

Ernährung und Demenz

R. Wirth

Abteilung für Akutgeriatrie, St. Marien-Hospital Borken

Zusammenfassung

Aufgrund der altersabhängigen Inzidenz und Prävalenz der Demenz und der stetig steigenden Lebenserwartung wird die Zahl der Demenzerkrankten in den nächsten Jahrzehnten weiter zunehmen. Angesichts des neurodestruktiven Charakters dieser Erkrankung dürften hochwirksame therapeutische Strategien allenfalls in der Frühphase der Erkrankung greifen. Nur effektive präventive Maßnahmen könnten tatsächlich die Zahl der Erkrankungen senken. Neben der Rolle genetischer Einflussfaktoren und der körperlichen Aktivität steht die ernährungswissenschaftliche Forschung ganz im Fokus dieser Bemühungen. Zahlreiche Beobachtungsstudien konnten den Einfluss der Ernährung und einzelner Nahrungsbestandteile auf die Inzidenz und Prävalenz von Demenzerkrankungen nachweisen. Die Bestätigung durch schlüssige Interventionsstudien steht jedoch noch aus. Entsprechende Ernährungsempfehlungen können aber wegen der allgemeinen gesundheitsfördernden Effekte des Verzehrs von Obst, Gemüse und Fisch bereits jetzt gegeben werden und finden in zahlreichen Empfehlungen der verschiedenen Fachgesellschaften ihren Niederschlag.

Schlüsselwörter: Ernährung, Demenz, kognitiver Abbau

Nutrition and Dementia

R. Wirth

Abstract

The age-dependent incidence and prevalence of dementia and the constantly increasing human life-expectancy will lead to an increasing number of persons suffering from dementia. In the light of the neurodestructive characteristics of the disease, therapeutic strategies should only be effective in the early stage of the disease. Only preventive strategies could be able to lower the number of affected persons effectively. Besides the role of physical activity and genetic influences, it is especially nutritional science that is in the focus of interest. The effect of nutrition on the incidence and prevalence of dementia has been shown by numerous epidemiological investigations. Yet the validation by interventional studies is still missing. In consideration of the general health promoting effect of fruits, vegetables and fish, dietary recommendations can already be given, like it is done by numerous nutritional societies.

Key words: nutrition, dementia, cognitive decline

© Hippocampus Verlag 2005

Einleitung

In Deutschland wird die Zahl der an Demenz erkrankten Menschen zur Zeit auf eine Million geschätzt. Die Inzidenz und Prävalenz nehmen mit steigendem Lebensalter erheblich zu. So beträgt die Prävalenz etwa 1,5 Prozent der 65- bis 69-jährigen. Die Prävalenz unter den 85- bis 90-jährigen beträgt hingegen 30%. Da die Lebenserwartung weiter ansteigt, muss in den nächsten Jahrzehnten mit einer erheblichen Zunahme der Zahl der Betroffenen gerechnet werden. Neben persönlichem und familiärem Leid entstehen durch diese Erkrankung kaum kalkulierbare direkte und indirekte Kosten im Bereich von Pflege und medizinischer Versorgung.

Daher stellt sich die Frage, ob die ansteigende Zahl der Demenzerkrankungen in den Industrienationen ausschließlich durch die demographische Entwicklung oder etwa auch durch die deutlich veränderten Lebensbedingungen in der westlichen Welt bedingt ist. Vieles spricht dafür. Präventive und eventuell auch therapeutische Strategien könnten daraus abgeleitet werden [40]. Sehr optimistische Stimmen beziffern die Zahl der auf diesem Wege vermeidbaren Demenzen auf 50–70% [23].

2001 gelang es Hendrie et al. erstmalig in einer aufwendig angelegten Beobachtungsstudie, eine signifikant unterschiedliche Demenz-Inzidenz in zwei ethnisch vergleichbaren, aber in unterschiedlichem kulturellem Zusammenhang lebenden Populationen nachzuweisen. Die Demenz-Inzidenz

der in den USA lebenden Bevölkerungsgruppe war mehr als doppelt so hoch wie die der in Nigeria lebenden Vergleichsgruppe, sowohl für die Gesamtgruppe der Demenzerkrankungen als auch für die Alzheimer-Demenz [19]. In welchem Maße hierbei der jeweilige Ernährungsstil eine Rolle spielt, bleibt aufgrund der Vielzahl von Einflussfaktoren unklar. Eine nicht unwesentliche Beteiligung nutritiver Einflussfaktoren liegt jedoch nahe.

