

Aus dem Institut für Anatomie I
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

**Das komplexe Zusammenspiel der Vitamine B6 und
B1 mit kognitiver Funktion, Hirnstruktur und
funktioneller Konnektivität in der älteren
Bevölkerung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von Kai Jannusch

2019

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf:

gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Dr. rer. pol. Svenja Caspers

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Sebastian Jander

Diese Arbeit widme ich dankbar meiner Familie

I. Zusammenfassung (deutsch)

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und B1 mit der Hirnstruktur, -funktion und der kognitiven Leistungsfähigkeit in einer großen populationsbasierten Kohorte von 605 älteren Erwachsenen (55-85 Jahre). Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss physiologischer Vitamin B6- und B1-Blutspiegel auf den normalen Prozess der zerebralen Alterung zu untersuchen und zu verstehen. Dabei wurden die mittels Magnetresonanztomographie gemessene Gehirnstruktur und -funktion sowie die über Tests ermittelte kognitive Leistung mit den Vitamin-Blutspiegeln korreliert. Während sich für Vitamin B6 kein Einfluss auf kognitive Funktionen abzeichnete, zeigte sich eine Korrelation zwischen hoch normalen B1 Blutspiegeln und einer Verschlechterung kognitiver Funktionen im Bereich des Problemlösens und des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis. Im Bezug zur kortikalen Struktur fanden sich für Vitamin B6 positive Assoziationen zwischen der kortikalen Faltung in *frontalen, insulären, temporalen, operculären* sowie *parietalen* Bereichen des *Kortex* und einem hoch normalen Blutspiegel. Hohe Vitamin B1-Blutspiegel waren negativ mit der kortikalen Faltung in *präfrontalen, insulären, parietalen* und *temporalen* Hirnregionen assoziiert. Die Ruhenetzwerkanalyse zeigte für Vitamin B6 nur marginale Veränderungen der funktionellen Konnektivität, mit intensivierten intra- und interhemisphärischen Verbindungen sowie einer herunterregulierten intrahemisphärischen Verbindung. Für hohe Vitamin B1-Blutspiegel ergab sich eine Intensivierung interhemisphärischer Verbindungen, bei gleichzeitiger Herunterregulierung intrahemisphärischer Verknüpfungen. Während sich für Vitamin B6 ein literaturäquivalenter, positiver zerebraler Einfluss abzeichnet, ergibt sich anhand der vorliegenden Ergebnisse für Vitamin B1 der Verdacht auf eine zunehmende Veränderung der zerebralen Verwertung und des Transportes mit zunehmendem Lebensalter. In Ansätzen wurde dies bereits bei neurodegenerativen Erkrankungen und anhand von *post-mortem*-Analysen vermutet. Dies erklärt, anders als bei Vitamin B6, auch das Ausbleiben eines positiven Effektes höherer Vitamin B1-Spiegel im Alter. Zusammengenommen generiert diese Arbeit ein umfassendes Bild der Einflüsse von Vitamin B6 und B1 im höheren Lebensalter auf neurokognitiver Ebene. Dabei trägt Sie dazu bei, die divergierenden Einflüsse der Vitamine B6 und B1 im Rahmen der Alterung besser zu verstehen und, anders als in Multivitaminstudien, die spezifischen, zerebralen Effekte einzelner Vitamine zu analysieren. Insbesondere in Anlehnung an den bestehenden demographischen Wandel, mit einer deutlichen Zunahme der älteren Bevölkerung in den kommenden Jahren, sind Forschungsarbeiten wie die vorliegende von Bedeutung um physiologische von pathologischen Alterungsprozessen abgrenzen zu können.

II. Zusammenfassung (englisch)

This dissertation deals with the relationship between physiological vitamin B6 and B1 blood levels with brain structure, -function and cognitive performance in a large population-based cohort with 605 older adults (55-85 years). The aim of this study was to investigate and understand the effect of physiological vitamin B6- and B1 blood levels on the normal process of cerebral aging. For this purpose, the brain structure and -function measured by magnetic resonance imaging and the cognitive performance determined by tests were correlated with vitamin blood levels. While no effect on cognitive function was observed for vitamin B6 there was a correlation between high normal B1 blood levels and a deterioration of cognitive functions in the domains of problem solving and visual-spatial working memory. In relation to cortical structure our results showed a positive association between cortical folding in *frontal, insular, temporal, opercular* and *parietal* regions of the *cortex* and high normal blood levels. High normal vitamin B1 blood levels were negative associated with cortical folding in *prefrontal, insular, parietal* and *temporal* brain regions. The resting state network analysis revealed only marginal changes in functional connectivity referring to vitamin B6, with intensified intra- and interhemispheric connections as well as a down-regulated intrahemispheric connection. For high normal B1 blood levels we explored a more intense interhemispheric functional connectivity in conjunction with a less intense interhemispheric functional connectivity. While a literary equivalent, positive cerebral influence was observed for vitamin B6, the available results for vitamin B1 suggested an increasing change in cerebral utilization and transport during aging. At patients with a neurodegenerative disorder or after the examination of *post-mortem* preparation, this assumption has been hypothesized already. This could also explain, in contrast to vitamin B6, the absence of a positive effect of higher vitamin B1 levels in old age. In summary, this work generates a comprehensive view of the effects of vitamin B6 and B1 in old age on a neurocognitive level. Furthermore, it contributes to a better understanding of the varying vitamin B6 and B1 influences during aging. It helps to analyze the specific cerebral effects of individual vitamins, unlike in multivitamin studies. Particularly in conjunction with the demographic change and a resulting increase of the older population in the future this kind of research becomes more important to distinguish physiological from pathological ageing processes.

III. Abkürzungsverzeichnis

A:	Adrenalin
AD:	Alzheimer-Demenz
B1:	Vitamin B1/ <i>Thiamin-Phosphat</i>
B6:	Vitamin B6/ <i>Pyridoxal-5-Phosphat</i>
BHS:	Blut-Hirn-Schranke
BOLD:	<i>Blood-Oxygen-Level-Dependent</i>
DA:	Dopamin
fMRT:	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
GI:	<i>Gyrifizierungsindex</i>
HAROLD:	<i>Hemispheric asymmetry reduction in older adults</i>
MCI:	<i>Mild cognitive impairment/</i> Milde kognitive Störung
MMST:	<i>Mini-Mental-Status-Test</i>
MRI:	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MRT:	Magnetresonanztomographie
PASA:	<i>Posterior-to-anterior shift in aging</i>
PC:	<i>Plexus Choroideus</i>
PD:	<i>Parkinson's disease/</i> Parkinson Erkrankung
WKS:	Wernicke–Korsakow Syndrom

IV. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Kognitive Funktionen und Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter	1
1.2 Die Oberflächenstruktur und Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter	2
1.3 Die funktionelle Konnektivität und Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter	2
1.4 Die interindividuelle Variabilität altersassoziierter Veränderungen	4
1.5 Der Ernährungsstatus in der älteren Bevölkerung	4
1.6 Vitamine und deren Funktionen, ein kurzer Überblick	5
1.7 Vitamin B6 und B1 und deren zerebraler Einfluss	6
1.8 Vitamin B6 und B1, von der intestinalen Aufnahme bis zur neuronalen Zelle	7
1.9 Die Zellphysiologische Bedeutung von Vitamin B6 und B1	8
2.0 Der Einfluss von Vitamin B6 und B1 auf die kognitive Funktion und Hirnstruktur	9
2.1 Integration der aktuellen Forschung in ein Verwertungsdefizit von B6 und B1	11
2.2 Ziele der Arbeit	13
2. Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht	14
Jannusch, K., Jockwitz, C., Bidmon, H. J., Moebus, S., Amunts, K., Caspers, S., (2017), <i>A Complex Interplay of Vitamin B1 & B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults, Frontiers in neuroscience</i> , 11, 596, doi:10.3389/fnins.2017.00596	14
3. Diskussion	15
3.1 Die positive Assoziation zwischen Vitamin B6 und der kortikalen Struktur	17
3.2 Die negative Assoziation zwischen Vitamin B1 und der kognitiven Funktion sowie der kortikalen Struktur	21
3.3 Funktionelle Reorganisation kortikaler Netzwerke, insbesondere in Verbindung mit Vitamin B1	25
3.4 Schlussfolgerung, Ausblicke und Bedeutung der vorliegenden Arbeit	28
4. Literatur- und Quellenverzeichnis	31
5. Anhang	42

1. Einleitung

Im Rahmen des demographischen Wandels gewinnt die Altersforschung immer mehr an Bedeutung. Grund hierfür ist die stetig steigende Anzahl älterer Menschen in der Bevölkerung (R. Beard et al., 2016). In diesem Zusammenhang nimmt auch die Anzahl altersspezifischer Erkrankungen deutlich zu. Zu nennen sind hier beispielweise die Arthrosen, Krebserkrankungen oder neurodegenerative Erkrankungen (Vellas et al., 1992, Swoboda, 2001, Niccoli and Partridge, 2012). Ein besonders großes Interesse wecken Veränderungen des Gehirns, die sich vor allem bei der zunehmend älteren Bevölkerung finden lassen (Jannusch et al., 2017). Beschrieben wurden hier beispielsweise Veränderungen der kognitiven Funktionen, der Hirnstruktur und der funktionellen Verknüpfung einzelner Hirnregionen untereinander (Park et al., 2002, Wilson et al., 2003, Sowell et al., 2003, Good et al., 2001, Jockwitz et al., 2017b, Tomasi and Volkow, 2012, Huang et al., 2015).

1.1 Kognitive Funktionen und Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter

Zimbardo definierte die Kognitive Funktion in seinem Buch im Jahre 1995 wie folgt: „Kognition ist der allgemeine Begriff für alle Formen des Erkennens und Wissens. Dazu gehören etwa: Aufmerksam sein, Erinnern, Urteilen, Vorstellen, Antizipieren, Planen, Entscheiden, Problemlösen und das Mitteilen von Ideen. Es umfasst auch die Prozesse der mentalen Repräsentation“ (Stangl, 2019, Zimbardo, 1995). Kognitive Funktionen machen einen wesentlichen Aspekt des täglichen Lebens eines Menschen aus. Hierbei sind exekutive Funktionen, Aufmerksamkeitsleistungen, das episodische Gedächtnis, das Arbeitsgedächtnis und sprachliche Fertigkeiten, als Ausschnitt einiger kognitiver Funktionen, grundlegend. Es überrascht somit nicht, dass neben der vorliegenden Studie, auch weitere Studien die Veränderungen dieser und weiterer kognitiver Funktionen im Alter untersuchen, um ein besseres Verständnis über die Grundlagen dieser Veränderungen zu erhalten (Caspers et al., 2014, Jockwitz et al., 2017b, Jannusch et al., 2017). Im Vergleich zu jüngeren Probanden fällt auf, dass die Leistungsfähigkeit einzelner kognitiver Leistungen mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich abnimmt (Park et al., 2002, Hedden and Gabrieli, 2004, Wilson et al., 2003, Chee et al., 2009, Kramer et al., 2007). So beschrieben beispielweise Wilson und Kollegen (2003) abnehmende Fähigkeiten in Bereichen des episodischen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses oder auch des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens. Auch Park et al. (2002) verdeutlichte in diesem Zusammenhang eine altersabhängige Verschlechterung des visuell-räumlichen Vorstellungsvermögens sowie des Langzeitgedächtnisses und des Sprachgedächtnisses. Interessanterweise besteht die Verminderung kognitiver Fähigkeiten im Alter nicht in allen Bereichen. So scheinen sprachliche Fähigkeiten und das semantische Gedächtnis bis ins höhere Lebensalter konstant zu bleiben (Jockwitz et al., 2017b, Hedden and Gabrieli, 2004, Ikram et al., 2010). Neben dieser Variabilität von kognitiven Leistungseinbußen zwischen den verschiedenen Funktionen im Alter, ist es wichtig, dass der kognitive Alterungsprozess für jedes Individuum unterschiedlich verläuft. Es herrscht somit ebenfalls eine hohe interindividuelle Variabilität (Jannusch et al., 2017). So zeigen zum Beispiel einige Menschen im höheren Lebensalter

wesentlich stärkere Abnahmen des Arbeitsgedächtnisses als andere. Im späteren Verlauf der Einleitung wird diese wichtige Thematik weiter präzisiert.

1.2 Die Oberflächenstruktur und Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter

Ein wesentlicher Schwerpunkt der zerebralen Veränderungen im Alter beinhaltet die Charakterisierung und das Verständnis von Oberflächenveränderungen des Gehirns. Die Oberflächenstruktur des Großhirns ist geprägt von zahlreichen Hirnwindungen, den *Gyri*. Diese sind voneinander durch Furchen (*Sulci*) und Fissuren (*Fissurae*) getrennt (Purves et al., 2004b). Wesentlich ist die ausgeprägte Oberflächenvergrößerung, die durch die zahlreichen Hirnwindungen des *Kortex* (Hirnrinde) möglich wird (Mota and Herculano-Houzel, 2015). Die Faltung des Oberflächenreliefs wird auch als *Gyrifizierung* bezeichnet (Zilles et al., 1988).

Vor allem im Bereich der Altersforschung werden strukturelle Veränderungen der Hirnoberfläche als ein mögliches Korrelat altersassoziierter Veränderungen gesehen. In bisherigen Studien werden im Wesentlichen drei Variablen unterschieden, die diese Veränderungen messbar machen. Zu nennen sind hier die Oberfläche, die kortikale Dicke und des Weiteren der Faltungsindex (*Gyrifizierungsindex, GI*). Neben direkt messbaren Veränderungen des Hirn- oder Oberflächenvolumens (Volumen der grauen Substanz), konnte die Oberfläche wie auch die *Gyrifizierung* positiv mit dem Volumen assoziiert werden (Hogstrom et al., 2013, Gautam et al., 2015). Sie bieten somit die Möglichkeit Volumenveränderungen der grauen Substanz im Alter zu charakterisieren. Forschungsarbeiten, die Veränderung des Hirnvolumens mit zunehmendem Lebensalter untersuchten, zeigten Atrophien der grauen und weißen Substanz. Diese konnten global wie auch regional nachgewiesen werden (Sowell et al., 2003, Good et al., 2001, Chee et al., 2009, Kramer et al., 2007). Als indirekte Marker für eine Volumenreduktion zeigten Hogstrom und sein Team (2013) sowie Gautam und Kollegen (2015) eine Reduktion der Oberfläche und des GI mit zunehmendem Lebensalter. Wie bereits Gautam und Kollegen in ihrer Veröffentlichung beschrieben, ist der GI zudem ein guter Marker um Zusammenhänge zwischen der Hirnstruktur und kognitiven Veränderungen zu beurteilen (Gautam et al., 2015). Im Rahmen der zugrundeliegenden Studie verwenden wir den GI als wichtiges, indirektes Maß für strukturelle Veränderungen des *Kortex* als Zeichen einer lokalen Hirnatrophie (Jannusch et al., 2017). Zu Beginn der Diskussion wird die genaue Erhebung kurz erläutert (für einen genaueren Überblick: Zilles et al., 1988, Schaer et al., 2008). Spannend ist, dass auch die Oberflächenveränderungen des Gehirns im höheren Lebensalter eine interindividuelle Variabilität zeigen, wie es bereits zuvor im Bezug zu kognitiven Funktion beschrieben. Dies wird im Verlauf noch weiter ausgeführt.

1.3 Die funktionelle Konnektivität und Veränderungen mit zunehmendem Lebensalter

Die dritte Variable, die im Rahmen dieser Studie in Bezug zu physiologischen Vitamin B6 und B1 Blutspiegeln untersucht wurde, ist die funktionelle Konnektivität (Jannusch et al., 2017). Sie beschreibt die temporäre Assoziation zwischen räumlich dissoziierten, neurophysiologischen

Ereignissen (Friston, 1994). Mit Hilfe funktioneller magnetresonanztomographischer (MRT) Untersuchungen ist es möglich, die funktionelle Verknüpfung verschiedener Hirnareale miteinander zu untersuchen. Dabei weisen Hirnareale, die zusammenarbeiten, um kognitive Aufgaben zu lösen (z.B. Gedächtnisabruf) bereits im Ruhezustand ähnliche Fluktuationen im sogenannten BOLD-Signal (*Blood-Oxygen-Level-Dependent-Signal*) auf. Das BOLD Signal kann, gemessen im MRT, als Korrelat neuronaler Aktivität angesehen werden (Attwell and Iadecola, 2002, Friston, 2011, Fox and Raichle, 2007). Heutzutage erfolgt die Darstellung der funktionellen Konnektivität zwischen Hirnarealen häufig im Rahmen von sogenannten *Resting-State* (Ruhezustand) Analysen (Biswal et al., 1997, Grefkes et al., 2013). Bei den MRT-Messungen befinden sich die Probanden mental in einem völligen Ruhezustand. Dabei weisen funktionell zusammenhängende Hirnregionen ähnliche Fluktuationen auf. Ziel dieser Messung ist es, die Verknüpfung der funktionell zusammenhängenden Hirnregionen bereits im Ruhezustand auf Veränderungen (zum Beispiel in Bezug auf das Alter) zu untersuchen (Jockwitz et al., 2017a, Smith et al., 2009). Ähnlich wie einige kognitive Funktionen und die kortikale Oberflächenstruktur, ist auch die funktionelle Konnektivität im Ruhezustand von einem altersassoziierten Wandel (Reorganisation) geprägt (Jockwitz et al., 2017a). Besonders ist jedoch, dass dieser Wandel nicht nur durch eine Abnahme, sondern auch durch eine Zunahme der funktionellen Konnektivität geprägt sein kann. So verdeutlichte die Veröffentlichung von Jockwitz et al. (2017), im *bi-hemisphärischen*, exekutiven Ruhenetzwerk eine intensiviertere funktionelle Konnektivität mit anderen, außerhalb des Netzwerks liegenden Hirnregion mit zunehmendem Lebensalter. Im Gegensatz hierzu blieben Veränderungen des *Default Mode*-Netzwerks (DMN), ein Netzwerk mit einer hohen Ruheaktivität, aus oder es bestand eine altersbedingte Abnahme der funktionellen Konnektivität (Tomasi and Volkow, 2012, Jockwitz et al., 2017b, Huang et al., 2015). Weitere Netzwerke, wie beispielweise das dorsale Netzwerk für die Aufmerksamkeit, zeigten ebenfalls eine reduzierte Verknüpfung (Tomasi and Volkow, 2012).

Die altersassoziierten Veränderungen werden durch sowohl reduzierte funktionelle Verknüpfungen als auch intensiviertere funktionelle Verknüpfungen geprägt. Es handelt sich hierbei um einen funktionellen Reorganisationsprozess, mit dem das Gehirn versucht, die Leistung zerebraler Funktionen, auch mit zunehmendem Alter, auf einem adäquaten Level zu erhalten (Goh and Park, 2009, Jannusch et al., 2017). Es stehen zwei hierfür wesentliche Theorien im Mittelpunkt, die verschiedene Kompensationsmechanismen darlegen. Zum einen beschreibt die *Posterior-to-Anterior Shift in Aging*-Theorie (PASA) eine intensiviertere Aktivierung präfrontaler Hirnregionen, um kognitive Leistungen im höheren Alter stabil zu halten (Davis et al., 2008, Grady et al., 1994). Eine weitere Theorie, die *Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER Adults*-Theorie (HAROLD), beschreibt eine zusätzliche Rekrutierung kontralateraler Hirnregionen als Kompensationsmechanismus für stabile kognitive Leistungen (Cabeza, 2002). So kommt es, um die Qualität mentaler Funktionen auch im hohen Lebensalter aufrecht zu erhalten, zu einer vermehrten Aktivierung von Hirnregionen während der Ausführung kognitiver Prozesse (Grady et al., 2000, Cabeza, 2002, Nielson et al., 2002). Im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses scheint die funktionelle Reorganisation eine besondere

Bedeutung zu haben. Dennoch ist noch nicht im Detail geklärt, welche Faktoren Einfluss auf die Reorganisation und dessen interindividuelle Variabilität haben.

