



# Die Bedeutung der Vitamine B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folat für den Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit

Prof. Dr. med. Michael Linnebank, Gladbeck

## Zusammenfassung

Die Anzahl der von einer Demenz betroffenen Menschen wird mit zunehmender Lebenserwartung in den nächsten Jahren und Jahrzehnten weltweit deutlich ansteigen. Solange die Erkrankung nicht wirksam verhindert werden kann, wäre zumindest eine relevante Verzögerung des Erkrankungsbeginnes oder der Krankheitsentwicklung von der leichten kognitiven Funktionseinschränkung bis hin zur Demenz von erheblicher Bedeutung.

Kognitive Funktionseinschränkungen sind mit erhöhten Homocystein- und niedrigen Folatspiegeln assoziiert. Homocystein entsteht intermediär bei Methylierungsprozessen im C1-Stoffwechsel und wird dort B-Vitamin-abhängig zu Methionin recycelt oder zu Cystein und Glutathion metabolisiert. Ein Mangel an B-Vitaminen führt zu einer Hyperhomocysteinämie. In-vitro- und In-vivo-Experimente haben gezeigt, dass Homocystein Nervenzellen schädigen und die Pathophysiologie der Alzheimer-Demenz beeinflussen kann.

Die Substitution mit B-Vitaminen kann zum Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit beitragen, wenn ältere Menschen erhöhte Homocystein- oder erniedrigte B-Vitaminspiegel haben, insbesondere, wenn bereits kognitive Einschränkungen vorliegen. Eine langfristige Substitution mit adäquaten Dosierungen ist wichtig.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Grundlagen des Homocysteinstoffwechsels,
- ✓ Studienergebnisse zur Assoziation erhöhter Homocysteinspiegel und Demenz,
- ✓ Pathomechanismen der Neurodegeneration durch Hyperhomocysteinämie,
- ✓ experimentelle Studienergebnisse zur Toxizität von Homocystein,
- ✓ Ergebnisse von Vitamininterventionsstudien zur Verbesserung der kognitiven Leistung,
- ✓ Erfolgsfaktoren für den Einsatz von B-Vitaminen zur Verbesserung der kognitiven Leistung.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

[www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

## Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann  
CME-Verlag  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen  
E-Mail: [info@cme-verlag.de](mailto:info@cme-verlag.de)



## EINFÜHRUNG

Die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit steht am Beginn einer Demenz. Diese chronische Erkrankung nimmt seit Jahren weltweit zu, aktuell sind davon etwa 55 Millionen Menschen betroffen. Am häufigsten ist die Alzheimer-Demenz, gefolgt von der vaskulären Demenz und Mischformen aus Alzheimer-Demenz und der vaskulären Form. Hochrechnungen zufolge werden im Jahr 2030 etwa 80 Millionen Menschen von der Demenz betroffen sein, im Jahr 2050 wahrscheinlich schon ungefähr 140 Millionen. Die jährlichen Kosten für die Demenz – direkte Gesundheitskosten und auch sonstige volkswirtschaftliche Kosten – werden aktuell bereits auf 1,3 Billionen US-Dollar geschätzt, für Deutschland mindestens 15 Milliarden Euro [1, 2, 3] (● **Abb. 1**). Wenn es gelänge, den Beginn einer Demenz um etwa fünf Jahre zu verzögern, würde die Gesamtprävalenz der Demenz um etwa 35 % reduziert und die Gesamtkosten würden halbiert. Deswegen sind, solange Demenzen nicht verhindert oder geheilt werden können, Vorbeugung und Verzögerung von Demenzen ein wichtiges Gesundheitsziel [3, 4].

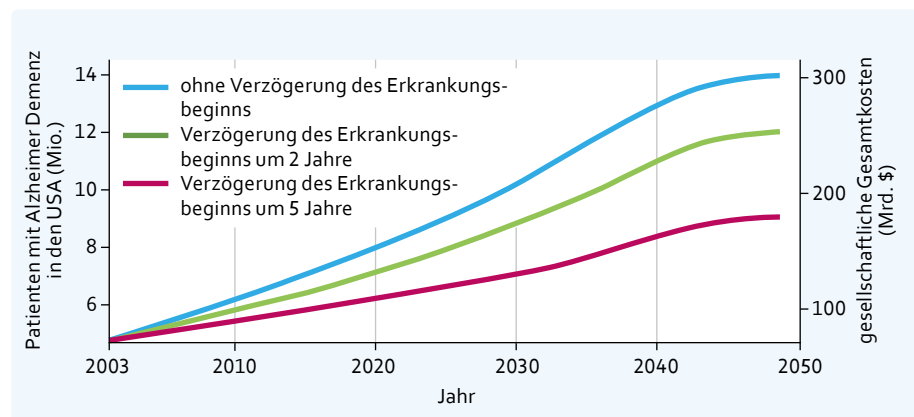


Abbildung 1

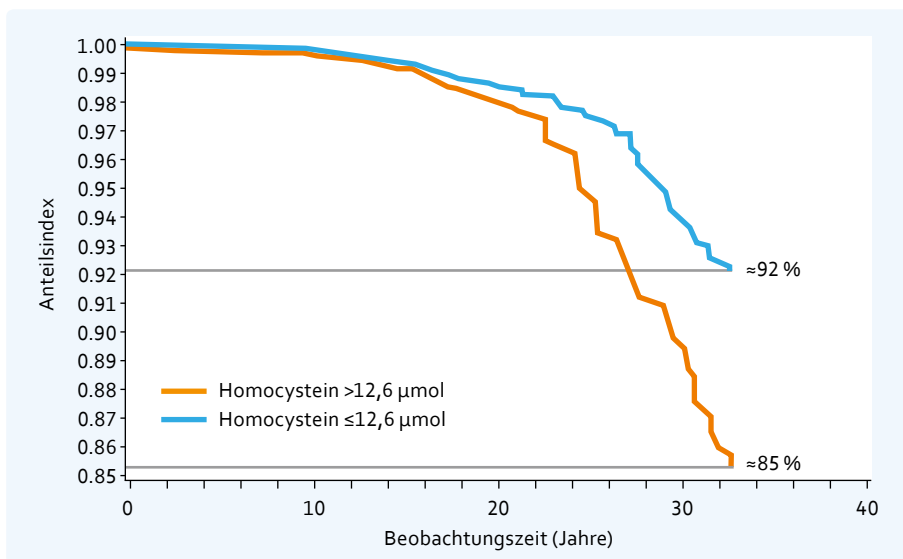
Prognose der Patientenzahl mit Alzheimer-Demenz und Auswirkungen einer Demenzbehandlung auf die gesellschaftlichen Gesamtkosten in den USA (modifiziert nach [3])

