

Hochschule Anhalt

Hochschule für angewandte Wissenschaften

Fachbereich Landwirtschaft, Ökotrophologie, Landschaftsentwicklung

BACHELORARBEIT

„Untersuchung von Thiamin (Vitamin B1) als kritischen Mikronährstoff im Zusammenhang mit der Entstehung einer Alzheimer-Demenz“

vorgelegt von: Frau Pascale Boenke
geboren am: 
Studiengang: berufsbegleitend Ernährungstherapie

1. Gutachter: Frau M.Sc. Stefanie Wehner
2. Gutachter: Frau Dipl. troph. Bettina Daum

Datum der Abgabe: April 2021

INHALTSVEREICHNIS

Seite

Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Glossar	VI
Zusammenfassung	1
1. Einleitung	3
2. Theoretische Grundlagen	3
2.1. Thiamin (Vitamin B1)	5
2.1.1. Chemische Struktur.....	5
2.1.2. Biologische Funktionen	6
2.1.2.1. <i>Enzymatische Funktionen im Energiestoffwechsel</i>	6
2.1.2.2. <i>Nicht-enzymatische neurophysiologische Funktionen</i>	8
2.1.3. Vorkommen, Bedarf und Empfehlungen	8
2.1.4. Absorption, Versorgung in Deutschland und Risikogruppen	10
2.1.5. Nachweis, Mangel und Mangelkrankungen	11
2.2. Alzheimer-Demenz (AD)	13
2.2.1. Definition	13
2.2.2. Formen der Alzheimer-Demenz	14
2.2.3. Symptome und Verlauf.....	14
2.2.4. Prävalenz	15
2.2.5. Inzidenz.....	15
2.2.6. Diagnose der Alzheimer-Erkrankung	16
2.2.7. Ätiologie und medikamentöse Ansätze	16
3. Material und Methode	21
3.1. Die Suchstrategie.....	21
3.2. Darstellung des Suchverlaufs	24
3.3. Inkludierte Studien, Reviews und Texte.....	25

4. Ergebnisse	29
4.1. Einfluss von Thiaminmangel auf die Entstehung einer AD	29
4.1.1. Thiamindiphosphat-Reduktion bei der Alzheimer-Erkrankung	29
4.1.2. Mögliche Ursachen einer Thiamindiphosphat-Reduktion	30
4.1.3. Gehirn-Glukose-Hypometabolismus	32
4.1.4. Oxidativer Stress, ER-Stress und Autophagie	34
4.1.5. Reduzierte Neurotransmittersynthese	36
4.1.6. Bildung von Amyloid-Plaques	37
4.1.7. Mögliche Parallelen zu Diabetes mellitus Typ 2	38
4.2. Einfluss von Thiamin auf den Verlauf einer AD	38
4.2.1. Thiamin	39
4.2.2. Thiaminderivate	40
4.3. Prävention und Therapie einer AD durch Thiamin	43
5. Diskussion	45
5.1. Diskussion der Ergebnisse	45
5.2. Diskussion der Methode	50
6. Fazit und Ausblick	52
7. Literaturverzeichnis	54
8. Anhangsverzeichnis und Anhang	VIII
Eidesstattliche Erklärung	XIII

Die in dieser Arbeit gewählte männliche Form bezieht sich immer auf weibliche, männliche und diverse Personen, soweit dies für die Aussage erforderlich ist.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Thiamin	5
Abbildung 2: Thiamin im Citratzyklus	7
Abbildung 3: Ausprägung der Symptome im Krankheitsverlauf der Alzheimer-Erkrankung	17
Abbildung 4: Flussdiagramm des Suchverlaufs	24
Abbildung 5: Die Rolle von Thiamin im Gehirn-Glukosestoffwechsel und Neurotransmitter	36
Abbildung 6: Benfotiamin verbessert kognitive Funktionen, gemessen durch MMST	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Thiamingehalt ausgewählter Lebensmittel bezogen auf Gewicht und den Energiegehalt	9
Tabelle 2: Systematische Recherche-Vorlage	23
Tabelle 3: Übersicht der inkludierten Texte.....	25

Abkürzungsverzeichnis

AcCoA	Acetyl-Coenzym-A
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholin Esterase
AD	Alzheimer-Demenz
ADL	engl. Activities of Daily Living
AGE	engl. Advanced Glycation Endproducts
ALP	Alkalische Phosphatase
APP	engl. Amyloid Precursor Protein (Amyloid Vorläufer Protein)
ApoE4	Apolipoprotein E4
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
α -KGDH	Alpha-Ketoglutarat-Dehydrogenase
BCKAD	engl. Branched-Chain-Ketoacid-Dehydrogenase
CDR	engl. Clinical Dementia Rating
engl.	englisch
ER	Endoplasmatisches Reticulum
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie
FTD	Fronto-Temporale-Demenz
GABA	engl. Gamma Aminobutyric Acid (Gammaaminobuttersäure)
HPLC	engl. High Performance Liquid Chromatography
ICD (-Code)	engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
MCI	engl. Mild Cognitive Impairment
MMST	engl. Mini Mental Status Test
n	Teilnehmeranzahl/Stichprobenmenge
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
nmol	Nanomol
P	Wahrscheinlichkeitswert/Signifikanzwert
PDH	Pyruvat-Dehydrogenase
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PiB-PET	Pittsburgh compound B- Positronen-Emissions-Tomografie

ROS	engl. Reactive Oxygen Species (reaktive Sauerstoffspezies)
TCA Cycle	engl. Tricarboxylic Acid Cycle (Citratzyklus)
TDP	Thiamindiphosphat
TK	Transketolase
TMP	Thiaminmonophosphat
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TPK	Thiaminpyrophosphokinase
TTP	Thiamintriphosphat
UPR	engl. Unfolded Protein Response (ungefaltete Proteinantwort)
VaD	Vaskuläre Demenz
ZNS	Zentrales Nervensystem

Glossar

Alkalische Phosphatase	Enzym, welches zur Absorption von Thiamin in das Darmlumen essentiell ist
Apoptose	durch Genexpression gesteuerter Zelltod
Autophagie	(Makro-Autophagozytose) griechisch: „sich selbst verzehrend“, intrazellulärer „Reinigungsprozess“ der Zelle
Beta-Amyloid	(β -Amyloid) Name zweier spezifischer Peptide, Bestandteil der senilen Plaques bei AD
Benfotiamin	wie auch Sulbutiamin und Fursultiamin sind fettlösliche Thiaminderivate, pharmazeutisch genutzt
cholinerg	durch Freisetzung von Acetylcholin bewirkte Art der Erregungsübertragung im synaptischen Spalt
cholinerges Defizit	durch Schädigung cholinergischer Nervenzellen kommt es zu einer Minderproduktion von Acetylcholin
exzitatorisch	erregend, stimulierend an der Nervenzelle (Gegenteil: inhibitorisch = hemmend)
Exzitotoxizität	die Schädlichkeit von Neurotransmittern (vor allem Glutamat) bei übermäßiger Ausschüttung, welche zu einer Reizüberflutung und Apoptose des Neurons führen

Gamma-Sekretase	Enzym, welches APP zerschneidet, wodurch β -Amyloide entstehen
Glutathion	Tripeptid aus den Aminosäuren Glutaminsäure, Cystein und Glycin, bedeutendes Antioxidanz
Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (engl. High Performance Liquid Chromatography)	Verfahren zur Trennung und Identifizierung von Substanzen und Bestimmung ihrer Konzentration
ICD-10-Code	eine internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
in vitro	im (Reagenz-) Glas (im Gegensatz zu <i>in vivo</i> = im lebendigen Organismus)
Mikroglia	Gruppe von Immuneffektorzellen im ZNS
Neurodegeneration	pathologische irreversible Prozesse, die zum Verlust der Aktivität und Anzahl von Nervenzellen führen
Neuroglukopenie	ein Mangel an Glukose im Gehirn (ZNS), durch Hypoglykämie verursacht; prolongierte oder wiederkehrende Neuroglukopenie kann zu Bewusstseinsverlust, Gehirnschäden oder zum Tode führen
Neurotransmission	Übertragung von Informationen mittels Neurotransmitter
Tau-Protein	im ZNS vorkommend, stabilisiert das Zytoskelett, nach dem griechischen Buchstaben „Tau“ benannt
Translokator-Protein	Transportprotein, das den Stoffaustausch über eine Membran vermittelt
Zytokine	wie zum Beispiel TNF- α , Chemokine und Inteferone sind proinflammatorische Signalproteine, die an der Hochregulation von Entzündungsprozessen beteiligt sind

Zusammenfassung

Die Weltgesundheitsorganisation schätzt die Anzahl der an einer Form der Demenz-Erkrankten auf weltweit zirka 50 Millionen und geht von jährlich 10 Millionen Neuerkrankungen aus. Die Alzheimer-Erkrankung ist mit 60-70 % die häufigste Ursache einer Demenz. (World Health Organization, WHO 2020) Da es bis heute keine heilende Therapie der Erkrankung gibt, erscheinen neue Forschungsansätze zur Therapie und Strategien der Prävention dringend notwendig.

Die Reduktion des Gehirn-Glukosestoffwechsels ist eines der Merkmale einer Alzheimer-Erkrankung. Metabolische Prozesse, welche von Thiamin (Vitamin B1) abhängig sind, erfüllen unter anderem entscheidende Funktionen im zerebralen Energiestoffwechsel. (Wallesch, Förstl 2012, S. 53)

Die hier vorliegende systematische Literaturanalyse untersucht die Forschungsfrage, ob es einen Zusammenhang zwischen einem Mangel des kritischen Mikronährstoffs Thiamin (Vitamin B1) und der Entstehung einer Alzheimer-Demenz gibt. Dabei ist zu beantworten, wie genau Thiamin die Entstehung einer Alzheimer-Demenz beeinflusst und ob eine ausreichende Versorgung mit Thiamin die Entstehung einer Alzheimer-Erkrankung verlangsamen kann oder zu verhindern vermag. Weiterführend wird die Frage gestellt, ob sich daraus Empfehlungen für die Aufnahme von Vitamin B1/Thiamin zur Therapie und/oder Prävention ableiten lassen.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über den aktuellen und für die Autorin verfügbaren Stand der Forschung zu der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen Thiamin und der Entstehung einer Alzheimer-Demenz existiert, zu geben. Die gewählte Methode ist eine systematische Literaturanalyse. Dazu wird in der bibliografischen Datenbank „Google scholar“, der medizinischen Datenbank „PubMed“, der Review-Datenbank „Cochrane“ und durch Handsuche mithilfe von Schlüsselwörtern relevante Literatur ausgesucht. Es werden Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Die inkludierten Arbeiten werden anhand der Forschungsfrage ausgewertet, dargestellt und diskutiert.

Die Ergebnisse zeigen ein reduziertes Vorkommen der biologisch aktiven Form des Thiamin, des Thiamindiphosphats (TDP) bei Alzheimer-Betroffenen (Pan et al. 2015). Wodurch es zum reduzierten Vorkommen in Blut und Gehirn kommt, ist ungeklärt. Es wird vermutet, dass kein systemischer Thiaminmangel zugrunde liegt (Butterworth 2003). Vielmehr scheinen Funktionen betroffen, welche durch thiaminabhängige Enzyme

negativ beeinträchtigt werden. Diese initiieren eine Kaskade schädigender Einflüsse wie zum Beispiel ein Übermaß an oxidativen Stress, gestörte Funktionen der Autophagie, beeinträchtigte Neurotransmittersynthese und ein Gehirn-Glukose-Hypometabolismus (Gibson et al. 2013/2016; Liu et al. 2017). Es gibt widersprüchliche Ergebnisse dazu, ob ein Mangel an Thiamin die Ablagerung amyloider Plaques fördert oder nicht (Lu' o'ng, Nguyễn 2011/Pan et al. 2015 und Sang et al. 2018). Amyloid-Ablagerungen weisen keine Korrelationen zu kognitiven Fähigkeiten auf (Pan et al. 2016).

Die wenigen Untersuchungen dazu, wie eine Thiamin-Substitution im Kontext zur Alzheimer-Demenz wirkt, lassen keine validen Aussagen zur Aufnahme von Thiamin bezüglich Prävention und Therapie einer Alzheimer-Demenz zu. Eine Untersuchung mit einem Thiaminderivat (Benfotiamin) zeigt an einer kleinen Probandenzahl positive Effekte bezüglich kognitiver Funktionen bei Alzheimer-Patienten (Pan et al. 2016). Die Ergebnisse lassen jedoch keine kausalen Rückschlüsse oder konkrete Therapieempfehlungen zu, wohl aber die Forderung nach weiterführender Forschung und größer angelegten Untersuchungen zur Wirkungsweise von Thiamin bei der Alzheimer-Erkrankung.

Mannigfaltige Korrelationen zeigen, Thiamin ist ein kritischer Mikoronährstoff im Kontext einer Alzheimer-Erkrankung. Eine frühe Diagnostik der Erkrankung durch Biomarker - wie zum Beispiel Thiamindiphosphat - könnte vielleicht zu effektiverer Sekundärprävention beitragen und die progrediente Natur der Erkrankung etwas verzögern. Prädiktive Demenzdiagnostik wirft aber auch ethische Fragen auf.

Grundlegende pathophysiologische Zusammenhänge, welche die Entstehung einer Alzheimer-Demenz begünstigen oder verursachen, sind noch nicht umfassend verstanden. Aktuelle und zukünftige Forschungen tragen hoffentlich zu einem besseren Verständnis der Ätiologie und Modifizierbarkeit der Erkrankung bei.

1. Einleitung

Die Anzahl der an einer Form der Demenz erkrankten Menschen wird weltweit auf 50 Millionen geschätzt (World Health Organization, WHO 2020) europaweit auf rund 10 Millionen (WHO Europe 2021) und in Deutschland auf 1,6 Millionen (Bickel 2020, S. 1). Bis zum Jahr 2030 wird ein Anstieg auf weltweit 82 Millionen erwartet (WHO 2020). Neben dem individuellen Leid Betroffener und deren Angehöriger sind dementielle Erkrankungen eine globale Herausforderung in gesellschaftlicher, finanzieller und politischer Hinsicht. Aufgrund der stetig steigenden Anzahl Erkrankter und des dringenden Handlungsbedarfes hat die WHO einen „Globalen Aktionsplan“ gegen Demenzerkrankungen formuliert (WHO 2021). Im Juli 2020 wurde in Deutschland eine „Nationale Demenzstrategie“ veröffentlicht, in der unter anderem die Förderung exzellenter Forschung zu Demenz als ein Ziel formuliert wurde (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, BMFSFJ/ Bundesministerium für Gesundheit, BMG 2020).

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist mit einem Anteil von 60 -70 % die häufigste Form aller dementiellen Erkrankungen (Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., DAzG 2021/WHO 2020). Sie ist eine neurodegenerative Erkrankung, bei der Funktionen und Anzahl der Nervenzellen aus zum Teil noch nicht erklärbaren Gründen abnehmen. Dies führt zum zunehmenden Verlust intellektueller, kognitiver Fähigkeiten und physischer Funktionen. (Alzheimer Forschung Initiative e.V., AFI, 2016a, S.10-17)

Für die Entstehung eines Alzheimer-Syndroms sind sowohl nicht-beeinflussbare Risikofaktoren wie das Lebensalter, Geschlecht und genetische Prädispositionen von Bedeutung als auch modifizierbare Faktoren wie der individuelle Lebensstil. Dazu zählen beispielsweise soziale Kontakte, Bewegung und Ernährung (AFI 2016b, S. 25, 26). Die individuelle Ernährung bestimmt den Status der Mikronährstoffe. Zu diesen zählen Spurenelemente, Mineralstoffe und wasser- und fettlösliche Vitamine. Sie sind essentiell für Wachstum und Organfunktionen des menschlichen Körpers.

Thiamin (Vitamin B1), ein hydrophiles Vitamin der B-Gruppe, beeinflusst vielfältig multiple Organsysteme wie das kardiovaskuläre, gastrointestinale, muskuläre als auch das periphere und zentrale Nervensystem. Als Coenzym spielt es eine entscheidende Rolle bei der Gewinnung von Energie im Glukosestoffwechsel. Das Gehirn benötigt Glukose als essentielles Substrat zur Energiegewinnung (Beyreuther et al. 2002, S. 72). Somit ist Thiamin von zentraler Bedeutung für Gehirnfunktionen.

Zusammenhänge zwischen dem Mikronährstoff Thiamin und neurologischen Erkrankungen sind in der Medizin zwar schon lange bekannt, genaue Zusammenhänge aber, wie Thiamin bei der Entstehung einer AD wirken könnte, sind noch unverstanden. Eine Klärung dieses Zusammenwirkens könnte vielleicht der Prävention und Therapie dieser bislang irreversiblen Erkrankung nützen, zumal es bis heute keine heilende Therapie gibt.

Aus diesen Erkenntnissen leitet sich die **Forschungsfrage** ab:

Gibt es einen Zusammenhang zwischen einem Mangel des kritischen Mikronährstoffes Thiamin (Vitamin B1) und der Entstehung einer Alzheimer Demenz?

Das **Ziel** dieser Arbeit ist es, einen Überblick über den aktuellen und verfügbaren Stand der Forschung zu möglichen Zusammenhängen zwischen Thiamin und Alzheimer Demenz zu geben. Dies geschieht mithilfe einer systematischen Literaturanalyse.

Die dabei zu beantwortenden Fragen lauten:

1. Wie genau beeinflusst Thiamin die Entstehung einer Alzheimer-Demenz?
2. Kann eine ausreichende Versorgung mit Thiamin die Entstehung einer Alzheimer-Demenz verlangsamen oder verhindern?
3. Lassen sich daraus Empfehlungen zur Aufnahme von Vitamin B1 zur Therapie und/oder Prävention einer Alzheimer-Demenz ableiten?

Im Folgenden werden der Mikronährstoff Thiamin und die Alzheimer-Erkrankung definiert und beleuchtet. Nach Offenlegung von Material und Methode werden die Ergebnisse hinsichtlich der Forschungsfrage und den sich daraus ergebenden Fragen dargestellt und im Anschluss diskutiert. Die Diskussion beinhaltet eine kritische Analyse sowohl der inhaltlichen Ergebnisse als auch der Methodik, aus welcher sich Limitierungen ergeben. Ein Einblick in aktuelle und ein Ausblick auf zukünftig zu beantwortende Forschungsfragen schließen diese Arbeit ab.

2. Theoretische Grundlagen

Um mögliche Zusammenhänge zwischen Vitamin B1 und einer Alzheimer-Demenz darlegen zu können, werden diese zentralen Begriffe im Folgenden definiert und erläutert. Die theoretischen Grundlagen und der aktuelle Stand der Forschung werden dargestellt.

2.1. Thiamin (Vitamin B1)

Vitamin B1, Thiamin oder auch Aneurin genannt, gehört zur Gruppe der hydrophilen B-Vitamine. Der essentielle Mikronährstoff spielt eine bedeutende Rolle bei der Energiegewinnung, weswegen vor allem Organe mit hohem Energieumsatz auf die Zufuhr von Vitamin B1 angewiesen. Diese sind Herz, Leber, Nieren und Gehirn (Biesalski et al. 2018, S.184). Eine kleine Menge an Thiamin, zirka 25-30 mg, befindet sich in Erythrozyten und der Leber. Eine geringe biologische Halbwertszeit von 10-20 Tagen erfordert die regelmäßige Zufuhr von Thiamin mit der Nahrung, um marginale oder manifeste Mangelercheinungen zu vermeiden. (Domke et al. 2004, S.120) Vitamine können vom menschlichen Körper nicht selbst hergestellt werden. Manche Darmbakterien synthetisieren zwar Vitamin B1, dieses ist aber nur für Kolonzyten und nicht für den gesamten Körper verfügbar (Biesalski 2019, S.88).

2.1.1. Chemische Struktur

Die Summenformel von Vitamin B1 lautet $C_{12}H_{17}N_4OS$. Thiamin ist eine stickstoff- und schwefelhaltige Verbindung, bestehend aus zwei Ringsystemen. Ein Pyrimidin- und ein Thiazolring sind über eine Methylenbrücke miteinander verbunden. (Biesalski et al. 2015, S.176). Dies verdeutlicht die folgende Abbildung:

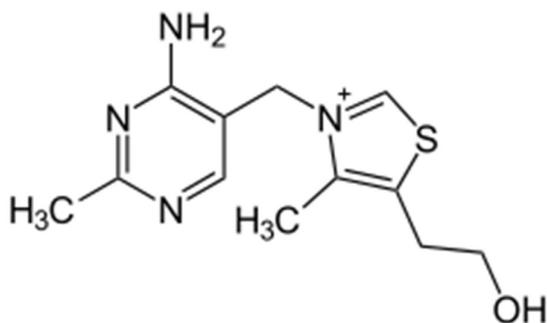


Abbildung 1: Strukturformel von Thiamin, aus „Biologie-Seite.de“

Schon geringe Veränderungen am Thiaminmolekül können den Verlust der biologischen Aktivität verursachen oder neue Verbindungen mit Antivitamincharakter hervorrufen (Hahn et al. 2006, S.94).

2.1.2. Biologische Funktionen

Es werden verschiedene Verbindungen mit Thiaminwirkung unter dem Begriff Thiamin, Vitamin B1 zusammengefasst. Im Organismus kommt es in freier Form und in phosphorylierter Form als Mono-, Di- und Triphosphat vor. Die Phosphorsäureester können ineinander umgewandelt werden. (Heseker, Stahl 2008, S.420) In der Pharmazie kommen sowohl wasserlösliche Thiaminderivate als auch fettlösliche sogenannte Allithiamine, zum Beispiel Benfotiamin, zum Einsatz (Biesalski 2019, S. 87).

2.1.2.1. Enzymatische Funktionen im Energiestoffwechsel

Thiamin wird als inaktives Provitamin über die Nahrung aufgenommen und im Körper in die aktive Form umgewandelt. (Horn, 2015, S. 530) Thiaminmonophosphat (TMP) ist eine Transportform, welche mithilfe eines Enzyms (Thiamin-Pyrophosphokinase, TPK) in die aktive Hauptwirkform phosphoryliert wird: Thiamindiphosphat (TDP), welches auch Thiaminpyrophosphat (TPP) genannt wird (Podlogar, Smollich 2019, S.20). TDP macht 80 % des Gesamtkörper-Thiamin aus und hat als Coenzym bei oxidativen Decarboxylierungen von α -Ketonsäuren fundamentale Bedeutung. Damit ist es an Reaktionen im Citratzyklus, der "Drehscheibe des Stoffwechsels", beteiligt:

1. TDP ist eines der fünf Coenzyme des Multienzymkomplexes Pyruvat-Dehydrogenase (PDH). Unter aeroben Bedingungen findet die oxidative Decarboxylierung von Pyruvat (Endprodukt der Glykolyse) zu Acetyl-Coenzym-A (AcCoA), dem zentralen Molekül des Stoffwechsels, statt. Dieser Reaktionsschritt bildet das Bindeglied zwischen Glykolyse und Citratzyklus, welcher im Mittelpunkt des anabolen und katabolen Stoffwechsels steht und im Mitochondrium stattfindet. AcCoA wird in den Citratzyklus eingespeist. (Horn 2015, S.87,125)

Bei Thiaminmangel wird der Citratzyklus in seiner Aktivität beeinträchtigt. Es fällt vermehrt Pyruvat an, welches unter anaeroben Bedingungen zu Laktat abgebaut wird. Dies erklärt eine Laktatazidose bei Thiaminmangel. Hierbei kann keine weitere Energie produziert werden. (Biesalski, 2019, S.87)

2. Die oxidative Decarboxylierung von α -Ketoglutarat zu Succinyl-CoA benötigt das Enzym α -Ketoglutarat-Dehydrogenase (α -KGDH), dem Thiamin als essentieller

Cofaktor dient. Eine verringerte Aktivität dieses Enzyms kann zu einer eingeschränkten Synthese von Energie in Form von ATP (Adenosin-Tri-Phosphat) führen und somit betroffene Zellen schädigen (Biesalski 2019, S.87).

