

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Diätetische Lebensmittel im
Frühstadium der Alzheimer-Demenz**

Rainer M, Mucke HAM

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2015; 16 (2), 76-81

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the

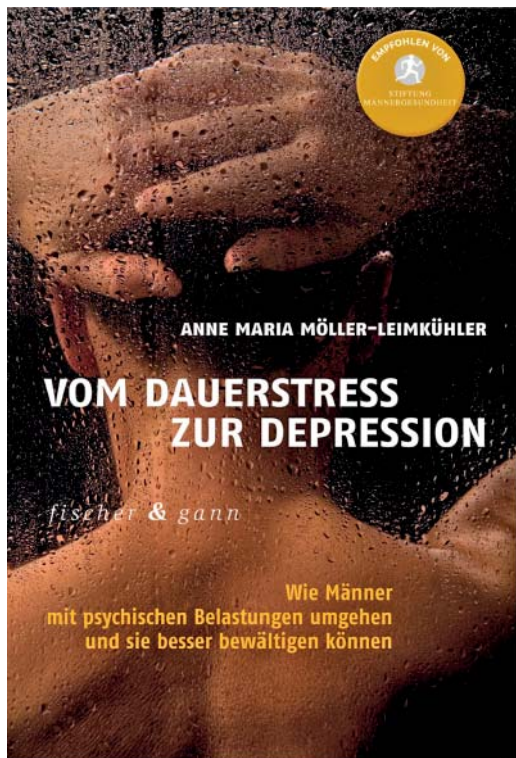


www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-



Anne Maria Möller-Leimkühler
Vom Dauerstress zur Depression
Wie Männer mit psychischen Belastungen umgehen
und sie besser bewältigen können
Gebunden mit Schutzumschlag, 282 Seiten
22,99 € / 23,60 € (A)
978-3-903072-33-6

Das Buch wendet sich an Männer als potentielle Leser, schließt aber Frauen ausdrücklich mit ein, da sie oft die „Gesundheitshüter“ ihrer Ehemänner/Partner seien.

Im Zentrum der Darstellung steht die „Psychologie der Männer“, u.a. Aspekte der Männlichkeit und der Stressbewältigung bei Männern und insbesondere die Depression bei Männern bzw. der Prototyp der „männlichen Depression“ und der Weg, häufig über eine chronische Stressbelastung, dorthin. Die Autorin sieht insbesondere im gesellschaftlich angesehenen „Männlichkeits“-Ideal ein Grundproblem für diese Entwicklung. Dieses Ideal prägt verschiedene Verhaltensweisen des Mannes wie die Tendenz, sich in der Arbeitswelt und sonstigen Situationen zu überfordern, ein Übermaß von Stress in allen möglichen Lebensbereichen zu ertragen, stressbedingte körperliche und psychische Symptome nicht zu erkennen bzw. nicht wahrhaben zu wollen u.a. Auch die Tendenz, Gefühle für sich zu behalten, über Beschwerden nicht zu klagen, der Gesundheit keine nennenswerte Bedeutung im Alltagsleben einzuräumen, keine Vorsorgeuntersuchungen durchführen zu lassen und möglichst wenig in ärztliche Behandlung zu gehen, gehören zu diesem „Männlichkeits“-Ideal.

Irgendwann überwältigt die Depression dann den Mann, die aber selbst von Fachleuten oft nicht erkannt wird, da bestimmte Symptomkonstellationen, wie die Neigung zu Aggressivität, Alkoholabusus und externalisierendem Verhalten, vom Arzt nicht als Depressionssymptome (Prototyp der männlichen Depression!) erkannt werden. Die Autorin stellt die interessante Hypothese auf, dass die im Vergleich zu Frauen deut-

lich niedrigere Depressionsrate bei Männern weitgehend verschwinden würde, wenn die „männliche Depression“ erkannt würde und hat dazu einen eigenen Fragebogen als Screening-Instrument entwickelt. Auch das Geschlechter-Paradox – Männer haben viel seltener Depressionen, begehen aber viel häufiger Suizid als Frauen – würde sich dann auflösen.

All dies wird sehr detailliert (279 Seiten) und sachkundig dargestellt, u.a. unter Einbeziehung mehrerer eindrucksvoller Kasuistiken, und mit ausgewogenen Hinweisen zu den jeweiligen psychotherapeutischen, psychopharmakologischen und sonstigen neurobiologischen Behandlungsmöglichkeiten.

Ein primär für Laien geschriebenes, durchaus aber wissenschaftlich argumentierendes Buch, das auch von Fachleuten aus dem medizinischen und psychologischen Bereich mit Gewinn gelesen werden kann, da es viele Informationen vermittelt, die selbst in entsprechenden Lehrbüchern für Ärzte oder Psychologen nicht enthalten sind.

Die Autorin findet einen auch für Laien gut verständlichen Stil, ohne dabei wichtige theoretische Konzepte zu vernachlässigen und schreibt so spannend, dass man das Buch fast wie einen Kriminalroman liest. Obwohl sie Professorin für Sozialwissenschaft ist (Psychiatrische Klinik der Ludwig Maximilians Universität München), fokussiert sie nicht nur auf sozialpsychologische Konzepte, sondern bezieht gut balanciert auch neurobiologische Modelle zur Beschreibung und Erklärung von Stress und Depression mit ein.