1.4 Die interindividuelle Variabilität der altersassoziierten Veränderungen

Anhand der zuvor beschriebenen drei Domänen kann der Prozess der Alterung anteilig charakterisiert werden. Gerade im hohen Lebensalter kristallisiert sich in allen Domänen eine ausgeprägte, interindividuelle Variabilität heraus (Hultsch et al., 2002, Kane and Engle, 2002, Tisserand et al., 2002, Buckner, 2003, Brass et al., 2005, Grieve et al., 2007, Habib et al., 2007, Salthouse, 2009, Dickie et al., 2013, Mowinckel et al., 2012, Jannusch et al., 2017). Die Grundlagen sind jedoch trotz zahlreicher Forschungsarbeiten noch nicht im Detail verstanden. Bekannt ist, dass Faktoren wie die körperliche Bewegung, Lebensgewohnheiten, regelmäßige mentale Übungen und das Ernährungsverhalten einen Einfluss auf die Veränderungen der kognitiven Funktionen und der Hirnstruktur haben und somit einen Teil der interindividuellen Variabilität erklären (Bosma et al., 2002, Van Dyk and Sano, 2007, Wei et al., 2011, Boyke et al., 2008, Dickie et al., 2013, Jannusch et al., 2017). Dennoch bedarf es noch zahlreiche Forschungsarbeiten, um unser Verständnis auszuweiten und zu vertiefen. So dient die vorliegende Arbeit dazu, einen Teilaspekt der Ernährung, den Vitaminhaushalt, und dessen Zusammenhang mit kognitiven Leistungen, Hirnstruktur und -funktion im höheren Alter besser zu verstehen.

1.5 Der Ernährungsstatus in der älteren Bevölkerung

Man weiß, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für eine Unterernährung steigt. Dies war meist auf eine Veränderung der Ernährungsgewohnheiten zurückzuführen (Pirlich and Lochs, 2001). Die genaue Ursache lässt sich dabei meist nicht auf einen einzelnen Aspekt begrenzen und ist vielmehr multifaktoriell zu sehen. Sie basiert anteilig auf somatischen, psychischen oder sozialen Veränderungen, die sich begleitend zum steigenden Lebensalter entwickeln. Zudem dürfen ein erhöhtes Risiko für eine Unterernährung im Rahmen von Schluckstörungen, einer Herzinsuffizienz, einer zunehmenden Immobilität oder neurodegenerativen Erkrankung, wie einer Alzheimer Demenz, nicht unterschätzt werden (Pirlich and Lochs, 2001, Vetta et al., 1999). Obwohl das Risiko einer Unterernährung im Alter steigt, lässt sich diese nicht automatisch auf den Vitaminhaushalt übertragen. So beschrieben Volker und Stehle das gesunde, ältere Erwachsene kein erhöhtes Risiko für einen Vitaminmangel aufweisen, da im Schnitt nur bei fünf Prozent der Probanden ein zu niedriger Vitaminspiegel gezeigt wurde (Volkert and Stehle, 1999). Zu anderen Ergebnissen kamen Forscher, die in ihren Studien spezielle Patienten- oder Personengruppen betrachteten. In der Studie von Thomas (2006) konnte ein erhöhtes Risiko für einen Vitaminmangel sowohl bei veganen als auch bei alkoholkranken Patientengruppen nachgewiesen werden. Zudem bestand auch bei älteren Erwachsenen, die an chronischen Gastritiden oder weiteren Malabsorptionssyndromen litten, ein solch erhöhtes Risiko (Thomas, 2006, Jannusch et al., 2017).

Interessanterweise ist bei diesen Patienten ein Vitamindefizit möglich, obwohl ein kalorisch völlig unauffälliges Essverhalten nachgewiesen werden konnte (Thomas, 2006).

Da das Risiko eines Vitaminmangels relativ gering ist, stellt sich die Frage, ob es im Alter zu einem verstärkten intrinsischen Vitaminmangel kommen kann. Zudem ist fraglich, ob Vitaminsupplementationen gewinnbringend für vor allem ältere Patienten sind. Wichtig ist hierbei zunächst zu verstehen, was Vitamine sind, wie sie wirken und was sie für den menschlichen Körper so essentiell machen.

1.6 Vitamine und deren Funktionen, ein kurzer Überblick

Bereits seit dem 19. Jahrhundert wurde in der Ernährungsforschung deutlich, dass in der Nahrung Stoffe enthalten sein müssen, die für den Körper essentiell sind (Thomas, 2006). Durch die weitere Forschung kristallisierte sich heraus, dass es sich bei diesen Bestandteilen um für den Körper lebenswichtige Stoffe handelt. Sie wurden als Vitamine bezeichnet und gliedern sich in zwei verschiedene Unterformen, die fettlöslichen und die wasserlöslichen Vitamine (Tyskiewicz et al., 2018, Said, 2015, Johnson and Mohn, 2015). Zu den fettlöslichen Vitaminen zählen die Vitamine A, D, E und K (Tyskiewicz et al., 2018, Johnson and Mohn, 2015). Interessanterweise ist es möglich, alle fettlöslichen Vitamine im Körper zu speichern. Zu den wasserlöslichen Vitaminen wiederum gehören das Vitamin C und die Gruppe der B Vitamine (Kennedy, 2016a, Said, 2011, Tyskiewicz et al., 2018). Diese können im Körper nicht gespeichert werden und müssen daher täglich neu über die Nahrung aufgenommen werden. Eine Ausnahme bildet das Vitamin B12. Es kann vom Körper, trotz seiner wasserlöslichen Form, gespeichert werden (Allen, 2008).

Für die adäquate Funktionsweise des menschlichen Körpers auf zellulärer Ebene ist eine ausreichende Aufnahme von Vitaminen unerlässlich. Kommt es zu Hypovitaminosen, steigt das Risiko für gesundheitliche Auswirkungen. Ein physiologischer Folat Blutspiegel in der Schwangerschaft beispielsweise senkt das Risiko eines Neuralrohrdefektes bei Neugeborenen (Hursthouse et al., 2011). Eine regelmäßige Vitamin D Einnahme bei Patienten mit einem geringen Vitamin D-Spiegel, wird mit einer besseren Knochendichte assoziiert (Chapuy et al., 1992, Reid et al., 2017). Vitamin C und E reduzieren als wichtige Antioxidantien das Risiko für chronische Erkrankungen (McCall and Frei, 1999).

Neben den zuletzt aufgezählten, nicht zerebralen Funktionen der unterschiedlichen Vitamine, wird durch eine zunehmende Anzahl von Studien immer deutlicher, dass Vitamine auch auf neuronaler Ebene sehr bedeutsam sind. Sie sind wichtig für eine adäquate, neuronale Funktion und besitzen einen Einfluss auf die kognitiven Funktionen des Menschen (Travica et al., 2017, Fata et al., 2014, Martin et al., 2002). Beispielsweise ist Vitamin C, neben Einflüssen auf die Myelinbildung und auf die neuronale Differenzierung, auch im glutamatergen und cholinergen Transmittersystem involviert. Darüber hinaus erläuterten Martin und Kollegen im Jahre 2002, dass eine Reduktion des Vitamin C-Spiegels funktionelle und strukturelle Schäden an der Zelle verursachen kann (Martin et al., 2002). Interessanterweise wiesen

Travica und Kollegen (2017) in ihrer Übersichtsarbeit keine Assoziation zwischen einem hohem Vitamin C-Spiegel und einer verbesserten globalen kognitiven Funktion, gemessen am MMST (Mini-Mental-Status-Test), nach (Travica et al., 2017). Im Gegensatz dazu, konnte für Vitamin E eine Verbesserung dieser, beispielweise bei Patienten mit einer Alzheimer Demenz (AD), beschrieben werden (Fata et al., 2014). Auch Vitamin D, dessen Supplementation bei Patienten mit höherem Alter eher im Rahmen einer beginnenden osteoporotischen Störung anzutreffen ist, zeigte eine neuronale Wirkung. Zum einen fanden sich Vitamin D-Rezeptoren in zahlreichen Neuronen, zum anderen ist Vitamin D beteiligt an der Genproduktion des *neurothrophischen Wachstumsfaktors* (Garcion et al., 2002). Nicht überraschend ist demnach, dass einige Studien einen direkten Bezug zur kognitiven Funktion beschrieben. So schnitten Probanden in kognitiven Funktionstests schlechter ab, wenn diese an einem Vitamin D-Mangel litten (van der Schaft et al., 2013, Balion et al., 2012, Soni et al., 2012). Dieser Ausschnitt aus den Funktionsweisen einiger weniger Vitamine verdeutlicht, dass Vitamine für die adäquate Funktion des menschlichen Körpers und somit auch des Gehirns von essentieller Bedeutung sind. So stellt sich durch ihre umfassenden Einflüsse auch die Frage, ob beispielweise zerebrale Alterungsprozesse ihre Wirkung einschränken können. Im Bezug zu zerebralen Einflüssen, stellt die Wichtigste Gruppe der Vitamine, die Gruppe der B Vitamine, speziell deren Vitamine B6 und B1, dar. Ihre Bedeutung und Wirkungsweise werden in den folgenden Abschnitten näher erläutert.

1.7 Vitamin B6 und B1 und deren zerebraler Einfluss

In der Literatur werden B Vitamine immer wieder mit Veränderungen kognitiver Funktionen, zerebraler Strukturen oder neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht (Nuru et al., 2018, Kado et al., 2005, Kim et al., 2014, Mikkelsen et al., 2016, Porter et al., 2016, Butters et al., 1987, Ratti et al., 2002, Oscar-Berman et al., 2004, Mair et al., 1979, Mayes et al., 1988, Pfefferbaum et al., 1997, Erickson et al., 2008). Vor allem die Vitamine B1, B6 und B12 fanden in diesem Zusammenhang wiederholt Erwähnung. Während die Vitamine B12 und B6 häufig im Zusammenhang mit Homocystein auf kognitive und strukturelle Einflüsse untersucht wurden, analysierten Studien den Einfluss von Vitamin B1 hauptsächlich bei Patienten mit einem Alkoholabusus (Balk et al., 2007, Dong-Mei et al., 2016, Kado et al., 2005, Nardone et al., 2013, Oscar-Berman et al., 2004, Martin et al., 1986, Ambrose et al., 2001). Interessanterweise gibt es nur wenige Studien, die den singulären Einfluss eines B Vitamins auf das Gehirn von gesunden Probanden hinterfragten. Daher lässt die Frage, welchen Einfluss verschiedene Vitamin B-Blutspiegel bei gesunden Probanden höheren Lebensalters auf die Kognition, die Hirnstruktur und die funktionelle Verknüpfung haben, in der Literatur noch viele Fragen offen (Jannusch et al., 2017).

Die vorliegende Studie bezieht sich in diesem Zusammenhang speziell auf die Vitamine B6 und B1. In der Literatur bestehen zahlreiche unterschiedliche Meinungen über den Einfluss beider Vitamine auf das Gehirn. Auffällig erscheint dies, weil beide Vitamine eine im Weiteren näher erläuterte, umfassende Bedeutung für die physiologischen und biochemischen Prozesse des Gehirns besitzen. Zudem blieb

bisher in der Literatur die Frage offen, welchen Effekt verschiedene, physiologische B6- und B1-Blutspiegel auf das alternde Gehirn haben.

Wie bereits anfänglich erläutert, kommt es trotz eines höheren Lebensalters nur selten zu einem Vitaminmangel. Resultiert jedoch letztendlich ein Mangel an B Vitaminen, ist dieser meist durch eine multifaktorielle Genese bedingt. Als eine Ursache lässt sich beispielsweise eine gestörte Vitaminresorption, durch chronisch rezidivierende Darmerkrankungen oder durch eine vitaminarme Kost nennen. Darüber hinaus führen auch gestörte Weiterverarbeitungsprozesse, im Anschluss an die Vitaminresorption, zu einem Mangel (Reinken and Ziegler, 1978, Hallert et al., 1983, Henderson et al., 1986, Krasinski et al., 1986, Russell et al., 1986, Ribaya-Mercado et al., 1990, Baker et al., 1979, Lazarov, 1977, Jannusch et al., 2017). In Arbeiten, in denen die Veränderungen der kognitiven Funktionen oder strukturelle Veränderungen des Gehirns untersucht wurden, stellten Wissenschaftler wiederholt eine Störung der Vitamine B6 und B1 Hämostase fest. Die Studienformate betrachteten jedoch meist Probanden mit einem ausgeprägten Mangel an Vitamin B6 und B1 oder Probanden mit einer zugrundeliegenden neuronalen Erkrankung (Mikkelsen et al., 2016, Porter et al., 2016, Miller et al., 2002, Mulder et al., 2005, Wells and Dumbrell, 2006, Butters et al., 1987, Mair et al., 1979, Mayes et al., 1988, Pfefferbaum et al., 1997, Harding et al., 2000, Jhala and Hazell, 2011). Die Frage, wie sich leichte Veränderungen des Vitamin B6 und B1 Haushaltes, im Rahmen physiologischer Normen, auf die alternde Bevölkerung auswirken, blieb bis jetzt jedoch offen (Jannusch et al., 2017). Um diese Zusammenhänge in Gänze zu verstehen, ist jedoch zunächst nachzuvollziehen, wie die Vitamine B6 und B1 aufgenommen und transportiert werden und welche zelluläre Bedeutung sie für die Neurone haben.

1.8 Vitamin B6 und B1, von der intestinalen Aufnahme bis zur neuronalen Zelle

Die Vitamine B6 und B1 gehören zu den wasserlöslichen Vitaminen und müssen mit der Nahrung zugeführt werden (Kennedy, 2016a). Zu den wichtigsten Vitamin B6 Lieferanten zählen verschiedene Fleisch- und Fischarten sowie Bohnen- und Getreidearten. Die Aufnahme von Vitamin B1 erfolgt anteilig über Nahrungsmittel wie Nüsse, Fleisch oder auch Getreide (U.S. Department of Agriculture, 2019, Said et al., 2008).

Aufgenommen werden beide Vitamine über die Mukosazellen des Darms, vorwiegend im Duodenum (Middleton, 1985, Rindi and Laforenza, 2000). Während die Aufnahme von Vitamin B6 in die Enterozyten über einen sättigbaren *Carrier*-Transport aktiv erfolgt, unterscheiden wir bei Vitamin B1 zwei verschiedene Resorptionsmechanismen. Zum einen kann Vitamin B1 über einen aktiven Transport aufgenommen werden, zum anderen über einen passiven Transport, der ebenfalls die Resorption einer geringeren Menge an Vitamin B1 ermöglicht. Die Effektivität der Transportmechanismen ist dabei von Temperatur-, pH-Werten sowie von der intestinalen Vitaminmenge abhängig und nimmt im Alter physiologisch ab (Said, 2011, Said et al., 2008, Heard and Annison, 1986, Rindi and Laforenza, 2000, Hoyumpa et al., 1975, Hoyumpa et al., 1982). Der anschließende Vitamintransport in verschiedene

Körperregionen, erfolgt über den Blutkreislauf. Hier werden die Vitamine an zellulären Blutbestandteile, wie beispielsweise *Albumin*, gebunden (Middleton, 1985, Spector, 1976).

Bevor die Vitamine B6 und B1 in die Neurone aufgenommen werden können, müssen sie entweder in den Liquor oder in den zerebralen, interstitiellen Raum transportiert werden, da diese die Neuronen umgeben. Der Transport wird an zwei wichtigen Zweigstellen bewerkstelligt, an der Blut-Hirn-Schranke (BHS) und über den zellulären Verbund des *Plexus Choroideus* (PC) (für einen Überblick siehe: Spector and Johanson, 2007). Die BHS ist aus Endothelzellen aufgebaut, die miteinander durch sogenannte *Tight Junctions* (dichte Verbindung/*Zonula occludens*) verbunden sind (Purves et al., 2004a). Über die zelluläre Barriere der BHS können fettlösliche Stoffe leicht diffundieren. Anders ist dies bei wasserlöslichen Substanzen, so auch bei den Vitaminen der Gruppe B (Banks, 2009). Fast ausschließlich mit Hilfe von Transportmechanismen ist es möglich, wasserlösliche Substanzen, wie die B Vitamine, in das Hirnparenchym oder den *Liquor* zu übertragen (für einen Überblick siehe: Spector, 1989). Während Vitamin B6 an der BHS hauptsächlich über einen sättigbaren Mechanismus transportiert wird, lassen sich bei Vitamin B1, ähnlich der Resorption im intestinalen System, zwei Mechanismen unterscheiden. Bis zu 90 Prozent des Transportes erfolgt durch einen sättigbaren, bidirektionalen, *Carrier*-Transport, während die restlichen 10 Prozent über einen nicht sättigbaren Prozess transportiert werden (Singleton and Martin, 2001, Lockman et al., 2003b, Spector, 1989, Spector, 1976). Durch den bidirektionalen Transport ist es möglich, eine Hämostase zwischen dem B1 Vitamin Gehalt im Liquor- und im Interstitium mit dem B1-Spiegel des Blutes aufrechtzuerhalten. Dabei kontrolliert die Effluxrate den Rücktransport in das Blutplasma sowie die Anreicherung von intrazerebralem Vitamin B1 und ist dabei abhängig von der Höhe des Vitamin B1-Blutplasmaspiegels (Lockman et al., 2003a, Jannusch et al., 2017). Die Aufnahme beider Vitamine in den PC erfolgt ebenfalls über einen aktiven Transportmechanismus. Interessanterweise besteht hier eine Speicherfunktion, die es ermöglicht, kontinuierlich Vitamin B6 und B1 an den *Liquor* abzugeben (Spector and Johanson, 2007, Spector, 1976, Spector, 1982, Spector, 1978). Die neuronale Aufnahme der Vitamine B6 und B1 erfolgt mittels erleichterter Diffusion. Sie werden hierbei entweder aus dem *interstitiellen* Raum oder direkt aus dem *Liquor* in die Neurone aufgenommen (Spector and Johanson, 2007).

1.9 Die Zellphysiologische Bedeutung von Vitamin B6 und B1

Dysfunktionen der zuvor vereinfacht dargestellten, jedoch hochkomplexen Aufnahme- und Transportprozesse sowie im Prozess der weiteren Verwertung, können zu einem intrinsischen Vitaminmangel führen. Zudem machen sie deutlich, wie komplex eine Störung der Vitaminhämostase zu betrachten ist (Jannusch et al., 2017). Es kann zu einer deutlichen Einschränkung der zellulären und biochemischen Prozesse, an denen die Vitamine B6 und B1 beteiligt sind, führen. Hierzu zählt für Vitamin B6 der Metabolismus von Aminosäuren, Fetten und Kohlenhydraten. Neben dem Energiemetabolismus der Zelle, ist Vitamin B6 auch ein wichtiger Bestandteil der Transmittersynthese

von *Dopamin (DA)*, *Adrenalin (A)* *Noradrenalin (NA)*, *Serotonin (5-HT)* und *γ-Aminobuttersäure (GABA)* (Dakshinamurti et al., 1990, Dakshinamurti, 2013, Kennedy, 2016b, Rucker, 2007). Darüber hinaus beschrieben Victor und Adams im Jahre 1956 einen direkten Einfluss von Vitamin B6 auf das neuronale Wachstum. Mit ihrer Studie konnten sie verdeutlichen, dass ein reduzierter B6-Blutspiegel mit einer veränderten Morphologie der Neurone einhergeht. Sie wurden als rundlicher und aufgetriebener wahrgenommen (Victor and Adams, 1956).