Die Funktionen von TDP im Citratzyklus wie zuvor unter Punkt 1. und 2. beschrieben, verdeutlicht folgende Abbildung:

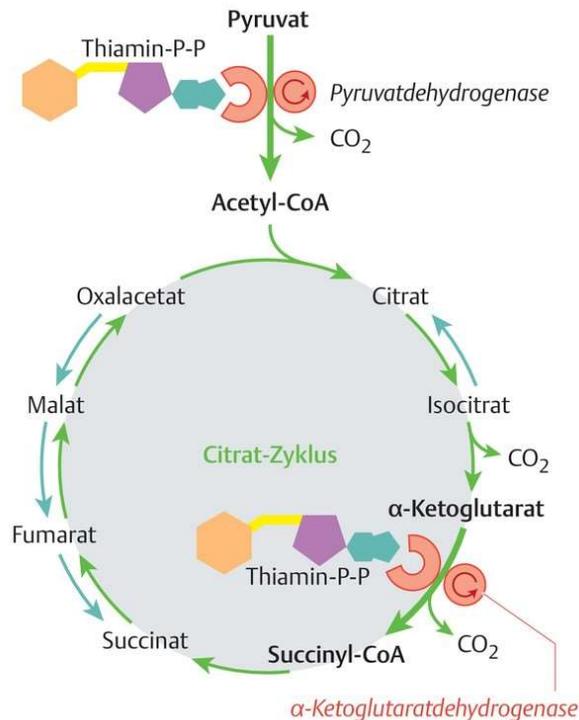


Abbildung 2: „Thiamin im Citratzyklus“, aus „Taschenatlas der Ernährung“, Biesalski et al. 2015, S.179

3. Im Pentosephosphatweg ist Thiamin für das Enzym Transketolase (TK) essentiell. Dieser Stoffwechselweg ist der Glykolyse parallelgeschaltet und findet in allen Zellen mit unterschiedlicher Intensität statt. Er dient der Produktion von Wasserstofftransportern in Form von NADPH (Nikotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat). NADPH ist für die Biosynthese von Fettsäuren, zum Beispiel Cholesterin, der Synthese von Neurotransmittern und für die Entfernung giftiger Peroxide in Erythrozyten von Bedeutung. Dabei wird oxidiertes Glutathion reduziert, „funktionstüchtig“ gemacht zur Bekämpfung von ROS (engl. Reactive-Oxygen-Species, Reaktive Sauerstoffspezies). ROS sind als sogenannter oxidativer Stress für viele Erkrankungen vermutlich mitursächlich. Ist der Pentosephosphatweg aufgrund von Thiaminmangel gestört, folgt ein

Zelluntergang der Erythrozyten, da ihnen der Oxidationsschutz in Form von NADPH fehlt. (Horn 2015, S.129-133)

Eine weitere Funktion des Pentosephosphatweges ist die Herstellung von Ribosen für die Synthese von Nukleinsäuren (Horn 2015, S.129).

4. Thiamin ist am Abbau der essentiellen, verzweigt-kettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin beteiligt. Das dafür benötigte Enzym (Branched-Chain- α -Ketoacid-Dehydrogenase, BCKAD) ist auf TDP angewiesen. (Heseker, Stahl 2008, S. 422)

2.1.2.2. Nicht-enzymatische neurophysiologische Funktionen

Neurophysiologische Funktionen von Thiamin beruhen vermutlich auf Thiamintriphosphat (TTP). Diese nicht-enzymatischen Funktionen betreffen die nervale Erregung als auch die Reizweiterleitung. TTP wird in Organen mit hohem Energiestoffwechsel wie Gehirn, Leber, Niere und Herz aus TDP mithilfe eines Enzyms (Phosphoryltransferase) gebildet. (Heseker, Stahl 2008, S. 422/Schek 2017, S.129) Es gibt Hinweise auf spezielle Thiamin-bindende Proteine im Nervensystem, welche möglicherweise an der Regulation der Neurotransmitter-Freisetzung beteiligt sind (Bettendorf, Wins 2013).

Daneben ist die Synthese der Neurotransmitter Glutamat, γ -Aminobuttersäure (engl. Gamma-amino-butyric-acid, GABA) und Acetylcholin (ACh) an den Citratzyklus gekoppelt. Durch Transaminierung von α -Ketoglutarat entsteht der Aminosäure-Neurotransmitter Glutamat. Nach CO_2 -Abspaltung entsteht aus diesem GABA. ACh wird aus Acetyl-CoA und Cholin gebildet. (Horn 2015, S. 474-478) Ein Mangel an Thiamin im Gehirn führt zu neurologischen Veränderungen. Genaue Zusammenhänge sind noch nicht aufgeklärt. (Biesalski 2019, S.87)

2.1.3. Vorkommen, Bedarf und Empfehlungen

Da Thiamin eine bedeutende Rolle im Energiestoffwechsel spielt ist sein Bedarf in Abhängigkeit zum Energieumsatz zu betrachten. Die empfohlene Zufuhr zur Sättigung der Gewebe liegt bei 0,5mg/1000 kcal (Biesalski et al. 2018, S.185). Eine Mindestzufuhr für Erwachsene liegt bei 0,33 mg/1000 kcal (Hahn et al. 2006, S.95).

Schwere körperliche Arbeit, Leistungssport oder Erkrankungen mit hypermetabolischen Zuständen (zum Beispiel Fieber, einige Krebserkrankungen, Verbrennungen) steigern den Energieumsatz und somit den Vitamin B1-Bedarf. (Biesalski 2019, S.88).

Nach aktuellen Referenzwerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE e.V. 2021) liegen die Zufuhrempfehlungen pro Tag für erwachsene Männer zwischen 1,1-1,3 mg, für erwachsene Frauen bei 1,0 mg. Höhere Referenzwerte ergeben sich für Schwangere und Stillende (1,2 und 1,3 mg/Tag). Diese entsprechen einer höheren Energiezufuhr (250 kcal/Tag im 2. Trimenon, 500 kcal/Tag im 3. Trimenon, 500 kcal/Tag während der ersten 4 - 6 Monate bei ausschließlicher Stillen). Die Referenzwerte für Säuglinge in den ersten vier Lebensmonaten sind Schätzwerte (0,2 mg/Tag). Die Zufuhr von Thiamin ist für den Säugling wesentlich vom Vitamin B1-Status der stillenden Mutter abhängig. (DGE e.V. 2021, Referenzwerte für Thiamin)

Thiamin ist in unterschiedlicher Konzentration in fast allen pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln vorhanden. Hülsenfrüchte wie Linsen, Erbsen, Bohnen und auch Kartoffeln sind gehaltvolle pflanzliche Vitamin B1-Lieferanten. Da Thiamin in der Randschicht, der Aleuronschicht der Getreide vorkommt, sind alle Vollkorngetreide reich an Thiamin. (Biesalski et al. 2018, S.184) Glutenfreie Mehle oder Produkte können allerdings weniger Thiamin enthalten (Hoffmann 2016, S. 188). Schweine- und Rindfleisch sind reichhaltige tierische Thiaminquellen, deren Thiaminkonzentration nach Art der Fütterung schwanken kann (Biesalski et al. 2018, S. 184).

Die folgende Tabelle zeigt beispielhaft den Thiamingehalt in manchen tierischen und pflanzlichen Lebensmitteln, bezogen auf das Gewicht des Lebensmittels und dessen Energiegehalt:

Tabelle 1: „Thiamingehalt ausgewählter Lebensmittel bezogen auf Gewicht und Energiegehalt“, aus „Ernährungsmedizin“, Biesalski et al. 2018, S.185

Lebensmittel	Thiamingehalt	
	(mg/100g)	(mg/100kcal)
Milch, Milchprodukte	0,3-0,5	≤0,1
Schweinefleisch	0,7-0,9	0,5
Rindfleisch	0,6	0,5
Huhn	0,1	0,1
Leber	0,3	0,2
Cerealien	0,5-2,0	0,1-0,5
Vollkorn	0,3-1,5	0,1-0,3
Vollkornbrot	0,3	0,1
Spargel	0,2	0,8
Spinat	0,2	0,4
Bohnen	0,6	0,2

Lebensmittel	Thiamingehalt	
	(mg/100g)	(mg/100kcal)
Walnüsse	0,5	0,1

Von Bedeutung für den Thiamingehalt im Lebensmittel ist auch die Art der Zubereitung: Während roher brauner (ungeschälter) Reis einen Vitamin B1-Gehalt von 0,6 mg/100 g aufweist, sind es in gekochtem braunen Reis 0,15 mg/100 g (Biesalski 2019, S.87). Aufgrund seiner Hitzeelabilität und Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff können bei der Zubereitung wie zum Beispiel beim Kochen und bei der Lagerung von Lebensmitteln Vitaminverluste von 9 bis 70 % entstehen (Kasper 2014, S.41). Die Bioverfügbarkeit aus Lebensmitteln liegt für Thiamin unter 10 % (Biesalski 2019, S.88).

Einige Lebensmittel enthalten Anti-Thiaminfaktoren (Thiaminase I, II). Sie inaktivieren Thiamin und kommen beispielsweise in rohem Fisch vor. Caffein- und Chlorogensäure in Kaffee und Tee oder Tannine, welche zum Beispiel in verschiedenen Beeren und Gemüsen vorkommen, könnten bei übermäßigem Verzehr den Thiaminstatus negativ beeinträchtigen (Biesalski 2019, S. 88). Bei üblichen Ernährungsgewohnheiten kommt ihnen wahrscheinlich keine Bedeutung zu (Hahn et al. 2006, S.94).

Eine Toxizität durch Hypervitaminose ist nicht bekannt (Domke et al. 2004, S. 124).

2.1.4. Absorption, Versorgung in Deutschland und Risikogruppen

Thiamin wird in freier Form im Duodenum und Jejunum durch aktive Transportmechanismen und passive Diffusion resorbiert. Voraussetzung dafür ist eine intakte Dünndarmmukosa. Die Aufnahme ist dosisabhängig und unterliegt einer Sättigung. Die verschiedenen Zielgewebe erreicht Thiamin an Albumin gebunden über das Blut. Dort werden die verschiedenen Thiaminphosphate gebildet. Zirka 80 % des gesamten Thiamins kommen in Erythrozyten vor, 15 % in Leukozyten und 5 % an Albumin gebunden im Blut. (Biesalski et al. 2015, S.184/Hahn et al. 2006, S.94,95)

Laut Nationaler Verzehrsstudie II (NVS II) aus dem Jahr 2008 liegt die durchschnittliche Aufnahme von Thiamin über den empfohlenen Referenzwerten. Bei Männern liegt die durchschnittliche Aufnahme bei 1,6 mg/Tag, die von Frauen bei 1,2 mg/Tag. Verglichen mit den D-A-CH-Referenzwerten (Deutsche/Österreichische/Schweizerische Gesellschaft für Ernährung) ist die empfohlene Zufuhrmenge damit überschritten. Dennoch erreichen der Studie nach 21 % der Männer und 32 % der Frauen die empfohlene Zufuhrmenge nicht. Bei Frauen steigt die Anzahl derer, welche die Referenzmenge nicht

erreichen, mit zunehmendem Alter an. (Max-Rubner-Institut, NVS II, Ergebnisbericht 2, S.113,114, siehe Anhang S. VIII, Abbildung 1 und S. IX, Tabelle 1) Im Allgemeinen ist die deutsche Bevölkerung adäquat mit Thiamin versorgt (Domke et al. 2004, S. 119).

20-30 % der Senioren sind unzureichend mit Thiamin versorgt (Biesalski 2019, S.89). Senioren sind eine besonders vulnerable Risikogruppe, da allein physiologische Veränderungen des Alterns zu einer geringeren Absorption von Thiamin führen können. Alterstypische Veränderungen der intestinalen Mukosa begünstigen eine reduzierte Thiamin-Absorption. Des Weiteren interagiert Thiamin mit einer Reihe von Medikamenten (zum Beispiel Diuretika, Antazida) und auch chronische Erkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus beeinträchtigen die Vitamin B1-Aufnahme. Eine quantitativ geringe Nahrungsaufnahme durch mangelnden Appetit verursacht oder eine qualitative Auswahl an Lebensmitteln, welche durch geringe finanzielle Möglichkeiten bestimmt ist, Unwissenheit über die Zubereitung von Lebensmitteln, mangelnde manuelle Fertigkeiten als auch eine falsche Lagerung können zu Vitaminverlusten führen. (Gröber 2018, S. 55-60/Biesalski 2019, S.88,89)

Bei hochbetagten, hospitalisierten Patienten im Alter von 75-97 Jahren („Bethanien-Ernährungsstudie“, 300 untersuchte Probanden) zeigen sich bei 27 % eine mangelhafte Versorgung mit Vitamin-B1 (Biesalski 2019, S.255).

Weitere Ursachen für eine suboptimale Versorgung können ein erhöhter Bedarf, zum Beispiel während Schwangerschaft und Stillzeit, Leberfunktionsstörungen, genetische Defekte des Thiamin-Stoffwechsels oder auch Magnesiummangel sein, welcher den Vitamin B1-Stoffwechsel stört. Infolge bariatrischer Chirurgie oder Nulldiäten kann es ebenso zur Unterversorgung kommen. Die häufigste Ursache für einen Mangel an Thiamin in Industrienationen ist die chronische Alkoholerkrankung. (Biesalski 2019, S. 88,89)

2.1.5. Nachweis, Mangel und Mangelerkrankungen

Erythrozyten reagieren besonders sensibel auf Thiaminmangel. Zur Analyse des Thiaminstatus wird daher der „Erythrozyten-Transketolase-Aktivitätstest“ (ETKA-Test) genutzt, um die Aktivität des Enzyms Transketolase (TK) nachzuweisen. (Biesalski et al, 2018, S.186).

Schon marginale Mängel an Thiamin führen nach zirka 10-20 Tagen zu biochemischen Veränderungen im Zellstoffwechsel, welche gesunde Körperfunktionen beeinträchtigen

können. Erst Wochen später treten klinische Symptome auf. Bis anatomische Veränderungen eintreten kann es bis zu einem halben Jahr dauern. (Schmiedel 2019, S. 130, siehe Anhang S. X, Abbildung 2).

Latente und marginale Defizite an Thiamin verursachen unspezifische Symptomatiken wie Müdigkeit, Gewichtsverlust oder psychische Labilität in Form von Konzentrationsschwierigkeiten, Reizbarkeit oder depressiven Verstimmungen (Biesalski et al. 2018, S.185/Schek 2017, S.129/Schmiedel 2019, S. 130).

Ein manifester Mangel an Thiamin führt zur Thiamin-Mangelkrankung namens Beriberi. Sie verursacht Störungen der Nervenfunktionen, der Muskulatur und des Herz-Kreislauf-Systems. Die Mangelkrankung wird in verschiedene Formen eingeteilt:

Die trockene Form der Beriberi ist durch Atrophien der Extremitätenmuskulatur und periphere Neuropathien gekennzeichnet. Apathie, Bewusstseinsstörungen und Gangataxien treten auf. Hauptursache dafür ist eine einseitige Ernährung, meist in asiatischen und afrikanischen Ländern vorkommend, in denen polierter (geschälter) Reis die Hauptnahrungsquelle darstellt. (Schek 2017, S.129)

Die feuchte Form der Beriberi ist gekennzeichnet durch Ödembildung, Herzinsuffizienz, Tachykardien und weitere Störungen des Herz-Kreislauf-Systems sowie periphere Neuropathien (Schek 2017, S.129).

Eine frühkindliche Form von Beriberi tritt bei gestillten Kindern auf, deren Mütter zu geringe Thiaminspiegel in der Muttermilch aufweisen. Es kommt zu Tachykardien, Hypertonus und gastrointestinalen Symptomen wie Erbrechen und Durchfall. (Biesalski 2019, S.90)

Eine zerebrale Form des Thiaminmangels ist die Wernicke Encephalopathie (WE). Sie wird vor allem durch chronischen Alkoholkonsum hervorgerufen, kann aber auch bei HIV-AIDS oder schweren gastrointestinalen Erkrankungen vorkommen. Alkohol verringert die Absorption von Vitamin B1 aus dem Darm und hemmt die Phosphorylierung zum aktiven TDP. Hinzu kommt eine oft jahrelange Fehl- und/oder Mangelernährung bei welcher der Energiebedarf überwiegend durch Alkohol gedeckt wird. (Schek, 2017, S.129) Des Weiteren hat Alkohol diuretische Wirkung, wodurch Thiamin vermehrt ausgeschieden wird (Schmiedel 2019, S. 82). Das akute Krankheitsbild besteht aus der Trias Bewusstseinstörung, Augenbewegungsstörungen (Doppelbilder, Nystagmus) und Stand- und Gangataxien. Auch Störungen der Herz-Kreislauf-

Funktionen und Polyneuropathien kommen vor. (Biesalski et al., 2018, S. 947) Die WE ist durch hochdosierte Vitamin B1-Gabe reversibel. Unbehandelt kann sich eine metabolische Azidose entwickeln und die so entstehende akute Notfallsituation kann letal verlaufen. (Beyreuther et al. 2002, S.358-360)

Das akute Krankheitsstadium der WE kann in ein chronisches übergehen, das Korsakow- oder auch Wernicke-Korsakow-Syndrom (WKE) genannt wird. Je nach Schwere des Thiamindefizits reichen die Symptome von leichter Somnolenz bis hin zum Koma. Mit konsequenter Alkoholabstinenz und Therapie mit Vitamin B1 lässt sich das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten, jedoch nicht heilen. Es können dauerhaft Störungen des Kurz- und Langzeitgedächtnisses und andere neurologische Symptomatiken zurückbleiben. (Biesalski 2019, S.304/Biesalski et al., 2018, S. 947)

2.2. Alzheimer-Demenz

„Ohne Geist“ bedeutet das aus dem Lateinischen stammende Wort Demenz sinngemäß. Demenz ist ein genereller Ausdruck für komplexe Symptomatiken, welche die Abnahme mentaler Fähigkeiten beschreiben. Der in München habilitierte Psychiater und Pathologe Alois Alzheimer veröffentlichte im Jahre 1906 seine Entdeckungen zu einer Erkrankung, die heute als *Morbus Alzheimer* geläufig ist. Die Alzheimer-Erkrankung ist die bekannteste und mit 50-70 % häufigste Ursache für eine Demenz (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, DGPPN 2016, S.23). Der stärkste Risikofaktor für Demenzen im Allgemeinen und für die Alzheimer-Erkrankung im Besonderen ist das Alter (Wallesch, Förstl 2012, S.26). Im Folgenden wird die Alzheimer-Erkrankung genauer beschrieben und bisher bekannte Ursachen werden vorgestellt.

2.2.1. Definition

Die Alzheimer-Erkrankung ist eine progrediente, neurodegenerative Erkrankung des Gehirns, deren Krankheitsprozess nicht reversibel und deren ursächliche Entstehung noch nicht vollständig aufgeklärt ist (DGPPN 2016, S.11). Sie zählt zu den primären Demenzen, bei denen die Erkrankung direkt im Gehirn beginnt. Neben der Demenz vom Alzheimer-Typ zählen vaskuläre Demenzen (VaD), frontotemporale (FTD) und die Lewy-Körperchen-Demenz zum primären Typ. Primäre Demenzen machen 90% aller Demenzen aus. Sekundäre Demenzen entstehen als Folge anderer Erkrankungen, wie

zum Beispiel aufgrund eines Hirntumors oder einer Stoffwechselerkrankung. Durch Behandlung der Grunderkrankung sind die Symptome bei sekundären Demenzen teilweise umkehrbar. (AFI 2016a, S.10-13)

Die Alzheimer-Demenz (AD) bewirkt über Jahre hinweg einen kontinuierlichen Abbau kognitiver Funktionen durch Schädigung der Nervenverknüpfungen, der Synapsen, was zur Zerstörung der Neuronen vor allem des Groß- und Zwischenhirns führt (Wallesch, Förstl 2012, S.203). Die AD beschreibt ein Syndrom. Vielfältige Funktionen des Denkens, Sprechens, der Lernfähigkeit, der Orientierung und/oder des Urteilsvermögens können betroffen sein. Veränderungen der emotionalen Kontrolle oder des Sozialverhaltens können begleitend auftreten. (DGPPN 2016, S. 10)

2.2.2. Formen der Alzheimer-Demenz

Die AD wird nach den international und auch in Deutschland verwendeten ICD-10-Kriterien (ICD, englisch: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) in verschiedene Typen differenziert: Typ I mit frühem Krankheitsbeginn vor dem 65.Lebensjahr, gekennzeichnet durch eine rasche Verschlechterung höherer kortikaler Funktionen und Typ II mit Krankheitsbeginn nach dem 65. Lebensjahr, dessen Hauptmerkmal eine langsame Progredienz ist. Typ II wird auch sporadische, also zufällig oder unregelmäßig vorkommende Form genannt in Abgrenzung zur genetisch bedingten, autosomal-dominant vererbten Form, bei welcher betroffene Personen regelmäßig erkranken (Löffler, Petrides 2014, S.990). Die genetisch-bedingte wird auch familiäre Form genannt. Des Weiteren gibt es nach ICD-10-Kriterien eine atypische, gemischte Form und eine nicht näher bezeichnete Form der Demenz bei Alzheimer-Erkrankung. (DGPPN 2016, S.10,11)

Daneben wird die Alzheimer-Erkrankung nach ihrer defizitären Symptomatik in die Schweregrade leicht, mittel und schwer unterteilt (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin, DEGAM, 2008, S.18).

2.2.3. Symptome und Verlauf

Der Verlauf der Alzheimer-Erkrankung wird in vier Stadien differenziert, wobei die Grenzen der einzelnen Phasen fließend verlaufen.

In der initialen Phase, welche leichte, kognitive Beeinträchtigungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) beschreibt, bestehen milde Veränderungen des Gedächtnisses, die durch Gedächtnistests nachweisbar sind. Der Alltag oder die Arbeitsfähigkeit kann von

Betroffenen durch vermehrte Anstrengungen aufrechterhalten werden. Die Phase MCI gilt als ein Risikofaktor für eine folgende Alzheimer-Erkrankung (AFI 2016a, S.24) als auch als prodromales Stadium der Alzheimer-Demenz (Wallesch, Förstl 2012, S.220).