## FUNKTION DER B-VITAMINE IM C1-STOFFWECHSEL

Ein Mangel an B-Vitaminen führt zu einer Vielzahl von Entwicklungs- und Funktionsstörungen in verschiedenen Zell- und Gewebetypen. Ursache sind Störungen im Homocystein-Methionin-Stoffwechsel, dessen Funktion u. a. von den Vitaminen B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folat abhängig ist: Aus der Aminosäure Methionin entsteht ATP-abhängig S-Adenosylmethionin (SAM), das als wichtiger Methylgruppdonor mit etwa 150 bekannten biochemischen Reaktionen verknüpft ist und dadurch eine zentrale Rolle im Stoffwechsel einnimmt. Unter anderem betrifft das die Synthese von Neurotransmittern und Zellmembranproteinen, die Myelinisierung des Zentralnervensystems sowie die Methylierung der DNA. In den Methylierungsprozessen bleibt nach Abgabe einer C1-Gruppe von SAM das S-Adosylhomocystein (SAH) übrig, das dann weiter zu Homocystein hydrolysiert wird. Eine dauerhaft erhöhte SAH- und Homocystein-Konzentration im Blut stört verschiedene wichtige Stoffwechselprozesse und ist als eigenständiger Risikofaktor mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und des Nervensystems assoziiert. Homocystein kann entweder zu Methionin recycelt oder zu der für das Redox-System wichtigen Aminosäure Cystein als Baustein von Glutathion weiterverarbeitet werden. Diese Prozesse sind unmittelbar abhängig von den B-Vitaminen: Für das Recycling von Homocystein zu Methionin sind Folat und Vitamin B<sub>12</sub> notwendig, für die Metabolisierung zu Cystein Vitamin B<sub>6</sub>. Die Homöostase des zentralen Nervensystems ist also davon abhängig, dass SAM in ausreichender Menge zur Verfügung steht und gleichzeitig zu hohe Homocysteinspiegel vermieden werden. Die B-Vitamine sind hier entscheidende Faktoren [5, 6].

### ASSOZIATION VON ERHÖHTEN HOMOCYSTEINSPIEGELN UND DEMENZ

Erhöhte Homocysteinspiegel sind assoziiert mit verschiedenen neuropsychologischen Einschränkungen, bildgebenden Surrogatparametern wie einer globalen Hirnatrophie und einem erhöhten Risiko sowohl für die Alzheimer-Demenz als auch für die vaskuläre Demenz [7]. Der Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und einer erhöhten Prävalenz von Demenzerkrankungen wurde in mehreren Studien untersucht. Drei Studien sind besonders erwähnenswert. Die Gothenburg-Studie begann im Jahr 1968. Insgesamt 1368 Frauen im Alter zwischen 38 und 60 Jahren (Mittelwert 46,8 Jahre) wurden in die Studie eingeschlossen und bis zum Jahr 2003, also über 35 Jahre, nachverfolgt. Zu Beginn der Studie wurden bei allen Teilnehmerinnen die Gesamthomocysteinspiegel (tHcy) im Plasma gemessen. Bei den insgesamt vier Follow-up-Terminen wurde mit standardisierten neuropsychologischen Tests untersucht, ob sich eine Demenz entwickelt hat. Das war bei insgesamt 151 Frauen der Fall. Frauen mit initial tHcy im höchsten Terzil hatten ein um 70 % erhöhtes Demenzrisiko (HR 1,7; 95%-KI 1,1–2,6)



**Abbildung 2**  
Gothenburg-Studie: prozentualer Anteil der Frauen ohne Demenz mit initialen Homocysteinspiegeln im Normbereich ( $\leq 12,6 \mu\text{mol/l}$ ) vs. über dem Normbereich ( $>12,6 \mu\text{mol/l}$ ) (modifiziert nach [8])

(● **Abb. 2**) [8]. In der Kaplan-Meier-Darstellung zeigte sich bezüglich der Demenzentwicklung eine Divergenz nach 22 Jahren Follow-up. Erhöhtes tHcy  $>12,6 \mu\text{mol/l}$  in den mittleren Lebensjahren ist nach den Ergebnissen dieser Studie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz im Alter [8].

Eine weitere wichtige Studie ist die Framingham-Offspring-Studie. Die Gesamtkohorte bestand aus 5124 Teilnehmern, die 1971 rekrutiert wurden. Aus dieser Kohorte wurden die Teilnehmer ausgewählt, bei denen zwischen den Jahren 1991 und 2001 mindestens einmal tHcy gemessen und zwischen 1999 und 2002 eine Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirnes durchgeführt wurde. Das war bei 1965 Teilnehmern der Fall, davon 1050 Frauen. Das mittlere Alter betrug 62 Jahre. Patienten mit einem Schlaganfall, schon bestehender Demenz oder anderen neurologischen Erkrankungen, die den MRT-Befund des Gehirnes beeinflussen können, waren ausgeschlossen. Am Ende des Auswertungszeitraumes wurde bei allen Teilnehmern nochmals ein MRT des Gehirnes durchgeführt. Für die Auswertung wurde die Beziehung zwischen den initial (1991 bis 1995) und nachfolgend (1998 bis 2001) gemessenem tHcy und dem Gesamthirnvolumen, den Volumina des Frontal- und Temporalhirns, der Anzahl von stillen Hirninfarkten und der Anzahl von Regionen mit einer Hyperintensität der weißen Hirnsubstanz analysiert, also MRT-Parameter als Indikatoren für einen Verlust von Neuronen, Demyelinisierung und zerebrale Mikroangiopathie. Das gemessene tHcy zu Beginn des Beobachtungszeitraumes wurde in alters- und geschlechtsspezifische Quartile eingeteilt. Die Teilnehmer mit initialem tHcy im höchsten Quartil hatten im Verlauf in der höchsten Altersgruppe ein geringeres Gesamthirnvolumen ( $-0,37 \%$ ,  $p=0,01$ ), ein geringeres Volumen des

Frontal- (-0,14 %, p=0.01) und Temporalhirns (-0,10 %, p=0.04) und eine höhere Prävalenz an stillen Hirninfarkten (RR: 1,5; 95%-KI 1,1–2,1, p=0.02). Ergebnis dieser Studie war, dass ein höheres tHcy bei gesunden Erwachsenen mittleren Alters mit zukünftig geringeren Hirnvolumina und einer höheren Rate an stillen Hirninfarkten assoziiert ist [9].

An der Hordaland-Homocystein-Studie nahmen insgesamt 2189 Menschen im Alter von 66 und 67 Jahren teil. Zum Studienbeginn und nach sechs Jahren wurden tHcy und Folat im Plasma bestimmt. Bei allen Teilnehmern wurde am Ende des Beobachtungszeitraumes die episodische Gedächtnisleistung mit dem Kendrick-Object Learning-Test ermittelt (● **Tab. 1**) [10]. Studienteilnehmer mit einem Gedächtnisdefizit (Testscore <25) hatten im Vergleich zu Teilnehmern ohne Defizit signifikant höhere tHcy- und niedrigere Folatspiegel (● **Abb. 3**) [10]. Außerdem zeigte sich, dass ein Abfall von tHcy und ein Anstieg des Folatspiegels während des sechsjährigen Beobachtungszeitraumes mit einer besseren Gedächtnisleistung assoziiert waren und umgekehrt.

