

Ernährung gegen das Vergessen: Mikronährstoffe und Darmgesundheit bei Alzheimer

Autor: Prof. Dr. med. MSc. Matthias Willmann

1. Einleitung

Morbus Alzheimer ist die häufigste Ursache dementieller Erkrankungen und stellt ein enormes Gesundheitsproblem dar. In Deutschland lebten Ende 2021 etwa 1,8 Millionen Menschen mit Demenz. Die Mehrheit davon leidet an Alzheimer-Demenz. Jährlich erkranken mehrere hunderttausend Menschen neu (1). Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung wird für das Jahr 2050 ein Anstieg auf bis zu ca. 2,7 Millionen Betroffene prognostiziert.

Alzheimer schreitet meist über Jahre fort und führt von anfänglicher Gedächtnisschwäche zu schwerer Demenz mit Verlust alltäglicher Funktionen. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt lediglich etwa 3 bis 9 Jahre (2)(3). Heilende Therapien stehen bislang nicht zur Verfügung. Die verfügbaren Medikamente können Symptome allenfalls moderat lindern. Umso größer ist das Interesse an präventiven und begleitenden Maßnahmen, welche den Krankheitsbeginn verhindern oder den Verlauf günstig beeinflussen könnten. Hier rücken vor allem **Lebensstilfaktoren wie Ernährung, Bewegung und die Darmgesundheit** in den Fokus (4).

In diesem Fachartikel werden aktuelle wissenschaftliche Erkenntnisse zusammengefasst, ob und wie bestimmte Nahrungsmittel, Mikronährstoffe und auch die Modulation des Darmmikrobioms das Alzheimer-Risiko senken bzw. den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können.

2. Ernährung, Mikronährstoffe und Prävention der Alzheimer-Demenz

Zahlreiche Studien deuten darauf hin, dass Ernährung und Mikronährstoffstatus einen wichtigen modifizierbaren Risikofaktor für kognitive Gesundheit darstellen (5). Ungünstige Ernährungsweisen (z. B. westliche Kost mit hohem Gehalt an gesättigten Fetten und Zucker) wurden mit einem erhöhten Alzheimer-Risiko in Verbindung gebracht (6). Andererseits scheint eine mikronährstoffreiche Kost – etwa in Form der mediterranen Ernährung – protektive Effekte zu haben. Im Folgenden werden zentrale Nahrungsbestandteile und diätetische Muster diskutiert, die in Studien mit einem reduzierten Demenzrisiko assoziiert waren.

B-Vitamine und Homocystein

Ein gut belegter Risikofaktor für kognitive Beeinträchtigungen ist ein erhöhter Homocysteinspiegel im Blut. Homocystein – ein Stoffwechselprodukt – wirkt neurotoxisch, und zahlreiche Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass erhöhte Homocysteinwerte mit einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigung und Alzheimer einhergehen (7). Die Vitamine B6, B12 und Folsäure (B9) sind Kofaktoren im Homocystein-Stoffwechsel. Ein Mangel dieser



Foto: ©NDABCREATIVITY, stock.adobe.com

B-Vitamine führt zur Homocystein-Anreicherung. In randomisierten placebo-kontrollierten Studien konnte eine Homocysteinsenkung durch hochdosierte B-Vitamin-Gabe das Voranschreiten kognitiver Defizite verlangsamen, vor allem bei Personen, die initial stark erhöhte Homocysteinspiegel oder beginnende kognitive Einschränkungen aufwiesen (8).

Insbesondere die *VITACOG-Studie* an älteren Menschen mit Mild Cognitive Impairment (MCI, Patienten mit geringer kognitiver Einschränkung) zeigte, dass eine Kombination aus Folsäure, B6 und B12 über 2 Jahre das Gehirnvolumen und die Kognition besser erhalten konnte als Placebo (9) (10). Über die Hälfte der mit B-Vitaminen behandelten MCI-Patienten mit hohem Homocystein verbesserte sich klinisch so weit, dass die MCI-Diagnose zurückgestuft werden konnte (11). Die Wirksamkeit der B-Vitamine scheint jedoch stark vom Versorgungsstatus mit Omega-3-Fettsäuren abzuhängen. Bei gut mit *Omega-3-Fettsäuren* versorgten Probanden entfaltete die B-Vitamin-Therapie einen protektiven Effekt, während bei Omega-3-Mangel kein Nutzen auf die Kognition nachweisbar war (12).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass ein ausreichender B-Vitamin-Status für die Prävention kognitiver Verschlechterung bedeutsam ist. Entsprechend wird empfohlen, bei älteren Menschen den Homocysteinspiegel zu bestimmen und Vitaminmängel auszugleichen. Vitamin-B-Mangel (v. a. B12) ist verbreitet und sollte schon deswegen frühzeitig erkannt werden, da ein unbehandelter Mangel selbst kognitive Defizite verursachen kann (13). Ein mögliches individualisiertes therapeutisches Vorgehen bei erhöhtem Homocystein ist in *Abbildung 1* dargestellt.

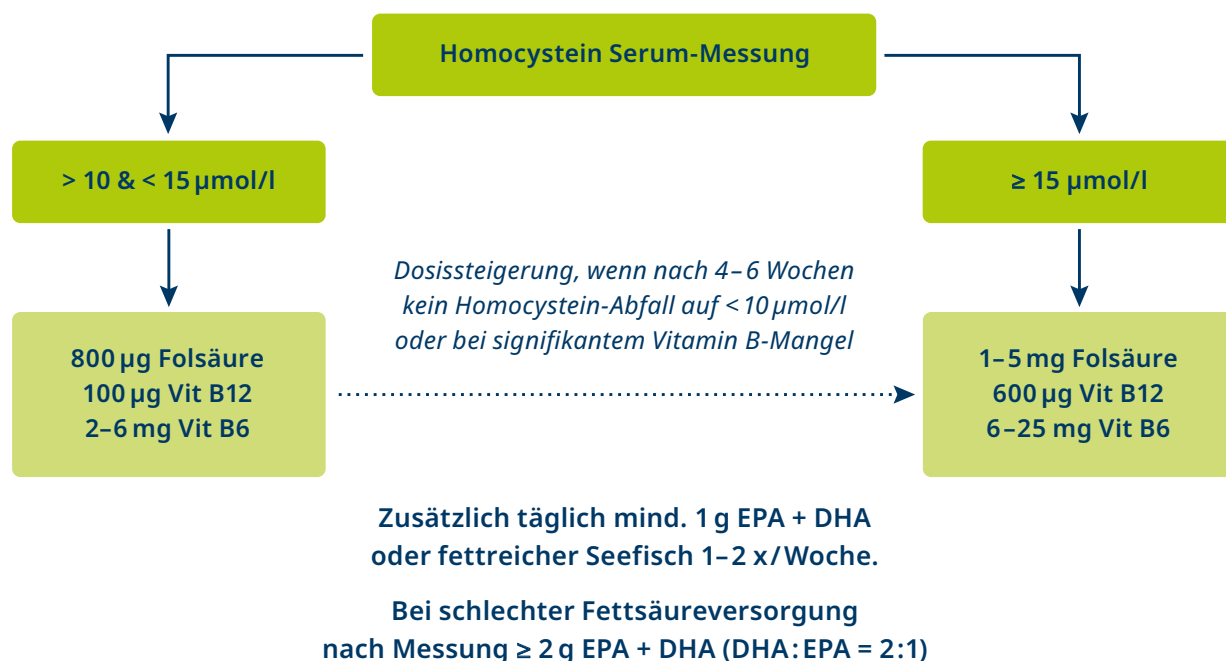


Abbildung 1: Mögliches therapeutisches Vorgehen nach Homocysteinmessung zur individuellen Dosisfindung einer Vitamin B-Supplementierung.

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren – insbesondere die marinen Fettsäuren **DHA (Docosahexaensäure)** und **EPA (Eicosapentaensäure)** – sind essenziell für die Hirngesundheit. DHA ist ein Hauptbestandteil der Neuronenmembranen. Mehrere große prospektive Kohortenstudien haben gezeigt, dass ein hoher Fischverzehr (reich an DHA/EPA) mit einem geringeren Risiko für Demenz einhergeht (14). Eine Meta-Analyse von 21 Studien fand, dass regelmäßiger Fischkonsum (≥ 1 Portion pro Woche) das Demenz- und Alzheimer-Risiko um etwa 20–30 % senken könnte (15).

Diese epidemiologischen Daten werden durch Interventionsstudien untermauert. In älteren Erwachsenen mit leichten kognitiven Beschwerden konnte eine Omega-3-Supplementierung (DHA ± EPA) nach 6 Monaten Gedächtnisleistungen verbessern (16). Bei Personen mit MCI (Demenz-Vorstufe) zeigten sich ebenfalls kognitive Verbesserungen durch Omega-3-Gaben, u. a. im Sprachvermögen (17). Eine Meta-Analyse klinischer Studien ergab, dass Omega-3-Supplemente – insbesondere DHA – signifikante Vorteile in Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit bei Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen erbrachten (18). Wichtig erscheint, Omega-3-Fettsäuren früh im Verlauf einzusetzen. Personen mit bereits manifester Alzheimer-Demenz profitieren in Studien weniger von Omega-3-Fettsäuren, während Supplementierung in denjenigen mit anfänglichen Symptomen einer Demenz noch Nutzen zeigte (19).

Insgesamt sprechen die Daten dafür, dass ein regelmäßiger Verzehr von fettem Seefisch (z. B. Lachs, Hering, Makrele) oder alternativ eine tägliche Supplementierung von ca. 1–2 g DHA+EPA zur Prävention kognitiver Beeinträchtigung sinnvoll sein kann, insbesondere bei labormedizinisch nachgewiesenem Mangel. **Wichtig:** Der synergistische Effekt mit B-Vitaminen ist hervorzuheben. In der VITACOG-Studie trat ein Nutzen der Homocysteinsenkung nur bei Personen mit gutem Omega-3-Spiegel auf, während B-Vitamine bei Omega-3-Mangel wirkungslos blieben (12). Es wird daher empfohlen, auf eine kombinierte ausreichende Versorgung mit **B-Vitaminen und Omega-3-Fettsäuren** zu achten.

