhang mit dem Alter oder der Schwere der kognitiven Defizite, obwohl sie bei AD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöht war [257]. Die unterschiedlichen Ergebnisse können auf Unterschiede in der Stichprobengröße, den Vergleichsmethoden und dem Grad der AD-Progression zwischen den beiden Studien zurückzuführen sein.

17 von 32

Die meisten Tierstudien unterstützen die vorteilhaften Wirkungen einer Eisenreduktion bei AD oder altersbedingtem kognitivem Verfall. Bei einer 12-wöchigen Behandlung mit einem Eisenchelator Deferipron im Trinkwasser konnten Kaninchen mit AD-bedingter Pathologie aufgrund einer Ernährung mit hohem Cholesterinspiegel ihre systemischen Eisenspiegel signifikant senken und die Aÿ42- und Tau-Phosphorylierung im Hippocampus reduzieren [236]. In ähnlicher Weise hat sich die Behandlung mit anderen Eisenchelatoren wie Deferasirox und Deferoxamin als wirksam erwiesen, um die altersbedingte Eisenansammlung zu verringern und oxidativen Stress, Entzündungen und Amyloidablagerung im Gehirn von alten und AD-Nagetieren zu unterdrücken [237-239]. Die neuroprotektiven Wirkungen von Eisenchelatoren könnten teilweise durch die Verschiebung der proinflammatorischen M1-Aktivierung der Mikroglia zu einer entzündungshemmenden M2-Aktivierung im Gehirn vermittelt werden [238]. Die toxischen Wirkungen einer Eisenüberladung, die zu Ferroptose [261] oder eiseninduziertem Zelltod führen, scheinen mit AD in Zusammenhang zu stehen, da die Deletion von kortikalem Ferroportin 1 - einem Nicht-Heim-Eisenexporteur, der im AD-Gehirn herunterreguliert wird - Hippocampus fördert Atrophie und Gedächtnisdefizite, die nach Behandlung mit Ferroptose- Inhibitoren rückgängig gemacht werden [216]. Andere haben widersprüchliche Ergebnisse berichtet, indem sie zeigten, dass Mäuse, die 8 Monate lang mit Eisensulfat im Trinkwasser behandelt wurden, im Vergleich zur mit Vehikel behandelten Gruppe eine deutlich verringerte Aÿ42-Ablagerung, Tau-Phosphorylierung und neuronale Apoptose zeigten, die mit niedrigeren Eisenspiegeln im Gehirn verbunden waren [217]. Die Diskrepanz kann auf Unterschiede in den Tiermodellen und im Design zurückgeführt werden, aber auch auf das Ausmaß der Sättigung der systemischen und/oder Gehirn-Eisenspiegel [262].

3.4. Kupfer

Kupfer (Cu) ist das dritthäufigste essentielle Mineral beim Menschen [263], und das Gehirn nimmt nach der Leber die zweithöchste Kupfermenge auf [264]. Es spielt eine wichtige Rolle bei der ZNS-Entwicklung, Neuromodulation, Angiogenese und dem Hypoxiemanagement [265], daher führt sein Mangel zu schweren neurologischen Funktionsstörungen. Ein Überschuss an zellulärem Kupferspiegel oder Kupfertoxizität kann aufgrund seiner Redoxaktivität auch zu einer schweren Neurotoxizität führen und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) erzeugen. Eine Störung der Kupferhomöostase wurde mit Neurodegeneration und AD in Verbindung gebracht [266]. Kupfer ist im gesamten Gehirn weit verbreitet, einschließlich des Frontalkortex, des Nucleus caudatus, des Schläfenlappens, der Substantia nigra, des Striatum und des Kleinhirns [267]. Hohe Konzentrationen mehrwertiger Mineralkationen (d. h. Übergangsmetalle) sind in senilen Plaques von AD-Gehirnen lokalisiert [268-271], und unter diesen kann Kupfer schädlichere Auswirkungen auf die Pathophysiologie von AD haben [272,273]. In einer gemeindebasierten prospektiven Studie in Chicago [219] wurden die kognitive Funktion und die tägliche Aufnahme, einschließlich Kupfer und gesättigter Fette und Transfettsäuren, bei Personen ab 65 Jahren über einen Zeitraum von sechs Jahren bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass bei Menschen, die regelmäßig eine Ernährung mit hohem Gehalt an gesättigten und Transfetten zu sich nehmen, ein schnellerer kognitiver Rückgang bei denjenigen auftritt, die eine höhere Kupferaufnahme entweder durch Cu-haltige Nahrungsergänzungsmittel oder Lebensmittel zu sich nehmen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Einnahme von frei schwebendem Kupfer aus Quellen wie Trinkwasser und Kupferpräparaten möglicherweise als ursächlicher Faktor für den Beginn von AD dienen könnte, indem sie eine größere Kupferansammlung im Gehirn induziert [218].

Eine Reihe von Tierversuchen unterstützt die schädliche Rolle von Kupfer, Singh und Kollegen [220] zeigten eine erhöhte Aÿ- Produktion und Neuroinflammation bei APPswe-Mäusen nach Behandlung mit niedrigem Kupfergehalt (Kupfersulfat: 0.13 mg/L in Trinkwasser) gegenüber Vehikel für 90 Tage [220]. Darüber hinaus können hohe Kupferspiegel Entzündungsreaktionen im Gehirn hervorrufen, die wiederum den Abbau von Amyloid-Plaques beeinträchtigen. Kitazawa und andere zeigten, dass Maus-Monozyten-BV2-Zellen, die Kupfer ausgesetzt waren, die Aÿ- oder LPS-induzierte Phagozytose signifikant verringerten, während sie entzündungsfördernde Zytokine wie IL-1ÿ, IL-6 und TNF-ÿ erhöhten [221]. In Übereinstimmung damit führte die Kupferexposition von 2 Monate alten 5xFAD- Mäusen im Trinkwasser für 3-12 Monate zu einer Neuroinflammation und einer geringeren Expression des nach außen gerichteten Aÿ-transportierenden Rezeptors, des Low-Density-Lipoprotein-verwandten Rezeptorproteins 1 (LRP1). zur 5xFAD-Kontrollgruppe. Mit Cholesterin gefütterte Kaninchen - ein Modell für AD - die Spuren von Kupfer im Trinkwasser ausgesetzt waren, konnten die Ansammlung von Aÿ fördern , einschließlich seniler Plaque-ähnlicher Strukturen im Hippocampus und Schläfenlappen, und waren in ihrer Lernfähigkeit stark beeinträchtigt Spurenkonditionierungsaufgabe [222]. In ähnlicher Weise zeigten Wistar-Ratten, die zwei Monate lang in Trinkwasser mit 2 % Cholesterin und Spuren von Cu (3 ppm) gelegt wurden, höhere Cu-Spiegel sowohl im Plasma als auch im Hippocampus sowie höhere Aÿ (1-42)/(1-40) Verhältnis im Cortex und Hippocampus

18 von 32

Einer der wichtigsten zugrunde liegenden Mechanismen für die AK-fördernden Wirkungen von Kupfer scheint hauptsächlich durch seine physikalische Wechselwirkung mit dem Aÿ- Peptid und die daraus resultierende Produktion von ROS vermittelt zu werden. Aÿ- Peptide haben zwei effiziente Cu-Bindungsstellen, und die hohe Affinität von Kupferionen zu Aÿ -Peptiden erhöht die Anteile von ÿ-Helixund ÿ-Faltblattstrukturen der Amyloidaggregate, was zu einer erhöhten Bildung von senilen Plaques führt [275-277]. Es wurde gezeigt , dass die Fähigkeit von Kupfer, an Aÿ- Peptide zu binden, die die Zelltoxizität verschlimmern, von einem pH-Wert von 7,0 und höheren Konzentrationen von frei zirkulierendem Kupfer abhängig ist. Die Entfernung von Cu II -lonen durch einen spezifischen Chelator in Ratten-PC12-Zellen reduzierte effektiv die Aÿ42-Aggregation und senkte die ROS-Spiegel, was darauf hindeutet, dass durch kompetitive Hemmung der Bindung von Cu II -Ionen an Amyloidpeptide die Schwere der AD-bedingten Pathologie minimiert werden kann [278]. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen weisen Mausmodelle mit schwerer Neurodegeneration wie 5xFAD- und CVN-Mäuse eine um 25 % höhere Kupfermenge im Kortex auf als das PSAPP-Mausmodell, das für seine sehr begrenzte Neurodegeneration bekannt ist, was auf eine Erhöhung des Amyloid-inkorporierten Cu- Gehalts hindeutet ist mit dem Schweregrad von AD assoziiert [279]. Es ist interessant festzustellen, dass andere eine deutliche Verringerung des Kupfergehalts in Gehirnbereichen wie dem frontalen Kortex, der Amygdala und dem Hippocampus gezeigt haben [280-282], was die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen niedrigem Kupfergehalt und AD-Progression aufwirft. Dieses Konzept wird durch eine Studie unterstützt, die erhöhte Cu-Spiegel bei Mäusen mit APP-Deletion zeigte, während eine Überexpression von APP mit reduzierten Cu-Spiegeln bei APP23-Mäusen assoziiert war [223]. Die Behandlung dieser AD-Mäuse mit Cu im Trinkwasser erhöhte ihre Konzentrationen im Gehirn und senkte überraschenderweise und signifikant die Aÿ -Peptide. Ein ähnliches Ergebnis wurde beobachtet, wenn Cu zu APP-transfizierten Zellen gegeben wurde. Unterschiede in transgenen Modellen und experimentellen Designs, einschließlich Geschlecht, der Dosis von ergänztem Cu und der Schwere der AD-Pathologie und/oder -Symptome, könnten zu den widersprüchlichen Ergebnissen dieser Studien beigetragen haben.

3.5. Zink

Zink ist ein essentielles Spurenelement für die menschliche Gesundheit und ist integraler Bestandteil vieler physiologischer und biochemischer Signalkaskaden, enzymatischer Wege, des Zellaufbaus und des Immunsystems. Daher kann eine Störung der Zinkhomöostase zu schweren neurodegenerativen und neurologischen Erkrankungen wie AD und amyotropher Lateralsklerose (ALS) führen Eine Reihe von Studien hat einen Zusammenhang zwischen Zink und kognitiver Gesundheit beim Menschen festgestellt [284–286]. Probanden ab 60 Jahren aus der NHANES-Studie zwischen 2001 und 2004 zeigten eine umgekehrte Beziehung zwischen der Zinkaufnahme und dem kognitiven Verfall [287]. Im Rahmen der Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer's disease (KBASE) wurde in einer Studie aus dem Jahr 2017 beobachtet, dass bei kognitiv gesunden Probanden im Alter zwischen 55 und 90 Jahren niedrigere Zinkspiegel im Serum nicht mit Tau-Akkumulation oder AD-Signatur in Verbindung standen

zerebraler Glukosestoffwechsel, waren aber signifikant mit der Aÿ- Ablagerung im Gehirn assoziiert [288]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit deutlich niedrigeren Zink- und Selenkonzentrationen und höheren Kupfer/Zink-Verhältnissen bei AD, die mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert sind, wie durch MMSE-Scores bewertet [235]. Rivers-Auty und andere [289] bestimmten die neuroprotektive Rolle von Zink, indem sie die Induktion des NLRP3-Inflammasom-Komplexes und beschleunigte kognitive Defizite bei männlichen APP/PS1-Mäusen beobachteten, die auf eine zinkarme Diät gesetzt wurden. Wichtig ist, dass APP/PS1-Mäuse mit NLRP3-Deletion vor Zinkmangel geschützt waren. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Wirkungen von Zink in seiner Wechselwirkung mit Tau und der damit verbundenen Neurotoxizität. Li und Kollegen [290] haben gezeigt, dass Zn2+ in der Lage ist, die dritte Wiederholungseinheit der Mikrotubuli-bindenden Domäne von Tau (Tau-R3) zu binden und einen Zn2+-Tau-R3-Komplex zu bilden, der im Vergleich zu Tau-R3 allein dies kann erzeugen höhere ROS-Spiegel in Neuro-2A (N2A)-Zellen. Darüber hinaus wurde der Komplex leichter von den N2A-Zellen aufgenommen und verringerte die Anzahl und Länge der Axone und Dendriten dieser Neuronen signifikant. Abgesehen von seiner Wechselwirkung mit dem Tau-Protein hat Zink eine hohe Tendenz zur Bindung an Aÿ -Peptide und die Fähigkeit, die Zn-Aÿ- Oligomere zu bilden , die eine stärkere Toxizität als Aÿ allein haben, indem es Hippocampus-LTP wirksam hemmt und die Mikroglia-Aktivierung zu einem induziert Overdrive [291,292].

In den letzten zwei Jahrzehnten haben wir unzählige Studien an Menschen, Tieren und Zellen erlebt,

19 von 32

4. Schlussfolgerungen und Zukunftsperspektiven

die die Rolle von Nährstoffen und insbesondere von Mikronährstoffen untersucht haben, deren absolute Notwendigkeit für Zellfunktionen, Nährstoffstoffwechsel und Neurophysiologie validiert wurde. Obwohl wir nicht die gesamte vorhandene Literatur abdecken konnten und uns eher auf die relevantesten Ergebnisse für jedes Vitamin und jeden Mineralstoff konzentrierten, um eine ausgewogene Breite und Tiefe dessen zu bieten, was zum aktuellen Stand bekannt ist, stützen die in diesem Review diskutierten Studien weitgehend diese Ansicht Diese essentiellen Mikronährstoffe, mit Ausnahme von Eisen und Kupfer, könnten in der Lage sein, das Fortschreiten der AD durch verschiedene Mechanismen zumindest zu verzögern. Wie erwartet deuten viele Studien darauf hin, dass bestimmte Vitamine und Mineralien mit hohen antioxidativen und entzündungshemmenden Eigenschaften wie Vitamin C, E, B12 und Selen die kognitive Leistungsfähigkeit verbessern können, indem sie die ROS-Erzeugung und entzündungsfördernde Mediatoren wie z NLRP3-Inflammasom-Komplex und seine nachgeschaltete Signalübertragung im Gehirn, wodurch die neuronale Gesundheit erhalten wird. Andere Mikronährstoffe wie die Vitamine A, K und Magnesium, die die Fähigkeit haben, die APP-Spaltung, die Aÿ- Synthese und den Abbau direkt zu beeinflussen und Aÿ -Peptide oder ihre fibrillären Formen über die Modulation der BBB-Permeabilität zu transportieren, könnten dabei helfen, den kognitiven Rückgang während des Fortschreitens der Krankheit zu lindern Vitamine wie Niacin (Vitamin B3) und Pyridoxin (Vitamin B6) können zur Neuroprotektion vor verschiedenen Schädigungen beitragen, indem sie die axonale Stabilität aufrechterhalten, die DNA-Reparatur fördern und die Synthese/Freisetzung von Neurotransmittern verbessern. In Zukunft wäre es klinisch sinnvoll, die synergistische Wirksamkeit verschiedener Mikronährstoffe in Kombination zu bewerten und auch festzustellen, ob neuroprotektive und AK-mildernde Wirkungen geschlechtsabhängig interpretiert werden können. Nichtsdestotrotz ist es wichtig zu beachten, dass ein hoher Verzehr von fettlöslichen Vitaminen, z. B. Vitamin A, D und E, nachweislich Neurotoxizität hervorruft und eine sorgfältige Bewertung der Dosis dieser Vitamine erfordert, bevor sie als Nahrungsergänzung verabreicht werden. Andere essentielle Fettsäuren wie ÿ-Linolensäure und Linolsäure (zusammenfassend bekannt als Vitamin F) haben ebenfalls eine potenzielle therapeutische Rolle bei Alzheimer und kognitiven Funktionen gezeigt, die weiterer Forschung bedürfen [293,294]. Darüber hinaus deuten neue Studien auf einen starken Zusammenhang zwischen Darmgesundheit und kognitiver Funktion hin [295]. Es wird angenommen, dass eine Darmdysbiose, die aus einer übermäßigen Exposition gegenüber ungesunden/ verarbeiteten Lebensmitteln und einem falschen Nährstoffstoffwechsel resultiert, die Immunantwort des Darms und die Durchlässigkeit der Barriere verändert, was ursächlich mit der kognitiven Beeinträchtigung verbunden ist [295]. Abgesehen von direkten Wirkungen von Vitaminen und Mineralstoffen auf das ZNS wird uns die Identifizierung und Nutzung der Rolle dieser wichtigen Mikronährstoffe bei der Förderung der mikrobiellen Vielfalt und der gastrointestinalen (GI) immunmetabolischen Reaktionen eine natürliche therapeutische Strategie zur Aufrechterhaltung der Gehirngesundheit und/oder liefern kognitive Defizite lindern. Vor Antioxidantien **2023**, 12, 415 20 von 32

Dies würde uns eine wertvolle Gelegenheit bieten, differenzierte Behandlungsansätze für AD-Patienten zu entwerfen und anzubieten, die möglicherweise auch an GI-Problemen wie entzündlichen Darmerkrankungen leiden.

