

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Experten-Statement Souvenaid®: Ein diätetisches Lebensmittel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit

D. Bach, A. Croy, P. Fasching, G. Gatterer, J. Marksteiner, A. Monsch, K. Pils, M. Rainer, R. Roller-Wirnsberger, A. Schneeberger, A. Winkler, M. Zellner

www.kup.at/JNeuroINeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Member of the



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

IMPRESSUM

Editor für

Neurologie: Univ.-Prof. DI Dr. Ch. Baumgartner,
Wien

Neurochirurgie: Univ.-Prof. Dr. K. Ungersböck,
St. Pölten

Psychiatrie: O. Univ.-Prof. Dr. h. c. mult. Dr. med.
S. Kasper, Wien

**Medieninhaber, Herausgeber, Verleger,
Produktion, Anzeigen, Vertrieb:**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. I. Schinnerl

Layout: Krause & Pachernegg GmbH,
H. Manz

Druck: Demczuk Faidrucker Ges.m.b.H.
A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52

Verlagspostamt:
A-3002 Purkersdorf, P.b.b. 02Z031117M

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr

Bezug: Jahresabonnement EUR 36,- bei mind.
4 Ausgaben (im Ausland zuzügl. Porto- und
Versandspesen), Einzelheft: EUR 10,-

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom
Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der
weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen
Zwecken mithilfe fotomechanischer oder anderer
Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr ent-
haltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen
sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung,
die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz
zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen
Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbeson-
dere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen,
Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Ein-
speicherung und Verarbeitung in elektronischen
Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe
durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in
Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege
bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser
Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Na-
men im Sinne der Warenzeichen- und Marken-
schutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten
wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müssen
vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand
anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit über-
prüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge
spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redak-
tion wider. Diese Beiträge fallen somit in den
persönlichen Verantwortungsbereich des Verfä-
ssers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung
für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren
Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbe-
zeichnungen in der Regel die männliche Form
verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche
und männliche Personen gemeint.

Experten-Statement

Souvenaid®: Ein diätetisches Lebensmittel in der Behandlung der frühen Alzheimer-Krankheit

D. Bach¹, A. Croy², P. Fasching³, G. Gatterer⁴, J. Marksteiner⁵, A. Monsch⁶, K. Pils⁷, M. Rainer⁸, R. Roller-Wirnsberger⁹, A. Schneeberger¹⁰, A. Winkler¹¹, M. Zellner¹²

Kurzfassung: In der medizinisch-wissenschaftlichen Literatur finden sich klare Hinweise dafür, dass sowohl die Zahl als auch die Funktion neuronaler Synapsen gedächtnisrelevanter zerebraler Areale bereits in frühen Stadien der Alzheimer-Krankheit (AK) reduziert sind. Darüber hinaus gibt es fundierte Belege dafür, dass Patienten mit AK spezielle Ernährungsbedürfnisse haben und eine Substitution spezifischer Nährstoffe dem Verlust von Synapsen und ihrer Funktion entgegenwirken könnte. Während bislang verfügbare medikamentöse Therapieansätze auf die symptomatische Behandlung der Erkrankung beschränkt sind, ist ein zusätzlicher diätetischer Ansatz von besonderem Interesse, der auf die Verbesserung der Synapsenfunktion und -bildung zielt.

Souvenaid® ist ein neues diätetisches Lebensmittel zur Behandlung der AK im Frühstadium (ergänzende bilanzierte Diät). Die Behandlung erfolgt durch die 1× tägliche Einnahme von Souvenaid® (125-ml-Trinkflasche) und sollte unter ärztlicher Aufsicht erfolgen.

Souvenaid® enthält Fortasyn Connect™, eine einzigartige patentierte Kombination aus Nährstoffen (Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure, Uridinmonophosphat und Cholin) und weiteren biologischen Kofaktoren (Phospholipide, Folsäure, Vitamine B, C und E sowie Selen). Diese Nährstoffe zeigen in präklinischen Untersuchungen, dass sie die Synthese von Phospholipiden, den Hauptbestandteilen von neuronalen Membranen, in idealer Weise unterstützen, was eine Stabilisierung bzw. Verbesserung der Gedächtnisleistung zur Folge haben könnte.

Das klinische Entwicklungsprogramm von Souvenaid® umfasst bisher 3 abgeschlossene kontrollierte Studien (Souvenir I, Souvenir II, S-Connect),

in die insgesamt > 1000 Alzheimer-Patienten eingeschlossen wurden. Souvenir I und Souvenir II, deren Studienpopulationen aus Patienten mit milder AK bestanden (episodische Gedächtnisleistung, MMSE $\geq$ 20 Punkte), zeigten eine klinische Verbesserung in der für die AK typischerweise frühzeitig betroffenen Gedächtnisleistung. Diese Studien, die international anerkannten Qualitätsstandards entsprechen, belegen die klinischen Effekte von Souvenaid®. Somit stellt Souvenaid® eine evidenzbasierte Therapieoption zur diätetischen Behandlung der frühen AK dar.

Zu Langzeiteffekten liegen derzeit noch keine publizierten Studiendaten vor. Diese werden von der derzeit laufenden, von der EU geförderten LipiDiDiet-Studie über 24 Monate an therapie-naïven Patienten im Prodromalstadium der AK erwartet. Aufgrund der guten Verträglichkeit ist beim Einsatz von Souvenaid® sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit spezifisch wirksamen Antidementiva mit keinen limitierenden Nebenwirkungen (Placeboniveau) zu rechnen.

Schlüsselwörter: Alzheimer-Krankheit, Synapsenverlust, medizinische Ernährung, Souvenaid®

Abstract: Expert Statement: Souvenaid® – A Dietary Supplement in the Treatment of Early Alzheimer's Disease. Alzheimer's disease is a progressive neurological disease characterised by amyloid plaque formation, neurofibrillary tangles, and synapse loss. Memory loss is an early event in the progression of Alzheimer's disease.