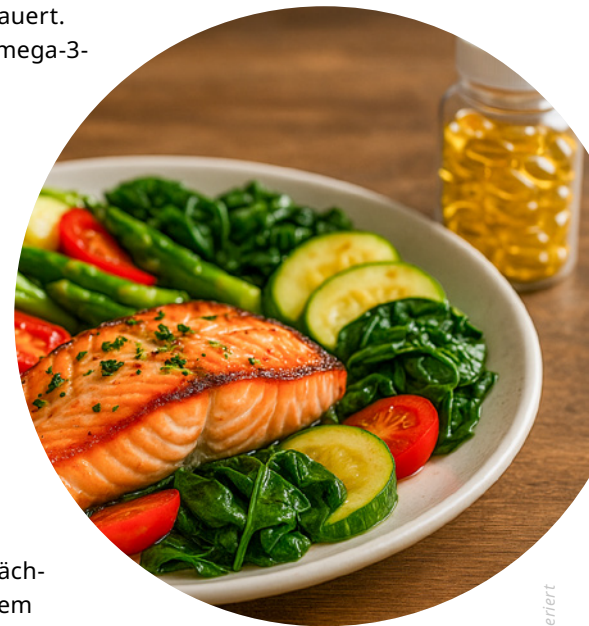


Foto: ©KI generiert

Antioxidantien: Vitamin E, Vitamin C und sekundäre Pflanzenstoffe

Oxidativer Stress und neuronale Schädigung durch freie Radikale spielen in der Pathogenese der Alzheimer-Krankheit eine Rolle. Antioxidativ wirksame Mikronährstoffe könnten daher theoretisch protektiv wirken. Besonders **Vitamin E** (Tocopherole und Tocotrienole) und **Vitamin C** als klassische Antioxidantien wurden in Kohortenstudien untersucht. Eine große prospektive Studie (Chicago Health and Aging Project) fand, dass eine hohe Vitamin-E-Zufuhr *aus Lebensmitteln* das Alzheimer-Risiko senken könnte, während Vitamin C- oder Vitamin E-Supplemente keinen signifikanten Effekt zeigten (20). Eine kontrollierte Interventionsstudie zeigte jedoch, dass hochdosiertes Vitamin E den Funktionsverlust bei bestehender Alzheimer-Demenz um 19 % pro Jahr verlangsamen kann (21). Dies legt zumindest nahe, dass antioxidative Strategien potenziell nützlich sind.

Abseits der Vitamine E und C rücken **Polyphenole** und andere sekundäre Pflanzenstoffe in den Fokus. **Curcumin** (aus der Gelbwurz/Turmeric) etwa zeigte in Zell- und Tiermodellen eindrucksvolle anti-amyloide, entzündungshemmende Effekte (22). Klinische Studien am Menschen sind allerdings noch begrenzt. In einer klinischen Studie an nicht-dementen, älteren Erwachsenen konnte Curcumingabe die kognitiven Funktionen jedoch verbessern und verlangsamte auch die Ablagerung von Amyloiden im Gehirn (23). Ähnlich wird dem Polyphenol **Resveratrol** eine Reduktion neurodegenerativer Prozesse in Tiermodellen attestiert (24). Eine Phase-II-Studie mit Resveratrol bei Alzheimer in einem frühen Stadium zeigte allerdings keinen Unterschied in der kognitiven Verschlechterung gegenüber Placebo (25). **Flavonoide** aus Beeren, Grüntee, Kakao etc. werden epidemiologisch mit besserer Hirnleistung im Alter und einem geringeren Demenzrisiko um bis zu 50 % in Verbindung gebracht (26) (27) (28).

Insgesamt gilt: Eine Ernährung reich an **pflanzlichen Antioxidantien** (Obst, Gemüse, Nüsse, Gewürze) ist plausibel förderlich für die Gehirngesundheit. Diese Lebensmittel liefern oft einen Cocktail verschiedener schützender Verbindungen (Vitamin E, Carotinoide, Polyphenole), deren synergistisches Zusammenspiel vermutlich den Nutzen ausmacht. Humanstudien deuten zwar Vorteile an, doch isolierte Supplemente (z. B. nur Vitamin E-Pillen) haben in präventiver Absicht bisher keinen konsistenten Nutzen gezeigt. Die Empfehlung lautet daher, **Antioxidantien über eine vielseitige Ernährung** aufzunehmen und eher nicht in Form einzelner Präparate. Es sei denn, es besteht ein konkreter Mangel.

Vitamin D

Vitamin D, das klassisch für Knochengesundheit bekannt ist, hat im Gehirn diverse Funktionen (Neurotransmission, Immunmodulation). In den letzten Jahren mehrten sich Hinweise, dass ein Vitamin-D-Mangel mit kognitivem Abbau assoziiert ist. Prospektive Studien an älteren Erwachsenen zeigten, dass Personen mit sehr niedrigen 25(OH)Vitamin-D-Spiegeln ein deutlich erhöhtes Risiko für kognitive Verschlechterung und Demenz aufwiesen (29) (30). Eine Studie fand heraus, dass Vitamin-D-defiziente Senioren über 6 Jahre ein um 60–125 % höheres Risiko für Demenz hatten als Personen mit ausreichenden Spiegeln (31). Diese humane Beobachtungsdaten deuten einen wichtigen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Demenzentwicklung an.

Dies gilt jedoch nicht unbedingt für Interventionsstudien. Bisher ist die Evidenz aus klinischen Studien bei kognitiv Gesunden gemischt. Eine große Placebo-kontrollierte Studie (DO-HEALTH 2022) mit 2000 IE Vitamin D₃ täglich fand keinen signifikanten Effekt auf die kognitive Funktion über 3 Jahre. Allerdings war das Kollektiv nicht gezielt Vitamin-D-mangelhaft, weshalb der Zusatznutzen in einer weitgehend gut versorgten Gruppe gering war (32). Kleinere Studien in Populationen mit Vitamin-D-Mangel deuten eher Vorteile an (33). Ferner zeigte eine klinische Studie an Alzheimer-Patienten im Anfangsstadium nach 12 Monaten Vitamin D (800 IE täglich) leichte Verbesserungen in kognitiven Scores gegenüber Placebo, was ebenso auf die Bedeutung von Vitamin D in diesem Zusammenhang hinweist (34).

Insgesamt gilt: **Vitamin D sollte im Alter ausreichend vorhanden sein**, da ein Mangel zahlreiche negative Konsequenzen hat, auch über die Kognition hinaus. Eine Testung des 25(OH)D-Status und eine spiegelabhängige Supplementierung ist eine kostengünstige präventive Maßnahme. Die wissenschaftliche Evidenz stützt die Bedeutung eines ausreichenden Vitamin-D-Spiegels für die Demenzprävention.

Ernährungsmuster: Mediterrane und MIND-Kost

Anstatt einzelne Nährstoffe isoliert zu betrachten, untersuchen neuere Studien vermehrt *gesamte Ernährungsweisen*. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der **mediterranen Ernährung** (Mittelmeerkost) und der verwandten **MIND-Kost** (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay). Die mediterrane Kost ist charakterisiert durch einen hohen Anteil an Gemüse, Obst, Hülsenfrüchten, Vollkorn, Nüssen, Olivenöl als Hauptfettquelle, regelmäßig Fisch, moderaten Konsum von Geflügel und wenig rotem Fleisch, wenig Zucker und wenigen verarbeiteten Lebensmitteln.

Schon seit über einem Jahrzehnt deuten epidemiologische Studien an, dass Personen mit hoher Adhärenz an die Mittelmeerkost signifikant seltener an kognitiven Störungen erkranken. Eine Meta-Analyse aus 2024 ergab, dass bei Menschen mit höchster Mittelmeerkost-Adhärenz das **Risiko für Alzheimer um etwa 27 % niedriger** lag als bei geringer Adhärenz (35).

Die MIND-Ernährung, eine Mischung aus Mittelmeer- und DASH-Ernährung mit besonderem Fokus auf „gehirngesunde“ Lebensmittel (grünes Blattgemüse, Beeren, Nüsse, Olivenöl, Vollkorn, Fisch, Geflügel, wenig rotes Fleisch, wenig Fettgebackenes und Süßes), wurde in einer prospektiven Kohorte mit **um ca. 50 % reduziertem Alzheimer-Risiko** bei hoher Einhaltung in Verbindung gebracht (36). Bemerkenswert ist, dass selbst moderates Einhalten der MIND-Kost noch einen Nutzen brachte (ca. 35 % Schutzeffekt).

Die Schutzeffekte der genannten Ernährungsweisen werden darauf zurückgeführt, dass sie viele protektive Nährstoffe gleichzeitig enthalten: u. a. Omega-3-Fettsäuren (aus Fisch), Vitamine (Folat, Vitamin E, Vitamin C), Polyphenole und Ballaststoffe. Ferner machen eher schädliche Komponenten einen nur geringen Teil der Ernährung aus (z. B. gesättigte Fettsäuren, trans-Fette und raffinierten Zucker). Tatsächlich zeigen bildgebende Studien, dass ältere Menschen, die mediterran essen, weniger Hirnatrophie aufweisen (37) (38).