Autorenbeiträge: Conceptualization, ACS; Schreiben – Originalentwurfserstellung, ACS, ZFH, MR, RBG, FD, HS, FR und SA; Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, ACS, ZFH, MR, RBG, FD, HS, FR und SA; Supervision, ACS Alle Autoren haben die veröffentlichte Version des Manuskripts gelesen und sind damit einverstanden .

Finanzierung: Diese Forschung erhielt keine externe Finanzierung.

Erklärung des Institutional Review Board: Entfällt.

Einwilligungserklärung: Nicht anwendbar.

Erklärung zur Datenverfügbarkeit: Für diese Veröffentlichung wurden keine Daten generiert.

Interessenkonflikte: Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Verweise

1. Bevölkerungsabteilung des Ministeriums für wirtschaftliche und soziale Angelegenheiten. Aussichten für die Weltbevölkerung. 2022. Online verfügbar: https://population.un.org/wpp/Graphs/DemographicProfiles/Line/900 (Zugriff am 6. Januar 2023).

- 2. Alzheimer, A. Zahlen und Fakten zur Alzheimer-Krankheit. Online verfügbar: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts zahlen (Zugriff am 6. Januar 2023).
- 3. Anderson, RM; Hadjichrysanthou, C.; Evans, S.; Wong, MM Warum scheitern so viele klinische Studien zu Therapien der Alzheimer-Krankheit ? Lancet 2017, 390, 2327–2329. [Querverweis] [PubMed]
- 4. Baranowski, BJ; Marko, DM; Fenech, RK; Yang, AJT; MacPherson, REK Gesundes Gehirn, gesundes Leben: Ein Überblick über Ernährungs- und Bewegungsinterventionen zur Förderung der Gehirngesundheit und zur Verringerung des Alzheimer-Risikos. Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2020, 45, 1055–1065. [Querverweis] [PubMed]
- 5. Mergenthaler, P.; Lindauer, U.; Dienel, GA; Meisel, A. Zucker für das Gehirn: Die Rolle von Glukose in der physiologischen und pathologischen Gehirnfunktion. Trends Neurosci. 2013, 36, 587–597. [Querverweis]
- 6. Fernstrom, JD Können Nahrungsergänzungsmittel die Gehirnfunktion verändern? Bin. J. Clin. Nutr. 2000, 71, 1669–1675. [Querverweis] [PubMed]
- 7. Kaplan, A.; Zelicha, H.; Yaskolka Meir, A.; Rinott, E.; Tsaban, G.; Levakov, G.; Prager, O.; Salti, M.; Yovell, Y.; Ofer, J.; et al. Die Wirkung einer polyphenolreichen Mittelmeerdiät (Green-MED) in Kombination mit körperlicher Aktivität auf altersbedingte Hirnatrophie: The Dietary Intervention Randomized Controlled Trial Polyphenols Unprocessed Study (DIRECT PLUS). Bin. J. Clin. Nutr. 2022, 115, 1270–1281. [Querverweis]
- 8. Berendsen, AAM; Kang, JH; van de Rest, O.; Feskens, EJM; de Groot, L.; Grodstein, F. Die Ernährungsansätze zur Beendigung der Bluthochdruckdiät, der kognitiven Funktion und des kognitiven Rückgangs bei älteren amerikanischen Frauen. Marmelade. Med. Dir. Assoz. 2017, 18, 427–432. [Querverweis]
- 9. Tangney, CC; Li, H.; Wang, Y.; Barnes, L.; Schneider, JA; Bennett, DA; Morris, MC Beziehung von DASH- und Mittelmeer-ähnlichen Ernährungsmustern zum kognitiven Rückgang bei älteren Menschen. Neurologie **2014**, 83, 1410–1416. [Querverweis]
- 10. Biessels, GJ; Staekenborg, S.; Brunner, E.; Brayne, C.; Scheltens, P. Demenzrisiko bei Diabetes mellitus: Eine systematische Übersicht. Lancet Neurol. 2006, 5, 64–74. [Querverweis]
- 11. Maurer, JB; Booth, SL Vitamine, Spurenelemente und andere Mikronährstoffe; Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2020; Band 26.
- 12. Nogueira-de-Almeida, CA; Zotarelli-Filho, IJ; Nogueira-de-Almeida, ME; Souza, CG; Kemp, VL; Ramos, WS Neuronährstoffe und zentrales Nervensystem: Eine systematische Überprüfung. Cent. Nerv. Syst. Agenten Med. Chem. 2022. [Querverweis]
- 13. Winiarska-Mieczan, A.; Baranowska-Wojcik, E.; Kwiecien, M.; Grela, E. R.; Szwajgier, D.; Kwiatkowska, K.; Kiczorowska, B. Die Rolle diätetischer Antioxidantien bei der Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen und ihre Auswirkung auf das zerebrale oxidoreduktive Gleichgewicht. Nährstoffe **2020**, 12, 435. [CrossRef]
- 14. Jama, JW; Launer, LJ; Wittemann, JC; den Breeijen, JH; Breteler, MM; Grobbee, DE; Hofman, A. Diätetische Antioxidantien und kognitive Funktion in einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe älterer Personen. Die Rotterdamer Studie. Bin. J. Epidemiol. 1996, 144, 275–280.
 [Querverweis]
- 15. Biyong, E. F.; Tremblay, C.; Leclerc, M.; Caron, V.; Alfos, S.; Helbling, JC; Rodriguez, L.; Pernet, V.; Bennett, D. A.; Palette, V.; et al.

 Rolle von Retinoid-X-Rezeptoren (RXRs) und diätetischem Vitamin A bei der Alzheimer-Krankheit: Beweise aus klinisch-pathologischen und präklinischen Studien. Neurobiol. Dis. 2021, 161, 105542. [Querverweis]
- 16. Ding, Y.; Qiao, A.; Wang, Z.; Goodwin, JS; Lee, ES; Block, ML; Allsbrook, M.; McDonald, MP; Fan, GH Retinsäure dämpft die Beta-Amyloid-Ablagerung und rettet Gedächtnisdefizite in einem transgenen Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. J. Neurosci.

 2008, 28, 11622–11634. [Querverweis]
- 17. Noguchi-Shinohara, M.; Abe, C.; Yuki-Nozaki, S.; Dohmoto, C.; Iwasa, K.

 Höhere Vitamin-C-Spiegel im Blut sind mit einer Verringerung des mit Apolipoprotein E E4 verbundenen Risikos eines kognitiven Rückgangs bei Frauen verbunden: Die Nakajima-Studie. J. Alzheimer-Dis. 2018, 63, 1289–1297. [Querverweis]

- 18. Liu, H.; Zhang, Y.; Hu, Y.; Zhang, H.; Wang, T.; Han, Z.; Gao, S.; Wang, L.; Liu, G. Mendelsche Randomisierung zur Bewertung der Wirkung des Plasma-Vitamin-C-Spiegels auf das Alzheimer-Risiko. Gene Nutr. 2021, 16, 19. [Querverweis]
- 19. Ide, K., Yamada, H., Kawasaki, Y., Yamanaka, M., Kawakami, N., .
 - Periphere Vitamin-C-Spiegel bei der Alzheimer-Krankheit: Eine Querschnittsstudie. J. Nutr. Wissenschaft. Vitaminol. 2016, 62, 432–436. [Querverweis]

- 20. Devore, EE; Kang, JH; Stampfer, MJ; Grodstein, F. Die Assoziation von Antioxidantien und Kognition in der Nurses' Health Study. Bin. J. Epidemiol. **2013**, 177, 33–41. [Querverweis]
- 21. Gruppe, A.-REDSR Auswirkungen von Antioxidantien, Zink und Kupfer auf die Kognition bei älteren Menschen: Eine randomisierte, kontrollierte Studie.

 Neurologie 2004. 63 1705–1707
- 22. Ali, AA; Abd El-Fattah, AI; Abu-Elfotuh, K.; Elariny, HA Natürliche Antioxidantien verstärken die Kraft k\u00f6rperlicher und geistiger Aktivit\u00e4ten gegen\u00fcber Risikofaktoren, die das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit bei Ratten induzieren. Int. Immunpharmakol. 2021, 96, 107729.
 [Querverweis]
- 23. Zhao, C.; Tsapanou, A.; Manly, J.; Schupf, N.; Brickman, AM; Gu, Y. Die Einnahme von Vitamin D wird mit dem Demenzrisiko in Verbindung gebracht Alterungsprojekt Washington Heights-Inwood Columbia (WHICAP). Alzheimer-Demenz. 2020, 16, 1393–1401. [Querverweis]
- 24. Jia, J.; Hu, J.; Huo, X.; Miao, R.; Zhang, Y.; Ma, F. Auswirkungen einer Vitamin-D-Ergänzung auf die kognitive Funktion und Blut- Aÿ-bezogene Biomarker bei älteren Erwachsenen mit Alzheimer-Krankheit: Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. J. Neurol. Neurochirurgie. Psychiatrie **2019**, 90, 1347–1352. [Querverweis] [PubMed]
- 25. Yang, T.; Wang, H.; Xiong, Y.; Chen, C.; Duan, K.; Jia, J.; Ma, F. Vitamin-D-Supplementierung verbessert die kognitive Funktion durch Reduzierung von oxidativem Stress, der durch die Telomerlänge bei älteren Erwachsenen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung reguliert wird: Eine 12-monatige randomisierte kontrollierte Studie. J. Alzheimer-Dis. 2020, 78, 1509–1518. [Querverweis] [PubMed]
- 26. Bao, Z.; Wang, X.; Li, Y.; Feng, F. Vitamin D lindert kognitive Dysfunktion durch Aktivierung des VDR/ERK1/2-Signalwegs in einem Alzheimer-Mausmodell. Neuroimmunmodulation **2020**, 27, 178–185. [Querverweis] [PubMed]
- 27. Mangialasche, F.; Kivipelto, M.; Mecocci, P.; Rizzuto, D.; Palmer, K.; Winblad, B.; Fratiglioni, L. Hohe Plasmaspiegel von Vitamin E-Formen und reduziertes Alzheimer-Risiko im fortgeschrittenen Alter. J. Alzheimer-Dis. 2010, 20, 1029–1037. [Querverweis] [PubMed]
- 28. Morris, MC; Evans, DA; Tangney, CC; Bienias, JL; Wilson, RS; Aggarwal, NT; Scherr, PA Beziehung der Tocopherolformen auf die Alzheimer-Erkrankung und auf kognitive Veränderungen. Bin. J. Clin. Nutr. 2005, 81, 508–514. [Querverweis]
- 29. Grau, SL; Anderson, ML; Kran, PK; Breitner, JC; McCormick, W.; Bowen, JD; Teri, L.; Larson, E. Verwendung von Vitaminpräparaten mit Antioxidantien und Risiko von Demenz oder Alzheimer bei älteren Erwachsenen. Marmelade. Geriatr. Soc. 2008, 56, 291–295. [Querverweis]
- 30. Morris, MC; Beckett, LA; Scherr, PA; Herbert, LE; Bennett, DA; Feld, TS; Evans, DA Vitamin E und Vitamin C-Ergänzung Anwendung und Risiko einer Alzheimer-Erkrankung. Alzheimer Dis. Assoz. Unordnung. 1998, 12, 121–126. [Querverweis]
- 31. Zandi, PP; Anthony, JC; Chatschaturjan, AS; Stein, SV; Gustafson, D.; Tschanz, JT; Norton, MC; Welsh-Bohmer, KA; Breitner, JC Reduziertes Alzheimer-Risiko bei Anwendern von antioxidativen Vitaminpräparaten: Die Cache County-Studie. Bogen. Neurol. 2004, 61, 82–88. [Querverweis]
- 32. Liu, G.; Zhao, Y.; Jin, S.; Hu, Y.; Wang, T.; Tian, R.; Han, Z.; Xu, D.; Jiang, Q. Zirkulierender Vitamin-E-Spiegel und Alzheimer-Krankheit: Eine Mendelsche Randomisierungsstudie. Neurobiol. Alterung **2018**, 72, 189.e1–189.e9. [Querverweis]
- 33. Disken, MW; Sano, M.; Astana, S.; Vertrees, JE; Pallack, M.; Llorente, M.; Liebe, S.; Schellenberg, GD; McCarten, JR.; Malphurs, J.; et al. Wirkung von Vitamin E und Memantin auf den funktionellen Rückgang bei der Alzheimer-Krankheit: The TEAM-ADVA Cooperative Randomized Trial. Menge 2014, 311, 33–44. [Querverweis]
- 34. Sano, M.; Ernesto, C.; Thomas, RG; Klauber, MR; Schäfer, K.; Grundmann, M.; Woodbury, P.; Growdon, J.; Cotman, CW; Pfeiffer, E.; et al. Eine kontrollierte Studie mit Selegilin, Alpha-Tocopherol oder beidem zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Die kooperative Alzheimer- Studie. N. Engl. J.Med. 1997, 336, 1216–1222. [Querverweis]
- 35. Lloret, A.; Badia, MC; Mora, NJ; Pallardo, FV; Alonso, MD; Vina, J. Vitamin-E-Paradoxon bei der Alzheimer-Krankheit: Tut es nicht Kognitionsverlust verhindern und sogar schädlich sein können. J. Alzheimer-Dis. **2009**, 17, 143–149. [Querverweis]
- 36. Wang, SW; Yang, SG; Liu, W.; Zhang, YX; Xu, PX; Wang, T.; Ling, TJ; Liu, RT Alpha-Tocopherolchinin verbessert räumliche Gedächtnisdefizite durch Reduzierung von Beta-Amyloid-Oligomeren, Neuroinflammation und oxidativem Stress bei transgenen Mäusen mit Alzheimer-Krankheit. Verhalten Gehirnres. 2016, 296, 109–117. [Querverweis]
- 37. Giraldo, E.; Lloret, A.; Fuchsberger, T.; Vina, J. Abeta und Tau-Toxizitäten bei Alzheimer sind über oxidativen Stress-induziertes p38 verbunden Aktivierung: Schutzfunktion von Vitamin E. Redox Biol. 2014, 2, 873–877. [Querverweis]
- 38. Mehrabadi, S.; Sadr, SS Die Verabreichung von Vitamin D(3)- und E-Ergänzungen reduziert neuronalen Verlust und oxidativen Stress in einem Modell von Ratten mit Alzheimer-Krankheit. Neurol. Auflösung 2020, 42, 862–868. [Querverweis]
- 39. Presse, N.; Belleville, S.; Gaudreau, P.; Greenwood, EC; Kergoat, MJ; Morais, JA; Payette, H.; Shatenstein, B.; Ferland, G. Vitamin-K-Status und kognitive Funktion bei gesunden älteren Erwachsenen. Neurobiol. Alterung 2013, 34, 2777–2783. [Querverweis]
- 40. Kiely, A.; Ferland, G.; Ouliass, B.; O'Toole, PW; Purtil, H.; O'Connor, EM-Vitamin-K-Status und Entzündungen sind bei älteren irischen Erwachsenen mit der Kognition verbunden. Nutr. Neurosci. **2020,** 23, 591–599. [Querverweis]
- 41. Chouet, J.; Ferland, G.; Féart, C.; Rolland, Y.; Presse, N.; Boucher, K.; Barberger-Torte, P.; Beauchet, O.; Annweiler, C. Die Aufnahme von Vitamin K über die Nahrung ist mit Kognition und Verhalten bei geriatrischen Patienten verbunden: Die CLIP-Studie. Nährstoffe 2015, 7, 6739–6750. [Querverweis]
- 42. McCann, A.; Jeffery, IB; Ouliass, B.; Ferland, G.; Fu, X.; Stand, SL; Tran, TTT; O'Toole, PW; O'Connor, EM Explorative Analyse der Kovariation von Mikrobiota-abgeleitetem Vitamin K und Kognition bei älteren Erwachsenen. Bin. J. Clin. Nutr. 2019, 110, 1404–1415.