In der frühen Phase der AD werden Störungen des Kurzzeitgedächtnisses offenbar. Im mittleren Stadium folgen Störungen des Langzeitgedächtnisses und der räumlichen und zeitlichen Orientierung. Veränderungen der Persönlichkeit und im Verhalten können sich zeigen. Die selbstständige Lebensführung wird für den Betroffenen schwieriger, so dass es einer verstärkten Unterstützung bei der Alltagsbewältigung bedarf. Im späten und letzten Stadium der AD zeigen sich vermehrt körperliche Symptome. Basale Körperfunktionen wie zum Beispiel die Entleerung von Blase und Darm können nicht mehr kontrolliert werden. Kauen, Schlucken, Sprechen und Atmen werden zunehmend schwieriger. (AFI 2016a, S.24-26)

Die Gehirnmasse kann bis zu 30 % schrumpfen. Dadurch können elementare Steuerungsvorgänge des Gehirns nicht mehr ausgeführt werden was zu einem Multiorganversagen führt. (Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin 2020) Somit verläuft die Erkrankung stets letal.

2.2.4. Prävalenz

In Deutschland sind zirka 1,2 Millionen Menschen von der Alzheimer-Erkrankung betroffen (AFI 2016b, S.4). Die Prävalenz korreliert mit dem Lebensalter. Während die mittlere Prävalenzrate im Alter der 65-69- jährigen Frauen und Männer bei 1,3 % liegt, steigt sie bis zum Lebensalter von 90 Jahren und älter auf 40,9 % an. Die Gesamtprävalenz bei Männern ab dem 65. Lebensjahr liegt bei 6,3 %, die der Frauen bei 10,4 %. Frauen sind demnach häufiger betroffen als Männer. (Bickel 2020, S.1)

Die familiäre Form der AD, häufig mit frühem Beginn vor dem 65. Lebensjahr, macht 2-4 % der Gesamterkrankungen aus (Bickel 2020, S.2). Die sporadische Form ist mit 90-95 % die häufigste vorkommende Alzheimer-Erkrankung. Sie beginnt meist nach dem 65. Lebensjahr (Beyreuther et al. 2002, S.72).

2.2.5. Inzidenz

Die Neuerkrankungsrate an Demenzen wird auf jährlich 244.000 geschätzt (DGPPN 2016, S.24). Ohne geeignete Prävention und Therapie würde sie allein aufgrund der demografischen Entwicklung stetig zunehmen. Eine steigende Inzidenz ist keine

gesicherte Erkenntnis. Es gibt Hinweise auf rückläufige Erkrankungsraten in westlichen Ländern (Bickel 2020, S. 8).

2.2.6. Diagnose der Alzheimer-Erkrankung

Nach Empfehlungen der S3-Leitlinie „Demenzen“ der führenden Fachgesellschaften, sollte zuerst eine Diagnose des Syndroms anhand einer Eigen- und Fremdanamnese, körperlicher Untersuchungen und kognitiver Kurztests stattfinden. Dazu zählen beispielweise der „Mini Mental Status Test“ (MMST) oder der „Uhrentest“. Beide dienen der Erfassung kognitiver Leistungsstörungen. Der MMST lässt eine erste Einschätzung der Schwere der Erkrankung zu, der Uhrentest erfasst unterschiedliche Hirnfunktionen. Das „Clinical Dementia Rating“ (CDR) dient ebenfalls der Bestimmung des Schweregrades der dementiellen Einschränkung und wird in Interviewform mit Betroffenen und Angehörigen durchgeführt. Um körperliche Beeinträchtigungen festzustellen, wird eine Abschätzung mittels ADL (engl. Activities of Daily Living, Aktivitäten des täglichen Lebens) vorgenommen. (Dialog- und Transferzentrum Demenz, DZD 2008, S.11,16,22) Dem folgen spezielle neuropsychologische Untersuchungen, bildgebende Verfahren zur Feststellung von Gehirnatrophien und Untersuchungen von Biomarkern (Proteinfragmente wie Beta-Amyloid oder Tau Protein) zur ätiologischen Differenzierung. (DGPPN, 2016, S. 46). Durch diese Vorgehensweise ist es möglich, andere Ursachen, welche die Demenz allein erklären könnten, auszuschließen. Dies ist für die Diagnose nach ICD-10 erforderlich. (Wallesch, Förstl, 2012, S.91)

Es gibt eine Reihe weiterer Assessments zur Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit, welche an dieser Stelle nicht erläutert werden.

2.2.7. Ätiologie und medikamentöse Ansätze

Einen Teil der molekularen Ursachen erklärt die *Amyloid-Kaskaden-Theorie*: Das Amyloid-Präkursor-Protein (APP), vorkommend in Zellmembranen der Nervenzellen, wird kontinuierlich durch Sekretasen gespalten. Durch diesen physiologischen Vorgang entstehen Proteinfragmente genannt beta-Amyloide (Amyloid-beta-40 und Amyloid-beta-42/Aβ40, Aβ42). Die Alzheimer-Erkrankung ist gekennzeichnet durch eine abnorme Erhöhung von β-Amyloiden die sich extrazellulär in Form von Plaques an den Synapsen, den Kontaktstellen zweier Neuronen, ablagern. Dort wirken die Amyloid-Plaques unter anderem durch Hemmung der Kommunikation der Neuronen toxisch. Lange Zeit vor dem Auftreten erster Alzheimer-Symptome akkumulieren β-Amyloide im Gehirn. Diese

Pathologie kann durch PET (Positronen-Emissions-Tomografie) Untersuchungen nachgewiesen werden. Fehlgefaltete β -Amyloide induzieren wiederum intrazelluläre Schädigungen der Tau-Proteine. Tau-Proteine stabilisieren das Zytoskelett der Axone. Bei der AD zerfällt das Zytoskelett durch chemisch veränderte und fehlerhafte Tau-Proteine. Durch eine übermäßige Phosphorylierung der Tau-Proteine kommt es zur Aggregation derselben und sie bilden fadenförmige, neurofibrilläre Bündel (Tangles oder auch Alzheimer-Fibrillen genannt). Störungen synaptischer Funktionen, neuronale Degeneration und eine Erhöhung von Tau-Werten im Liquor sind die Folge. Eine Erhöhung von phosphoryliertem Tau im Liquor ist ein spezifischer Biomarker für die Alzheimer-Erkrankung. (Wallesch, Förstl 2012, S.39-44)

Die folgende Abbildung verdeutlicht den kaskadenartigen Ablauf:

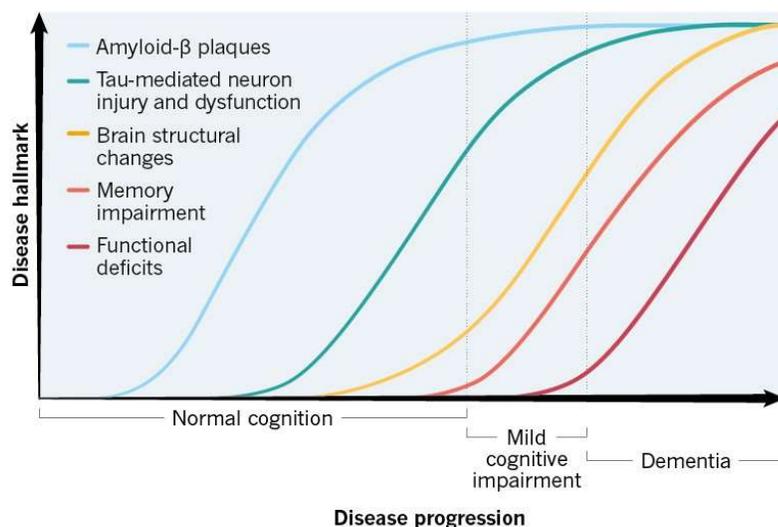


Abbildung 3: „Ausprägung der Symptome im Krankheitsverlauf der Alzheimer-Erkrankung“, aus „An age old story of dementia“, Drew, L. 2018/Wallesch Förstl 2012, S. 42

Bei beginnenden Veränderungen der Gehirnstruktur sind, der Abbildung nach, Denkvermögen und kognitive Funktionen noch nicht beeinträchtigt. Erst bei fortgeschrittenen Strukturveränderungen im Gehirn zeigen sich Symptome. Die Diagnose der Demenz wird im Stadium der funktionellen Defizite, bei Vorhandensein manifester Symptome, gestellt.

Der Theorie folgend werden Medikamente genutzt, welche von vornherein die Spaltung von APP und somit die Bildung von β -Amyloiden unterbinden. Die sogenannten Sekretasehemmer zeigen in bisherigen Studien keine positiven Erfolge (Müller 2012). Ein Antikörper-Medikament, welches β -Amyloid Proteine aus dem Blut und Liquor

entfernen soll, hat bislang keine positiven Ergebnisse hervorgebracht (Abbott, Dolgin 2016, S. 15,16).

Die Amyloid-Kaskaden-Hypothese ist umstritten und kann nicht als einzige Erklärung der Alzheimer-Symptomatik dienen. In der Nonnenstudie von David Snowdon wird durch Autopsien der Gehirne verstorbener Nonnen gezeigt, dass manche Gehirne ähnlich stark degeneriert sind wie die von Alzheimer-Patienten, ohne dass die Betroffenen intellektuelle Einbußen oder andere Symptome zu Lebzeiten gezeigt hätten (Hüther 2017, S. 29-31).

Die *familiäre Form* der AD ist sicher auf einen Gendefekt zurückzuführen. An der Entstehung der *sporadischen Form* können Risikogene beteiligt sein. Der einflussreichste genetische Risikofaktor ist das Apolipoprotein E4 (ApoE4). Um die Erkrankung auszulösen bedarf es jedoch eines Zusammentreffens von entsprechenden genetischen Prädispositionen und nicht-genetischen Faktoren. (Beyreuther et al. 2002, S.72).

Daneben gibt es Hinweise auf chronische lokale und systemische *Entzündungen*, die sich durch erhöhte Werte von Zytokinen, Komplementfaktoren und Interleukinen im Blut zeigen. Es wird angenommen, dass inflammatorische Prozesse an der Auslösung und/oder Aufrechterhaltung neurodegenerativer Prozesse mit beteiligt sind. (Wallesch, Förstl 2012, S.43-44)

Mitochondriale Dysfunktionen sind ein Faktor, welcher indirekt neuronale Schädigungen hervorrufen und somit an der Entstehung einer AD beteiligt sein kann. Mitochondrien, die "Kraftwerke der Zelle", dienen der Energiegewinnung in Form von ATP mithilfe des Citratzyklus. Bei Alzheimer-Patienten werden ATP-Defizite in betroffenen Hirnregionen nachgewiesen. Die ATP-Synthese kann bis zu 50 % geringer sein. Der Energiemangel schwächt betroffene Zellen, so dass sie schlechter mit Stressoren umgehen können. Oxidative Zellschädigungen - durch ROS verursacht - werden bei AD-Patienten vermehrt im Blut und Liquor gefunden. (Wallesch, Förstl 2012, S.43/Beyreuther et al. 2002, S.77,78) Die unzureichende Bereitstellung von ATP beeinträchtigt die Funktionen des Endoplasmatischen Retikulums (ER). Die Zellorganelle ist unter anderem ein Speichermedium für Calcium und Glycogen, bedeutend für die Entgiftung der Zelle und Synthese von Proteinen. (Wallesch, Förstl 2012, S. 60) Die Regulierung von Calcium durch das ER ist von Bedeutung für die exzitatorische Übertragung im Zentralen Nervensystem (ZNS). Calcium initiiert die Freisetzung von Neurotransmittern und aktiviert Enzymkaskaden (Calcium-Calmodulin-Kaskade), die wiederum an der

Gedächtnisbildung beteiligt sind. Eine Überladung mit Calcium im synaptischen Spalt verursacht neuronale Hyperaktivität und Exzitotoxizität, den neuronalen Zelltod. (Lexikon der Neurowissenschaft, Spektrum.de, 2014)

Der *Glukosestoffwechsel* ist für das Gehirn und die Neuronen von zentraler Bedeutung. Die Glycogenspeicher des ZNS sind mit zirka einem Milligramm gering. Eine kontinuierliche Zufuhr von Glukose als essentielles Substrat ist von entscheidender Bedeutung, um die Gehirnfunktionen aufrecht zu erhalten. Der Anteil des Gehirns am gesamten Energiestoffwechsel beträgt 20 %, obgleich sein Anteil am Körpergewicht nur 2 % beträgt. Ist die Glukosezufuhr, zum Beispiel durch einen Hungerzustand unterbrochen, kann das Gehirn Ketonkörper zur Energiegewinnung nutzen, Glukose aber nicht vollständig ersetzen. (Löffler, Petrides 2014, S. 972, 988, 989) Bei der Alzheimer-Erkrankung ist der zerebrale Glukosemetabolismus erheblich gestört. Die Schwere der klinischen Symptome scheinen mit der Einbuße durch den gestörten Gehirn-Glukosestoffwechsel zu korrelieren. Dies vor allem bei der häufigsten und eher nach dem 65. Lebensjahr auftretenden sporadischen Form der AD. (Wallesch, Förstl 2012, S. 53)

Ein gestörter zerebraler Glukosemetabolismus hat wiederum Auswirkungen auf die Synthese von *Neurotransmitter*. Glutamat ist der wichtigste exzitatorisch wirkende Neurotransmitter des Gehirns. Er ist entscheidend für die Gedächtnisbildung, Gehirnentwicklung und synaptische Plastizität. Im Gehirn sind 80-90 % der Synapsen glutamerg. Zirka 90 % aller Neuronen nutzen Glutamat als Haupttransmitter. GABA entfaltet an den Synapsen im Gehirn inhibitorische Wirkung. (Horn 2015, S.476/Löffler, Petrides 2014, S. 976, 977)

Acetylcholin (ACh) ist ein weiterer erregend wirkender Neurotransmitter, der durch einen gestörten Glukosestoffwechsel im Gehirn beeinträchtigt wird. ACh sorgt für eine optimale Ansteuerung der Neuronen, die an der Abrufung von Gedächtnisinhalten beteiligt sind. ACh wirkt an Lern- und Gedächtnisprozessen mit und reguliert die regionale Mikrozirkulation. (Beyreuther et al. 2002, S. 74/Wallesch, Förstl 2012, S. 52) Eine Besonderheit von ACh ist seine Inaktivierung. Diese findet im synaptischen Spalt durch das Enzym Acetylcholinesterase (AChE) statt. (Löffler, Petrides 2014, S. 978, 979) Schon bei normalen Alterungsprozessen nimmt die Freisetzung von ACh und Glutamat ab (Wallesch, Förstl 2012, S. 55,56). Bei Alzheimer-Patienten wird ACh um bis zu 50 % weniger synthetisiert, verursacht durch vorangehende Neuroglukopenie (Beyreuther et al. 2002, S. 77). Das sogenannte cholinerge Defizit wird mithilfe von Medikamenten aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Hemmern symptomatisch behandelt. Durch einen

verzögerten Abbau von ACh kann der Mangel eine Zeit lang kompensiert werden. (AFI 2021).

Die glutamaterge Neurotransmission ist bei der AD gestört. An bestimmten Membranen im Gehirn steigt die Glutamatbindung an, die Anzahl der Bindungsstellen nimmt zu, nicht aber die Rezeptoraffinität. Es folgt eine Überaktivierung der Rezeptoren. Die Überfrachtung mit Glutamat führt zu einer Reizüberflutung der Nervenzelle und setzt einen Zerstörungsmechanismus nachgeschalteter Neuronen in Gang (Exzitotoxizität). Dieser führt zum Zelltod, der Apoptose. (Wallesch, Förstl 2012, S.43, 56) Glutamat-Rezeptorantagonisten, eine weitere Medikamentengruppe, sollen die Reizüberflutung der Nervenzelle und die sonst erfolgende Exzitotoxizität verhindern.

Eine weitere Auswirkung der Beeinträchtigungen des neuronalen Glukosestoffwechsels ist eine vermehrte Bildung von *Advanced Glycation Endproducts* (AGE's). Hierbei werden Proteine nicht-enzymatisch und irreversibel glykiert. Die nicht-enzymatische Proteinschädigung wird durch *freie Sauerstoffradikale* (ROS) vermittelt. AGE und ROS können Inflammationen verursachen und wichtige Stoffwechselprozesse in ihrer Funktionalität stören. (Beyreuther et al. 2002, S. 75-78/Wallesch, Förstl 2012, S. 43)

Es gibt eine Reihe weiterer ätiologischer Kriterien, zum Beispiel der molekularen Biochemie, der Genetik, Umwelteinflüsse, psychologische, psychiatrische und soziale Aspekte, welche hier nicht dargestellt werden. Ebenso gibt es weitere, hier nicht erläuterte medikamentöse und nicht-medikamentöse therapeutische Ansätze.

Ursächlich auslösende Faktoren der Alzheimer-Erkrankung sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt und verstanden.

3. Material und Methode

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit werden durch eine systematische Literaturrecherche recherchiert und ausgewertet.

Ziel ist es, den aktuellen und für die Autorin verfügbaren Stand wissenschaftlicher Forschungen zur Untersuchung des kritischen Mikronährstoffs Thiamin im Kontext zu der Entstehung einer Alzheimer-Demenz übersichtlich darzustellen.

3.1. Die Suchstrategie

Studien, Reviews und Artikel in Fachzeitschriften zur benannten Untersuchung werden in der bibliografischen Datenbank „Google scholar“, der medizinischen Datenbank „Pubmed/Medline“, der Review Datenbank „Cochrane“ und durch Handsuche recherchiert und gefunden. Der Suchzeitraum ist vom 02.01.2021 bis zum 01.02.2021.

Für eine erste Literaturrecherche zu wissenschaftlichen Dokumenten wird die bibliografische Datenbank „Google scholar“ genutzt:

Die verwendeten Schlagwörter sind „thiamine deficiency“ und „thiamine deficiency alzheimer“. Die Eingabe der ersten zwei Schlagworte ergibt 116.000 Treffer. Daraufhin wird der Suchzeitraum eingeschränkt auf das Jahr 2000 bis zum Jahr 2021. Das Ergebnis liegt nun bei 23.200. Daraufhin wird das Wort „alzheimer“ ergänzt. Es ergeben sich 12.700 Ergebnisse auf 100 Seiten. Alle Titel werden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Nach Durchsicht und Auswahl ist $n = 10$. Die Titelauswahl ist im Anhang einsehbar. (siehe Anhang, S. XI)

Ausschlusskriterien bei Durchsicht der Titel und/oder der Zusammenfassung:

Titel und/oder Zusammenfassung haben keinen deutlichen oder inhaltlichen Bezug zum gesetzten Thema, Text nicht frei verfügbar, doppelte Titel, nicht wissenschaftliche Quelle, andere Sprachen als deutsch und englisch.

Einschlusskriterien bei Durchsicht der Titel und/oder Zusammenfassung:

Inhaltlicher Bezug zum Thema in Titel und/oder Zusammenfassung erkennbar, frei verfügbarer Text, wissenschaftliche Quelle, Text zitiert überwiegend Erstautoren, deutsche und englische Sprache.

Die Ein- und Ausschlusskriterien gelten für alle Titel für diese Arbeit.

Es folgt eine weitere Suche in der medizinischen Datenbank „Pubmed/Medline“. Nach Eingabe der Schlagwörter „thiamine deficiency“ ergeben sich 6.151 Treffer. Durch Einsatz der Filter vom Jahr 2000 – 2021 ist $n = 2.353$. Es wird „systematic review“ als weiterer Filter eingesetzt, daraufhin ist $n = 20$. Nach Durchsicht aller Titel nach Ein- und Ausschlusskriterien verbleiben null Titel.

Eine Ergänzung der Schlagwörter um „dementia“ ergibt 165 Treffer. Der Suchzeitraum wird vom Jahr 2000 – 2021 eingeschränkt, mit dem Filter „systematic review“ ist $n = 0$. Anstelle dessen wird „review“ genutzt, so ist $n = 29$. Es werden vier doppelte Titel ausgeschlossen (Gibson et al. 2016, Chen und Zhong 2013, Lu'o'ng und Nguyên 2012, Gibson et al. 2013). Kein weiterer Titel wird anhand der Ein- und Ausschlusskriterien inkludiert. Es folgt eine weitere Schlagwortsuche mit „Benfotiamine alzheimer“. Dies ergibt sich aus dem Wissen der Verfasserin, dass Benfotiamin ein fettlösliches Thiaminderivat ist. Dabei ist $n = 11$. Ein doppelter Titel wird ausgeschlossen („Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's disease: Lessons from Diabetes“, Gibson et al. 2013). Ein Titel wird inkludiert: „Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer's Disease“, Pan et al. 2016.

Eine weitere Literaturrecherche in der „Cochrane Database of Systematic Review“ folgt. Unter Eingabe der Schlagwörter „thiamine deficiency“ ist das Ergebnis $n = 0$. „thiamine alzheimer“ wird eingegeben und das Ergebnis ist ein schon in diese Arbeit inkludierter Titel („Thiamine for Alzheimer's disease“, Rodriguez et al. 2010). Das Schlagwort „thiamine“ ergibt $n = 6$. Ein Titel ist doppelt, fünf weitere werden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt.

Ein Titel wird per Handsuche/Schneeballsystem gefunden. Bei der Recherche zu den theoretischen Grundlagen wird ein Titel der Autoren Bettendorf und Wins ausgesucht. Unter „Citation“ wird der Titel „Benefits of Thiamin Administration in Neurodegenerative Diseases May Be Due to Both the Coenzyme and Non Coenzyme Roles of Thiamin“ von Victoria Bunik geprüft und ausgewählt. Die Arbeit ist in der Datenbank „semantic scholar“ veröffentlicht.

Insgesamt ergeben sich aus der systematischen Literaturrecherche 12 ausgewählte Titel.

Die folgende Tabelle zeigt die systematische Vorlage zur Recherche mittels Schlagworte:

Tabelle 2: Systematische Recherche Vorlage

1 thiamine
2 deficiency
3 alzheimer
4 dementia
5 Benfotiamine
6 1 und 2
7 1 und 2 und 3
8 1 und 2 und 4
9 1 und 3
10 nur 1
11 5 und 3

Der genaue Suchverlauf wird in der nachfolgenden Abbildung in einem Flussdiagramm dargestellt.