Wie Vitamin B6 hat auch Vitamin B1 eine zentrale Rolle im Energiemetabolismus und ist für den *Zitratzyklus* unabdingbar. Auch die Funktionalität des *Pentose-Monophosphat-Shuttles* hängt vom Vorhandensein einer ausreichenden Menge Vitamin B1 ab (Bettendorff et al., 1996, Rucker, 2007, Bettendorff, 1994). Darüber hinaus verbessert Vitamin B1 die synaptische Übertragung und ist an der Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin beteiligt (Eder et al., 1976, für einen Überblick siehe: Bettendorff and Wins, 2013). Zudem wurde, ähnlich zu Vitamin B6, eine direkte Wirkung von Vitamin B1 auf Neurone nachgewiesen. So beschrieben Arendt und Kollegen in ihrer Veröffentlichung von 1995, dass ein Vitamin B1 Defizit zu einem Verlust cholinergischer Gehirnzellen im basalen Vorderhirn führt. In dieser Region kann es dabei zu einem Zellverlust von bis zu 45% kommen (Arendt et al., 1995, Jannusch et al., 2017). Darauf folgt, dass die cholinergen Zellen des *Hippocampus* sowie des *Kortex* vermindert stimuliert werden, was letztendlich auch zu einer Herunterregulierung von Acetylcholinrezeptoren führt (für einen genaueren Überblick siehe: Nardone et al., 2013).

Die umfangreiche Integration beider Vitamine auf zellulärer Ebene macht deutlich, warum Veränderungen der Vitaminhämostase weitreichende Folgen für die Kognition, die Hirnstruktur und die funktionelle Konnektivität haben kann. Im weiteren Verlauf wird nun genauer erläutert, in wie weit Veränderungen des Vitamin B6- und B1-Blutspiegels bereits mit kognitiven oder strukturellen Veränderungen assoziiert werden konnten.

2.0 Der Einfluss von Vitamin B6 und B1 auf die kognitive Funktion und Hirnstruktur

Bereits erhobene Daten zu messbaren Einflüssen von Vitamin B6- und Vitamin B1-Blutspiegeln auf das Gehirn konnten untermauern, dass ein Vitaminmangel negative Einflüsse auf die kognitive Leistung wie auch die Hirnstruktur hat (Jannusch et al., 2017). So bestand bei Probanden mit einem höheren Lebensalter, begleitet von erniedrigten Vitamin B6 Blutparametern, ein höheres Risiko kognitiver Leistungseinbußen in den Bereichen des räumlichen Vorstellungsvermögens, des Erinnerungsvermögens, des Wortflusses und der Konzeptualisierung. Zudem wurden Einschränkungen der globalen kognitiven Leistung beschrieben (Tucker et al., 2005, Reginaldo et al., 2014, Porter et al., 2016, Nuru et al., 2018, Mikkelsen et al., 2016, Kim et al., 2014, Kado et al., 2005, Sturman and Rivlin, 1975).

Auch im Rahmen eines reduzierten Vitamin B1-Blutspiegels, fanden sich negative Einflüsse auf einzelne kognitive Funktionen. So wiesen Wissenschaftler eine Verschlechterung des

Arbeitsgedächtnisses, des Problemlösens, der Erinnerungsfähigkeit, des Wortflusses und der kognitiven Flexibilität (Ratti et al., 2002, Oscar-Berman et al., 2004, Butters et al., 1987, Jannusch et al., 2017). Neben kognitiv messbaren Veränderungen, konnten auch direkte, strukturelle Veränderungen des Gehirns gemessen werden. Sie wurden hauptsächlich im Rahmen einer Neurodegeneration, im Zusammenhang mit niedrigen Vitamin B6- und B1-Blutspiegeln nachgewiesen. Niedrige Blutspiegel bewirken hier eine Dysbalance der Neurotransmitter. Dadurch könnten Läsionen der weißen Hirnsubstanz und Atrophien der grauen Hirnsubstanz entstehen (Sturman and Rivlin, 1975, Selhub et al., 2010, Purves D, 2001, Mulder et al., 2005). So resultierte ein Vitamin B1-Defizit beispielsweise bei Patienten mit einem chronischen Alkoholabusus oder einem daraus resultierenden Wernicke-Korsakow-Syndrom in kortikalen und subkortikalen Reduktionen der Hirnvolumina und entsprechenden Dysfunktionen. Zu nennen sind hier speziell der *präfrontale Kortex*, das *basale Vorderhirn*, die *Corpora mamillaria* wie auch die *mediale* und *anteriore* Kerngruppe des *Thalamus* (Sullivan and Pfefferbaum, 2009, Ratti et al., 2002, Pfefferbaum et al., 1997, Oscar-Berman et al., 2004, Mayes et al., 1988, Mair et al., 1979, Jhala and Hazell, 2011, Harding et al., 2000, Dirksen et al., 2006, Jannusch et al., 2017). Die Betrachtung kognitiver Funktionen und struktureller Veränderungen bei zunehmenden Vitamin B-Blutspiegeln hingegen, schien für Patienten im Rahmen von Studien vorteilhaft zu sein. Ein Anstieg der Vitamin B-Blutspiegel konnte hierbei meist mit Hilfe einer Supplementation erreicht werden (Tucker et al., 2005, Lu'o'ng and Nguyen, 2011, de Jager et al., 2012). Nach einer Vitamin B6-Supplementation untersuchten Studien vor allem die Effekte auf Erkrankungen wie die milde kognitive Störung (*mild cognitive impairment*; MCI) oder die AD (Jannusch et al., 2017). Den kognitiven und strukturellen Auswirkungen einer Vitamin B1 Supplementation gingen Forscher hingegen eher im Rahmen eines chronischen Alkoholabusus nach (Pfefferbaum et al., 1997, Mayes et al., 1988, Mair et al., 1979, Harding et al., 2000, Ambrose et al., 2001).

Supplementationen mit den Vitaminen B6 und B1 zeigten messbare Effekte auf verschiedene kognitive Bereiche. Einige wenige Veröffentlichungen vermuteten eine Verbesserung der kognitiven Funktionen bei Patienten mit einer AD, nach einer Supplementation von Vitamin B6 enthaltenden B Vitamin-Präparaten. Ein solch positiver Effekt konnte jedoch nur in wenigen Studien bestätigt werden (Tucker et al., 2005, de Jager et al., 2012). Deutlich häufiger wurde kein Effekt einer B6 Supplementation auf die Kognition von Patienten mit einer AD nachgewiesen (Zhang et al., 2017, Miller et al., 2002, Glick and McMillan, 2016, Aisen et al., 2008). Ein gegenteiliger Effekt zeichnete sich bei Vitamin B1 ab. Patienten die einen ausgeprägten Alkoholkonsum aufwiesen und einem dadurch bestehenden reduzierten Vitamin B1-Blutspiegel zeigten, profitierten von einem postabstinenten Vitamin B1 Wiederanstieg. Es verbesserten sich die exekutiven Funktionen (z.B. Wortfluss), das Langzeitgedächtnis, die Fähigkeiten des Arbeitsgedächtnisses sowie die räumlich-visuelle Koordination der Patienten (Nardone et al., 2013, Martin et al., 1986, Oscar-Berman et al., 2004, Jannusch et al., 2017). Des Weiteren konnten Ambrose und Kollegen im Jahre 2001 nachweisen, dass bei Patienten, die an einer Alkoholabhängigkeit litten, die Supplementation von Vitamin B1 zu einer besseren Funktion des Arbeitsgedächtnisses führt (Ambrose et al., 2001). Auch bei neurodegenerativen Erkrankungen,

beispielsweise einer AD, konnten vorteilige Effekte eines normalisierten Vitamin B1-Blutspiegels auf die globalen kognitiven Leistungen nachgewiesen werden (Lu'o'ng and Nguyen, 2011).

In wenigen Studien verdeutlichte sich auch ein positiver Supplementationseffekt bei gesunden Probanden. Diese zeigten nach der Verabreichung von Vitamin B6 eine Verbesserung der verbalen Fähigkeiten, wie beispielsweise des Sprachverständnisses oder des Wortschatzes sowie eine Verbesserung des Langzeitgedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der Fähigkeit der Wiedererkennung. Darüber hinaus beschrieben die Probanden auch eine Verbesserung ihrer Stimmungslage (Deijen et al., 1992, Cheng et al., 2016, Bryan et al., 2002, Benton et al., 1995b, Benton et al., 1995a). Zudem fanden sich auch bei gesunden, älteren Probanden, positive Effekte eines normalisierten Vitamin B1-Blutspiegels auf die Stimmungslage, Reaktionsleistungen, Wiedererkennungsleistungen, Aufmerksamkeitsleistungen, Kalkulationsleistungen sowie bei kognitiven Screening-Tests für die globale kognitive Leistung (Benton et al., 1995a, Lu et al., 2015, Jannusch et al., 2017).

Auch mit Bezug zur Hirnstruktur bewirkte eine Supplementation beider Vitamine einen besseren Erhalt dieser (Jerneren et al., 2015, Douaud et al., 2013, Jannusch et al., 2017). Für Vitamin B6 wiesen Wissenschaftler so bei gesunden, älteren Probanden, höhere Volumina der grauen Substanz des *anterioren cingulären Kortex*, des *medialen parietalen Kortex*, des *Gyrus temporalis medius* und des *Gyrus frontalis superior* nach (Erickson et al., 2008, Jannusch et al., 2017).

Aus dieser Übersicht ergibt sich die Vermutung, dass reduzierte Vitamin B-Spiegel schlechter dazu beitragen, die kognitiven Funktionen und das Hirngewebe zu erhalten. Eine Supplementation kann in diesem Zusammenhang primär durchaus vorteilig für die Patienten sein. Wie sich jedoch verschiedene physiologische Blutspiegel beider Vitamine auswirken, ist bis jetzt noch nicht bekannt.

2.1 Integration der aktuellen Forschung in ein Verwertungsdefizit von B6 und B1

Die vorangegangenen Abschnitte machen deutlich, welche Auswirkungen ein Vitaminmangel, wie auch ein verbesserter Vitaminstatus bei teils gesunden, aber auch bei neurologisch erkrankten Patienten hat. In bisherigen Studien lag dennoch der Schwerpunkt darauf, zu untersuchen, wie Extrema einer Hypovitaminose oder einer Hypervitaminose kognitive oder strukturelle Veränderungen bedingen. Wie sich auch kleinere Unterschiede des Vitaminspiegels auf das Gehirn auswirken, ohne dass diese die Grenze zur Hypo- oder Hypervitaminose überschreiten, ist bislang nicht Gegenstand der Forschung und wird erstmalig in dieser Studie hinterfragt (Jannusch et al., 2017). Die meisten Studien untersuchen, ähnlich wie in der zugrundeliegenden Studie, die im Blut sichtbaren Veränderungen des Vitamin B-Blutspiegels ihrer Probanden. Wie bereits beschrieben, werden deutlich reduzierte Blutparameter, die meist auf Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten basieren oder sich begleitend zu einem ausgeprägten Alkoholkonsum entwickeln (s.o.), direkt mit kognitiven oder strukturellen Auffälligkeiten der Probanden in Verbindung gebracht. Auch neurodegenerative Erkrankungen, wie beispielsweise eine AD, werden häufig mit reduzierten Vitamin B-Blutspiegel assoziiert (Mulder et al., 2005, Miller et al.,

2002, Gibson and Zhang, 2002). Erstaunlicherweise weisen bis zu zweidrittel der Probanden mit einer AD überhaupt keinen Mangel an Vitamin B1 auf (Gold et al., 1998). Weiterhin konnte auch bei Patienten mit einer Parkinson Erkrankung kein Mangel des Vitamin B1 nachgewiesen werden (Gold et al., 1998). Erneut ist auch zu bedenken, dass ein wirklicher Mangel an Vitaminen auch im Alter nur eher selten vorkommt (Volkert and Stehle, 1999). Warum Patienten trotz normalen Vitamin B-Blutspiegeln neurodegenerative Erkrankungen entwickeln, könnte auf Veränderungen zellulärer, wie auch biochemischer Verarbeitungsprozesse mit zunehmenden Lebensalter zurückzuführen sein. Diese spielen eine bedeutende Rolle und sind als überaus komplex anzusehen (Jannusch et al., 2017).

Es besteht die Vermutung, dass die Verarbeitung und Nutzung von Vitamin B1 und Vitamin B6 in einzelnen Neuronen während der Alterung nicht konstant bleibt (Jannusch et al., 2017). Die Ergebnisse der Literatur implizieren das Bild einer voneinander abweichenden, zerebralen Nutzung von Vitamin B6 und Vitamin B1. Während höhere B6-Blutspiegel in Studien hauptsächlich positive Auswirkungen auf die kognitiven Leistungen sowie die Hirnstruktur besaßen, verdeutlichte sich bei Vitamin B1 ein Verwertungsdefizit (Jannusch et al., 2017). So beschreiben Gibson und Kollegen in ihrer Veröffentlichung, dass auch nach einer Regulierung des Vitamin B1-Blutspiegels die Erhöhung des zerebralen B1-Spiegels nicht immer äquivalent ist (Gibson et al., 2016). Zudem fanden sich in den Gehirnen gesunder wie auch dementer, älterer Erwachsener auffallend geringe Mengen von Vitamin B1 Metaboliten und abhängigen Enzymen (Gibson et al., 1988, Bettendorff et al., 1996, Jannusch et al., 2017). Für Vitamin B6 konnten diese Veränderungen nicht beschrieben werden.

Einige wenige Forschungsarbeiten, geben Anteilig eine Erklärung für dieses Phänomen in Bezug auf Vitamin B1. Wie bereits beschrieben, lassen sich an der BHS zwei verschiedene Mechanismen des Vitamin B1-Transportes nachweisen. Der *Carrier* vermittelte, bidirektionale Transport kontrolliert dabei die Menge an Vitamin B1, die sich im Hirnparenchym ansammelt und reguliert diese mit Hilfe eines B1 Transportes ins Hirnparenchym (*Influx*) und aus dem Hirnparenchym heraus (*Efflux*) (Lockman et al., 2003a, Lockman et al., 2003b, Singleton and Martin, 2001). Kommt es im Alter zu einer zunehmenden Verwertungsstörung durch eine beispielsweise zunehmende Insuffizienz der Vitamin B1 verarbeitenden Enzyme innerhalb der Neurone, stellt dieser Mechanismus so sicher, dass das nicht benötigte Vitamin B1 nicht weiter akkumuliert. Zudem besteht die Möglichkeit eines zunehmenden Sensitivitätsverlustes des aktiven Transportmechanismus, ähnlich wie es bereits für den Transport von Cholin bei älteren Patienten beschrieben wurde (Jannusch et al., 2017, Mooradian, 1988). Die nun verbleibenden zehn Prozent des passiven Vitamin B1-Transportes an der BHS reichen dann nicht aus, um eine adäquate Vitaminversorgung der Neurone zu gewährleisten (Singleton and Martin, 2001, Lockman et al., 2003a). Bedingt durch die Kontrolle des bidirektionalen Transportes kommt es im Rahmen einer intrazellulären Verwertungsstörung zu einem vermehrten Efflux, der Vitamin B1 aus dem Hirnparenchym ins Blutplasma zurücktransportiert (Lockman et al., 2003a, Jannusch et al., 2017). Letztendlich führt dies zu einem Produktionsdefizit der Vitamin B1 abhängigen Enzyme und weiterer B1 abhängigen Metaboliten, während die Patienten meist einen völlig unauffälligen Vitamin B1-

Blutspiegel aufweisen, was interessanterweise Studien mit neurodegenerativ erkrankten Patienten bereits beschrieben (Martin et al., 2003, Hakim and Pappius, 1981, Jannusch et al., 2017).

2.2 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmalig funktionelle sowie strukturelle Korrelate beginnender Utilisierungsdefizite im Gehirn untersucht. Hierbei ist besonders, dass die Analyse der vorliegenden Arbeit im Rahmen eines physiologischen Alterungsprozesses, bei gesunden älteren Probanden mit normalen Vitamin B6 und B1-Blutspiegeln stattgefunden hat (Jannusch et al., 2017).

Wie bereits zuvor ausgeführt, gehen hohe Spiegel von Vitamin B6 häufig mit einem besseren Erhalt kortikaler Strukturen und stabileren kognitive Leistungen einher. Geht man jedoch bei Vitamin B1 von einem Verarbeitungs- oder Anreicherungsdefizit bei älteren Probanden aus, würden sich von Vitamin B6 abweichende Effekte auf die Hirnstruktur und die kognitiven Leistungen ergeben (Jannusch et al., 2017).

Die strukturellen und funktionellen Korrelate solcher Defizite sind bei gesunden Probanden im höheren Lebensalter bisher nur wenig erforscht. Es gilt im Rahmen dieser Studie nicht nur die Auswirkungen solcher Veränderungen auf die Kognition und Hirnstruktur besser zu verstehen, sondern ebenso Einflüsse auf die funktionellen Verbindungen zwischen zusammenarbeitenden Hirnregionen nachzuweisen. Hierfür wurden die Daten von Studienteilnehmer/innen aus der *1000BRAINS* Studie, basierend auf die *Heinz Nixdorf Recall* Studie und die *Heinz Nixdorf MultiGeneration* Studie, analysiert (Caspers et al., 2014, Schmermund et al., 2002). Ethikvoten lagen von der medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen vor (11-4678 und 12-5199-BO).

Zusammengenommen ist es so möglich, ein umfassendes Bild der Einflüsse von Vitamin B6 und B1 im höheren Lebensalter auf neurokognitiver Ebene zu generieren. Zudem soll diese Studie dazu beitragen, die divergierenden Einflüsse der Vitamine B6 und B1 besser zu verstehen und, anders als in Multivitaminstudien, die spezifischen, zerebralen Effekte einzelner Vitamine zu analysieren. Insbesondere in Anlehnung an den bestehenden demographischen Wandel, mit einer deutlichen Zunahme der älteren Bevölkerung in den kommenden Jahren, sind Forschungsarbeiten wie die vorliegende von Bedeutung. Auf diese Weise wird es möglich, den komplexen Prozess der Alterung und die ausgeprägte Interindividualität zukünftig besser zu verstehen und normale von pathologischen Alterungsprozessen abgrenzen zu können.

2. Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

Die Dissertation wurde kumulativ mit Bezug zur folgenden Veröffentlichung verfasst:

Jannusch, K., Jockwitz, C., Bidmon, H. J., Moebus, S., Amunts, K., Caspers, S., (2017), *A Complex Interplay of Vitamin B1 & B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults*, *Frontiers in neuroscience*, 11, 596, doi:10.3389/fnins.2017.00596

3. Diskussion

Einflüsse von sportlichen Aktivitäten oder eines regelmäßigen, kognitiven Trainings auf die Hirnalterung, sind unbestreitbar (Wei et al., 2011, Van Dyk and Sano, 2007, Boyke et al., 2008, Bosma et al., 2002). Doch auch Ernährungsgewohnheiten und konsekutive Veränderungen des Vitaminhaushaltes stellen einen wichtigen Einflussfaktor auf die Alterung des Gehirns dar, wie bereits in der Einleitung beschrieben (Jannusch et al., 2017). Hier besteht die Herausforderung, zu verstehen, welche positiven und negativen Einflüsse von verschiedenen Vitaminspiegeln auf das Gehirn ausgehen. Vitamine stellen einen Grundpfeiler des biochemischen Systems zahlreicher Lebewesen dar. Ihr Mitwirken an Stoffwechselmechanismen und Signalkaskaden im menschlichen Körper sowie zur adäquaten Zellfunktionen ist dabei unabdingbar (Rucker, 2007, Leklem, 1990, Dakshinamurti et al., 1990, Bettendorff and Wins, 2013, Bettendorff, 1994, Arendt et al., 1995). Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist dabei die individuelle und spezifische Wirkungsweise jedes einzelnen Vitamins besonders. Die vorliegende Studie befasst sich daher mit dem Zusammenhang von physiologischen Vitamin B6 und B1-Blutspiegeln und kognitive Leistungen, Hirnstruktur und -funktion in älteren Menschen (Jannusch et al., 2017).