Foto: © KI generiert

Nüchternblutzucker und Demenzrisiko

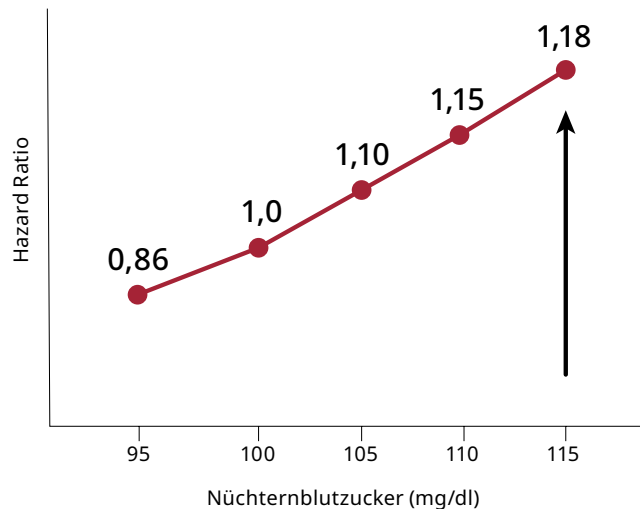


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen durchschnittlichen Nüchternblutzucker-Spiegeln (über 5 Jahre) und dem Risiko (Hazard Ratio) einer Demenzentwicklung bei Nicht-Diabetikern. Höhere Nüchternblutzucker-Spiegel erhöhen das Demenzrisiko deutlich. Zugrundeliegende Daten für die Abbildung aus: Crane et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013, Aug 8;369(6):540–8.

Wichtig ist auch der Einfluss auf den Blutzucker. Mediterrane und MIND-Kost halten den Blutzucker stabil (39). Typ-2-Diabetes und Insulinresistenz gelten als Risikofaktoren für Demenz (40) (41), und mit steigendem Blutzucker steigt auch das Demenzrisiko für Nicht-Diabetes-Patienten (Abbildung 2).

Ketogene Ansätze (sehr kohlenhydratarm, dafür fettreich) werden ebenfalls diskutiert. Sie unterscheiden sich deutlich von der Mittelmeerkost, zeigen aber in Ansätzen ebenfalls Nutzen (42).

Insgesamt lässt sich aus gegenwärtiger Evidenz ableiten, dass eine pflanzenbasierte, fischreiche, antioxidantienreiche Ernährung langfristig das Demenzrisiko senken kann. Es ist weniger ein einzelnes „Superfood“, sondern das generelle Muster der *gesunden Mischkost*, das schützt.

Schwermetalle und Umweltfaktoren

Auch Umwelt- und Ernährungseinflüsse wie **Schwermetall-Exposition** können die Entstehung neurodegenerativer Veränderungen begünstigen. In Tier- und Zellmodellen führen Metalle wie **Blei**, **Kadmium** und **Mangan** zu amyloidartigen Hirnveränderungen und neurofibrillären Veränderungen, wie sie für Alzheimer typisch sind (43).

In epidemiologischen Studien an Erwachsenen zeigt sich, dass chronische Belastungen mit diesen Metallen (z. B. im Beruf oder durch kontaminiertes Trinkwasser) mit schlechterer Kognition und schnellerem kognitiven Abbau assoziiert sind. Direkte prospektive Studien zum Alzheimer-Risiko sind rar, doch es gibt Hinweise. Beispielsweise wurde in zwei Kohorten ein Zusammenhang zwischen **erhöhten Kadmiumwerten** und erhöhter Alzheimer-Mortalität beobachtet (44) (45). **Aluminium**, lange Zeit verdächtig, eine Rolle bei Alzheimer zu spielen, konnte in gewöhnlichen Alltagsdosen bisher nicht eindeutig als Risiko bestätigt werden (46) (47).

Allerdings gilt generell: Chronische Metallbelastungen fördern oxidativen Stress und Entzündungen im Gehirn (48). Daher ist es präventiv sinnvoll, unnötige Exposition zu vermeiden. Praktisch heißt das: Verzehr von großen Raubfischen (wie Hai, Schwertfisch) einschränken, da sie viel Quecksilber anreichern. Bei Trinkwasser aus Bleirohren auf Filterung oder Austausch achten (Bleirohre können das Neurotoxin Blei abgeben). Rauchen vermeiden (Tabakrauch enthält Kadmium). Und insgesamt auf eine Ernährung achten, die reich an Spurenelementen wie Zink und Selen ist, da diese essenziellen Metalle teils Schwermetallen entgegenwirken können. Ein ausreichender **Selen-Status** etwa kann die Toxizität von Quecksilber abpuffern (49).

Zusammenfassend besteht kein Anlass zur Panik vor Alltagsmetallen, doch im Sinne der Gehirngesundheit sollte man unnötige Schwermetallbelastungen minimieren. Bei Verdacht auf erhöhte Exposition (etwa durch beruflichen Kontakt) können labormedizinische Tests (Blut/Urin) auf Metalle sinnvoll sein, gefolgt von Maßnahmen zur Reduktion der Belastung. Chelat-Therapien sind im Kontext Alzheimer experimentell und nicht routinemäßig empfohlen (50). Aber die Kenntnis einer Belastung kann zu Verhaltensänderungen (Ernährung, Wohnumfeld) führen.

Praktische Empfehlungen zur Prävention

Nachfolgend sind auf Basis der aktuellen Evidenz praktische Ernährungs- und Verhaltenstipps zur Senkung des Alzheimer-Risikos zusammengefasst (Tabelle 1). Diese Empfehlungen richten sich insbesondere an gesunde oder kognitiv leicht beeinträchtigte ältere Personen zur Vorbeugung einer Demenz. Diese Präventionsempfehlungen basieren auf epidemiologischen und klinischen Evidenzen. Sie sollten idealerweise im Rahmen eines insgesamt gesunden Lebensstils umgesetzt werden, der auch körperliche Aktivität einschließt. Kein einzelnes Nahrungsmittel garantiert Schutz, aber die Summe macht den Unterschied.

Empfohlen (häufiger Verzehr)	Begründung (Evidenz)	Zu vermeiden/ einzuschränken	Begründung
Fettreicher Seefisch (Lachs, Hering, Makrele) 1–2 x / Woche	Reich an Omega-3 (DHA/ EPA). Assoziiert mit ca. 20–30 % niedrigerem Demenzrisiko.	Gesättigte Fette (v. a. rotes Fleisch, Butter)	Erhöhen kardiovaskuläre Risiken. Hohe Zufuhr als AD-Risikofaktor identifiziert.
Oliveöl als Hauptfett	Teil der mediterranen Kost. Hohe einfach ungesättigte Fettsäuren und Polyphenole fördern Gefäß- und Gehirn- gesundheit.	Transfette	Fördern Entzündungen und Insulinresistenz. Verbunden mit kognitiver Verschlechterung.
Frisches Gemüse & Obst (mind. 3–5 Portionen/ Tag)	Liefert Antioxidantien, Folat und Ballaststoffe. Verbunden mit besserer Kognition.	Zuckerreiche Lebensmittel/Getränke	Führen zu Insulinresistenz. Erhöhen Demenzrisiko.
Vollkornprodukte, Hülsenfrüchte (täglich)	Niedriger glykämischer Index, reich an B-Vitaminen und Ballaststoffen, unter- stützen Darmmikrobiom.	Weißmehlprodukte, starker Alkoholkonsum	Raffinierte Kohlenhydrate führen zu Blutzucker- spitzen. Alkohol schädigt Neuronen.
Nüsse und Samen (30 g/Tag)	Enthalten Vitamin E, Magnesium, Zink, gesunde Fette. Mit besserer kogni- tiver Leistung assoziiert.	Übermäßiger Salzkonsum und Konsum hochver- arbeiteter Produkte.	Fördert vaskuläre Demenz. Minderwertige Nährstoff- qualität.
Mageres Protein	Proteinbedarf decken ohne überschüssig gesättigte Fette.	Verarbeitetes Fleisch (Wurst, Schinken)	Hoher Nitrit-, Salz- und Fettgehalt.
B-Vitamine (Folat, B6, B12 durch mäßigen Konsum von Eiern, Fisch, Fleisch)	Halten Homocystein niedrig. Reduzierte Hirnatrophie bei hohem Homocystein.	Vitamin-B12-Mangel unbehandelt	Verursacht selbst kognitive Störungen.
Vitamin D (Sonne, Fisch, ggf. 800–2000 IE)	Mangel vermeiden. Assoziiert mit erhöhtem Demenzrisiko. Supplementierung bei < 30 µg/L empfohlen.	Vitamin-D-Mangel unbehandelt	Neuroprotektive Funktionen fehlen bei Mangel.
Polyphenolquellen (Beeren, grüner Tee, Kurkuma)	Antioxidantien und ent- zündungshemmende Stoffe sind förderlich für Hirnleistung.	Schwermetall-belastete Lebensmittel	Neurotoxizität durch Metallakkumulation (z. B. Quecksilber in Raubfisch).

Tabelle 1: Empfohlene und zu vermeidende Nahrungsmittel/Mikronährstoffe zur Alzheimer-Prävention
(AD = Alzheimer-Erkrankung, EPA = Eicosapentaensäure, DHA = Docosahexaensäure)

3. Ernährung und Mikronährstoffe in der begleitenden Therapie

Können Ernährung und Supplemente, sobald eine Alzheimer-Erkrankung manifest ist, den Verlauf günstig beeinflussen oder Symptome lindern? Diese Frage ist Gegenstand zahlreicher Studien. Da Alzheimer durch fortschreitenden neuronalen Verlust gekennzeichnet ist, erwartete man anfänglich keine großen Effekte von Nährstoffen im Vergleich zu pharmakologischen Therapien. Dennoch gibt es Anzeichen, dass bestimmte Interventionen das Fortschreiten verlangsamen oder Alltagsfunktionen stabilisieren können. Wichtig: Solche Maßnahmen **ersetzen nicht** die medikamentöse Basistherapie (z. B. Acetylcholinesterasehemmer, Memantin), sondern **ergänzen** sie. Im Folgenden werden die wichtigsten untersuchten Nahrungsergänzungen und Diäten bei bestehender Alzheimer-Demenz vorgestellt.