Die epidemiologische Forschung konnte inzwischen zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten von Demenzerkrankungen identifizieren, die direkt oder indirekt unserer Ernährung zuzuschreiben sind. Als gesichert gelten hierbei Hypertonie [13, 66], Adipositas [34], Diabetes mellitus [47], Hyperlipidämie [50, 56] und Hyperhomozysteinämie [28, 54, 61].

Auch tierexperimentelle Daten weisen auf die Tatsache hin, dass eine kalorische Überversorgung, die regelhaft zu o. g. Risikofaktoren führt, der Entwicklung einer Alzheimer-Demenz Vorschub leisten könnte [52]. Starke Hinweise aus Beobachtungsstudien, Zell- und Tiermodellstudien sprechen jedoch auch für die explizite Beteiligung bestimmter Nährstoffe in dem Sinne, dass eine defizitäre Versorgung mit einzelnen Nährstoffen die Entwicklung einer Demenz fördern könnte.

Das Gehirn ist in seiner Entwicklung und Funktion abhängig von einer Vielzahl von Substanzen in unserer Nahrung. Auch reparative und protektive Funktionen zur Abwendung des oxidativen Stress unterliegen nutritiven Einflussfaktoren.

Im Ruhezustand verbraucht das Gehirn nahezu 50% der aufgenommenen Kohlenhydrate. Zahlreiche Aminosäuren sind für die Synthese von Neurotransmittern, Hormonen und Neuromodulatoren notwendig. Omega-3-Fettsäuren sind wesentliche Bestandteile neuronaler Membranen. Eisen spielt eine Rolle bei der Synthese von Neurotransmittern. Ein Jodmangel während der Schwangerschaft führt zu schwerwiegenden zerebralen Schäden. Mangan, Kupfer und Zink sind neben einigen Vitaminen an enzymatischen Prozessen zum Schutz gegen freie Radikale beteiligt. Vitamin B6 und B12 sind neben anderen direkt an der Synthese einiger Neurotransmitter beteiligt [8]. Folsäure und Vitamin B12 spielen eine wesentliche Rolle bei der Produktion der Myelinscheiden. Die Rolle des Niacinmangels bei der Entstehung der Pellagra, die mit einem Demenzsyndrom einhergeht, ist allgemein bekannt.

Kalorische Restriktion

Adipositas, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, die regelhaft als Folge einer kalorischen Überversorgung entstehen, wurden in zahlreichen epidemiologischen Studien als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz identifiziert [28, 34, 47, 50, 56, 72]. Im Umkehrschluss stellt sich die Frage, ob eine angemessene oder gar hypokalorische Ernährung protektiv gegenüber der Entwicklung einer Demenz wirken könnte.

Ein Tiermodell für das Studium von allgemeinen Alterungsprozessen und der altersassoziierten Degeneration des Ge-

hirns ist die Kalorienrestriktion. Lebenslange Kalorienrestriktion ist im Tierversuch mit einer Verlängerung der Lebensdauer [38, 39, 49] und einer Verminderung neuronaler Degeneration verbunden [22, 41, 71]. Die Mechanismen, über die eine Energierestriktion auf die Lebenserwartung wirkt, sind nicht sicher geklärt [74]. Die Möglichkeit, dass eine Energierestriktion auch für den Menschen günstige Wirkungen zeigt, ist methodenbedingt bisher nicht in Interventionsstudien überprüft. Viele Daten, auch die der epidemiologischen Forschung, sprechen allerdings dafür [67].