Um dies zu beantworten, wurden die Daten einer großen Kohorte von 605 älteren Erwachsenen mit einem durchschnittlichen Alter von 67 Jahren betrachtet. Diese wurden im Rahmen der 1000BRAINS Studie rekrutiert (Caspers et al., 2014). Durch die Messung von *Pyridoxal-5-Phosphat* (B6) sowie *Thiamin-Phosphat* (B1) konnte zunächst der Gehalt beider Vitamine im Blut aller Probanden bestimmt werden. Die neuropsychologische Testung erfolgte mit Hilfe standardisierter Testverfahren, die es ermöglichten, 14 verschiedene kognitive Funktionen in den Bereichen der exekutiven Funktionen, der Aufmerksamkeit, des episodischen Gedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses und der sprachlichen Fertigkeiten zu untersuchen (für einen genaueren Überblick siehe: Caspers et al., 2014, Jockwitz et al., 2017b, Jannusch et al., 2017).

Um die kortikalen und funktionellen Veränderungen des Gehirns zu analysieren, absolvierten alle Probanden eine zerebrale MR-Tomographie (Magnetresonanztomographie). Die resultierenden Bilddaten der Probandengehirne durchliefen im Anschluss eine spezielle Vorverarbeitung und Auswertung mit Hilfe verschiedener *Software*-Programme (für detaillierte Informationen siehe: (Jannusch et al., 2017). Im Anschluss war es möglich, kortikale und funktionelle Veränderungen zu messen. Damit kortikale Veränderungen erfasst werden konnten, wurde der *Gyrifizierungsindex* (GI) verwendet. Dieser ergibt sich aus dem Verhältnis der Kontur der *Pia mater* mit einer äußeren Kontur, die der *Pia Mater* zwar eng anliegt, jedoch nicht in die *Sulci* hineinzieht



(siehe Abb.1) (Zilles et al., 1988, Jannusch et al., 2017). Je größer dabei die Faltung einer kortikalen Region ist, desto höher ist auch der GI (Jannusch et al., 2017). Mithilfe neuer Software-Algorithmen entwickelt von Schaer und Kollegen ist es möglich, einen lokalen GI auch auf der dreidimensionalen Hirnoberfläche zu bestimmen. Dafür werden zunächst die weiße Substanz Oberfläche, die *piale* Hirnoberfläche rekonstruiert und eine äußere Hülle (entlang der *Gyri*) berechnet. Diese aus Tausenden von *Vertices* bestehenden Hirnoberflächen werden dann genutzt, um den lokalen GI für jeden *Vertex* der *pialen* Hirnoberfläche zu berechnen (Schaer et al., 2008).

Um die Veränderungen der funktionellen Konnektivität verschiedener Hirnregionen untereinander zu messen, wurde eine *Seed*-basierte *Resting-State* Analyse genutzt. Basierend auf den Resultaten der strukturellen Analyse, in der der Zusammenhang zwischen Vitamin B6 und B1 und dem lokalen GI berechnet wurde, wurde nun der *Vertex* mit der höchsten Signifikanz innerhalb der Hirnregionen ermittelt. Dieser galt als Ausgangspunkt (*Seed*) für die weitere Analyse. In der Einleitung wurden die Grundlagen einer Ruhenetzwerkanalyse bereits genauer erläutert. Mit diesem Verfahren, konnte in der Studie der Frage nachgegangen werden, ob die funktionelle Verknüpfung, innerhalb verschiedener Netzwerke, ebenfalls durch unterschiedliche Vitamin B6- und B1-Blutspiegel beeinflusst wird (Jannusch et al., 2017).

Die Ergebnisse verdeutlichten, dass wenngleich keine Assoziation zwischen den hochnormalen Vitamin B6-Blutspiegeln und den gemessenen kognitiven Funktionen gefunden wurde, ein höherer Vitamin B6-Blutspiegel positiv mit einem besseren Erhalt kortikaler Strukturen korreliert. Hierzu zählen *frontale*, *insuläre*, *temporale*, *operculäre* sowie *parietale* Bereiche des *Kortex* (für detaillierte Informationen siehe: (Jannusch et al., 2017)). Interessanterweise bestand nur ein marginaler Einfluss auf die funktionelle Konnektivität mit jeweils einer intensivierten intra- und interhemisphärischen Verbindungen sowie einer herunterregulierten intrahemisphärischen Verbindung. Die genauen Lokalisationen sind in der Veröffentlichung näher erläutert (Jannusch et al., 2017).

Im Widerspruch hierzu konnte ein hoch normaler Vitamin B1-Blutspiegel mit reduzierten kognitiven Fähigkeiten, besonders in den Funktionen Problemlösen und visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis, assoziiert werden. Zudem zeigte sich eine verringerte kortikale Faltung in *präfrontalen*, *insulären*, *parietalen* und *temporalen* Hirnregionen, im Zusammenhang mit hoch normalen Vitamin B1 (für detaillierte Informationen siehe: (Jannusch et al., 2017)). Anders als für Vitamin B6, bestand ein signifikanter Einfluss von Vitamin B1 auf die funktionelle Konnektivität. Hierbei korrelierten erhöhte Vitamin B1-Blutspiegel mit einer intensivierten Verknüpfung einzelner Hirnregionen beider Hemisphären (für detaillierte Informationen siehe: (Jannusch et al., 2017)).

Bei den vorgestellten Ergebnissen und der nachfolgenden Diskussion ist besonders zu beachten, dass in der vorliegenden Arbeit hauptsächlich B6- und B1-Blutspiegel betrachtet wurden, die innerhalb eines physiologischen Bereiches lagen (Jannusch et al., 2017). Gegensätzlich beziehen sich viele Studien entweder auf einen Mangel oder ein deutliches Überangebot beider Vitamine.

3.1 Die positive Assoziation zwischen Vitamin B6 und der kortikalen Struktur

Im Rahmen eines ausgeprägten Vitamin-Mangels und Veränderungen beschäftigt sich ein großer Anteil Studien mit verschiedenen zerebralen Erkrankungen. Bezogen auf ein Vitamin B6-Mangel bestanden bei Probanden deutlich häufiger Erkrankungen wie MCI, eine AD, sowie ein nachteiligerer Krankheitsverlauf bei den erwähnten Erkrankungen (Mulder et al., 2005, Miller et al., 2002, Jannusch et al., 2017). Diese Erkrankungen führen in ihrem Krankheitsverlauf unabdingbar zu kognitiven Beeinträchtigungen. Daher befassten sich vorherige Studien mit der Frage, ob Probanden eines Vitamin B6- oder B1-Defizites von einer Supplementation profitieren, beispielsweise eine Verbesserung der kognitiven Funktionen aufweisen, auch wenn sie nicht an einer neurodegenerativen Erkrankung litten. Probanden, die Vitamin B6 erhielten, zeigten einen positiven Effekt auf kognitive Fähigkeiten (Jannusch et al., 2017). Zu nennen ist hier eine Stabilisierung exekutiver Funktionen, eine Verbesserung des episodischen Gedächtnisses, des semantischen Gedächtnisses und eine positive Assoziation zum räumlichen Vorstellungsvermögen. Zudem konnte eine bessere globale kognitive Funktion nachgewiesen werden (Tucker et al., 2005, de Jager et al., 2012, Jannusch et al., 2017). Obwohl die vorangegangenen Arbeiten negative Wirkungen eines B6-Mangels und positive Wirkungen eines zusätzlichen Angebotes suggerierten, ist aufgrund weiterer, divergenter Forschungsergebnisse der Effekt von Vitamin B6 auf die Kognition umstritten (Jannusch et al., 2017). So beschrieben interessanterweise jüngere Studien keinen Effekt einer Vitamin B6-Supplementation bei einer AD (Zhang et al., 2017, Aisen et al., 2008). Ein solch fehlender Effekt wurde in der Veröffentlichung von Aisen et al. (2008) betont, in der durch eine Vitamin B-Supplementation das Fortschreiten der AD verlangsamt werden sollte. Auch Zhang und Kollegen (2017) konnten keine Assoziation zwischen einer Verbesserung des B6-Blutspiegels und besserer kognitiver Fähigkeiten, bei Alzheimer Patienten, bestätigen. Die Auswirkungen auf spezielle kognitive Leistungen stellen sich in der Literatur ebenfalls nicht einheitlich dar (Krause and Roupas, 2015, Kado et al., 2005, Harris et al., 2015, Deijen et al., 1992, Balk et al., 2007). Obwohl Deijen et al. (1992) eine Verbesserung des Langzeitgedächtnisses oder Bryan et al. (2002) eine verbesserte Sprachkompetenz bei Probanden nach einer Vitamin B6-Supplementation nachweisen konnten, zeigte sich in aktuelleren Forschungsarbeiten kein Effekt auf die kognitive Funktion (Krause and Roupas, 2015, Harris et al., 2015, Balk et al., 2007, Jannusch et al., 2017). Interessanterweise erhöhte sich jedoch der Vitamin B-Blutspiegel. So konnten Harris et al. (2015) in ihrer Veröffentlichung nachweisen, dass wenngleich ein Effekt auf die kognitive Funktion ausbleibt, sich der Vitamin B6-Blutspiegel bei gesunden, älteren Erwachsenen erhöht (Jannusch et al., 2017). Eine Großzahl von Studien führte den Effekt auf die kognitiven Funktionen nicht auf Vitamin B6 zurück. Vielmehr wird in ihnen zunächst der Effekt auf die Reduzierung des *Homocystein*-Blutspiegels beschrieben. Eine Reduzierung des *Homocysteinspiegels* wird im Anschluss mit einer verbesserten, kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (de Jager et al., 2012). Eine neuere Studie von Zhang et al. (2017) stellte jedoch die Vermutung auf, dass obwohl höhere B6-Blutspiegel den *Homocysteinspiegel* reduzieren, der Effekt auf die Kognition nicht nur hierdurch zu erklären ist. Diese Aussage motiviert

den Studiengedanken der vorliegenden Arbeit, auch die alleinigen Auswirkungen von Vitamin B6 auf das Gehirn näher zu untersuchen. Da auch in dieser Arbeit kein Effekt auf die Kognition nachgewiesen werden konnte, werden weitere Studien mit einer größeren Probandenzahl benötigt, um selbst kleinere Einflüsse auf die Kognition endgültig ausschließen zu können.

Neben der kognitiven Funktion wurden in der vorliegenden Studie auch die Einflüsse auf die Hirnstruktur analysiert. Kirksey und Kollegen beschrieben bereits früh einen positiven Effekt von Vitamin B6 auf die Entwicklung und das Wachstum neuronaler Zellen (Kirksey et al., 1990, Jannusch et al., 2017). Supplementiert ein Patientenkollektiv mit MCI Vitamin B6, zeichnet sich ein besserer Erhalt kortikaler Strukturen ab (Jannusch et al., 2017). So konnten Douaud und Kollegen im Jahre 2013 feststellen, dass eine Supplementierung von B Vitaminen das Voranschreiten einer generalisierten Hirnatrophie über zwei Jahre verlangsamen kann und darüber hinaus, die Patienten eine Verbesserung kognitiver Funktionen aufwiesen. Abhängig von spezifischen Hirnregionen konnte ihre Studie ebenfalls zeigen, dass vor allem in Regionen in denen eine Alzheimer spezifische Atrophie zu finden war, diese mit Hilfe einer Supplementierung von Vitamin B6 verlangsamt werden konnte. Zu diesen Regionen zählen der *Hippocampus* sowie der *Gyrus parahippocampalis*, Anteile des *Precuneus*, der *Gyrus lingualis*, der *Gyrus fusiformis* sowie das *Cerebellum* (für einen detaillierten Einblick siehe: Douaud et al., 2013). Auch Smith und Kollegen (2010) wiesen in ihrer Veröffentlichung darauf hin, dass sich bei Patienten, die an einer MCI leiden, die Atrophierate mit Hilfe einer Vitamin B-Supplementierung verlangsamt (Smith et al., 2010). Obwohl nur einzelne Studien die Wirkungen einer Vitamin B6-Supplementation bei gesunden Probanden untersuchten, profitieren diese interessanterweise ebenfalls von Vitamin B6. So beschrieben Erickson et al. (2008) eine verlangsamt Atrophie der grauen Substanz bei fehlendem positiven Einfluss auf die Kognition (Jannusch et al., 2017).

Der Einblick in die aktuelle Studienlage macht das vorherrschende und heterogene Bild deutlich, welches auch bei der Untersuchung gesunder Probanden besteht (zur Durchsicht siehe: (Malouf and Grimley Evans, 2003, Reay et al., 2013)). Ein Vergleich mit den vorliegenden Studienergebnissen wird zudem meist erschwert, da hierbei eine Kohorte gesunder älterer Probanden untersucht wurden (Jannusch et al., 2017). Weiterhin besteht ein erschwerter Vergleich der Ergebnisse durch die stark variierenden Studiengrößen, wie im Folgenden erklärt. Die hier untersuchte Stichprobe hat einen Umfang, der in dieser Menge bisher noch nicht untersucht wurde ($n > 600$). Button und ihr Team beschrieben bereits in ihrer Veröffentlichung, dass die durchschnittliche Teststärke im Bereich der neurologischen Forschung gering ist. Die unzureichende Probandenzahl in kleineren Studien, führt so zu einer geringeren Teststärke (Button et al., 2013). Solche Arbeiten neigen dazu, falsch positive Ergebnisse zu postulieren und suggerieren einen Zusammenhang zwischen zwei verschiedenen Variablen, der eigentlich nicht vorhanden ist. So könnte beispielsweise Deijen und Kollegen in ihrer Studie 1992 durchaus Einflüsse auf die Kognition gefunden haben, während diese in der zugrundeliegenden Studie, mit einer deutlich höheren Probandenanzahl ($n= 38$ vs. $n= 605$), ausbleiben. Nichtsdestotrotz sind auch Studien mit einer geringeren Teststärke sowie Probandenanzahl richtungsweisend und ermöglichen so den Anstoß für weitere, größere Studien (Sackett and Cook,

1993). Gerade in Arbeiten, die auf eine größere Teilnehmerzahl zurückgreifen, ist es möglich, auch kleinere Effekte oder Zusammenhänge nachzuweisen. Darüber hinaus bieten sie die Möglichkeit, das Risiko eines falsch positiven Ergebnisses zu minimieren (Button et al., 2013). Auch im Rahmen der zugrundeliegenden Studie, die bereits eine große Probandenanzahl nachweisen kann (>600) müssen weitere, deutlich größere Studien folgen, die den hier beschriebenen Effekt weiter bekräftigen.

Nun besteht weiterhin die Frage, warum keine signifikanten Effekte auf die Kognition bestehen, obwohl im Rahmen einer Supplementation eine sichtbare Erhöhung des Vitamin B6-Blutspiegels nachgewiesen werden kann (Harris et al., 2015). Es besteht die Vermutung, dass eine verstärkte Supplementation mit Vitamin B6, ab einem bestimmten Schwellenwert im physiologischen Bereich und über das physiologische Maß hinaus gar keinen zusätzlichen positiven Effekt mehr auf die kognitiven Leistungen hat (Jannusch et al., 2017). Dies kann mit einem Sättigungseffekt gleichgesetzt werden, der hauptsächlich aus molekularen Transportmechanismen bekannt ist. Zur Erläuterung: Vitamine werden über die BHS meist mit Hilfe eines sättigbaren Transportsystems transportiert. Ist dessen Kapazitätsgrenze, die ab einem gewissen Vitamin-Blutspiegel erreicht wird, ist keine weitere Erhöhung der Transportleistung möglich, der Transporter ist gesättigt (Spector and Johanson, 2007). Übertragen auf die fehlende kognitive Verbesserung würde dies interessanterweise erklären, dass beim Erreichen des Sättigungswerts im physiologischen Messbereich keine vorteiligen Ergebnisse der Probanden mit hoch normalen B6-Blutspiegeln bestehen, ähnlich wie in der vorliegenden Studie (Jannusch et al., 2017). Die Studie von Harris et al. (2015) untermauert diesen Gedankengang, dass bei Patienten, die zum einen an einem Vitamindefizit und zum anderen an einer neurodegenerativen Erkrankung leiden, zwar das Vitamindefizit ausgeglichen werden kann, aber der positive Einfluss auf die Erkrankung bei steigenden Vitamingaben kontinuierlich geringer wird und letztendlich ausbleiben könnte.

Wenngleich ein Effekt auf die Kognition ausbleibt, so lässt sich anhand der untersuchten Daten ein Effekt auf die Oberflächenstruktur aufzeigen. Für den Vergleich und eine passende Interpretation muss erneut bedacht werden, dass die untersuchten Probanden in früheren Studien meist an einem Vitaminmangel oder einer Vitaminmangel- bedingten Erkrankung litten. Die vorliegende Studie untersucht jedoch eine Kohorte gesunder älteren Probanden (Jannusch et al., 2017).

Wie bereits anfangs beschrieben, profitieren Vitamin B6 defiziente Patienten von höheren Vitamin B6-Blutspiegeln, beispielweise im Rahmen einer Supplementation. Doch auch bei Probanden, deren Blutwerte im physiologischen Bereich lagen, zeigte sich ein Nutzen höherer Vitamin B6-Blutwerte (Erickson et al., 2008). Ähnlich zu unserer Studie wurden hier höhere Vitamin B6-Blutwerte mit einem besseren Erhalt kortikaler Strukturen assoziiert. Divergierend zu den kognitiven Effekten darf demzufolge auch bei physiologischen Blutwerten noch nicht von einem sättigbaren Effekt auf die kortikale Struktur gesprochen werden. Anhand der vorliegenden Daten ist es nicht möglich, einen begrenzten Effekt im Rahmen weiter steigender Vitaminwerte nachzuweisen. Es wird eine Momentaufnahme des Vitaminstatus ohne eine vorangegangene, studienabhängige Supplementation betrachtet. Daher werden weitere Analysen mit einer systematischen Supplementation benötigt, um einen sättigbaren Wirkungseffekt auf die kortikale Struktur bestätigen oder widerlegen zu können.

Darüber hinaus sollte darauf geachtet werden eine ausreichend große Stichprobe zu wählen, um auch kleine Auswirkungen nicht zu übersehen und fälschlich angenommene positive Assoziationen auszuschließen (Button et al., 2013).

Der direkte Effekt von Vitamin B6 auf die kortikale Struktur lässt sich anteilig durch die enorme physiologische Bedeutung im Rahmen der Metabolisierung von Aminosäuren, Fetten und Kohlenhydraten sowie bei der Synthese von Neurotransmittern, wie *Dopamin* (DA), *Adrenalin* (A), *Noradrenalin* (NA), *Serotonin* (5-HT), *γ-Aminobuttersäure* (GABA) und *Taurin* erklären (Rucker, 2007, Kennedy, 2016a, Dakshinamurti, 2013, Dakshinamurti et al., 1990, Jannusch et al., 2017). Die Neurone der Patienten, die einen konstant höheren Vitamin B6-Blutwert aufweisen, hätten während des physiologischen Alterungsprozesses genug Vitamin B6, um die eigene Zellfunktion aufrecht zu erhalten. Demzufolge führt dies zu einem geringeren neuronalen Zellverlust und einem besseren Erhalt der kortikalen Struktur, was anhand der vorliegenden Ergebnisse auf dem systemischen Level untermauert wird.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegenden Ergebnisse eine wichtige Ergänzung des bisherigen Wissens über den Effekt von Vitamin B6 auf die Kognition und die Hirnstruktur darstellen. Bei Probanden, deren Blutwerte im Bereich eines normalen bis hoch normalen Blutspiegel lagen, wurde eine besser erhaltene Oberflächenstruktur des Gehirns (gemessen via GI) gezeigt, während ein positiver Einfluss auf die Kognition ausblieb (Jannusch et al., 2017). Daraus folgt, dass B6 eine eher stabilisierende oder aber protektive Rolle spielen könnte (Jannusch et al., 2017). So blieben kognitive Fähigkeiten im Alter, unter erhöhten B6-Blutspiegeln, eher erhalten, wohingegen das Erhaltungspotential bei geringeren Werten nachlässt (Jannusch et al., 2017). Dieser Effekt darf nicht mit den dargelegten Kognitionsverbesserungen bei Vitamin-defizienten Patientenkollektiven verwechselt werden. Ein deutlich stärkerer Effekt auf die Hirnstruktur, verglichen mit dem Effekt auf die Kognition, bedeute somit einen deutlich besseren Erhalt dieser. So können Alterationen der Hirnstruktur (weniger Atrophie) bei Veränderungen des Vitaminspiegels im physiologischen Bereich bereits festgestellt werden, während kognitive Einflüsse erst auffallen, wenn Patienten Vitamin B6 Werte unterhalb physiologischer Bereiche aufweisen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Effekt von Vitamin B6 auf das Gehirn besser zu verstehen. Es war jedoch nicht möglich, Abweichungen des Vitaminhaushaltes mit konsekutiven Effekten auf das Gehirn über einen längeren Zeitraum zu untersuchen. Aussagen über den Effekt von schwankenden Vitaminwerten im Alter sind demnach zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich. Zudem lassen sich die zellulären Effekte zum jetzigen Zeitpunkt nur vermuten und bedürfen weiterer Analysen, beispielweise anhand von post-mortem Studien. Im späteren Verlauf dieser Arbeit wird noch einmal auf die Bedeutung eingegangen, die solche Studien, wie auch die vorliegende, für die alternde Bevölkerung haben.