3.2. Darstellung des Suchverlaufs

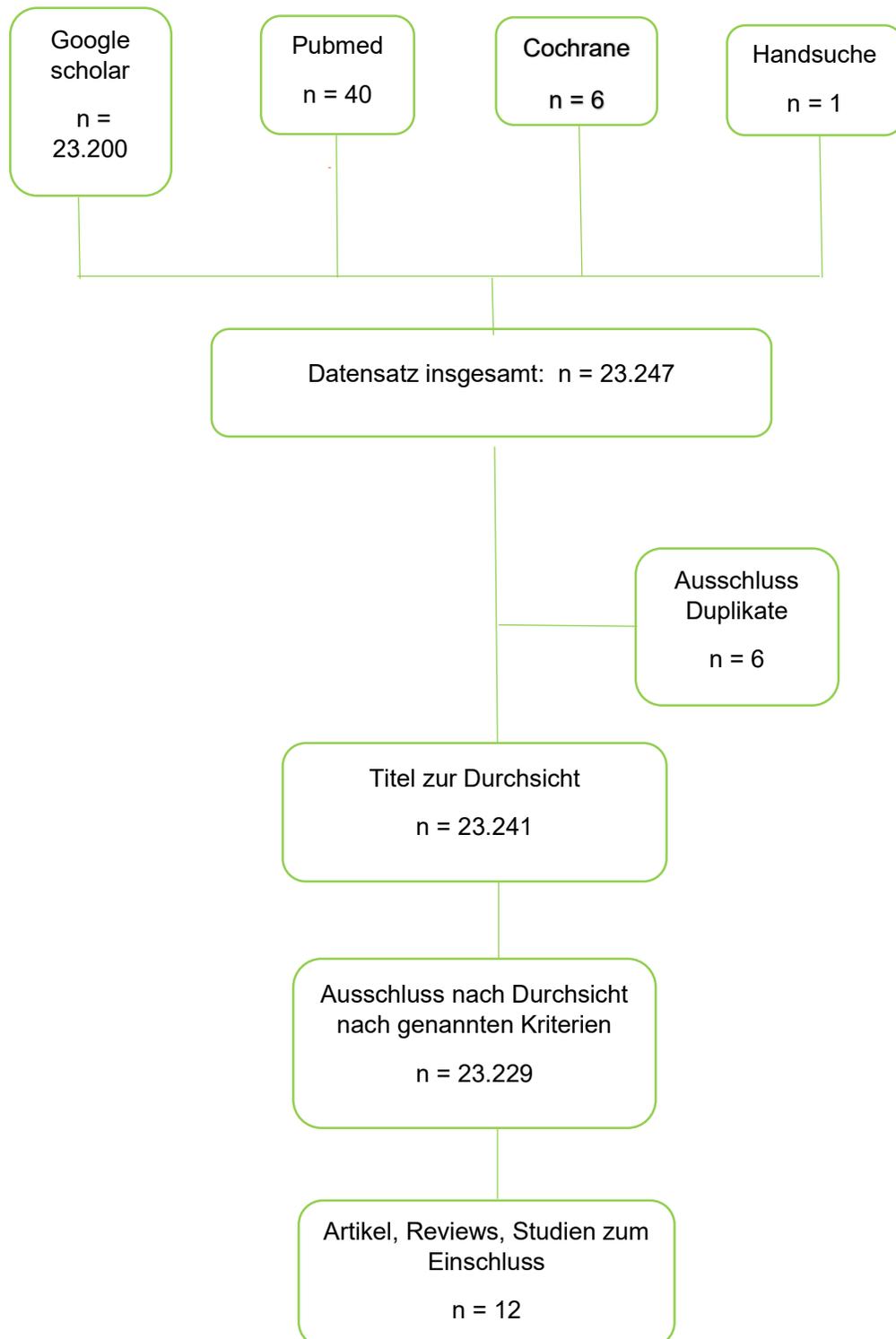


Abbildung 4: Flussdiagramm des Suchverlaufs

3.3. Inkludierte Studien, Reviews und Texte

Die folgende Tabelle zeigt alle 12 inkludierten Arbeiten in einer Übersicht. Dabei werden die Autoren benannt, Titel und Datum der Veröffentlichung sowie Textart und Studiendesign. Die zentralen Erkenntnisse und wesentlichen Schlussfolgerungen werden vorgestellt.

Tabelle 3: Übersicht der inkludierten Texte

Autor/-en, Land, Datum der Veröffentlichung	Titel	Textart, Studiendesign, Ziel/Hypothese/Thema	Zentrale Erkenntnisse/ Ergebnisse	Wesentliche Schlussfolgerungen
Pan, Xiaoli et al., China, 26.11.2015	„Measurement of Blood Thiamine Metabolites for Alzheimer’s Disease Diagnosis“	Research Paper/ klinische Studie Explorationsphase: TDP, TMP, Thiamin-Level gemessen durch HPLC, 43 AD-Pat., 338 Kontrollpersonen Validierungsphase: Gleiche Messung, 81 AD-Pat., 70 VaD-Patienten, 13 FTD-Patienten, 861 Kontrollpersonen Ziel: Erforschung des diagnostischen Wertes der Messung von Blut-Thiamin-Metaboliten für die Alzheimer Erkrankung.	Explorationsphase: TDP-Level sind bei AD Pat. signifikant niedriger als in der Kontrollgr., TMP und Thiamin Konzentrationen sind bei AD Pat. nicht signifikant verändert gg. Kontrollgr., Validierungsphase: TMP Level bei AD Pat. nicht signifikant verändert gg. Kontrollgr. und FTD Pat., VaD Pat. zeigen signifikante Reduktion der TMP Level. Keine Korrelation v. TDP mit Alter, ApoE4 Allel, MMST u. CDR Scores.	Die Messung der Blut-Thiamin-metaboliten (TDP, TMP) mittels HPLC ist ein idealer diagnostischer Test für Die Alzheimer Erkrankung, auch zur Differentialdiagnose vs. VaD und FTD. Die Methode ist kostengünstig, einfach anzuwenden und nicht-invasiv, womit sie alle Anforderungen an ein diagnostisches Instrument erfüllt.
Pan, Xiaoli et al., China, 1.10.2016	„Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer’s Disease“	Klinische Studie Fünf AD Pat. (milde bis moderate AD), neuropsycholog. Evaluation mittels MMST, CDR, ADL u.a., alle Pat. erhalten oral Benfot. (300mg/d) über 18 Monate, Pat. I-IV zusätzlich Donepezil, Pat. V Monotherapie mit Benfot. Messung TDP, TMP und Thiamin mittels HPLC, PiB-PET zur Darstellung amyloider Plaques <i>in vivo</i> . Messg. bei 3 Pat. vor Benfot.-Gabe, bei 2 Pat. 6 Monate nach Benfotiamin-Gabe, bei 3 Pat. in follow-up 18 und 22 Monate nach Benfotiamin-Gabe (PiB-ET). Messung der kognitiven Fähigk. mittels MMST und CDR.	Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten bei allen fünf Probanden. Bei vier Pat. Steigerung des MMST von 2 auf 6 Punkte, ein Pat. ohne signifikante Verbesserung. Auch Verbesserung bei zwei Pat. im follow-up (25 zu 27 Punkte, 12 zu 18 Punkten), ein Pat. ohne Verbesserung. Amyloid Ablagerungen steigen bei allen drei Pat. an, trotz kognitiver Verbesserungen, um zirka 36,7 %. In der gleichen Zeit steigt der MMST im Durchschnitt um 3 Punkte an bei drei Patienten.	Benfotiamin kann eine Langzeit Verbesserung (18 Monate) der kognitiven Fähigkeiten bei AD-Pat. bewirken, trotzdem die Amyloid-Ablagerungen im gleichen Zeitraum zunehmen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Dysfunktionen des Gehirns wahrscheinlich unabhängig von Amyloid-Ablagerungen sind. Dies könnte ein Ansatz sein, um dementielle Symptome und den Krankheitsfortschritt zu stoppen.

		Ziel: Erforschung d. Effekte von Benfotiamin auf kognitive Fähigkeiten und Amyloid Ablagerungen.		
Pan, Xiaoli et al., China, Frankreich 6.01.2017	“Enhanced Activities of Blood Thiamine Diphosphatase and Monophosphatase in Alzheimer’s Disease”	Klinische Studie, Messung der Blut TDP, TMP und Thiamin Gehalte und der TDP-ase, TMP-ase und Thiamin-Pyrophosphokinase (TPK) bei 45 AD Pat. und 38 Kontrollpersonen mittels HPLC. Ziel: Die Mechanismen aufklären, die zur Reduktion von TDP bei AD führen.	TDP ist bei AD Pat. signifikant reduziert. TDP-ase und TMP-ase Aktivität ist bei AD Pat. signifikant erhöht gg. Kontrollgruppe. TPK Aktivität ist unverändert in allen Gruppen. Blut TDP Level korreliert negativ mit TDP-ase bei AD Pat., positiv bei der Kontrollgruppe.	Gesteigerte TDP-ase und TMP-ase Aktivität trägt vielleicht zur TDP Reduktion bei AD Pat. bei. Es liegt eine Dysbalance zw. Phospho- u. Dephosphorylisation in Abhängigkeit v. Thiamin und dem Glukose Stoffwechsel vor – dies ist ggf. ein Ansatz f. Therapie/Prävention
Sang, Shaoming et al., China, 1.03.2018	“Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer’s disease, whereas amyloid deposition does not”	Klinische Studie, Messung des Gehirn-Glukosestoffw. mit FDG-PET bei AD Pat. und einer Kontrollgruppe. Messung von Amyloid Ablagerungen mittels PiB-PET. Messg. von Thiamin Metaboliten mittels HPLC. Gesunde Kontrollgr. n=14, AD Pat. und FDG-PET n=14, AD Pat. und PiT-PET n=35, AD Pat. und FDG und PiB-PET n=23. Weiterführende Untersuchungen an Mäusen mit/ohne Thiaminmangel, durch thiaminfreie Fütterung erzielt. Hypothese: Die TDP Reduktion trägt zum Gehirn-Glukosehypometabolismus bei.	Blut TDP Level sind bei AD Pat. signifikant reduziert. Glukose Stoffw. ist bei AD Pat. signifikant reduziert. Glukose Stoffw. korreliert positiv bei AD Pat. mit TDP Level, nicht bei der Kontrollgruppe, nicht mit TMP oder Thiamin in keiner Gruppe. Tierversuche: Signifikant reduzierte Thiaminmetaboliten in Gehirn und Blut bei Mäusen, die thiaminfrei gefüttert wurden (nach 18 und 26 Tagen). Thiaminfrei gefütterte Mäuse zeigen signifikante Reduktion des Gehirn Glukosestoffw., der Glukosestoffw. korreliert positiv mit Gehirn und Blut TDP Level. Amyloid Ablagerungen korrelieren nicht mit Glukose-Hypometabolismus b. Mensch u. Maus.	Erste <i>in vivo</i> Demonstration, dass eine TDP Reduktion stark mit dem Gehirn-Hypometabolismus korreliert, im Gegensatz zu Amyloid Ablagerungen. Das Verstehen dieses Mechanismus könnte nützlich sein für die Therapie der AD.
Bunik, I Victoria, Russland, 18.12.2014	„Benefits of Thiamin (Vitamin B1) Administration in Neurodegenerative Diseases May Be Due To Both the Coenzyme and Non-Coenzyme Roles of Thiamin”	Mini Review Thema: Neuere Daten zeigen signifikante Relationen zwischen nicht-Coenzym-Derivaten von Thiamin(u.a. Thiamin-Triphosphat, TTP) und metabolischen Funktionen. Dieser Review will Konsequenzen daraus bei Thiaminmangel und Supplementation aufzeigen.	Die thiaminabhängigen Effekte bei Pat. mit neurodegener. Erkrng., auch bei AD, dürfen nicht auf die Coenzym-Rolle reduziert werden. TTP hat u.a. vielleicht wichtige Thiamin-bindende Funktion, die der Neurotransmission und anderen therapeutischen Effekten zugutekommt.	Die Rolle v. Thiamin als Coenzym und nicht-Coenzym (TTP) hat viell. wichtige regulatorische Funktionen bei der Verknüpfung metabolischer Prozesse mit der Neurotransmission. Für hochdosierte Thiaminbehandlungen sollte der potentielle Beitrag der co-enzymatischen Funktion beachtet und genutzt werden.

Butterworth, Roger F., Kanada, 2003	"Thiamin deficiency and brain disorders"	Review Thema: Überblick über Thiaminmangel Krankheiten und Thiaminfunktionen und Folgen bei Mangel. Darstellung des Zusammenhangs zwischen Thiamin abhängigen Enzymen und neurodegenerativen Erkrankungen.	TTP hat vielleicht direkten Einfluss auf die Regulation der Neurotransmission im Gehirn. Die genauen Aufgaben sind noch nicht geklärt. Mangel an Thiamin führt zu neuronalem Zelltod, reduzierter Glukose Oxidation, reduzierter Synthese v. Glutamat und GABA, gesteigerter Produktion v. ROS und Exzitotoxizität.	Bei neurodegenerativen Erkrng. wie AD sind thiaminabhängige Enzyme reduziert. Dies ist eher eine Folge von toxischen Effekten des oxidativen Stresses und β -Amyloid Ablagerungen, als dass eine systemische Thiaminmangel Situation vorläge. Antioxidantien wirken neuroprotektiv bei Thiaminmangel.
Chen, Zhichun; Zhong, Chunjiu, China, 11.07.2013	"Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies"	Artikel Thema: Diskussion der Hypothese, dass multiple pathogenetische Kaskaden durch beeinträchtigten Gehirn Glukose-Stoffwechsel verursacht, zu neuronaler Degeneration bei AD führen können.	Glukose Hypometabolismus als stabiles Merkmal der AD. AD als DM Typ II oder Insulin Resistenz im Gehirn. Thiaminmangel fördert oxid. Stress und AGE's. Dysbalance zw. Phospho- u. Dephosphorylisation bei AD und viele weitere pathogenetische Mechanismen die den Glukose Stoffwechsel stören.	Vorschlag einer „Personal Therapy“ bei AD: Fokus auf Prävention, Frühe Erkennung und individuelle Therapie in den verschiedenen Stadien der Erkrankung. Neben bekannter medikamentöser Therapie z.B. Benfotiamin oder nasale Insulingabe, wenn sinnvoll. Zur Klärung sind weitere Studien notwendig.
Gibson, Gary E. et al., USA, Juli 2013	"Abnormal Thiamine-Dependent Processes in Alzheimer's Disease. Lessons from Diabetes"	Author Manuscript Thema: Ähnliche Entstehungswege der AD und Diabetes können vielleicht ähnlich therapeutisch behandelt werden.	Thiaminabhängige Prozesse sind vor allem und speziell bei AD Pat.verändert Tierstudien zeigen: Thiaminmangel - unterdrückt Gehirn-Glukosestoffw. - induziert Gedächtnisverlust - produziert cholinerges Defizit - prod. exzessive Glutamatfreisetzung Thiaminverabreichung bei Ratten verbessert den Glukosestoffwechsel.	Benfotiamin verbessert/induziert Thiamin abhängige Schlüsselenzyme bei Diabetikern. In Tierversuchen führt Benfotiamin zu reduzierter Plaquesbildung. Vielleicht könnte Benfotiamin eine sichere und sinnvolle Intervention sein, um biologische und klinische Prozesse der AD umzukehren oder aufzuhalten.
Gibson, Gary E. et al., USA, 11.03.2016	"Vitamin B1 (thiamine) and dementia"	Author Manuscript, peer reviewed Thema: Die Gründe für einen funktionellen Thiaminmangel bei AD Pat. aufklären und die Beschreibung der Effekte der Thiamin „Wiederauffüllung“, um Informationen zu liefern die AD Patienten vielleicht helfen können.	Bei einer AD und bei Thiaminmangel sind: der Glukosestoffwechsel reduziert, Thiaminabhängige Enzyme u. Prozesse reduziert, es existiert ein cholinerges Defizit. Thiaminmangel verursacht Plaques im Tierversuch. Wenn man die Gründe für den funktionellen Thiaminmangel bei AD versteht, ist ggf. eine Umkehrbarkeit der Pathologie möglich, beispielsweise mit Benfotiamin.	Die neurologischen Probleme, die ein Thiaminmangel verursacht, sind bislang nur begrenzt verstanden. Da Thiamin und seine Analoga (z.B.Benfotiamin) in ihrer Anwendung sicher sind, sollten weitere Studien für deren Nutzen bei AD Patienten durchgeführt werden.

Liu, Dexiang; Ke, Zunji; Luo, Jia China, USA, 5.09.2017	„Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: The Interplay among Oxidative Stress, Endoplasmatic Reticulum Stress and Autophagy“	Author manuscript, peer reviewed Thema: Diskussion der Rolle von Oxidativen Stress, ER Stress und Autophagie, in durch Thiaminmangel verursachter Neurodegeneration.	Thiaminmangel inkludiert schwere neurodegenerative Erkrankungen wie AD, Morbus Parkinson und alkoholinduzierte Demenz. Die Neurodegeneration ist durch Thiaminmangel vermittelt. Zugrunde liegende Mechanismen sind: oxidativer Stress, ER Stress und beeinträchtigte Autophagie.	Thiaminmangel unterbricht die Homöostase des Zusammenwirkens von Autophagie, ER und ROS. Dies verursacht eventuell eine Neurodegeneration in ZNS. Es sollten therapeutische Konsequenzen daraus gezogen werden, 1. Thiamin Supplementation, 2. Antioxidantien, 3. Verbindungen, die ER Stress beeinflussen werden noch erforscht, sollten dann aber genutzt werden, 4. Eventuell pharmakologische Manipulation der Autophagie.
Lu' o'ng, Khan v.q.; Nguyễn, Lan Thi H., USA, 2011	“Role of Thiamine in Alzheimer's Disease”	Review Thema: Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Histiopathogenese und Neurotransmitter, um die Beziehung zwischen Thiamin und der AD Pathologie besser zu verstehen.	Die Beziehungen zw. Thiamin und AD durch TK, PDH, ApoE4 und anderen genet. Faktoren und Neurotransmittern. Genetische Studien zeigen, dass Thiamin pos. beeinflusst werden kann bei AD. Die Aufnahmefähigkeit v. Thiamin sinkt im Alter durch Reduktion der alkalischen Phosphatase (ALP).	Auch wenn Thiamin wahrscheinlich keinen durchbrechenden Effekt auf die Hirnatrophie bei AD ausüben kann, sollten weitere Studien prüfen, ob eine parenterale Gabe, wie bei der Wernicke Encephalopathie, einen therapeutischen Wert bei AD haben könnte.
Rodríguez, JL; Qizilbash N; López-Arrieta J, Spanien, UK, 2001	“Thiamine for Alzheimer's disease”	Review Thema: Eine Evaluation der Effizienz von Thiamin für AD Betroffene.	Drei inkludierte Studien (zwei davon nicht frei zugänglich), doppel-blind, randomisierte kontrollierte Versuche, die länger als einen Tag andauern.	Die drei begutachteten Studien bieten eine unzureichende Evidenz für die Effektivität von Thiamin für AD Patienten.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der inkludierten und tabellarisch dargestellten Arbeiten vorgestellt. Die übergeordnete Forschungsfrage bildet den Rahmen. Die dabei zu beantwortenden Fragen strukturieren die Vorgehensweise. Beginnend mit der Beantwortung der Frage, wie genau Thiamin die Entstehung einer AD beeinflusst, über jene, ob eine ausreichende Thiamin-Versorgung eine AD verlangsamen oder verhindern kann, bis hin zu der Frage, ob sich daraus Empfehlungen für die Vitamin B1-Aufnahme ableiten lassen. Es folgen eine Diskussion und ein Fazit. Der kritische Mikronährstoff Thiamin wird dabei, in Bezug auf die Entstehung einer Alzheimer-Demenz, unter verschiedensten Aspekten betrachtet.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die zwölf ausgewählten Arbeiten inhaltlich bezüglich der Forschungsfrage und der dabei zu beantwortenden Fragen untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchung werden dargestellt.

4.1. Einfluss von Thiaminmangel auf die Entstehung einer AD

Ein Mangel des Mikronährstoffs Thiamin hat vielfältige Einflüsse und Auswirkungen im menschlichen Stoffwechsel, welche an der Entstehung einer Alzheimer-Demenz beteiligt sein können. Wie genau Thiamin eine Alzheimer-Demenz in ihrer Entstehung zu modifizieren vermag, wird nachfolgend erläutert.

4.1.1. Thiamindiphosphat-Reduktion bei der Alzheimer-Erkrankung

Die biologisch aktive Form des Thiamin, das Thiamindiphosphat (TDP), ist bei Alzheimer-Patienten signifikant reduziert im Vergleich zu Werten einer gesunden Kontrollgruppe (85.02 ± 4.01 nmol/L, n=43 AD Pat., vs. 117.70 ± 1.32 nmol/L, n = 338 Kontrollgruppe, $P < 0,001$). Zu diesem Ergebnis kommen Pan et al. (2015) durch eine Studie, welche die Konzentration von TDP, TMP und Thiamin im Blut durch Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (engl. high performance liquid chromatography, HPLC) nachweist (Pan et al. 2015). Diese nicht-invasive, analytische Methode vermag Flüssigkeiten zu trennen, Stoffe zu identifizieren und deren Konzentration zu bestimmen. Die TDP-Konzentrationen bei AD-Patienten sind auch gegenüber denen von Patienten mit vaskulärer oder frontotemporaler Demenz (VaD, FTD) signifikant reduziert (86.50 ± 2.30 nmol/L, n = 81 AD-Pat., 118.30 ± 0.92 nmol/L, n = 861 Kontrollgruppe, 117.60 ± 4.56 nmol/L, n = 70 VaD, 132.70 ± 12.64 nmol/L, n = 13 FTD, $P < 0,001$). Die Blut-Konzentrationen von TMP zeigen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe und FTD-Patienten. VaD-Patienten weisen eine signifikante Reduktion der TMP-Konzentration auf. Die Thiamin-Konzentrationen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen keiner der Gruppen. (Pan et al. 2015, S. 157)

Um Effekte der Krankheitsschwere auf die TDP-Konzentrationen auszuschließen, werden die AD-Patienten in Subgruppen nach milden, moderaten und schweren Krankheitsverläufen eingeteilt. Die Werte der Subgruppen werden untereinander und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die TDP- und Thiamin-Konzentrationen zeigen keine signifikanten Unterschiede bezogen auf die Schwere der Erkrankung. Verglichen mit der Kontrollgruppe sind die TDP-Konzentrationen, wie schon zuvor, signifikant erniedrigt. (Pan et al. 2015, S. 158). Die Schwere der Erkrankung hat demnach keine Auswirkung auf die TDP-Konzentration.

Des Weiteren zeigen das Alter der AD-Patienten als auch das ApoE4-Gen - ein Risikofaktor für die sporadische AD - keine Korrelationen zu Thiamin oder Thiaminmetaboliten (Pan et al. 2015, S. 158, 161).

Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass TDP, gemessen durch HPLC, ein aussagekräftiger Biomarker zur Diagnose der Alzheimer-Erkrankung und Differentialdiagnose gegenüber vaskulären und Frontotemporalen Demenzen ist. Die Ergebnisse weisen eine Spezifität und Sensitivität von über 80 % auf. (Pan et al 2015, S.161)

Andere Autoren der hier inkludierten Arbeiten, stellen ebenfalls eine Reduktion der TDP-Konzentration im Blut von AD-Patienten fest. Sang et al. (2018) messen TDP- und TMP-Konzentrationen durch HLPC und kommen zu dem Ergebnis, dass TDP-Konzentrationen im Blut signifikant niedriger sind gegenüber der Kontrollgruppe (85.04 ± 6.59 nmol/L, n = 14 vs. 117.23 ± 4.83 nmol/L, n = 14, P < 0,001) (Sang et al. 2018, S. 7).