Antioxidative Vitamine

In zahlreichen Querschnittsstudien wiesen Probanden mit kognitiven Defiziten bzw. einer Demenz regelhaft Defizite im Bereich des Mikronährstoffstatus auf. Betroffen sind hier neben Folsäure und den B-Vitaminen in besonderem Maße die antioxidativ wirksamen Vitamine A, C, E und Beta-Karotin [15, 16, 29, 51, 53, 55, 65]. Die Bewertung dieses Phänomens wird allerdings durch die Tatsache erschwert, dass ein hoher Anteil der Demenzpatienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits einen ungewollten Gewichtsverlust erlitten hat und somit mangelernährt ist [5, 12, 20, 21, 57, 63, 69, 70].

Die oben berichtete höhere Prävalenz von Demenzerkrankungen bei Menschen mit niedriger Aufnahme von Vitamin A, C, E und Beta-Karotin beruht, vorausgesetzt zukünftige Interventionsstudien können diese Annahme bestätigen, im wesentlichen auf unspezifischen antioxidativen Effekten. Viele Studienergebnisse legen nahe, dass oxidativer Stress und die Akkumulation freier Radikale in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung eine erhebliche Rolle spielen [14, 24]. Ein Überschuss freier Radikale führt zu ausgeprägter Lipidperoxidation, die einer neuronalen Degeneration Vorschub leistet [14]. Die Effekte einer unterschiedlich hohen Aufnahme von Vitamin E sind hierbei am besten untersucht. Bemerkenswert ist dabei, dass die Aufnahme eines Gemisches verschiedener Tocopherole, wie sie in der Nahrung vorkommen, offensichtlich einen protektiven Effekt ausübt. Alpha-Tocopherol, wie es in Reinform ausschließlich in Supplementen vorkommt, übt dagegen keinen protektiven Effekt aus [44].

Beobachtungsstudien haben ebenso konsistent dargestellt, dass Menschen mit einem hohen Verzehr von Obst und Gemüse ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen [31, 46]. Statistisch betrachtet senkt jede täglich verzehrte Portion Obst oder Gemüse z. B. das Schlaganfallrisiko um 6% [25]. Trotzdem konnten zahlreiche randomisierte prospektive Studien bisher keinen eindeutigen Nutzen einzelner Vitamine in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen nachweisen [33].

Möglicherweise sind die Ergebnisse der epidemiologischen Studien nicht auf den interventionellen Ansatz einer »Vitaminprophylaxe« zu übertragen. Hierfür könnten mehrere Faktoren verantwortlich sein. Menschen, die mehr Obst und Gemüse verzehren, pflegen meist einen gesünderen Lebensstil, wodurch es zu einer Verzerrung von epidemio-

logischen Studienergebnissen kommen kann. Zudem sind Vitamine und Spurenelemente nicht die einzigen potentiell gesundheitsfördernden Inhaltsstoffe unserer Nahrung. Die Zahl der sogenannten sekundären Pflanzeninhaltsstoffe wird heute auf ca. 60.000 verschiedene Verbindungen geschätzt. Die Flavonoide z.B. bilden hier mit ca. 6.500 verschiedenen Verbindungen eine der größten Gruppen. Aufgrund der Vielzahl dieser Verbindungen sind die biologischen Wirkungen noch weitgehend unbekannt. Eine Supplementierung ist angesichts der Vielfalt und Komplexität der Verbindungen nicht möglich. Antioxidative und antikanzerogene Eigenschaften einiger Stoffgruppen werden diskutiert. Aus diesen Gründen kann zur Zeit keine Empfehlung zu einer prophylaktischen Supplementation einzelner antioxidativer Vitamine ausgesprochen werden. Der gesundheitsfördernde Effekt eines hohen Verzehrs an Obst und Gemüse ist jedoch gut belegt und wird einheitlich von allen Ernährungs-Fachgesellschaften empfohlen.