Data from preclinical trials showed that it is possible to improve memory function by supporting synapse formation early in the course of Alzheimer's disease. Synapse loss is believed

to occur even before clinical symptoms such as memory loss become apparent and increases as the disease progresses. Souvenaid® is a food for special medical purposes for the dietary management of early Alzheimer's disease and must be used under medical supervision. The concept behind Souvenaid® is to provide a combination of certain nutrients to support synapse formation and function in patients with early Alzheimer's disease. The Souvenaid® clinical trial programme is being conducted according to standard pharmaceutical protocols (randomised, controlled, and double-blind).

In 3 clinical trials (Souvenir I, Souvenir II, S-Connect), > 1000 patients have been enrolled so far. The trials showed that the intake of Souvenaid® is associated with a significant improvement of specific memory domains, eg episodic memory, in patients with early AD (MMSE $\geq$ 20) over 24 weeks, measured by the memory domain of a Neuropsychological Test Battery (NTB). Souvenaid® was well-tolerated and showed a favourable safety profile: there was no difference in the incidence of adverse events between Souvenaid® and the control drink. A randomised, controlled long-term trial funded by the EU FP7 project (LipiDiDiet Study) is designed to evaluate the effects of Souvenaid® in subjects with prodromal Alzheimer's disease defined by the Dubois criteria over a study period of 24 months. The primary endpoint is cognitive performance during 24 months of intervention as measured by a modified version of the NTB. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2013; 14 (Suppl 1).**

Key words: Alzheimer's disease, synapse loss, medical nutrition, Souvenaid®

■ Hintergrund

Rund 36 Millionen weltweit und ca. 110.000 Menschen in Österreich leiden an einer Demenzerkrankung, wobei Prognosen

davon ausgehen, dass sich diese Zahl in den nächsten 20 Jahren verdoppeln wird (Tab. 1). Weitere geschätzte 500.000 Personen in Österreich zeigen Symptome einer leichten kognitiven Beeinträchtigung („mild cognitive impairment“ [MCI]). Von vielen Autoren wird darunter ein Übergangsstadium zwischen dem gesunden Altern und der Entwicklung einer Demenz verstanden, welches noch nicht den derzeit gültigen Kriterien einer Demenz entspricht [5].

Da die Lebenserwartung der österreichischen Bevölkerung besonders in der Altersgruppe der > 60-Jährigen steigt, wird sich die Zahl der Demenzpatienten bis 2050 auf bis zu 270.000 erhöhen, also nahezu verdreifachen [6, 7]. Weltweit rechnet man für das Jahr 2050 mit > 110 Millionen Demenzzfällen [7–9]. Bleiben derzeitige demographische Trends aufrecht, könnte im Jahr 2050 jeder zwölfte Österreicher > 60 demenz sein [1, 2, 10].

Aus dem ¹Institut für seelische Gesundheit, Wien; ²dem Verein „Alzheimer Austria“, Wien; der ³5. Medizinischen Abteilung für Rheumatologie, Stoffwechselerkrankungen und Rehabilitation, Wilhelminenspital, Wien; der ⁴Psychologisch-Psychotherapeutischen Ambulanz und Abteilung für Psychosoziale Rehabilitation, Geriatriezentrum am Wienerwald, Wien; ⁵Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie am Landeskrankenhaus Hall/Tirol; ⁶Memory Clinic und Abteilung für Akutgeriatrie, Universitätsspital Basel, Schweiz; dem ⁷Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, SMZ Sophienspital, Wien; ⁸Karl-Landsteiner-Institut für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Psychiatrische Abteilung, SMZ Ost, Wien; der ⁹Abteilung Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz; ¹⁰Affris AG, Wien; ¹¹Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Klinik Pirawarth; dem ¹²Institut für Physiologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Dr. med. Andreas Winkler, MSc, Abteilung für Neurologische Rehabilitation, Klinik Pirawarth, A-2222 Bad Pirawarth, Kurhausstraße 100; E-Mail: winkler@klinik-pirawarth.at

Tabelle 1: Hochrechnung der Zahl Demenzkranker (alle Demenzkrankheiten) in Österreich (Angaben in 1000) im Vergleich der Bevölkerungsprognosen 1999 und 2004 [1, 2]. Mittlere Gesamtprävalenz in der Altenbevölkerung des jeweiligen Jahres nach Standardisierung auf die Alterszusammensetzung der > 60-Jährigen in den jeweiligen Jahren in Österreich [3, 4].

Jahr	Hochrechnung basierend auf den Bevölkerungsprognosen 1999		Hochrechnung basierend auf den Bevölkerungsprognosen 2004	
	Mittlere Krankenzahlen n (in 1000)	Mittlere Prävalenz %	Mittlere Krankenzahlen n (in 1000)	Mittlere Prävalenz %
2000	90,5	5,41	90,5	5,37
2010	108,4	5,62	112,6	5,68
2020	129,6	5,76	139,2	6,02
2030	163,4	5,88	174,7	6,15
2040	199,8	6,97	216,1	7,27
2050	233,8	8,28	262,3	8,73

■ Demenzformen

Die Alzheimer-Krankheit (AK) ist eine neurodegenerative Erkrankung, die sich durch einen langsamen, jedoch fortschreitenden Verlust kognitiver Funktionen und Störungen in anderen Bereichen auszeichnet [11]. Häufig treten im Verlauf der Erkrankung Verhaltensstörungen und weitere neuropsychiatrische Symptome auf. Die AK stellt die häufigste Demenzform im höheren Lebensalter dar (60 %), gefolgt von Demenz mit Lewy-Körpern (15–29 %), vaskulärer Demenz (ca. 10 %) und anderen selteneren Demenzformen (10–15 %). Am häufigsten und vor allem in späteren Erkrankungsstadien sind Mischformen anzutreffen (50–70 %) [1, 12, 13]. Früheste klinische Manifestationsformen kognitiver Störungen der AK oder anderer Demenzformen („mild cognitive impairment“) zeigen eine mittlere Prävalenz von 20–30 %, mit einer Konversionsrate von jährlich ca. 15–20 % [14, 15].