Omega-3-Fettsäuren in der Therapie

Analog zur Prävention wurde auch bei Patienten mit diagnostizierter Alzheimer-Demenz versucht, mit Omega-3-Fettsäuren einzugreifen. Die Ergebnisse sind gemischt und hängen vom Erkrankungsstadium ab. In einer schwedischen Studie erhielten Patienten mit milder bis moderater Alzheimer-Erkrankung Omega-3-Kapseln (1,7 g DHA + 0,6 g EPA täglich) über 6 Monate (51). Im Gesamtkollektiv zeigte sich kein signifikanter Unterschied zu Placebo in kognitiven Tests. Allerdings ergab eine Post-hoc-Analyse, dass die Subgruppe der Patienten mit milden Symptomen (MMSE ≥ 27) unter Omega-3 tendenziell weniger kognitive Verschlechterung zeigte als entsprechende Placebo-Patienten. Dies deutet darauf hin, dass Omega-3 in früher Alzheimer- oder MCI-Phase effektiver sein könnte als in fortgeschrittenen Stadien.

Eine Meta-Analyse über Personen mit bestehender milder kognitiver Beeinträchtigung fand ebenso leichte Vorteile einer Omega-3-Therapie, zum Beispiel eine leichte Verbesserung der episodischen Gedächtnisleistung durch DHA/EPA (18). Im Vollbild der Demenz sind die Effekte klein oder nicht nachweisbar (52).

Ein weiteres Einsatzgebiet ist die Behandlung von Begleitsymptomen: Eine Studie deutet an, dass hochdosiertes DHA (1,55 g/Tag mit 0,4 g/Tag EPA) depressive Verstimmungen bei Patienten mit MCI (kognitive Einschränkungen, Demenzvorstufe) lindern könnte, was relevant wäre, da Depressionen häufig mit Morbus Alzheimer zusammen auftreten (53).

Insgesamt kann ein Omega-3-Versuch bei Alzheimer erwogen werden, insbesondere in frühen Stadien oder wenn ein labormedizinisch dokumentierter Mangel vorliegt. Eine typische Dosierung in Studien waren ca. 1–2 Gramm kombinierte DHA+EPA pro Tag über mindestens 6 Monate, wobei vor allem höhere DHA-Konzentrationen mit höherem Behandlungserfolg verbunden waren. In fortgeschrittenen Stadien sollte man keine dramatischen Verbesserungen erwarten. Die Evidenz spricht eher für *Stabilisierung* als für Verbesserung.

Vitamin E und andere Antioxidantien in der Therapie

Ein bemerkenswertes wissenschaftliches Ergebnis stammt aus einer großen multizentrischen Studie der Veterans Affairs an über 600 Patienten mit milder bis moderater Alzheimer-Demenz. In dieser Studie führte die Gabe von hochdosiertem **Vitamin E** (Alpha-Tocopherol, 2.000 IE pro Tag) über im Mittel ca. 2 Jahre zu einer signifikanten Verlangsamung der funktionellen Verschlechterung im Vergleich zu Placebo (21). Konkret sank der **Score für Alltagsfähigkeiten (ADCS-ADL) in der Vitamin-E-Gruppe im Verlauf um etwa 19 % weniger pro Jahr** als in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht z. B. dem Erhalt der Fähigkeit, sich mehrere Monate länger selbstständig anzukleiden. Zudem benötigten Vitamin-E-Patienten tendenziell weniger Betreuungszeit pro Tag. Interessanterweise brachte in dieser Studie die Kombination aus Vitamin E + Memantin keinen zusätzlichen Nutzen, sondern war weniger effektiv als Vitamin E allein. Memantin allein zeigte in diesem Kollektiv milder AD erwartungsgemäß keinen signifikanten Effekt (Memantin ist primär für moderate-schwere Stadien zugelassen). Vitamin E verbesserte allerdings nicht die Kognition an sich. Kognitive Tests (MMSE, ADAS-cog) unterschieden sich nicht signifikant. Der Vorteil bezog sich auf

Alltagsfunktionen. Dennoch ist dies klinisch bedeutsam. Die Studie lieferte auch Sicherheitsdaten: Die Sterblichkeit war in der Vitamin-E-Gruppe nicht erhöht gegenüber Placebo, trotz der hohen Dosierung. Bei einer Therapie müssten dennoch mögliche Blutungsrisiken bei Antikoagulation bedacht werden (54). Vitamin E ist somit eine der wenigen nicht-pharmakologischen Maßnahmen, die in einer klinischen Studie einen signifikanten Nutzen bei Alzheimer zeigte.

Andere Antioxidantien (Vitamin C, Ginkgo etc.) erzielten in ähnlicher Deutlichkeit keinen Beleg in klinischen Studien. **Ginkgo biloba**-Extrakt (EGb 761), ein in Deutschland häufig genutztes pflanzliches Nootropikum, zeigte in einigen Studien leichte Verbesserungen bei milden Demenzsymptomen, in anderen aber keinen Effekt (55) (56). Eine große europäische Studie (GUIDAGE) zur Primärprävention mit Ginkgo in der Normalbevölkerung war negativ (57). Dennoch ist Ginkgo in der Therapie leichter Alzheimer-Syndrome zugelassen, da Meta-Analysen einen kleinen positiven Effekt auf Kognition und Alltagsfunktionen andeuten (58) (59).

Polyphenole (Curcumin, Resveratrol) konnten in den wenigen Humanstudien noch keine klare klinische Verbesserung demonstrieren. Resveratrol (Dosis bis zu 2 x 1 g/Tag) über 1 Jahr zeigte z. B. Stabilisierung bestimmter Biomarker (Aβ40 im Liquor), aber kognitiv keinen Vorteil (60). Curcumin zeigte bisher ebenfalls keine signifikanten Verbesserungen bei Alzheimer-Patienten, möglicherweise aufgrund der schlechten Bioverfügbarkeit (61) (62).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass von den Antioxidantien bisher **nur Vitamin E** in hoher Dosierung in einer robusten Studie einen klinischen Nutzen gezeigt hat. Dies sollte allerdings mit Vorsicht umgesetzt werden (Risikoabwägung, Vitamin E kann z. B. mit Blutverdünnern interferieren). Patienten und Angehörige sollte man darauf hinweisen, dass es sich um einen moderaten Effekt auf Alltagsfähigkeiten handelt, nicht um ein Anhalten der Krankheit.

Ketogene Diät und Medium-Chain-Triglyceride (MCT)

Ein neuartiger Ansatz in der Alzheimer-Therapie zielt auf den gestörten Glukosestoffwechsel des alternden/erkrankten Gehirns ab. In Alzheimer-Patienten ist die Fähigkeit der Neuronen, Glukose aufzunehmen und zu verwerten, oft vermindert, was als Insulinresistenz des Gehirns zu werten ist (63). **Ketonkörper** können hier als alternativer Brennstoff dienen, da ihre Nutzung im Gehirn erhalten bleibt (64). Ketonkörper entstehen bei Fettverbrennung unter Kohlenhydratrestriktion. Auf dieser Idee basieren **ketogene Diäten** bzw. die Gabe von **MCT-Öl** (mittelkettige Triglyceride, die rasch zu Ketonen metabolisiert werden).

In mehreren kleineren Studien wurde geprüft, ob eine ketogene Ernährung Alzheimer-Patienten hilft. Phillips et al. führten eine randomisierte Crossover-Studie mit einer modifizierten ketogenen Diät (etwa 70 % Fettkalorien, 20 % Protein, 10 % Kohlenhydrate) über 12 Wochen bei leicht bis moderat symptomatischen Alzheimer-Patienten durch (65). Die Patienten zeigten im Vergleich zur üblichen Diät signifikante Verbesserungen in Alltagsfunktionen sowie der Lebensqualität. Die Compliance war gut. 81 % hielten die Diät durch, und es gab kaum Nebenwirkungen außer gelegentlicher Müdigkeit oder Erhöhung von Cholesterin. Diese Studie demonstriert Machbarkeit und potenziellen Nutzen einer ketogenen Kost bei Alzheimer, da insbesondere die Verbesserungen in alltäglicher Funktion und subjektiver Befindlichkeit wertvoll sind.

Andere Untersuchungen, z. B. mit ketogenen Nahrungsergänzungen, liefern ähnliche Indizien: Eine US-Studie gab Patienten mit MCI (Vorstufe einer Demenz) einen ketogenen Drink und fand Verbesserungen in Gedächtnistests gegenüber einem kohlenhydratreichen Drink (66). Dies weist auf den möglichen Nutzen einer ketogenen Ernährung vor allem in den Anfangsstadien von Morbus Alzheimer oder dessen Vorstufen hin. Dennoch erfordern ketogene Diäten erhebliche Diätanstrengung und sind nicht für jeden Patienten geeignet, insbesondere nicht mit fortgeschrittener Alzheimer-Erkrankung. Kontraindikationen wie Pankreatitis sowie bestimmte Stoffwechselerkrankungen müssen zudem beachtet werden.

Als Alternative kann **MCT-Öl** (z. B. auf Kokosölbasis) täglich supplementiert werden, was eine moderate Ketose ohne strikte Kohlenhydrate-Restriktion erzeugt. Ein kommerzielles Produkt namens Axona (MCT-basierter medizinischer Drink) zeigte in einer Studie eine leichte Verbesserung bei mildem oder moderatem Alzheimer. Der Nutzen war längerfristig primär in ApoE4-negativen Patienten nachweisbar (67), weshalb der Einsatz von MCTs zur Behandlung von Alzheimer eher weniger verbreitet ist (68).

Generell gilt: Bei Alzheimer-Patienten kann ein Versuch mit MCT-Supplementation (beginnend z. B. 1 Esslöffel = ca. 10–20 g Öl täglich, langsam steigernd) erwogen werden, da es sicher ist bis auf gelegentliche Magen-Darm-Beschwerden. Eine strikte ketogene Diät sollte nur unter ernährungsmedizinischer Anleitung versucht werden. Dieser Therapieansatz basiert auf solider biologischer Plausibilität und ersten klinischen Daten, muss aber noch in größeren Studien bestätigt werden.

Weitere Nährstoffe und Substanzen in der Therapie

Neben Omega-3, Antioxidantien und Ketonen wurden viele weitere Nahrungsergänzungen auf möglichen Nutzen bei Demenz untersucht.