 [Querverweis]

- 43. Brangier, A.; Ferland, G.; Rolland, Y.; Gautier, J.; Furcht, C.; Annweiler, C. Vitamin-K-Antagonisten und kognitiver Rückgang im Alter Erwachsene: Eine 24-Monats-Follow-up. Nährstoffe 2018, 10, 666. [CrossRef]
- 44. Pan, X.; Chen, Z.; Fei, G.; Pan, S.; Bao, W.; Ren, S.; Guan, Y.; Zhong, C. Langfristige kognitive Verbesserung nach Benfotiamin Verabreichung bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Neurosci. Stier. 2016, 32, 591–596. [Querverweis]
- 45. Zhang, Q.; Yang, G.; Li, W.; Fan, Z.; Sonne, A.; Luo, J.; Ke, ZJ Thiaminmangel erhöht die Beta-Sekretase-Aktivität und die Akkumulation von Beta-Amyloid-Peptiden. Neurobiol. Alterung 2011, 32, 42–53. [Querverweis] [PubMed]

- 46. Morris, MC; Evans, DA; Bienias, JL; Scherr, PA; Tangney, CC; Herbert, LE; Bennett, DA; Wilson, RS; Aggarwal, N. Nahrungsniacin und das Risiko einer Alzheimer-Erkrankung und eines kognitiven Verfalls. J. Neurol. Neurochirurgie. Psychiatrie 2004, 75, 1093–1099.

 [Querverweis] [PubMed]
- 47. Grün, KN; Steffan, JS; Martinez-Coria, H.; Sonne, X.; Schreiber, SS; Thompson, LM; LaFerla, FM Nicotinamid stellt die Kognition bei transgenen Mäusen mit Alzheimer-Krankheit über einen Mechanismus wieder her, der die Hemmung von Sirtuin und die selektive Reduktion von Thr231-Phosphotau umfasst. J. Neurosci. 2008, 28, 11500–11510. [Querverweis]
- [Querverweis] 48. Hou, Y.; Lautrup, S.; Cordonnier, S.; Wang, Y.; Croteau, DL; Zavala, E.; Zhang, Y.; Moritoh, K.; O'Connell, JF; Baptist, BA; et al. NAD(+)-Ergänzung normalisiert wichtige Alzheimer-Merkmale und DNA-Schadensreaktionen in einem neuen AD-Mausmodell mit eingeführtem DNA-Reparatur-Mangel. Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA 2018, 115, E1876–E1885. [Querverweis]
- 49. Yu, L.; Chen, Y.; Wang, W.; Xiao, Z.; Hong, Y. Multi-Vitamin-B-Supplementierung kehrt Hypoxie-induzierte Tau-Hyperphosphorie um lation und verbessert die Gedächtnisfunktion bei erwachsenen Mäusen. J. Alzheimer-Dis. 2016, 54, 297–306. [Querverweis]
- 50. Chen, H.; Liu, S.; Ge, B.; Zhou, D.; Li, M.; Li, W.; Ma, F.; Liu, Z.; Ji, Y.; Huang, G. Auswirkungen einer Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B12 auf kognitive Beeinträchtigungen und Entzündungen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit: Eine randomisierte, einfach verblindete, Placebo-kontrollierte Studie. J. Zurück. Alzheimer-Krankheit 2021, 8, 249–256. [Querverweis]
- 51. Jimenez-Jimenez, FJ; Molina, JA; de Bustos, F.; Ortí-Pareja, M.; Benito-Leon, J.; Tallon-Barranco, A.; Gasalla, T.; Porta, J.; Arenas, J. Serumspiegel von Beta-Carotin, Alpha-Carotin und Vitamin A bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit. Eur. J. Neurol. 1999, 6, 495–497. [Querverweis]
- 52. Zaman, Z.; Roche, S.; Fielden, P.; Frost, PG; Niriella, DC; Cayley, AC Plasmakonzentrationen von Vitamin A und E und Carotinoide bei Alzheimer. Altern 1992, 21, 91–94. [Querverweis]
- 53. Mullan, K.; Williams, MA; Cardwell, CR; McGuinness, B.; Passmore, P.; Silvestri, G.; Woodside, JV; McKay, GJ Serumkonzentrationen von Vitamin E und Carotinoiden sind bei der Alzheimer-Krankheit verändert: Eine Fall-Kontroll-Studie. Alzheimer-Demenz. 2017, 3, 432–439. [Querverweis]
- 54. Lopes da Silva, S.; Vellas, B.; Elemans, S.; Luchsinger, J.; Kamphuis, P.; Yaffe, K.; Siben, J.; Grönendijk, M.; Stijnen, T. Plasma- Nährstoffstatus von Patienten mit Alzheimer-Krankheit: Systematische Überprüfung und Meta-Analyse. Alzheimer-Demenz. 2014, 10, 485–502.

 [Querverweis]
- 55. Zeng, J.; Chen, L.; Wang, Z.; Chen, Q.; Fan, Z.; Jiang, H.; Wu, Y.; Ren, L.; Chen, J.; Zündete.; et al. Geringfügiger Vitamin-A-Mangel erleichtert die Alzheimer-Pathogenese. Acta Neuropathol. 2017, 133, 967–982. [Querverweis]
- 56. Raszewski, G.; Chwedorowicz, R.; Chwedorowicz, A.; Gustaw Rothenberg, K. Homocystein, antioxidative Vitamine und Lipide als Biomarker der Neurodegeneration bei der Alzheimer-Krankheit im Vergleich zur Nicht-Alzheimer-Demenz. Ann. Agrar. Umgebung. Med. 2016, 23, 193–196. [Querverweis]
- 57. Chen, BW; Zhang, KW; Chen, SJ; Yang, C.; Li, PG Vitamin-A-Mangel verschlimmert Darmmikrobiota-Dysbiose und kognitive Defizite bei Amyloid-Vorläuferprotein/Presenilin-1-transgenen Mäusen. Vorderseite. Alternde Neurosci. 2021, 13, 753351. [Querverweis]
- 58. Husson, M.; Enderlin, V.; Delacourte, A.; Ghenimi, N.; Alfos, S.; Palette, V.; Higueret, P. Retinsäure normalisiert die durch Kernrezeptoren vermittelte Hypoexpression von Proteinen, die an Beta-Amyloid-Ablagerungen in der Großhirmrinde von Ratten mit Vitamin-A-Mangel beteiligt sind.

 Neurobiol. Dis. 2006, 23, 1–10. [Querverweis]
- 59. Reinhardt, S.; Grimm, MO; Stahlmann, C.; Hartmann, T.; Shudo, K.; Tomita, T.; Endres, K. Rettung von Hypovitaminose A induziert die Verarbeitung von nicht-amyloidogenem Amyloid-Vorläuferprotein (APP). akt. Alzheimer-Res. 2016, 13, 1277–1289. [Querverweis]
- 60. Lanyau-Dominguez, Y.; Macías-Matos, C.; Llibre-Rodriguez, JdJ; Pita-Rodriguez, GM; Suarez-Medina, R.; Quintero-Alejo, ME; Noriega-Fernandez, L.; Guerra-Hernandez, M.; Calvo-Rodriguez, M.; Sánchez-Gil, Y. Vitamin- und Homocysteinspiegel bei älteren Erwachsenen mit Alzheimer-Krankheit oder leichter kognitiver Beeinträchtigung in Kuba. MEDICC Rev. 2021, 22, 40–47.
- 61. Consoli, DC; Brady, LJ; Bowman, AB; Calipari, ES; Harrison, FE Ascorbatmangel verringert die Dopaminfreisetzung in qulo-/- und APP/PSEN1-Mäuse. J. Neurochem. **2021**, 157, 656–665. [Querverweis]
- 62. Carranza-Lira, S.; Lopez-Chavez, M.; Diaz-de Leon-de Luna, A.; Rosales-Ortiz, S.; Méndez-González, GJ Zusammenhang zwischen Vitamin- D-Blutkonzentration, Muskelmasse und kognitiver Funktion bei postmenopausalen Frauen. Gac. Med. Mex. **2021**, 157, 484–493.

 [Querverweis]
- 63. Duchaine, CS; Talbot, D.; Nafti, M.; Giguère, Y.; Dodin, S.; Tourigny, A.; Carmichael, P.-H.; Laurin, D. Vitamin-D-Status, kognitiver Verfall und Vorfall von Demenz: Die kanadische Studie über Gesundheit und Alterung. Dürfen. J. Öffentliche Gesundheit 2020, 111, 312–321. [Querverweis]
- 64. Palacios, N.; Scott, T.; Sahasrabudhe, N.; Gao, X.; Tucker, KL Serum Vitamin D und Kognition in einer Kohorte von Puertoricanern aus der Gegend von Boston . Nutr. Neurosci. 2020, 23, 688–695. [Querverweis] [PubMed]
- 65. Llewellyn, DJ; Lang, IA; Langa, KM; Melzer, D. Vitamin D und kognitive Beeinträchtigung in der älteren US-Bevölkerung. J. Gerontol. Ein Biol. Wissenschaft. Med. Wissenschaft. 2011, 66, 59–65. [Querverweis] [PubMed]

66. Geng, T.; Lu, Q.; Wan, Z.; Guo, J.; Liu, L.; Pan, A.; Liu, G. Assoziation von 25-Hydroxyvitamin-D-Serumkonzentrationen mit Demenzrisiko bei Personen mit Typ-2-Diabetes: Eine Kohortenstudie in der UK Biobank. PLoS Med. 2022, 19, e1003906. [Querverweis]

[PubMed]

- 67. Licher, S.; de Bruijn, R.; Wolters, FJ; Zillikens, MC; Ikram, MA; Ikram, MK Vitamin D und das Demenzrisiko: The Rotterdamer Studie. J. Alzheimer-Dis. 2017, 60, 989–997. [Querverweis] [PubMed]
- 68. Zelzer, S.; Hofer, E.; Meinitzer, A.; Fritz-Petrin, E.; Simstich, S.; Gößler, W.; Schmidt, R.; Herrmann, M. Assoziation von Vitamin-D- Metaboliten mit kognitiver Funktion und Hirnatrophie bei älteren Menschen Die österreichische Studie zur Schlaganfallprävention. Alterung **2021**, 13, 9455–9467. [Querverweis]
- 69. Fächer, YG; Schmerz, ZQ; Wu, TY; Zhang, YH; Xuan, WQ; Wang, Z.; Yu, X.; Li, YC; Guo, C.; Wang, ZY Vitamin-D-Mangel verschlimmert Alzheimer-ähnliche Pathologien, indem es die antioxidative Kapazität verringert. Freies Radikal. biol. Med. 2020, 161, 139–149. [Querverweis]
- 70. Jiménez-Jiménez, FJ; de Bustos, F.; Molina, JA; Benito-Leon, J.; Tallon-Barranco, A.; Gasalla, T.; Ortí-Pareja, M.; Guillamón, F.; Rubio, JC; Arenas, J.; et al. Cerebrospinalflüssigkeitsspiegel von Alpha-Tocopherol (Vitamin E) bei Alzheimer-Krankheit. J. Neural. Übertrag.

 1997, 104, 703–710. [Querverweis]
- 71. Casati, M.; Boccardi, V.; Ferri, E.; Bertagnoli, L.; Bastiani, P.; Ciccone, S.; Mansi, M.; Scamosci, M.; Rossi, PD; Mecocci, P. Vitamin E und Alzheimer-Krankheit: Die vermittelnde Rolle der Zellalterung. Altersklinik. Exp. Res. 2020, 32, 459–464. [Querverweis]
- 72. Dong, Y.; Chen, X.; Liu, Y.; Shu, Y.; Chen, T.; Xu, L.; Li, M.; Guan, X. Erhöht ein niedriger Vitamin-E-Spiegel im Serum das Alzheimer-Risiko bei älteren Menschen? Evidenz aus einer Meta-Analyse von Fall-Kontroll-Studien. Int. J. Geriatr. Psychiatrie 2018, 33, e257–e263.

 [Querverweis]
- 73. Nishida, Y., Ito, S., Ohtsuki, S., Yamamoto, N., Takahashi, T., ., et al.

 Der Mangel an Vitamin E erhöht die Amyloid-Beta-Akkumulation, indem seine Clearance aus Gehirn und Blut in einem Mausmodell der Alzheimer-Krankheit verringert wird. J.Biol. Chem. 2009, 284, 33400–33408. [Querverweis]
- 74. Nishida, Y.; Yokota, T.; Takahashi, T.; Uchihara, T.; Jishage, K.; Mizusawa, H. Die Deletion von Vitamin E verbessert den Phänotyp der Modellmaus der Alzheimer-Krankheit. Biochem. Biophys. Auflösung Kommun. 2006, 350, 530–536. [Querverweis]
- 75. Wang, C.; Fei, G.; Pan, X.; Sang, S.; Wang, L.; Zhong, C.; Jin, L. Hoher Thiamindiphosphatspiegel als Schutzfaktor für die Alzheimer-Krankheit. Neurol. Auflösung **2018**, 40, 658–665. [Querverweis]
- 76. Karuppagounder, SS; Xu, H.; Shi, Q.; Chen, LH; Pedrini, S.; Pechmann, D.; Bäcker, H.; Beal, MF; Gandy, SE; Gibson, GE
 Thiaminmangel induziert oxidativen Stress und verschlimmert die Plaque-Pathologie im Alzheimer-Mausmodell. Neurobiol.