**Tabelle 1**

Hordaland-Homocystein-Studie: Darstellung der Homocystein- und Folatspiegel nach sechs Jahren Beobachtungszeit bei Studienteilnehmern mit und ohne Defiziten bei der Gedächtnisleistung im Kendrick-Object-Learning-Test (modifiziert nach [10])

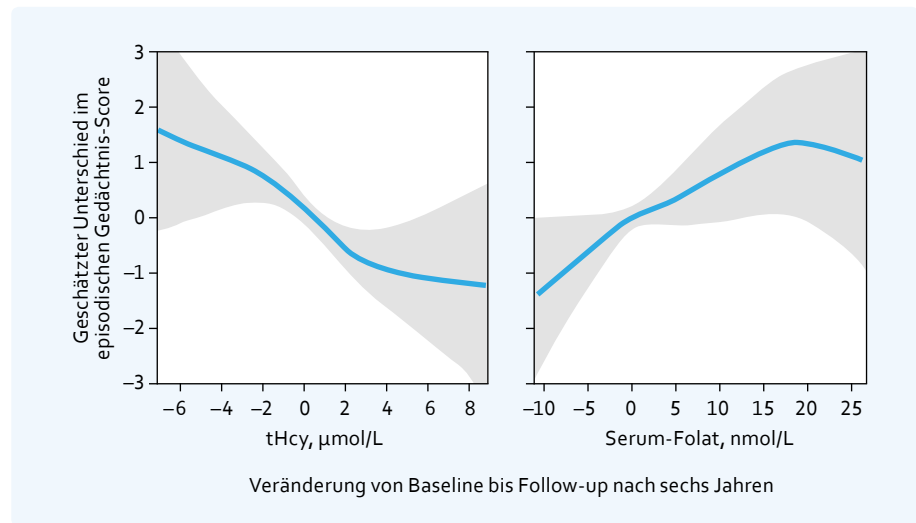
Abkürzung:  
KI=Konfidenzintervall

Follow-up	Homocystein (µmol/l)	Folat (nmol/l)
Studienteilnehmer mit Defiziten in der Gedächtnisleistung (Testscore <25)	<b>12,6</b> (95%-KI: 12,1–13,1) n=234	<b>6,7</b> (95%-KI: 6,2–6,7) n=233
Studienteilnehmer ohne Defizite in der Gedächtnisleistung	<b>11,5</b> (95%-KI: 11,3–11,6) n=1.950	<b>7,6</b> (95%-KI: 7,5–7,8) n=1.940
	p < 0,001	p < 0,001

**Abbildung 3**

Hordaland-Homocystein-Studie: Darstellung der Veränderungen des episodischen Gedächtnisses in Abhängigkeit von den Veränderungen von Homocystein und Folat zwischen initialer (Baseline) und Folgeuntersuchung (Follow-up) nach sechs Jahren. Homocystein (n = 1670), Folat (n = 1660); grau: 95%-KI (modifiziert nach [10])

Abkürzung:  
tHcy = Gesamthomocysteinplasmakonzentration



**METAANALYSE ZUR ASSOZIATION VON HYPERHOMOCYSTEINÄMIE, FOLATSPIEGELN UND DEMENZ**

In eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 wurden 16 Studien einbezogen. Die Studien waren teils prospektiv, teils handelte es sich um einfache Querschnittsanalysen. In einer Gesamtkohorte von 12.665 Teilnehmern aus 16 Studien lag eine Assoziation zwischen hohem tHcy und einer Demenz vor (Odds Ratio (OR) 2,09; 95%-KI 1,60–2,74). In einer Metaanalyse von neun Studien mit einer Gesamtkohorte von 6654 Teilnehmern wurde die Assoziation zwischen niedrigen Folatspiegeln und einer Demenz bestätigt (OR 1,76; 95%-KI 1,24–2,5). Vitamin B<sub>12</sub> und Demenz waren in einer Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt 3732 Teilnehmern hingegen nicht assoziiert, obwohl in dieser Studie tHcy und Folat mit Demenz assoziiert waren (OR 1,11; 95%-KI 0,79–1,56) [11].

## POTENZIELLE PATHOMECHANISMEN DER NEURODEGENERATION DURCH HYPERHOMOCYSTEINÄMIE UND FOLATMANGEL

Für die Schädigung von Nervenzellen durch erhöhtes tHcy und erniedrigtes Folat werden verschiedene Pathomechanismen diskutiert. Homocystein ist eine reaktive, nicht proteinogene Aminosäure, die bei erhöhten Konzentrationen die Funktion von verschiedenen Proteinen stören kann, indem sie an Proteine bindet, diese also „homocysteinylt“.

Homocystein scheint direkt das Endothel zu schädigen und so über eine Mikroangiopathie zu Neurodegeneration und vaskulärer Demenz beizutragen. In experimentellen Untersuchungen wurde gezeigt, dass durch Homocystein oxidativer Stress ausgelöst werden kann, der im Gehirn zu DNA-Schäden führen kann. Oxidativer Stress ist ein Pathomechanismus der Neurodegeneration und ist mit einer erhöhten Inzidenz von Demenzerkrankungen assoziiert. Ein wichtiger Faktor hierzu könnte die sogenannte exzitatorische Toxizität von Homocystein sein. Homocystein in der oxidierten Form als Homocysteinsäure wirkt als Agonist am N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA-)Rezeptor, der den Calciueinstrom in Neuronen reguliert. Homocystein führt so zu einem erhöhten Calciueinstrom in die Neuronen und so zur Hyperexzitation als Mechanismus der Neurodegeneration.

Weitere mögliche Pathomechanismen hängen mit dem bereits beschriebenen C1-Stoffwechsel zusammen. Vitamin B<sub>12</sub> und Folat sind essenzielle Faktoren für das Recycling von Methionin aus Homocystein. Methionin ist als S-Adenosylmethionin (SAM) eine wichtige Quelle für Methylierungsprozesse, zum Beispiel bei der Synthese von Neurotransmittern und beim Abbau von Presenilin. Presenilin stimuliert unter anderem den Aufbau von Amyloiden im Tau-Stoffwechsel, wodurch sich eine Verknüpfung zur Alzheimer-Demenz ergibt. Eine Hypomethylierung als Indikator einer reduzierten Methylierungskapazität könnte auch neurodegenerative Prozesse auslösen.

Folat ist wichtig für die Thymidin- und Purinsynthese und damit auch für die Produktion von DNA- und RNA. Ein Folatmangel führt zu Störungen der DNA- und RNA-Synthese, was wiederum zahlreiche Stoffwechsel- und Zellteilungsprozesse negativ beeinflusst [12, 13, 14].

## EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR TOXIZITÄT VON HOMOCYSTEIN

Zahlreiche der oben beschriebenen potenziellen Pathomechanismen der Neurodegeneration durch die Hyperhomocysteinämie sind experimentell untersucht worden. In einer Patch-Clamp-Untersuchung von kultivierten hippocampalen Neuronen der Maus wurde untersucht, wie sich Homocystein auf die Elektrophysiologie der Zellen auswirkt. Die Zellen wurden mit pathophysiologisch realistischen In-vivo-Konzentrationen von 100 µmol intra- und extrazellulär appliziertem Homocystein für 24 Stunden inkubiert. Durch vergleichende Messung einzelner Aktionspotenziale und Aktionspotenzialserien konnte in diesem Modell gezeigt werden, dass Homocystein zu einer Übererregbarkeit (Hyperexzitation) der Neurone führt [15].