Niacin

Die Symptome eines Niacin-Mangels sind zunächst sehr uncharakteristisch. Ein marginaler Mangel kann nur mit aufwendigen Methoden verifiziert werden. Komplizierend kommt hinzu, dass der Niacin-Bedarf abhängig von der Zufuhr von Tryptophan und Vitamin B6 ist. Schon lange Zeit ist bekannt, dass ein ausgeprägter Niacin-Mangel unter dem Bild der Pellagra zu einem partiell reversiblen dementiellen Syndrom führt [18]. Neuere epidemiologische Daten weisen jedoch darauf hin, dass sowohl zwischen dem kognitiven Status von Gesunden als auch zwischen der Inzidenz der Alzheimer-Demenz und der täglichen Niacin-Aufnahme eine inverse Korrelation besteht [42]. Weitere Beobachtungsstudien und auch Interventionsstudien hierzu fehlen jedoch noch.

Homocystein und Vitamine

Erhöhte Homocystein-Spiegel im Serum sind im Alter häufig. Etwa 70% der geriatrischen Patienten weisen Homocystein-Spiegel über 12 $\mu\text{mol/l}$ auf [37]. In den Daten der Baltimore Memory Study fand sich in einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe im Alter von 50 bis 70 Jahren eine enge Korrelation des Serumhomocysteins zu den Ergebnissen einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie, auch im Bereich nur moderat erhöhter Homocystein-Spiegel [58]. Die Hyperhomocysteinämie als anerkannter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen [9, 11, 68] und Demenz [54, 61] weist auf die wahrscheinliche Bedeutung einzelner Mikronährstoffe bei der Entstehung von Demenzerkrankungen hin. Die Akkumulation bzw. die Metabolisierung des angio- und neurotoxischen Homocysteins ist abhängig von der Versorgung des Organismus mit Folsäure und Vitamin-B12. Die reziproke Beziehung von Vitamin-B12- und Folsäure-Serumspiegeln zum Homocystein-Spiegel ließ sich sowohl in zahlreichen Beobachtungsstudien [2] als auch in Interventionsstudien zweifelsfrei nachweisen

[10]. Doch die Akkumulation von Homocystein bei Vitamin-B12- und Folsäure-Mangel ist nicht der einzige Mechanismus, über den ein Vitamin-B12-Mangel zu Demenzerkrankungen und anderen neuropsychiatrischen Störungen führen könnte. Vitamin-B12 und Folsäure spielen u.a. eine entscheidende Rolle bei der DNS-Synthese, der Synthese einiger Neurotransmitter wie auch des Acetylcholins, bei der Synthese des Myelins der nervalen Markscheiden und bei der Synthese von Membran-Phospholipiden. Nur so lassen sich auch die bei neurologischen und psychiatrischen Störungen wiederholt berichteten Therapieerfolge unter einer Substitutionstherapie eines Vitamin-B12-Mangels erklären [1, 32, 48]. Die alleinige Wirkung über die Senkung erhöhter Homocystein-Spiegel könnte allenfalls weitere neuronale Schäden verhindern.

Allerdings konnte die Wirksamkeit einer Vitamin-B12- und/oder Folsäure-Substitution auf kardiovaskuläre oder Demenz-Erkrankungen bisher nicht sicher in doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen werden [64]. Zwar ließ sich in der Swiss Heart Study durch eine Homocystein-senkende Therapie mit Folat, Vitamin-B6 und -B12 eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität nach perkutaner koronarer Angioplastie erreichen [59], doch stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zur Studie von *Lange et al.* [30], die nach koronarem Stenting eine Zunahme der Restenosen und Interventionsbedürftigkeit sahen. Auch die Ergebnisse einer Vitamin-B12-Substitution auf den Verlauf einer Demenz wurden in einer Cochrane Review von 2003 als nicht belegt angesehen [35]. Zu diesem Thema existieren allerdings nur zwei doppelblind randomisierte Studien mit sehr geringer Probandenzahl und erheblichen methodischen Mängeln, wie einem Follow-up von nur einem Monat und einer sehr niedrigen und zudem oral applizierten Vitamin-B12-Substitutionsdosis [60]. Eine nicht kontrollierte und randomisierte Therapiestudie zur hochdosierten parenteralen Vitamin-B12-Substitution bei älteren Menschen mit kognitiven Defiziten unterschiedlicher Ausprägung und Dauer fand eine konsistente Besserung des kognitiven Status, insbesondere bei den Patienten, die seit weniger als 12 Monaten unter kognitiven Defiziten litten [1].