■ Diagnose

Für die frühzeitige klinische Diagnose der AK wurden kürzlich durch internationale Expertengruppen in Europa [16] und den USA (Alzheimer's Association – The National Institute on Aging) neue Diagnosekriterien vorgeschlagen, die sich auf eine Kombination klinisch-neuropsychologischer Befunde, struktureller und funktioneller Parameter (MRT, PIB-PET) sowie von Biomarkern (Liquor cerebrospinalis und Plasma) stützen [3, 16–20]. Eine frühzeitige und zuverlässige Diagnose der AK ist unter Verwendung dieser neuen Kriterien möglich und insofern von besonderer Bedeutung, als man heute davon ausgeht, dass erste pathophysiologische Veränderungen, wie z. B. eine Abnahme von A β im Liquor, bereits bis zu 30 Jahre vor Beginn eines Demenzsyndroms nachweisbar sind (Abb. 1) [21, 22].

■ Pathophysiologie

Die AK ist eine multifaktorielle Störung, deren Ursachen vielfältig sind und bis zum heutigen Zeitpunkt noch nicht eindeutig verstanden werden. Extrazelluläre Amyloid-Plaques, intrazelluläre Neurofibrillen-Bündel aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen, Synapsenverlust und -dysfunktion sowie eine Gehirnatrophie stellen die wesentlichsten pathologischen

Merkmale der Alzheimer-Erkrankung dar [11]. Synapsen bestehen aus neuronalen Membranen, die aus einer Phospholipid-Doppelschicht aufgebaut sind, wobei Phosphatidylcholin quantitativ im Vordergrund steht. Die Zusammensetzung dieser amphiphilen Moleküle innerhalb der Zellmembran definiert deren Fluidität und ist essenziell für den Erhalt der spezifischen Membranfunktionen, wie Zellsignalübermittlung, Ionenkanalaktivität oder axonale Reizweiterleitung [23–25]. So führt ein hoher Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (z. B. Omega-3-Fettsäuren) zu einer erhöhten Membranfluidität. Veränderungen der Membranzusammensetzung, wie sie bei Alzheimer-Patienten vorkommen, sind mit einer Reduktion der Synapsenzahl sowie mit degenerativen Veränderungen der Neurone assoziiert. Es konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass durch die Aufnahme bestimmter Nährstoffe die Phospholipid-Synthese und somit die Zusammensetzung der Membranen positiv beeinflusst werden kann [26].

Der Synapsenverlust spielt schon frühzeitig im Krankheitsgeschehen eine große Rolle und korreliert eng mit einer gestörten Gedächtnisfunktion (Abb. 2) [27–30]. So zeigt sich bei Alzheimer-Patienten ein erhöhter Neuronenverlust im Vergleich zu gleichaltrigen, kognitiv gesunden Kontrollgruppen [29, 31, 32]. Erste symptomatische Auffälligkeiten werden nach einem Verlust von ca. 40 % der verfügbaren Synapsen erkennbar.

Sekundäre pathologische Prozesse wie chronische Entzündungsreaktionen, oxidativer Stress, mitochondriale und vaskuläre Störungen (z. B. Bluthochdruck, gestörter Cholesterinmetabolismus) oder eine Insulinresistenz haben wahrscheinlich ebenso einen spezifischen Anteil an der Alzheimer-Entstehung [33]. Diese pathologischen Prozesse führen zu den bekannten Symptomen von kognitiven Defiziten und Störungen der Gedächtnisfunktion (episodische Gedächtnisstörung), Orientierung und Sprache.

■ Synapsenverlust: Ein wichtiges Merkmal der Alzheimer-Krankheit

Der beobachtete Synapsenverlust bei Patienten mit Alzheimer korreliert am stärksten mit dem Gedächtnisverlust bei der Alzheimer-Krankheit. Obwohl es kaum möglich ist, den Synapsenverlust beim Menschen direkt zu quantifizieren, kön-

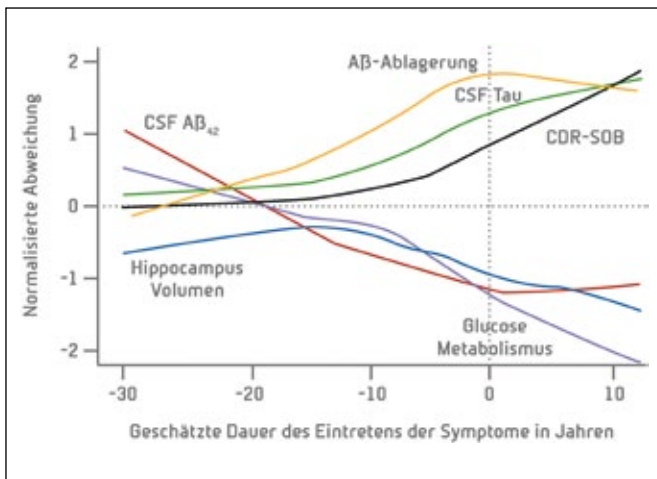


Abbildung 1: Vergleich klinischer, kognitiver, struktureller, metabolischer und biochemischer Veränderungen in Relation zur geschätzten Krankheitsdauer (in Jahren) vor Erreichen der Demenzschwelle. Mod. nach [21].

nen die Veränderungen der elektrischen Gehirnaktivität direkt mittels EEG-Ableitungen festgestellt werden. Mittels neuer Analysemethoden erhobene EEG-Daten am Menschen weisen auf eine veränderte funktionelle Konnektivität im Gehirn von Alzheimer-Patienten hin, die möglicherweise auf den Synapsenverlust zurückzuführen ist [34].

■ Aktuelle Therapie der Alzheimer-Krankheit

Während auf der einen Seite die Alzheimer-Erkrankung zu einem weltweiten Gesundheitsproblem heranwächst, stehen auf therapeutischer Seite neben nichtmedikamentösen Behandlungsansätzen (aktivierende Therapien, klinisch-psychologische und psychotherapeutische Behandlungen, kognitives Training, Gestaltung der Umwelt und Betreuung der Angehörigen etc.) lediglich symptomatisch wirksame medikamentöse Therapien zur Verfügung. Diese verfolgen einerseits einen unidirektionalen biologischen Ansatz, weisen aber eine geringe klinische Effektgröße und beschränkte Wirkdauer auf [35]. Mehrere große Phase-III-Studien, die z. B. auf die Wirksamkeit von humanisierten monoklonalen Antikörpern gegen Amyloid- β hofften (z. B. Bapineuzumab, Solaneuzumab), aber auch die i.v.-Gabe von Immunglobulinen haben in sie gesetzte Erwartungen bisher nicht erfüllen können [36]. Mit einem klinisch effektiveren bzw. einem kausal ansetzenden (Immun-) Therapeutikum in der Behandlung der AK ist aus derzeitiger Sicht innerhalb der nächsten Jahre nicht zu rechnen.