Um die unterschiedlichen Konzentrationen verschiedener Metabolite des Homocysteinstoffwechsels bei Menschen mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu Gesunden darzustellen, wurden zahlreiche Blut- und Liquorproben analysiert. Die Folat- und Homocysteinspiegel im Blut korrelieren mit den Homocysteinspiegeln im Liquor. Das für das Methioninrecycling aus Homocystein zuständige 5-Methyltetrahydrofolat (5-MTHF) korreliert im Liquor mit dem Neurodegenerationsmarker Phospho-Tau (p-Tau); Homocystein in Blut und Liquor korreliert mit Amyloid-Beta (Aβ) im Liquor und S-Adenosylmethionin (SAM), der wichtige Methylgruppenlieferant für die Produktion von Neurotransmittern, ist im Liquor von Menschen mit Alzheimer-Demenz reduziert. Diese einzelnen Ergebnisse und Zusammenhänge fügen sich in die Hypothese ein, dass niedrige Folatspiegel die Methylierungs-

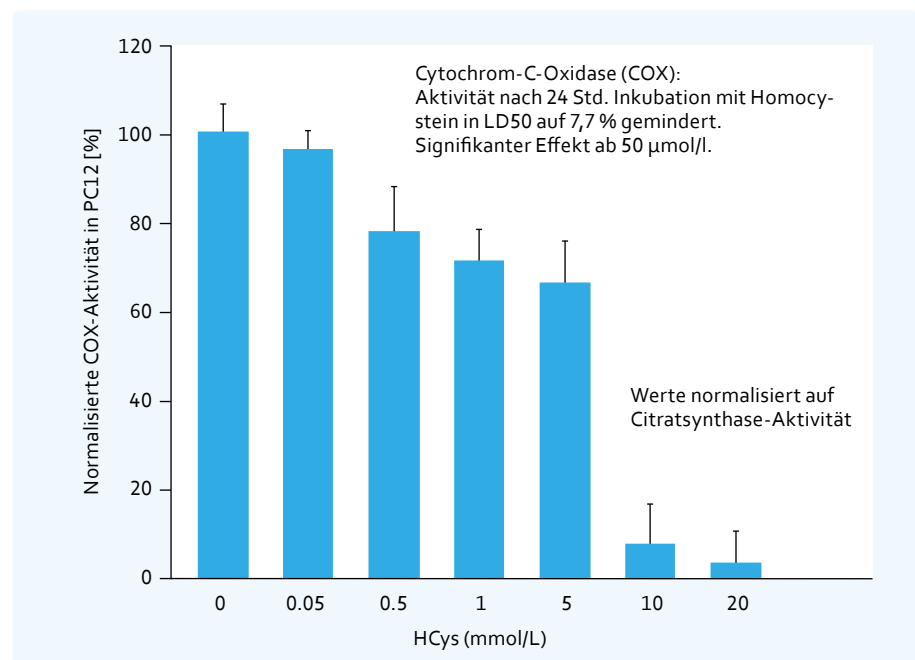
kapazität reduzieren und die dadurch erhöhten Homocysteinspiegel unmittelbar mit neurodegenerativen Stoffwechselprozessen verknüpft sind, die bei Menschen mit Alzheimer-Demenz beschrieben wurden [16–20].

Welche direkten Auswirkungen Homocystein auf die Vitalität von kultivierten Nervenzellen hat, wurde in einer Reihe von Experimenten untersucht, in denen der Effekt von Homocystein auf die Freisetzung von Reactive oxygen species (ROS) bzw. freien Sauerstoffradikalen als Parameter für oxidativen Stress und auf die Aktivität einzelner Elemente der Atmungskette als Parameter des zellulären Energiestoffwechsels analysiert wurde. Homocystein erwies sich in diesen Zellkulturen in steigenden Konzentrationen als toxisch. Der Komplex 1 der Atmungskette wird zwar durch Homocystein nicht beeinflusst, die Aktivität der Cytochrom-C-Oxidase (COX) wird allerdings dosisabhängig gehemmt (● **Abb. 4**) [21]. Im Laufe einer 24-stündigen Inkubation mit der LD50 (50 % der letalen Dosis) von Homocystein nimmt zunächst die Atmungskettenaktivität ab. Nach dem Zusammenbruch der Atmungskette kommt es zu einem Anstieg freier Sauerstoffradikale als Parameter für oxidativen Stress und schließlich zum Zelltod (Apoptose). Um zu verstehen, wie genau Homocystein die Aktivität der Cytochrom-C-Oxidase (COX) beeinflusst, wurden Spektrumanalysen mit PC12-Zellen durchgeführt. Homocystein machte COX in diesen Zellen instabil, was zu einer Aktivitätsabnahme der Atmungskette führt. COX gehört zur Superfamilie der sogenannten Häm-Kupfer-Oxidase, die bei allen atmenden Organismen den terminalen Elektronenakzeptor der Atmungskette darstellen. Zwei Kupferzentren sind im COX-Molekül für ein ordnungsgemäßes Funktionieren essenziell notwendig. Photometrische Messungen zeigten, dass Homocystein Kupfer effektiv binden kann. Dadurch wurde die Hypothese generiert, dass Homocystein in den Neuronen zu einem Mangel an verfügbarem Kupfer führt und dadurch die von Kupfer abhängigen Enzyme, wie zum Beispiel COX, empfindlich stört. Diese Hypothese wurde durch weitere experimentelle Untersuchungen bestätigt, indem Nervenzellen mit Homocystein, Kupfer und mit beiden Komponenten inkubiert wurden. Es stellte sich schließlich heraus, dass eine durch Homocystein (24h, LD50) induzierte Apoptose kultivierter Nervenzellen durch eine Präinkubation mit Kupfer (2 bis 10 mmol/l) verhindert werden kann. Die Vorinkubation mit Kupfer schützt die Zellen also vor der Toxizität des Homocysteins [21].

#### Abbildung 4

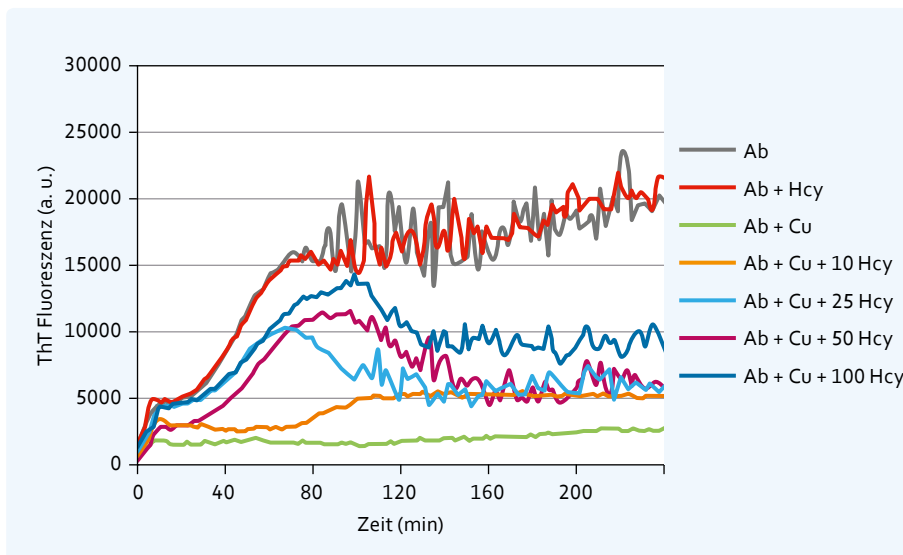
Wirkung von Homocystein auf die Aktivität der Cytochrom-C-Oxidase in kultivierten Phäochromocytomzellen der Ratte. Signifikanter Effekt ab 50 µmol/l. Die Aktivität ist nach 24-stündiger Inkubation mit Homocystein in LD50 auf 7,7 % gemindert. Werte normalisiert auf Citratsynthaseaktivität (modifiziert nach [21])