3.2 Die negative Assoziation zwischen Vitamin B1 und der kognitiven Funktion sowie der kortikalen Struktur

Wenngleich Vitamin B6 keinen Einfluss auf die kognitiven Funktionen zu haben scheint, bestand bei Vitamin B1 eine negative Assoziation zwischen erhöhten Werten von Vitamin B1 und kognitiven Leistungseinbußen. Das bedeutet, Probanden mit einem im Vergleich hoch normalen Vitamin B-Blutspiegel absolvierten bestimmte kognitiven Funktionstests im Schnitt schlechter als Probanden, die einen niedrig normalen Vitamin B1-Blutspiegel aufwiesen (Jannusch et al., 2017). Diese negative Verknüpfung bestand im Bereich des Arbeitsgedächtnisses und der exekutiven Funktionen (Jannusch et al., 2017). Interessanterweise ergaben sich für ein Signifikanzniveau von $p < 0.01$ keine Effekte bezogen auf die Oberflächenstruktur. Nach Reduktion des Signifikanzniveaus auf $p < 0.05$ fand sich eine negative Korrelation zwischen Vitamin B1-Blutspiegeln und der kortikalen Faltung. Hierbei dominierten Hirnareale des *fronto-parieto-temporalen* Netzwerkes (Jannusch et al., 2017, Caspers et al., 2011). Vor dem Hintergrund existierender Literatur schienen diese Ergebnisse überraschend, da bisher hauptsächlich positiv korrelative Einflüsse auf kognitive Funktionen und die kortikale Struktur berichtet wurden (Jannusch et al., 2017).

So führte ein über längere Zeit bestehender Vitamin B1-Mangel, oft zurückgeführt auf ein Alkoholabusus, zu schlechteren Ergebnissen in Funktionstests für Fähigkeiten des Problemlösens und des visuellen Arbeitsgedächtnisses (Nardone et al., 2013, Butters et al., 1987, Jannusch et al., 2017). Zudem zeigten Patienten, die an einer chronischen Alkoholabhängigkeit oder einem WKS (Wernicke-Korsakow Syndrom) litten, eine zunehmende Verschlechterung bestimmter kognitiver Funktionsbereiche. Zu nennen sind hier Verschlechterungen der exekutiven Funktionen, der Gedächtnisleistung, der verbalen Wortflüssigkeit sowie der kognitiven Flexibilität (Ratti et al., 2002, Oscar-Berman et al., 2004). Auf die Fragestellung, welche Auswirkung eine zusätzliche Verfügbarkeit von Vitamin B1 auf das Gehirn hat, antworteten Lu et al. (2015). Nach einer B1-Supplementation bei gesunden, älteren Probanden, stellten sie eine schwache Verbindung zwischen höheren Vitamin B1-Blutspiegeln und einem verbesserten gesamt-kognitiven Niveau fest (Lu et al., 2015, Jannusch et al., 2017). Weiterhin erzielten Probanden mit höheren Vitamin B1-Blutspiegeln, bessere Ergebnisse im Bereich der Wiedererkennung, der Aufmerksamkeit und Rechenleistung (Benton et al., 1997, Lu et al., 2015). Auch das Arbeitsgedächtnis verbesserte sich in diesem Zusammenhang (Ambrose et al., 2001). Zusammengenommen beschrieben die vorangegangenen Arbeiten negative kognitive Auswirkungen bei niedrigen Vitamin B1-Blutspiegeln und positive kognitive Auswirkungen erhöhter Vitamin B1-Blutspiegel. Die Frage nach der Wirkung physiologischer Vitamin B1-Blutwerte auf die kognitive Leistung im zunehmendem Lebensalter wurde jedoch bisher nicht behandelt. Interessanterweise konnte der vorbeschriebene Trend rein positiv korrelierender Effekte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Dennoch ließen sich anteilig ebenfalls Einflüsse auf die zuvor erwähnten kognitiven Leistungen feststellen (Jannusch et al., 2017).

Mit Bezug zu der Fragestellung, ob und welchen Einfluss Vitamin B1 auf die Struktur des Gehirns hat, beschrieben einige Arbeiten ebenfalls positive Assoziationen. So wiesen Patienten, die an einer Alkoholabhängigkeit oder bereits einem WKS litten, im Krankheitsverlauf ein verringertes Volumen folgender Hirnstrukturen auf: Im *präfrontalen Kortex*, im *basalen Vorderhin*, in den *Corpora mamillaria* und der *medialen* und *anterioren* Kerngruppe des *Thalamus*. Im Rahmen dieser Erkrankung werden die beschriebenen Effekte hauptsächlich auf ein Vitamin B1- Defizit zurückgeführt, was in der weiteren Diskussion berücksichtigt werden sollte (Pfefferbaum et al., 1997, Mair et al., 1979, Harding et al., 2000, Jannusch et al., 2017). Darüber hinaus zeigten einzelne Forschungsarbeiten, welche sich auf neurodegenerative Erkrankungen fokussieren immer wieder Assoziationen zwischen reduzierten Vitamin B1-Blutspiegeln und Atrophien zahlreicher kortikaler Strukturen. Hier zu nennen sind vor allem die AD sowie die Parkinson Erkrankung (Gold et al., 1998, für einen genaueren Überblick siehe: Jhala and Hazell, 2011).

Erklärungen für diese Ergebnisse ergeben sich aus der enormen Bedeutung von Vitamin B1 für verschiedene zellphysiologische Prozesse, wie auch für das Transmittersystem. Bekannt ist, dass die hier dargelegten negativen kognitiven und kortikalen Veränderungen mit hoch normalen Vitamin B1-Blutspiegeln assoziiert sind (Jannusch et al., 2017). Interessanterweise wurde die Frage, ob bei einem erhöhten Blutspiegel von Vitamin B1 auch ein intraneuronaler Vitaminmangel bestehen könnte in der Literatur bisher nur unterschwellig diskutiert (Jannusch et al., 2017). Hier bietet sich jedoch eine Möglichkeit, dass zunächst überraschend erscheinende Ergebnis dieser Arbeit zu deuten. Es besteht die Vermutung, dass sich die Verwertung und/oder der Transport von Vitamin-B1 während des Alterungsprozesses verändert, was auf eine multifaktorielle Genese zurückführen ist (Jannusch et al., 2017). Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf dem Vitamin B1-Transport über die BHS, der bereits in der Einleitung näher erläutert wurde und im Folgenden erneut kurz aufgegriffen wird. Interessanterweise ist an der BHS ein bidirektionaler Transport zwischen Blut und Hirngewebe möglich. Es handelt sich hier bei bis zu 90 Prozent um einen aktiven *Carrier*-Transport von Vitamin-B1 ins Hirnparenchym. Dieser ermöglicht den Neuronen, dass immer eine genau kontrollierte Menge B1 intraneuronal zur Verfügung steht (Singleton and Martin, 2001, Lockman et al., 2003a). Bei einer geringeren intraneuronalen Metabolisierung von B1 Vitaminen und einem suffizient funktionierenden Vitamin B1-Transport würde nicht verwertetes Vitamin B1 wieder zurück ins Blut transportiert werden (Jannusch et al., 2017). So ist die weitere Verwertung an einer anderen Stelle des menschlichen Körpers möglich. Die intraneuronale Folge wäre ein Fehlen von Vitamin B1, um die Leistung des defizitären Metabolisierungssystems zu erhalten. Zudem resultiere aufgrund des Mangels eine Funktionsstörung der davon abhängigen Enzyme (Jannusch et al., 2017). Diese Überlegungen stützen zwei Studien, die bei gesunden und dementen Studienteilnehmern eines höheren Lebensalters, bereits reduzierte Mengen von aktiven Vitamin B1 Metaboliten und davon abhängigen Enzymen im Gehirn feststellten (Gibson et al., 1988, Bettendorff et al., 1996). Die Auswirkungen der beschriebenen Veränderungen könnten darüber hinaus durch einen insuffizient arbeitenden Vitamin B1-Transportmechanismus aggregiert werden. Dies bewirkt ebenfalls über einen neuronalen Vitamin B1-Mangel ein Produktionsdefizit von

Vitamin B1 abhängigen Enzymen und Metaboliten im Hirngewebe (Jannusch et al., 2017). Obwohl an der BHS ein passiver Vitamin B1-Transport von 10 Prozent verbleiben würde, reicht dies nicht aus um den adäquaten Stoffwechsel der Neurone weiter aufrecht zu erhalten (Spector and Johanson, 2007, Singleton and Martin, 2001, Martin et al., 2003, Lockman et al., 2003a). Ein solch insuffizienter Transport würde auch erklären, dass auch nach einer Anpassung des Vitamin B1-Blutspiegels die Erhöhung des zerebralen B1-Spiegels nicht immer äquivalent ist (Gibson et al., 2016). Neben einer verringerten Fähigkeit, kortikales Gewebe zu erhalten, würden auch kognitive Funktionseinbußen aufgrund dieser Veränderungen bestehen.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die dargelegten Effekte findet sich in der enormen Bedeutung von Vitamin B1 für die Acetylcholin-Produktion oder Übertragung. So macht sich ein reduzierter Vitamin B1-Blutspiegel in der Herunterregulierung der cholinergen Transmitterübertragung bemerkbar. Weiterhin führt er auch zu einem Verlust cholinergener Neurone im basalen Vorderhirn (25 Prozent bis 45 Prozent) (Arendt et al., 1995, Jannusch et al., 2017, für einen genaueren Überblick siehe: Nardone et al., 2013). So ist nicht verwunderlich, dass wissenschaftliche Arbeiten an alkoholkranken Patienten, die häufig ein Vitamin B1-Mangel aufweisen, Atrophien im *präfrontalen* und *frontalen Kortex*, anteilig durch eine verringerte cholinerge Transmitterausschüttung, erklärten (Pfefferbaum et al., 1997, Bettendorff and Wins, 2013, Jannusch et al., 2017). Weiterhin konnten auch von Kilimann et al. (2016) kortikale Veränderungen bei einer verringerten Acetylcholinmenge gezeigt werden. Sie wiesen eine Reduktion der kortikalen Dicke, im Bereich des *Gyrus temporalis superior* und *inferior*, nach (Kilimann et al., 2016, Jannusch et al., 2017). In denselben Hirnregionen zeigte auch die vorliegende Studie kortikale Veränderungen (Jannusch et al., 2017). Die vorangestellten Daten suggerieren eine enge Verbindung zwischen Vitamin B1, Acetylcholin und der kortikalen Struktur. Angelehnt an die gezeigten Forschungsergebnisse müssten die hoch normalen Vitamin B1-Blutspiegel mit reduzierten Acetylcholinspiegeln assoziiert sein, was letztendlich zu einer Reduktion der kortikalen Faltung und einer Verschlechterung kognitiver Funktionen, führt. Diesen Zusammenhang konnte anhand des hier genutzten Studiendesigns jedoch nicht untersucht werden. Daher darf der ausgeführte Erklärungsansatz nur als Vermutung gedeutet werden.

Das Resultat der vorgestellten Mechanismen zusammengenommen wäre, neben einem direkten nicht nachweisbaren Effekt auf das Transmittersystem, ein erhöhter Blutspiegel an Vitamin B1 bei eigentlichem effektiven Vitamin B1-Mangel. Dies deckt sich als multifaktorieller Erklärungsansatz mit den vorliegenden Studienergebnissen. Wir assoziierten erstmals an einer großen Kohorte von gesunden, älteren Probanden hoch normale Vitamin B1-Blutspiegel mit reduzierten kognitiven Leistungen und einer verminderten kortikalen Faltung (Jannusch et al., 2017). Im Folgenden werden die altersassoziierten Veränderungen im Bezug zu den zuvor aufgestellten Vermutungen interpretiert.

Wie in der Studie von Buttler und seinen Kollegen, konnte auch in der hier dargestellten Studie ein Einfluss auf das visuelle Arbeitsgedächtnis gezeigt werden (Jannusch et al., 2017, Butters et al., 1987). Obwohl die Probanden physiologisch erhöhte Vitamin B1-Blutspiegel hatten, kann bei einer beginnenden reduzierten Verwertung von Vitamin B1 in den Neuronen mit zunehmendem Alter ein

intrinsischer Mangel an Vitamin B1 bestehen. Dies führt zu negativen kognitiven Auswirkungen (Jannusch et al., 2017). Im Rahmen einer Alkoholabhängigkeit, mit begleitendem Vitamin B1-Mangel, bestünde dieser Effekt bereits früher. Gegensätzlich vermuten wir, dass sich die beschriebenen Veränderungen während des physiologischen Alterungsprozesses deutlich langsamer entwickeln. Obwohl gesunde, ältere Probanden, ähnlich wie alkoholabhängige Probanden, zunächst von einer Gabe von Vitamin B1 profitieren müssten, ist fraglich, ob dies bei einer weiteren Steigerung der Vitaminmenge ausbleibt (Lu et al., 2015, Benton et al., 1995b, Benton et al., 1995a). Demzufolge würde eine Stagnation erreicht. Während das zusätzliche Vitamin B1-Angebot anfänglich die verminderte neuronale Verarbeitung verbessern könnte und den Blutspiegel erhöht, stellt sich ab einem gewissen Punkt eine weitere Verbesserung der kognitiven Funktion ein. Erklärt werden könnte dies durch eine altersbedingt gestörte Verwertung von Vitamin B1 (Jannusch et al., 2017). Schreitet die Verwertungsstörung im Alter weiter voran, bestünde eine gestörte kognitive Funktion bei gleichbleibend erhöhten Vitamin B1-Blutspiegeln. Ähnliche Effekte konnten in den hier untersuchten Probanden aufgezeigt werden. Eine Verwertungsstörung sowie eine veränderte Sensitivität des Vitamin B1-Transportsystems stehen des Weiteren in enger Verbindung mit dem Transmitter Acetylcholin. Dies wurde bereits zuvor in der Diskussion genauer beleuchtet. Wir vermuten bei einer geringeren physiologischen Verwertung und einem gestörten Transport von Vitamin B1 mit zunehmendem Lebensalter Auswirkungen auf die Menge und Übertragung von Acetylcholin. Ist dies folglich über einen längeren Zeitraum reduziert, hat dies direkte Auswirkungen auf die Neurone, die durch Acetylcholin stimuliert werden (Pfefferbaum et al., 1997, Nardone et al., 2013, Bettendorff and Wins, 2013, Arendt et al., 1995). Die Folge ist eine verminderte Fähigkeit bestehendes neuronales Gewebe zu erhalten. Der Effekt auf die veränderte Gehirnstruktur bestand lediglich bei einem geringeren Signifikanzniveau. Daher vermuten wir nur eine sehr schwache beginnende Form des effektiven Vitamin B1-Defizits im Rahmen eines physiologischen Alterungsprozesses (Jannusch et al., 2017). Bei mangelnder Kompensationsfähigkeit des Gehirns können jedoch auch beginnende Hirnatrophien zu Einschränkungen einzelner kognitiver Leistungen führen. Interessanterweise sind die Hirnareale in ihrer Gesamtheit Teil eines stark untereinander verbundenen *fronto-parieto-temporalen* Netzwerkes (Caspers et al., 2011, Jannusch et al., 2017). Dieses Erkenntnis stützt ebenfalls den Gedankengang, dass es sich um altersassoziierte Veränderungen handelt. Grund hierfür ist, wenngleich der Anteil des Netzwerkes sich in den dargestellten Ergebnissen durchaus kleiner darstellt, findet sich eine unverkennbare Überlagerung mit Regionen, die ebenfalls im hohen Alter und bei einer AD verändert sind (Jannusch et al., 2017, für einen genaueren Überblick siehe: Sheline and Raichle, 2013). Obwohl Studien bei Patienten mit einer AD zwar häufig eine Assoziation zu einem geringeren Vitamin B1-Blutspiegel nachgewiesen haben, scheint es nicht überraschend, dass in der Gesamtheit zweidrittel physiologische Vitamin B1-Blutspiegel aufwiesen (Lockman et al., 2003a, Gold et al., 1998). Darüber hinaus fanden Gold und Kollegen in ihrer Studie keine Assoziation zwischen einer Parkinson- Erkrankung und einem Vitamin B1-Defizit (Gold et al., 1998). So müssen altersassoziierte Degenerationen nicht zwangsläufig nur im Rahmen eines im Blut sichtbaren Vitamin B1-Defizits bestehen. Beständen demnach in der

physiologisch alternden Bevölkerung solche Verwertungsstörungen bereits in abgeschwächter Form, die schon im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen nachgewiesen wurden, würden diese die in der vorliegenden Studie nachgewiesenen kognitiven und kortikalen Veränderungen erklären.

Die hier dargestellte Studie konnte erstmals in einem großen Kollektiv gesunder, älterer Probanden zeigen was vorangegangene Patientenstudien und post-mortem Studien vermutet haben (Jannusch et al., 2017). Obwohl mittels der hier genutzten MRT-Methodik kein endgültiger Beweis über die molekularen Veränderungen der neurophysiologischen und biochemischen Prozesse möglich ist, werden die bisherigen Vermutungen bekräftigt. Demnach schließt diese Studie erstmals eine wichtige Lücke und untersucht im Detail die Auswirkungen verschiedener physiologischer Vitamin B1-Spiegel gesunder Probanden auf das Gehirn. Wir nehmen die von uns veröffentlichten Effekte vor allem dann an, wenn trotz eines guten Vitamin B1-Blutspiegels keine ausreichende neuronale Metabolisierung oder ein gestörter neuronaler Transport besteht. Eine geringere Metabolisierungsrate bedingt eine geringere Menge an Vitamin B1-Metaboliten im eigentlichen Zielgewebe, wie den Neuronen. Es resultiert eine Unterversorgung des Gewebes mit essentiellen Substanzen sowie eine Störung des Energiemetabolismus, der synaptischen Übertragung und der Transmitterproduktion. Alle diese Punkte und weitere nicht im Detail erforschten Folgen haben so negative neuronale Auswirkungen. Neben einem realen Vitamin B1-Mangel, beispielsweise aufgrund eines Alkoholabusus oder einer Mangelernährung, könnte es sich somit bei den kognitiven, strukturellen oder funktionellen Veränderungen bei Patienten mit einem physiologischen Vitamin B1-Blutspiegel bereits um eine Folge eines natürlichen, neuronalen Alterungsprozesses handeln. Um einen noch genaueren Einblick in die komplexe Thematik der Vitamin B1-Metabolisierung und des Transportes im Gehirn zu erlangen, werden weitere Studien benötigt, die den direkten Zusammenhang zwischen Vitamin B1 und seinem Transport, einer Unterversorgung des Gewebes, einer Störung des Energiemetabolismus, einer Störung synaptischen Übertragung und der Transmitterproduktion näher untersuchen.