Gibson et al. (2016) bemerken, thiaminabhängige Prozesse und Enzyme sind bei AD-Patienten reduziert (Gibson et al. 2016, S. 1). Nach Liu et al. (2016) vermittelt Thiaminmangel die Neurodegeneration bei AD (Liu et al. 2016, S. 1).

Weitere Autoren stützen ihre Ausführungen auf die angenommene Tatsache einer reduzierten TDP-Konzentration bei AD (Bunik 2014, Butterworth 2003, Cheng/Zhong 2013, Gibson et al. 2013, Lu'o'ng/Nguyễn 2011, Rodriguez et al. 2001).

4.1.2. Mögliche Ursachen einer Thiamindiphosphat-Reduktion

Um die Mechanismen aufzuklären, welche eine Reduktion des TDP bewirken, führen Pan et al. (2017) eine weitere Studie durch. TDP, TMP, Thiamin und die Aktivitäten der Enzyme des Thiamin-Stoffwechsels, Thiamin-Diphosphatase (TDP-ase), Thiamin-

Monophosphatase (TMP-ase) und Thiamin-Pyrophosphokinase (TPK) werden durch HPLC im Blut gemessen (TDP-ase hydrolysiert TDP zu TMP, TMP-ase hydrolysiert TMP zu Thiamin). Es werden Ergebnisse von AD-Betroffenen (n = 45) und einer gesunden Kontrollgruppe (n = 38) erfasst.

Die Ergebnisse zeigen eine signifikant reduzierte Konzentration von TDP bei AD-Patienten und eine nicht signifikante höhere TMP-Konzentration. Des Weiteren eine signifikant gesteigerte Aktivität von TDP-ase und TMP-ase gegenüber der Kontrollgruppe. Die Aktivitäten von TPK, dem Enzym, welches Thiamin in seine aktive Form zu TDP phosphoryliert, zeigen keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die Autoren stellen eine negative Korrelation zwischen TDP und TDP-ase bei AD-Patienten fest, dagegen eine positive Korrelation in der Kontrollgruppe. Blut-Thiamin-Gehalte korrelieren weder mit TDP-ase, TMP-ase noch mit TPK. (Pan et al. 2017, S. 5,6)

Die Autoren folgern, gesteigerte Aktivitäten der Enzyme TDP-ase und TMP-ase könnten zur Reduktion der aktiven Thiaminform TDP bei AD beitragen (Pan et al. 2017, S.10).

Chen und Zhong (2013) beschreiben dagegen reduzierte Aktivitäten von TDP-ase und TMP-ase bei AD-Patienten. Die Autoren mutmaßen, reduzierte TDP-ase und TMP-ase Aktivitäten könnten eine kompensatorische Antwort auf reduzierte TDP- und TMP-Level sein. (Chen, Zhong, 2013, S. 29)

Butterworth (2003) erklärt, neurodegenerative Erkrankungen wie AD sind mit reduziertem TDP-Level, verminderter TDP-ase Aktivität sowie mit gesteigerten TMP-Konzentrationen assoziiert (Butterworth 2003, S. 279).

Obgleich es konträre Ergebnisse und Aussagen zur Aktivität von TDP-ase und TMP-ase gibt, stimmen die Autoren überein, dass eine Dysbalance zwischen Phosphorylisation und Dephosphorylisation bei AD vorliegt. Pan et al. (2017) erklärt, das Ungleichgewicht entsteht in Abhängigkeit von Thiamin und dem Glukosestoffwechsel (Pan et al. 2017, S. 29).

Die Mechanismen, warum es zur TDP Reduktion bei AD kommt, sind damit wenig entschlüsselt. Butterworth (2003) vermutet weniger einen systemischen Thiaminmangel als Ursache als vielmehr toxische Effekte durch oxidativen Stress und amyloide Plaques hervorgerufen, welche der TDP Reduktion zugrunde liegen (Butterworth 2003, S. 282).

4.1.3. Gehirn-Glukose-Hypometabolismus

Verminderte TDP-Gehalte im Blut und Gehirn von AD-Betroffenen, haben bedeutende funktionelle Auswirkungen für den Glukosestoffwechsel im Gehirn. Das essentielle Coenzym der mitochondrialen PDH und α -KGDH als auch der cytosolischen Transketolase (TK) katalysiert Reaktionen des Glukosestoffwechsels.

Sang et al. (2018) untersuchen einen möglichen Zusammenhang zwischen Thiamin Metaboliten (TDP und TMP), Thiamin im Blut, β -Amyloid Ablagerungen im Gehirn und dem Gehirn-Glukosestoffwechsel mittels FDG-PET (engl. Fluordesoxyglukose Positron Emission Tomografie, Positronen-Emissions-Tomografie). Dieses bildgebende, diagnostische Verfahren ermöglicht es, den Glukosemetabolismus im ganzen Körper darzustellen. Zerebrale Amyloid-Ablagerungen werden mittels PiB-PET (C-Pittsburgh compound B) dargestellt. Dabei ermöglicht ein spezielles Radiopharmakon Amyloid-Plaques im Nervengewebe sichtbar zu machen. Blut-Thiamin-Konzentrationen werden mittels HLPC gemessen. Neben AD-Patienten und einer Kontrollgruppe werden Tierversuche mit Mäusen unternommen, um die klinischen Ergebnisse fortführend zu untersuchen.

Die für die Studie ausgewählten Probanden unterziehen sich zuvor neurologischen und neuropsychiatrischen Untersuchungen und Tests, unter anderem Mini Mental Status Test (MMST), Clinical Dementia Rating (CDR) und Activities of Daily Living (ADL) (Sang et al. 2018, S. 3).

Neben der schon erwähnten signifikanten TDP-Reduktion bei AD-Patienten (siehe S. 30) besagen die Ergebnisse der Studie: Der Glukosemetabolismus ist in Gehirnarealen, welche für die AD von Bedeutung sind, bei AD-Patienten signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe (frontaler Kortex $P < 0,05$, parietaler Kortex $P < 0,01$ und temporaler Kortex $P < 0,001$). Der Glukosestoffwechsel korreliert in den genannten Hirnregionen positiv mit den TDP-Konzentrationen bei Alzheimer-Patienten, nicht aber bei der Kontrollgruppe. Es gibt keine Korrelation zwischen dem Glukosemetabolismus und TMP oder Thiamin, in keiner der untersuchten Gruppe. Die Konzentrationen von TMP und Thiamin sind bei AD-Patienten nicht signifikant verändert gegenüber der Kontrollgruppe. (Sang et al. 2018, S. 6, 7)

Die signifikante Reduktion der TDP-Konzentration korreliert nach Sang et al. (2018)

positiv mit dem Gehirn-Glukosestoffwechsel in speziellen Gehirnbereichen. In diesen ist der Glukosemetabolismus signifikant niedriger.

Um herauszufinden, ob eine TDP-Reduktion im Blut direkt zum Gehirn-Glukose-Hypometabolismus führt, werden weiterführende Versuche mit Mäusen unternommen. Eine Gruppe der Tiere wird mit thiaminfreiem Futter gefüttert, die andere wird normal gefüttert. Es werden entsprechende Gehirnregionen nach 18 und 26 Tagen thiaminfreier Diät mittels Micro-FDG-PET untersucht. Die Ergebnisse zeigen zu beiden Messzeitpunkten eine signifikant reduzierte TDP-Konzentration bei den thiaminfrei gefütterten Mäusen, sowohl im Blut als auch in untersuchten Gehirnregionen. Zu beiden Zeitpunkten der Messung ist der Glukosestoffwechsel in den untersuchten Gehirnbereichen reduziert gegenüber der Kontrollgruppe. Der Glukosestoffwechsel korreliert positiv mit TDP-Konzentrationen im Blut und im Gehirn bei thiaminfrei ernährten Mäusen, nicht aber in der Kontrollgruppe. (Sang et al. 2018, S. 8, 9/22)

Die Ergebnisse lassen zumindest im Tierversuch den Schluss zu, Thiaminmangel könnte kausal zum verminderten Gehirn-Glukosestoffwechsel führen.

Die Autoren stellen bei menschlichen Probanden keine signifikanten Korrelationen zwischen Amyloid-Ablagerungen im Gehirn und Konzentrationen von TDP, TMP und Thiamin fest. Das Ergebnis bestätigt sich in Tierversuchen. (Sang et al. 2018, S.10/22) Ebenso zeigen Amyloid-Ablagerungen keine Korrelationen zum Glukosestoffwechsel im Gehirn, weder bei AD-Patienten noch im Tierversuch (Sang et al. 2018, S.11, 12/22).

Chen und Zhong (2013) erwähnen, FDG-PET-Untersuchungen mit AD-Patienten zeigen Reduktionen des Gehirn-Glukosestoffwechsels, deren Ausmaß mit der Schwere der Symptome korrelieren (Chen, Zhong 2013, S. 23).

Es besteht nach Sang et al. (2018) eine enge Korrelation zwischen dem Glukosemetabolismus im Gehirn und dem Ausmaß an kognitiven Beeinträchtigungen gemessen mit MMST, CDR und ADL bei Alzheimer-Patienten. Kognitive Beeinträchtigungen korrelieren nicht mit Amyloid-Ablagerungen im Gehirn (Sang et al. 2018, S.11/22 und Tabelle 2, S. 13/22). Pan et al. (2015) erwähnen ebenfalls enge Korrelationen zwischen Gehirn-Glukosestoffwechsel und kognitiven Beeinträchtigungen bei AD-Patienten (Pan et al. 2015, S. 161).

Ein reduziertes TDP-Vorkommen führt den Autoren nach (Pan et al. 2015/Sang et al. 2018) zum Glukose-Hypometabolismus im Gehirn. Dieser korreliert mit der Schwere der

kognitiven Beeinträchtigungen bei AD. Amyloid-Ablagerungen korrelieren weder mit dem Gehirn-Glukosestoffwechsel noch mit kognitiven Fähigkeiten. Amyloide Ablagerungen korrelieren demnach nicht mit den defizitären kognitiven Symptomen von Alzheimer-Betroffenen.

Der reduzierte Glukosestoffwechsel im Gehirn ist für alle weiteren Autoren der hier untersuchten Arbeiten ein stabiles Merkmal der Alzheimer-Erkrankung.

4.1.4. Oxidativer Stress, ER-Stress und Autophagie

Bei einem Mangel an Thiamin im menschlichen Gehirn reduzieren sich die Aktivitäten thiaminabhängiger Enzyme des Energiestoffwechsels (PDH, α -KGDH, TK). Dies bedingt laut Liu et al. (2016) Beeinträchtigungen der mitochondrialen Aktivität, eine Reduktion des oxidativen Metabolismus und mangelhafte Energieproduktion. Dem folgen ein irreversibler Funktionsverlust und Untergang von Nervenzellen. (Liu et al. 2016, S.3/15) Die Autoren beschreiben ein durch Thiaminmangel induziertes Zusammenwirken von oxidativem Stress, ER (Endoplasmatisches Retikulum) Stress und Autophagie, welche durch ihre Interaktionen Neurodegeneration bewirken.

Oxidativer Stress, definiert als ein Ungleichgewicht zwischen entstehenden ROS und der Fähigkeit der Zelle, diese unschädlich zu machen, führt zu mitochondrialen Dysfunktionen. Antioxidative Enzyme, zum Beispiel Glutathion, werden aufgrund thiaminabhängiger Störungen im Pentosephosphatweg reduziert vorgefunden. Marker für mitochondriale Dysfunktionen, zum Beispiel das Translokator-Protein, werden erhöht vorgefunden. Beides ist im Tierversuch nachgewiesen. (Liu et al. 2016, S. 4/15) Thiaminmangel beeinträchtigt demnach das antioxidative System im Gehirn.

Thiaminmangel verstärkt signifikant die Freisetzung proinflammatorischer Signalproteine wie Zytokine, Chemokine und Inteferone. Diese verändern das Membranpotential der Mitochondrien und verursachen Neuroinflammation. Dem folgt weitere ROS-Freisetzung. (Liu et al. 2016, S. 4/15) Die Entzündungen verstärken demnach den oxidativen Stress.

Umgekehrt vermag oxidativer Stress Neuroinflammation zu verstärken. Auf Grund von durch Hypoxie aktivierter Mikroglia (spezielle Immunzellen des ZNS) kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie Interleukine und TNF α (Tumornekrosefaktor-alpha), welche die Inflammation forcieren. (Liu et al. 2016, S.4/15)

Butterworth (2003) beschreibt, dass nicht nur Zellorganellen wie Mitochondrien, sondern auch TDP abhängige Enzyme anfällig gegenüber oxidativem Stress sein könnten. Die Enzyme würden demnach nicht nur direkt durch Thiaminmangel, sondern ebenso indirekt über oxidativen Stress in ihren Funktionen beeinträchtigt werden. Neuronaler Zellverlust würde dadurch gefördert werden. (Butterworth, 2003, S. 282)

Die Homöostase des ER kann durch ein verändertes Redoxgleichgewicht, veränderte Calciumkonzentrationen oder durch Anhäufungen fehlgefalteter Proteine gestört werden. Dies provoziert sogenannten *ER-Stress*. Die Antwort der Zelle auf ER-Stress mit dem Ziel, die ER-Homöostase wiederherzustellen, nennt sich „unfolded protein response“ (engl. UPR, ungefaltete Proteinantwort). Mithilfe der UPR wird die Kapazität der Proteinfaltung erhöht. Ist die Reaktion innerhalb einer bestimmten Zeit nicht ausreichend effektiv, folgt die Apoptose. Thiaminmangel, wie zuvor dargestellt, verursacht oxidativen Stress, eine Disruption der Calcium Homöostase und trägt so zum ER-Stress bei. Daneben fallen bei der AD viele fehlgefaltete Proteine an. Diese Mechanismen sind noch nicht vollständig aufgeklärt doch finden sie, den Autoren zufolge, wahrscheinlich so statt. (Liu et al. 2016, S. 5/15)

Eine abnormale Calciumregulation, verursacht durch einen Mangel an Thiamin, erwähnt auch Gibson et al. (2013). Reduzierte Aktivitäten von α -KGDH können laut Autoren zu gesteigertem Vorkommen von Calcium im ER führen. (Gibson et al. 2013, S.7)

Die Autoren Chen und Zhong (2013) stellen fest, dass bei AD die mitochondriale Permeabilität gesteigert, die Kapazität zur Calcium Modulation reduziert ist und proapoptische Faktoren freigesetzt werden (Chen, Zhong 2013, S. 30).

ER-Stress aktiviert infolge *Autophagie*. Der zelleigene „Selbstreinigungsmechanismus“ vermag Zellschäden oder aggregierte Proteine zu entsorgen, unschädlich zu machen und noch nützliches „Baumaterial“ zu recyceln. Nach Liu et al. sind autophagische Prozesse bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD beeinträchtigt und fehlreguliert. Ein Mangel an Autophagie als auch ihre exzessive Aktivierung führen zu neuronaler Atrophie, Degeneration der Neuronen und zum Zelltod. Der ursprünglich neuroprotektiv wirkende Mechanismus verkehrt sich in sein Gegenteil, ausgelöst durch einen Mangel an Thiamin. (Liu et al. 2016, S.5, 6/15)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, die reduzierten TDP-Konzentrationen bei AD führen nach Liu et al. (2016) zum reduzierten intrazerebralen Glukosestoffwechsel,

verursacht durch verminderte Aktivitäten thiaminabhängiger Enzyme (siehe *** in nachfolgender Abbildung) im Citratzyklus (engl. TCA Cycle). Durch den so entstehenden Energiemangel kommt es zu Dysfunktionen der Mitochondrien, die Calciumhomöostase gerät durcheinander, Entzündungsprozesse werden in Gang gesetzt und Mikroglia aktiviert. ROS-Freisetzung und oxidative Zell- und Gewebeschäden nehmen zu. Gleichzeitig ist das antioxidative System geschwächt, unter anderem durch die beeinträchtigte Funktion von Transketolase (TK), was zu einem reduzierten Vorkommen von Glutathion führt. Dies führt zu gestörter Autophagie, Exzitotoxizität und Apoptose. Die so in Gang gehaltene Neurodegeneration fördert die weitere Pathogenese der AD.

Die folgende Abbildung zeigt das Ineinandergreifen der beschriebenen metabolischen Prozesse im Überblick:

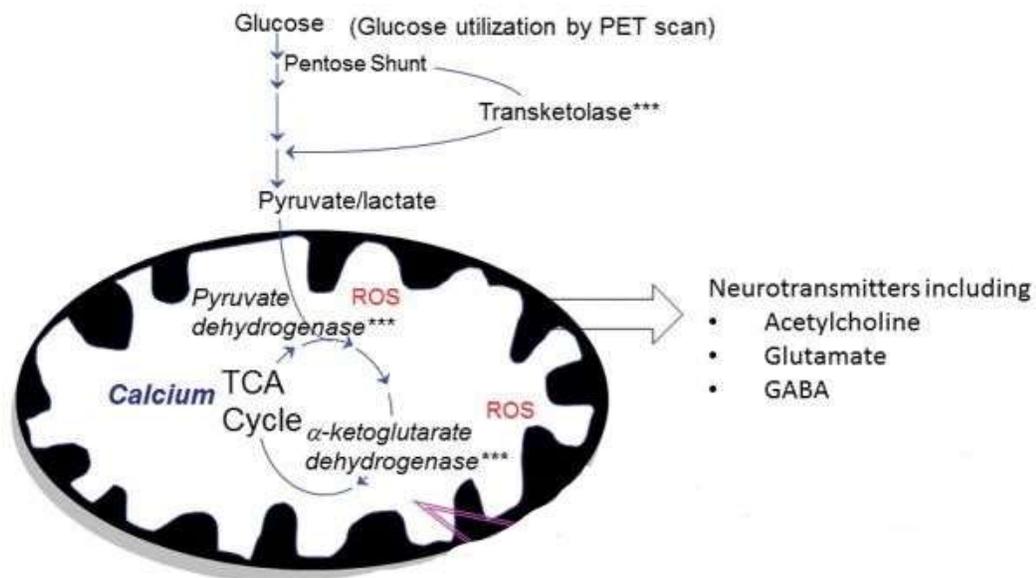


Abbildung 5: „Die Rolle von Thiamin im Gehirn-Glukosestoffwechsel und Neurotransmitter Synthese“ aus: Gibson et al. 2016, S. 4

4.1.5. Reduzierte Neurotransmittersynthese

Wie in der obigen Abbildung ersichtlich, wird die Synthese der Neurotransmitter durch den eingeschränkten Citratzyklus, ursächlich durch Thiaminreduktion ausgelöst, ebenfalls funktionsbeeinträchtigt.

Gibson et al. (2013, 2016) erwähnen ein durch mangelndes Thiamin verursachtes cholinerges Defizit. Ein Glukose-Hypometabolismus führt zur reduzierten Synthese der Neurotransmitter ACh, Glutamat und GABA durch Einschränkungen im Citratzyklus.

Zusammen mit der gestörten Neurotransmission von Glutamat bestärken sie weitere Neurodegeneration. (Gibson et al. 2013, S. 6/Gibson et al. 2016, S. 4, 5/13)

Die Autoren bestätigen damit schon bekannte pathologische Mechanismen einer AD, doch wird nach Gibson et al. (2013, 2016) der Mangel des Mikronährstoffs Thiamin als dafür ursächlich erachtet.

Lu'o'ng und Nguyễn (2011) beschreiben Tierversuche an Ratten, bei denen eine eingeschränkte ACh-Synthese durch Thiaminmangel ausgelöst belegt ist (Lu'o'ng, Nguyễn 2011, S.590).

Thiamintriphosphat (TTP), dessen physiologische Funktionen noch nicht umfassend verstanden sind, könnte nach Bunik (2014) eine Rolle bei der Neurotransmission im ZNS spielen und somit auch im Kontext zur AD von Bedeutung sein. TTP verknüpft vielleicht metabolische Prozesse mit Informationsübertragungen mittels Neurotransmitter. (Bunik 2014, S. 2) Butterworth (2003) schreibt, dass TTP vielleicht direkten Einfluss über Proteine ausübt, welche die Neurotransmission regulieren (Butterworth 2003, S. 279).

Funktionen von TTP scheinen noch nicht ausreichend erforscht zu sein, um seine Funktionen bezogen auf die Entstehung einer AD bei einem Mangel an Thiamin benennen oder einschätzen zu können.

4.1.6 Bildung von Amyloid-Plaques

Die Autoren Lu'o'ng und Nguyễn (2011) stellen fest, dass Thiaminmangel in Versuchen mit Mäusen zu einer verstärkten Akkumulation von APP (Amyloid Prekursor Protein) in geschädigten Hirnbereichen führen (Lu'o'ng, Nguyễn 2011, S. 590). Butterworth (2003) führt aus, dass isolierte Gehirn-Mitochondrien, welche *in vitro* APP ausgesetzt sind, mit nachlassender Aktivität von α -KGDH und PDH reagieren (Butterworth 2003, S. 282). Gibson et al. (2016) sehen in aus Thiaminmangel resultierender Plaquesbildung den stärksten Zusammenhang zwischen Thiamin und der Ätiologie einer AD. An Versuchen mit Mäusen wird gezeigt, dass nach zehn Tagen Thiaminmangel Plaques auch in solchen Gehirnbereichen entstehen, die normalerweise nicht von Plaquesbildung betroffen sind. (Es handelt sich dabei um Mäuse, die genetisch zur Plaquesbildung verändert wurden.) Außerdem wird die Phosphorylierung von TAU, den Autoren nach, durch einen Mangel an Thiamin verstärkt. (Gibson et al. 2016 S. 6, 7/13) Pan et al. (2015) beschreiben, dass Thiaminmangel Gehirn-Amyloid-Ablagerungen in Tierversuchen mit Mäusen verstärkt und kognitive Beeinträchtigungen zunehmen (Pan et al. 2015, S.161).

Sang et al. (2018) erkennen keine signifikanten Korrelationen zwischen Blut-TDP-Konzentrationen, TMP, Thiamin und Amyloid-Ablagerungen (Sang et al. 2018, S. 10/22).

Das gesteigerte Vorkommen extrazellulärer, amyloider Plaques und intrazellulärer Hyperphosphorylierungen von TAU sind Merkmale einer Alzheimer-Erkrankung. Ob ein Mangel an Thiamin die Plaquesbildungen und Hyperphosphorylierungen verstärkt oder nicht, lässt sich anhand der konträren Ergebnisse und Aussagen nicht eindeutig beantworten.

4.1.7. Mögliche Parallelen zu Diabetes mellitus Typ 2

Gibson et al. (2013) erklären, Insulin-Konzentrationen und Insulin-Aktivitäten sind bei AD-Patienten im ZNS reduziert. (Gibson et al. 2013, S. 9).

Pan et al. (2017) ermitteln signifikant niedrigere Nüchtern-Glukose-Werte bei AD-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe ($P < 0,05$) (Pan et al. 2017, S.5).