Diätetische Lebensmittel im Frühstadium der Alzheimer-Demenz

M. Rainer¹, H. A. M. Mucke²

Kurzfassung: Angesichts der gehäuften Fehlschläge in der klinischen Entwicklung von Arzneimitteln, die mechanistische neue Therapieansätze für die Alzheimer-Demenz verfolgen, tritt das Konzept der ernährungsseitigen Behandlung zunehmend in den Brennpunkt. Abseits der für Präventionszwecke breit beworbenen Nahrungsergänzungsmittel verdienen die „medical foods“, die therapeutischen Zwecken dienen und ihre Ansprüche nach etablierten wissenschaftlichen Kriterien belegen müssen, Aufmerksamkeit. In diesem Übersichtsartikel werden die für die Produkte Souvenaid®, Axona®, Acuti® und Cerefolin NAC® publizierten Daten besprochen. Als bemerkenswert sind die offensichtliche Notwendigkeit des möglichst frühen Therapiebeginns sowie die modulierende Rolle des Apolipoprotein-E-Genotyps zu erwähnen. Obgleich klinische Vergleichsstudien dieser speziellen Diätetika mit etablierten Arzneimit-

teln noch fehlen und auch ein unmittelbarer Vergleich der Produkte untereinander derzeit nicht möglich ist, scheint ihre therapeutische Nutzung angesichts ihres unproblematischen Nebenwirkungsprofils durchaus Möglichkeiten für die früheste Phase der Alzheimer-Demenz zu eröffnen.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Demenz, Medical Food, Membranlipide

Abstract: Medical Foods in Early-Stage Alzheimer's Disease. Drug candidates that pursue novel mechanistic approaches to the therapy of Alzheimer's disease have experienced a long series of clinical development failures, which draws increasing attention to the concept of dietetic intervention. Beyond the nutritional supplements that are broadly advertised to consumers for their alleged preventive effects, the class of medical foods, which are

strictly intended for therapeutic purposes and require their claims to be supported with scientific evidence according to established criteria, merit focused discussion. This review summarizes published data for the products Souvenaid®, Axona®, Acuti®, and Cerefolin NAC®, which illustrate the necessity of early intervention and a modulating effect of the apolipoprotein E genotype. Although clinical head-to-head comparison studies for these medical foods and classical Alzheimer drugs are lacking and currently available data do not allow a direct comparison among these medical foods, their therapeutic use in the earliest stages of Alzheimer's disease seems warranted, especially given their benign side effect profile. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2015; 16 (2): 76–81.**

Key words: Alzheimer's disease, dietary supplements, medical food, membrane lipids

■ Einleitung

Es ist eine seit Langem bekannte Tatsache, dass Patienten, die an einer Demenz vom Alzheimer-Typ leiden, tendenziell einen quantitativ und qualitativ schlechteren Ernährungszustand aufweisen als nicht demente Kontrollgruppen gleichen Alters [1]. In den frühesten Stadien korreliert dies mit dem Fortschreiten der Erkrankung [2]. Mehrere in den letzten Jahren publizierte Untersuchungen haben jedoch darüber hinaus Hinweise ergeben, dass unabhängig von kalorischen und Proteinmangelzuständen auch eine reduzierte Plasmakonzentration bestimmter Mikronährstoffe mit der Alzheimer-Erkrankung einhergeht. Eine jüngst publizierte Metaanalyse [3] konnte zeigen, dass dies für die Vitamine A, B₁₂, C, E, D und für Folat in statistisch hochsignifikanter Weise der Fall ist. In der longitudinalen Vienna Transdanube Aging Study (VITA) erwies sich ein niedriger Folatblutspiegel als eindeutiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung einer Alzheimer-Demenz [4].

Dies betrifft auch die hepatische Biosynthese ungesättigter Fettsäuren und deren Vorläufersubstanzen. Alzheimer-Patienten weisen erniedrigte Konzentrationen von Phosphatidylethanolamin und Docosahexaensäure („docosahexaenoic acid“ [DHA]) in Gehirn, Leber und Plasma auf, was mit dem Ab-

bau der Kognition korreliert und einen erhöhten diätetischen Bedarf bedingen könnte. Ähnliches scheint auf die DHA-Vorstufe Eicosapentaensäure („eicosapentaenoic acid“ [EPA]) zuzutreffen [5, 6]. In der Zusammenschau ergibt sich eine – wenn auch nicht immer deutliche – Korrelation zwischen dem Krankheitsbild und dem Plasmaspiegel von ungesättigten Omega-3-Fettsäuren, die für den Aufbau synaptischer Strukturen benötigt werden, sowie bestimmten Vitaminen.