 Alterung 2009, 30, 1587–1600. [Queryerweis]
- 77. Yu, Q.; Liu, H.; Sang, S.; Chen, L.; Zhao, Y.; Wang, Y.; Zhong, C. Thiaminmangel trägt zu Synapsen und neuralen Schaltkreisen bei Defekte. biol. Auflösung 2018, 51, 35. [Querverweis]
- 78. Moutinho, M.; Puntambekar, SS; Tsai, AP; Coronel, I.; Lin, PB; Casali, BT; Martinez, P.; Oblak, AL; Lasagne-Reeves, CA; Lamm, BT; et al. Der Niacinrezeptor HCAR2 moduliert die Reaktion der Mikroglia und begrenzt das Fortschreiten der Krankheit in einem Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. Wissenschaft. Übers. Med. 2022, 14, eabl7634. [Querverweis]
- 79. Toriumi, K.; Miyashita, M.; Suzuki, K.; Yamasaki, N.; Yasumura, M.; Horiuchi, Y.; Yoshikawa, A.; Asakura, M.; Usui, N.; Itokawa, M.; et al. Vitamin B6-Mangel überaktiviert das noradrenerge System, was zu sozialen Defiziten und kognitiven Beeinträchtigungen führt.
 Übers. Psychiatry **2021**, 11, 262. [CrossRef]
- 80. Ko, JW; Jeon, S.; Kwon, YH Die Einschränkung von Vitamin B6 in der Nahrung verschlimmert die Neurodegeneration bei Mäusen, die eine fettreiche Ernährung erhalten. Leben Wissenschaft. **2022**, 309, 121041. [Querverweis]
- 81. Jung, HY; Kim, W.; Hahn, KR; Kwon, HJ; Name, SM; Chung, JY; Yoon, YS; Kim, DW; Yoo, DY; Hwang, IK Auswirkungen eines Pyridoxinmangels auf die Hippocampusfunktion und ihre mögliche Assoziation mit der V-Typ-Protonen-ATPase-Untereinheit B2 und dem Hitzeschock- verwandten Protein 70. Cells 2020, 9, 1067. [CrossRef]
- 82. Moore, E.; Mander, A.; Ames, D.; Carne, R.; Sanders, K.; Watters, D. Kognitive Beeinträchtigung und Vitamin B12: Eine Überprüfung. Int. Psychogeriatr. 2012, 24, 541–556. [Querverweis]
- 83. McCaddon, A.; Kelly, CL; TIBBLIN, G. Familiäre Alzheimer-Krankheit und Vitamin-B12-Mangel. Altern **1994**, 23, 334–337. [Querverweis]
- 84. Wang, H.-X.; Wahlin, Å.; Basun, H.; Fastbom, J.; Winblad, B.; Fratiglioni, L. Vitamin B12 und Folsäure in Bezug auf die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit. Neurologie **2001**, 56, 1188–1194. [Querverweis] [PubMed]
- 85. Clarke, R.; Birks, J.; Nexo, E.; Ueland, PM; Schneede, J.; Scott, J.; Molloy, A.; Evans, JG Niedriger Vitamin-B-12-Status und Risiko des kognitiven Verfalls bei älteren Erwachsenen. Bin. J. Clin. Nutr. 2007, 86, 1384–1391. [Querverweis] [PubMed]
- 86. Zhuo, J.-M.; Praticò, D. Beschleunigung der Gehirnamyloidose in einem Mausmodell der Alzheimer-Krankheit durch Folat, Vitamin B6 und B12-Mangel-Diät. Erw. Gerontol. **2010**, 45, 195–201. [Querverweis] [PubMed]
- 87. Park, S.; Kang, S.; Kim-, DS-Folat- und Vitamin-B-12-Mangel beeinträchtigen zusätzlich die Gedächtnisfunktion und stören den Darm Mikrobiota in mit Amyloid-ÿ infundierten Ratten. Int. J. Vitamin. Nutr. Auflösung **2022**, 92, 169–181. [Querverweis]
- 88. Maden, M. Retinsäure in der Entwicklung, Regeneration und Aufrechterhaltung des Nervensystems. Nat. Rev. Neurosci. **2007**, 8, 755–765. [Querverweis]
- 89. Huang, X.; Guo, Y.; Li, P.; Ma, X.; Dong, S.; Hu, H.; Li, Y.; Yuan, L. Association of Circulating Retinol and ÿ-TOH Levels with Kognitive Funktion bei alternden Probanden mit Typ-2-Diabetes mellitus. J. Nutr. Gesundes Altern 2020, 24, 290–299. [Querverweis]

Antioxidantien **2023**, 12, 415 24 von 32

- 90. Johnson, EJ; Vishwanathan, R.; Johnson, MA; Hausmann, DB; Davey, A.; Scott, TM; Grün, RC; Miller, LS; Getriebe, M.; Woodard, J.; et al. Beziehung zwischen Serum-und Gehirn-Carotinoiden, ÿ-Tocopherol- und Retinol-Konzentrationen und kognitiver Leistung bei den ältesten Alten aus der Georgia Centenarian Study. J. Alterungsres. 2013, 2013, 951786. [Querverweis]
- 91. Kim, SH; Park, YM; Choi, DURCH; Kim, MK; Roh, S.; Kim, K.; Yang, YJ Verbände der Serumspiegel der Vitamine A, C und E mit das Risiko einer kognitiven Beeinträchtigung bei älteren Koreanern. Nutr. Auflösung Praxis. 2018, 12, 160–165. [Querverweis]
- 92. Sodhi, RK; Singh, N. All-trans-Retinsäure rettet Gedächtnisdefizite und neuropathologische Veränderungen im Mausmodell der Streptozotocin-induzierten Demenz vom Alzheimer-Typ. Prog. Neuropsychopharmak. biol. Psychiatrie 2013, 40, 38–46. [Querverweis]
- 93. Kawaguchi, R.; Yu, J.; Honda, J.; Hu, J.; Whitelegge, J.; Ping, P.; Wiita, P.; Buch, D.; Sun, H. Ein Membranrezeptor für die Retinolbindung Protein vermittelt die zelluläre Aufnahme von Vitamin A. Science 2007, 315, 820–825. [Querverweis]
- 94. Kelly, M.; Widjaja-Adhi, MA; Palczewski, G.; von Lintig, J. Der Transport von Vitamin A über Blutgewebebarrieren wird erleichtert durch STRA6. FASEB J. **2016.** 30. 2985–2995. [Querverweis]
- 95. Bouillet, P.; Sapin, V.; Chazaud, C.; Messaddeq, N.; Decimo, D.; Dolle, P.; Chambon, P. Entwicklungsexpressionsmuster von Stra6, einem auf Retinsäure ansprechenden Gen, das für einen neuen Typ von Membranprotein kodiert. Mech. Entwickler 1997, 63, 173–186. [Querverweis]
- 96. Resta-Lenert, S.; Barrett, KE Lebende Probiotika schützen Darmepithelzellen vor den Auswirkungen einer Infektion mit enteroinvasiven Escherichia coli (EIEC). Darm **2003**, 52, 988–997. [Querverweis]
- 97. Ranuh, R.; Athiyyah, AF; Darma, A.; Riskant, VP; Riawan, W.; Surono, IS; Sudarmo, SM Wirkung des probiotischen Lactobacillus plantarum IS-10506 auf die BDNF- und 5HT-Stimulation: Rolle der Darmmikrobiota auf der Darm-Hirn-Achse. Iran. J. Microbiol. 2019, 11, 145–150. [Querverweis]
- 98. Lenz, M.; Kruse, P.; Eichler, A.; Strähle, J.; Beck, J.; Deller, T.; Vlachos, A. All-trans-Retinsäure induziert synaptische Plastizität in menschlichen kortikalen Neuronen. Elife **2021**. 10. e63026. [Queryerweis]
- Ono, K., Yoshiike, Y., Takashima, A., Hasegawa, K., Naiki, H.;
 Fibrillen-destabilisierende Wirkungen in vitro. Erw. Neurol. 2004, 189, 380–392. [Querverweis]
- 100. Takasaki, J.; Ono, K.; Yoshiike, Y.; Hirohata, M.; Ikeda, T.; Morinaga, A.; Takashima, A.; Yamada, M. Vitamin A hat Anti- Oligomerisierungswirkungen auf Amyloid-ÿ in vitro. J. Alzheimer-Dis. Rev. 2011, 27, 271–280. [Querverweis]
- 101. Alam, P.; Siddiqi, MK; Malik, S.; Chaturvedi, SK; Uddin, M.; Khan, RH Aufklärung des Hemmpotenzials von Vitamin A gegen Fibrillation und Amyloid-assoziierte Zytotoxizität. Int. J.Biol. Makromol. 2019, 129, 333–338. [Querverweis]
- 102. Oliveira, MRD Die neurotoxischen Wirkungen von Vitamin A und Retinoiden. Ein. Akad. BHs. Ciências 2015, 87, 1361–1373. [Querverweis]
- 103. Rose, RC; Bode, AM Biologie der Radikalfänger: Eine Bewertung von Ascorbat. FASEB J. 1993, 7, 1135–1142. [Querverweis]
- 104. Arrigoni, O.; De Tullio, MC Ascorbinsäure: Viel mehr als nur ein Antioxidans. Biochem. Biophys. Acta **2002**, 1569, 1–9. [Querverweis] [PubMed]
- 105. DeNuccio, F.; Cianciulli, A.; Porro, C.; Kashyrina, M.; Ruggiero, M.; Calvello, R.; Miraglia, A.; Nicolardi, G.; Weizen, DD; Panaro, MA Modulation der Entzündungsreaktion durch Vitamin C in einem MPTP-Mausmodell der Parkinson-Krankheit. Biologie 2021, 10, 1155. [Querverweis] [PubMed]
- 106. Zhang, N.; Zhao, W.; Hu, Z.-J.; Ge, S.-M.; Huo, Y.; Liu, L.-X.; Gao, B.-L. Schutzwirkungen und Mechanismen von hochdosiertem Vitamin C über Sepsis-assoziierte kognitive Beeinträchtigungen bei Ratten. Wissenschaft. Rep. 2021, 11, 14511. [Querverweis] [PubMed]
- 107. Ettcheto, M.; Cano, A.; Manzine, PR; Busquets, O.; Verdaguer, E.; Castro Torres, RD; Garcia, ML; Beas-Zarate, C.; Olloquequi, J.; Auladell, C.; et al. Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) verbessert kognitive Defizite, die durch eine adipogene Ernährung verschlimmert werden, durch Modulation der Reaktion auf entfaltetes Protein bei APPswe/PS1dE9-Mäusen. Mol. Neurobiol. 2020, 57, 1814–1827. [Querverweis] [PubMed]
- 108. Bao, J.; Liu, W.; Zhou, H.-Y.; Gui, Y.-R.; Yang, Y.-H.; Wu, M.-J.; Xiao, Y.-F.; Shang, J.-T.; Lang, G.-F.; Shu, X.-J. Epigallocatechin-3-Gallat lindert kognitive Defizite bei APP/PS1-Mäusen. akt. Med. Wissenschaft. 2020, 40, 18–27. [Querverweis]
- 109. Aiguo, W.; Zhe, Y.; Gomez-Pinilla, F. Vitamin E schützt vor oxidativen Schäden und Lernschwäche nach leichten Traumata Hirnverletzung bei Ratten. Neurorehabil. Neural. Reparatur. **2010**, 24, 290–298. [Querverweis]
- 110. Torres, DJ; Alfulaij, N.; Berry, MJ Stress und das Gehirn: Eine neue Rolle für Selen. Vorderseite. Neurosci. 2021, 15, 440. [Querverweis]
- 111. Manosso, LM; Camargo, A.; Dafre, AL; Rodrigues, ALS Vitamin E zur Behandlung schwerer depressiver Störungen: Möglich Rolle der entzündungshemmenden und antioxidativen Systeme. Nutr. Neurosci. 2022, 25, 1310–1324. [Querverweis]
- 112. ÿlçer, M.; Arslan, N.; Karada ÿg, G. Auswirkungen von Vitamin E auf neurodegenerative Erkrankungen: Ein Update. Acta Neurobiol. Erw. 2021, 81, 21–33. [Querverweis]
- 113. Ashley, S.; Bradburn, S.; Murgatroyd, C. Eine Metaanalyse der peripheren Tocopherolspiegel bei altersbedingtem kognitivem Rückgang und Alzheimer-Erkrankung. Nutr. Neurosci. **2021**, 24, 795–809. [Querverweis]
- 114. Pavlik, VN; Doody, RS; Rountree, SD; Darby, EJ Die Verwendung von Vitamin E wird mit einem verbesserten Überleben bei einer Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht Kohorte. Demenz. Geriatr. Kenn. Unordnung. 2009, 28, 536–540. [Querverweis]
- 115. Meta-Analyse: Eine hochdosierte Vitamin-E-Supplementierung kann die Gesamtmortalität erhöhen. Ann. Intern. Med. 2005, 142, 37–46.
 [Querverweis]
- 116. Bowry, VW; Stocker, R. Tocopherol-vermittelte Peroxidation. Die prooxidative Wirkung von Vitamin E auf die radikalinitiierte Oxidation von menschlichem Lipoprotein niedriger Dichte. Marmelade. Chem. Soc. 1993, 115, 6029–6044. [Querverweis]
- 117. Thomas, SR; Stocker, R. Molekulare Wirkung von Vitamin E bei der Lipoproteinoxidation:: Implikationen für Atherosklerose. Freies Radikal. biol. Med. 2000, 28, 1795–1805. [Querverweis]
- 118. Pearson, P.; Lewis, SA; Britton, J.; Jung, IST; Fogarty, A. The Pro-Oxidant Activity of High-Dose Vitamin E Supplements in Vivo. BioDrugs 2006, 20, 271–273. [Querverweis]

- 119. Le, NK; Kesayan, T.; Chang, JY; Rose, DZ Kryptogene intrakranielle hämorrhagische Schlaganfälle im Zusammenhang mit Hypervitaminose E und akut erhöhte ÿ-Tocopherol-Spiegel. J. Schlaganfall Cerebrovasc. Dis. **2020**, 29, 104747. [Querverweis]
- 120. Yatin, SM; Varadarajan, S.; Butterfield, DA Vitamin E verhindert die Alzheimer-Amyloid-beta-Peptid (1-42)-induzierte neuronale Proteinoxidation und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies. J. Alzheimer-Dis. 2000, 2, 123–131. [Querverweis]
- 121. Ahmed, HH Modulierende Wirkungen von Vitamin E, Acetyl-L-Carnitin und Alpha-Liponsäure auf neue potenzielle Biomarker für die Alzheimer-Krankheit im Rattenmodell. Erw. Giftig. Pathol. 2012, 64, 549–556. [Querverweis]

- 122. Israt, T.; Parveen, K.; Hoda, MN; Khan, MB; Yousuf, S.; Ansari, MA; Saleem, S.; Islam, F. Wirkungen von Pycnogenol und Vitamin E auf kognitive Defizite und oxidative Schäden, die durch intrazerebroventrikuläres Streptozotocin bei Ratten induziert werden. Verhalten Pharmacol. 2009, 20, 567–575. [Querverweis]
- 123. Rohdewald, P. Eine Übersicht über den französischen Seekiefernrindenextrakt (Pycnogenol), ein pflanzliches Medikament mit vielfältiger klinischer Wirkung Pharmakologie. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2002, 40, 158–168. [Querverweis]
- 124. Binienda, Z.; Virmani, A. Die mitochondriotropen Wirkungen von L-Carnitin und seinen Estern im zentralen Nervensystem. akt. Med. Chem.-Cent. Nerv. Syst. Agenten 2003, 3, 275–282. [Querverweis]
- 125. Packer, L.; Witt, EH; Tritschler, HJ Alpha-Liponsäure als biologisches Antioxidans. Freies Radikal. biol. Med. 1995, 19, 227–250.