Die in Österreich verfügbaren, spezifisch wirksamen Antidementiva modulieren die cholinerge (Acetylcholinesterasehemmer [AChEI]) oder glutamerge (Memantin) Neurotransmission [6]. Während Acetylcholinesterasehemmer als Mittel der ersten Wahl in der Behandlung leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz zu empfehlen sind (MMSE 11–26), wird Memantin bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Demenz (MMSE-Richtwert 3–19) laut aktueller Konsensusrichtlinien seitens der Österreichischen Alzheimergesellschaft empfohlen [6]. Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung können derzeit weder AChEI noch Memantin zur Verhinderung der Konversion zur Alzheimer-

Siehe Printausgabe

Abbildung 2: Der Synapsenverlust (indirekt gemessen mittels FDG-PET) tritt bereits vor dem Auftreten klinischer Symptome auf und zeigt eine enge Assoziation mit einer gestörten Gedächtnisfunktion. Reprinted from [The Lancet Neurology, vol 9, Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. pp. 119–28, © 2010] with permission from Elsevier.

Demenz empfohlen werden. In Anbetracht der zunehmend früheren Diagnosemöglichkeiten mittels der eingangs erwähnten neuen Diagnosekriterien und den heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten (z. B. Bildgebung, Biomarker, neuropsychologische Testverfahren etc.) ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass in Zukunft mehr Menschen in einem frühen oder sehr frühen Stadium (MMSE > 26, MCI-Stadium) der AD diagnostiziert werden. Zugleich besteht derzeit aber keine wissenschaftlich belastbare Evidenz oder Empfehlung für die Wirksamkeit einer der (in Österreich) zugelassenen medikamentösen Therapien für diese frühen Erkrankungsstadien der AK.

In Anbetracht dieser therapeutischen Versorgungslücke werden alternative Ansätze in der Prävention und Therapie der AK dringend benötigt. Einen neuen und vielversprechenden Ansatz bietet der Einsatz von Souvenaid®, einem innovativen, medizinischen diätetischen Lebensmittel zur diätetischen Behandlung der Alzheimer-Erkrankung im Frühstadium.

Souvenaid® ist ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke (bilanzierte Diät) zur diätetischen Behandlung der AK im Frühstadium. Diätetische Lebensmittel sind entsprechend gekennzeichnete Lebensmittel, die für eine besondere Ernährung bestimmt sind und die sich aufgrund ihrer besonderen Zusammensetzung oder des besonderen Verfahrens ihrer Herstellung deutlich von den Lebensmitteln des allgemeinen Verzehrs unterscheiden und die entsprechenden gesetzlichen Anforderungen für bilanzierte Diäten erfüllen müssen. Diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke dienen der ausschließlichen oder ergänzenden Ernährung von definierten Patientengruppen [37].

■ Zusammenhang von Ernährung und kognitiven Veränderungen

Das Essverhalten, die Menge und Qualität der aufgenommenen Nahrung und der Alterungsprozess sind eng miteinander verbunden. Ältere Menschen tragen aufgrund von Veränderungen des Geschmacks- und Geruchssinns, aber auch aufgrund einer veränderten Nährstoffaufnahme im Darm ein er-

höhtes Risiko, ein qualitatives oder quantitatives Defizit in ihrer Ernährung zu erfahren. Chronische Erkrankungen, Interaktionen von Nährstoffen mit laufenden Medikationen und Veränderungen in der körperlichen Aktivität beeinflussen wesentlich die Nahrungsaufnahme. Diese Veränderungen betreffen sowohl Mikro- als auch Makronährstoffe [38].

Es liegen teilweise widersprüchliche epidemiologische Daten bezüglich der Verabreichung von Nährstoffen und dem Schutz vor einem kognitiven Abbau beim Menschen vor: In einigen Studien konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Vitamin C, E, Flavonoiden und ungesättigten Fettsäuren, Fisch sowie Vitamin B₁₂ und Folsäure vor der Entwicklung einer Alzheimer-Erkrankung bzw. einem kognitiven Abbau schützen soll [39, 40].

Gegenteiliges konnte in weiteren Untersuchungen ebenso belegt werden. In letzter Zeit kommt vor allem der „mediterranen Diät“ und einem multidirektionalen nutritiven Ansatz mit Fokus auf Unterstützung und Erhalt synaptischer Funktion vermehrtes Augenmerk zu [41].

Ein durch einen Vitamin-B₁₂-Mangel verursachter erhöhter Homocysteinspiegel ist ein signifikanter Risikofaktor der Alzheimer-Erkrankung und korreliert stark mit der Atrophie in frontalen, parietalen und okzipitalen Gehirnregionen [42]. Ein Senken dieser erhöhten Werte durch Gabe von B-Vitaminen verminderte die Rate der Atrophie des Hirns in Patienten mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen [43, 44].

Am meisten profitierten Patienten mit initialen Homocysteinwerten > 11,3 µM von dieser Therapie durch eine signifikante Verbesserung in den spezifischen Domänen des episodischen und semantischen Gedächtnisses als auch im globalen MMSE-Wert [44]. Homocystein ist im Zusammenhang mit der AK im so genannten „one-carbon metabolism“ an der Regulierung von Methylierungsprozessen an der Expression verschiedener Proteine, wie z. B. des Amyloid-Precursor-Proteins und der β-Amyloid abspaltenden Enzyme β-Sekretase (BACE 1) und γ-Sekretase (PSEN1), beteiligt [45–48]. Ein vermindertes Methylierungspotenzial kann durch die Substitution von Folat und Vitamin B₁₂, alternativ auch durch Betain, erfolgen und beeinflusst damit auch die Aktivität der Proteinphosphatase 2A und damit auch die bei der AK vorliegende Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins [49, 50].

Diese Erkenntnisse zeigen, dass definierte Nährstoffe über multiple Stoffwechselwege in der Lage sind, an den pathophysiologischen Prozessen der AK anzusetzen und diese zu beeinflussen.