3.3 Funktionelle Reorganisation kortikaler Netzwerke, insbesondere in Verbindung mit Vitamin B1

Überraschend ist, dass obwohl bereits vergleichsweise zahlreiche Ergebnisse und Veröffentlichungen über die Auswirkungen von B Vitaminen auf kognitive Funktionen und die Gehirnstruktur existieren, es keine Erkenntnisse darüber gibt, welche Einflüsse diese Vitamine auf die Architektur sowie die Reorganisation funktioneller Netzwerke im höheren Lebensalter haben (Jannusch et al., 2017). So beschreibt die vorliegende Studie erstmalig, an einer großen Kohorte älterer Probanden, die Auswirkungen physiologischer Vitamin B1-Blutspiegel auf die funktionelle Konnektivität des Gehirns (Jannusch et al., 2017).

Als Ausgangsregionen für die Analyse der funktionellen Verknüpfungen, wurden alle signifikanten Hirnregionen aus der vorangegangenen Strukturanalyse verwendet. Diese sogenannten Kernregionen

(*Seeds*) wiesen dabei Anzeichen einer kortikalen Atrophie auf, während bei den Probanden ein hoch normaler Vitamin B1-Blutspiegel bestand (Jannusch et al., 2017). Ausgehend von den durch Atrophie gekennzeichneten Hirnregionen wurde verdeutlicht, dass diese deutlich stärker mit korrespondierenden Hirnregionen der kontralateralen Hemisphäre verbunden waren. Interessanterweise wurde die sogenannte verstärkte interhemisphärische funktionelle Konnektivität von einer Reduktion intrahemisphärischer Verbindungen begleitet. Demnach nahm die Ausprägung der funktionellen Verbindungen innerhalb einer Hemisphäre ab (Jannusch et al., 2017). Während die Auswirkungen auf die funktionelle Konnektivität für Vitamin B6 eher gering ausfielen, stach für Vitamin B1 der zuvor beschriebene Effekt im Rahmen eines hoch normalen B1-Blutspiegels heraus. Die geringe Auswirkung bei B6 lässt sich vermutlich auf den eher erhaltenden Effekt für die Hirnstruktur zurückführen, was eine Reorganisation im Rahmen eines Kompensationsmechanismus (im Weiteren erläutert) kaum nötig macht (Jannusch et al., 2017).

Das Verständnis der Auswirkungen von Vitamin B1 im Verlauf des Alterungsprozesses auf die funktionelle Konnektivität basiert anteilig auf dem Verständnis der Bedeutung von Vitamin B1 für die Zellphysiologie und das Transmittersystem. Des Weiteren ist es wichtig, sich die natürlichen Veränderungen der funktionellen Konnektivität im Alter zu verdeutlichen. So dominiert mit steigendem Lebensalter eine zunehmend intensivierete Rekrutierung *präfrontaler* Regionen. Dies wird vor allem auf den zunehmenden Funktionsverlust *posteriorer*, kortikaler Hirnregionen zurückgeführt und dient dem Erhalt der Funktion eben erwähnter Regionen im Alter (Jannusch et al., 2017). Dieser Prozess wird als *Posterior-to-Anterior Shift in Aging-* oder auch kurz PASA bezeichnet (Grady et al., 1994, Davis et al., 2008). Neben dieser Theorie gibt es eine weitere, weit verbreitete Theorie der altersabhängigen funktionellen Reorganisation. Sie beschreibt die zusätzliche Rekrutierung kontralateraler Hirnregionen bei einem funktionellen Verlust kortikaler Hirnregionen. Im Alter besteht so eine vermehrte Bilateralisierung der funktionellen Netzwerke. Es kommt demnach zu einer deutlich intensiveren Kommunikation zwischen beiden Hirnhemisphären (Jannusch et al., 2017). Auch dies soll, ähnlich der frontalen Rekrutierung bei der PASA-Theorie, die Effizienz und Qualität kognitiver Funktionen aufrechterhalten. Sehr ausgeprägt ist dieser Effekt besonders im Vergleich zwischen jungen und älteren Probanden. Dieses Reorganisationsprinzip wird als *Hemispheric Asymmetry Reduction in OLDER Adults* oder kurz HAROLD bezeichnet (Nielson et al., 2002, Grady et al., 2000, Cabeza et al., 2002, Cabeza, 2002).

Die vorangestellten Theorien untermauern deutlich die Vermutung, dass eine intensivierete interhemisphärische Verknüpfung sowie eine Einbeziehung *präfrontaler* Hirnareale, einen wichtigen Kompensationsmechanismus im Alter darstellen (Jannusch et al., 2017). Nur so können auch die mit steigendem Lebensalter entstehenden kognitiven Leistungseinbußen ausgeglichen oder zumindest hinausgezögert werden. Deren Ursache basiert meist auf einem zunehmenden funktionellen Defizit innerhalb einzelner Hirnregionen, die wichtiger Bestandteil spezifischer Netzwerke sind (Jannusch et al., 2017). Ähnliche kompensierende Effekte konnten bereits nach Schlaganfällen beobachtet werden. Hier zeigte sich ebenfalls eine Reorganisation von kognitiv-funktionellen Netzwerken, um möglichst

alle zuvor vorhandenen Leistungen des Gehirns auch weiterhin unverändert zu erhalten. Dies konnte beispielsweise innerhalb des somatomotorischen Netzwerkes und des dorsalen Aufmerksamkeitsnetzwerkes beschrieben werden (Veldsman et al., 2017, Bannister et al., 2015, Jannusch et al., 2017). Jedoch wurde nicht nur bei Schlaganfallpatienten eine kompensierende Reorganisation beobachtet. Auch neurodegenerative Erkrankungen, wie die AD und die PD können hier angeführt werden. Im Zuge der Alzheimer-Forschung stellten Wissenschaftler eine Intensivierung der funktionellen Verbindungen zu *präfrontalen* Hirnarealen fest. Interessanterweise zeigten genau diese vermehrt rekrutierten Regionen eine zusätzliche funktionelle Konnektivität mit weiteren Hirnregionen, was auf eine zusätzliche Integration der *präfrontalen* Areale in ein erweitertes funktionell verknüpftes Netzwerk hinweist (Jones et al., 2011). Betrachtet man PD-Patienten die im direkten Vergleich mit einer Kontrollgruppe eine fortschreitende kognitive Verschlechterung zeigten, wiesen diese ebenfalls eine intensivierte funktionelle Verknüpfung auf. Hierbei ist besonders die funktionelle Verknüpfung zwischen Netzwerken beider Hemisphären zu nennen. Darüber hinaus zeigte sich eine reduzierte Verknüpfung innerhalb der einzelnen Netzwerke, was als Zeichen einer verringerten intrahemisphärischen funktionellen Konnektivität gewertet wurde (Baggio et al., 2015, Jannusch et al., 2017). Aus den vorangegangenen Ausführungen lässt sich somit schließen, dass eine gesteigerte interhemisphärische funktionelle Konnektivität als ein Kompensationsmechanismus für eine reduzierte funktionelle Verknüpfung innerhalb der einzelnen Netzwerke entstehen kann. Auf diese Weise wird versucht, reduzierte kognitive Funktionen und Fertigkeiten im Alter auf einem hohen Niveau zu erhalten. Dieses verbreitete Reorganisationsprinzip scheint dabei nicht nur bei neurodegenerativen Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen (Jannusch et al. 2017). Auch im Zuge des normalen Alterungsprozesses hat das Prinzip der Reorganisation eine besondere Bedeutung. Die Hochregulierung und intensivere Nutzung von Verbindungen zwischen beiden Hemisphären, aufgrund einer Verringerung der intrahemisphärischen Verknüpfungen, scheint dabei einer der effektivsten Wege zu sein, die Funktionen kognitiver Netzwerke nahezu unverändert aufrecht zu erhalten. Aus diesem Grund kann auch im hohen Alter oder bei neurodegenerativen Erkrankungen die Stabilisierung von Fähigkeiten und Fertigkeiten weitestgehend gewährleistet werden (Cabeza, 2002, Jannusch et al., 2017).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie können durch diese Gedankengänge erklärt werden. Unsere folgenden Annahmen gründen darauf, dass Probanden mit hoch normalen Vitamin B1-Blutspiegeln ein beginnendes effektives Vitamin B1-Defizit aufweisen. Ist dies der Fall, sind diese Probanden mit einer Situation konfrontiert, die bereits aus der Alterungsforschung oder von neurodegenerativen Krankheiten bekannt sind (Jannusch et al., 2017): Die hier gezeigten Ergebnisse suggerieren eine kortikale Atrophie in einzelnen Hirnregionen in Assoziation zu einem hoch normalen Vitamin B1-Blutspiegel. Als Grund hierfür wird ein im Alter zunehmendes Vitamin B1-Verwertungsdefizit vermutet (Jannusch et al., 2017). Dieser intrinsische Mangel an Vitamin B1 könnte deutliche zerebrale Auswirkungen haben. So führt er zu einer verminderten Fähigkeit, kortikales Gewebe zu erhalten und in diesem Zusammenhang auch zu einem Verlust cholinergener Neurone sowie zu einer verringerten cholinergen Transmitterproduktion (Pfefferbaum et al., 1997, Nardone et al., 2013, Mayes et al., 1988, Mair et al., 1979, Jhala and Hazell,

2011, Harding et al., 2000, Arendt et al., 1995). Die vermuteten Zusammenhänge wurden bereits im vorherigen Kapitel ausführlich dargelegt. Im Zuge der neuronalen Veränderungen, kommt es unausweichlich auch zu einer Veränderung der neuronalen Funktion. Um den entstehenden Verlust neuronaler Funktionen in vereinzelt Hirnregionen ausgleichen zu können, beginnt ein Reorganisationsprozess. Dies führt mit zunehmendem Alter und einem zunehmenden intrinsischen Vitamin B1-Defizit zu einer vermehrten Bilateralisierung kortikaler Netzwerke, während intrahemisphärische Verbindungen abnehmen (Jannusch et al., 2017). Interessanterweise beschrieben Kalpouzos und Kollegen in ihrer Veröffentlichung aus dem Jahre 2012 genau solche Veränderungen der funktionellen Verbindungen. Es war ihnen möglich, eine lokale Atrophie durchaus mit beidem, einer gesteigerten und verringerten funktionellen Konnektivität, zu assoziieren (Kalpouzos et al., 2012, Jannusch et al., 2017). Dies stimmt mit den Ergebnissen der hier gezeigten funktionellen Verbindungsanalyse überein und ist interessanterweise den Erkenntnissen, die bei neurodegenerativen Erkrankungen gemacht wurden, sehr ähnlich (Jannusch et al., 2017). Das könnte ein erster Hinweis auf beginnende kompensierende Mechanismen sein, die auf einen leichtes, intrinsisches Vitamin B1-Defizit zurückzuführen sind. Zudem können diese funktionellen Defizite von Vitamin B1 ebenfalls zu einer beschleunigten neuronalen Alterung führen, was in weiteren Studien noch im Detail herausgearbeitet werden muss (Jannusch et al., 2017).

3.4 Schlussfolgerung, Ausblicke und Bedeutung der vorliegenden Arbeit

Die vorliegende Studie ist eine der ersten Arbeiten, die die Vermutungen der Altersforschung sowie der Forschung an neurodegenerativen Erkrankungen im Rahmen einer vitaminären Ursachenforschung ergänzt. Während die Ergebnisse für Vitamin B6 konkordant mit der hiesigen Literatur erscheinen, konnte für Vitamin B1 ein von der Literatur abweichender Effekt für die kognitive Funktion und die kortikale Faltung verdeutlicht werden (Jannusch et al., 2017). Zudem wurde erstmalig an einer großen Kohorte gesunder, älterer Erwachsene, die vitaminären Auswirkungen auf die funktionelle Konnektivität untersucht. Alle Ergebnisse wurden im Rahmen eines physiologischen Alterungsprozesses gedeutet und bieten in ihrer Gesamtheit folgende Erkenntnisse: Höhere Vitamin B6-Blutspiegel scheinen einen besseren Erhalt kortikalen Gewebes zu ermöglichen. Im Gegensatz hierzu ermöglichen hoch normale Vitamin B1-Blutspiegel keinen besseren Erhalt der kortikalen Struktur (Jannusch et al., 2017). Vielmehr scheint es im Rahmen eines Verwertungs- und Transportdefizits zu einem intrinsischen, neuronalen Vitamin B1-Mangel im höheren Lebensalter zu kommen, der die natürliche Neurodegeneration vorantreibt. Dieser wird als Zustand eines physiologisch beginnenden Alterungsprozesses angesehen. Der verbesserte Erhalt des kortikalen Gewebes für Vitamin B6 macht die ausgeprägte kompensatorische Rekrutierung weiterer Hirnregionen, wie sie für Vitamin B1 beobachten werden konnte, weitgehend obsolet (Jannusch et al., 2017). Um die kognitiven und neuronalen Veränderungen, bedingt durch ein Verwertungsdefizit bei Vitamin B1, zu kompensieren,

kommt es ähnlich der HAROLD-Theorie zu einer verstärkten Bilateralisierung der funktionellen Verknüpfungen (Jannusch et al., 2017).

Wie anfangs beschrieben, liegt in dieser Studie ein wichtiger Beitrag, kognitive, kortikale und funktionelle Veränderungen im Alter und deren Einflussfaktoren besser zu verstehen. Da die erzielten Ergebnisse auf in-vivo Bildgebungsdaten basieren, können lediglich resultierende morphologische Veränderungen wahrgenommen werden. Die Limitationen in der Auflösung ermöglichen es somit nicht, Aussagen zellulärer Veränderungen zu tätigen. Solche können von nur anhand der bestehenden Literatur vermutet werden. Weiterhin ist es zur Zeit nicht möglich, Aussagen darüber zu treffen, ob die Vermutung eines Verwertungsdefizites nicht auch für Vitamin B6 zutrifft. Dies könnte sich deutlich langsamer entwickeln als für Vitamin B1. Um solche Fragestellungen im Detail zu klären und um die zerebralen Veränderungen umfassend zu verstehen, sind weitere intensive Forschungen in unterschiedlichen Formen von Nöten. Einige Beispiele sollen im Folgenden erläutert werden.

Mithilfe von prospektive Kohorten Studien, die kontinuierlich den Verlauf der Auswirkungen verschiedener Vitamin B6 und B1-Blutspiegel auf gesund alternde Probanden untersuchen, bietet sich die Möglichkeit, den Beginn der vermuteten Verwertungsdefizite für Vitamin B1 zu eruieren. Zudem könnte im Verlauf beobachtet werden, ob und warum sich entsprechende Effekte für B6 erst in einem weit höheren Alter abzeichnen. Weiterhin kann unter Einbeziehung zahlreicher Einflussfaktoren, wie Lebensgewohnheiten, Alkoholkonsum, sportlicher Aktivität, Sozialisierung oder eines unterschiedlichen Bildungsstatus, letztendlich die spezifischen Effekte für B6 und B1 auf die zerebrale Alterung herausgearbeitet werden. Zudem bieten *post-mortem* Studien die Möglichkeit, detailliert den Bezug zur veränderten Zellphysiologie und Transmittersystem im Bezug zu veränderten Vitamin B1-Spiegeln zu untersuchen. Des Weiteren wären anschließende Studien spannend, die auch die genetische Variabilität im Bezug zu unterschiedlichen Vitaminspiegeln und direkten Auswirkungen auf die kognitive Funktion, die kortikale Struktur und die funktionelle Konnektivität untersuchen. Diese Möglichkeiten und einige mehr bieten sich, um den zerebralen Einfluss der Vitamine B6 und B1 und durchaus weiterer Vitamine, im Rahmen der zerebralen Alterung zu untersuchen. So wird es möglich, in einem übergeordneten Zusammenhang zu verstehen, wie beide Vitamine grundlegend wirken.

In kommenden Studien ist es nötig, den Fokus auf gesunde Probandenkohorten zu intensivieren. Fest steht, der Altersdurchschnitt der Bevölkerung wird auch in den nächsten Jahren weiterhin zunehmen. Eine wichtige Ursache hierfür ist die zunehmend bessere medizinische Versorgung (Crimmins, 2015, Blagosklonny, 2010). Es wird erwartet, dass sich alleine die Anzahl der 60-jährigen bis 2050 von 962 Millionen (im Jahr 2017) auf 2,1 Billionen verdoppelt (United Nations, 2017). Dies stellt nicht nur das soziale System, sondern auch die moderne Medizin vor neue Probleme, denn besonders die Zahl der altersspezifischen Erkrankungen wird weiter zunehmen. Hierzu zählen auch die neurodegenerativen Erkrankungen (für einen Einblick siehe: Jaul and Barron, 2017). Wichtige Erkrankungen stellen die AD und die PD dar (Prince et al., 2015, de Rijk et al., 1997). Bereits im Jahr 2015 leben ca. 46,8 Millionen Menschen mit einer AD. Diese Zahl wird sich bis 2050 drastisch erhöhen und fast das Dreifache erreichen (für Details siehe:(Prince et al., 2015)). Mit Bezug zu Parkinson erkrankten Menschen

schätzten Dorsey und Kollegen im Jahre 2005 die Anzahl der erkrankten Patienten in Europa auf 4.1-4.6 Millionen. Allein diese Zahl soll sich im Jahre 2030 auf 8,7 – 9,3 Millionen Erkrankte verdoppeln (Dorsey et al., 2007).

Mit den angeführten Zahlen wird die Herausforderung durch die Probleme eines zunehmenden Lebensalters deutlich, die das soziale System zunehmend belasten. Daher sollte die Chance der frühen Erkennung und Abgrenzung beginnender neurodegenerativer Erkrankungen von einem physiologischen Alterungsprozess weiter vorangetrieben werden. Die hier vorgestellte Studie stellt einen essentiellen Ansatz dar, der durch weitere, noch größere Studien ausgebaut werden sollte, um die Komplexität der zerebralen Alterung in naher Zukunft besser zu verstehen.

4. Literatur und Quellenverzeichnis

- AISEN, P. S., SCHNEIDER, L. S., SANO, M., DIAZ-ARRASTIA, R., VAN DYCK, C. H., WEINER, M. F., BOTTIGLIERI, T., JIN, S., STOKES, K. T., THOMAS, R. G., THAL, L. J. & ALZHEIMER DISEASE COOPERATIVE, S. 2008. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 300, 1774-1783.
- ALLEN, L. H. 2008. Causes of Vitamin B12 and Folate Deficiency. *Food and Nutrition Bulletin*, 29, S20-S34.
- AMBROSE, M. L., BOWDEN, S. C. & WHELAN, G. 2001. Thiamin treatment and working memory function of alcohol-dependent people: Preliminary findings. *Alcoholism-Clinical and Experimental Research*, 25, 112-116.
- ARENDRT, T., BRUCKNER, M. K., BIGL, V. & MARCOVA, L. 1995. Dendritic reorganisation in the basal forebrain under degenerative conditions and its defects in Alzheimer's disease. III. The basal forebrain compared with other subcortical areas. *J Comp Neurol*, 351, 223-46.
- ATTWELL, D. & IADECOLA, C. 2002. The neural basis of functional brain imaging signals. *Trends Neurosci*, 25, 621-5.
- BAGGIO, H. C., SEGURA, B., SALA-LLONCH, R., MARTI, M. J., VALLDEORIOIA, F., COMPTA, Y., TOLOSA, E. & JUNQUE, C. 2015. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 36, 199-212.
- BAKER, H., FRANK, O., THIND, I. S., JASLOW, S. P. & LOURIA, D. B. 1979. Vitamin profiles in elderly persons living at home or in nursing homes, versus profile in healthy young subjects. *J Am Geriatr Soc*, 27, 444-50.
- BALION, C., GRIFFITH, L. E., STRIFLER, L., HENDERSON, M., PATTERSON, C., HECKMAN, G., LLEWELLYN, D. J. & RAINA, P. 2012. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 79, 1397-405.
- BALK, E. M., RAMAN, G., TATSIONI, A., CHUNG, M., LAU, J. & ROSENBERG, I. H. 2007. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med*, 167, 21-30.
- BANKS, W. A. 2009. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol*, 9 Suppl 1, S3.
- BANNISTER, L. C., CREWETHER, S. G., GAVRILESCU, M. & CAREY, L. M. 2015. Improvement in Touch Sensation after Stroke is Associated with Resting Functional Connectivity Changes. *Front Neurol*, 6, 165.
- BEARD, J. R., OFFICER, A. M. & CASSELS, A. K. 2016. The World Report on Ageing and Health. *Gerontologist*, 56 Suppl 2, S163-6.
- BENTON, D., FORDY, J. & HALLER, J. 1995a. The impact of long-term vitamin supplementation on cognitive functioning. *Psychopharmacology (Berl)*, 117, 298-305.
- BENTON, D., GRIFFITHS, R. & HALLER, J. 1997. Thiamine supplementation mood and cognitive functioning. *Psychopharmacology (Berl)*, 129, 66-71.
- BENTON, D., HALLER, J. & FORDY, J. 1995b. Vitamin supplementation for 1 year improves mood. *Neuropsychobiology*, 32, 98-105.
- BETTENDORFF, L. 1994. Thiamine in excitable tissues: reflections on a non-cofactor role. *Metab Brain Dis*, 9, 183-209.
- BETTENDORFF, L., MASTROGIACOMO, F., KISH, S. J. & GRISAR, T. 1996. Thiamine, thiamine phosphates, and their metabolizing enzymes in human brain. *J Neurochem*, 66, 250-8.
- BETTENDORFF, L. & WINS, P. 2013. *Biological functions of thiamine derivatives: Focus on non-coenzyme roles*.