B-Vitamine

Bei bestehender Demenz bringen B-Vitamine nur dann etwas, wenn tatsächlich ein Mangel vorliegt oder Homocystein stark erhöht ist. Standardmäßig sollte bei jeder Demenzdiagnose ein B12-, B6- und Folsäure-Status geprüft und defizitäre Patienten substituiert werden. Ein normales Homocystein durch zusätzliche B-Vitamine weiter zu senken, scheint aber im manifesten Alzheimer wenig zu ändern, wie in Kapitel 2 erläutert. Wichtig ist auch das schon erwähnte Zusammenspiel mit Omega-3-Fettsäuren.

Selen

Ein Mineralstoff, der antioxidativ wirkt. Eine kleinere placebokontrollierte Studie untersuchte die Kombination aus Probiotika und Selen und fand damit verbesserte kognitive Scores im Vergleich zu Placebo (69). Selen allein bei Alzheimer ist wenig untersucht, aber generell haben ältere Menschen oft niedrigere Selenspiegel, was mit kognitivem Abbau assoziiert ist (70) (71). Eine moderate Selensupplementation (z. B. 100 µg/Tag) könnte erwogen werden, allerdings nur bei nachgewiesenem Mangel.

Zink

Der Zinkhaushalt ist bei Alzheimer oft gestört (72). In Tiermodellen moduliert Zink die Amyloid-Ablagerung (73). Klare klinische Empfehlungen gibt es nicht, aber der im Alter häufige Zinkmangel sollte vermieden werden. Eine Messung des Zink-Status im Vollblut mit bei Mangel folgender Supplementierung ist ratsam.

Praktische Empfehlungen

Ernährung und Supplemente können die Standardtherapie ergänzen. Sie ersetzen **nicht** Antidementiva, aber sie können unterstützend wirken und vor allem den Allgemeinzustand des Patienten verbessern. Wichtige Punkte für die Praxis sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

Empfehlung	Details und Evidenz
Mittelmeerkost/MIND-Kost weiterführen	Auch nach Diagnosestellung möglichst an einer gesunden, mediterran geprägten Ernährung festhalten. Sie fördert allgemeine Gesundheit (Herz, Gewicht) und kann möglicherweise das Fortschreiten verlangsamen.
Omega-3-Fettsäuren	Kann versucht werden, v.a. in frühen Stadien. 1–2 g DHA+EPA/Tag; Stabilisierung kognitiver Funktion in frühen Stadien. DHA sollte der Hauptanteil sein.
Vitamin E Hochdosis (2.000 IE/Tag)	In mild-moderater AD erwägen, aber Nutzen gegen Risiken abwägen. Anwendung nur unter ärztlicher Rücksprache. Alternativ: Vitamin-E-reiche Kost (Nüsse, Pflanzenöle) – geringer dosiert, aber sicher.
B-Vitamine prüfen und substituieren	Regel: Vitamin-B6-, B12- und Folsäure-Mangel ausschließen. Falls Homocystein hoch (> 10 µmol/L), Substitution erwägen (B-Komplex). Allerdings wahrscheinlich nur im Anfangsstadium einer Demenz wirksam.
Vitamin D-Status optimieren	Spiegel 30–50 µg/L anstreben, Supplementation bei Mangel.
Ketogene Ergänzung (MCT)	MCT-Öl (z. B. 20 g/Tag) verbessert Alltagsfähigkeiten in Studien. Insbesondere bei Vorliegen von erhöhtem Nüchternblutzucker und HbA1Cc überlegenswert. Wichtig: langsam einschleichen (sonst Durchfall). Ketogene Voll-Diät nur, wenn Betreuung gesichert und Kontraindikationen ausgeschlossen – eher Ausnahme.
Probiotika	Multispeziespräparate über 3 Monate können kognitive Funktion bei Vorliegen einer Dysbiose verbessern, <i>siehe Kapitel 4</i> .
Flüssigkeits- und Kalorienzufuhr sicherstellen	Wichtig zur Vermeidung von Mangelernährung.
Was vermeiden?	Strikte Diäten, Alkohol, Rauchen – negativ für kognitive Entwicklung.

Tabelle 2: Ernährungstherapeutische Empfehlungen für Alzheimer-Patienten (begleitend zur Standardtherapie)
(AD = Alzheimer-Erkrankung, EPA = Eicosapentaensäure, DHA = Docosahexaensäure)

4. Darmmikrobiom und Probiotika bei Alzheimer

In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass die **Darm-Hirn-Achse** eine bedeutende Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielen könnte. Das **Darmmikrobiom** – die Gesamtheit der Darmbakterien – beeinflusst das zentrale Nervensystem über Immun-, Stoffwechsel- und neuronale Signalwege (74).

Bei Alzheimer zeichnet sich ein charakteristisches Ungleichgewicht der Darmflora ab. Studien fanden bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu gesunden älteren Menschen eine erhöhte Anzahl proinflammatorischer Bakterien (Proteobacteria, bestimmte *Escherichia/Shigella*-Arten) und eine reduzierte Menge an anti-entzündlichen, kurzkettigen Fettsäuren produzierenden Bakterien, z. B. *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* und *Eubacterium*, und zudem eine Reduktion an Bifidobakterien (75) (76) (77). Dabei können anhand des Mikrobiomprofils nicht nur

Alzheimer-Patienten von gesunden Kontrollen unterschieden werden, auch kann **das Mikrobiomprofil die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz oder einer MCI (Vorstufe von Demenz) schon Jahre zuvor mit einer erstaunlich hohen Genauigkeit erkennen** (78) (79) (80). Dies weist auf eine signifikante Beteiligung des Darmmikrobioms an der Alzheimer-Erkrankung hin.

Diese Abweichung der Darmflora von gesunden Kontrollen (Dysbiose) geht häufig einher mit systemischen Entzündungszeichen. Es wird angenommen, dass eine ungünstige Darmflora über mehrere Mechanismen zum Fortschreiten von Alzheimer beiträgt. Erstens kann eine Dysbiose die Darmbarriere schädigen (**Leaky Gut**), was dazu führt, dass bakterielle und entzündungsfördernde Produkte wie Lipopolysaccharid (LPS) in die Blutbahn gelangen. LPS und andere Entzündungsbotenstoffe aus dem Darm können die **Blut-Hirn-Schranke** schwächen und ins Gehirn gelangen und dort den Krankheitsprozess vorantreiben (81). Zweitens produzieren bestimmte Darmbakterien selbst **Amyloid-Proteine**, welche das Immunsystem des Wirts stimulieren und möglicherweise eine Kreuzreaktion mit neuronalen Amyloidablagerungen fördern (82). Drittens beeinflusst das Mikrobiom den **Stoffwechsel**. Es produziert z. B. kurzkettige Fettsäuren wie **Butyrat**, die neuroprotektiv sein können. Fehlen diese, entfällt ein Schutzfaktor (83).

Wenn die Darmflora an der Entstehung von Alzheimer beteiligt ist, kann man durch **gezielte Beeinflussung der Darmflora** mittels **Probiotika** (gesunde Bakterienstämme zuführen) oder **Präbiotika** (Ballaststoffe als Nahrung für gute Bakterien) positive Effekte bei Alzheimer erzielen? Hierzu liegen inzwischen erste klinische Studien vor. Eine Meta-Analyse von 5 klinischen Studien (gesamt n=297 Patienten, Alzheimer oder MCI) fand, dass Probiotika gegenüber Placebo zu einer Verbesserung der globalen Kognition führten (84). Zudem wurden entzündungsfördernde und oxidative Stress-Marker wie hsCRP in den Probiotika-Gruppen konsistent gesenkt. Das spricht dafür, dass Probiotika antiinflammatorisch wirken, was vermutlich dem Gehirn zugutekommt.

Insgesamt steckt die Darmmikrobiom-Therapie bei Alzheimer noch in den Anfängen, zeigt aber ein großes Potenzial. Sie adressiert einen wichtigen pathophysiologischen Aspekt (chronische Entzündung) und ist risikoarm. Hinsichtlich eines therapeutischen Einsatzes scheint aber nicht die blinde Gabe von Probiotika, sondern zunächst der Nachweis einer Alzheimer-typischen Dysbiose mit nachfolgender personalisierter Behandlung dem optimalen Vorgehen zu entsprechen. In den bisherigen Alzheimer-Studien wurden vorwiegend Multispezies-Präparate eingesetzt, meist Kombinationen aus **Lactobacillus**- und **Bifidobacterium**-Stämmen. Dabei scheint der Einsatz von mindestens 3 Milliarden KBE pro Tag (besser 10 Milliarden KBE pro Tag) über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten notwendig zu sein.

Langfristig ist eine Ernährungsumstellung die effizienteste Maßnahme, das Darmmikrobiom nachhaltig zu beeinflussen. Als ergänzende Maßnahme sollte man daher eine **präbiotika-reiche Ernährung** fördern, wobei diesbezüglich das Darmmikrobiom-Profil individualisierte Empfehlungen geben kann. In der Regel dienen Präbiotika in Lebensmitteln (z. B. Inulin aus Chicorée, resistente Stärke aus Hafer/Kartoffeln, Pektin aus Obst) den förderlichen Darmbakterien als Nährboden und helfen, die erwünschten Stämme zu etablieren. Fermentierte Lebensmittel (Joghurt, Kefir, Sauerkraut) enthalten natürliche Probiotika und können in den Speiseplan integriert werden. Eine mediterran geprägte Ernährung ist dabei nicht nur dem Darmmikrobiom zuträglich, sondern kann auch über die Inhaltsstoffe möglicherweise das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung verlangsamen.