 [Queryerweis] [PubMed]
- 126. Hager, K.; Kenklies, M.; McAfoose, J.; Engel, J.; Münch, G. ÿ-Liponsäure als neue Behandlungsoption für die Alzheimer-Krankheit A 48 Monate Follow-up-Analyse; Springer: Wien, Österreich, 2007; S. 189–193.
- 127. Maczurek, A.; Hager, K.; Kenklies, M.; Sharman, M.; Martins, R.; Engel, J.; Carlson, DA; Münch, G. Liponsäure als entzündungshemmende und neuroprotektive Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Erw. Drogenabgabe Rev. 2008, 60, 1463–1470. [Querverweis] [PubMed]
- 128. Alisi, L.; Cao, R.; De Angelis, C.; Cafolla, A.; Caramia, F.; Cartocci, G.; Librando, A.; Fiorelli, M. Die Beziehungen zwischen Vitaminen K und Kognition: Eine Überprüfung der aktuellen Beweise. Vorderseite. Neurol. 2019, 10, 239. [Querverweis]
- 129. Fu, X.; Harschmann, SG; Shen, X.; Haytowitz, DB; Karl, JP; Wolfe, BE; Booth, SL In Milchprodukten gibt es mehrere Vitamin-K-Formen Lebensmittel. akt. Entwickler Nutr. 2017, 1, e000638. [Querverweis]
- 130. Popa, D.-S.; Bigman, G.; Rusu, ME Die Rolle von Vitamin K beim Menschen: Auswirkungen auf das Altern und altersassoziierte Krankheiten. Antioxidantien **2021**, 10, 566. [CrossRef]
- 131. Stand, SL; Shea, MK; Barger, K.; Leurgans, SE; James, BD; Holland, TM; Agarwal, P.; Fu, X.; Wang, J.; Matuszek, G.
 Assoziation von Vitamin K mit kognitivem Verfall und Neuropathologie bei in Gemeinschaft lebenden älteren Menschen. Alzheimer-Demenz.
 Übers. Auflösung Klin. Interv. 2022, 8, e12255. [Querverweis]
- 132. van den Heuvel, EG; van Schoor, NM; Vermeer, C.; Zwijsen, R. M.; den Heijer, M.; Comijs, HC Vitamin K-Status ist nicht mit kognitivem Rückgang bei Erwachsenen mittleren Alters verbunden. J Nutr. Gesundes Altern 2015, 19, 908–912. [Querverweis]
- 133. Presse, N.; Shatenstein, B.; Kergoat, MJ; Ferland, G. Niedrige Vitamin-K-Zufuhr bei in Gemeinschaft lebenden Ältesten in einem frühen Stadium Alzheimer-Erkrankung. Marmelade. Diät. Assoz. **2008**, 108, 2095–2099. [Querverweis]
- 134. Soutif-Veillon, A.; Ferland, G.; Rolland, Y.; Presse, N.; Boucher, K.; Féart, C.; Annweiler, C. Eine erhöhte Aufnahme von Vitamin K über die Nahrung ist mit weniger schweren subjektiven Gedächtnisbeschwerden bei älteren Erwachsenen verbunden. Matura 2016, 93, 131–136. [Querverweis]
- 135. Wang, A.; Zhao, M.; Luo, J.; Zhang, T.; Zhang, D. Assoziation der diätetischen Vitamin-K-Aufnahme mit Kognition bei älteren Menschen. Vorderseite. Nutr. 2022, 9, 900887. [Querverweis]
- 136. Ko, L.; Odawara, T.; Yen, SH Menadion-induzierte Tau-Dephosphorylierung in kultivierten menschlichen Neuroblastomzellen. Gehirnres. 1997. 760. 118–128. [Queryerweis]
- 137. Huang, S.-H.; Fang, S.-T.; Chen, Y.-C. Molekularer Schutzmechanismus von Vitamin K2 gegen Amyloid-ÿ-induzierte Zytotoxizität. Biomolecules 2021, 11, 423. [CrossRef]
- 138. Hadipour, E.; Tayarani-Najaran, Z.; Fereidoni, M. Vitamin K2 schützt PC12-Zellen vor Aÿ(1-42)- und H2O2- induzierter Apoptose über den p38-MAP-Kinase-Weg. Nutr. Neurosci. **2020**, 23, 343–352. [Querverweis]
- 139. Lin, X.; Wei, X.; Wei, Z.; Guo, K.; Shi, F.; Huang, T.; Wang, W.; Zheng, J. Vitamin K2 schützt vor Aÿ42-induzierter Neurotoxizität, indem es die Autophagie aktiviert und die Mitochondrienfunktion in Drosophila verbessert. Neuroreport 2021, 32, 431. [Querverweis]
- 140. Saputra, WD; Aoyama, N.; Komai, M.; Shirakawa, H. Menachinon-4 unterdrückt Lipopolysaccharid-induzierte Entzündungen in MG6-Maus-Mikroglia-abgeleiteten Zellen durch Hemmung des NF-ÿB-Signalwegs. Int. J.Mol. Wissenschaft. 2019. 20. 2317. [Querverweis]
- 141. Zhang, Y.; Zhao, Y.; Wang, Z.; Gong, H.; Ma, L.; Sonne, D.; Yang, C.; Li, Y.; Cheng, B.; Petersen, RB Menadionnatriumbisulfit hemmt die toxische Aggregation von Amyloid-ÿ (1–42). Biochem. Biophys. Acta (BBA)-Gen. Betreff 2018, 1862, 2226–2235. [Queryerweis]
- 142. Huy, PD; Yu, YC; Ngo, ST; Thao, Fernsehen; Chen, CP; Li, MS; Chen, YC In-silico- und in-vitro- Charakterisierung der anti-amyloidogenen Aktivität von Vitamin-K3-Analoga für die Alzheimer-Krankheit. Biochem. Biophys. Acta 2013, 1830, 2960–2969. [Querverweis]
- 143. Grün, R.; Allen, LH; Bjørke-Monsen, A.-L.; Brito, A.; Guéant, J.-L.; Miller, JW; Molloy, AM; Verbindung, E.; Stabler, S.; Toh, B.-H.; et al. Vitamin-B12-Mangel. Nat. Rev. Dis. Prim. **2017**. 3, 17040. [Querverweis]
- 144. Carmel, R. Subklinischer Cobalaminmangel. akt. Meinung. Gastroenterol. 2012, 28, 151–158. [Querverweis]
- 145. Politis, A.; Olgiati, P.; Malitas, P.; Albani, D.; Signorini, A.; Polito, L.; De Mauro, S.; Zisaki, A.; Piperi, C.; Stamouli, E.; et al.

 Vitamin B12-Spiegel bei Alzheimer: Assoziation mit klinischen Merkmalen und Zytokinproduktion. J. Alzheimer-Dis. 2010, 19, 481–488. [Querverweis] [PubMed]
- 146. Vitamin-B12-Mangel, Tumornekrosefaktor-ÿ und epidermaler Wachstumsfaktor: Eine neue Funktion für Vitamin B12? Nutr. Rev. 2002. 60. 142–144. [Querverweis] [PubMed]

147. Quintanilla, RA; Orellana, DI; González-Billault, C.; Maccioni, RB Interleukin-6 induziert die Alzheimer-Phosphorylierung des Tau-Proteins durch Deregulierung des cdk5/p35-Signalwegs. Erw. Zellres. 2004, 295, 245–257. [Querverweis] [PubMed]

- 148. Liao, YF; Wang, BJ; Cheng, HT; Kuo, LH; Wolfe, MS Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-1beta und Interferon-gamma stimulieren die Gamma-Sekretase-vermittelte Spaltung des Amyloid-Vorläuferproteins über einen JNK-abhängigen MAPK-Weg. J.Biol. Chem. 2004, 279, 49523–49532. [Querverweis]
- 149. Yamamoto, M.; Kiyota, T.; Horiba, M.; Buescher, JL; Walsh, SM; Gendelmann, HE; Ikezu, T. Interferon-Gamma und Tumor- Nekrose-Faktor-Alpha regulieren die Ablagerung von Amyloid-Beta-Plaques und die Expression von Beta-Sekretase in schwedischen mutierten APP-transgenen Mäusen. Bin. J. Pathol. 2007, 170, 680–692. [Querverweis]
- 150. Clarke, R.; Smith, AD; Jobst, KA; Refsum, H.; Sutton, L.; Ueland, PM Folat, Vitamin B12 und Serum-Gesamthomocysteinspiegel bei bestätigter Alzheimer-Krankheit. Bogen. Neurol. 1998, 55, 1449–1455. [Querverweis]
- 151. Seshadri, S.; Beiser, A.; Selhub, J.; Jacques, PF; Rosenberg, IH; D'Agostino, RB; Wilson, PWF; Wolf, PA Plasma-Homocystein als Risikofaktor für Demenz und Alzheimer. N. Engl. J.Med. 2002, 346, 476–483. [Querverweis]
- 152. Annerbo, S.; Kivipelto, M.; Lökk, J. Eine prospektive Studie zur Entwicklung der Alzheimer-Krankheit im Hinblick auf die Schilddrüse Stimulierendes Hormon und Homocystein. Demenz. Geriatr. Kenn. Unordnung. 2009, 28, 275–280. [Querverweis]
- 153. Vakilian, A.; Razavi-Nasab, SM; Ravari, A.; Mirzaei, T.; Moghadam-Ahmadi, A.; Jalali, N.; Bahramabadi, R.; Rezayati, M.; Yazdanpanah-Ravari, A.; Bahmaniar, F.; et al. Vitamin B12 in Verbindung mit Antipsychotika kann die Expression von entzündungsfördernden/entzündungshemmenden Zytokinen bei Alzheimer-Patienten modulieren. Neuroimmunmodulation 2017, 24, 310–319. [Querverweis]
- 154. Mehrdad, J.; Leila, E.; Emsehgol, N. Die Wirkung von Vitamin B12 auf die synaptische Plastizität des Hippocampus bei Alzheimer Modellratten. Int. J. Neurosci. 2021, 1–6. [Querverweis]
- 155. Weiss, N. Mechanismen des erhöhten vaskulären oxidativen Stresses bei Hyperhomocysteinämie und seine Auswirkung auf die Endothelfunktion. akt. Arzneimittel-Metab. 2005. 6. 27–36. [Querverweis]
- 156. Moreira, ES; Brasch, NE; Yun, J. Vitamin B12 schützt vor Superoxid-induzierter Zellschädigung in Endothelzellen der menschlichen Aorta. Freies Radikal. biol. Med. 2011, 51, 876–883. [Querverweis]
- 157. Chan, W.; Almasieh, M.; Catrinescu, M.-M.; Levin, LA Cobalamin-assoziiertes Superoxid-Scavenging in neuronalen Zellen ist ein potenzieller Mechanismus für Vitamin-B12-Mangel-Optikusneuropathie. Bin. J. Pathol. **2018**. 188. 160–172. [Queryerweis]
- 158. Farina, N.; Jerneren, F.; Turner, C.; Hart, K.; Tabet, N. Homocysteinkonzentrationen in der kognitiven Progression von Alzheimer Krankheit. Erw. Gerontol. 2017, 99, 146–150. [Querverweis]
- 159. Parra, M.; Stahl, S.; Hellmann, H. Vitamin B(6) und seine Rolle im Zellstoffwechsel und in der Physiologie. Cells 2018, 7, 84. [Querverweis]
- 160. Jannusch, K.; Jockwitz, C.; Bidmon, HJ; Möbus, S.; Amunts, K.; Caspers, S. A Complex Interplay of Vitamin B1 and B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults. Vorderseite. Neurosci. 2017, 11, 596.
- 161. Rutjes, AW; Denton, DA; DiNisio, M.; Chong, LY; Abraham, RP; Al-Assaf, AS; Anderson, JL; Malik, MA; Vernooij, RW; Martinez, G.; et al. Vitamin- und Mineralergänzung zur Aufrechterhaltung der kognitiven Funktion bei kognitiv gesunden Menschen im mittleren und späten Lebensalter. Cochrane-Datenbanksyst. Rev. **2018**, 12, CD011906. [Querverweis]
- 162. Mulder, C.; Scheltens, P.; Barkhof, F.; Gundy, C.; Verstraeten, RA; de Leeuw, FE Niedrige Vitamin-B6-Spiegel werden mit Weiß in Verbindung gebracht Materieläsionen bei der Alzheimer-Krankheit. Marmelade. Geriatr. Soc. 2005, 53, 1073–1074. [Querverweis]
- 163. Smith, AD; Refsum, H.; Bottiglieri, T.; Fenech, M.; Hooshmand, B.; McCaddon, A.; Miller, JW; Rosenberg, IH; Obeid, R. Homocystein und Demenz: Eine internationale Konsenserklärung. J. Alzheimer-Dis. **2018**, 62, 561–570. [Querverweis]
- 164. Mulder, C.; van der Flier, WM; Veerhuis, R.; Bouwman, F.; Jakobs, C.; Verhoeven, NM; Barkhof, F.; Scheltens, P.; Blankenstein, MA Assoziation zwischen Vitamin B6 und Hyperintensitäten der weißen Substanz bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit, die nicht durch den Homocysteinstoffwechsel vermittelt werden. Marmelade. Geriatr. Soc. 2007, 55, 956–958. [Querverweis]
- 165. Douaud, G.; Refsum, H.; de Jäger, CA; Jacoby, R.; Nichols, TE; Schmied, SM; Smith, AD Vorbeugung der durch die Alzheimer-Krankheit bedingten Atrophie der grauen Substanz durch B-Vitamin-Behandlung. Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA 2013, 110, 9523–9528. [Querverweis] [PubMed]
- 166. Sonne, Y.; Lu, CJ; Chien, KL; Chen, ST; Chen, RC Wirksamkeit einer Multivitamin-Ergänzung mit den Vitaminen B6 und B12 und Folsäure als Zusatzbehandlung mit einem Cholinesterase-Hemmer bei der Alzheimer-Krankheit: Eine 26-wöchige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an taiwanesischen Patienten. Klin. Ther. **2007**, 29, 2204–2214. [Querverweis] [PubMed]
- 167. Fuso, A.; Nicola, V.; Cavallaro, RA; Ricceri, L.; D'Anselmi, F.; Coluccia, P.; Calamandrei, G.; Scarpa, S. B-Vitaminentzug induziert Hyperhomocysteinämie und Gehirn-S-Adenosylhomocystein, erschöpft Gehirn-S-Adenosylmethionin und verstärkt die PS1- und BACE-Expression und Amyloid-beta-Ablagerung bei Mäusen. Mol. Zelle. Neurosci. 2008. 37. 731–746. [Queryerweis]
- 168. Jung, HY; Kim, DW; Name, SM; Kim, JW; Chung, JY; Gewonnen, MH; Seong, JK; Yoon, YS; Yoo, DY; Hwang, IK Pyridoxin verbessert die kognitive Funktion des Hippocampus durch Erhöhung des Serotoninumsatzes und der Tyrosinhydroxylase und seine Assoziation mit dem mit dem CB1-Cannabinoidrezeptor interagierenden Protein und dem CB1-Cannabinoidrezeptorweg. Biochem. Biophys. Acta Gen. Subj. 2017, 1861, 3142–3153. [Querverweis]
- 169. Jeanclos, E.; Albersen, M.; Ramos, RJJ; Raab, A.; Wilhelm, C.; Hommers, L.; Lesch, KP; Verhoeven-Duif, NM; Gohla, A. (1999).