- BISWAL, B. B., VAN KYLEN, J. & HYDE, J. S. 1997. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*, 10, 165-70.
- BLAGOSKLONNY, M. V. 2010. Why human lifespan is rapidly increasing: solving "longevity riddle" with "revealed-slow-aging" hypothesis. *Aging*, 2, 177-182.
- BOSMA, H., VAN BOXTEL, M. P., PONDS, R. W., JELICIC, M., HOUX, P., METSEMAKERS, J. & JOLLES, J. 2002. Engaged lifestyle and cognitive function in middle and old-aged, non-demented persons: a reciprocal association? *Z Gerontol Geriatr*, 35, 575-81.
- BOYKE, J., DRIEMEYER, J., GASER, C., BUCHEL, C. & MAY, A. 2008. Training-induced brain structure changes in the elderly. *J Neurosci*, 28, 7031-5.
- BRASS, M., ULLSPERGER, M., KNOESCHE, T. R., VON CRAMON, D. Y. & PHILLIPS, N. A. 2005. Who comes first? The role of the prefrontal and parietal cortex in cognitive control. *J Cogn Neurosci*, 17, 1367-75.
- BRYAN, J., CALVARESI, E. & HUGHES, D. 2002. Short-term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. *J Nutr*, 132, 1345-56.
- BUCKNER, R. L. 2003. Functional–Anatomic Correlates of Control Processes in Memory. *The Journal of Neuroscience*, 23, 3999-4004.
- BUTTERS, N., GRANHOLM, E., SALMON, D. P., GRANT, I. & WOLFE, J. 1987. Episodic and Semantic Memory: A Comparison of Amnesic and Demented Patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 479-497.
- BUTTON, K. S., IOANNIDIS, J. P., MOKRYSZ, C., NOSEK, B. A., FLINT, J., ROBINSON, E. S. & MUNAFO, M. R. 2013. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 14, 365-76.
- CABEZA, R. 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 17, 85-100.
- CABEZA, R., ANDERSON, N. D., LOCANTORE, J. K. & MCINTOSH, A. R. 2002. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*, 17, 1394-402.
- CASPERS, S., EICKHOFF, S. B., RICK, T., VON KAPRI, A., KUHLEN, T., HUANG, R., SHAH, N. J. & ZILLES, K. 2011. Probabilistic fibre tract analysis of cytoarchitectonically defined human inferior parietal lobule areas reveals similarities to macaques. *Neuroimage*, 58, 362-80.
- CASPERS, S., MOEBUS, S., LUX, S., PUNDT, N., SCHUTZ, H., MUHLEISEN, T. W., GRAS, V., EICKHOFF, S. B., ROMANZETTI, S., STOCKER, T., STIRNBERG, R., KIRLANGIC, M. E., MINNEROP, M., PIEPERHOFF, P., MODDER, U., DAS, S., EVANS, A. C., JOCKEL, K. H., ERBEL, R., CICHON, S., NOTHEN, M. M., STURMA, D., BAUER, A., JON SHAH, N., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2014. Studying variability in human brain aging in a population-based German cohort-rationale and design of 1000BRAINS. *Front Aging Neurosci*, 6, 149.
- CHAPUY, M. C., ARLOT, M. E., DUBOEU, F., BRUN, J., CROUZET, B., ARNAUD, S., DELMAS, P. D. & MEUNIER, P. J. 1992. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 327, 1637-42.
- CHEE, M. W., CHEN, K. H., ZHENG, H., CHAN, K. P., ISAAC, V., SIM, S. K., CHUAH, L. Y., SCHUCHINSKY, M., FISCHL, B. & NG, T. P. 2009. Cognitive function and brain structure correlations in healthy elderly East Asians. *Neuroimage*, 46, 257-69.
- CHENG, D. M., KONG, H. Y., PANG, W., YANG, H. P., LU, H., HUANG, C. Y. & JIANG, Y. G. 2016. B vitamin supplementation improves cognitive function in the middle aged and elderly with hyperhomocysteinemia. *Nutritional Neuroscience*, 19, 461-466.
- CRIMMINS, E. M. 2015. Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *The Gerontologist*, 55, 901-911.

- DAKSHINAMURTI, K., PAULOSE, C. S., VISWANATHAN, M., SIOW, Y. L., SHARMA, S. K. & BOLSTER, B. 1990. Neurobiology of pyridoxine. *Ann N Y Acad Sci*, 585, 128-44.
- DAKSHINAMURTI, S., DAKSHINAMURTI, K. 2013. Vitamin B6. *In Handbook of Vitamins*, 5th ed.; ZEMPLIENI, J., SUTTIE, J. W., GREGORY, J. F. & STOVER, P. J., Eds., CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 2013.
- DAVIS, S. W., DENNIS, N. A., DASELAAR, S. M., FLECK, M. S. & CABEZA, R. 2008. Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 18, 1201-1209.
- DE JAGER, C. A., OULHAJ, A., JACOBY, R., REFSUM, H. & SMITH, A. D. 2012. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27, 592-600.
- DE RIJK, M. C., TZOURIO, C., BRETELER, M. M., DARTIGUES, J. F., AMADUCCI, L., LOPEZ-POUSA, S., MANUBENS-BERTRAN, J. M., ALPEROVITCH, A. & ROCCA, W. A. 1997. Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62, 10-5.
- DEIJEN, J. B., VAN DER BEEK, E. J., ORLEBEKE, J. F. & VAN DEN BERG, H. 1992. Vitamin B-6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory, performance and mental effort. *Psychopharmacology (Berl)*, 109, 489-96.
- DICKIE, D. A., JOB, D. E., GONZALEZ, D. R., SHENKIN, S. D., AHEARN, T. S., MURRAY, A. D. & WARDLAW, J. M. 2013. Variance in Brain Volume with Advancing Age: Implications for Defining the Limits of Normality. *PLOS ONE*, 8, e84093.
- DIRKSEN, C. L., HOWARD, J. A., CRONIN-GOLOMB, A. & OSCAR-BERMAN, M. 2006. Patterns of prefrontal dysfunction in alcoholics with and without Korsakoff's syndrome, patients with Parkinson's disease, and patients with rupture and repair of the anterior communicating artery. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2, 327-39.
- DONG-MEI, Z., JIAN-XIN, Y., JUN-SHAN, M. & XIAO-PING, C. 2016. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 30, 50-59.
- DORSEY, E. R., CONSTANTINESCU, R., THOMPSON, J. P., BIGLAN, K. M., HOLLOWAY, R. G., KIEBURTZ, K., MARSHALL, F. J., RAVINA, B. M., SCHIFITTO, G., SIDEROW, A. & TANNER, C. M. 2007. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 68, 384-386.
- DOUAUD, G., REFSUM, H., DE JAGER, C. A., JACOBY, R., NICHOLS, T. E., SMITH, S. M. & SMITH, A. D. 2013. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110, 9523-8.
- EDER, L., HIRT, L. & DUNANT, Y. 1976. Possible involvement of thiamine in acetylcholine release. *Nature*, 264, 186-188.
- ERICKSON, K. I., SUEVER, B. L., PRAKASH, R. S., COLCOMBE, S. J., MCAULEY, E. & KRAMER, A. F. 2008. Greater intake of vitamins B6 and B12 spares gray matter in healthy elderly: a voxel-based morphometry study. *Brain Res*, 1199, 20-6.
- FATA, G. L., WEBER, P. & MOHAJERI, M. H. 2014. Effects of Vitamin E on Cognitive Performance during Ageing and in Alzheimer's Disease. *Nutrients*, 6, 5453.
- FOX, M. D. & RAICHLE, M. E. 2007. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*, 8, 700-11.
- FRISTON, K. J. 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.
- FRISTON, K. J. 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1, 13-36.

- GARCION, E., WION-BARBOT, N., MONTERO-MENEI, C. N., BERGER, F. & WION, D. 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*, 13, 100-5.
- GAUTAM, P., ANSTEY, K. J., WEN, W., SACHDEV, P. S. & CHERBUIN, N. 2015. Cortical gyrification and its relationships with cortical volume, cortical thickness, and cognitive performance in healthy mid-life adults. *Behavioural Brain Research*, 287, 331-339.
- GIBSON, G. E., HIRSCH, J. A., FONZETTI, P., JORDAN, B. D., CIRIO, R. T. & ELDER, J. 2016. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Nutrition in Prevention and Management of Dementia*, 1367, 21-30.
- GIBSON, G. E., SHEU, K. F., BLASS, J. P., BAKER, A., CARLSON, K. C., HARDING, B. & PERRINO, P. 1988. Reduced activities of thiamine-dependent enzymes in the brains and peripheral tissues of patients with Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 45, 836-40.
- GIBSON, G. E. & ZHANG, H. 2002. Interactions of oxidative stress with thiamine homeostasis promote neurodegeneration. *Neurochem Int*, 40, 493-504.
- GLICK, J. L. & MCMILLAN, P. A. 2016. A multipronged, nutritional-based strategy for managing Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses*, 91, 98-102.
- GOH, J. O. & PARK, D. C. 2009. Neuroplasticity and cognitive aging: the scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci*, 27, 391-403.
- GOLD, M., HAUSER, R. A. & CHEN, M. F. 1998. Plasma thiamine deficiency associated with Alzheimer's disease but not Parkinson's disease. *Metab Brain Dis*, 13, 43-53.
- GOOD, C. D., JOHNSRUDE, I. S., ASHBURNER, J., HENSON, R. N., FRISTON, K. J. & FRACKOWIAK, R. S. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 14, 21-36.
- GRADY, C. L., MAISOG, J. M., HORWITZ, B., UNGERLEIDER, L. G., MENTIS, M. J., SALERNO, J. A., PIETRINI, P., WAGNER, E. & HAXBY, J. V. 1994. Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *J Neurosci*, 14, 1450-62.
- GRADY, C. L., MCINTOSH, A. R., HORWITZ, B. & RAPOPORT, S. I. 2000. Age-related changes in the neural correlates of degraded and nondegraded face processing. *Cogn Neuropsychol*, 17, 165-86.
- GREFKES, C., EICKHOFF, S. B. & FINK, G. R. 2013b. Konnektivität. In: SCHNEIDER, F. & FINK, G. R. (eds.) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- GRIEVE, S. M., WILLIAMS, L. M., PAUL, R. H., CLARK, C. R. & GORDON, E. 2007. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28, 226-35.
- HABIB, R., NYBERG, L. & NILSSON, L.-G. 2007. Cognitive and Non-Cognitive Factors Contributing to the Longitudinal Identification of Successful Older Adults in the Betula Study. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 14, 257-273.
- HAKIM, A. M. & PAPPIUS, H. M. 1981. The effect of thiamine deficiency on local cerebral glucose utilization. *Annals of Neurology*, 9, 334-339.
- HALLERT, C., ÅSTRÖM, J. & WALAN, A. 1983. Reversal of Psychopathology in Adult Coeliac Disease with the Aid of Pyridoxine (Vitamin B6). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 18, 299-304.
- HARDING, A., HALLIDAY, G., CAINE, D. & KRIL, J. 2000. Degeneration of anterior thalamic nuclei differentiates alcoholics with amnesia. *Brain*, 123 (Pt 1), 141-54.

- HARRIS, E., MACPHERSON, H. & PIPINGAS, A. 2015. Improved blood biomarkers but no cognitive effects from 16 weeks of multivitamin supplementation in healthy older adults. *Nutrients*, 7, 3796-812.
- HEARD, G. S. & ANNISON, E. F. 1986. Gastrointestinal absorption of vitamin B-6 in the chicken (*Gallus domesticus*). *J Nutr*, 116, 107-20.
- HEDDEN, T. & GABRIELI, J. D. E. 2004. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 87.
- HENDERSON, J. M., CODNER, M. A., HOLLINS, B., KUTNER, M. H. & MERRILL, A. H. 1986. The fasting B6 vitamers profile and response to a pyridoxine load in normal and cirrhotic subjects. *Hepatology*, 6, 464-471.
- HOGSTROM, L. J., WESTLYE, L. T., WALHOVD, K. B. & FJELL, A. M. 2013. The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cereb Cortex*, 23, 2521-30.
- HOYUMPA, A. M., JR., MIDDLETON, H. M., III, WILSON, F. A. & SCHENKER, S. 1975. Thiamine Transport Across the Rat Intestine. *Gastroenterology*, 68, 1218-1227.
- HOYUMPA, A. M., JR., STRICKLAND, R., SHEEHAN, J. J., YARBOROUGH, G. & NICHOLS, S. 1982. Dual system of intestinal thiamine transport in humans. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 99, 701-708.
- HUANG, C. C., HSIEH, W. J., LEE, P. L., PENG, L. N., LIU, L. K., LEE, W. J., HUANG, J. K., CHEN, L. K. & LIN, C. P. 2015. Age-related changes in resting-state networks of a large sample size of healthy elderly. *CNS Neurosci Ther*, 21, 817-25.
- HULTSCH, D. F., MACDONALD, S. W. S. & DIXON, R. A. 2002. Variability in Reaction Time Performance of Younger and Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series B*, 57, P101-P115.
- HURSTHOUSE, N. A., GRAY, A. R., MILLER, J. C., ROSE, M. C. & HOUGHTON, L. A. 2011. Folate status of reproductive age women and neural tube defect risk: the effect of long-term folic acid supplementation at doses of 140 microg and 400 microg per day. *Nutrients*, 3, 49-62.
- IKRAM, M. A., VROOMAN, H. A., VERNOOIJ, M. W., HEIJER, T. D., HOFMAN, A., NIESSEN, W. J., VAN DER LUGT, A., KOUDSTAAL, P. J. & BRETELER, M. M. B. 2010. Brain tissue volumes in relation to cognitive function and risk of dementia. *Neurobiology of Aging*, 31, 378-386.
- JANNUSCH, K., JOCKWITZ, C., BIDMON, H. J., MOEBUS, S., AMUNTS, K. & CASPERS, S. 2017. A Complex Interplay of Vitamin B1 and B6 Metabolism with Cognition, Brain Structure, and Functional Connectivity in Older Adults. *Front Neurosci*, 11, 596.
- JAUL, E. & BARRON, J. 2017. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Frontiers in public health*, 5, 335-335.
- JERNEREN, F., ELSHORBAGY, A. K., OULHAJ, A., SMITH, S. M., REFSUM, H. & SMITH, A. D. 2015. Brain atrophy in cognitively impaired elderly: the importance of long-chain omega-3 fatty acids and B vitamin status in a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 102, 215-21.
- JHALA, S. S. & HAZELL, A. S. 2011. Modeling neurodegenerative disease pathophysiology in thiamine deficiency: Consequences of impaired oxidative metabolism. *Neurochemistry International*, 58, 248-260.
- JOCKWITZ, C., CASPERS, S., LUX, S., EICKHOFF, S. B., JUTTEN, K., LENZEN, S., MOEBUS, S., PUNDT, N., REID, A., HOFFSTAEDTER, F., JOCKEL, K. H., ERBEL, R., CICHON, S., NOTHEN, M. M., SHAH, N. J., ZILLES, K. & AMUNTS, K. 2017a. Influence of age and cognitive performance on resting-state brain networks of older adults in a population-based cohort. *Cortex*, 89, 28-44.

- JOCKWITZ, C., CASPERS, S., LUX, S., JUTTEN, K., SCHLEICHER, A., EICKHOFF, S. B., AMUNTS, K. & ZILLES, K. 2017b. Age- and function-related regional changes in cortical folding of the default mode network in older adults. *Brain Struct Funct*, 222, 83-99.
- JOHNSON, E. J. & MOHN, E. S. 2015. Fat-soluble vitamins. *World Rev Nutr Diet*, 111, 38-44.
- JONES, D. T., MACHULDA, M. M., VEMURI, P., MCDADE, E. M., ZENG, G., SENJEM, M. L., GUNTER, J. L., PRZYBELSKI, S. A., AVULA, R. T., KNOPMAN, D. S., BOEVE, B. F., PETERSEN, R. C. & JACK, C. R., JR. 2011. Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology*, 77, 1524-31.
- KADO, D. M., KARLAMANGLA, A. S., HUANG, M. H., TROEN, A., ROWE, J. W., SELHUB, J. & SEEMAN, T. E. 2005. Homocysteine versus the vitamins folate, B6, and B12 as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med*, 118, 161-7.
- KALPOUZOS, G., PERSSON, J. & NYBERG, L. 2012. Local brain atrophy accounts for functional activity differences in normal aging. *Neurobiol Aging*, 33, 623.e1-623.e13.
- KANE, M. J. & ENGLE, R. W. 2002. The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: an individual-differences perspective. *Psychon Bull Rev*, 9, 637-71.
- KENNEDY, D. 2016a. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*, 8, 68.
- KENNEDY, D. O. 2016b. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*, 8.
- KILIMANN, I., HAUSNER, L., FELLGIEBEL, A., FILIPPI, M., WURDEMAN, T. J., HEINSEN, H. & TEIPEL, S. J. 2016. Parallel Atrophy of Cortex and Basal Forebrain Cholinergic System in Mild Cognitive Impairment. *Cereb Cortex*.
- KIM, H., KIM, G., JANG, W., KIM, S. Y. & CHANG, N. 2014. Association between intake of B vitamins and cognitive function in elderly Koreans with cognitive impairment. *Nutrition Journal*, 13.
- KIRKSEY, A., MORRE, D. M. & WASYNCZUK, A. Z. 1990. Neuronal development in vitamin B6 deficiency. *Ann N Y Acad Sci*, 585, 202-18.
- KRAMER, J. H., MUNGAS, D., REED, B. R., WETZEL, M. E., BURNETT, M. M., MILLER, B. L., WEINER, M. W. & CHUI, H. C. 2007. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, 21, 412-8.
- KRASINSKI, S. D., RUSSELL, R. M., SAMLOFF, I. M., JACOB, R. A., DALLAL, G. E., MCGANDY, R. B. & HARTZ, S. C. 1986. Fundic atrophic gastritis in an elderly population. Effect on hemoglobin and several serum nutritional indicators. *J Am Geriatr Soc*, 34, 800-6.
- KRAUSE, D. & ROUPAS, P. 2015. Effect of Vitamin Intake on Cognitive Decline in Older Adults: Evaluation of the Evidence. *J Nutr Health Aging*, 19, 745-53.
- LAZAROV, J. 1977. Resorption of vitamin B1—XII. Changes in the resorption and the phosphorylation of thiamine in rats in relation to age. *Experimental Gerontology*, 12, 75-79.
- LEKLEM, J. E. 1990. Vitamin B-6: a status report. *J Nutr*, 120 Suppl 11, 1503-7.
- LOCKMAN, P. R., MUMPER, R. J. & ALLEN, D. D. 2003a. Evaluation of blood-brain barrier thiamine efflux using the in situ rat brain perfusion method. *J Neurochem*, 86, 627-34.
- LOCKMAN, P. R., OYEWUMI, M. O., KOZIARA, J. M., RODER, K. E., MUMPER, R. J. & ALLEN, D. D. 2003b. Brain uptake of thiamine-coated nanoparticles. *J Control Release*, 93, 271-82.
- LU, J., PAN, X., FEI, G., WANG, C., ZHAO, L., SANG, S., LIU, H., LIU, M., WANG, H., WANG, Z. & ZHONG, C. 2015. Correlation of thiamine metabolite levels with cognitive function in the non-demented elderly. *Neurosci Bull*, 31, 676-84.