Hersteller von Nahrungsergänzungsmitteln verwenden diese und ähnlich gelagerte Erkenntnisse in großem Umfang als Verkaufsargumente für ihre Produkte, die zur Prävention von Demenz dienen sollen. Solche für Gesunde gedachten und ohne standardisierte Prüfung der behaupteten Wirksamkeit verkaufsfähigen „nutritional supplements“ müssen im Wesentlichen nur hygienische Standards einhalten und dürfen nur allgemein als sicher betrachtete Substanzen („generally recognized as safe“ [GRAS]) enthalten sowie maximale Tagesdosen kritischer Komponenten nicht überschreiten. Im Gegensatz dazu stehen die so genannten „diätetischen Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke – bilanzierte Diäten“, die international als „medical foods“ bezeichnet und unter ärztlicher Kontrolle zur ergänzenden Behandlung einer bestehenden konkreten Erkrankung verabreicht werden. Sie unterliegen zwar nicht denselben rigorosen Zulassungsmechanismen wie Arzneimittel, müssen aber auf gesicherte klinische Erkenntnisse nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft verweisen können. Die nur vorübergehende Wirksamkeit (bei durchaus substanzialen Nebenwirkungen) der zur Therapie der Alzheimer-Erkrankung zugelassenen Medikamente, die außerdem über keine Zulassung zur Behandlung des „mild cognitive impairment“ aufweisen, hat die Aufmerksamkeit verstärkt auf diese „medical foods“ gelenkt.

Eingelangt am 4. November 2014; angenommen nach Revision am 9. Jänner 2015
Aus dem ¹Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, Wien; der ²H. M. Pharma Consultancy, Wien
Korrespondenzadresse: Doz. Dr. Michael Rainer, Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Sozialmedizinisches Zentrum Ost – Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: michael.rainer@wienkav.at

Tabelle 1: Zusammenschau der klinischen Studienlage der besprochenen „medical foods“.

Produkt	Publizierte Studien	Patientenzahl und Behandlungszeit	Anmerkungen
Acutil®	The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of the phototest	n = 30 6 Monate	Offene Pilotstudie an Patienten mit „mild cognitive impairment“ [16] Unüblicher kognitiver Test
Axona®	Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer’s disease (NCT00142805)	n = 152 90 Tage	Phase-II-Doppelblindstudie [11] Hintergrundtherapie mit zugelassenen Alzheimer-Präparaten erlaubt
Cerefolin NAC®	Efficacy of a vitamin/nutraceutical formulation for early-stage Alzheimer’s disease	n = 14 12 Monate	Offene, unkontrollierte Pilotstudie [14]
Souvenaid®	SOUVENIR-I	n = 225 12 Wochen mit 12-wöchiger Verlängerung	Randomisierte Doppelblindstudie an nicht vorbehandelten Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz [18–20]
	SOUVENIR-II (NTR1975)	n = 259 24 Wochen mit 24-wöchiger offener Verlängerung	Randomisierte Doppelblindstudie an nicht vorbehandelten Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz [21–23]
	S-CONNECT (NTR1683)	n = 527 24 Wochen	Randomisierte Doppelblindstudie an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz und Hintergrundtherapie [24]

■ **Vier unterschiedliche diätetische Ansätze**

Derzeit sind 4 derartige Produkte in Europa und/oder den USA erhältlich (die beiden zuletzt genannten auch in Apotheken des deutschen Sprachraumes):

1. Axona® (Triglycerid der Caprylsäure; wird zum Ketokörper Beta-Hydroxybutyrat metabolisiert) stellt eine zu Glukose alternative Energiequelle bei mitochondrialen Schäden dar [7].
2. Cerefolin NAC® (N-Acetylcystein, Folat, Vitamin B₁₂) richtet sich vor allem auf den Neuroinflammationsmarker und vaskuläre Risikofaktoren der Hyperhomocysteinämie [8].
3. Acutil® (DHA, EPA, Ginkgo-Extrakt, Phosphatidylserin, Folat, Vitamin E und B₁₂) hat allgemeine zerebrale und kardi-ale Membranintegrität als Schwerpunkt [9].
4. Souvenaid® (Uridin-5-Monophosphat, Phospholipide, Cholin, ungesättigte Omega-3-Fettsäuren, Vitamine, Selen) zielt v. a. auf die Bereitstellung der Synthesestufen für Zellmembran-Phosphatide in synaptischen Membranen ab [10].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Studienlage.

■ **Axona® (AC-1202)**

Dieses seit 2009 vermarktete trinkbare Produkt kann auf eine publizierte Phase-II-Doppelblindstudie [11] verweisen, in deren Verlauf 152 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz 90 Tage lang zu ihrer jeweiligen normalen Ernährung Axona® (n = 86) oder Placebo (n = 66) konsumierten; die jeweilige Einstellung auf Alzheimer-Medikationen wurde unverändert beibehalten. Die Compliance war erstaunlich niedrig: Von den 77 Patienten, die Axona® erhielten und die Studie beendeten, nahmen nur 46 mindestens 80 % der vorgesehenen Gesamtdosis ein; von den 63 Per-Protokoll-Patienten, die Placebo erhielten, waren es 50 %.

Auf der Basis der in die Studiengruppen randomisierten Population ergab sich weder bei Studienende noch bei Halbzzeit der Verabreichung nach 45 Tagen ein klinisch signifikanter Unterschied in den beiden kognitiven Primärparametern ADAS-Cog („Alzheimer’s Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale“) und CGIC („Clinical Global Impression of Change“). In der Per-Protokoll-Population (n = 91) war nach 45 Tagen ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Abweichung von den Basiswerten im ADAS-Cog-Score (p = 0,032) nachzuweisen; diese Signifikanz war aber nach 90 Tagen nicht mehr gegeben (Abb. 1). Dieser Befund blieb auch erhalten, wenn nur jene Patienten mit Dosis-Compliance betrachtet wurden (ADAS-Cog-Differenz nach 45 Tagen: 2,6 Punkte; p = 0,022). Bei Studienende (Tag 90) gab es keine signifikante Korrelation zwischen eingenommener Dosis und Veränderung des ADAS-Cog- oder CGIC-Scores.