Abkürzungen:  
COX = Cytochromoxidase  
PC12 = Zelllinie von Ratten-Phäochromocytomzellen  
HCys = Homocystein  
LD50 = 50 % der letalen Dosis



## HOMOCYSTEIN, KUPFER UND AMYLOID-BETA-AGGREGATION

In Experimenten mit transgenen Alzheimer-Mausmodellen wurden Antikörper gegen Homocystein und gegen Amyloid-Beta eingesetzt. Im Hirngewebe von Alzheimer-Mäusen wurde Homocystein vermehrt in Aggregation mit Amyloid-Beta beobachtet. Wie das Homocystein kann auch Amyloid-Beta Kupfer binden und dadurch möglicherweise den neuronalen Energiestoffwechsel negativ beeinflussen. Die Interaktion zwischen Homocystein, Kupfer und Amyloid-Beta wurde deshalb in einem weiteren In-vitro-Experiment untersucht. In einer Lösung aggregieren Amyloid-Beta-Moleküle kontinuierlich mit zunehmender Inkubationszeit. Diese Amyloid-Beta-Aggregation ist ein wesentlicher Pathomechanismus bei der Alzheimer-Demenz; dessen therapeutische Beeinflussung ist Gegenstand zahlreicher tierexperimenteller und klinischer Studien. Die Zugabe von Homocystein beeinflusste die Amyloid-Beta-Aggregation in vitro nicht, Kupfer verhinderte die Aggregation hingegen vollständig (● **Abb. 5**). Homocystein reduzierte diese Verhinderung der Amyloid-Beta-Aggregation durch Kupfer dosisabhängig. Je mehr Homocystein zur Lösung von Amyloid-Beta und Kupfer hinzugegeben wurde, desto mehr Amyloid-Beta-Aggregate entstanden. Kupfer könnte deshalb vielleicht ein Schlüssel sein, um zu verstehen, wieso zwischen Homocystein und der Alzheimer-Demenz eine direkte Verbindung besteht [21].



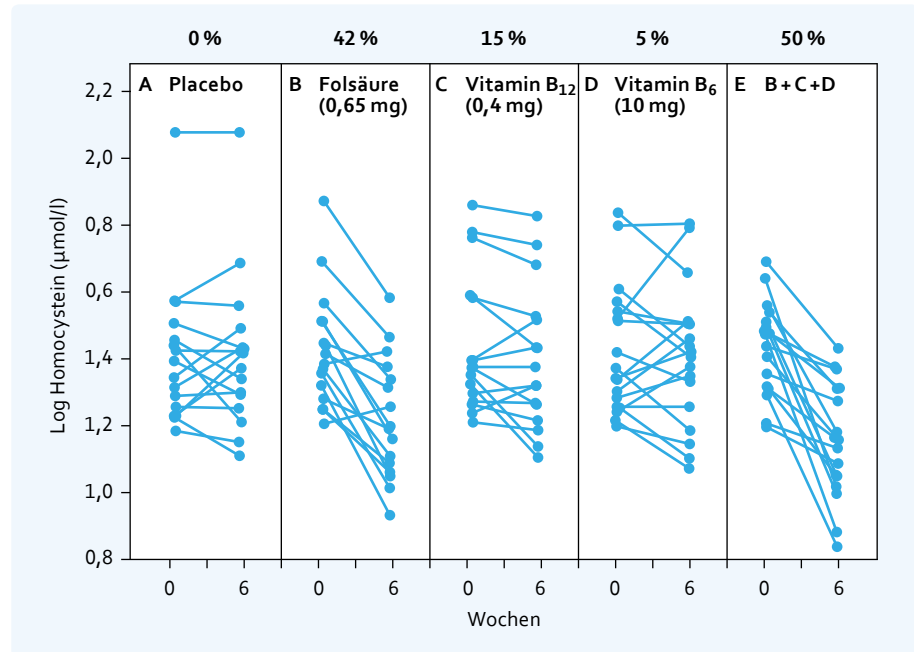
**Abbildung 5**

Homocystein reduziert in vitro dosisabhängig die Verhinderung der Amyloid-Beta-Aggregation durch Kupfer. Die Fluoreszenzzunahme korreliert mit der Menge an gebildeten Amyloid-Beta-Aggregaten (modifiziert nach [26])

Abkürzungen:  
ThT = Thioflavin T  
a. u. = arbitrary units  
Ab = Amyloid-Beta  
Hcy = Homocystein  
Cu = Kupfer

## VITAMININTERVENTIONSSTUDIEN

Wenn Hyperhomocysteinämie und niedrige Folsäurespiegel das Risiko erhöhen, eine Demenz zu entwickeln, und die Zufuhr von B-Vitaminen den Homocysteinspiegel senkt, ist als nächster Schritt sinnvoll, in klinischen Studien zu untersuchen, ob die Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen oder sogar einer Demenz durch eine Zufuhr von B-Vitaminen verzögert oder sogar verhindert werden kann. Schon 1994 hatten Ubbink et al. den Effekt verschiedener B-Vitamine und deren Kombination auf Homocysteinspiegel untersucht (● **Abb. 6**) [22]. In einer offenen Studie wurden insgesamt 100 Männer mit einer milden Hyperhomocysteinämie (tHcy >10 µmol/l) in fünf Gruppen zu jeweils 20 Personen eingeteilt. Gruppe 1 erhielt Placebo, die Gruppen 2, 3 und 4 erhielten 0,65 mg Folsäure oder 0,4 mg Vitamin B<sub>12</sub> oder 10 mg Vitamin B<sub>6</sub>, Gruppe 5 die Kombination jener drei Vitamine für jeweils sechs Wochen. Danach wurden erneut die Homocysteinplasmaspiegel gemessen. Placebo und Vitamin B<sub>6</sub> allein hatten in dieser Studie keinen signifikanten Effekt, während die anderen Interventionen die Homocysteinspiegel senkten [22].

**Abbildung 6**

Einfluss einer sechswöchigen ergänzenden Gabe von B-Vitaminen im Vergleich zu Placebo auf erhöhte Plasmakonzentrationen von Homocystein. Der Effekt von Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub> und der Kombination aller drei B-Vitamine im Vergleich zu Placebo war statistisch signifikant (modifiziert nach [22])

In der randomisierten doppelblinden und placebokontrollierten FACIT-Studie wurde der Effekt einer dreijährigen Folsäuresupplementation (0,8 mg/Tag) auf die kognitive Funktion und auf tHcy von insgesamt 818 Menschen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren untersucht. In der mit Folsäure supplementierten Gruppe stiegen die Folsäurekonzentrationen im Vergleich zur Placebogruppe um 576 % an (95%-KI 539–614,  $p < 0.001$ ), die Homocysteinspiegel wurden um 26 % (95%-KI 24–28,  $p < 0.001$ ) gesenkt. Bei den gewählten Parametern für die neuropsychologische Leistungsfähigkeit wurden nach drei Jahren signifikante Veränderungen dokumentiert (● **Tab. 2**) [23]. Sowohl bei der allgemeinen Gedächtnisleistung als auch bei der Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung waren die Werte in der Folsäuregruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser. Auch bei der sensomotorischen Geschwindigkeit konnten in der Folsäuregruppe signifikant bessere Werte erreicht werden. Die Autoren fassten ihre Ergebnisse so zusammen, dass eine Substitution mit Folsäure verschiedene Domänen der kognitiven Funktion stützt, die sich regulär mit zunehmendem Alter verschlechtern. Die dreijährige Folsäuresubstitution verbesserte die allgemeine Gedächtnisleistung so, dass sie einer 4,7 Jahre jüngeren Population entsprach, bei dem verbalen Gedächtnis entsprach die Effektstärke 6,9 Jahren [23].