Sowohl der Vitamin-B12-Mangel im Alter als auch die Demenz mit Vitamin-B12-Mangel sind keinesfalls selten. Aufgrund neuerer Erkenntnisse müssen wir eine grundsätzliche Neudefinition des klinisch relevanten Vitamin-B12-Mangels, insbesondere im Alter, vornehmen. Zwar ist die Nährstoffversorgung mit Vitamin-B12 über die Nahrung theoretisch auch beim älteren Menschen bedarfsdeckend. Da für die Abspaltung des eiweißgebundenen Nahrungscobalamins jedoch ein saures Magenmilieu notwendig ist, kommt es im Alter durch Hypochlorhydrie und chronisch atrophische Gastritis häufig zu einer Resorptionsstörung in bedeutsamem Ausmaß. Weder hämatologische Veränderungen noch die Messung des Serum-Vitamin-B12-Spiegels geben ausreichend Auskunft über den Vitamin-B12-Status. Viele Patienten mit Vitamin-B12-Spiegeln im unteren Drittel des Normbereichs (150–350 pg/ml) zeigen erhöhte Serumwerte

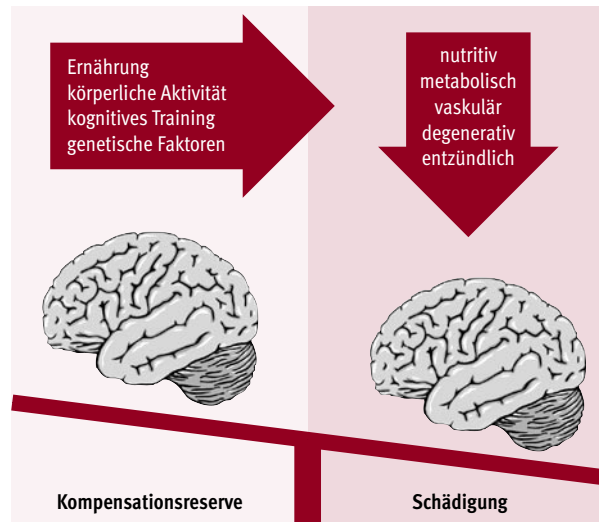


Abb. 1: Demenz als Folge einer multifaktoriellen kumulativen Hirnschädigung (modifiziert nach [28])

für Homocystein und Methylmalonsäure, was auf einen relevanten Mangel an Vitamin-B12 und Folsäure schließen lässt. Neuere epidemiologische Studien und Analysen postulieren bei 24% der über 65-jährigen Probanden mit kognitiven Defiziten einen relevanten Vitamin-B12-Mangel [45].

Die Demenz mit Vitamin-B12-Mangel ist also keinesfalls eine seltene Erscheinung. Nur dürfte unser bisheriges Konzept (siehe ICD-10), das den spezifischen Vitaminmangel als Hauptursache des dementiellen Syndroms bei Vitamin-B12-Mangel anschuldigt, unzureichend sein. In Entsprechung zu neueren Konzepten, die auch die klassische Alzheimer-Demenz als Folge einer multifaktoriellen kumulativen Hirnschädigung sehen [28], dürften der Vitamin-B12-Mangel, wahrscheinlich aber auch andere spezifische Nährstoffdefizite, ein Faktor dieses kumulativen multifaktoriellen pathogenetischen Prozesses sein (siehe Abbildung 1). Daher sollten wir in Zukunft nicht von der Demenz bei Vitamin-B12-Mangel, sondern gegebenenfalls von der Demenz mit Vitamin-B12-Mangel sprechen.

Fischkonsum und Omega-3-Fettsäuren

Das Gehirn ist eines der Organe mit dem höchsten Fettgehalt. Fettsäuren sind wesentliche Bestandteile neuronaler Membranen. 50% der Fettsäuren in der grauen Substanz sind mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA), davon 1/3 aus der Omega-3-Gruppe [7]. Fette der Omega-3- und Omega-6-Gruppe können vom menschlichen Organismus nicht synthetisiert werden und stammen daher direkt aus unserer Nahrung [6].