Chen und Zhong (2013) erläutern, bei den meisten AD-Patienten finden sich abweichende Nüchtern-Glukose-Werte. Post mortem wird bei AD-Patienten eine Insulinresistenz festgestellt, ohne dass die Betroffenen zu Lebzeiten an Diabetes mellitus erkrankt gewesen wären. Die Autoren sehen nicht nur Analogien zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und AD anhand klinischer Symptome, sondern auch in deren pathophysiologischer Genese. Manche Autoren nennen eine Alzheimer-Demenz daher auch „Diabetes mellitus Typ III“ oder „Gehirn-Insulin Resistenz“. (Chen, Zhong 2013, S. 25)

Dieser Ansatz ist im Kontext zu AD und Thiamin von Bedeutung, weil einige Autoren die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung mit Benfotiamin diskutieren. Benfotiamin ist ein synthetisches, fettlösliches Thiaminderivat, welches bislang vornehmlich in der Therapie von Neuropathien bei Diabetes mellitus Anwendung findet.

4.2. Einfluss von Thiamin auf den Verlauf einer AD

Nachdem mögliche Wege der Einflussnahme eines Thiaminmangels auf die Entstehung einer AD dargelegt sind, stellt sich die Frage, ob durch eine ausreichende Versorgung mit Thiamin, die Alzheimer-Erkrankung verhindert oder zumindest in ihrem Fortschreiten verlangsamt werden kann.

4.2.1. Thiamin

Rodríguez et al. (2001) analysieren drei Studien zur Effizienz von Thiamin bei AD aus den Jahren 1988, 1991 und 1993. Alle drei Studien vergleichen die Gabe von Thiamin oder einem Thiaminderivat mit einem Placebo. (Rodríguez et al. 2001, S. 4. Die Titel der drei Studien sind im Anhang benannt, siehe Anhang S. XI.)

Eine von ihnen untersuchte Studie stellt keine Evidenz für einen Effekt auf den MMST fest, nicht nach 3, 6, 9 und 12 Monaten Thiamingabe verglichen zur Placebo-Kontrollgruppe. Eine zweite Studie stellt eine statistisch nicht signifikante Verschlechterung bei Thiamingabe gegenüber der Placebo Kontrollgruppe fest, gemessen mithilfe eines Kognitionstests. Zwei Studien erfassen keine Nebenwirkungen, eine dritte Studie erwähnt diese nicht. Da die Ergebnisse den Autoren nach zu spärlich dargestellt und das Studiendesign unzulänglich sind, kommen Rodríguez et al. zu dem Ergebnis, dass eine Vergleichbarkeit der Daten nicht zulässig ist und keine Schlussfolgerungen für die Effizienz von Thiamin bei Menschen mit AD daraus gezogen werden können. (Rodríguez et al. 2001, S. 3-5)

Verschiedene Autoren bewerten dieselben Studien unterschiedlich:

Auf zwei der drei von Rodríguez et al. untersuchten Studien, stützten Pan et al. (2017) ihre Aussage, dass Thiamin in klinischen Versuchen keinen erheblichen Effekt bei der Alzheimer-Erkrankung zeigt (Pan et al. 2017, S. 2). Gibson et al. (2016) stimmen überein, dass bisherige Studienergebnisse zum Thema nicht glaubwürdig genug sind, um daraus Schlussfolgerungen für Effekte von Thiamin bei AD ziehen zu können (Gibson et al. 2016, S. 9) Lu'o'ng und Nguyễn (2011) erwähnen milde positive Effekte durch Thiamin für AD-Patienten bei zwei der drei Studien ohne Berücksichtigung des Studiendesigns. Dabei ist der MMST, laut Lu'o'ng und Nguyễn (2011) bei AD-Patienten in einer Kurzzeitanwendung verbessert. Sie erwähnen auch, dass sich kein positiver Langzeiteffekt (der genaue Zeitraum bleibt unbenannt) bei der Gabe von 3 mg Thiamin/Tag in Bezug auf eine Verlangsamung der AD zeige. (Lu'o'ng, Nguyễn 2011, S. 592, 593)

Da nur eine der drei Studien frei zugänglich ist, ist eine eigene Bewertung und ein Vergleich nicht durchführbar.

Eine Ursache für ausbleibende positive Effekte durch Thiamin-Gabe (3 mg/Tag) könnte, den Autoren Lu'o'ng und Nguyễn (2011) zufolge, in einer verminderten intestinalen

Absorption von Thiamin liegen. Diese hat ihre Ursache in dem reduzierten Vorkommen der Alkalischen Phosphatase (ALP). ALP ist essentiell zur Aufnahme von Thiamin in das Lumen des Gastrointestinaltraktes. In Tierversuchen werden signifikant niedrigere Aktivitäten des Enzyms bei alten Ratten (23 Monate) im Vergleich zu jungen Tieren (2,5 Wochen) nachgewiesen. Wahrscheinlich begründet die alters-induzierte Atrophie der intestinalen Mukosa diese Beobachtung. Die Autoren schreiben, orale Thiamin Verabreichungen bei alten Menschen von 2,5 bis 5 mg werden überwiegend nicht absorbiert. Thiaminmangel ist bei alten Menschen gegebenenfalls durch intramuskuläre oder parenterale Vitamin B1-Gabe besser auszugleichen als durch orale Verabreichung. Um den therapeutischen Wert dafür herauszufinden, fordern sie mehr Untersuchungen zur Art der Applikation und deren Effekte. (Lu' o' ng, Nguyễn 2011, S. 593, 594)

Gibson et al. (2016) schildern Versuche mit Mäusen, bei denen durch Thiaminmangel evozierte neurologische Defizite durch Thiamin Supplementation reversibel sind. Ein ACh-Esterase-Inhibitor erweist sich dabei als ebenso effektiv wie Thiamin. Es zeigt sich eine Umkehrbarkeit der Symptome, ursächlich durch Thiaminmangel hervorgerufenen, durch einen positiven Effekt auf die thiaminabhängigen Enzyme (PDH, α -KGDH, TK). Verhalten und neuronaler Zelltod der Tiere seien so lange beeinflussbar, wie die Symptomatiken nicht irreversibel sind. (Gibson et al. 2016, S.5, 8)

Wenn dieses Ergebnis auf den Menschen übertragbar wäre, wäre es ein Hinweis darauf, dass bei bestehendem Thiaminmangel durch rechtzeitige Supplementierung positive Effekte auf pathophysiologische Vorgänge bei Alzheimer-Demenz erzeugt werden können. Wann der Zeitpunkt der rechtzeitigen Thiamin-Gabe ist, um irreversible Schädigungen zu verhindern, bleibt unbenannt.

4.2.2. Thiaminderivate

Benfotiamin, Fursultiamin und Sulbutiamin sind synthetisch hergestellte, fettlösliche Thiaminderivate, welche pharmakologisch genutzt werden. Sie werden auch Allithiamine genannt, da Spuren von ihnen natürlicherweise in der Gattung der Alliumgewächse vorkommen. Dazu gehören zum Beispiel Zwiebeln, Lauch und Knoblauch.

Fettlösliche Allithiamine dringen leichter in die Zelle ein, erhalten die TDP-Konzentration länger aufrecht als wasserlösliches Thiamin und haben damit eine bessere Bioverfügbarkeit. Die Absorption von Thiamin ist durch Benfotiamin fünfmal so hoch

als bei Thiamin. Laut Autoren nehmen periphere Zellen das Fünf- bis Zwanzigfache an Thiamin durch Allithiamine auf. (Gibson et al. 2013, S. 8)

Gibson et al. (2013) beschreiben, dass nach einer Stunde der oralen Aufnahme von 250 mg Benfotiamin bei Menschen Thiaminspitzen im Blut erreicht werden. Die Ausgangswerte werden nach 25 Stunden wiedererlangt, Tierversuche bestätigen ebendies. Thiamin-Konzentrationen in der Leber und im Blut steigen an, im Gehirn bleiben sie unverändert. Die Autoren berichten von nicht einheitlichen Ergebnissen bezüglich einer Steigerung der Gehirn-Thiamin-Konzentrationen während 10–14-tägiger Supplementation mit Benfotiamin in Tierversuchen. Einheitlich ist den Autoren nach, dass Benfotiamin in Human- als auch in Tierstudien die Thiamin-Konzentrationen in der Leber und im Blut deutlich stärker steigen lässt als im Gehirn. TMP und TDP steigen im Blut, nicht aber im Gehirn an. Unklar bleibt, ob die Gehirne zuvor unter Thiaminmangel litten oder nicht. (Gibson et al. 2013, S. 8)

Auch Lu'o'ng und Nguyễn (2011) berichten, dass Benfotiamin intrazerebrale Thiaminphosphate nicht zu steigern vermag (Lu'o'ng, Nguyễn 2011, S. 593).

Sulbutiamin verbessert laut Gibson et al. (2013) die Langzeit-Gedächtnisbildung bei Mäusen und die Objekt-Erkennung. Fursultiamin, den Autoren nach weniger gut erforscht, vermag die Gehirn-Thiamin-Konzentration eventuell effektiver zu erhöhen als Benfotiamin. (Gibson et al. 2013, S. 8)

Pan et al. (2016) untersuchen Effekte von Benfotiamin bei fünf Probanden mit milder bis mittlerer Schwere der Alzheimer-Erkrankung, bezüglich kognitiver Fähigkeiten und amyloider Ablagerungen im Gehirn. Die Probanden erhalten über 18 Monate oral 300 mg Benfotiamin pro Tag. Die kognitiven Fähigkeiten werden mittels MMST und CDR erfasst. Alle Probanden zeigen eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten um durchschnittlich 3.2 ± 1.3 Punkten im MMST ($n = 5$). Ein Teilnehmer zeigt eine nicht signifikante Veränderung. Case I (Fall/Proband 1) erhält die Untersuchung im 20. Monat und Case V im 17. Monat. Drei Probanden erhalten eine Folgeuntersuchung nach 22 Monaten.

Dies veranschaulicht die folgende Abbildung:

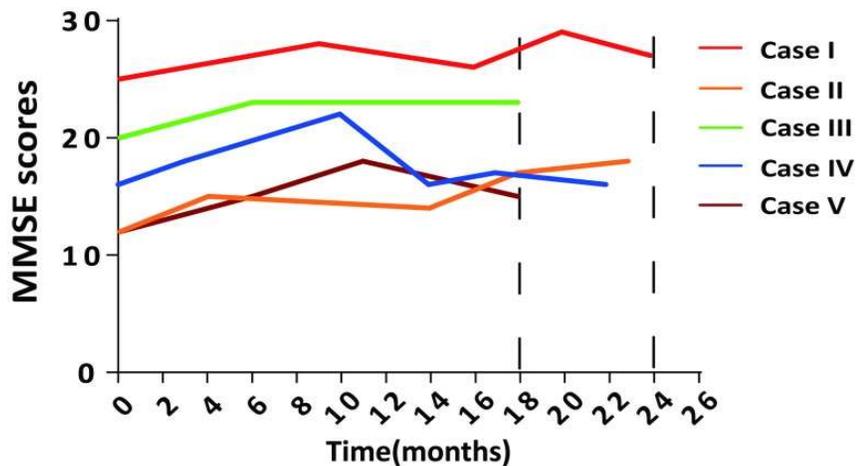


Abbildung 6: „Benfotiamin verbessert kognitive Funktionen, gemessen durch MMST“, aus: Pan et al. 2016, S.4

Bei der Folgeuntersuchung steigert sich der MMST Wert bei Case I von 25 auf 27 Punkte, der von Case II von 12 auf 18 Punkte. Bei Case IV unterscheidet sich der Wert nach 22 Monaten nicht signifikant von dem Ausgangswert, sein höchster Wert liegt zirka im 10. Monat.

Weiterhin werden Effekte von Benfotiamin auf Amyloid-Ablagerungen im Gehirn, *in vivo* mittels PiB-PET untersucht. Eine Untersuchung wird bei drei Probanden vor Benfotiamin-Gabe durchgeführt, bei zwei Teilnehmern sechs Monate nach der Verabreichung. Drei Probanden erhalten eine Folgeuntersuchung nach 18 Monaten Benfotiamin-Supplementation. Das Ergebnis nach 18 Monaten Benfotiamin-Einnahme zeigt eine signifikante Steigerung der Amyloid-Ablagerungen um durchschnittlich 36,7 % (n = 3). Im selben Zeitraum steigt der MMST Wert um durchschnittlich drei Punkte an. (Pan et al. 2016, S. 5)

Die Autoren schließen daraus, dass Gehirn-Dysfunktionen bei AD unabhängig von Amyloid-Ablagerungen auftreten. Benfotiamin verbessert bei einigen Probanden kognitive Funktionen über einen Zeitraum von 18 Monaten, obwohl im gleichen Zeitraum Amyloid-Ablagerungen zunehmen. (Pan et al. 2016, S. 7)

Dagegen beschreibt Gibson et al. (2016), dass Benfotiamin im Vergleich zu Fursultiamin Plaques im Gehirn reduziert. Es wird vermutet, dass vielleicht nicht-thiaminabhängige Stoffwechselwege dafür ursächlich sind. (Gibson et al. 2016, S. 6) Davon berichten auch Lu'o'ng und Nguyên (2011, S. 593). Weiterhin schreiben Gibson et al. (2013), Endothelzellen seien bei Thiaminmangel besonders anfällig. Werden Endothelzellen

durch Benfotiamin vor zellulären Schäden geschützt, wirkt sich das positiv gegenüber neuronalen Zellverlust, Gehirnerkrankungen und Diabetes aus. Gibson et al. (2013) zufolge schützt Benfotiamin und Thiamin gegen periphere Neuropathien bei Diabetes und reduziert die Bildung von AGE. Die Reduktion von AGE beeinflusst sowohl Diabetes als auch die Alzheimer-Erkrankung positiv, durch Aktivierung des Pentosephosphatweges und Steigerung der Transketolase. Dadurch wird oxidativer Stress reduziert. Benfotiamin wird als effektiver angesehen, da es die Thiaminkonzentration stärker anhebt und länger bewahrt als Thiamin. (Gibson et al. 2013, S. 9, 10)

In keiner der Arbeiten wird direkt beantwortet, ob der Gehirn-Glukosestoffwechsel oder die Neurotransmittersynthese durch einen Ausgleich des Mangels an Thiamin normalisiert werden. Sang et al. (2018) kommen zu dem Schluss, dass es an Beweisen fehlt, welche den direkten Zusammenhang zwischen Gehirn-Glukose-Hypometabolismus, verursacht durch TDP-Mangel, und Neurodegeneration bei AD darlegen (Sang et al. 2018, S. 15).

Für Gibson et al. (2013) sind zwar positive Hinweise in den wenigen bisherigen Studien dazu erkennbar, dennoch sind diese nicht aussagekräftig genug. Für die Autoren sind es hypothetische Überlegungen, ob durch Benfotiamin-Gabe die Aktivitäten thiaminabhängiger Enzyme gesteigert werden, es dadurch zu einer Verbesserung des Gehirn-Glukosestoffwechsels kommt und somit zu einer Retardierung der kognitiven Einbußen bei einer Alzheimer-Demenz. (Gibson et al. 2013, S. 11, 22/figure 5)

4.3. Prävention und Therapie einer AD durch Thiamin

Die vielfältigen Auswirkungen eines Thiaminmangels auf eine Alzheimer-Erkrankung sind dargelegt. Ein Ausgleich des Mangels durch Thiamin oder dessen Derivate vermag manche Symptome der AD vielleicht zu lindern und eventuell in ihrem Fortschreiten zu modifizieren. Nun stellt sich die Frage, ob sich aus diesen Ergebnissen konkrete Empfehlungen zur Prävention und Therapie herleiten lassen.

Chen und Zhogn (2013) sehen den Fokus einer personalisierten Therapie für eine Alzheimer-Demenz in Prävention und Früherkennung der Erkrankung. Im prä-klinischen und MCI-Stadium sollte mit multimodaler Therapie begonnen werden. Diese von den Autoren genannte „Cocktail Therapie“ besteht aus einer dem Patienten entsprechenden medikamentösen und ernährungstherapeutischen Behandlung, wobei

pharmakokinetische Aspekte berücksichtigt werden sollten. (Chen, Zhong 2013, S.35, 36) Wie genau die Ernährungstherapie aussehen soll und ob diese Thiamin supplementiert, bleibt offen.

Butterworth (2003) schreibt, Antioxidantien wie beispielsweise Vitamin E wirken neuroprotektiv bei Thiaminmangel (Butterworth 2003, S. 282).

Liu et al. (2016) fordern Evaluationen der Wirkungen einer Thiaminsupplementation im klinischen Alltag. Sie erwähnen milde positive Effekte einer oralen Thiamingabe bei 3-8 g/Tag. Sie fordern eine sorgfältige Berücksichtigung der Makro- und Mikronährstoffe für die Auswahl der Dosis und Konzentrationen. Zur Reduktion des oxidativen Stresses sollen die wirksamsten Antioxidantien mit geringen Nebenwirkungen evaluiert und eingesetzt werden. Als wirksam gegen eine thiaminmangel-induzierte Neurodegeneration sehen sie Rapamycin an, ein Immunsuppressivum, welches gleichzeitig Autophagie auslöst. (Liu et al. 2013, S. 7, 8) Zur konkreten Substitution von Thiamin gibt es keine weiteren Aussagen.

Die Fragen nach präventiven und therapeutischen konkreten Empfehlungen zu Thiamin bei Alzheimer-Demenz lassen sich anhand dieser Ergebnisse nicht beantworten. Einige der Autoren plädieren für weiterführende Untersuchungen und Studien, welche die Effekte einer Thiaminsubstitution bei AD-Patienten prüfen, um Aussagen genau dazu treffen zu können (Gibson et al.2013, S. 11/Gibson et al. 2016, S.9/Pan et al. 2016, S.7/Sang et al. 2018, S. 15/Liu et al.2016, S.7).

Sorgfältige Evaluationen zur Wirkweise einer Thiaminsubstitution bei Alzheimer-Demenz scheinen bislang noch nicht existent.

5. Diskussion

Die zuvor dargestellten Ergebnisse der inkludierten Arbeiten werden im Folgenden inhaltlich hinterfragt und diskutiert. Ebenso wird die Methode dieser Arbeit kritisch beleuchtet und es werden Limitierungen aufgezeigt. Es folgen ein Fazit und ein Ausblick auf mögliche zukünftige Forschungsfragen.

5.1. Diskussion der Ergebnisse

Die dargestellten Ergebnisse zu möglichen Zusammenhängen zwischen Thiamin und einer Alzheimer-Demenz sind teilweise inhomogen und konträr, zeigen aber auch Ähnlichkeiten und Überschneidungen. Alle Autoren der dargestellten Ergebnisse erkennen Korrelationen zwischen thiaminabhängigen Stoffwechselprozessen und der Alzheimer-Erkrankung, obgleich sie verschiedene Schwerpunkte der Betrachtung wählen.

Den Ergebnissen nach, sind die Blut-Konzentrationen des biologisch aktiven Thiamin (TDP) bei Alzheimer-Patienten reduziert gegenüber nicht erkrankten Menschen. Pan et al. weist dies 2015 an insgesamt 104 AD-Patienten nach. Die TDP-Reduktion erweist sich als stabiles Merkmal auch gegenüber Patienten mit Demenzen anderer Genese (VaD, FTD). Die Mechanismen aber, die zur Reduktion des TDP bei AD-Patienten führen, bleiben ungeklärt und offen. Dafür gibt es zwei Erklärungsansätze:

Zum einen werden Ursachen im Thiamin-Metabolismus selbst vermutet. Phospho- und Dephosphorylierungsprozesse mittels entsprechender Enzyme, sind in Dysbalance. Die Ergebnisse dazu sind konträr. Einerseits wird eine gesteigerte Aktivität der Enzyme TDP-ase und TMP-ase bei AD-Patienten festgestellt (Pan et al. 2017), andererseits das Gegenteil (Chen, Zhong 2013). Während Pan et al. eine klinische Untersuchung mit 45 AD-Patienten durchführt (2017), kommen Chen und Zhong (2013) durch eine systematische Übersichtsarbeit zu ihren Ergebnissen. Die Ergebnisse sind somit nicht vergleichbar und dennoch beide anzuerkennen. Die Probandenanzahl von 45 Personen in einer Untersuchung (Pan et al. 2017) in China durchgeführt, ist recht gering und nicht repräsentativ für die gesamte Weltbevölkerung. Die konträren Ergebnisse weisen darauf hin, wie wichtig eine Klärung der zugrunde liegenden Mechanismen ist.

Zum anderen werden die Ursachen für das reduzierte Vorkommen von TDP als Folge toxischer Effekte vermutet, hervorgerufen durch oxidativen Stress und die Ablagerung amyloider Plaques (Butterworth 2003). Inwiefern toxische Effekte durch oxidativen Stress, ER-Stress und gestörte Autophagie ursächlich für die TDP-Reduktion sind oder ob die TDP-Reduktion an sich Ursache der toxischen Effekte ist, kann nicht beantwortet werden. Die Ergebnisse lassen beide Betrachtungsweisen zu.

Ein weiteres, zentrales und charakteristisches Merkmal der AD ist der beeinträchtigte zerebrale Glukosestoffwechsel. Sang et al. (2018) erkennen positive Korrelationen zwischen reduziertem TDP-Vorkommen und einem Gehirn-Glukose-Hypometabolismus bei AD-Patienten. Die genaue Anzahl der von AD betroffenen Studienteilnehmern ist nicht nachvollziehbar. Es werden verschiedene Untersuchungen kombiniert (TDP und FDG-PET, TDP und PiB-PET, FDG- und PiB-PET) und es ist nicht ersichtlich, ob eine Person in nur einer oder mehreren Untersuchungsgruppen inkludiert ist (Sang et al. 2018, S. 4). Die durchgeführten Untersuchungen mittels PET sind zeit- und kostenaufwendig. Sie erlauben den Schluss, dass reduziertes TDP den Glukose-Hypometabolismus im Gehirn begünstigt. In nachfolgenden Tierversuchen wird eine positive Korrelation zwischen TDP-Konzentrationen im Blut und Gehirn und dem Gehirn-Glukosestoffwechsel bestätigt. Des Weiteren korreliert der Gehirn-Glukosestoffwechsel mit der Schwere der Symptome bei AD-Patienten (Chen, Zhong 2013). Auch wenn die Studie von Sang et al. (2018) nicht repräsentativ ist, trägt sie zum Verständnis möglicher Zusammenhänge zwischen Vitamin B1 und Alzheimer-Demenz bei.

Diese Ergebnisse verleiten zu dem naheliegenden Umkehrschluss, dass durch eine Thiaminsupplementation sowohl der Citratzyklus als auch der Pentosephosphatweg "angekurbelt" würden, eine Mitochondriendysfunktion behoben und so zu einem normalisierten Gehirn-Glukosestoffwechsel führen würde. Dies könnte, dieser Hypothese folgend, zu positiver Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten oder zumindest zu einem verlangsamten Abbau derselben führen. Zumindest in den Ergebnissen dieser Arbeit findet sie noch keine Bestätigung.