In einer Studie an Gesunden zeigten Zellner et al., dass eine erhöhte ernährungsbedingte Zufuhr von tierischem Eiweiß den Vitamin-B₁₂-Spiegel im Plasma erhöhte, Homocystein verminderte und kognitive Funktionen verbesserte. Des Weiteren verminderte diese Diät die Konzentration des Neurotransmitter-abbauenden Enzyms Monoamino-Oxidase-B (Mao-B) in Thrombozyten [51]. Mao-B wurde schon vor dem β-Amyloid als sensibler Biomarker der Alzheimer-Demenz im Gehirn wie auch in Blutplättchen charakterisiert. Nährstoffe, wie sie in Souvenaid® enthalten sind, könnten zusätzlich zu der be-

schriebenen positiven Wirkung auf die Synaptogenese auch das Potenzial haben, dem amyloidogenen Stoffwechselweg der Alzheimer-Erkrankung entgegenzuwirken sowie die Expression anderer Alzheimer-Biomarker wie Mao-B zu unterdrücken und die Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins zu vermindern. Evidenzen für diese Hypothese sind allerdings noch notwendig.

Dennoch unterstützen diese ersten Erkenntnisse die Annahme, dass eine Unterversorgung an bestimmten Nährstoffen das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, maßgeblich erhöht, und unterstreichen die besondere Rolle einer bedarfsgerechten Ernährung vor dem Hintergrund pathologischer synaptischer und amyloidogener Veränderungen bei der AK.

■ Das Souvenaid®-Konzept

Basierend auf diesen wissenschaftlichen Erkenntnissen wurde mit Souvenaid® in einem > 10-jährigen Forschungsprozess ein diätetisches Lebensmittel entwickelt, das besonders auf den vorliegenden Synapsenverlust bei Patienten mit AK und die bestimmten Nährstoffbedürfnisse dieser Patienten abgestimmt ist (Abb. 3).

Souvenaid® ist ein diätetisches Lebensmittel zur diätetischen Behandlung der AK im Frühstadium. Die Fähigkeit von Nährstoffen zur Unterstützung der Membran- und Synapsenbildung sowie die Hypothese, dass Kombinationen aus bestimmten Nährstoffen klinisch relevante Vorteile für Patienten mit AK liefern können, bildeten das wissenschaftliche Rationale für die Entwicklung von Souvenaid®. Dieses medizinische diätetische Lebensmittel enthält einen patentierten Nährstoffkomplex, Fortasyn Connect™ (Tab. 2, Abb. 3, 4), der sich aus langkettigen Omega-3-Fettsäuren, Uridinmonophosphat und Cholin sowie B-Vitaminen und anderen Kofaktoren zusammensetzt.

Die Komposition von Fortasyn Connect™ basiert auf der Erkenntnis des Kennedy-Pathways, einem Stoffwechselweg, der zur Bildung von Phospholipiden führt. Fortasyn Connect™ soll den Aufbau neuronaler Membranen und somit die Synapsenbildung und durch eine erhöhte Aufnahme dieser Nährstoffe die Synthese neuer Synapsen im Gehirn unterstützen [52].

Tabelle 2: Souvenaid® enthält eine patentierte Nährstoffkombination (Fortasyn Connect™), bestehend aus den angeführten Nährstoffen (Menge pro täglicher Dosis = 125-ml-Flasche [125 kcal]).

Eicosapentaensäure (EPA; mg)	300
Docosahexaensäure (DHA; mg)	1200
Phospholipide (mg)	106
Cholin (mg)	400
Uridinmonophosphat (mg)	625
Vitamin E (Alpha-Tocopherol-Äquivalente; mg)	40
Vitamin C (mg)	80
Selen (µg)	60
Vitamin B ₁₂ (µg)	3
Vitamin B ₆ (µg)	1
Folsäure (µg)	400

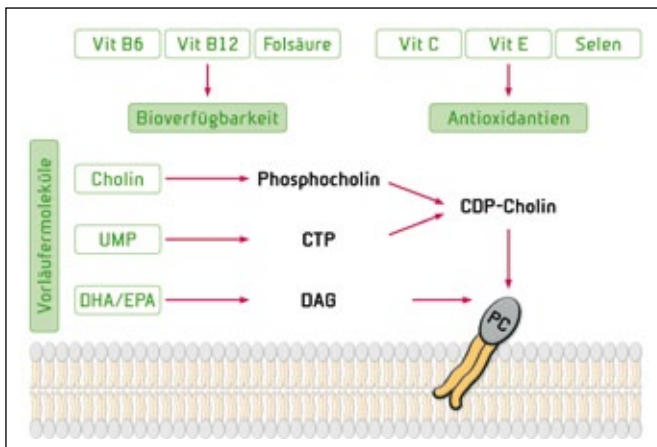


Abbildung 3: Komponenten der synaptischen Membransynthese (Kennedy-Pathway). CDP-Cholin: Cytidindiphosphat-Cholin; CTP: Cytidintriphosphat; DAG: Diacylglycerid; DHA: Docosahexaensäure; PC: Phosphatidylcholin; PE: Phosphatidylethanolamin; UMP: Uridinmonophosphat; Vit.: Vitamin

Die Synthese von Phospholipiden läuft im Kennedy-Signalweg über mehrere energieaufwendige Schritte ab, wobei die 3 Nähr- und Inhaltsstoffe von Fortasyn Connect™ – Cholin, Uridin und mehrfach ungesättigte Fettsäuren – zur Bildung von Phosphatidylcholin benötigt werden. Zur *De-novo*-Synthese dieser Phospholipide sind die Vorläufermoleküle Cholin, Uridinmonophosphat (UMP) und Docosahexaensäure (DHA) essenziell, wobei Uridin eine zentrale Rolle bei der Bildung der Synapsenmembran spielt. Zur Bereitstellung von Phosphatidylcholin sind weitere Kofaktoren wie Vitamin B₆, B₁₂ und Folsäure notwendig. B-Vitamine erhöhen die Plasmaspiegel von DHA und Cholin [53] und beeinflussen die Methylierungskapazität im Rahmen der Cholinsynthese [54]. Nährstoffe wie Selen, Vitamin C und Vitamin E sind als direkte Kofaktoren des Kennedy-Wegs bedeutsam, sie erhöhen die Bioverfügbarkeit der Vorläufernährstoffe und wirken durch ihre antioxidativen Eigenschaften der Peroxidation der Membran entgegen. Selen verstärkt zudem die Phosphatidylcholin-Bildung durch die Erhöhung der Enzymaktivität der CDP-Cholin-Cholinphosphotransferase [55]. Der Ablauf des Kennedy-Signalwegs führt zur erhöhten Produktion von Phospholipiden und stellt dadurch die wichtigsten „Bausteine“ für die Bildung neuer neuronaler Zellmembranen bereit.