Foto: KI generiert

5. NAD⁺ als ein neuer Therapieansatz

Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD⁺) ist ein zelluläres Coenzym, das für die Energiegewinnung in Mitochondrien und für Reparaturprozesse (z. B. DNA-Reparatur) essenziell ist. Mit dem Alter sinken die NAD⁺-Spiegel in vielen Geweben (85). In Alzheimer werden in präklinischen Modellen ein gestörter Energiestoffwechsel und reduzierte NAD⁺-abhängige Enzymaktivitäten beobachtet (86). Daher entstand die Hypothese, dass NAD⁺ Vorstufen wie Nicotinamid (NAM), Nicotinamid-Ribosid (NR) oder Nicotinamid-Mononukleotid (NMN) neuroprotektiv wirken

könnten, indem sie die zelluläre Energieversorgung und Reparaturmechanismen ankurbeln. In Mausmodellen fand man tatsächlich, dass die Gabe von NAD⁺-Vorstufen kognitive Funktionen verbessert und Alzheimer-ähnliche Pathologien (Tau-Phosphorylierung, Amyloidablagerung) abmildert (87) (88).

Klinischen Studien am Menschen befinden sich bisher noch in einem frühen Stadium. Eine klinische Studie aus den USA untersuchte Nicotinamid-Ribosid (NR) bei 20 älteren Patienten mit MCI (Vorstadium der Demenz) (89). Hinsichtlich der Kognition zeigte sich kein Vorteil gegenüber Placebo trotz eines deutlich angestiegenen Blutspiegels an NAD⁺. Die Autoren schlussfolgerten, dass längere Studien nötig sind, um einen potenziellen kognitiven Effekt zu sehen.

Parallel dazu lief die NEAT-Studie mit hochdosiertem Nicotinamid (NAM) bei Patienten mit MCI oder leichter Alzheimer-Erkrankung (90). Hier wurde 1500 mg Nicotinamid zweimal täglich über 12 Monate gegeben. Der primäre Endpunkt – die Senkung des phosphorylierten Tau im Liquor – wurde nicht erreicht. Allerdings zeigte die Pharmakokinetik, dass nur ein Teil der Patienten ausreichend Nicotinamid ins Gehirn aufnahm. Interessanterweise hatten jene ca. 30% der Patienten mit messbar erhöhtem Nicotinamid-Spiegel im Liquor eine stärkere Reduktion des Tau-Wertes (-34%) im Vergleich zu denen ohne Erhöhung (+3%). Dies deutet an, dass wenn NAD⁺-Vorstufen ins Gehirn gelangen, sie durchaus biochemische Effekte erzielen können (Tau-Senkung). Aus klinischer Sicht brachte Nicotinamid in der NEAT-Studie keine signifikante Verlangsamung der klinischen Progression. Unter dem Strich ist die Datenlage zu NAD⁺ Vorstufen beim Menschen noch *unzureichend*, um sie als evidenzbasierte Therapie zu empfehlen, auch wenn sie als weitgehend sicher gelten.

Daher ist **Bewegung** als Intervention als eine weitere Option zu betrachten. **Körperliche Aktivität** steigert auf natürliche Weise die mitochondriale Funktion und wahrscheinlich auch NAD⁺-Levels (91). Zahlreiche Kohortenstudien und Meta-Analysen belegen, dass körperlich aktive Menschen seltener an Demenz erkranken. Eine Meta-Analyse von 58 prospektiven Studien schätzte, dass regelmäßige Bewegung das Demenzrisiko um etwa 20 % senkt (92). Bei bereits erkrankten Patienten kann Sport die Kognition stabilisieren oder leicht verbessern. So zeigte eine Meta-Analyse von 13 klinischen Studien mit Alzheimer-Patienten, dass Bewegungsprogramme (im Mittel ca. 45 Min, mehrfach pro Woche über ca. 6 Monate) zu einer signifikanten Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit führten (93). Das deutet an, dass Bewegung bei Alzheimer sogar mehr bewirken könnte als manch medikamentöse Ansatz. Aber wie viel Bewegung ist gut? Die allgemeinen Richtwerte (mind. 150 Min/Woche moderate Aktivität oder 75 Min intensive) gelten auch für Morbus Alzheimer (94).



Foto: KI generiert

6. Personalisierte Therapie: Laboruntersuchungen und Monitoring

Um die genannten ernährungsmedizinischen und komplementären Maßnahmen optimal einzusetzen, kann eine individualisierte Labordiagnostik hilfreich sein. Insbesondere folgende Laboruntersuchungen sind im Kontext Alzheimer-Prävention und -Therapie zu erwägen:

Vitamin B6, Vitamin B12, Folat und Homocystein

Da ein Mangel an Vitamin B6, B12 und Folat kognitive Störungen verursachen kann und erhöhte Homocystein-Spiegel ein Risikofaktor sind, sollten diese Werte bei älteren Patienten und erst recht bei kognitiven Beschwerden bestimmt werden. Bei Homocystein >10 µmol/L könnte eine Substitution von B-Vitaminen erfolgen (*Abbildung 1*). Homocystein kann als Verlaufsparmeter dienen, wenn B-Vitamine gegeben werden (Zielwert: <10 µmol/L). Zu bedenken ist eine gleichzeitige **Überprüfung des Omega-3-Fettsäure-Status** im Serum oder Blut mit Supplementierung bei Mangel. B-Vitamine und Omega-3-Fettsäuren wirken synergistisch. Omega-3-Fettsäuren sind ferner sowohl in der Prävention als auch in der Therapie früher Krankheitsstadien eine mögliche Behandlungsoption, insbesondere bei nachgewiesenem Mangel.

25-OH-Vitamin D

Ein Vitamin-D-Mangel ist häufig und mit erhöhtem Demenzrisiko verbunden (31). Deshalb sollte bei älteren Erwachsenen und insbesondere bei MCI oder manifestem Alzheimer der 25(OH)D-Spiegel gemessen werden. Ideal ist ein Wert 30–50 µg/L. Eine Kontrolle alle 6–12 Monate kann angezeigt sein, um eine suffiziente Spiegelhöhe sicherzustellen. Insbesondere im Winter ist Monitoring sinnvoll.

Vitamin E

Eine gute Versorgung mit Vitamin E kann den Funktionsverlust im Alltag um ca. 19 % pro Jahr verlangsamen (21). Eine Untersuchung auf Vitamin E kann einen Mangel ausschließen und die Nutzen/Risiko Abwägung einer Supplementierung erleichtern.

Entzündungsmarker hsCRP

Chronische (stille) Entzündung ist ein treibender Faktor der Neurodegeneration (95). Bei Patienten mit hohem hsCRP könnte man gezielt auf antiinflammatorische Maßnahmen setzen (z. B. Gewichtsabnahme, Omega-3-Fettsäuren, Probiotika) und den Erfolg via hsCRP-Kontrolle verfolgen.

Glukose und HbA1c

Ein Test von Nüchternblutzucker/HbA1c sollte durchgeführt werden, da selbst ein höherer Blutzucker bei Nicht-Diabetikern ein starker Demenzrisikofaktor ist (41). Gute Blutzuckereinstellung kann helfen, die kognitive Verschlechterung abzubremesen. Metabolische Parameter (Cholesterin, Blutdruck) gehören ebenfalls kontrolliert, weil vaskuläre Schäden kognitive Reserven vermindern.

Mineralstoffprofil

Insbesondere niedrige Spiegel von Selen und Zink sind mit neurodegenerativen Prozessen assoziiert und sollten ausgeglichen werden.

Schwermetall-Screening

Bei Verdacht auf erhöhte Metallbelastung (z. B. berufliche Exposition, auffällige Wohnumgebung) kann eine Messung von Blei, Quecksilber, Arsen, Cadmium im Blut oder Urin sinnvoll sein. Falls etwa Quecksilber deutlich erhöht ist (z. B. durch extremen Fischkonsum), sollte dieser reduziert werden.

Darmmikrobiom-Analyse

Molekulargenetische Stuhltests können die Zusammensetzung der Darmflora umfänglich analysieren. Sie weisen z. B. die Menge an Bifidobakterien, Lactobazillen und das Firmicutes/Bacteroidetes-Verhältnis aus. Empfehlenswert ist die zusätzliche Bestimmung für Marker einer Darmbarriere-Störung (z. B. Zonulin, alpha-1-Antitrypsin im Stuhl). Diese Befunde können genutzt werden, um zum einen die Beteiligung der Darmflora an einem entzündungsbasierten Krankheitsbild wie Alzheimer zu ermitteln und ferner personalisiert Probiotika auszuwählen oder Ernährungsfaktoren anzupassen. Beispielsweise könnte bei wenig Butyrat-produzierenden Bakterien vermehrt resistente Stärke in die tägliche Kost eingebaut werden, während bei einem Zuviel dieser Bakterien anders vorgegangen werden sollte.

NAD+ / NADH-Status

Ob eine Supplementierung mit NAD+ Vorstufen speziell bei der Alzheimer-Demenz einen therapeutischen Effekt hat, kann gegenwärtig nicht ausreichend beantwortet werden. Gleichwohl ist der Verlust an NAD+ im Alter mit Nachteilen verbunden (z. B. weniger Muskelkraft). Die Messung von NAD+ und NADH in Blut könnte daher Patienten identifizieren, die besonders niedrige NAD+-Spiegel haben und wahrscheinlich von einer Supplementierung am meisten profitieren.

Genetische Tests

Zwar sind genetische Tests keine Laborparameter im klassischen Sinne von Blutwerten, aber ein Gentest auf **ApoE4** kann Abschätzungen zum Alzheimer-Risiko geben. Für die Therapieplanung hat er jedoch wenig Einfluss, wobei sich gezeigt hat, dass eine MCT-Supplementierung vor allen in ApoE4-negativen Patienten eingesetzt werden sollte (67), sodass diesbezüglich in der Messung ein zusätzlicher Nutzen besteht.

Letztlich sollten Laboruntersuchungen genutzt werden, um **Mängel oder Risikofaktoren** zu identifizieren, die man dann gezielt angeht. Eine Therapie kann nachfolgend durch Verlaufskontrollen überwacht werden. So tragen Laboruntersuchungen zu **personalisierten Therapieentscheidungen** und zur **optimalen Therapiesteuerung** bei.