Gibson et al. (2013) gehen von dieser hypothetischen Annahme aus, ersetzen aber Thiamin durch Benfotiamin. Benfotiamin, das sich als hilfreich in der Therapie peripherer Neuropathien des Diabetes mellitus erwiesen hat, scheint die Blut-Thiaminkonzentration schneller und nachhaltiger zu steigern als Thiamin selbst. Die metabolischen thiaminabhängigen Prozesse bei der AD finden jedoch im zentralen

Nervensystem statt. Inwiefern der funktionelle Thiaminmangel im Gehirn bei AD-Patienten durch Benfotiamin positiv beeinflusst wird, ist ungeklärt. Zumal mehrere Autoren (Gibson et al. 2013/Lu'ong, Nguyễn 2011) feststellen, intrazerebrale Thiaminderivate, also auch TDP, werden durch Benfotiamin-Gabe nicht gesteigert.

Dennoch verbessert Benfotiamin kognitive Fähigkeiten, gemessen durch MMST, bei fünf AD-Patienten (Pan et al. 2016). Die geringe Probandenzahl erzielt keine repräsentativen Resultate, trotzdem zeigen die Ergebnisse, dass Benfotiamin einen Einfluss auf kognitive Fähigkeiten haben kann. Auch kleine Effekte können durchaus entscheidende Hinweise geben.

Obleich Benfotiamin ein TDP Vorkommen im Gehirn wahrscheinlich nicht zu steigern vermag, hat es vielleicht positiven Einfluss auf kognitive Fähigkeiten bei AD-Patienten. Es stellt sich die Frage, welche Bedeutung intrazerebrales TDP überhaupt auf kognitive Leistungen hat und ob nicht noch weitere, bislang unberücksichtigte Prozesse damit zusammenhängen. Es ist ebenso von Bedeutung genauer herauszufinden, durch welche Form der Applikation, oral, intramuskulär oder parenteral, Thiamin am effektivsten resorbiert wird. Für aussagekräftige Ergebnisse zu diesen Fragen bedarf es weiterer Untersuchungen.

Eine der einflussreichsten Theorien bezüglich der Entstehung einer AD ist die Amyloid-Kaskaden-Theorie. Nun zeigt sich, dass amyloide Plaques wahrscheinlich keinen oder nur geringen Einfluss auf die Symptome bei AD-Betroffenen haben. Amyloid-Plaques treten auch unabhängig von einer Alzheimer-Erkrankung auf. Die dargestellten Ergebnisse verdeutlichen zwar, dass Thiaminmangel in Versuchen mit Mäusen zu verstärkter Anhäufung von APP führt (Lu'ong, Nguyễn 2011) und Mitochondrien darauf mit nachlassender enzymatischer Aktivität, zum Beispiel der α -KGDH reagieren (Butterworth 2003). Dennoch lässt die Menge der Amyloid-Plaques im Gehirn wenig Rückschlüsse auf kognitive Leistungen zu. Sang et al. (2018) erkennen keine Korrelationen zwischen Amyloid-Ablagerungen und kognitiven Beeinträchtigungen, ebenso wenig wie zwischen Amyloid-Ablagerungen und Gehirn-Glukosestoffwechsel. Der alleinige Nachweis der Eiweißablagerungen ist zum Zwecke der Diagnostik einer Alzheimer-Demenz demnach unbrauchbar. TDP als Biomarker scheint an dieser Stelle geeigneter, so wie Pan et al. (2015) es feststellen.

Es ist bemerkenswert, dass es keine neueren Studien und Untersuchungen zu den Effekten einer Thiaminsupplementation oder dessen Derivate und AD zu geben scheint. Allein

Rodríguez et al. untersuchen im Jahre 2001 drei Studien zum Thema aus den Jahren 1988, 1991 und 1993. Dabei stellen sie eine unzureichende Evidenz für die Effektivität von Thiamin für AD-Patienten fest. Das Durchschnittsalter der untersuchten Studien liegt heute bei zirka 30 Jahren. Allein die Tatsache stellt kein negatives Kriterium dar, doch verwundert es angesichts 50 Millionen demenzerkrankter Menschen weltweit. Das Interesse an hilfreicher Therapie dürfte sehr groß sein. Thiaminsupplementation ist etwas Naheliegendes, Einfaches, relativ Ungefährliches und hinzukommend Kostengünstiges. Es ist anzunehmen, dass Thiamin allein eine AD nicht zu heilen vermag. Falls es kognitive Defizite durch eine verbesserte mitochondriale Energieversorgung der Hirnzellen verzögern könnte, wäre allein dies schon Grund genug, um dem "auf die Spur" zu kommen. Es wäre gut möglich, dass der kritische Mikronährstoff Thiamin beispielsweise für besonders sensible Personen einen Vorteil oder Nutzen brächte, vielleicht aufgrund des Alters, eines bestimmten Genotyps oder anderer Komorbiditäten. Um dies herauszufinden sind aktuelle, zeitgemäße Forschungen von großer Bedeutung.

Hier könnte die individualisierte „Cocktail-Therapie“, von den Autoren Chen und Zhong (2013) so benannt, Anwendung finden. Wenn beispielsweise ersichtlich ist, welche Personen von einer Thiaminsubstitution profitieren können, könnte sie gezielt und individuell eingesetzt werden. Im Sinne einer zunehmenden Präzisionsmedizin sollte auch eine personalisierte Ernährung und Ernährungstherapie zum Einsatz kommen.

Liu et al. (2016) nutzen als Beleg für die Aussage einer milden positiven Wirkung von Thiamin (3-8 g/Tag) eine der Studien, welche Rodríguez et al. (2001) als nicht aussagekräftig genug bewertet haben. Dies verdeutlicht die Abhängigkeit von Aussagen durch Hervorhebung von Teilrealitäten. Eine valide Beurteilung ist anhand dessen nicht zu treffen.

In Versuchen mit Mäusen erweist sich Thiamin als genau so effektiv wie ein Medikament aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Gibson et al. 2016). Eine Umkehrbarkeit neurologischer Symptome ist jedoch nur so lange möglich, wie die strukturellen Schäden im ZNS nicht zu weit fortgeschritten und somit irreversibel sind. Falls die Ergebnisse reproduzierbar und auf den Menschen übertragbar wären, könnte dies bedeuten, eine früh einsetzende Therapie, bestenfalls zu Beginn der MCI Phase oder früher, könnte beginnende Symptomaten vielleicht umkehren oder aufhalten. Der Zeitpunkt des Einsetzens einer Thiamin-Substitution scheint demnach eine entscheidende

Rolle zu spielen. Wann genau der richtige Zeitpunkt ist bleibt unbeantwortet und bislang der Spekulation überlassen.

Um eine frühe Therapie zu ermöglichen, ist eine zuverlässige Frühdiagnostik erforderlich. Eine prädiktive Demenzdiagnostik wirft mindestens eine ethische Frage auf, etwa die nach dem "Recht auf Nichtwissen". Eine biomarkergestützte Frühdiagnostik (zum Beispiel durch TDP) muss vor ihrer Anwendung gesellschaftlich diskutiert als auch individuell durchdacht werden, um eine entsprechende Akzeptanz zu finden. Nur so kann sie zu einer positiven Anwendung gelangen.

Versuche mit Tiermodellen dienen der Grundlagenforschung und sind eine Basis für klinische Humanstudien. Die Ergebnisse pauschal auf den Menschen zu übertragen, ist nicht ihre Intention. Gerade die Symptome der Alzheimer-Demenz betreffen typisch menschliche Fähigkeiten und lassen sich am Mausmodell nicht darstellen. Dennoch können sie bedeutende Hinweise für molekulare oder biochemische Prozesse ergeben. Zeit- und kostenintensive Humanstudien unter Einsatz von verschiedenen PET-Untersuchungen sind nicht flächendeckend und standardisiert durchführbar.

Da es kaum Ergebnisse zur Ergänzung mit Thiamin und ihrer Effekte auf die AD gibt, existieren keine konkreten Empfehlungen zur Prävention oder Therapie der AD mittels Thiamin. Diese Frage bleibt anhand der hier ausgewerteten Arbeiten unbeantwortet.

Eine mediterrane Diät welche ausreichend Antioxidantien wie zum Beispiel Vitamin E, von Butterworth (2003) als neuroprotektiv wirksam erwähnt, und Omega-3-Fettsäuren beinhaltet, entspricht allgemeinen Präventionsempfehlungen für kardiovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen. Andere, neuere Forschungen zeigen, dass eine sogenannte MIND-Diät mit positiven Effekten für kognitive Funktionen auch bei Alzheimer-Patienten assoziiert ist (Hosking et al. 2019, siehe Anhang S. XII). Diese entspricht einer möglichst abwechslungsreichen, natürlichen Kost mit einem hohem Nährstoffangebot und dem Verzicht auf industriell verarbeitete Lebensmittel und Zucker. Trotz der geringeren Nährstoffabsorption im Alter sollte das Angebot an Mikronährstoffen reich sein, damit zumindest diese Ursache für subklinische oder manifeste Mängel ausgeschlossen werden kann. Dies gilt auch für stationäre Einrichtungen, wie die eingangs erwähnte „Bethanien-Studie“ (siehe S. 11) verdeutlicht.

Ein systemischer Thiaminmangel liegt laut Butterworth (2003) als Ursache für beeinträchtigte thiaminabhängige Stoffwechselprozesse nicht vor. Ob subklinische

Mängel begünstigend auf die Entstehung einer AD wirken, bleibt in den Ergebnissen unerwähnt. Jedoch mit dem Wissen, dass der Zellstoffwechsel bei marginalen Thiaminmangel schon nach wenigen Tagen in seiner Funktion beeinträchtigt ist (siehe Anhang S. X), ist davon auszugehen, dass subklinische Thiaminmängel entscheidende Stoffwechselfunktionen beeinträchtigen. Ob sie den Weg für die Entstehung einer Alzheimer-Demenz bereiten und welche Mechanismen genau die metabolischen, thiaminabhängigen Prozesse beeinträchtigen und stören, ist noch nicht verstanden.

Ebenfalls unverstanden sind nicht-enzymatische Funktionen des Thiamintriphosphat (TTP) und sein Einfluss auf die Neurotransmission im Kontext zu einer Alzheimer-Demenz.

Es bleibt anzumerken, dass der Fokus dieser Arbeit zwar auf dem Mikronährstoff Thiamin im Kontext zur AD liegt, Thiamin jedoch ebenso Cofaktoren (zum Beispiel Magnesium) und andere Vitamine (zum Beispiel Vitamin B2 und B3) zur optimalen Wirkentfaltung braucht. Thiamin ist Teil eines Multi-Enzymkomplexes (PDH und α -KGDH). So, wie Thiamin selbst ein Coenzym für Stoffwechselprozesse darstellt, sind die funktionellen Zusammenhänge der Mikro- und Makronährstoffe als komplexes Zusammenspiel, als ein "Konzert" und weniger als "Solostück" zu verstehen.

Dies verdeutlicht, dass die Alzheimer'sche Erkrankung nicht nur eine neurodegenerative, sondern auch eine metabolische Erkrankung ist. Der Metabolismus lässt sich über die Ernährung in seiner Funktionsweise beeinflussen. Den speziellen pathologischen Prozessen der Alzheimer-Demenz ist derzeit nur wenig entgegenzusetzen, eben weil die funktionellen Zusammenhänge noch unverstanden sind. Das ideale Menü für das Gehirn ist noch unbekannt.

5.2. Diskussion der Methode

Bei dieser systematischen Literaturanalyse mit dem Ziel, Thiamin als kritischen Mikronährstoff im Zusammenhang zur Entstehung einer Alzheimer-Demenz zu untersuchen, werden 12 Studien, Reviews und Texte zur Auswertung ausgewählt. Die ausgewählten Arbeiten haben unterschiedliche Forschungsansätze und Schwerpunkte, so dass zwar Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Ergebnisse aufgezeigt werden können, ein direkter Vergleich jedoch nicht möglich ist. Studien zum Thema führt nur ein Autor (Pan et al.) in China durch, wobei die maximale Probandenzahl um 100 bleibt. Weitere

Autoren (Rodríguez et al.) untersuchen drei Studien, von denen nur eine frei zugänglich ist und welche im Durchschnitt 30 Jahre alt sind. Dies verdeutlicht, das Thema Thiamin wird im Kontext zur Entstehung oder Aufrechterhaltung einer Alzheimer-Demenz zwar in vielen Forschungstexten erwähnt und diskutiert, nur sehr wenige Forscher jedoch widmen sich diesem Thema intensiver und erzielen Ergebnisse. Es wird dadurch von vielen Seiten beleuchtet, lässt aber auch manche Fragen offen.

Die komplexen biochemischen Zusammenhänge sind nur so weit dargestellt, wie sie für das Verständnis dieser Arbeit nötig sind. Es ist somit keine vollständige Darstellung aller molekular- und biochemischen Zusammenhänge, auch wenn diese vielleicht für das Verständnis der Wirkweise von Thiamin im Kontext zur Alzheimer-Demenz von Bedeutung wären.

Die Auswahl der Titel wurde nach Lesen des Abstracts - sofern existent - oder anhand des Titels getroffen. Es ist möglich, dass dabei ein für dieses Thema relevanter Titel/eine relevante Arbeit unberücksichtigt geblieben ist, obgleich ein solcher Fehler weder bekannt noch beabsichtigt ist.

Alle Forschungen zum gewählten Thema sind in englischer Sprache verfasst. Englisch ist nicht die Muttersprache der Autorin. Dieser Umstand könnte, unbeabsichtigt von der Autorin dieser Literaturanalyse, dazu geführt haben, dass manches Detail sinngemäß nicht vollständig erfasst und somit in seiner Darstellung vernachlässigt wurde. Der Autorin ist kein solcher Fehler bekannt, dennoch kann er nicht ausgeschlossen werden.

6. Fazit und Ausblick

Die Alzheimer-Erkrankung ist heute, über 100 Jahre nach ihrer erstmaligen Beschreibung, in ihrer Pathophysiologie sicherlich besser verstanden als damals. Dennoch gibt es bis heute keine heilende Therapie zur Behandlung oder geeignete Strategien zur Prävention der Erkrankung.

Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Alzheimer-Erkrankung ist das Alter.

Thiamin ist ein kritischer Mikronährstoff im Kontext zur Entstehung einer Alzheimer-Demenz. Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen, als entscheidendes Coenzym im zerebralen Energiestoffwechsel verursacht ein Mangel an Thiamin eine Kaskade schädigender Einflüsse, die eine Alzheimer-Demenz begünstigen können.

Widersprüchliche Aussagen, zum Beispiel dazu, ob ein Thiaminmangel die Bildung amyloider Ablagerungen fördert oder nicht, zeigen, dass Vieles noch nicht nachvollziehbar und grundlegende Zusammenhänge noch nicht ausreichend verstanden sind.

Der stumme Beginn der Erkrankung und der häufig langsame, lange Verlauf lässt die Erkrankung erst dann sichtbar werden, wenn irreversible Schädigungen am Gehirn eingetreten sind. Ursächliche, anfängliche Veränderungen im Gehirn und auslösende Stoffwechselprozesse sind dann nicht mehr nachvollziehbar. Möglichkeiten der Früherkennung sollten einen höheren Stellenwert sowohl in der Forschung als auch im Gesundheitssystem einnehmen, um zumindest sekundär-präventive Maßnahmen ergreifen zu können. In diesem Kontext müssen ethische Fragen in der Öffentlichkeit diskutiert werden, nicht zuletzt, um Akzeptanz zu finden. Die einleitend benannte „Nationale Demenzstrategie“ ist dafür ein guter Anfang.

Thiamin allein vermag eine Alzheimer-Demenz wahrscheinlich nicht zu heilen. Zugrunde liegt vermutlich kein systemischer Mangel an Thiamin. Ob subklinische Mängel begünstigend wirken, bleibt unbeantwortet, ist aber zu vermuten. Ohne Erklärung bleiben derzeit auch pathophysiologische Mechanismen, welche die beeinträchtigten Thiaminkonzentrationen und Wirkungen auslösen oder ermöglichen.

Die Ergebnisse dieser Literaturanalyse zeigen, dass eine Alzheimer-Demenz nicht nur eine neurodegenerative, sondern auch eine metabolische Erkrankung ist. Pathologische Stoffwechselprozesse sind mit-ursächlich für die Neurodegeneration. Pauschale

Empfehlungen zu Ernährung und Lebensstil können eine orientierende Richtung weisen. Der sehr heterogenen Erkrankung kann im Rahmen einer individuellen Ernährungstherapie präzise entsprochen werden. Solange wir keine zuverlässigen Erkenntnisse dazu haben, ob und wie die Nahrung und spezielle Mikronährstoffe unsere Gehirnfunktionen beeinflussen können, scheint eine ausgewogene und vielseitige Ernährung als auch der Verzicht auf Junk-Food und Zucker ein gutes Rezept zu sein.

Da die Amyloid-Kaskaden-Theorie in der Alzheimer-Forschung überholt erscheint, ist zu hoffen, dass innovative Forschungen andere Wege denken und suchen, sich zum Beispiel dem Energiemotiv und Biomarkern zuwenden werden. Fragen für zukünftige Forschungen könnten zum Beispiel lauten:

Wie oder wodurch lässt sich die intrazerebrale Thiaminkonzentration verbessern? Welchen Einfluss hat diese auf den Glukosestoffwechsel, vermag ein Mehr an TDP den Gehirn-Glukosehypometabolismus in ein Gleichgewicht zu bringen? Oder sind beschädigte Mitochondrienmembranen, durch inflammatorische Prozesse verursacht, ursächlich und durch anti-inflammatorische Therapien einfacher zu normalisieren? Durch welche Art der Verabreichung, oral, intramuskulär, parenteral, wird Thiamin am leichtesten bei älteren Menschen absorbiert, um subklinische oder manifeste Mängel daran ausgleichen zu können?

Aktuell werden beispielsweise Biomarker in Blut und Liquor für die Diagnose von Demenzen erforscht (Dr. Patrick Öckl, Universitätsklinikum Ulm), Mikrogliazellen für eine verbesserte Aktivität im Gehirn untersucht (Dr. Róisín McManus, Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen, DZNE, Bonn) und es wird der Frage nachgegangen, wie sich der allgemeine Lebensstil auf eine Alzheimer-Erkrankung auswirkt (Prof. Dr. Gerd Kempermann, DZNE Dresden).

Diese Forschungsansätze zielen in Richtung Prävention zur Stärkung der Handlungskompetenzen des Einzelnen, um beeinflussbare Risikofaktoren positiv verändern zu können. Dazu sind gezielte Aufklärung und Informationen zur Alzheimer-Erkrankung, ihrer Risikofaktoren und zu Möglichkeiten der Prävention, welche auch in der Ernährung liegen können, bedeutend.

Es bleibt zu hoffen, dass die „Nationale Demenzstrategie“ ihre Ziele erfüllt, exzellente Forschung fördert, damit neue Erkenntnisse Präventionen ermöglichen und effektivere Therapien den Betroffenen rechtzeitig zugutekommen.

7. Literaturverzeichnis

1. Abbott, Alison; Dolgin, Elie (2016): Failed Alzheimer's trial does not kill leading theory of disease. In: *Nature* 540 (7631), S. 15–16. DOI: 10.1038/nature.2016.21045. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
2. Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2021b): Alzheimer vorbeugen. Gesund leben - gesund altern. S. 4, 25, 26. 1. Auflage 2016, Düsseldorf.
3. Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2016a): Die Alzheimer-Krankheit und andere Demenzen. Ein Überblick. S. 10-17, 24-26. 5. Auflage 2016, Düsseldorf.
4. Alzheimer Forschung Initiative e.V. (2021): Medikamentöse Behandlung. Online verfügbar unter <https://www.alzheimer-forschung.de/alzheimer/behandlung/medikamentoes-behandlung/>, zuletzt aktualisiert am 10.02.2021, zuletzt geprüft am 10.03.2021.
5. Bettendorff, Lucien; Wins, Pierre (2013): Biological functions of thiamine derivatives: Focus on non-coenzyme roles. In: *Biochemistry* 1 (1), S. 10. DOI: 10.13172/2052-9651-5-1-860. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
6. Beyreuther, Konrad; Arendt, Thomas (Hg.) (2002): Demenzen. Grundlagen und Klinik; 101 Tabellen. Stuttgart: Thieme. S. 72, 75-78, 358-360
7. Bickel, Horst: Infoblatt 1: Die Häufigkeit von Demenzerkrankungen. Online verfügbar unter https://www.deutsche-alzheimer.de/fileadmin/alz/pdf/factsheets/infoblatt1_haeufigkeit_demenzerkrankungen_dalzg.pdf, zuletzt geprüft am 23.01.2021. S. 1, 2, 8.
8. Biesalski, Hans-Konrad (2019): Vitamine, Spurenelemente und Minerale. Indikation, Diagnostik, Therapie. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. S. 87, 88, 89, 90, 255, 304.
9. Biesalski, Hans-Konrad; Bischoff, Stephan C.; Pirlich, Matthias; Weimann, Arved (Hg.) (2018): Ernährungsmedizin. Nach dem Curriculum Ernährungsmedizin der Bundesärztekammer. Unter Mitarbeit von Michael Adolph, Jann Arends, Ulrike Arens-Azevêdo, Christine von Arnim, Heike Bischoff-Ferrari, Hansjosef Böhles und Luzia Valentini. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. S. 184, 185, 186, 947.
10. Biesalski, Hans-Konrad; Grimm, Peter; Nowitzki-Grimm, Susanne (2015): Taschenatlas Ernährung. 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. S. 176, 179, 184.
11. biologie-seite.de (2020): Thiamin – Biologie. Online verfügbar unter <https://www.biologie-seite.de/Biologie/Thiamin>, zuletzt aktualisiert am 27.07.2020, zuletzt geprüft am 12.03.2021.
12. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend/Bundesministerium für Gesundheit (2020): Publikationen: Nationale Demenzstrategie. Online verfügbar unter <https://www.nationale-demenzstrategie.de/publikationen>, zuletzt aktualisiert am 2020, zuletzt geprüft am 08.03.2021.