■ Präklinisches Studienprogramm

In präklinischen Untersuchungen wurde gezeigt, dass bestimmte Nährstoffe [56] wie Cholin und UMP zur vermehrten Aussprossung von dendritischen Fortsätzen sowie zur erhöhten synaptischen Protein-Expression und einem verstärkten Axon-Wachstum führen [52, 57]. Der größte bzw. ein synergistischer Effekt konnte bei Zugabe von spezifischen Nährstoffkombinationen beobachtet werden.

Bei Gabe einer Nährstoffkombination aus UMP, Cholin und langkettigen Omega-3-Fettsäuren wurde zudem in präklinischen Modellen gezeigt, dass sich das Lernvermögen und die Gedächtnisleistung bei Nagern über einen Zeitraum von 4 Wochen verbessert [58, 59].

**Siehe
Printausgabe**

Abbildung 4: Souvenaid® enthält eine spezielle Nährstoffkombination auf Vorläufermolekülen und Kofaktoren sowie Antioxidantien, die die Synthese von Phospholipiden und neuronalen Membranen und somit die Synapsenbildung unterstützen. Reprinted from [Nutrition, vol 29, issue 9, Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JW, Kamphuis PJ. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. pp. 1080–9. © 2013] with permission from Elsevier.

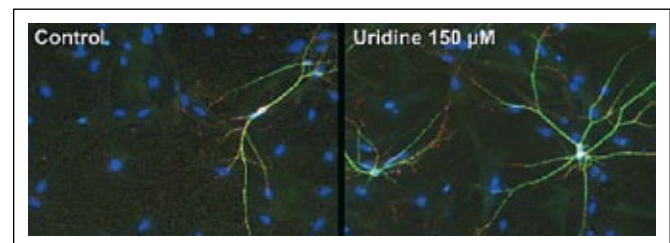


Abbildung 5: Der diätetische Baustein Uridin erhöht das Axon-Wachstum *in vitro*. © Danone
Blau: Zellkern; grün: Actin-Zellgerüst

Strukturelle Auswirkungen an neuronalen Zellen konnten in verschiedenen präklinischen Untersuchungen nachgewiesen werden (Abb. 5). So konnte gezeigt werden, dass Uridin nach 4 Tagen signifikant die Neuritenzahl pro Nervenzelle sowie die Verzweigung der Neuriten und die Spiegel von Neuritenproteinen erhöht [57].

Eine Studie von Sakamoto et al. [52] ergab Hinweise, dass eine DHA- und UMP-reiche Diät über 4 Wochen in Nagern die Synthese von neuronalen Membranen fördert und die Anzahl der Synapsen erhöht. In weiteren Tierversuchen wurde durch die 4-wöchige Nährstoffzufuhr von DHA, UMP und Cholin das Lernvermögen in verschiedenen Gedächtnistests nachweislich verbessert [59]. Diese Effekte waren bei der gleichzeitigen Gabe der Nährstoffe ausgeprägter als bei der Diät mit den Einzelsubstanzen, weshalb man auch von einem synergistischen Effekt durch die gleichzeitige Nährstoffzufuhr ausgeht [56]. Diese Ergebnisse zeigen deutlich, dass gezielte und spezifische Nährstoffgabe sowohl die Zusammensetzung, Zahl und Funktionalität synaptischer Membranen als auch die kognitive Leistungsfähigkeit in präklinischen Modellen der AK beeinflussen kann.

■ Souvenaid®: Klinisches Studienprogramm

Nach einer > 10-jährigen präklinischen Forschungs- und Entwicklungsphase wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des di-

Tabelle 3: Das klinische Studienprogramm zu Souvenaid® im Überblick.

Studie	n	Stadium	MMSE (Mittelwert)	Alzheimer-Medikation	Dauer (Wochen)	Primärer Endpunkt	Ergebnisse
Souvenir I	225	Leicht	23,9	Nein	12	WMS-r (verzögertes verbales Gedächtnis) ADAS-cog (13 Items)	Gedächtnisfunktion verbessert ADAS-cog 13 nicht verbessert
Souvenir II	259	Leicht	25,0	Nein	24	NTB (Z-Scores)	Gedächtnisfunktion verbessert
S-Connect	527	Leicht bis mittel-schwer	19,4	Ja	24	ADAS-cog (11 Items)	ADAS-cog 11 nicht verbessert

diätetischen Lebensmittels Souvenaid® in einem ausführlichen klinischen Studienprogramm untersucht (Tab. 3, Abb. 6).

In diesem mit > 1000 behandelten Probanden bislang größten Studienprojekt zur Wirksamkeit von Nährstoffkombinationen, das prospektiv, randomisiert, kontrolliert und doppelblind durchgeführt wurde, wurden die methodischen Anforderungen eines evidenzbasierten Vorgehens erfüllt. Ziel war der Nachweis des Effekts von Souvenaid® auf die Gedächtnisleistung in verschiedenen Stadien der Alzheimer-Krankheit.

In den klinischen Studien Souvenir I, Souvenir II und S-Connect tranken die Patienten täglich 125 ml Souvenaid® für 12 bzw. 24 Wochen (Tab. 3). In der Verlängerungsstudie zu Souvenir II tranken die Patienten Souvenaid® 1× täglich für weitere 24 Wochen (Gesamtdauer: 48 Wochen) [60–62]. Zwei bereits abgeschlossene, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studien (Souvenir I und II) belegen den positiven Effekt von Souvenaid® auf die Gedächtnisleistung von Alzheimer-Patienten im Frühstadium der Erkrankung [60, 61].