 Verbesserte Wahrnehmung, leichtes angstähnliches Verhalten und verminderte motorische Leistung bei Mäusen mit Pyridoxalphosphatase-Mangel.

 Biochem. Biophys. Akt Mol. Basis Dis. **2019**, 1865, 193–205. [Querverweis] [PubMed]
- 170. Li, C.; Wang, R.; Hu, C.; Wang, H.; Ma, Q.; Chen, S.; He, Y. Pyridoxin übt über den Nrf-2/HO-1-Weg antioxidative Wirkungen im Zellmodell der Alzheimer- Krankheit aus. Zelle. Mol. biol. 2018, 64, 119–124. [Querverweis]

- 171. Finglas, PM Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folsäure, Vitamin B12, Pantothensäure, Biotin und Cholin; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1998.
- 172. National Institutes of Health: Amt für Nahrungsergänzungsmittel. Niacin-Datenblatt für Angehörige der Gesundheitsberufe. Online verfügbar: https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-HealthProfessional (Zugriff am 24. Januar 2022).

- 173. Qin, B.; Xun, P.; Jacobs, DR, Jr.; Zhu, N.; Daviglus, ML; Reis, JP; Steffen, LM; VanHorn, L.; Sydney, S.; He, K. Aufnahme von Niacin, Folsäure, Vitamin B-6 und Vitamin B-12 im jungen Erwachsenenalter und kognitive Funktion in der Lebensmitte: Die Studie zur Entwicklung des Risikos von Koronararterien bei jungen Erwachsenen (CARDIA). Bin. J. Clin. Nutr. 2017, 106, 1032–1040. [Querverweis]
- 174. Chandrakumar, A.; Bhardwaj, A.; W't Jong, GW Übersicht über Thiaminmangelerkrankungen: Wernicke-Enzephalopathie und Korsakoff-Psychose. J. Basic Clinic. Physiol. Pharmacol. 2018, 30, 153–162. [Querverweis]
- 175. Calingasan, NY; Gandy, SE; Bäcker, H.; Sheu, KF; Kim, K. S.; Wisniewski, HM; Gibson, GE Akkumulation von Amyloid-Vorläuferprotein -ähnlicher Immunreaktivität im Rattengehirn als Reaktion auf Thiaminmangel. Gehirnres. 1995, 677, 50–60. [Querverweis]
- 176. Sang, S.; Pan, X.; Chen, Z.; Zeng, F.; Pan, S.; Liu, H.; Jin, L.; Fei, G.; Wang, C.; Ren, S.; et al. Die Reduktion von Thiamindiphosphat korreliert stark mit dem Glukose-Hypometabolismus im Gehirn bei der Alzheimer-Krankheit, während die Ablagerung von Amyloid dies nicht tut. Alzheimer- Res. Ther. 2018, 10, 26. [Querverweis]
- 177. Moraes, RCM; Lima, GCA; Cardinali, C.; Goncalves, AC; Portari, GV; Guerra-Shinohara, EM; Leboucher, A.; Donato, JJ; Kleinridders, A.; Torrao, ADS Benfotiamin schützt vor hypothalamischer Dysfunktion in einem STZ-induzierten Modell der Neurodegeneration bei Ratten. Leben Wissenschaft. 2022, 306, 120841. [Querverweis]
- 178. Ramamoorthy, K.; Yoshimura, R.; Al-Juburi, S.; Anandam, KY; Kapadia, R.; Alachkar, A.; Abbott, GW; Said, HM Alzheimer- Krankheit ist mit einer Störung der Thiamin-Transportphysiologie verbunden: Eine potenzielle Rolle für Neuroinflammation. Neurobiol. Dis.

 2022, 171, 105799. [Querverweis]
- 179. Pfanne, X.; Fei, G.; Lu, J.; Jin, L.; Pan, S.; Chen, Z.; Wang, C.; Sang, S.; Liu, H.; Hu, W.; et al. Messung von Blut-Thiamin Metaboliten für die Alzheimer-Diagnose. EBioMedicine 2016, 3, 155–162. [Querverweis]
- 180. Gibson, GE; Luchsinger, JA; Cirio, R.; Chen, H.; Franchino-Elder, J.; Hirsch, JA; Bettendorff, L.; Chen, Z.; Blumen, SA; Gerber, LM; et al. Benfotiamin und kognitiver Rückgang bei der Alzheimer-Krankheit: Ergebnisse einer randomisierten placebokontrollierten klinischen Phase-Ila-Studie. J. Alzheimer-Dis. 2020, 78, 989–1010. [Querverweis]
- 181. Gil, A.; Plaza-Diaz, J.; Mesa, MD Vitamin D: Klassische und neuartige Wirkungen. Ann. Nutr. Metab. 2018, 72, 87–95. [Querverweis]
- 182. Santos, CdSd; Bessa, TAd; Xavier, AJ Faktoren im Zusammenhang mit Demenz bei älteren Menschen. Cienc. Saude Coletiva **2020**, 25, 603–611. [Querverweis]
- 183. Mokry, LE; Roß, S.; Morris, JA; Manousaki, D.; Vergessen, V.; Richards, JB Genetisch vermindertes Vitamin D und Alzheimer-Risiko. Neurologie **2016**, 87, 2567–2574. [Querverweis]
- 184. Morello, M.; Landel, V.; Lacassagne, E.; Baranger, K.; Annweiler, C.; Feron, F.; Hirse, P. Vitamin D verbessert die Neurogenese und Kognition in einem Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. Mol. Neurobiol. 2018, 55, 6463–6479. [Querverweis]
- 185. Scarabino, D.; Broggio, E.; Gambina, G.; Corbo, RM Leukozyten-Telomerlänge bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Krankheit. Erw. Gerontol. 2017, 98, 143–147. [Querverweis]
- 186. Tedone, E.; Arosio, B.; Colombo, F.; Ferri, E.; Asselineau, D.; Piette, F.; Gussago, C.; Belmin, J.; Pariel, S.; Benlhassan, K.; et al. Leukozyten-Telomerlänge bei Alzheimer-Patienten mit unterschiedlicher Progressionsrate. J. Alzheimer-Dis. 2015, 46, 761–769. [Querverweis]
- 187. Lima, GO; Menezes da Silva, AL; Azevedo, JEC; Nascimento, CP; Vieira, LR; Hamoy, AO; Oliveira Ferreira, L.; Bahia, VRLO; Muto, NA; Lopez, DCF; et al. 100 JAHRE VITAMIN D: Supraphysiologische Dosen von Vitamin D verändern die Gehirnwellenaktivitätsmuster bei Ratten. endokrin. verbinden. 2022, 11, e210457. [Querverweis] [PubMed]
- 188. Lam, V.; Takechi, R.; Mamo, JCL [P4–124]: VITAMIN D, CEREBROCAPILLARY INTEGRITY UND Kognition bei Mäusen MODELL DER BESCHLEUNIGTEN ALTERUNG. Alzheimer-Demenz. 2017, 13, P1304. [Querverweis]
- 189. Razzaque, MS; Sitara, D.; Taguchi, T.; St-Arnaud, R.; Lanske, B. Der Phänotyp des vorzeitigen Alterns bei Fibroblasten-Wachstumsfaktor- 23-Nullmäusen ist ein Vitamin-D-vermittelter Prozess. FASEB J. 2006, 20, 720–722. [Querverweis] [PubMed]
- 190. Cherbuin, N.; Kumar, R.; Sachdev, P.; Anstey, K. Nahrungsmineralaufnahme und Risiko einer leichten kognitiven Beeinträchtigung: Der PATH durch das Lebensprojekt. Vorderseite. Alternde Neurosci. 2014, 6, 4. [Querverweis]
- 191. Glick, JL; McMillan, PA Eine mehrgleisige, ernährungsbasierte Strategie zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit. Med. Hypothesen 2016, 91, 98–102. [Querverweis]
- 192. Slutsky, I., Abumaria, N., Wu, L.-J., Huang, C., Zhang, L., Li, B., Zhao, X., G., Zhuo, M., et al.

 Verbesserung von Lernen und Gedächtnis durch Erhöhung des Gehirnmagnesiums. Neuron **2010**, 65, 165–177. [Querverweis]
- 193. Xu, Z.-P.; Kleine.; Bao, J.; Wang, Z.-H.; Zeng, J.; Liu, E.-J.; Li, X.-G.; Huang, R.-X.; Gao, D.; Li, M.-Z.; et al. Magnesium schützt kognitive Funktionen und synaptische Plastizität im Streptozotocin-induzierten sporadischen Alzheimer-Modell. PLoS ONE **2014**, 9, e108645.

 [Querverweis]
- 194. Wang, P.; Yu, X.; Guan, P.-P.; Guo, J.-W.; Wang, Y.; Zhang, Y.; Zhao, H.; Wang, Z.-Y. Der Einstrom von Magnesiumionen reduziert die Neuroinflammation in Aÿ- Vorläuferprotein/Presenilin-1-transgenen Mäusen, indem er die Expression von Interleukin-1ÿ unterdrückt. Zelle. Mol. Immunol. 2017, 14, 451–464. [Querverweis]
- 195. Yu, X.; Guan, P.-P.; Zhu, D.; Liang, Y.-Y.; Wang, T.; Wang, P. Magnesiumionen hemmen die Expression von Tumornekrosefaktor ÿ und die Aktivität von ÿ-Sekretase in einem ÿ-Amyloid-Protein-abhängigen Mechanismus in transgenen APP/PS1-Mäusen. Vorderseite. Mol. Neurosci. 2018, 11, 172. [Querverweis]

196. Sie, J.; Sonne, M.; Chen, Z.; Lu, J.; Liu, Y.; Zhou, L.; Xu, X.; Fan, D.; Chui, D. Magnesium moduliert den Amyloid-ÿ- Proteinvorläufer Handel und Verarbeitung. J. Alzheimer-Dis. **2010**, 20, 1091–1106. [Querverweis]

- 197. Zhu, D.; Su, Y.; Fu, B.; Xu, H. Magnesium reduziert die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und reguliert die Amyloid-ÿ- Transzytose. Mol. Neurobiol. 2018, 55, 7118–7131. [Querverweis]
- 198. Luo, J.; Su, L.; Er, X.; Du, Y.; Xu, N.; Wu, R.; Zhu, Y.; Wang, T.; Shao, R.; Unverzagt, FW; et al. Selen- und Serum- Glutathionperoxidase-Spiegel im Blut waren bei älteren Erwachsenen mit Beta-Amyloid im Serum assoziiert. biol. Trace Elem Res. 2022. [Querverweis]
- 199. R. Cardoso, B.; Hase, DJ; Macpherson, H. Geschlechtsabhängiger Zusammenhang zwischen Selenstatus und kognitiver Leistungsfähigkeit bei älteren Erwachsenen. EUR. J. Nutr. 2021, 60, 1153–1159. [Querverweis]
- 200. Tamtaji, OR; Heidari-Soureshjani, R.; Mirhosseini, N.; Kouchaki, E.; Bahmani, F.; Aghadavod, E.; Tajabadi-Ebrahimi, M.; Asemi, Z. Co-Supplementierung von Probiotika und Selen und die Auswirkungen auf den klinischen, metabolischen und genetischen Status bei der Alzheimer-Krankheit: Eine randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Klin. Nutr. 2019. 38. 2569–2575. [Queryenweis]
- 201. Pereira, ME; Souza, JV; Galiciolli, MEA; Sare, F.; Vieira, GS; Kruk, IL; Oliveira, CS Auswirkungen einer Selenergänzung bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung oder Alzheimer-Krankheit: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. Nährstoffe 2022, 14, 3205. [CrossRef]
- 202. Gu, L., Yu, J., Fan, Y., Wang, S., Yang, L., Liu, K., Wang, Q., Die Assoziation zwischen Spurenelementen Exposition und Kognition bei älteren Menschen in China. biol. Verfolgen Sie Elem. Auflösung **2021**, 199, 403–412. [Querverweis]
- 203. Vinceti, M.; Balboni, E.; Filippini, T.; Weise, LA; Nocetti, L.; Eichmüller, M.; Zamboni, G.; Chiari, A.; Michalke, B. Selenspezies in Cerebrospinalflüssigkeit und Hippocampusvolumen bei Personen mit leichter kognitiver Beeinträchtigung. Umschl. Health Perspect 2022, 130, 117701. [CrossRef]
- 204. Zhang, ZH; Chen, C.; Jia, SZ; Cao, XC; Liu, M.; Tian, J.; Hoffmann, PR; Xu, HX; Ni, JZ; Song, GL Selen stellt synaptische Defizite wieder her, indem es NMDA-Rezeptoren und Selenoprotein K in einem Modell der Alzheimer-Krankheit moduliert. Antioxid-Redox-Signal.
 2021, 35, 863–884. [Querverweis]
- 205. Zhang, ZH; Cao, XC; Peng, JY; Huang, SL; Chen, C.; Jia, SZ; Ni, JZ; Song, GL Umkehrung der Dysregulation des Lipidstoffwechsels durch Selen- und Folsäure-Co-Supplementierung zur Milderung der Pathologie bei der Alzheimer-Krankheit. Antioxidantien 2022, 11, 829.
- 206. Li, C.; Wang, N.; Zheng, G.; Yang, L. Die orale Verabreichung von Resveratrol-Selen-Peptid-Nanokompositen lindert die Alzheimer-ähnliche Pathogenese durch Hemmung der Abeta-Aggregation und Regulierung der Darmmikrobiota. ACS-Appl. Mater.
 Schnittstellen 2021. 13. 46406–46420. [Querverweis]
- 207. Ahmed, T.; Van der Jeugd, A.; Caillerez, R.; Buee, L.; Blum, D.; D'Hooge, R.; Balschun, D. Chronische Behandlung mit Natriumselenat stellt Defizite in Kognition und synaptischer Plastizität in einem murinen Modell der Tauopathie wieder her. Vorderseite. Mol. Neurosci. 2020, 13, 570223.

 [Querverweis] [PubMed]
- 208. Ji, D.; Wu, X.; Li, D.; Liu, P.; Zhang, S.; Gao, D.; Gao, F.; Zhang, M.; Xiao, Y. Schutzwirkung von Chondroitinsulfat-Nanoselen auf ein Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. Int. J.Biol. Makromol. 2020, 154, 233–245. [Querverweis] [PubMed]
- 209. Lied, GL; Chen, C.; Wu, QY; Zhang, ZH; Zheng, R.; Chen, Y.; Jia, SZ; Ni, JZ Mit Selen angereicherte Hefe hemmte die Beta-Amyloid-Produktion und modulierte die Autophagie in einem dreifach transgenen Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. Metallomik 2018, 10, 1107–1115.