Dieses Bild ändert sich jedoch deutlich, wenn die Teilnehmer nach ihrem Apolipoprotein-E-Genotyp getrennt ausgewertet werden: Patienten ohne das Apolipoprotein-E4- (ApoE4-) Allel in der Per-Protokoll-Population (n = 37 Genotypisierte für Placebo und Verum) hatten nach 45 Tagen unter Axona®-Therapie um 5,7 Punkte bessere ADAS-Cog-Abweichungen vom Ausgangswert (p = 0,003) und um 4,4 Punkte bessere Werte nach 90 Tagen (p = 0,014) als die Kontrollgruppe. In der ApoE4-negativen Gruppe mit Dosis-Compliance (n = 38) beliefen sich diese Werte auf 6,3 Punkte nach 45 Tagen (p = 0,001) und 5,3 Punkte bei Studienende (n = 35; p = 0,006). In der ApoE4-positiven Gruppe fanden sich dagegen zu keinem Zeitpunkt Verbesserungen gegenüber Placebo. Man kann hier also von einer den Therapieeffekt eindeutig vermindern- den Wirkung des ApoE4-Allels ausgehen.

■ **Cerefolin NAC®**

Dieses Präparat stützt sich in erster Linie auf klinische Forschungen, die bei Personen mit kognitiven Defiziten oder Alz-

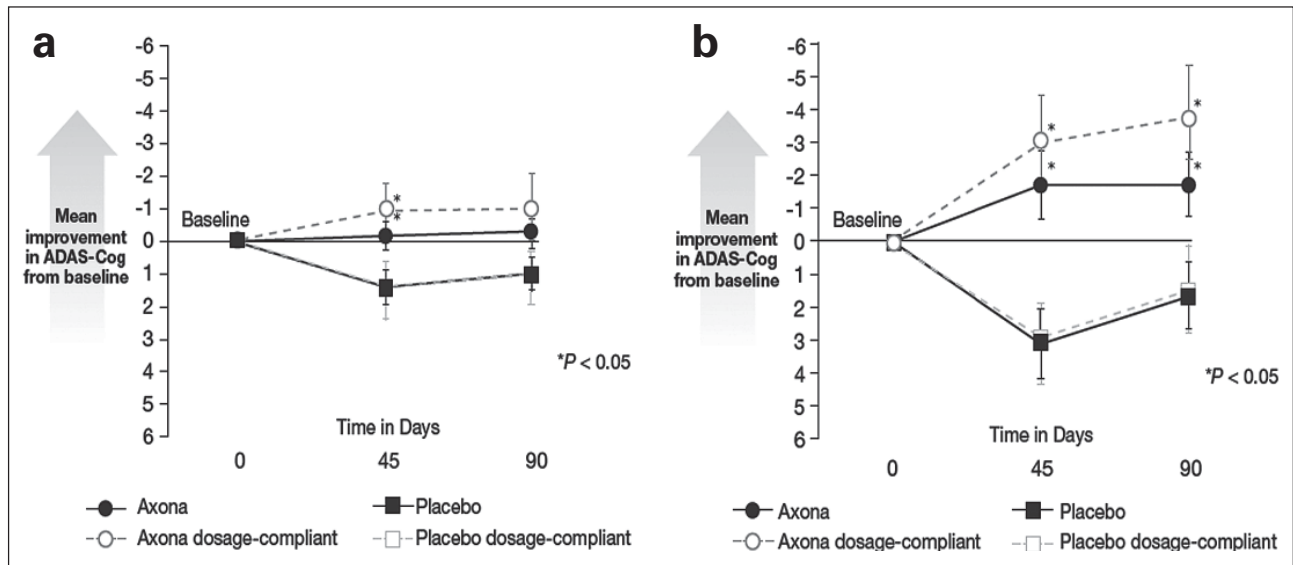


Abbildung 1: Verlauf des ADAS-Cog-Scores unter Axona® und Placebo in der gesamten klinischen Studienpopulation (a) und bei ApoE4-negativen Patienten (b). Mod. nach [11]. Open-Access-Lizenz CC BY 2.0

heimer-Erkrankung eine gewisse Wirksamkeit einer kombinierten oralen Gabe von N-Acetylcystein, Folat und Vitamin B₁₂ bzw. deren metabolischen Vorläufern gezeigt haben [12, 13]. Eine offene, unkontrollierte Studie einer Formulierung, die neben den Cerefolin-NAC®-Inhaltsstoffen Folsäure, Vitamin B₁₂ und N-Acetylcystein auch Vitamin E, S-Adenosylmethionin und Acetylcarnitin enthielt, zeigte in 14 frühen Alzheimer-Patienten nach einem Jahr Therapie mäßige Verbesserungen in der „Dementia Rating Scale“ und dem Uhrtest; die Pflegepersonen berichteten Verbesserungen im Neuropsychiatric Inventory und eine Stabilisierung der Fähigkeiten zu Alltagsaktivitäten gemäß „Alzheimer’s Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Scale“ [14]. Jedoch fehlt bisher publizierte Evidenz, die mit dem eigentlichen Präparat und mittels doppelblinder, randomisierter klinischer Studien gewonnen wurde.