Eine der bekanntesten Vitamininterventionsstudien ist VITACOG. In dieser doppelblinden, randomisierten Studie wurde die kombinierte orale Gabe von täglich 0,8 mg Folsäure, 0,5 mg Vitamin B<sub>12</sub> und 20 mg Vitamin B<sub>6</sub> über zwei Jahre mit der Gabe von Placebo verglichen. Zielkriterien waren die Veränderung des Hirnvolumens (volumetrisches MRT) und die kognitive Leistungsfähigkeit. Die Homocysteinspiegel wurden ebenfalls gemessen. Für diese Studie wurden 266 Teilnehmer (61 % Frauen) im Alter über 70 Jahre (mittleres Alter 76,6 Jahre) mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI = Mild Cognitive Impairment) rekrutiert und deren Ergebnisse ausgewertet. Im Vergleich zur FACIT-Studie wurde hier also eine Population untersucht, bei der bereits ein neurodegenerativer oder demenzieller Prozess eingesetzt hatte (● **Abb. 7**) [24]. In der B-Vitamin-Gruppe ( $n=85$ ) betrug die mittlere Hirnatrophie 0,76 % (95%-KI 0,83–0,90), in der Placebogruppe ( $n=83$ ) 1,08 % (95%-KI 0,94–1,22;  $p=0.001$ ). Bei den Teilnehmern mit Homocysteinspiegeln  $>13 \mu\text{mol/l}$  (4. Quartil) war die Hirnatrophie bei den mit B-Vitaminen supplementierten Teilnehmern 53,3 % niedriger als in der Placebogruppe ( $p=0.001$ ). Eine hohe Atrophierate war mit einem niedrigeren Score bei den kognitiven Tests assoziiert. Bei Teilnehmern mit initial niedrigen Homocysteinspiegeln ( $\leq 9,5 \mu\text{mol/l}$ ,



	Folsäure (n = 405)				Placebo (n = 413)				Folsäure vs. Placebo	
	Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in drei Jahren		p*	Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit in drei Jahren		p*	Kognitive Veränderung durch Folsäureergänzung, mittlerer Unterschied (95%-KI)		p†	
	Jahr 0	Jahr 3		Jahr 0	Jahr 3					
Allgemeine kognitive Funktion, Mittelwert (SD) Z-Score	0,006 (0,673)	0,073 (0,694)	0,067 (0,338)	<0,0001	-0,048 (0,672)	-0,031 (0,701)	0,017 (0,332)	0,287	0,050 (0,004–0,096)	0,033
Gedächtnis, Mittelwert (SD) Z-Score	-0,207 (0,959)	0,273 (0,965)	0,480 (0,724)	<0,0001	-0,206 (0,883)	0,142 (0,961)	0,348 (0,737)	<0,0001	0,132 (0,032–0,233)	0,010
Sensomotorische Geschwindigkeit, Mittelwert (SD) Z-Score	0,054 (0,706)	0,011 (0,753)	-0,042 (0,458)	0,063	0,019 (0,836)	-0,087 (0,819)	-0,106 (0,490)	<0,0001	0,064 (-0,001–0,129)	0,055
Komplexe Geschwindigkeit, Mittelwert (SD) Z-Score	0,053 (0,803)	0,026 (0,868)	-0,027 (0,651)	0,405	-0,008 (0,879)	-0,072 (0,865)	-0,064 (0,593)	0,029	0,037 (-0,049–0,122)	0,40
Geschwindigkeit der Informations- entwicklung, Z-Score	0,093 (1,008)	0,021 (0,967)	-0,072 (0,513)	0,005	0,024 (1,008)	-0,135 (1,008)	-0,159 (0,517)	<0,0001	0,087 (0,016–0,158)	0,016
Wortflüssigkeit, Mittelwert (SD) Z-Score	0,038 (1,056)	0,036 (1,029)	-0,002 (0,864)	0,961	-0,070 (0,959)	-0,002 (0,953)	0,068 (0,859)	0,108	-0,070 (-0,188–0,048)	0,245

1. Quartil) hatte die Zugabe von B-Vitaminen hingegen keinen Effekt auf die Entwicklung der Hirnatrophie und den weiteren Verlauf der kognitiven Störung. Bei der Rate an unerwünschten Ereignissen gab es zwischen beiden Untersuchungsgruppen keine Unterschiede. Die Autoren folgern aus den Ergebnissen, dass bei Menschen mit leichten kognitiven Einschränkungen das Senken (erhöhter) Homocysteinspiegel durch Supplementation von B-Vitaminen den neurodegenerativen Prozess und so das Voranschreiten der demenziellen Entwicklung verzögert [25, 26].

### METAANALYSEN ZU VITAMININTERVENTIONSSTUDIEN

Wie bei den Metaanalysen, die die Assoziation zwischen Homocystein- und Folatspiegeln mit Demenz untersucht haben, gibt es auch Metaanalysen zu den durchgeführten Interventionsstudien. Eine Auswertung von 14 placebokontrollierten Studien mit insgesamt 6155 Teilnehmern hat gezeigt, dass die Substitution von B-Vitaminen, insbesondere Folat, einen positiven Effekt auf den Mini-Mental State Examination Score hatte (mittlere Differenz 0,14 Punkte, 95%-KI 0,04–0,23). Dieser signifikante Unterschied war auch in den Studien nachweisbar, in denen es in der Placebogruppe zu einem Abfall der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit kam (4211 Teilnehmer, mittlere Differenz 0,16 Punkte, 95%-KI 0,05–0,26). Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass B-Vitamine den kognitiven Leistungsabfall verlangsamen [11]: Ein günstiger Effekt einer Substitution mit B-Vitaminen ist besonders wahrscheinlich

- bei Langzeitbehandlung >12 Monate,
- wenn noch nicht das Vollbild einer Demenz vorliegt, sondern erst milde kognitive Beeinträchtigungen und
- wenn tHcy hoch ist bzw. die Folatspiegel niedrig sind [11].