 [Querverweis] [PubMed]
- 210. Van der Jeugd, A.; Parra-Damas, A.; Baeta-Corral, R.; Soto-Faguas, CM; Ahmed, T.; LaFerla, FM; Gimenez-Llort, L.; D'Hooge, R.; Saura, CA Umkehrung des Gedächtnisses und neuropsychiatrischer Symptome und reduzierte Tau-Pathologie durch Selen bei 3xTg-AD-Mäusen.

 Wissenschaft. Rep. 2018, 8, 6431. [Querverweis]
- 211. Baldinotti, R.; Fronza, MG; Fetter, J.; Silva, L.; Bender, C. B.; Lüdtke, DS; Seixas, FK; Collares, T.; Alves, D.; Savegnago, L. Schutzwirkung von Octylseleno-Xylofuranosid in einem Streptozotocin-induzierten Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. EUR. J. Pharmacol. 2021, 910, 174499. [Querverweis]
- 212. Hashemi-Firouzi, N.; Afshar, S.; Asl, SS; Samzadeh-Kermani, A.; Gholamigeravand, B.; Amiri, K.; Majidi, M.; Shahidi, S. Die Auswirkungen von Polyvinylalkohol-beschichteten Selen-Nanopartikeln auf Gedächtnisstörungen bei Ratten. Metab. Gehirndis. 2022, 37, 3011–3021.
- 213. Vicente-Zurdo, D.; Romero-Sánchez, I.; Rosales-Conrado, N.; Leon-González, ME; Madrid, Y. Fähigkeit von Selenspezies, die metallinduzierte Aÿ- Aggregation zu hemmen, die an der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit beteiligt ist. Anal. Bioanal. Chem. 2020, 412, 6485–6497. [Querverweis]
- 214. Gong, Z.; Lied, W.; Gummi.; Zhou, X.; Tian, C. Assoziation zwischen Serumeisenkonzentrationen und kognitiver Beeinträchtigung bei älteren Erwachsenen ab 60 Jahren: Eine Dosis-Wirkungs-Analyse der National Health and Nutrition Examination Survey. PLoS ONE 2021, 16, e0255595. [Querverweis]
- 215. Lupton, MK; Benjamin, B.; Proitsi, P.; Nyholt, DR; Ferreira, MA; Montgomery, GW; Heide, AC; Madden, PA; Medland, SE; Gordon, SD; et al. Keine genetische Überschneidung zwischen zirkulierenden Eisenspiegeln und der Alzheimer-Krankheit. J. Alzheimer-Dis. 2017, 59, 85–99. [Querverweis]
- 216. Bao, WD; Pang, P.; Zhou, XT; Hu, F.; Xiong, W.; Chen, K.; Wang, J.; Wang, F.; Xie, D.; Hu, YZ; et al. Der Verlust von Ferroportin induziert eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, indem er die Ferroptose bei der Alzheimer-Krankheit fördert. Zelltod unterscheiden. 2021, 28, 1548–1562. [Querverweis]
- 217. Shen, X.; Liu, J.; Fujita, Y.; Liu, S.; Maeda, T.; Kikuchi, K.; Obara, T.; Takebe, A.; Sayama, R.; Takahashi, T.; et al. Die Eisenbehandlung hemmt die Aÿ42-Ablagerung in vivo und reduziert das Aÿ42/Aÿ40-Verhältnis. Biochem. Biophys. Auflösung Kommun. 2019, 512, 653–658. [Querverweis]

- 218. Brewer, GJ Kupfertoxizität bei Alzheimer-Krankheit: Kognitiver Verlust durch Einnahme von anorganischem Kupfer. J. Spur Elem. Med. biol. **2012**, 26, 89–92. [Querverweis]
- 219. Morris, MC; Evans, DA; Tangney, CC; Bienias, JL; Schneider, JA; Wilson, RS; Scherr, PA Nahrungskupfer und hoch gesättigt und Transfettaufnahme im Zusammenhang mit kognitivem Verfall. Bogen. Neurol. 2006, 63, 1085–1088. [Querverweis]
- 220. Singh, I.; Sagare, AP; Koma, M.; Perlmutter, D.; Gelein, R.; Glocke, RD; Deane, RJ; Zhong, E.; Parisi, M.; Ciszewski, J.; et al. Niedrige Kupferspiegel stören die Amyloid-Beta-Homöostase des Gehirns, indem sie dessen Produktion und Clearance verändern. Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA **2013**, 110, 14771–14776. [Querverweis]

- 221. Kitazawa, M.; Hsu, HW; Medeiros, R. Kupferexposition stört Entzündungsreaktionen des Gehirns und beeinträchtigt die Clearance von Amyloid-Beta. Giftig. Wissenschaft. 2016. 152. 194–204. [Querverweis]
- 222. Funken, DL; Schreurs, BG Spuren von Kupfer in Wasser induzieren Beta-Amyloid-Plaques und Lerndefizite in einem Kaninchenmodell der Alzheimer-Krankheit. Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA 2003, 100, 11065–11069. [Querverweis]
- 223. Bayer, TA; Schäfer, S.; Simons, A.; Kemmling, A.; Kamer, T.; Testest, R.; Eckert, A.; Schüssel, K.; Eikenberg, O.; Stürchler-Pierrat, C.; et al. Nahrungs-Cu stabilisiert die Aktivität der Superoxid-Dismutase 1 im Gehirn und reduziert die Amyloid-Abeta-Produktion in transgenen APP23- Mäusen. Proz. Natl. Akad. Wissenschaft. USA 2003, 100, 14187–14192. [Querverweis]
- 224. Lemke, MR Plasma-Magnesium-Abnahme und verändertes Calcium/Magnesium-Verhältnis bei schwerer Demenz vom Alzheimer-Typ. biol. Psychiatrie 1995, 37, 341–343. [Querverweis]
- 225. Kurup, RK; Kurup, PA Hypothalamisches Digoxin, hemisphärische chemische Dominanz und Alzheimer-Krankheit. Int. J. Neurosci. **2003**, 113, 361–381. [Querverweis]
- 226. Alimonti, A.; Ristori, G.; Giubilei, F.; Stazi, MA; Kiefer, A.; Visconti, A.; Brescianini, S.; Sepe Monti, M.; Stark, G.; Stanzione, P.; et al.

 Chemische Elemente im Serum und oxidativer Status bei Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und Multipler Sklerose. Neurotoxikologie 2007, 28, 450–456. [Querverweis]
- 227. Balmus, IM; Strungaru, SA; Ciobica, A.; Nicoara, Minnesota; Dobrin, R.; Plavan, G.; Stefanescu, C. Vorläufige Daten zur Wechselwirkung zwischen einigen Biometallen und oxidativem Stressstatus bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung und Alzheimer-Krankheit.

 Oxid. Med. Zelle. Longev. 2017, 2017, 7156928. [Querverweis] [PubMed]
- 228. Du, K.; Zheng, X.; Ma, Z.-T.; Lv, J.-Y.; Jiang, W.-J.; Liu, M.-Y. Assoziation zirkulierender Magnesiumspiegel bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit von 1991 bis 2021: Eine systematische Überprüfung und Metaanalyse. Vorderseite. Alternde Neurosci. 2022, 13, 958. [Querverweis] [PubMed]
- 229. Vaz, FNC; Fermino, BL; Haskel, MVL; Wouk, J.; de Freitas, GBL; Fabbri, R.; Montagna, E.; Rocha, JBT; Bonini, JS Die Beziehung zwischen Kupfer-, Eisenund Selenspiegeln und der Alzheimer-Krankheit. biol. Verfolgen Sie Elem. Auflösung **2018**, 181, 185–191.

 [Querverweis] [PubMed]
- 230. Kryscio, RJ; Abner, EL; Caban-Holt, A.; Lovell, M.; Goodman, P.; Darke, AK; Ja, M.; Crowley, J.; Schmitt, FA Association of Antioxidans Supplement Use and Demence in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE).

 JAMA Neurol. 2017, 74, 567–573. [Querverweis]
- 231. Yan, X.; Liu, K.; Sonne, X.; Qin, S.; Wu, M.; Qin, L.; Wang, Y.; Li, Z.; Zhong, X.; Wei, X. Eine Querschnittsstudie zur Blutselenkonzentration und kognitiven Funktion bei älteren Amerikanern: National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2014. Ann. Summen. biol. 2020, 47, 610–619. [Querverweis]
- 232. Strumylait, L.; Kregzdyte, R.; Kucikiene, O.; Baranauskiene, D.; Simakauskiene, V.; Naginiene, R.; Damuleviciene, G.; Lesauskaite, V.; Zemaitiene, R. Alzheimer's Disease Association with Metals and Metalloids Concentration in Blood and Urine. Int. J. Umgebung.

 Auflösung Public Health 2022. 19, 7309. [CrossRef]
- 233. Nascimento, CQD; Barros-Neto, JA; Vieira, NFL; Menezes-Filho, JA; Neves, SJF; Lima, SO Selenkonzentrationen bei älteren Menschen mit Alzheimer-Krankheit: Eine Querschnittsstudie mit Kontrollgruppe. Rev. BHs. Enferm. 2021, 74 (Suppl. S2), e20200984. [Querverweis]
- 234. Lima, M.; Pestana, C. Veränderungen der Biomarker des peripheren Blutes bei Alterung und neurodegenerativen Erkrankungen. akt. Altern Wissenschaft. **2021**, 14, 112–117. [Querverweis]
- 235. Socha, K.; Klimiuk, K.; Naliwajko, SK; Soroczy 'nska, J.; Pu'scion-Jakubik, A.; Markiewicz-Zukowska, R.; Kochanowicz, J. Ernährungsgewohnheiten, Selen, Kupfer, Zink und der gesamte Antioxidantienstatus im Serum in Bezug auf kognitive Funktionen von Patienten mit Alzheimer- Krankheit. Nährstoffe **2021**, 13, 287. [CrossRef]
- 236. Prasanthi, JR; Schrag, M.; Dasari, B.; Marwarha, G.; Dickson, A.; Kirsch, WM; Ghribi, O. Deferiprone reduziert die Amyloid-ÿ- und Tau-Phosphorylierungsspiegel, aber nicht die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies im Hippocampus von Kaninchen, die mit einer cholesterinreichen Diät gefüttert wu J. Alzheimer-Dis. 2012, 30, 167–182. [Querverweis]
- 237. Banerjee, P.; Sahoo, A.; Anand, S.; Bir, A.; Chakrabarti, S. Der orale Eisenchelator, Deferasirox, kehrt die altersabhängigen Veränderungen der Eisen- und Amyloid-ÿ- Homöostase im Rattenhirn um: Auswirkungen auf die Therapie der Alzheimer-Krankheit. J. Alzheimer- Dis. 2016, 49, 681–693. [Querverweis]
- 238. Zhang, Y.; He, ML Deferoxamin verstärkt die alternative Aktivierung von Mikroglia und hemmt Amyloid-Beta-Ablagerungen in APP/PS1 Mäuse. Gehirnres. 2017, 1677, 86–92. [Querverweis]
- 239. Fein, JM; Forsberg, AC; Ströbel, BM; Faltesek, KA; Verden, DR; Hamel, KA; Raney, EB; Krähe, JM; Haase, LR; Knutzen, KE; et al. Intranasales Deferoxamin beeinflusst Gedächtnisverlust, Oxidation und den Insulinweg im Streptozotocin-Rattenmodell der Alzheimer-Krankheit. J. Neurol. Wissenschaft. 2017, 380, 164–171. [Querverweis]

240. Glasdam, S.-M.; Glasdam, S.; Peters, GH Kapitel Sechs – Die Bedeutung von Magnesium im menschlichen Körper: Eine systematische Literaturrecherche. In Fortschritte in der klinischen Chemie; Makowski, GS, Hrsg.; Elsevier: Amsterdam, Niederlande, 2016; Band 73, S. 169–193.

- 241. Kirkland, AE; Sarlo, GL; Holton, KF Die Rolle von Magnesium bei neurologischen Erkrankungen. Nährstoffe 2018, 10, 730. [CrossRef]
- 242. Dolati, S.; Richtegar, R.; Mehdizadeh, A.; Yousefi, M. Die Rolle von Magnesium in der Pathophysiologie und Migränebehandlung. biol. Verfolgen Sie Elem. Auflösung 2020, 196, 375–383. [Querverweis]
- 243. Yary, T.; Kauhanen, J. Nahrungsaufnahme von Magnesium und das Epilepsierisiko bei finnischen Männern mittleren und höheren Alters: Ein 22-Jähriger Follow-up-Studie in einer allgemeinen Bevölkerung. Ernährung 2019, 58, 36–39. [Querverweis]
- 244. Shen, Y.; Dai, L.; Tian, H.; Xu, R.; Li, F.; Li, Z.; Zhou, J.; Wang, L.; Dong, J.; Sun, L. Die Behandlung mit Magnesium-L-Threonat erhöht den Magnesiumspiegel in der Zerebrospinalflüssigkeit und dämpft motorische Defizite und den Verlust von Dopamin-Neuronen in einem Mausmodell der Parkinson-Krankheit. Neuropsychiatr. Dis. Behandeln. 2019, 15, 3143–3153. [Querverweis]
- 245. Ströbel, D.; Casado, M.; Paoletti, P. Triheteromere NMDA-Rezeptoren: Von der Struktur zur synaptischen Physiologie. akt. Meinung. Physiol. **2018**, 2, 1–12. [Querverweis]
- 246. Olloquequi, J.; Cornejo-Córdova, E.; Verdaguer, E.; Soriano, FX; Binvignat, O.; Auladell, C.; Camins, A. Exzitotoxizität in der Pathogenese von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen: Therapeutische Implikationen. J. Psychopharmacol. 2018, 32, 265–275. [Querverweis]
- 247. Andrási, E.; Páli, N.; Molnar, Z.; Kösel, S. Brain Aluminium, Magnesium und Phosphorgehalte von Control und Alzheimer erkrankte Patienten. J. Alzheimer-Dis. **2005**, 7, 273–284. [Querverweis]
- 248. Chen, J.; Berry, MJ Selen und Selenoproteine im Gehirn und bei Gehirnerkrankungen. J. Neurochem. 2003, 86, 1–12. [Querverweis] [PubMed]
- 249. Koseoglu, E.; Kutuk, B.; Nabantoglu, OU; Koseoglu, R.; Kendirci, M. Arsen- und Selenmessungen in Nägeln und Haaren zeigen wichtige Beziehungen zur Alzheimer-Krankheit bei älteren Menschen. J. Spur Elem. Med. biol. 2021, 64, 126684. [Querverweis] [PubMed]
- 250. Qiao, L.; Chen, Y.; Dou, X.; Lied, X.; Xu, C. Biogene Selen-Nanopartikel dämpfen die Abeta(25-35)-induzierte Toxizität in PC12- Zellen über den Akt/CREB/BDNF-Signalweg. Neurotox. Auflösung 2022, 40, 1869–1881. [Querverweis] [PubMed]
- 251. Xu, X.; Qi, P.; Zhang, Y.; Sonne, H.; Yan, Y.; Sonne, W.; Liu, S. Wirkung einer Selenbehandlung auf die zentrale Insulinsensitivität: Eine proteomische Analyse in Beta-Amyloid-Vorläuferprotein/Presenilin-1-transgenen Mäusen. Vorderseite. Mol. Neurosci. 2022, 15, 931788. [Querverweis] [PubMed]
- 252. Spence, H.; McNeil, CJ; Waiter, GD Die Auswirkung der Eisenakkumulation im Gehirn auf die Kognition: Eine systematische Übersicht. PLoS ONE **2020**, 15, e0240697. [Querverweis]
- 253. Yadav, J.; Verma, AK; Ahmad, MK; Garg, RK; Shiuli; Mahdi, AA; Srivastava, S. Metalltoxizität und ihre Korrelation mit der Genexpression bei der Alzheimer-Krankheit. Mol. biol. Rep. 2021, 48, 3245–3252. [Querverweis]
- 254. Schiepers, O. J.; van Boxtel, MP; de Groot, RH; Jolles, J.; de Kort, W. L.; Swinkels, D. W.; Cook, F. J.; Verhoef, P.; Durga, J. Serum-Eisenparameter, HFE C282Y-Genotyp und kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren Erwachsenen: Ergebnisse der FACIT-Studie. J. Gerontol. Ein Biol. Wissenschaft. 2010, 65, 1312–1321. [Querverweis]
- 255. Jouini, N.; Said, Z.; Ben Sassi, S.; Nebli, F.; Messaoud, T.; Hentati, F.; Belal, S. Auswirkungen der Fehlregulation des Eisenstoffwechsels auf Alzheimer-Erkrankung. J. Alzheimer-Dis. **2021**, 80, 1439–1450. [Querverweis]
- 256. Spotorno, N.; Acosta-Cabronero, J.; Stomrud, E.; Lampinen, B.; Strandberg, OT; van Westen, D.; Hansson, O. Beziehung zwischen kortikaler Eisen- und Tau-Aggregation bei der Alzheimer-Krankheit. Gehirn **2020**, 143, 1341–1349. [Querverweis]
- 257. Mond, Y.; Han, SH; Moon, WJ Muster der Eisenakkumulation im Gehirn bei vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz unter Verwendung von quantitativer Suszeptibilitäts-Mapping-Bildgebung. J. Alzheimer-Dis. **2016**, 51, 737–745. [Querverweis]
- 258. Aquino, D.; Bizzi, A.; Grisoli, M.; Garavaglia, B.; Bruzzone, MG; Nardocci, N.; Savoiardo, M.; Chiapparini, L. Altersbedingte Eisenablagerung in den Basalganglien: Quantitative Analyse bei gesunden Probanden. Radiologie 2009, 252, 165–172. [Querverweis]
- 259. Atkins, JL; Pilling, LC; Heilt, CJ; Savage, S.; Kuo, CL; Küchel, GA; Steffens, DC; Melzer, D. Hämochromatose-Mutationen, Gehirn-Eisen-Bildgebung und Demenz in der britischen Biobank-Kohorte. J. Alzheimer-Dis. **2021**, 79, 1203–1211. [Querverweis]
- 260. Dong, XH; Gao, WJ; Kong, WN; Xie, HL; Peng, Y.; Shao, TM; Yu, WG; Chai, XQ Neuroprotektive Wirkung der aktiven Komponenten von drei chinesischen Kräutern auf die Eisenbelastung des Gehirns in einem Mausmodell der Alzheimer-Krankheit. Erw. Ther. Med. 2015, 9, 1319–1327.