In diesem Zusammenhang sind die Resultate der VITACOG („Vitamins In Cognitive Impairment“-) Studie erwähnenswert, die gezeigt hat, dass ältere Personen mit „mild cognitive impairment“ unter hochdosierten Gaben von Folat, Vitamin B₁₂ und B₆ nach 24 Monaten nur dann ausgeprägt weniger zerebrale Atrophie zeigten, wenn ihre ursprünglichen Plasma-Homocysteinkonzentrationen im obersten Quartil der Spannweite der Patienten lagen [15]. Es mag also entweder nur diese Hochrisikogruppe von der Behandlung profitieren oder es könnte eine besonders starke Senkung des Homocysteinspiegels erforderlich sein.

■ **Acutil®**

Der Fokus dieses in Form von Kapseln vermarkteten Präparates liegt auf ungesättigten Omega-3-Fettsäuren (in erster Linie DHA) und gibt sich damit eindeutig die Erhaltung der Integrität neuronaler Membranen als Ziel. Aufgrund der Zugabe von Gingko-Extrakten ist auch von einem gewissen Beitrag der bekannten antioxidativen, neurotrophen und vaskulären Effekte der darin enthaltenen Bilobalide auszugehen.

Eine Pilotstudie verglich 2 Gruppen mit jeweils 15 Personen mit „mild cognitive impairment“ (mittleres Alter: 72,5 Jahre), von denen eine Acutil® einnahm. Die kognitive Leistung wurde mit dem so genannten Phototest – einem Schnelltest, der Begriffsbenennung, Gedächtnis und Wortfindung erfasst – geprüft. Nach 3 Monaten zeigte sich ein positiver Trend, der bei Studienende nach 6 Monaten signifikant war (n = 13 + 13; p = 0,003) [16]. Die Ergebnisse der „Memory Improvement with DHA Study“ (MIDAS [17]), die 485 Personen mit einem MMSE- („Mini-Mental State Examination“-) Score > 26 und einem „Wechsler Memory Scale III Baseline Score“ ≥ 1 Standardabweichung unterhalb jüngerer Erwachsener über 24 Wochen hinweg unter Verwendung des „CANTAB Paired Associate Learning Tests“ untersucht hatte, lassen sich in gleicher Richtung interpretieren. Angesichts der zwar umfangreichen, aber auch teilweise widersprüchlichen Datenlage zu den Auswirkungen ausschließlicher DHA-Supplementation in verschiedenen Stadien der kognitiven Beeinträchtigung sind aber auch hier größer angelegte Doppelblindstudien mit dem eigentlichen Präparat erforderlich.

■ **Souvenaid®**

Dieses in Form eines täglich einzunehmenden Fertiggetränkes angebotene Produkt, das auf der Rezeptur Fortasyn Connect® beruht, verfügt über die bei Weitem beste und umfangreichste publizierte Evidenz.

Klinische Studien

Die randomisierten Pilotstudien SOUVENIR-I und -II untersuchten insgesamt 484 bisher nicht vorbehandelte Patienten mit Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium (MMSE-Score: 20–26) über eine Therapiedauer von 3 bzw. 6 Monaten. Die 12-wöchige, an 225 Patienten in Europa und den USA durchgeführte SOUVENIR-I-Grundphase hatte Verbesserungen im „Wechsler Memory Scale Score“ im Vergleich zu Placebo gezeigt (p = 0,02), nicht jedoch im ADAS-Cog-Score [18]. Nach dem Abschluss einer daran anschließenden 12-wöchigen, doppelt verblindeten Verlängerungsstudie, an der

ca. 85 % der in SOUVENIR-I eingeschlossenen Probanden teilnahmen, wurden die nunmehr 24 Wochen therapierten Patienten nach ihrer kognitiven Basis-Performance getrennt ausgewertet: Hierbei zeigte sich ein gerade noch signifikanter Behandlungserfolg im ADAS-Cog-Score ($p = 0,046$) bei Studienteilnehmern mit Anfangsscores von 25 und darüber in Korrelation mit der eingenommenen Gesamtdosis [19]. Ein näher an der Normalität liegender Ausgangswert des Body-Mass-Index war ebenfalls ein modulierender Faktor hinsichtlich des Therapieerfolges. Souvenaid® bewirkte zudem eine – allerdings nicht statistisch signifikante – Gewichtszunahme [20].

Die im Vorhinein auf 24 Wochen angelegte SOUVENIR-II-Studie an 259 europäischen Patienten [21] zeigte zu Therapieende unter Souvenaid® einen signifikant verbesserten Z-Score in der neuropsychiatrischen Testbatterie ($p = 0,023$; Abb. 2). Unter der Therapie hatten sich 40 % der Patienten diesbezüglich verbessert, 19 % verschlechtert und 41 % waren stabil geblieben. In der Kontrollgruppe lauteten die entsprechenden Anteile 24 %, 34 % und 42 %. Ebenso zeigten sich Verbesserungen im elektroenzephalographischen Delta-Band, das als Indikator der synaptischen Konnektivität gilt. Eine Sekundärauswertung der EEG-Daten von 179 Studienteilnehmern, basierend auf einer explorativen Netzwerkanalyse [22], zeigte bei den mit Souvenaid® behandelten Patienten eine Verbesserung. Diese zeigte sich vor allem im Beta-Band-Parameter, interpretierbar als größere Nähe zu einer normalen neuronalen Organisation und geordneten synaptischen Funktionen. Auch in einer 24-wöchigen offenen Verlängerungsstudie [23] erwies sich Souvenaid® hinsichtlich des Z-Scores als kognitiv wirksam, sicher und – mit einer Therapieadhärenz von > 96 % über insgesamt 48 Wochen – auch als sehr gut verträglich.