Die Souvenir-I-Studie

Souvenaid® wurde erstmals in der multinationalen, randomisierten, kontrollierten doppelblinden Souvenir-I-Studie an Patienten mit Alzheimer-Krankheit untersucht, die keine Alzheimer-Medikation erhielten und einen Punktwert zwischen 20 und 26 im Mini-Mental-Status-Test (MMSE) hatten [60]. Die Studie hatte das Ziel, den Effekt von Souvenaid® hinsichtlich der Gedächtnisleistung und anderer kognitiver Funktionen bei Patienten mit leichter AK zu ermitteln.

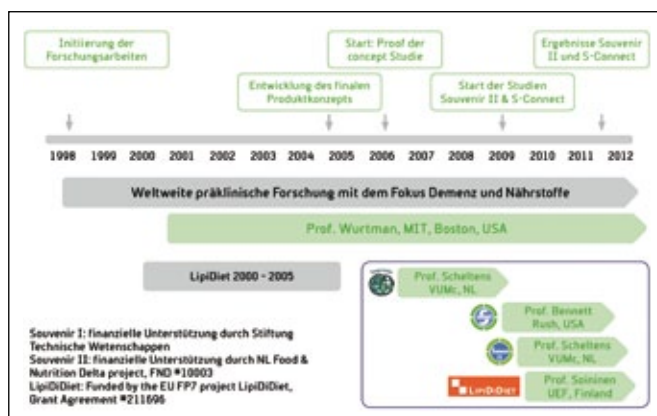
225 Studienteilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Souvenaid® oder ein entsprechendes isokalorisches Kontrollprodukt (jeweils 125 ml) 1× täglich über 12 Wochen. Die Studie hatte 2 koprimäre Wirksamkeitsparameter, das verzögerte verbale Gedächtnis (entnommen aus dem „Wechsler Memory Scale – revised“ [WMS-r] [63], welcher primär auf die episodische Gedächtnisleistung abzielt, und dem ADAS-cog [Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognition], modifiziert mit 13 Items) [64] für die Erhebung der allgemeinen kognitiven Funktion.

Die Patienten der Kontrollgruppe waren im Durchschnitt 73,3 Jahre, die Patienten der Verumgruppe 74,1 Jahre alt und hatten einen durchschnittlichen BMI-Wert von 26,2 kg/m². Nach 12 Wochen wurde in der Souvenaid®-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung ($p = 0,021$) in der verzögerten verbalen Gedächtnisleistung festgestellt. In der Souvenaid®-Gruppe zeigten 40 % der Patienten nach 12 Wochen eine Verbesserung beim „WMS-r delayed verbal recall“ im Vergleich zu 24 % in der Kontrollgruppe (Abb. 7).

Der modifizierte ADAS-cog- (13 Item) Gesamtscore veränderte sich in beiden Gruppen nicht. Souvenaid® wurde ebenso gut vertragen wie das Kontrollprodukt und die Compliance war sehr hoch (94 %). Die Studienabbruchrate war gering: 6,6 % in den ersten 12 Wochen und 4,8 % im Laufe der 12-wöchigen Verlängerungsphase.

Nebenzielvariablen waren die Blutspiegel der Nährstoffe (Homocystein, Vitamin C und E, Fettsäurezusammensetzung der Erythrozytenmembran) des Produktes und mögliche Auswirkungen auf die Lebensqualität über den Behandlungszeitraum. Der Gehalt an den Fettsäuren Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) in der Erythrozytenmembran sowie die Plasmaspiegel von Vitamin E stiegen über die Dauer der Behandlung signifikant in der Verumgruppe an, was die Resorption und Aufnahme der Nährstoffe in den Stoffwechsel beweist. Entsprechend sank der Homocysteinspiegel im Verlauf der Studie gegenüber dem Ausgangswert um 23 % und war zum Studienende um 19 % geringer als in der Kontrollgruppe. Es wurden keine relevanten Veränderungen des Blutdrucks, der Leber- oder Nierenparameter im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt, was das sehr gute Sicherheitsprofil von Souvenaid® weiter belegt.

Souvenir I zeigte erstmals, dass eine 12-wöchige Anwendung des diätetischen Lebensmittels zu einer klinischen Verbesse-


Abbildung 6: Übersicht über das klinische Studienprogramm zu Souvenaid®.

Siehe Printausgabe

Abbildung 7: Souvenir I: Signifikante Verbesserung der verzögerten verbalen Gedächtnisleistung unter Souvenaid® (40 % vs. 24 %; $p = 0,021$). Reprinted from [Alzheimer's & Dementia, vol 6, iss 1, Scheltens P, Kamphuis PJGH, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM, Wurtman RJ, Wilkinson O, Twisk JWR, Kurz A. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. pp. 1–10.e1, © 2013] with permission from Elsevier.

rung der Gedächtnisleistung führt. Die Studie bestätigte somit klar, dass der hypothesengetriebene neue Ansatz zur Behandlung der AK durch Gabe spezifischer Nährstoffkombinationen eine nachweisbare Verbesserung psychometrischer Testergebnisse der Patienten ermöglicht.

Die Souvenir-II-Studie

Um die Ergebnisse der Souvenir-I-Studie wissenschaftlich weiter zu untermauern, wurden 2 weitere Studien mit folgenden Fragestellungen durchgeführt: S-Connect ermittelte Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Souvenaid®-Anwendung bei Patienten mit milder bis mittelschwerer AK (mittlerer MMSE-Wert 19,4), die bereits mit Alzheimer-Medikamenten therapiert wurden („add-on setting“), während Souvenir II den Effekt in medikamentennativen Patienten mit leichter AK (mittlerer MMSE-Wert 25) untersuchte [61, 62].