 [Querverweis]
- 261. Dixon, SJ; Lemberg, KM; Lamprecht, MR; Skouta, R.; Zaitsev, EM; Gleason, CE; Patel, DN; Bauer, AJ; Cantley, AM; Yang, WS; et al. Ferroptose: Eine eisenabhängige Form des nichtapoptotischen Zelltods. Zelle 2012, 149, 1060–1072. [Querverweis]
- 262. Ceylan, H.; Budak, H.; Kocpinar, EF; Baltaci, NG; Erdogan, O. Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dosisabhängiger Eisenaufnahme mit der Nahrung und Alzheimer-Krankheit durch oxidativen Stress im Rattenkortex. J. Spur Elem. Med. biol. 2019, 56, 198–206. [Querverweis]
- 263. Lewinska-Preis, L.; Jablonska, M.; Fabianska, MJ; Kita, A. Bioelemente und Mineralstoffe in menschlichen Lebern aus der hochindustrialisierten Region des Oberschlesischen Kohlebeckens (Polen). Umgebung. Geochem. Gesundheit **2011**, 33, 595–611. [Querverweis]
- 264. Szerdahelyi, P.; Kasa, P. Histochemische Demonstration von Kupfer in normalem Rattengehirn und -rückenmark. Nachweis der Lokalisation in Gliazellen. Histochemistry 1986, 85, 341–347. [Querverweis]
- 265. Scheiber, IF; Mercer, JF; Dringen, R. Stoffwechsel und Funktionen von Kupfer im Gehirn. Prog Neurobiol 2014, 116, 33-57. [Querverweis]
- 266. Bulcke, F.; Dringen, R.; Scheiber, IF Neurotoxizität von Kupfer. Erw. Neurobiol. 2017, 18, 313–343. [Querverweis]
- 267. Kardos, J.; Heja, L.; Simon, A.; Jablonkai, I.; Kovacs, R.; Jemnitz, K. Kupfersignalisierung: Ursachen und Folgen. Zelle Commun. Signal. 2018, 16, 71. [Querverweis]

Antioxidantien 2023. 12, 415 31 von 32

- 268. Sayre, LM; Perry, G.; Atwood, CS; Smith, MA Die Rolle von Metallen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Zelle. Mol. biol. 2000, 46, 731–741. [PubMed]
- 269. Dong, J.; Atwood, CS; Anderson, VE; Siedlak, SL; Schmied, MA; Perry, G.; Carey, PR Metallbindung und Oxidation von Amyloid-beta innerhalb isolierter seniler Plaquekerne:
 Raman-mikroskopische Beweise. Biochemistry 2003, 42, 2768–2773. [Querverweis]
 [PubMed]
- 270. Miller, LM; Wang, Q.; Telivala, TP; Smith, RJ; Lanzirotti, A.; Miklossy, J. Synchrotron-basierte Infrarot- und Röntgenbildgebung zeigt eine fokale Ansammlung von Cu und Zn, die zusammen mit Beta-Amyloid-Ablagerungen bei der Alzheimer-Krankheit lokalisiert sind. J.Struct. biol. 2006, 155, 30–37. [Querverweis] [PubMed]
- 271. Lovell, MA; Robertson, JD; Teesdale, WJ; Campbell, JL; Markesbery, WR Kupfer, Eisen und Zink in senilen Plaques der Alzheimer-Krankheit. J. Neurol. Wissenschaft. 1998, 158, 47–52. [Querverweis] [PubMed]
- 272. Bagheri, S.; Squitti, R.; Härtle, T.; Siotto, M.; Saboury, AA Rolle von Kupfer beim Ausbruch der Alzheimer-Krankheit im Vergleich zu anderen Metallen. Vorderseite. Alternde Neurosci. 2017, 9, 446. [Querverweis]
- 273. Gaetke, LM; Chow-Johnson, HS; Chow, CK Copper: Toxikologische Relevanz und Mechanismen. Bogen. Giftig. **2014**, 88, 1929–1938. [Querverweis]
- 274. Arnal, N.; Castillo, O.; de Alaniz, MJ; Marra, CA Auswirkungen einer Kupfer- und/oder Cholesterinüberladung auf die Mitochondrienfunktion in ein Rattenmodell der beginnenden Neurodegeneration. Int. J. Alzheimer-Dis. 2013, 2013, 645379. [Querverweis]
- 275. Atwood, CS; Scarpa, RC; Huang, X.; Moir, RD; Jones, WD; Fairlie, DP; Tanzi, RE; Bush, Al Charakterisierung von Kupfer- Wechselwirkungen mit Alzheimer-Amyloid-beta-Peptiden: Identifizierung einer Kupferbindungsstelle mit attomolarer Affinität auf Amyloid-beta1-42.
 J. Neurochem. 2000, 75, 1219–1233. [Querverweis]
- 276. Barritt, JD; Viles, JH Verkürztes Amyloid-beta(11-40/42) von der Alzheimer-Krankheit bindet Cu2+ mit einer femtomolaren Affinität und Beeinflusst die Fasermontage. J.Biol. Chem. **2015**, 290, 27791–27802. [Querverweis]
- 277. Sarell, CJ; Syme, CD; Rigby, SE; Viles, JH Die Bindung von Kupfer(II) an Amyloid-beta-Fibrillen der Alzheimer-Krankheit zeigt eine pikomolare Affinität: Stöchiometrie und Koordinationsgeometrie sind unabhängig von der oligomeren Form von Abeta. Biochemie 2009, 48, 4388–4402.

 [Querverweis]
- 278. Guo, LX; Sun, B. N,N'-1,10-Bis(Naringin)triethylentetraamin, Synthese und als Cu(II)-Chelatbildner für die Therapie der Alzheimer-Krankheit. biol. Pharm. Stier. 2021, 44. 51–56. [Queryerweis]
- 279. Bourassa, MW; Leskovjan, AC; Tappero, Wohnmobil; Farquhar, ER; Colton, CA; Van Nostrand, WE; Miller, LM Erhöhtes Kupfer in den Amyloid-Plaques und Eisen in der Hirnrinde werden in Mausmodellen der Alzheimer-Krankheit beobachtet, die eine Neurodegeneration zeigen.

 Biomed. Spektr. Bildgebung **2013**, 2, 129–139. [Ouerverweis]
- Akatsu, H., Hori, A., Yamamoto, T., Yoshida, M.;
 Anomalien bei fortschreitender Demenz. Biometalle 2012, 25, 337–350. [Querverweis]
- 281. Rembach, A.; Hase, DJ; Lind, M.; Fowler, CJ; Cherny, RA; McLean, C.; Bush, Al; Meister, CL; Roberts, BR Verringertes Kupfer im Gehirn der Alzheimer-Krankheit befindet sich überwiegend in der löslichen extrahierbaren Fraktion. Int. J. Alzheimer-Dis. 2013, 2013, 623241.

 [Querverweis]
- 282. Deibel, MA; Ehmann, WD; Markesbery, WR Ungleichgewichte von Kupfer, Eisen und Zink in stark degenerierten Gehirnregionen in Alzheimer-Krankheit: Möglicher Zusammenhang mit oxidativem Stress. J. Neurol. Wissenschaft. 1996, 143, 137–142. [Querverweis]
- 283. Frederickson, CJ; Koh, JY; Bush, Al Die Neurobiologie von Zink in Gesundheit und Krankheit. Nat. Rev. Neurosci. 2005, 6, 449–462. [Querverweis]
- 284. Babi'c Leko, M.; Jurasovi'c, J.; Nikolac Perkovic, M.; Špani'c, E.; Sekovani'c, A.; Orct, T.; Lukinovi'c Škudar, V.; Baÿci'c Baronica, K.; Kidemet-Piskaÿc, S.; Vogrinc, Z. Die Assoziation essentieller Metalle mit dem APOE-Genotyp bei der Alzheimer-Krankheit.

 J. Alzheimer-Dis.

 2021, 82, 661–672. [Querverweis]
- 285. Whitfield, DR; Franz, PT; Ballard, C.; Williams, G. Assoziationen zwischen ZnT3, Tau-Pathologie, Unruhe und Wahnvorstellungen in Demenz. Int. J. Geriatr. Psychiatrie 2018, 33, 1146–1152. [Querverweis]
- 286. Rembach, A.; Hase, DJ; Doecke, JD; Burnham, SC; Volitakis, I.; Fowler, CJ; Cherny, RA; McLean, C.; Grimm, R.; Martins, R. Verringertes Zink im Serum ist ein Effekt des Alterns und nicht der Alzheimer-Krankheit. Metallomics 2014, 6, 1216–1219. [Querverweis]
- 287. Li, S.; Sonne, W.; Zhang, D. Assoziation der Aufnahme von Zink, Eisen, Kupfer und Selen mit geringer kognitiver Leistung bei älteren Erwachsenen: Eine Querschnittsstudie der National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). J. Alzheimer-Dis. 2019, 72, 1145–1157. [Querverweis]
- 288. Kim, JW; Byun, MS; Yi, D.; Lee, JH; Kim, MJ; Jung, G.; Lee, J.-Y.; Kang, KM; Sohn, C.-H.; Lee, Y.-S. Serum-Zink-Spiegel und In-vivo-Beta-Amyloid-Ablagerung im menschlichen Gehirn. Alzheimer-Res. Ther. 2021, 13, 190. [Querverweis] [PubMed]
- 289. Rivers-Auty, J.; Tapia, VS; Weiß, CS; Daniels, MJ; Drinkall, S.; Kennedy, PT; Spence, HG; Yu, S.; Grün, JP; Holle, C.
 Der Zinkstatus verändert das Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit durch NLRP3-abhängige Entzündung. J. Neurosci. 2021, 41, 3025–3038.
 [Querverweis] [PubMed]
- 290. Li, X.; Du, X.; Ni, J. Zn2+ verschlimmert Tau-Aggregation und Neurotoxizität. Int. J.Mol. Wissenschaft. 2019, 20, 487. [Querverweis] [PubMed]
- 291. Bush, Al; Pettingell, WH; Multhaup, G.; Paradis, MD; Vonsattel, J.-P.; Gusella, JF; Beyreuther, K.; Meister, CL; Tanzi, RE Schnelle Induktion der Bildung von Alzheimer Aÿ-Amyloid durch Zink. Wissenschaft 1994, 265, 1464–1467. [Querverweis]
- 292. Lee, MC; Yu, WC; Schih, YH; Chen, CY; Guo, ZH; Huang, SJ; Chan, JCC; Chen, YR Zinkionen induzieren schnell toxische Off-Pathway-Amyloid-beta-Oligomere, die sich von Amyloid-beta-abgeleiteten diffundierbaren Liganden bei der Alzheimer-Krankheit unterscheiden. Wissenschaft. Rep. 2018, 8, 4772. [Querverweis]

293. Agwa, MM; Abdelmonsif, DA; Khattab, SN; Sabra, S. Selbstorganisierte Lactoferrin-konjugierte Linolsäuremizellen als oral aktive zielgerichtete Nanoplattform für die Alzheimer-Krankheit. Int. J.Biol. Makromol. **2020**, 162, 246–261. [Querverweis]

294. Ali, W.; Ikram, M.; Park, HY; Jo, MG; Ullah, R.; Ahmad, S.; Abid, NB; Kim, MO Orale Verabreichung von Alpha-Linolsäure rettet Aÿ-induzierte Glia-vermittelte Neuroinflammation und kognitive Dysfunktion bei C57BL/6N-Mäusen. Zellen **2020**, 9, 667.

32 von 32

295. Luca, M.; Chattipakorn, SC; Sriwichaiin, S.; Luca, A. Kognitive Verhaltenskorrelate der Dysbiose: Ein Rückblick. Int. J.Mol. Wissenschaft. **2020**, 21, 4834. [Querverweis]

Haftungsausschluss/Anmerkung des Herausgebers: Die in allen Veröffentlichungen enthaltenen Aussagen, Meinungen und Daten sind ausschließlich die der einzelnen Autoren und Mitwirkenden und nicht von MDPI und/oder dem/den Herausgeber(n). MDPI und/oder der/die Herausgeber lehnen die Verantwortung für Personen- oder Sachschäden ab, die sich aus Ideen, Methoden, Anweisungen oder Produkten ergeben, auf die im Inhalt verwiesen wird.