Das europäische LipiDiDiet-Konsortium, an dem auch der Hersteller von Souvenaid® beteiligt ist, führt derzeit mit Förderung der Europäischen Union eine auf 2 Jahre angelegte Studie an Personen mit „mild cognitive impairment“ aufgrund präklinischer bzw. prodromaler Alzheimer-Erkrankung durch, die von der University of Eastern Finland koordiniert wird und deren Ergebnisse 2015 berichtet werden sollen.

Als Zusatztherapie für bereits in medikamentöser Behandlung stehende Patienten scheint Souvenaid® jedoch keine Vorteile zu bringen. Eine 24-wöchige Studie (S-CONNECT) mit 527 Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Erkrankung (MMSE-Score: 14–24, Mittelwert: 19,4), die stabil auf Acetylcholinesterase-Inhibitoren eingestellt waren, ergab trotz der erwarteten Änderungen der einschlägigen nutritionellen Biomarker keine Verbesserungen im ADAS-Cog-Score (Unterschied zu Placebo: $0,37 \pm 0,57$ Punkte; $p = 0,513$) [24].

Erkenntnisse aus spezifischen Tiermodellen

Parallel zu diesen klinischen Ergebnissen wurden mit der Souvenaid® zugrunde liegenden diätetischen Rezeptur Fortasyn Connect® in Alzheimer-spezifischen Tiermodellen ergänzende Daten generiert. Dies scheint besonders erwähnenswert, da für die anderen Produkte keine derartigen Arbeiten publiziert sind, obwohl zu einzelnen ihrer Komponenten teilweise umfangreiche Literatur vorliegt.

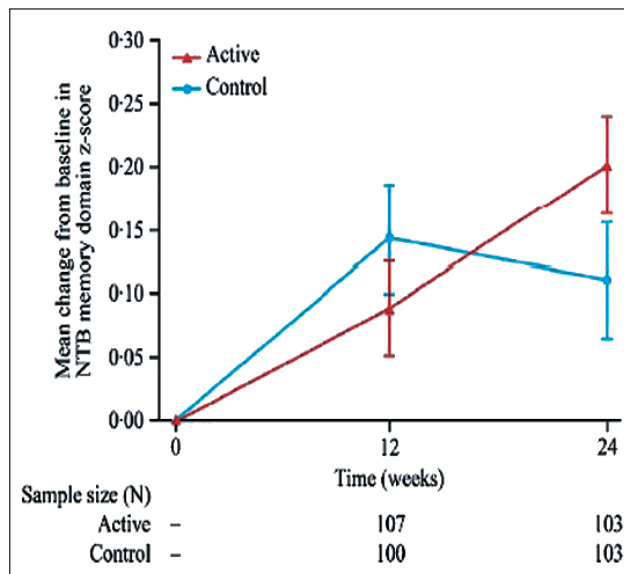


Abbildung 2: Verlauf des Z-Scores der neuropsychiatrischen Testbatterie unter Souvenaid® und Placebo in der SOUVENIR-II-Studie. Nachdruck aus [21], © 2012, mit Genehmigung der IOS Press.

Eine Arbeitsgruppe an der Universität Nijmegen verfütterte eine mit Fortasyn Connect® angereicherte Standardnahrung 10 Monate lang an junge Mäuse, die entweder das ApoE4-Risikoallel trugen oder gar kein Apolipoprotein E exprimierten (ApoE-Knockouts) und somit einem erhöhten genetischen Arteriosklerose-Risiko ausgesetzt waren oder aber den korrespondierenden Wildtyp repräsentierten. Fortasyn Connect® steigerte das räumliche Lernvermögen und Gedächtnis im „Morris Water Maze Paradigma“ auch bei den diesbezüglich beeinträchtigten ApoE4-Mäusen im Vergleich zum Standardfutter nicht und hatte auch keinen Einfluss auf die Neurogenese und Bildung von Synapsen. Wohl aber erhöhte es in ApoE-Knockout- und Wildtyp-Mäusen die regionale Durchblutung in der Nähe der zerebralen Arterien und reduzierte bei allen 3 Genotypen die Glutamatkonzentration im Hippocampus, was auf eine verringerte exzitatorische Belastung hindeutet. Im Open-Field-Test wurde zudem eine anxiolytische Wirkung beobachtet [25].