Seit einigen Jahren wird die Rolle der Fettsäuren bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Störungen wie z. B. Depression, Schizophrenie, Hyperaktivitätssyndrom, Multiple Sklerose und Demenz diskutiert [73]. Der Einfluss der Omega-3-Fettsäuren auf die Pathogenese der koronaren Herzerkrankung und die Entstehung von Herzrhythmusstö-

rungen bzw. den plötzlichen Herztod nach Myokardinfarkt ist seit der GISSI-Präventionsstudie gut bekannt [36].

Fettsäuren könnten aufgrund mehrerer Mechanismen bei der Entstehung einer Demenz eine Rolle spielen. Ihr Einfluss auf pathogenetische Prozesse im Bereich der Arteriosklerose, der Thrombogenese und des Entzündungsstoffwechsels ist anerkannt [26]. Inzwischen konnten mehrere große Beobachtungsstudien eine inverse Korrelation von Fischkonsum, der Zufuhr von einfach (MUFA) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) und dem Risiko, eine Demenz zu entwickeln, nachweisen [3, 4, 27, 43, 62]. Konsistent fand sich bei Personen, die pro Woche mindestens einmalig Fisch verzehrten, eine Risikoreduktion für die Entwicklung einer Demenz von etwa 60%. Hierbei scheint ganz besonders die Zufuhr von Docosahexaensäure (DHA) und nicht von Eicosapentaensäure (EPA), beiden Omega-3-Fettsäuren, eine besondere Rolle zu spielen [43]. Tatsächlich ließ sich in einem Alzheimer-Tiermodell jetzt auch ein signifikanter therapeutischer Effekt von Docosahexaensäure (DHA) auf die Lernleistung nachweisen [17]. Da aussagekräftige Interventionsstudien am Menschen noch nicht verfügbar sind, bleibt dieser interessante Ansatz für die Prophylaxe und möglicherweise auch Therapie im Frühstadium der Demenz zur Zeit noch spekulativ. Entsprechende Ernährungsempfehlungen können aber, wegen der allgemeinen gesundheitsfördernden Effekte des Fischverzehr, bereits jetzt gegeben werden und finden in zahlreichen Empfehlungen ihren Niederschlag.

Literatur

1. Abyad A: Prevalence of vitamin B12 deficiency among demented patients and cognitive recovery with cobalamin replacement. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 254-260
2. Adunsky A, Arinzon Z, Fidelman Z, Krasniyansky I, Arad M, Gepstein R: Plasma homocysteine levels and cognitive status in long-term stay geriatric patients: a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 40 (2): 129-38
3. Barberger-Gateau P, Jutand MA, Letenneur L, Larrieu S, Tavernier B, Berr C: Correlates of regular fish consumption in French elderly community dwellers: data from the Three-City study. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59: 817-825
4. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Peres K, Dartigues JF, Renaud S: Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 26; 325: 932-3
5. Barrett-Connor E, Corey-Bloom J, Wiederhold WC: Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatric Soc* 1996; 44: 1147-1152
6. Biesalski HK, Fürst P, Kasper H, Kluthe R, Pöler W, Puchstein C, Stähelin HB: Ernährungsmethoden, Thieme Verlag, 2. Auflage, Stuttgart 1999, 74-90
7. Bourre JM: Omega-3 fatty acids in psychiatry. *Med Sci* 2005; 21 (2): 216-21
8. Bourre JM: The role of nutritional factors on the structure and function of the brain: an update on dietary requirements. *Rev Neurol* 2004; 160 (8-9): 767-92
9. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57
10. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D: Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology* 2003; 62-81
11. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughton E, Cahalane S, Fowler B, Graham I: Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55