- LU'O'NG, K. & NGUYEN, L. T. 2011. Role of thiamine in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 26, 588-98.
- MAIR, W. G., WARRINGTON, E. K. & WEISKRANTZ, L. 1979. Memory disorder in Korsakoff's psychosis: a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases. *Brain*, 102, 749-83.
- MALOUF, R. & GRIMLEY EVANS, J. 2003. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd004393.
- MARTIN, A., YOUDIM, K., SZPRENGIEL, A., SHUKITT-HALE, B. & JOSEPH, J. 2002. Roles of Vitamins E and C on Neurodegenerative Diseases and Cognitive Performance. *Nutrition Reviews*, 60, 308-326.
- MARTIN, P. R., ADINOFF, B., WEINGARTNER, H., MUKHERJEE, A. B. & ECKARDT, M. J. 1986. Alcoholic Organic Brain Disease - Nosology and Pathophysiologic Mechanisms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 10, 147-164.
- MARTIN, P. R., SINGLETON, C. K. & HILLER-STURMHOFEL, S. 2003. The role of thiamine deficiency in alcoholic brain disease. *Alcohol Res Health*, 27, 134-42.
- MAYES, A. R., MEUDELL, P. R., MANN, D. & PICKERING, A. 1988. Location of lesions in Korsakoff's syndrome: neuropsychological and neuropathological data on two patients. *Cortex*, 24, 367-88.
- MCCALL, M. R. & FREI, B. 1999. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol Med*, 26, 1034-53.
- MIDDLETON, H. M., 3RD 1985. Uptake of pyridoxine by in vivo perfused segments of rat small intestine: a possible role for intracellular vitamin metabolism. *J Nutr*, 115, 1079-88.
- MIKKELSEN, K., STOJANOVSKA, L., TANGALAKIS, K., BOSEVSKI, M. & APOSTOLOPOULOS, V. 2016. Cognitive decline: A vitamin B perspective. *Maturitas*, 93, 108-113.
- MILLER, J. W., GREEN, R., MUNGAS, D. M., REED, B. R. & JAGUST, W. J. 2002. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology*, 58, 1471-5.
- MOORADIAN, A. D. 1988. Blood-brain barrier transport of choline is reduced in the aged rat. *Brain Res*, 440, 328-32.
- MOTA, B. & HERCULANO-HOUZEL, S. 2015. BRAIN STRUCTURE. Cortical folding scales universally with surface area and thickness, not number of neurons. *Science*, 349, 74-7.
- MOWINCKEL, A. M., ESPESETH, T. & WESTLYE, L. T. 2012. Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: a resting-state fMRI study of 238 healthy adults. *Neuroimage*, 63, 1364-73.
- MULDER, C., SCHELTENS, P., BARKHOF, F., GUNDY, C., VERSTRAETEN, R. A. & DE LEEUW, F. E. 2005. Low vitamin B6 levels are associated with white matter lesions in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 53, 1073-4.
- NARDONE, R., HOLLER, Y., STORTI, M., CHRISTOVA, M., TEZZON, F., GOLASZEWSKI, S., TRINKA, E. & BRIGO, F. 2013. Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: a reappraisal. *ScientificWorldJournal*, 2013, 309143.
- NICCOLI, T. & PARTRIDGE, L. 2012. Ageing as a risk factor for disease. *Curr Biol*, 22, R741-52.
- NIELSON, K. A., LANGENECKER, S. A. & GARAVAN, H. 2002. Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychol Aging*, 17, 56-71.
- NURU, M., MURADASHVILI, N., KALANI, A., LOMINADZE, D. & TYAGI, N. 2018. High methionine, low folate and low vitamin B6/B12 (HM-LF-LV) diet causes neurodegeneration and subsequent short-term memory loss.

- OSCAR-BERMAN, M., KIRKLEY, S. M., GANSLER, D. A. & COUTURE, A. 2004. Comparisons of Korsakoff and non-Korsakoff alcoholics on neuropsychological tests of prefrontal brain functioning. *Alcohol Clin Exp Res*, 28, 667-75.
- PARK, D. C., LAUTENSCHLAGER, G., HEDDEN, T., DAVIDSON, N. S., SMITH, A. D. & SMITH, P. K. 2002. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*, 17, 299-320.
- PFEFFERBAUM, A., SULLIVAN, E. V., MATHALON, D. H. & LIM, K. O. 1997. Frontal lobe volume loss observed with magnetic resonance imaging in older chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 21, 521-9.
- PIRLICH, M. & LOCHS, H. 2001. Nutrition in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 15, 869-84.
- PORTER, K., HOEY, L., HUGHES, C. F., WARD, M. & MCNULTY, H. 2016. Causes, Consequences and Public Health Implications of Low B-Vitamin Status in Ageing. *Nutrients*, 8.
- PRINCE, M. J., WIMO, A., GUERCHET, M. M., ALI, G. C., WU, Y.-T. & PRINA, M. 2015. *World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia*, London, Alzheimer's Disease International.
- PURVES D, A. G., FITZPATRICK D, ET AL. 2001. Neuroscience. 2nd edition. *Sunderland (MA): Sinauer Associates*, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10799/>.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., FITZPATRICK, D., HALL, W. C., LAMANTIA, A.-S., MCNAMARA, J. O. & WILLIAMS, S. M. 2004a. *Neuroscience, 3rd ed*, Sunderland, MA, US, Sinauer Associates.
- PURVES, D., AUGUSTINE, G. J., FITZPATRICK, D., HALL, W. C., LAMANTIA, A.-S., MCNAMARA, J. O. & WILLIAMS, S. M. 2004b. *Neuroscience, 3rd ed*, Sunderland, MA, US, Sinauer Associates.
- RATTI, M. T., BO, P., GIARDINI, A. & SORAGNA, D. 2002. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand*, 105, 276-81.
- REAY, J. L., SMITH, M. A. & RIBY, L. M. 2013. B vitamins and cognitive performance in older adults: review. *ISRN Nutr*, 2013, 650983.
- REGINALDO, C., SAWAENSGRI, H., SCOTT, T., ROSENBERG, I., SELHUB, J. & PAUL, L. 2014. The association between Vitamin B6 and cognitive decline is modified by inflammatory state (LB425). *The FASEB Journal*, 28, LB425.
- REID, I. R., HORNE, A. M., MIHOV, B., GAMBLE, G. D., AL-ABUWSI, F., SINGH, M., TAYLOR, L., FENWICK, S., CAMARGO, C. A., STEWART, A. W. & SCRAGG, R. 2017. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults substudy of a randomized controlled trial. *J Intern Med*, 282, 452-460.
- REINKEN, L. & ZIEGLAUER, H. 1978. Vitamin B-6 absorption in children with acute celiac disease and in control subjects. *The Journal of nutrition*, 108, 1562-1565.
- RIBAYA-MERCADO, J. D., RUSSELL, R. M., MORROW, F. D., SAHYOUN, N. & GERSHOFF, S. N. 1990. Vitamin B6 Deficiency Elevates Serum Insulin in Elderly Subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 585, 531-533.
- RINDI, G. & LAFORENZA, U. 2000. Thiamine intestinal transport and related issues: recent aspects. *Proc Soc Exp Biol Med*, 224, 246-55.
- RUCKER, R. E., ZEMPLINI, J. (ED.), SUTTIE, J. (ED.), MCCORMICK, D. 2007. Vitamin B1/ Vitamin B6. *Handbook of vitamins*, Boca Raton, CRC Press
- RUSSELL, R. M., KRASINSKI, S. D., SAMLOFF, I. M., JACOB, R. A., HARTZ, S. C. & BROVENDER, S. R. 1986. Folic acid malabsorption in atrophic gastritis. Possible compensation by bacterial folate synthesis. *Gastroenterology*, 91, 1476-82.

- SACKETT, D. L. & COOK, D. J. 1993. Can we learn anything from small trials? *Ann N Y Acad Sci*, 703, 25-31; discussion 31-2.
- SAID, H. M. 2011. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *The Biochemical journal*, 437, 357-372.
- SAID, H. M. 2015. Water-soluble vitamins. *World Rev Nutr Diet*, 111, 30-7.
- SAID, Z. M., SUBRAMANIAN, V. S., VAZIRI, N. D. & SAID, H. M. 2008. Pyridoxine uptake by colonocytes: a specific and regulated carrier-mediated process. *Am J Physiol Cell Physiol*, 294, C1192-7.
- SALTHOUSE, T. A. 2009. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging*, 30, 507-14.
- SCHAER, M., CUADRA, M. B., TAMARIT, L., LAZEYRAS, F., ELIEZ, S. & THIRAN, J. P. 2008. A surface-based approach to quantify local cortical gyrification. *IEEE Trans Med Imaging*, 27, 161-70.
- SCHMERMUND, A., MOHLENKAMP, S., STANG A., GRONEMEYER, D., SEIBEL, R., HIRCHE, H., 2002. Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf RECALL Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle. *Am. Heart J.* 144, 212–218. 10.1067/mhj.2002.123579
- SELHUB, J., TROEN, A. & ROSENBERG, I. H. 2010. B vitamins and the aging brain. *Nutr Rev*, 68 Suppl 2, S112-8.
- SHELINE, Y. I. & RAICHLE, M. E. 2013. Resting State Functional Connectivity in Preclinical Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, 74, 340-347.
- SINGLETON, C. K. & MARTIN, P. R. 2001. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med*, 1, 197-207.
- SMITH, A. D., SMITH, S. M., DE JAGER, C. A., WHITBREAD, P., JOHNSTON, C., AGACINSKI, G., OULHAJ, A., BRADLEY, K. M., JACOBY, R. & REFSUM, H. 2010. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*, 5, e12244.
- SMITH, S. M., FOX, P. T., MILLER, K. L., GLAHN, D. C., FOX, P. M., MACKAY, C. E., FILIPPINI, N., WATKINS, K. E., TORO, R., LAIRD, A. R. & BECKMANN, C. F. 2009. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106, 13040.
- SONI, M., KOS, K., LANG, I. A., JONES, K., MELZER, D. & LLEWELLYN, D. J. 2012. Vitamin D and cognitive function. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72, 79-82.
- SOWELL, E. R., PETERSON, B. S., THOMPSON, P. M., WELCOME, S. E., HENKENIUS, A. L. & TOGA, A. W. 2003. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci*, 6, 309-15.
- SPECTOR, R. 1976. Thiamine transport in the central nervous system. *Am J Physiol*, 230, 1101-7.
- SPECTOR, R. 1978. VITAMIN B6 TRANSPORT IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: IN VIVO STUDIES. *Journal of Neurochemistry*, 30, 881-887.
- SPECTOR, R. 1982. Thiamin homeostasis in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci*, 378, 344-54.
- SPECTOR, R. 1989. Micronutrient homeostasis in mammalian brain and cerebrospinal fluid. *J Neurochem*, 53, 1667-74.
- SPECTOR, R. & JOHANSON, C. E. 2007. Vitamin transport and homeostasis in mammalian brain: focus on Vitamins B and E. *J Neurochem*, 103, 425-38.

- STANGL, W. 2019. *Online Lexikon für Psychologie und Pädagogik* [Online]. Available: WWW: <https://lexikon.stangl.eu/240/kognition/> (2019-02-26).
- STURMAN, J. A. & RIVLIN, R. S. 1975. Pathogenesis of Brain Dysfunction in Deficiency of Thiamine, Riboflavin, Pantothenic Acid, or Vitamin B6. In: GAULL, G. E. (ed.) *Biology of Brain Dysfunction: Volume 3*. Boston, MA: Springer US.
- SULLIVAN, E. V. & PFEFFERBAUM, A. 2009. Neuroimaging of the Wernicke-Korsakoff syndrome. *Alcohol Alcohol*, 44, 155-65.
- SWOBODA, B. 2001. [Epidemiological arthrosis research]. *Der Orthopade*, 30, 834-840.
- THOMAS, D. R. 2006. Vitamins in aging, health, and longevity. *Clin Interv Aging*, 1, 81-91.
- TISSERAND, D. J., PRUESSNER, J. C., SANZ ARIGITA, E. J., VAN BOXTEL, M. P., EVANS, A. C., JOLLES, J. & UYLINGS, H. B. 2002. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 17, 657-69.
- TOMASI, D. & VOLKOW, N. D. 2012. Aging and functional brain networks. *Mol Psychiatry*, 17, 471, 549-58.
- TRAVICA, N., RIED, K., SALI, A., SCHOLEY, A., HUDSON, I. & PIPINGAS, A. 2017. Vitamin C Status and Cognitive Function: A Systematic Review. *Nutrients*, 9, 960.
- TUCKER, K. L., QIAO, N., SCOTT, T., ROSENBERG, I. & SPIRO, A., 3RD 2005. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*, 82, 627-35.
- TYSKIEWICZ, K., DEBCZAK, A., GIEYSZTOR, R., SZYMCZAK, T. & ROJ, E. 2018. Determination of fat- and water-soluble vitamins by supercritical fluid chromatography: A review. *J Sep Sci*, 41, 336-350.
- U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, A. R. S. 2019. *Agricultural Research Service* [Online]. Available: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/report/nutrientsfrm?max=25&offset=0&totCount=0&nutrient1=415&nutrient2=404&nutrient3=&subset=0&sort=c&measureby=g>
Zugriff: 29.02.19
- UNITED NATIONS, D. O. E. A. S. A., POPULATION DIVISION 2017. World Population Ageing 2017 - Highlights.
- VAN DER SCHAFT, J., KOEK, H. L., DIJKSTRA, E., VERHAAR, H. J., VAN DER SCHOUW, Y. T. & EMMELOT-VONK, M. H. 2013. The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 12, 1013-23.
- VAN DYK, K. & SANO, M. 2007. The impact of nutrition on cognition in the elderly. *Neurochem Res*, 32, 893-904.
- VELDSMAN, M., CHURILOV, L., WERDEN, E., LI, Q., CUMMING, T. & BRODTMANN, A. 2017. Physical Activity After Stroke Is Associated With Increased Interhemispheric Connectivity of the Dorsal Attention Network. *Neurorehabil Neural Repair*, 31, 157-167.
- VELLAS, B. J., ALBAREDE, J. L. & GARRY, P. J. 1992. Diseases and aging: patterns of morbidity with age; relationship between aging and age-associated diseases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55, 1225S-1230S.
- VETTA, F., RONZONI, S., TAGLIERI, G. & BOLLEA, M. R. 1999. The impact of malnutrition on the quality of life in the elderly. *Clin Nutr*, 18, 259-67.
- VICTOR, M. & ADAMS, R. D. 1956. The Neuropathology of Experimental Vitamin B6 Deficiency in Monkeys. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 4, 346-353.
- VOLKERT, D. & STEHLE, P. 1999. Vitamin status of elderly people in Germany. *Int J Vitam Nutr Res*, 69, 154-9.

- WEI, G., ZHANG, Y., JIANG, T. & LUO, J. 2011. Increased cortical thickness in sports experts: a comparison of diving players with the controls. *PLoS One*, 6, e17112.
- WELLS, J. L. & DUMBRELL, A. C. 2006. Nutrition and aging: assessment and treatment of compromised nutritional status in frail elderly patients. *Clin Interv Aging*, 1, 67-79.
- WILSON, R. S., BECKETT, L. A., BIENIAS, J. L., EVANS, D. A. & BENNETT, D. A. 2003. Terminal decline in cognitive function. *Neurology*, 60, 1782-7.
- ZHANG, D. M., YE, J. X., MU, J. S. & CUI, X. P. 2017. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 30, 50-59.
- ZILLES, K., ARMSTRONG, E., SCHLEICHER, A. & KRETSCHMANN, H.-J. 1988. The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomy and Embryology*, 179, 173-179.
- ZIMBARDO, P. G. 1995. *Zimbardo Psychologie*. Berlin Heidelberg: Springer. S.357.

5. Anhang

6. Danksagung

Eine Dissertation parallel zum Studium zu verfassen, war ein Vorhaben, was mich immer wieder, sei es im sozialen Leben oder in wissenschaftlicher Hinsicht, vor neue Herausforderungen gestellt hat. Daher möchte ich an dieser Stelle allen Personen danken, die durch ihre umfassende Unterstützung und Mithilfe diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Eine wichtige Person und ein Vorbild während des ganzen Vorhabens war und ist für mich meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Dr. S. Caspers. Mein Dank gilt ihr nicht nur für die methodische und wissenschaftliche Unterstützung während der Bearbeitung meiner Dissertation. Viel mehr möchte ich mich dafür bedanken, dass sie an mich geglaubt hat, stetig in mir die Begeisterung für die Wissenschaft geweckt und mich auch bei wiederkehrenden Hürden motiviert hat, weiter zu machen. Vielen Dank für einen bereichernden, konstruktiven sowie intellektuellen Austausch.

Ein außerordentlicher Dank gilt meiner Betreuerin Frau Dr. Jockwitz, die nie die Geduld bei meinen Fragen verloren und jederzeit ein offenes Ohr hatte, wenn ich die Grenzen meiner Möglichkeiten erreicht hatte. Danke für die tolle Betreuung, die moralische Unterstützung und das auch während der ganzen Arbeit der Spaß nie außen vor blieb. Ohne ihr Zutun, wäre mir die Dissertation in dieser Zeit nie gelungen.

Auch möchte ich dem ganzen Team des INM1 und des C. und O. Vogt Institutes, vorangestellt Frau Bittner, danken. Sie haben die Arbeit in einer tollen Atmosphäre ermöglicht und mir jederzeit mit neuen Anregungen und einer intensiven Unterstützung geholfen.

Ein weiterer Dank gilt Frau Prof. Amunts, Herrn Dr. Bidmon und Frau Prof. Moebus für ihren intellektuellen Beitrag, der kritischen Bewertung meiner Arbeit und der Überlassung wichtiger Daten.

Ohne meinen sozialen Rückhalt und der Unterstützung während der Dissertation parallel zum Studium, wäre ich heute nicht an der Stelle meines Lebens, an der ich jetzt bin. Ich danke meinen Eltern Hans-Georg und Angelika, meiner Großmutter Doris sowie meinen Geschwistern Sabrina, Nina und Tim für ihre selbstlose Unterstützung, ihre Kraft und ihr Verständnis während dieser Zeit. Auch, wenn ich einmal nicht so für sie da sein konnte, wie sie für mich. Besonders danke ich meinem Zwillingbruder Tim, der ebenso wie ich eine Leidenschaft für die Wissenschaft entwickelt hat, mir mit Rat und Tat zur Seite stand und nie aufgehört hat, mein bester Freund zu sein.

Neben meinen Freunden, die durch ihre Unterstützung ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, möchte ich zum Schluss noch einer besonderen Person in meinem Leben danken – meiner Freundin Kim. Vielen Dank, dass sie mich nie für meine Arbeitseifer kritisiert und mich selbstlos dabei unterstützt hat, meine Ziele zu verfolgen. Sie hat mich ungefragt mit Liebe und Kraft unterstützt, während sie selbst die Herausforderungen ihres eigenen Alltags gemeistert hat.