Hieraus ergibt sich, dass bei der Bewertung klinischer Studien, insbesondere auch derjenigen Studien, die scheinbar gegen die Relevanz von Homocystein oder B-Vitaminen für klinische Parameter sprechen, zu hinterfragen ist, ob diese überhaupt geeignet waren, mögliche Zusammenhänge ausreichend sicher zu finden. Angelehnt an Smith und Refsum sollte geprüft (und ggf. entsprechend selektiert) werden, ob Teilnehmer an Interventionsstudien initial einen Mangel an B-Vitaminen bzw. erhöhte Homocysteinspiegel aufweisen. Es sollten außerdem zu Studien-

**Tabelle 2**

FACIT-Studie: Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der Untersuchungsgruppen und Unterschied bei der kognitiven Veränderung durch Folsäureergänzung (modifiziert nach [23])

\*Einstichproben-t-Test

†Unabhängiger Stichproben-t-Test

Abkürzungen:

SD = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

**Abbildung 7**

VITACOG-Studie: Wirkung einer zweijährigen hochdosierten oralen Behandlung mit Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> im Vergleich zu Placebo auf die Hirnatrophierate von ≥70-jährigen Patienten mit leichten kognitiven Einschränkungen in Abhängigkeit von der Höhe des in Quartile aufgeteilten Homocysteinplasmaspiegels zu Therapiebeginn. Der Unterschied in der Atrophierate war am größten im 4. Quartil mit Homocysteinplasmaspiegeln >13 µmol/l (modifiziert nach [24])

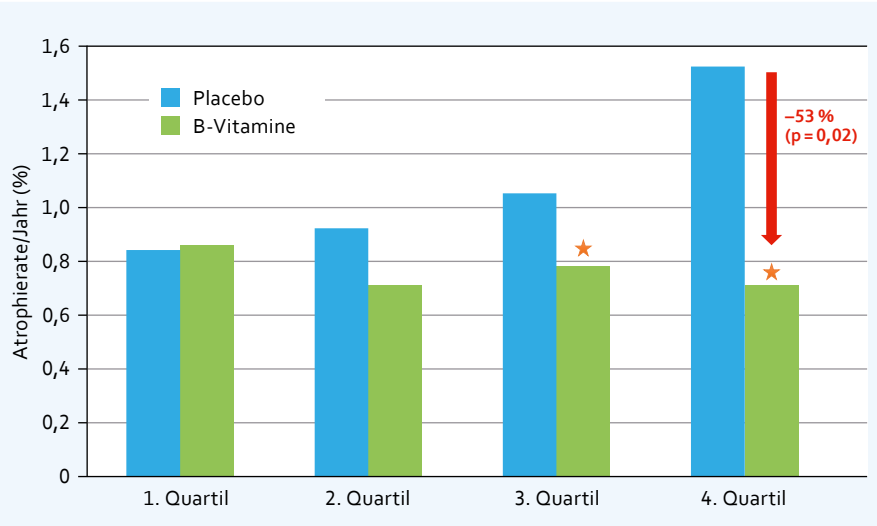
\*statistisch signifikant

<sup>a</sup>0,8 mg Folsäure, 0,5 mg Cyanocobalamin, 20 mg Pyridoxin-HCl einmal täglich in einer Tablette

Abkürzungen:

tHcy = Gesamthomocysteinplasmakonzentration

KI = Konfidenzintervall



Faktor	Placebo		aktive Behandlung <sup>a</sup>	
	n	Atrophierate (95%-KI) %/Jahr	n	Atrophierate (95%-KI) %/Jahr
tHcy 1. Quartil	20	0,84 (0,57–1,12)	21	0,86 (0,59–1,12)
2. Quartil	23	0,92 (0,66–1,18)	19	0,71 (0,43–0,99)
3. Quartil	18	1,05 (0,76–1,34)	24	0,78 (0,53–1,03)
4. Quartil	21	1,52 (1,25–1,79)	21	0,71 (0,44–0,98)

beginn kognitive Defizite, aber noch keine Demenz vorhanden sein, und es müssen sensitive Parameter gewählt werden wie eine Volumetrie mit MRT oder ausführliche neuropsychologische Testbatterien. Die Studiendauer sollte mindestens zwölf Monate betragen, und die Dosierung der Vitamine muss effektiv und gleichzeitig sicher sein: Folsäure 0,4 bis 0,8 mg, Vitamin B<sub>6</sub> 10 bis 20 mg und Vitamin B<sub>12</sub> 0,5 bis 1 mg pro Tag. Eine Stratifizierung der Studienteilnehmer nach Alter, Geschlecht und den wichtigsten sonstigen Demenzrisikofaktoren ist empfehlenswert, um eventuell beobachtete Effekte stratifizieren zu können [7].

**FAZIT**

- Die durch einen B-Vitaminmangel induzierte Hyperhomocysteinämie schädigt das Nervensystem über verschiedene Pathomechanismen.
- Erniedrigte B-Vitamin- und erhöhte Homocysteinspiegel sind mit Hirnatrophie und Demenz assoziiert.
- B-Vitamine (Kombination: B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folat) reduzieren die Homocysteinspiegel und das Demenz-Risiko bei langfristiger Substitution in ausreichender Dosierung, insbesondere im Stadium der leichten kognitiven Beeinträchtigung und bei bestehendem Mangel an diesen B-Vitaminen bzw. erhöhten Homocysteinspiegeln.

## LITERATUR

1. Fact Sheet Dementia, WHO, September 2021 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (letzter Zugriff: 03.09.2022)
2. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2019: Kapitel 4 Gesundheit
3. Miller B. The impact of the dementia treatment, OUPblog Oxford University Press 2013 <https://blog.oup.com/2013/08/impact-of-dementia-treatment> (letzter Zugriff: 03.09.2022)
4. Katzman R. Luigi Amaducci memorial award winner's paper 2003. A neurologist's view of Alzheimer's disease and dementia. *Int Psychogeriatr* 2004;16(3):259–273
5. Berg JM et al. Biochemie. 8. Auflage, Springer Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 2017
6. Pietrzik K et al. Handbuch Vitamine. München, Urban & Fischer 2008
7. Smith AD, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med* 2021;290(4):826–854
8. Zylberstein DE et al. Midlife homocysteine and late-life dementia in women. A prospective population study. *Neurobiol Aging* 2011;32(3):380–386
9. Seshadri S et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study. *Arch Neurol* 2008;65(5):642–649
10. Nurk E et al. Plasma total homocysteine and memory in the elderly: the Hordaland Homocysteine Study. *Ann Neurol* 2005;58(6):847–857
11. Wang Z et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2022;80(4):931–949
12. Stanger O et al. Homocysteine, folate and vitamin B12 in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother* 2009;9(9):1393–1412
13. Stanger O. Homocystein – Grundlagen Klinik, Therapie, Prävention. Verlag für med. Wissenschaften Wilhelm Maudrich, Wien 2004
14. Till U. Die B-Vitamine Folsäure, B<sub>6</sub> und B<sub>12</sub> in der Prävention. 2. Auflage, UNI MED Verlag, Bremen 2013
15. Schaub C et al. Chronic homocysteine exposure causes changes in the intrinsic electrophysiological properties of cultured hippocampal neurons. *Exp Brain Res* 2013;225(4):527–534
16. Linnebank M et al. S-adenosylmethionine is decreased in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2010;7(6):373–378
17. Oikonomidi A et al. Homocysteine metabolism is associated with cerebrospinal fluid levels of soluble amyloid precursor protein and amyloid beta. *J Neurochem* 2016 Oct; 139(2):324–332
18. Popp J et al. Homocysteine metabolism and cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009;18(4):819–828
19. Smith DE, Smulders YM, Blom HJ, Popp J, Jessen F, Semmler A, Farkas M, Linnebank M. Determinants of the essential one-carbon metabolism metabolites, homocysteine, S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine and folate, in cerebrospinal fluid. *Clin Chem Lab Med* 2012 Mar 24;50(9):1641–1647
20. Farkas M et al. Hyperhomocysteinemia in Alzheimer's Disease: The Hen and the Egg? *J Alzheimers Dis* 2013;33(4):1097–1104
21. Linnebank M et al. Binding of copper is a mechanism of homocysteine toxicity leading to COX deficiency and apoptosis in primary neurons, PC12 and SHSY-5Y cells. *Neurobiol Dis* 2006 Sep;23(3):725–730
22. Ubbink JB et al. Vitamin requirements for the treatment of hyperhomocysteinemia in humans. *J Nutr* 1994;124(10):1927–1933
23. Durga J et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; 369(9557):208–216
24. Smith AD et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010;5(9):e12244
25. de Jager CA et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int. J. Geriatr Psychiatry* 2012;27(6):592–600
26. Keskitalo S. et al. Reciprocal modulation of A-Beta24-Aggregation by copper and homocysteine. *Front Aging Neurosci* 2014;8, <https://doi.org/10.3386/fnagi.2014.00237>