12. Day DV, Rothenberg E, Sundh, V et al.: Body mass index, weight changes and mortality in the elderly. A 15 y longitudinal population study of 70 y olds. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 482-492
13. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kobalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH: Systolic Hypertension in Europe Investigators: The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52
14. Frey WH 2nd, Najarian MM, Kumar KS, Emory CR, Menning PM, Frank JC, Johnson MN, Ala TA: Endogenous Alzheimer's brain factor and oxidized glutathione inhibit antagonist binding to the muscarinic receptor. *Brain Res* 1996; 714: 87-94
15. Glaso M, Nordbo G, Diep L, Bohmer T: Reduced concentrations of several vitamins in normal weight patients with late-onset dementia of the Alzheimer-type without vascular disease. *J Nutr Health Aging* 2004; 8 (5): 407-13
16. Goodwin JS, Goodwin JM, Garry PJ: Association between nutritional status and cognitive functioning in a healthy elderly population. *JAMA* 1983; 249: 2917-21
17. Hashimoto M, Tanabe Y, Fujii Y, Kikuta T, Shibata H, Shido O: Chronic administration of docosahexaenoic acid ameliorates the impairment of spatial cognition learning ability in amyloid beta-infused rats. *J Nutr* 2005; 135 (3): 549-55
18. Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V: Pellagra: dermatitis, dementia and diarrhea. In *J Dermatol* 2004; 43 (1): 1-5
19. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, Gao S, Evans RM, Ogunseyinde AO, Adeyinka AO, Musick B, Hui SL: Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285 (6): 739-47
20. Holm B, Soderhamn O: Factors associated with nutritional status in a group of people in an early state of dementia. *Clin Nutr* 2003; 4: 385-389
21. Hu X, Okamura N, Arai H, Higuchi M, Maruyama M, Itoh M, Yamaguchi K, Sasaki H: Neuroanatomical correlates of low body weight in Alzheimer's disease: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 1285-1289
22. Ingram DK, Cutler RG, Weindruch R, Renquist DM, Knappa JJ, April M, Belcher CT, Clark MA, Hatcherson CD, Marriott BM: Dietary restriction and aging: the initiation of a primate study. *J Gerontol* 1990; 45: B148-63
23. Jansson ET: Alzheimer disease is substantially preventable in the United States – review of risk factors, therapy, an the prospects for an expert software system. *Med Hypotheses* 2005; 64 (5): 960-7
24. Jeandel C, Nicolas MB, Dubois F, Nabet-Belleville F, Penin F, Cuny G: Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology* 1989; 35: 275-82
25. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Hennekens CH, Spiegelman D, Willett WC: Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282 (13): 1233-9
26. Kalmijn S: Fatty acid intake and the risk of dementia and cognitive decline: a review of clinical and epidemiological studies. *J Nutr Health Aging* 2000; 4: 200-207
27. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM: Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997; 42 (5): 776-82
28. Knecht S, Berger K: Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz; *Deutsches Ärzteblatt* 2004; 101: 31-32, A-2185
29. La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ: Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 20-9
30. Lange H, Suryapranata H, De Luca G, Borner C, Dille J, Kallmayer K, Pasalary MN, Scherer E, Dambink JH: Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 2004; 350 (26): 2673-81
31. Law MR, Morris JK: By how much does fruit and vegetable consumption reduce the risk of ischaemic heart disease? *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 (8): 549-56
32. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728
33. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR: HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators: Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293 (11): 1338-47
34. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R: Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1258-63
35. Malouf R, Sastre A: Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003
36. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, Franzosi MG, Geraci E, Levantesi G, Maggioni AP, Mantini L, Marfisi RM, Mastrogiuseppe G, Mininni N, Nicolosi GL, Santini M, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Tucci C, Valagussa F: GISSI-Prevenzione Investigators: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105 (16): 1897-903
37. Marengoni A, Cossi S, De Martinis M, Calabrese PA, Orini S, Grassi V: Homocysteine and disability in hospitalized geriatric patients. *Metabolism* 2004; 53 (8): 1016-20
38. Masoro EJ: Dietary restriction and aging. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 994-9
39. Masoro EJ: Food restriction in rodents: an evaluation of its role in the study of aging. *J Gerontol Bio Sci* 1988; 43: B59-64
40. Mattson MP: Existing data suggest that Alzheimer's disease is preventable. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 924: 153-9
41. Moore WA, Davey VA, Weindruch R, Walford R, Ivy GO: The effect of caloric restriction on lipofuscin accumulation in mouse brain with age. *Gerontology* 1995; 41: 173-85
42. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert, LE, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N: Dietary Niacin and the Risk of Incident Alzheimer's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1093-1099
43. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J: Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60 (7): 923-4
44. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA: Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (2): 508-14
45. Morris MC, Jaques PF, Selhub J, Rosenberg IW: Low Vitamin B12 Status in elderly Americans. *Journal of Nutrition Health and Aging* 2004; 8: 439 (abstract)
46. Ness AR, Powles JW: Fruit and vegetables, and cardiovascular disease: a review. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (1): 1-13
47. Nicolls MR: The clinical and biological relationship between Type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004; 1 (1): 47-54
48. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B: Improvement of cognitive function after cobalamin-folate supplementation in elderly patients with dementia and elevates plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 609-614
49. Nolen G: Effects of various restricted dietary regimens on the growth, health and longevity of albino rats. *J Nutr* 1972; 102: 1477-94
50. Notkola IL et al.: Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon allele and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 14-20
51. Ortega RM, Requejo AM, Andres P, Lopez-Sobaler AM, Quintas ME, Redondo MR, Navia B, Rivas T: Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 803-9
52. Patel NV, Gordon MN, Connor KE, Good RA, Engelman RW, Mason J, Morgan DG, Morgan TE, Finch CE: Caloric restriction attenuates Abeta-deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol Aging* 2005; 26 (7): 995-1000
53. Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB: The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 718-24
54. Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Jolles J, Clarke R, Breteler MM: Homocysteine and cognitive function in the elderly: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2002; 59: 1375-80
55. Riviere S, Birlouez-Aragon I, Nourhashemi F, Vellas B: Low plasma vitamin C in Alzheimer patients despite an adequate diet. In *J Geriatr Psychiatr* 1998; 13: 749-54
56. Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C, Merry H, Verreault R, Wolfson C, McDowell I: Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002; 59: 223-27
57. Sandman PO, Adolfsson R, Nygren C, Hallmans G, Winblad B: Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *J Am Geriatrics Soc* 1987; 35: 31-38
58. Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, Mintz M, Jedlicka AE, Schwartz BS: Homocysteine and Cognitive Function in a Population-Based Study of older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53 (3): 381-388

59. Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM: Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288 (8): 973-9
60. Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (1): 146-51
61. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA: Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-83
62. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Capurso S, Gadaleta A, Capurso A, Panza F: Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005; 40 (4): 257-70
63. Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR, Launer LJ: A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2005; 62 (1): 55-60
64. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer: Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. *JAMA* 2004; 291 (5): 565-575
65. Tucker DM, Penland JG, Sandstead HH, Milne DB, Heck DG, Klevay LM: Nutrition status and brain function in aging. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 93-102
66. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A: Cognitive decline in individuals with high blood pressure : a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Neurology* 1999; 53: 1948-52
67. Velthuis-te Wierik EJ, van den Berg H, Schaafsma G, Hendriks HF, Brouwer A: Energy restriction, a usefull intervention to retard human aging? Results of a feasibility study. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48: 138-48
68. Wald DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-06
69. Wang SY, Fukagawa N, Hossain M, Ooi WL: Longitudinal weight changes, length of survival, and energy requirements of long term care residents with dementia. *J Am Geriatric Soc* 1997; 45: 1189-1195
70. Wang SY: Weight loss and metabolic changes in dementia. *J Nutr Health and Aging* 2002; 6: 201-205
71. Weed JL, Lane MA, Roth GS, Speer DL, Ingram DK: Activity measures in rhesus monkeys on long-term calorie restriction. *Physiol Behav* 1997; 62: 97-103
72. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, Tyllavsky FA, Newman AB: The metabolic syndrome, inflammation, and the risk of cognitive decline. *JAMA* 2004; 292 (18): 2237-2242
73. Young G, Conquer J: Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45 (1): 1-28
74. Yu BP, Yang R: Critical of the free radical theory of aging. *Ann NY Acad Sci* 1996; 786: 1-11

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Rainer Wirth
Abteilung für Akutgeriatrie
St. Marien-Hospital Borken
46322 Borken
rainer.wirth@hospital-borken.de