13. Bunik, Victoria I. (2014): Benefits of Thiamin (Vitamin B1) Administration in Neurodegenerative Diseases may be Due to Both the Coenzyme and Non-coenzyme Roles of Thiamin (04). Online verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/286166676_Benefits_of_Thiamin_Vitamin_B1_Administration_in_Neurodegenerative_Diseases_may_be_Due_to_Both_the_Coenzyme_and_Non-coenzyme_Roles_of_Thiamin. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
14. Butterworth, Roger F. (2003): Thiamin deficiency and brain disorders. In: *Nutrition Research Reviews* 16 (2), S. 277–284. DOI: 10.1079/NRR200367. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
15. Chen, Zhichun; Zhong, Chunjiu (2013): Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies. In: *Progress in Neurobiology* 108, S. 21–43. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.004. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
16. Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V. (2021): Andere Demenzformen. DAIZG. Online verfügbar unter <https://www.deutsche-alzheimer.de/die-krankheit/andere-demenzformen.html>, zuletzt aktualisiert am 05.01.2021, zuletzt geprüft am 08.03.2021.
17. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (2008): Demenz. Leitlinie Langfassung. Stand: 2008. Düsseldorf: Omikron Publ (DEGAM-Leitlinie, 12). S. 18. Online verfügbar unter https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/_Alte%20Inhalte%20Archiv/Demenz/LL-12_Langfassung_TJ_03_korr_01.pdf, zuletzt geprüft am 08.03.2021.
18. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., DGE (2021): Thiamin. Online verfügbar unter <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/thiamin/?L=0>, zuletzt aktualisiert am 08.03.2021, zuletzt geprüft am 08.03.2021.
19. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, DGPPN (Hg.): S3 Leitlinie "Demenzen". Langversion - Januar 2016. S. 10, 11, 23, 46. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013I_S3-Demenzen-2016-07.pdf, zuletzt geprüft am 22.03.2021.
20. Dialog- und Transferzentrum Demenz an der Universität Witten/Herdecke: Assessments_DZD. S. 11, 16, 22. Online verfügbar unter http://dzd.blog.uni-wh.de/wp-content/uploads/2015/10/Assessments_DZD-1.pdf, zuletzt geprüft am 09.03.2021.
21. Domke, A.; Großklaus, R.; Niemann, B.; Przyrembel, H.; Richter, K.; Schmidt, E. et al. (2004): Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln. Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung Pressestelle (BfR-Wissenschaft, 2004/3). S. 119, 120, 124. Online verfügbar unter https://www.bfr.bund.de/cm/350/verwendung_von_vitaminen_in_lebensmitte In.pdf, zuletzt geprüft am 17.03.2021.
22. Drew, Liam: An Age-Old Story. Online verfügbar unter <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-018-05718-5/d41586-018-05718-5.pdf>, zuletzt geprüft am 03.03.2021.

23. Gibson, Gary E.; Hirsch, Joseph A.; Cirio, Rosanna T.; Jordan, Barry D.; Fonzetti, Pasquale; Elder, Jessica (2013): Abnormal thiamine-dependent processes in Alzheimer's Disease. Lessons from diabetes. In: *Molecular and cellular neurosciences* 55, S. 17–25. DOI: 10.1016/j.mcn.2012.09.001. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
24. Gibson, Gary E.; Hirsch, Joseph A.; Fonzetti, Pasquale; Jordan, Barry D.; Cirio, Rosanna T.; Elder, Jessica (2016): Vitamin B1 (thiamine) and dementia. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1367 (1), S. 21–30. DOI: 10.1111/nyas.13031. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
25. Gröber, Uwe (2018): Arzneimittel und Mikronährstoffe. Medikationsorientierte Supplementierung. 4., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: WVG Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. S. 55-60.
26. Hahn, Andreas; Ströhle, Alexander; Wolters, Maike; Hahn, Daniela (2006): Ernährung. Physiologische Grundlagen, Prävention, Therapie; mit 160 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges. S. 94,95.
27. Heinrich, Peter C.; Löffler, Georg (2014): Biochemie und Pathobiochemie. In: *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg. S. 972, 976-979, 988, 989, 990.
28. Hesecker, Helmut; Stahl, Anna: Vitamin B1 (Thiamin). Physiologie, Vorkommen, Analytik, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. In: *Ernährungs Umschau* 07/2008. S. 420, 422. Online verfügbar unter https://www.ernaehrungs-umschau.de/fileadmin/Ernaehrungs-Umschau/pdfs/pdf_2008/07_08/EU07_420_426.qxd.pdf, zuletzt geprüft am 10.03.2021.
29. Hoffman, Richard (2016): Thiamine deficiency in the Western diet and dementia risk. In: *British Journal of Nutrition* 116 (1), S. 188–189. DOI: 10.1017/S000711451600177X. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
30. Horn, Florian (2015): Biochemie des Menschen. Das Lehrbuch für das Medizinstudium. Unter Mitarbeit von Isabelle Moc, Paul Ziegler und Silke Berghold. 6., überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. S. 87, 125, 129-133, 474-478, 530.
31. Hosking, Diane E.; Eramudugolla, Ranmalee; Cherbuin, Nicolas; Anstey, Kaarin J. (2019): MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study. In: *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 15 (4), S. 581–589. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.12.011.
32. Hüther, Gerald (2017): Raus aus der Demenz-Falle! Wie es gelingen kann, die Selbstheilungskräfte des Gehirns rechtzeitig zu aktivieren. Originalausgabe. München: Arkana. S. 29-31.
33. Lexikon der Neurowissenschaft (2014): Calcium. Online verfügbar unter <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/calcium/1816>, zuletzt aktualisiert am 04.12.2014, zuletzt geprüft am 24.03.2021.
34. Liu, Dexiang; Ke, Zunji; Luo, Jia (2017): Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: The Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic

- Reticulum Stress, and Autophagy. In: *Molecular neurobiology* 54 (7), S. 5440–5448. DOI: 10.1007/s12035-016-0079-9. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
35. Lu'o'ng, Khanh vinh quoc; Nguyen, Lan Thi Hoang (2011): Role of thiamine in Alzheimer's disease. In: *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 26 (8), S. 588–598. DOI: 10.1177/1533317511432736. zuletzt geprüft am 14.03.2021.
36. Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin (2020): Strategie des Fettstoffwechsels | MDC Berlin. Hg. v. Max-DelbrückCentrum für Molekulare Medizin in der Helmholtz Gemeinschaft. Online verfügbar unter <https://www.mdc-berlin.de/de/news/news/strategie-des-fettstoffwechsels>, zuletzt aktualisiert am 21.09.2020, zuletzt geprüft am 13.03.2021.
37. Max-Rubner-Institut, Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel: Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht Teil 2. Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. S. 113, 114. Online verfügbar unter https://www.mri.bund.de/fileadmin/MRI/Institute/EV/NVSII_Abschlussbericht_Teil_2.pdf, zuletzt geprüft am 13.03.2021.
38. Müller, Thomas (2012): Paradoxe Ergebnisse: Erneut Enttäuschung bei Alzheimer-Medikament. In: *Springer Medizin Verlag GmbH, Ärzte Zeitung*, 17.08.2012. Online verfügbar unter <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Erneut-Enttaeuschung-bei-Alzheimer-Medikament-281677.html>, zuletzt geprüft am 10.03.2021.
39. Pan, Xiaoli; Chen, Zhichun; Fei, Guoqiang; Pan, Shumei; Bao, Weiqi; Ren, Shuhua et al. (2016): Long-Term Cognitive Improvement After Benfotiamine Administration in Patients with Alzheimer's Disease. In: *Neuroscience Bulletin* 32 (6), S. 591–596. DOI: 10.1007/s12264-016-0067-0.
40. Pan, Xiaoli; Fei, Guoqiang; Lu, Jingwen; Jin, Lirong; Pan, Shumei; Chen, Zhichun et al. (2015): Measurement of Blood Thiamine Metabolites for Alzheimer's Disease Diagnosis. In: *EBioMedicine* 3, S. 155–162. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.039. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
41. Pan, Xiaoli; Sang, Shaoming; Fei, Guoqiang; Jin, Lirong; Liu, Huimin; Wang, Zhiliang et al. (2017): Enhanced Activities of Blood Thiamine Diphosphatase and Monophosphatase in Alzheimer's Disease. In: *PloS one* 12 (1), e0167273. DOI: 10.1371/journal.pone.0167273. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
42. pfizer.com (2021): The MIND diet: A guide for beginners | Pfizer. Online verfügbar unter https://www.pfizer.com/news/featured_stories/featured_stories_detail/the_mind_diet_a_guide_for_beginners, zuletzt aktualisiert am 12.03.2021, zuletzt geprüft am 12.03.2021.
43. Podlogar, Julia; Smollich, Martin (2019): Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente. Beratungswissen für die Apothekenpraxis. 1. Auflage, S. 20.
44. Rodríguez, José-Luis; Qizilbash, Nawab; López-Arrieta, Jess (2001): Thiamine for Alzheimer's disease. In: *Cochrane Database of Systematic*

Reviews (2). DOI: 10.1002/14651858.CD001498. zuletzt geprüft am 13.03.2021.

45. Sang, Shaoming; Pan, Xiaoli; Chen, Zhichun; Zeng, Fan; Pan, Shumei; Liu, Huimin et al. (2018): Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer's disease, whereas amyloid deposition does not. In: *Alzheimer's research & therapy* 10 (1), S. 26. DOI: 10.1186/s13195-018-0354-2. zuletzt geprüft am 13.03.2021.
46. Schek, Alexandra (2017): Ernährungslehre kompakt. Kompendium der Ernährungslehre für Studierende der Ernährungswissenschaft, Medizin und Naturwissenschaften und zur Ausbildung von Ernährungsfachkräften. 6., aktualisierte und erweiterte Auflage. Wiesbaden: Umschau Zeitschriftenverlag GmbH (Ernährungs Umschau Fachbuchreihe). S. 129.
47. Schmiedel, Volker (2019): Nährstofftherapie. Orthomolekulare Medizin in Prävention, Diagnostik und Therapie. 4. Auflage. S. 82, 130.
48. Wallesch, Claus-Werner; Förstl, Hans; Bartels, Claudius (2012): Demenzen. 2., aktualisierte und überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (RRN - Referenz-Reihe Neurologie). S. 26, 39-44, 52, 53, 55, 56, 91, 203, 220.
49. World Health Organization (WHO) 2020: Dementia. Online verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, zuletzt aktualisiert am 08.03.2021, zuletzt geprüft am 11.03.2021.
50. World Health Organization (WHO) 2021: Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. Online verfügbar unter <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017---2025>, zuletzt aktualisiert am 08.03.2021, zuletzt geprüft am 08.03.2021.
51. World Health Organization Europe (2021): Dementia. World Health Organization. Online verfügbar unter <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/areas-of-work/dementia>, zuletzt aktualisiert am 05.03.2021, zuletzt geprüft am 11.03.2021.

- 1.) Abbildung 1: „Median der B1 Zufuhr in % der D-A-CH-Referenzwerte“ VIII
- 2.) Tabelle 1: „Zufuhr von Vitamin B1 (mg/Tag) und Vergleich mit den
D-A-CH-Referenzwerten in verschiedenen Altersgruppen für
Männer und Frauen“ IX
- 3.) Abbildung 2: „Stadien eines Vitamin-B1-Mangels“ X
- 4.) Titelauswahl aus der Datenbank „Google scholar“ XI
- 5.) Titelauswahl von Rodríguez et al. (2001) XI
- 6.) Abbildung 3: Empfehlungen der Nahrungsauswahl nach der „MIND-Diät“ . XII

Anhang:

1.)

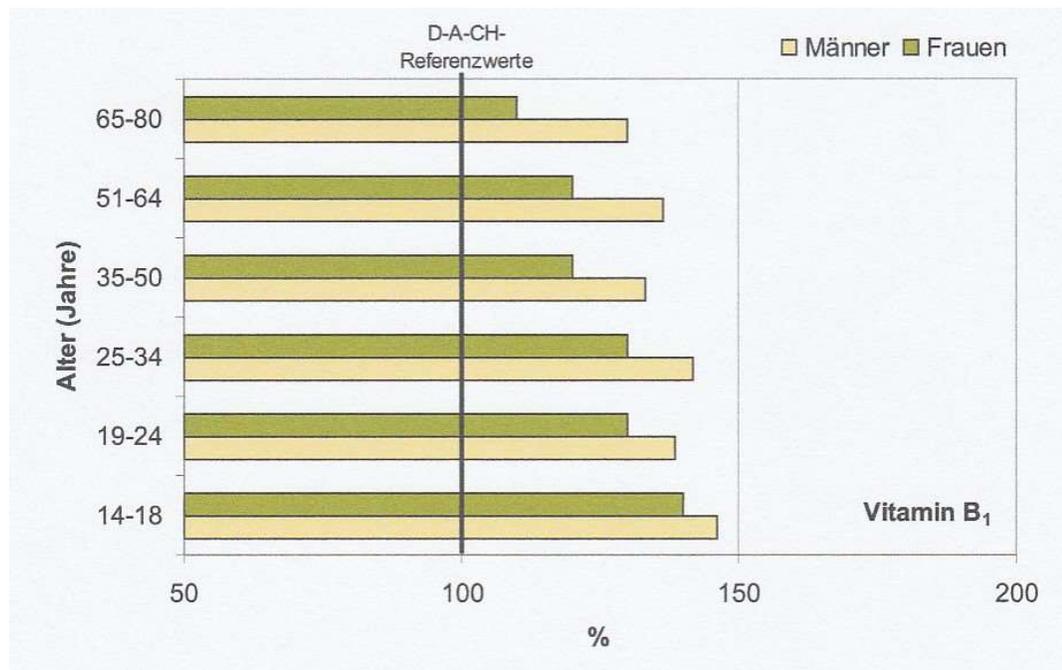


Abbildung 1: „Median der B1 Zufuhr in % der D-A-CH-Referenzwerte“, aus Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil II, 2008, S. 114

Die empfohlene Zufuhrmenge nach D-A-CH Referenzwerten wird bei Männern und Frauen nach dieser Abbildung in jeder untersuchten Altersgruppe überschritten. Die Versorgung in der Bevölkerung mit Vitamin B1 ist demnach ausreichend.

2.)

Tabelle 1: Zufuhr von Vitamin B1 (mg/Tag) und Vergleich mit den D-A-CH-Referenzwerten in verschiedenen Altersgruppen für Männer und Frauen, aus: "Nationale Verzehrsstudie II, Ergebnisbericht Teil II", 2008, S. 250

Zufuhr Vitamin B ₁ (mg/Tag)	n	MW	SE	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95	D-A-CH	Personen (%) unterhalb Referenzwert
Männer	7093	1,8	0,01	0,8	0,9	1,2	1,6	2,1	2,8	3,5		21,2
14-18	712	2,2	0,06	0,9	1,1	1,4	1,9	2,6	3,7	4,7	1,4/1,3*	20,0
19-24	510	2,2	0,07	0,9	1,0	1,4	1,8	2,5	3,7	4,9	1,3	22,4
25-34	690	2,1	0,07	0,9	1,0	1,3	1,7	2,2	3,3	4,4	1,2	20,0
35-50	2079	1,8	0,02	0,8	1,0	1,2	1,6	2,1	2,8	3,5	1,2	22,5
51-64	1633	1,6	0,02	0,8	0,9	1,2	1,5	1,9	2,4	2,9	1,1	20,5
65-80	1469	1,4	0,01	0,8	0,9	1,1	1,3	1,6	2,0	2,4	1,0	20,2
Frauen	8278	1,3	0,01	0,7	0,8	0,9	1,2	1,5	2,0	2,5		32,0
14-18	700	1,7	0,04	0,6	0,8	1,0	1,4	1,9	3,0	3,7	1,1/1,0*	24,5
19-24	510	1,5	0,05	0,6	0,7	0,9	1,3	1,7	2,5	3,2	1,0	31,8
25-34	972	1,5	0,03	0,7	0,8	1,0	1,3	1,8	2,3	3,1	1,0	26,6
35-50	2694	1,3	0,01	0,7	0,8	0,9	1,2	1,5	1,9	2,3	1,0	30,4
51-64	1840	1,3	0,01	0,7	0,8	0,9	1,2	1,4	1,8	2,1	1,0	32,3
65-80	1562	1,2	0,02	0,6	0,7	0,9	1,1	1,3	1,7	2,0	1,0	40,4

* Erster Wert = Referenzwert für die 14-Jährigen/zweiter Wert = Referenzwert für die 15-18-Jährigen

Die linke Spalte der obigen Tabelle zeigt die Aufteilung der Geschlechter in den untersuchten Altersgruppen, die Spalte „n“ nennt die Anzahl der untersuchten Personen. (Die Spalten „MW, SE, P5, P10, P25, P50, P75, P90 und P95“ bleiben in dieser Betrachtung unberücksichtigt.)

In den zwei rechten Spalten unter „D-A-CH“ und „Personen (%) unterhalb Referenzwert“ wird ersichtlich, dass 21,2 % aller untersuchten Männer und 32 % aller untersuchten Frauen unterhalb des empfohlenen D-A-CH Referenzwertes in der Thiaminaufnahme liegen.

Es ist erkennbar, dass die Anzahl der Frauen, welche den Referenzwert nicht erreichen, mit zunehmendem Alter ansteigt. Der Wert steigt von 24,5 % in der Altersgruppe der 14-18-jährigen Frauen auf 40,4 % in der Gruppe der 65-80-jährigen Frauen an.

Bei den Männern bleibt der Wert in allen Altersgruppen von 20 % (14-18 Jahre) bis maximal 22,5 % (35-50 Jahre) relativ konstant. In der Gruppe der 65-80-jährigen Männer liegt der Anteil derer, welche den Thiamin Referenzwert nach D-A-CH nicht erreichen, bei 20,2 %.

3.) Stadien eines Vitamin B1- Mangels

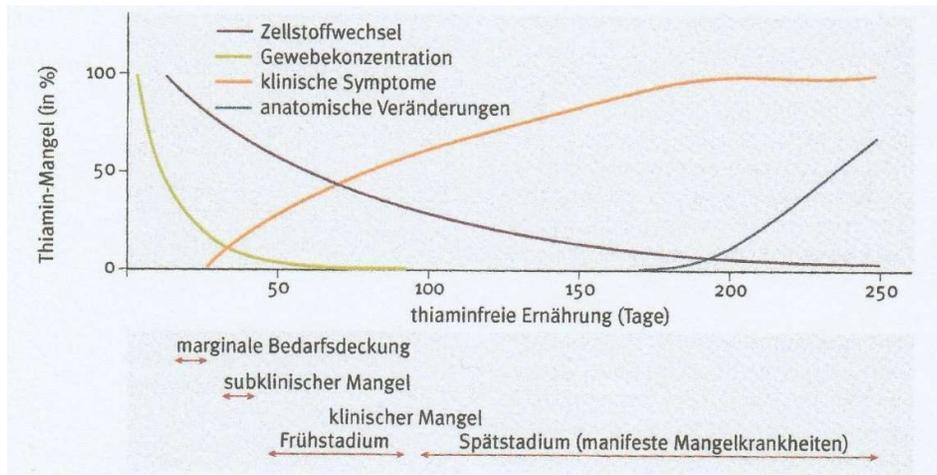


Abbildung 2: „Stadien eines Vitamin B1 Mangels“ aus Schmiedel, V., „Nährstofftherapie“, 2019, 4.Auflage, S. 130

In dieser Abbildung ist ersichtlich, dass nach zirka 60 Tagen thiaminfreier Ernährung keine Gewebespiegel mehr an Vitamin B1 nachweisbar sind. Zu diesem Zeitpunkt sind klinische Symptome in einer leichten Form zwar schon existent, deutlich zu nehmen sie erst im Verlauf weiterer Monate einer thiaminfreien Ernährung. Der Zellstoffwechsel ist nach relativ kurzer Zeit, zirka nach 10 Tagen, in seiner Funktion beeinträchtigt.

Die Abbildung zeigt, schon marginale Mängel an Thiamin beeinträchtigen früh, nach zirka 10 Tagen, den Zellstoffwechsel. Subklinische Mängel verursachen unspezifische Symptome wie Reizbarkeit oder eine verminderte Leistungsfähigkeit (Schmiedel 2019, S. 130). Anatomische Veränderungen treten nach zirka sechs Monaten thiaminfreier Ernährung auf.

4.) Titelauswahl aus der Datenbank „Google scholar“

1. „Thiamine deficiency and brain disorders“, Butterworth, Roger F., 2003
2. “Decoding Alzheimer’s disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies”, Chen, Zhichun; Zhong, Chunjiu, 2013
3. “Abnormal Thiamine-Dependent Processes in Alzheimer’s Disease. Lessons from Diabetes”, Gibson, Gary E. et al., 2013
4. “Vitamin B1 (thiamine) and dementia”, Gibson, Gary E. et al., 2016
5. “Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: The Interplay among Oxidative Stress, Endoplasmatic Reticulum Stress and Autophagy”, Liu, Dexiang; Ke, Zunji; Luo, Jia, 2016
6. “Role of Thiamine in Alzheimer’s Disease”, Lu'o'ng, Khan vinh quố; Nguyễn, Lan Thi Hoang, 2011
7. “Measurement of Blood Thiamine for Alzheimer’s Disease Diagnosis”, Pan, Xiaoli et al., 2015
8. “Enhanced Activities of Blood Thiamine Diphosphatase and Monophosphatase in Alzheimer’s Disease”, Pan, Xiaoli et al., 2017
9. “Thiamine diphosphate reduction strongly correlates with brain glucose hypometabolism in Alzheimer’s disease, whereas amyloid deposition does not”, Sang, Shaoming et al., 2018.
10. “Thiamine for Alzheimer’s disease”, Rodríguez, JL; Qizilbash, N; López-Arrieta, J, 2001

5.) Titelauswahl von Rodríguez et al. (2001)

Die Titel der von Rodríguez et al. (2001) in einem Review untersuchten Studien mit dem Ziel, die Effizienz von Thiamin für Betroffene der Alzheimer Erkrankung zu untersuchen, sind folgende:

1. Blass, J.P. et al., „Thiamine and Alzheimer’s disease. A pilot study.“ August 1988
2. Nolan, K.A. et al., “A trial of Thiamine in Alzheimer’s disease”, Januar 1991
3. Meador, K., “Preliminary Findings of High Dose Thiamine in Dementia of Alzheimer’s Type”, Oktober 1993

6.) Empfehlungen der Nahrungsauswahl nach der MIND-Diät



Abbildung 3: Empfehlungen der Nahrungsauswahl nach der "MIND diet" aus: „The MIND diet. A guide for beginners“, Pfizer 2021, online verfügbar unter: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/NUTRITION_MindDiet.pdf

MIND = **M**editerranean – **D**ASH - **D**iet **I**ntervention for **N**eurodegenerative **D**elay

DASH = **D**ietary **A**pproach to **S**ystolic (oder: **S**top) **H**ypertension

Die DASH-Diät ist eine Ernährungsweise, um einen Bluthochdruck zu reduzieren. Es werden dabei Vollkornprodukte, reichlich Obst und Gemüse, ein niedriger Salzkonsum (maximal 1 TL/Tag), mageres Fleisch, Fisch und Hülsenfrüchte empfohlen.

Die MIND-Diät kombiniert die DASH-Diät mit mediterraner Diät. Empfohlen werden dabei dreimal täglich Vollkornprodukte, Gemüse/grünes Blattgemüse täglich, täglich Nüsse, jeden zweiten Tag Bohnen, mindestens zweimal/Woche Geflügel, mindestens einmal/Woche Fisch, Beeren mindestens zweimal/Woche, häufig Olivenöl und wenn erwünscht ein Glas (Rot-)Wein/Tag.

Sehr sparsam sollten Butter/Margarine verwendet werden, Käse maximal einmal/Woche, rotes Fleisch so selten wie möglich, Fastfood, Gebäck und Süßigkeiten sehr selten als Ausnahme.

Die MIND-Diät ist in einer australischen longitudinalen Kohortenstudie mit einer Reduktion kognitiver Beeinträchtigungen bei neurodegenerativen Erkrankungen (Alzheimer-Erkrankung, vaskuläre Demenz, MCI) assoziiert (Hosking et al. 2019).

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und dabei keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Sämtliche Stellen der Arbeit, die im Wortlaut oder dem Sinn nach Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher weder gesamt noch in Teilen einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Berlin, den.....

.....

(Unterschrift Verfasserin)