**Autor**

Prof. Dr. med. habil. Michael Linnebank  
Bereichsleitung St. Augustinus Gelsenkirchen GmbH  
Chefarzt St. Barbara-Hospital Gladbeck  
Neurologie, Rehabilitation und neurologische Komplexbehandlung  
St. Barbara-Hospital  
Barbarastraße 1  
45964 Gladbeck

**Veranstalter**

CME-Verlag, Bruchhausen

**Fortbildungspartner**

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

**Transparenzinformation**

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

**Bildnachweis**

Titelbild: aletia2011 – stock.adobe.com

**CME-Test**

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



NOTIZEN

NOTIZEN

## CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Aussage zu Homocystein ist richtig?**

- Plasmaspiegel unter 10 µmol/l gelten als normal.
- Homocystein entsteht aus S-Adenosylhomocystein (SAH), einem Abbauprodukt des Methylgruppen-donors S-Adenosylmethionin (SAM).
- Dauerhaft erhöhte Homocysteinplasmaspiegel sind mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert.
- Für den Abbau und Umbau von Homocystein im Organismus sind B-Vitamine notwendig.
- Alle Aussagen sind richtig.

**? Für welches Vitamin der B-Gruppe ist die Evidenzlage im Hinblick auf eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit oder eine Verzögerung der kognitiven Performance bei älteren Menschen besonders gut?**

- B<sub>1</sub> – Thiamin
- B<sub>3</sub> – Niacin
- B<sub>6</sub> – Pyridoxin
- B<sub>9</sub> – Folat
- B<sub>12</sub> – Cobalamin

**? Welche Aussage zu erhöhten Homocystein-spiegeln im Plasma ist richtig?**

- Erhöhte Homocysteinspiegel im Plasma sind nicht mit einem erhöhten Demenzrisiko assoziiert.
- Bei älteren Menschen mit erhöhten Homocysteinspiegeln schrumpft das Hirnvolumen schneller als bei Menschen mit normalen Homocysteinspiegeln.
- Die Substitution von Folat hat auf den Homocysteinspiegel keinen Einfluss.
- 5 µmol/l Homocystein im Plasma weisen auf eine schwerwiegende Störung des C1-Stoffwechsels hin.
- Erhöhte Homocysteinspiegel >15 µmol/l weisen auf eine schwere Niereninsuffizienz hin, weil Homocystein ausschließlich renal eliminiert wird.

**? Welches Ergebnis aus experimentellen Untersuchungen zur Toxizität von Homocystein ist falsch?**

- Homocystein bindet Kupfer und stört dadurch die Funktion kupferabhängiger Enzyme, die eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel der Zelle spielen.
- Die Inkubation mit Homocystein löst in kultivierten Nervenzellen oxidative Stressreaktionen aus.
- Homocystein verstärkt dosisabhängig die Aktivität der Cytochrom-C-Oxidase in Nervenzellen.
- Homocystein führt in vitro dosisabhängig zur Apoptose von kultivierten Nervenzellen.
- Homocystein induziert eine Übererregbarkeit (Hyperexzitation) von kultivierten hippocampalen Neuronen der Maus.

**? Welcher Komplex der mitochondrialen Atmungskette wurde in experimentellen Untersuchungen an Nervenzellen durch Homocystein dosisabhängig gehemmt?**

- Komplex 1
- Methioninsynthase
- Methylentetrahydrofolatreduktase
- Methyltransferase
- Cytochrom-C-Oxidase

**? Welche randomisierte placebokontrollierte Studie hat gezeigt, dass eine zweijährige Substitution mit B-Vitaminen bei über 70-jährigen Patienten mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) zum Studienbeginn die Atrophie des Gehirnes verlangsamt?**

- Gothenburg-Studie
- Framingham-Offspring-Studie
- VITACOG-Studie
- FACIT-Studie
- ADVENT-Studie

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

**?** In der FACIT-Studie wurde der Einfluss einer Folatsupplementation auf die kognitive Funktion von Menschen mit einem erhöhten Homocysteinspiegel untersucht. Wie lange wurden die Teilnehmer behandelt?

- Sechs Monate
- Zwölf Monate
- Zwei Jahre
- Drei Jahre
- Fünf Jahre

**?** In der FACIT-Studie wurde bei den Studienteilnehmern im Alter zwischen 50 und 70 Jahren unter anderem die allgemeine Gedächtnisleistung gemessen. Die Supplementation von Folat führte zu einer signifikanten Verbesserung dieses Parameters im Vergleich zu Placebo. Am Ende der FACIT-Studie entsprach die durchschnittliche Gedächtnisleistung der mit Folat supplementierten Studienteilnehmer der Leistung einer ...

- 6,9 Jahre jüngeren Person.
- 4,7 Jahre jüngeren Person.
- 2,1 Jahre jüngeren Person.
- 1,7 Jahre jüngeren Person.
- 1,5 Jahre jüngeren Person.

**?** Welches Ergebnis aus Metaanalysen von Studien zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch Substitution von B-Vitaminen ist richtig?

- Es ist für das Studienergebnis nicht relevant, wenn bei den Studienteilnehmern bereits zu Beginn der Studie eine Demenz besteht.
- Die Dosis der substituierten B-Vitamine ist unerheblich.
- Die Substitution von B-Vitaminen hat im Vergleich zu Placebo einen positiven Effekt auf den Mini-Mental State Examination Score.
- Ein bestehender Vitamin-B-Mangel mit erhöhten Homocysteinspiegeln verschlechtert die Chance auf ein positives Studienergebnis.
- Keine Aussage ist richtig.

**?** Welcher Faktor erhöht in klinischen Vitamin-interventionsstudien zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit die Wahrscheinlichkeit für ein positives Studienergebnis?

- Ein Homocysteinspiegel  $>14 \mu\text{mol/l}$  zu Therapiebeginn
- Studienteilnehmer im Alter  $>70$  Jahre mit messbaren leichten kognitiven Einschränkungen zu Therapiebeginn
- Die Gabe von Folat in einer täglichen Dosis von  $0,8 \text{ mg/Tag}$
- Eine Studiendauer von mindestens zwölf Monaten
- Alle Aussagen sind richtig.