Im Paradigma der intrazerebroventrikulär mit Beta-Amyloid (1–42) infundierten Ratte, das als Modell für die durch Amyloid-Plaques hervorgerufene Membranschädigung gilt, zeigte sich nach 5-wöchiger Vorbehandlung und 10-wöchiger Nachbehandlung mit Fortasyn Connect® eine weitgehende Normalisierung der Lipid-Membranmarker und cholinergen Marker (Phosphatidylcholin, Cholinacetyltransferase und vesikulärer Acetylcholintransporter) im Vergleich zu mit Standardnahrung gefütterten Kontrolltieren. Auch das nach der Amyloidinfusion reduzierte Explorationsverhalten normalisierte sich, was wiederum als Anxiolyse interpretiert werden kann [26]. Ganz ähnliche vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich der cholinergen und synaptischen Membranmarker zeigten sich nach 4–6-wöchiger Behandlung von gealterten Ratten [27].

Junge transgene Mäuse, die die „schwedische“ Mutation des Beta-Amyloid-Vorläuferproteins sowie ein mutiertes Presenilin überexprimieren und bereits im Alter von 4–5 Monaten zerebrale Amyloid-Plaques entwickeln, reduzierten unter Füt-

terung mit Fortasyn Connect® sowohl ihre Amyloidlast im Hippocampus und Neokortex als auch die neokortikale (nicht aber die hippocampale) Neurodegeneration [28]. Die kognitive Leistung im normalen und reversen „Morris Water Maze Paradigma“ wurde auch in diesem Modell nicht verbessert [29], allerdings ergaben sich Hinweise, dass Fortasyn Connect® bei gealterten Mäusen dieses transgenen Stammes die Lernstrategie veränderte und zumindest einige Aspekte der Gedächtnisleistung positiv beeinflusste [30].

■ Diskussion

Die jüngst publizierten Ergebnisse kontrollierter und doppelblinder klinischer Studien, die in einem Fall für die Triglyceride der Caprylsäure, in weit größerem Ausmaß aber für die Rezeptur Fortasyn Connect® vorliegen, eröffnen für die Therapie des Frühstadiums der Alzheimer-Demenz Perspektiven, die über die seit vielen Jahren für Nahrungsergänzungsmittel erhobenen Ansprüche substanziell hinausgehen. Tabelle 1 fasst die bisher verfügbaren klinischen Daten zusammen.

Das mit der Verabreichung von Caprylatglyceriden verfolgte Konzept, eine metabolische Hydroxybutyrat-Vorstufe anzubieten, die im Falle eines regional kompromittierten zerebralen Glukoseangebots (wie es bei der Alzheimer-Erkrankung schon im Frühstadium vorliegt) als alternative Energiequelle dienen kann, ist zweifellos attraktiv. Auch 3β-Hydroxybutyrat selbst (mehr noch dessen besser gehirngängige Methylester) kann diese Funktion erfüllen und hat im Tierversuch markante metabolische und kognitive Verbesserungen gezeigt. Die klinische Datenlage ist derzeit allerdings beschränkt und zeigte in der einzigen publizierten Studie nur bei solchen Patienten, die keine ApoE4-Allelträger waren, kognitive Wirksamkeit > 45 Tage. Für das auf DHA, EPA und Gingko-Extrakt beruhende Produkt sind ebenfalls Daten aus doppelblinden Studien erforderlich; eine eventuelle Abhängigkeit der Wirksamkeit vom ApoE4-Genotyp wurde noch nicht untersucht.

Das auf Uridin-5-Monophosphat, Membranlipid-Vorstufen und Vitaminen beruhende Präparat stützt sich zu einem erheblichen Teil auf die Verbesserung der zerebralen Synthese von Phosphatidylcholin und Phosphatidylethanolamine durch den „Kennedy pathway“ [31]. Es verfügt über eine breite klinische Datenunterstützung, wobei das Design der Studien in vieler Hinsicht sogar an die für eine Arzneimittelzulassung erforderlichen Kriterien angenähert wurde. Die kognitive Wirkungslosigkeit bei Patienten mit etwas fortgeschrittenem Krankheitsbild, die bereits Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten, bei gleichzeitiger Wirksamkeit in noch nicht derartig behandelten Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Erkrankung ist bemerkenswert und wirft ein Schlaglicht auf den erforderlichen frühen Beginn der diätetischen Behandlung. Man darf daher den bald zu erwartenden Ergebnissen der LipiDi-Die-Studie, die spezifisch Personen mit „mild cognitive impairment“ einbezogen hat, mit einiger Erwartung entgegensehen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.

■ Relevanz für die Praxis

Die Zusammenschau der hier besprochenen Studien zeigt, dass gezielte spezialdiätetische Interventionen in den frühesten Phasen der Alzheimer-Demenz, die den Einsatz von Cholinesterase-Inhibitoren oder NMDA-Kanalblockern noch nicht erfordern bzw. für die diese nicht indiziert sind, die Kognition bei Vorliegen bestimmter Bedingungen (z. B. Abwesenheit des ApoE4-Allels, erhöhtes Plasma-Homocystein) positiv beeinflussen können; dies umso mehr, als die Nebenwirkungsprofile unproblematisch sind. Da derartige „medical foods“ nicht kassenfrei sind, fallen dadurch allerdings Kosten für die Patienten an. Selbstverständlich wären weitere klinische Studien, insbesondere solche, die von ihren Endpunkten her einen direkten Vergleich der diätetischen Produkte untereinander und – wenigstens in beschränktem Umfang – mit konventionellen für die Therapie der Alzheimer-Demenz zugelassenen Arzneimitteln ermöglichen, sehr zu begrüßen.