7. Fazit und Zusammenfassung

Alzheimer-Prävention und -Therapie erfordern ein multiprofessionelles und multimodales Vorgehen. Die evidenzbasierten Daten der letzten Jahre zeigen deutlich, dass **Ernährung und Lebensstil** maßgeblich dazu beitragen können, das Risiko für kognitive Degeneration zu beeinflussen und selbst bei manifester Erkrankung Lebensqualität und Verlauf günstig zu beeinflussen. Eine **mediterran geprägte Kost**, reich an Omega-3-Fettsäuren, Vitaminen, Antioxidantien und Ballaststoffen, geht mit einem signifikant reduzierten Alzheimer-Risiko einher. Spezifische Mikronährstoffe wie **B-Vitamine** (besonders bei erhöhtem Homocystein) und **Vitamin D** sollten ausreichend vorhanden sein, da Mangelzustände erwiesenermaßen mit kognitivem Abbau korrelieren. Ergänzend können **Omega-3-Fettsäuren** und in ausgewählten Fällen **Vitamin E** hochdosiert als präventive bzw. therapeutische Maßnahme in Betracht gezogen werden, letzteres vor allem bei MCI (Demenz-Vorstufe) oder anfänglicher Alzheimer-Demenz.

Für Patienten mit bestehender Alzheimer-Demenz gilt: Ernährungsmaßnahmen ersetzen keine medikamentöse Therapie, aber sie *ergänzen* sie auf sinnvolle Weise. Insbesondere sollten behandelbare Defizite (etwa Vitaminmängel) korrigiert und eine drohende Mangelernährung verhindert werden. Darüber hinaus deuten aktuelle Studien an, dass **Probiotika** und eine Verbesserung der **Darmflora** ein vielversprechender Ansatz sind, um neuroinflammatorische Prozesse abzumildern und womöglich kognitive Funktionen zu stabilisieren. Ebenso interessant ist die Möglichkeit, durch **ketogene Ernährung** dem energiehungrigen Gehirn alternative „Treibstoffe“ bereitzustellen. Erste klinische Erfolge sind ermutigend.

Ein weiterer zentraler Baustein, der immer wieder hervorsteicht, ist die **körperliche Aktivität**. Sie wirkt auf vielfältige Weise protektiv auf das Gehirn und hat in Studien sowohl präventiv wie auch bei Alzheimer-Patienten signifikante positive Effekte gezeigt. Regelmäßige Bewegung sollte daher jedem Patienten – und eigentlich allen älteren Menschen – ans Herz gelegt werden.

Der Artikel zeigt, dass man durch eine Kombination von altbewährten Maßnahmen (vollwertige Ernährung, Bewegung) und neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen (Mikrobiom, NAD+) ein immer besseres Verständnis dafür bekommt, wie Alzheimer-Demenz zunehmend positiver beeinflusst werden kann. Durch wissenschaftlich fundierte Empfehlungen zu Nahrung und Mikronährstoffen kann man dem „Vergessen“ etwas entgegensetzen – mit dem Ziel, Menschen ein längeres selbstbestimmtes und geistig reges Leben zu ermöglichen.

Literaturverzeichnis

1. Blotenberg I, Hoffmann W, Thyrian JR. Dementia in Germany: Epidemiology and Prevention Potential. Dtsch Arztebl Int. 2023, Jul 10;120(27-28):470–476.
2. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2010, Jan 28;362(4):329–44.
3. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review. Int J Geriatr Psychiatry. 2013, Nov;28(11):1109–24.
4. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. BMC Geriatr. 2019, Jul 2;19(1):181.
5. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. J Am Med Dir Assoc. 2008, Jul;9(6):390–405.
6. Vanhanen M, Kivipelto M, Koivisto K, Kuusisto J, Mykkanen L, Helkala EL, Hanninen T, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso MP, Soininen H, Laakso M. APOE-epsilon4 is associated with weight loss in women with AD: a population-based study. Neurology. 2001, Mar 13;56(5):655–9.
7. Hooshmand B, Polvikoski T, Kivipelto M, Tanskanen M, Myllykangas L, Erkinjuntti T, Mäkelä M, Oinas M, Paetau A, Scheltens P, van Straaten EC, Sulkava R, Solomon A. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study. Brain. 2013, Sep;136(Pt 9):2707–16.

8. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007, Jan 20;369(9557):208–16.
9. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, Oulhaj A, Bradley KM, Jacoby R, Refsum H. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010, Sep 8;5(9):e12244.
10. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, Jun 4;110(23):9523–8.
11. de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, Refsum H, Smith AD. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012, Jun;27(6):592–600.
12. Oulhaj A, Jernerén F, Refsum H, Smith AD, de Jager CA. Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2016, 50(2):547–57.
13. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr*. 2012, Apr;24(4):541–56.
14. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014, Jun 24;14:643.
15. Bakre AT, Chen R, Khutan R, Wei L, Smith T, Qin G, Danat IM, Zhou W, Schofield P, Clifford A, Wang J, Verma A, Zhang C, Ni J. Association between fish consumption and risk of dementia: a new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutr*. 2018, Jul;21(10):1921–1932.
16. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, Stewart R, Huang SY. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008, Aug 1;32(6):1538–44.
17. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, Howe PR. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012, Jun;107(11):1682–93.
18. Yurko-Mauro K, Alexander DD, Van Elswyk ME. Docosahexaenoic acid and adult memory: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015, Mar 18;10(3):e0120391.
19. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012, Jul;33(7):1482.e17–29.
20. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA*. 2002, Jun 26;287(24):3230–7.
21. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Zachariah S, Kowall NW, Ch. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014, Jan 1;311(1):33–44.
22. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2005, Apr;2(2):131–6.
23. Small GW, Siddarth P, Li Z, Miller KJ, Ercoli L, Emerson ND, Martinez J, Wong KP, Liu J, Merrill DA, Chen ST, Henning SM, Satyamurthy N, Huang SC, Heber D, Barrio JR. Memory and Brain Amyloid and Tau Effects of a Bioavailable Form of Curcumin in Non-Demented Adults: A Double-Blind, Placebo-Controlled 18-Month Trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2018, Mar;26(3):266–277.
24. Sawda C, Moussa C, Turner RS. Resveratrol for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2017, Sep;1403(1):142–149.
25. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, Brewer JB, Rissman RA, Raman R, Aisen PS und Study, Alzheimer's Disease Cooperative. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015, Oct 20;85(16):1383–91.
26. Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 2000, Apr;16(4):357–63.
27. Letenneur L, Proust-Lima C, Le Gouge A, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol*. 2007, Jun 15;165(12):1364–71.
28. Devore EE, Kang JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012, Jul;72(1):135–43.
29. Annweiler C, Allali G, Allain P, Bridenbaugh S, Schott AM, Kressig RW, Beauchet O. Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2009, Oct;16(10):1083–9.
30. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, Ferrucci L, Melzer D. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010, Jul 12;170(13):1135–41.
31. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, Lopez OL, Kos K, Soni M, Llewellyn DJ. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014, Sep 2;83(10):920–8.

32. Bischoff-Ferrari HA, Vellas B, Rizzoli R, Kressig RW, da Silva JAP, Blauth M, Felson DT, McCloskey EV, Watzl B, Hofbauer LC, Felsenberg D, Willett WC, Dawson-Hughes B, Manson JE, Siebert U, Theiler R, Staehelin HB, de Godoi Rezende Costa Molino C et al. Effect of Vitamin D Supplementation, Omega-3 Fatty Acid Supplementation, or a Strength-Training Exercise Program on Clinical Outcomes in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020, Nov 10;324(18):1855–1868.
33. Stein MS, Scherer SC, Ladd KS, Harrison LC. A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis*. 2011, 26(3):477–84.
34. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019, Dec;90(12):1347–1352.
35. Nucci D, Sommariva A, Degoni LM, Gallo G, Mancarella M, Ntarelli F, Savoia A, Catalini A, Ferranti R, Pregliasco FE, Castaldi S, Gianfredi V. Association between Mediterranean diet and dementia and Alzheimer disease: a systematic review with meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2024, Mar 22;36(1):77.
36. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015, Sep;11(9):1007–14.
37. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, Kremers WK, Machulda MM, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr, Roberts RO. Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness. *Alzheimers Dement*. 2017, Feb;13(2):168–177.
38. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Scarmeas N. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology*. 2015, Nov 17;85(20):1744–51.
39. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA*. 2004, Sep 22;292(12):1440–6.
40. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999, Dec 10;53(9):1937–42.
41. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, Haneuse S, Craft S, Montine TJ, Kahn SE, McCormick W, McCurry SM, Bowen JD, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med*. 2013, Aug 8;369(6):540–8.
42. Krikorian R, Shidler MD, Dangelo K, Couch SC, Benoit SC, Clegg DJ. Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2012, Feb;33(2):425.e19–27.
43. Bakulski KM, Seo YA, Hickman RC, Brandt D, Vadari HS, Hu H, Park SK. Heavy Metals Exposure and Alzheimer's Disease and Related Dementias. *J Alzheimers Dis*. 2020, 76(4):1215–1242.
44. Min JY, Min KB. Blood cadmium levels and Alzheimer's disease mortality risk in older US adults. *Environ Health*. 2016, Jun 14;15(1):69.
45. Peng Q, Bakulski KM, Nan B, Park SK. Cadmium and Alzheimer's disease mortality in U.S. adults: Updated evidence with a urinary biomarker and extended follow-up time. *Environ Res*. 2017, Aug;157:44–51.
46. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Kacew S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007, 10 Suppl 1 (Suppl 1):1–269.
47. (EFSA), European Food Safety Authority. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). *EFSA J*. 2008, Jul 15;6(7):754.
48. NA, Althobaiti. Heavy metals exposure and Alzheimer's disease: Underlying mechanisms and advancing therapeutic approaches. *Behav Brain Res*. 2025, Jan 5;476:115212.
49. Ralston NV, Raymond LJ. Dietary selenium's protective effects against methylmercury toxicity. *Toxicology*. 2010, Nov 28;278(1):112–23.
50. SC, Drew. The Case for Abandoning Therapeutic Chelation of Copper Ions in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci*. 2017, Jun 2;11:317.
51. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönghagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006, Oct;63(10):1402–8.
52. Deshmukh GV, Niaz H, Bai R, Kim DH, Kim JW, Asghar J, Ramzan T, Maqbool M, Abushalha NB, Arif S, Khan S. The Role of Omega-3 Fatty Acid Supplementation in Slowing Cognitive Decline Among Elderly Patients With Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2024, Nov 10;16(11):e73390.
53. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, Howe PR. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012, Jun;107(11):1682–93.
54. Sesso HD, Buring JE, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Glynn RJ, Gaziano JM. Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2008, Nov 12;300(18):2123–33.

55. Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N und Group, GOTADAY Study. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761® in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2012, Mar;45(2):41–6.
56. Schneider LS, DeKosky ST, Farlow MR, Tariot PN, Hoerr R, Kieser M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type. *Curr Alzheimer Res*. 2005, Dec;2(5):541–51.
57. elas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Grandjean H, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J, Garnier P, Mathiex-Fortunet H, Andrieu S und Group, GuidAge Study. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2012, Oct;11(10):851–9.
58. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2014, Nov 28;9:2065–77.
59. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018, Mar;30(3):285–293.
60. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, Brewer JB, Rissman RA, Raman R, Aisen PS und Study, Alzheimer's Disease Cooperative. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology*. 2015, Oct 20;85(16):1383–91.
61. Ringman JM, Frautschy SA, Teng E, Begum AN, Bardens J, Beigi M, Gyls KH, Badmaev V, Heath DD, Apostolova LG, Porter V, Vanek Z, Marshall GA, Hellemann G, Sugar C, Masterman DL, Montine TJ, Cummings JL, Cole GM. Oral curcumin for Alzheimer's disease: tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimers Res Ther*. 2012, Oct 29;4(5):43.
62. Küpeli Akkol E, Bardakçı H, Yücel Ç, Şeker Karatoprak G, Karpuz B, Khan H. A New Perspective on the Treatment of Alzheimer's Disease and Sleep Deprivation-Related Consequences: Can Curcumin Help? *xid Med Cell Longev*. 2022, Jan 12;2022:6168199.
63. Steen E, Terry BM, Rivera EJ, Cannon JL, Neely TR, Tavares R, Xu XJ, Wands JR, de la Monte SM. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease--is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis*. 2005, Feb;7(1):63–80.
64. Paoli A, Bianco A, Damiani E, Bosco G. Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:474296.
65. Phillips MCL, Deprez LM, Mortimer GMN, Murtagh DKJ, McCoy S, Mylchreest R, Gilbertson LJ, Clark KM, Simpson PV, McManus EJ, Oh JE, Yadavaraj S, King VM, Pillai A, Romero-Ferrando B, Brinkhuis M, Copeland BM, Samad S, Liao S, Schepel JAC. Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2021, Feb 23;13(1):51.
66. Fortier M, Castellano CA, St-Pierre V, Myette-Côté É, Langlois F, Roy M, Morin MC, Bocti C, Fulop T, Godin JP, Delannoy C, Cuenoud B, Cunnane SC. A ketogenic drink improves cognition in mild cognitive impairment: Results of a 6-month RCT. *Alzheimers Dement*. 2021, Mar;17(3):543–552.
67. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, Garvin F, Jones JJ, Costantini LC. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutr Metab (Lond)*. 2009, Aug 10;6:31.
68. Sharma A, Bemis M, Desilets AR. Role of Medium Chain Triglycerides (Axona®) in the Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2014, Aug;29(5):409–14.
69. Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, Tajabadi-Ebrahimi M, Asemi Z. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr*. 2019, Dec;38(6):2569–2575.
70. Liang Y, Yang X, Jin J, Huang J, Wang Z, Zuo C, Wang S, Wang Q, Zhang X. Dietary selenium intake, hypertension and cognitive function among US adults, NHANES 2011–2014. *Sci Rep*. 2024, Oct 25;14(1):25346.
71. Pereira ME, Souza JV, Galiciolli MEA, Sare F, Vieira GS, Kruk IL, Oliveira CS. Effects of Selenium Supplementation in Patients with Mild Cognitive Impairment or Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022, Aug 5;14(15):3205.
72. Brewer GJ, Kaur S. Zinc deficiency and zinc therapy efficacy with reduction of serum free copper in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2013, 2013:586365.
73. Rivers-Auty J, Tapia VS, White CS, Daniels MJD, Drinkall S, Kennedy PT, Spence HG, Yu S, Green JP, Hoyle C, Cook J, Bradley A, Mather AE, Peters R, Tzeng TC, Gordon MJ, Beattie JH, Brough D, Lawrence CB. Zinc Status Alters Alzheimer's Disease Progression through NLRP3-Dependent Inflammation. *J Neurosci*. 2021, Mar 31;41(13):3025–3038.
74. Dandamudi BJ, Dimaano KAM, Shah N, AlQassab O, Al-Sulaiti Z, Nelakuditi B, Mohammed L. Neurodegenerative Disorders and the Gut-Microbiome-Brain Axis: A Literature Review. *Cureus*. 2024, Oct 26;16(10):e72427.
75. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi AP, Johnson SC, Carlsson CM, Asthana S, Zetterberg H, Blennow K, Bendlin BB, Rey FE. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017, Oct 19;7(1):13537.
76. Hou M, Xu G, Ran M, Luo W, Wang H. APOE-ε4 Carrier Status and Gut Microbiota Dysbiosis in Patients With Alzheimer Disease. *Front Neurosci*. 2021, Feb 24;15:619051.
77. Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, Fu X, Zeng F, Gui L, Lü Y, Cai M, Zhu C, Tan YL, Zheng P, Li HY, Zhu J, Zhou HD, Bu XL, Wang YJ. Gut Microbiota is Altered in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2018, 63(4):1337–1346.

78. Laske C, Müller S, Preische O, Ruschil V, Munk MHJ, Honold I, Peter S, Schoppmeier U, Willmann M. Signature of Alzheimer's Disease in Intestinal Microbiome: Results From the AlzBiom Study. *Front Neurosci*. 2022, Apr 19;16:792996.
79. Laske C, Müller S, Munk MHJ, Honold I, Willmann M, Peter S, Schoppmeier U. Prognostic Value of Gut Microbiome for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease Dementia within 4 Years: Results from the AlzBiom Study. *Int J Mol Sci*. 2024, Feb 5;25(3):1906.
80. Bauch A, Baur J, Honold I, Willmann M, Weber GL, Müller S, Sodenkamp S, Peter S, Schoppmeier U, Laske C. Prognostic Value of a Multivariate Gut Microbiome Model for Progression from Normal Cognition to Mild Cognitive Impairment Within 4 Years. *Int J Mol Sci*. 2025, May 15;26(10):4735.
81. Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017, 58(1):1–15.
82. Friedland RP, Chapman MR. The role of microbial amyloid in neurodegeneration. *PLoS Pathog*. 2017, Dec 21;13(12):e1006654.
83. Seo DO, Holtzman DM. Current understanding of the Alzheimer's disease-associated microbiome and therapeutic strategies. *Exp Mol Med*. 2024, Feb;56(1):86–94.
84. Den H, Dong X, Chen M, Zou Z. Efficacy of probiotics on cognition, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in adults with Alzheimer's disease or mild cognitive impairment - a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging (Albany NY)*. 2020, Feb 15;12(4):4010–4039.
85. Poljšak B, Kovač V, Špalj S, Milisav I. The Central Role of the NAD⁺ Molecule in the Development of Aging and the Prevention of Chronic Age-Related Diseases: Strategies for NAD⁺ Modulation. *Int J Mol Sci*. 2023, Feb 3;24(3):2959.
86. Li F, Wu C, Wang G. Targeting NAD Metabolism for the Therapy of Age-Related Neurodegenerative Diseases. *Neurosci Bull*. 2024, Feb;40(2):218–240.
87. Gong B, Pan Y, Vempati P, Zhao W, Knable L, Ho L, Wang J, Sastre M, Ono K, Sauve AA, Pasinetti GM. Nicotinamide riboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-γ coactivator 1α regulated β-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models. *Neurobiol Aging*. 2013, Jun;34(6):1581–8.
88. Green KN, Steffan JS, Martinez-Coria H, Sun X, Schreiber SS, Thompson LM, LaFerla FM. Nicotinamide restores cognition in Alzheimer's disease transgenic mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. *J Neurosci*. 2008, Nov 5;28(45):11500–10.
89. Orr ME, Kotkowski E, Ramirez P, Bair-Kelps D, Liu Q, Brenner C, Schmidt MS, Fox PT, Larbi A, Tan C, Wong G, Gelfond J, Frost B, Espinoza S, Musi N, Powers B. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *Geroscience*. 2024, Feb;46(1):665–682.
90. Ketron GL, Grun F, Grill JD, Feldman HH, Rissman RA, Brewer GJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral nicotinamide in the NEAT clinical trial for early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2025, Mar 11;17(1):59.
91. Lamb DA, Moore JH, Mesquita PHC, Smith MA, Vann CG, Osburn SC, Fox CD, Lopez HL, Ziegenfuss TN, Huggins KW, Goodlett MD, Fruge AD, Kavazis AN, Young KC, Roberts MD. Resistance training increases muscle NAD⁺ and NADH concentrations as well as NAMPT protein levels and global sirtuin activity in middle-aged, overweight, untrained individuals. *Aging (Albany NY)*. 2020, May 5;12(10):9447–9460.
92. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksima E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. *Br J Sports Med*. 2022, Jun;56(12):701–709.
93. Jia RX, Liang JH, Xu Y, Wang YQ. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatr*. 2019, Jul 2;19(1):181.
94. HA, Pahlavani. Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*. 2023, Aug 4;15:1243869.
95. Fołta J, Rzepka Z, Wrześniok D. The Role of Inflammation in Neurodegenerative Diseases: Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, and Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2025, May 28;26(11):5177.