Literatur:

1. Saragat B, Buffa R, Mereu E, et al. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 231–6.
2. Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, et al. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22: 66–71.
3. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2014; 10: 485–502.
4. Hinterberger M, Zehetmayer S, Jungwirth S, et al. High cortisol and low folate are the only routine blood tests predicting probable Alzheimer's disease after age 75 – results of the Vienna Transdanube Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 648–51.
5. Astarita G, Jung KM, Berchtold NC, et al. Deficient liver biosynthesis of docosahexaenoic acid correlates with cognitive impairment in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2010; 5: e12538.
6. Conquer JA, Tierney MC, Zecevic J, et al. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment. *Lipids* 2000; 35: 1305–12.
7. 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 Demen* 2014; 29: 409–14.
8. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 9523–8.
9. Yurko-Mauro K. Cognitive and cardiovascular benefits of docosahexaenoic acid in aging and cognitive decline. *Curr Alzheimer Res* 2010; 7: 190–6.
10. Kamphuis PJ, Wurtman RJ. Nutrition and Alzheimer's disease: preclinical concepts. *Eur J Neurol* 2009; 16 (Suppl 1): 12–8.
11. Henderson ST, Vogel JL, Barr LJ, et al. 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; 6: 31.
12. McCaddon A. Homocysteine and cognitive impairment; a case series in a general practice setting. *Nutr J* 2006; 5: 6.
13. McCaddon A, Hudson PR. L-methylfolate, methylcobalamin, and N-acetylcysteine in the treatment of Alzheimer's disease-related cognitive decline. *CNS Spectr* 2010; 15 (Suppl 1): 2–5.
14. Chan A, Paskavitz J, Remington R, et al. Efficacy of a vitamin/nutriceutical formulation for early-stage Alzheimer's disease: a 1-year, open-label pilot study with a 16-month caregiver extension. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23: 571–85.
15. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One* 2010; 5: e12244.
16. Imbroda JR. The role of omega-3 fatty acids in patients with mild cognitive impairment by means of the photostest. *J Neurol Sci* 2013; 333 (Suppl 1): e610.
17. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 456–64.
18. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 1–10.
19. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 720–4.
20. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Effect of a medical food on body mass index and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: secondary analyses from a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 672–6.
21. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 225–36.
22. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of Souvenaid on functional brain network organisation in patients with

- mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One* 2014; 9: e86558.
23. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 471–80.
24. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2013; 5: 59.
25. Jansen D, Zerbi V, Janssen CI, et al. Impact of a multi-nutrient diet on cognition, brain metabolism, hemodynamics, and plasticity in apoE4 carrier and apoE knockout mice. *Brain Struct Funct* 2014; 219: 1841–68.
26. de Wilde MC, Penke B, van der Beek EM, et al. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against A β 42-induced toxicity in rats. *J Alzheimers Dis* 2011; 27: 327–39.
27. Cansev M, van Wijk N, Turkylmaz M, et al. A specific multi-nutrient enriched diet enhances hippocampal cholinergic transmission in aged rats. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 344–51.
28. Broersen LM, Kuipers AA, Balvers M, et al. A specific multi-nutrient diet reduces Alzheimer-like pathology in young adult A β PPswe/PS1dE9 mice. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 177–90.
29. Jansen D, Zerbi V, Arnoldussen IA, et al. Effects of specific multi-nutrient enriched diets on cerebral metabolism, cognition and neuropathology in A β PPswe-PS1dE9 mice. *PLoS One* 2013; 8: e75393.
30. Wiesmann M, Jansen D, Zerbi V, et al. Improved spatial learning strategy and memory in aged Alzheimer A β PPswe/PS1dE9 mice on a multi-nutrient diet. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 233–45.
31. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev* 2006; 52: 389–97.

Priv.-Doz. Dr. Michael Rainer

Geboren 1956. 1975–1983 Medizinstudium an der Universität Wien. 1985–1992 Psychiatrische, neurologische und interne Ausbildung. 1987–1997 Kuratorium für Psychosoziale Dienste in Wien, 1992–1996 stationsführende Oberarzt an der VI. Psychiatrischen Abteilung, Krankenhaus Baumgartner Höhe. Seit 1996 stationsführende Oberarzt an der Psychiatrischen Abteilung im SMZ-Ost, Donauespital, sowie Gründung und Leitung der Memory-Clinic. Seit 1996 stationsführende 1. Oberarzt. 2007 Habilitation – Verleihung der *Venia docendi* für Psychiatrie an der Medizinischen Universität Graz und Leitung des Karl-Landsteiner-Instituts für Gedächtnis- und Alzheimerforschung im SMZ-Ost. 2013 Additivfach Diplom der ÖÄK für Geriatrie.



Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

[Österreichische Gesellschaft für Epileptologie – Mitteilungen](#)

Krause & Pachernegg GmbH · Verlag für Medizin und Wirtschaft · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie • Hämostaseologie •
Konservative und endovaskuläre Therapie • Lymphologie • Neurologie • Phlebologie

Offizielles Organ:

- Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)
- Österreichischer Verband für Gefäßmedizin

Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Erich Minar; PD Univ.-Prof. Martin Schillinger

Homepage: <http://www.kup.at/gefaessmedizin>