Das positive Ergebnis der Souvenir-I-Studie konnte in der Souvenir-II-Studie an Patienten in einem frühen Stadium der AK erneut bestätigt werden. In der multizentrischen Studie Souvenir II wurden im Zeitraum von November 2009 bis Mai 2011 259 Patienten mit einem MMSE-Wert > 20 eingeschlossen, die über 24 Wochen Souvenaid® bzw. ein isokalisches Kontrollgetränk erhielten. Die Patienten dieser multizentrischen Studie, die Probanden aus den Niederlanden, Belgien, Spanien, Italien und Frankreich einschloss, hatten zum Zeitpunkt des Studienbeginns ebenfalls noch keine weiteren spezifischen Alzheimer-Medikamente eingenommen. 129 Patienten im Durchschnittsalter von 73 Jahren mit einem BMI von $26,7 \text{ kg/m}^2$ erhielten das Kontrollgetränk, während 130 Patienten mit 74,4 Jahren und einem BMI $26,1 \text{ kg/m}^2$ Souvenaid® über 24 Wochen zu sich nahmen. Als primärer Endpunkt zur Messung der Gedächtnisleistung diente in dieser Studie die „memory function domain“ (Z-Score) einer neuropsychologischen Testbatterie (NTB), bestehend aus verschiedenen Testsystemen, die spezifische episodische Gedächtnisfunktionen erfassen. Als sekundäre Endpunkte wurden der „function domain score“ sowie der „NTB composite score“ gewählt. Es wurden darüber hinaus wiederum Veränderungen der Blutspiegelparameter der Nährstoffe gemessen. Außerdem wurden EEG-Messungen durchgeführt, welche als objektive und

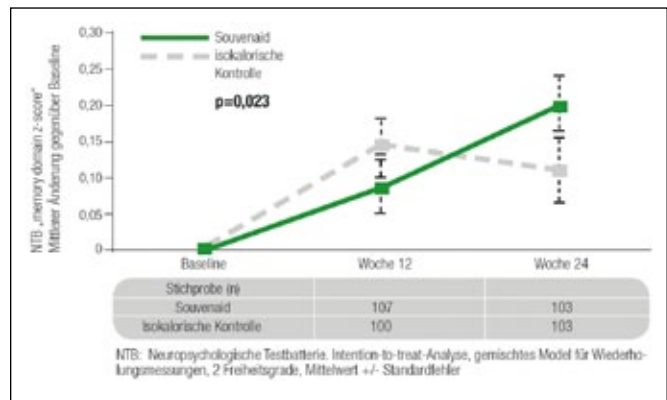


Abbildung 8: Souvenir II: Statistisch signifikante Veränderungen in der NTB (memory composite score) über 24 Wochen zwischen der Souvenaid®- bzw. der Kontrollgruppe ($p = 0,023$). Reprinted from [Journal of Alzheimer's Disease, vol 31, Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wiegers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. pp. 225–36, © 2013] with permission from Jos Press.

quantitative Marker für die Gehirnaktivität und neuronale Konnektivität dienen.

Wie die Ergebnisse zeigten (Abb. 8), verbesserte sich bei Souvenaid®-Patienten über den Behandlungszeitraum von 24 Wochen die Gedächtnisleistung signifikant im Vergleich zu den Kontrollpatienten ($p = 0,023$). Besonders stark ausgeprägt war der positive Effekt ab der 12. Behandlungswoche. Das signifikante Ergebnis blieb auch bei Anwendung verschiedener statistischer Verfahren stabil, was auf einen sehr robusten Interventionseffekt von Souvenaid® hindeutet.

Es fand sich in den sekundären Endpunkten „composite score“ und „execution function score“ kein signifikanter Effekt, wobei ein Trend zur Signifikanz im „composite score“ gefunden wurde. In der offenen Verlängerungsstudie zu Souvenir II tranken die Patienten Souvenaid® 1× täglich für weitere 24 Wochen (Gesamtdauer 48 Wochen). Es zeigte sich über die gesamte Beobachtungsdauer ein signifikanter Anstieg der Gedächtnisleistung in beiden Gruppen (Abb. 8).

In den EEG-Messungen wurde eine interessante Beobachtung bezüglich der Synapsenfunktion gemacht: Bei Alzheimer-Patienten verlangsamt sich die „peak frequency“, was auf eine Beeinträchtigung der synaptischen Gehirnleistung hinweist. Auch die funktionelle Konnektivitätsanalyse (PLI) zeigte einen signifikanten Effekt im „Deltaband“ zwischen der Behandlungs- und der Placebogruppe.

In der Souvenaid®-Gruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhter Gehalt an Vitamin E, EPA und DHA gemessen, was auf eine herausragende Behandlungsdhärenz der Probanden hinweist. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren in beiden Gruppen gleich verteilt.

Die S-Connect-Studie

Die S-Connect-Studie [62] war eine 24-wöchige, randomisierte, kontrollierte doppelblinde Studie, die 527 Patienten mit leichter bis mittelschwerer AK und einer MMSE-Punktzahl zwischen 14 und 24 einschloss. Alle Patienten wurden mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und/oder NMDA-Rezeptorantagonist für 4 Monate vor der Baseline-Untersuchung ein-

gestellt, wobei die Stabilität der Einstellung auch für die gesamte Studienphase erwartet wurde. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der Kognition, gemessen mittels der ADAS Cognitive Sub-Scale (Standard 11-Item).

Nach einer Behandlungsdauer von > 24 Wochen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied der beiden Studiengruppen im vorgegebenen primären Endpunkt, dem ADAS-cog, gemessen werden. Dieser Effekt bestärkt die wissenschaftliche Hypothese, dass die Nährstoffe in einem sehr frühen Stadium der Krankheit benötigt werden, um den größtmöglichen Effekt auf die Gedächtnisleistung zu erzielen. Bei einem durchschnittlichen MMSE-Wert von 19,4 dürfte der Erkrankungsprozess bereits so weit fortgeschritten sein, dass eine Substitution von Nährstoffen in diesem kurzen Studienzeitraum keinen nachweisbaren Effekt in der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten erbringen kann.

Die 24-Wochen-Behandlung mit Souvenaid® wurde von den Patienten trotz begleitender Alzheimer-Medikation sehr gut vertragen und es traten keine klinisch relevanten Unterschiede in den erhobenen unerwünschten Ereignissen zwischen der Souvenaid®- und der Kontrollgruppe auf. Die hohe Compliance (> 90 %) sowie die geringe Rate an Studienabbruchern unterstreichen deutlich das hohe Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil der verabreichten medizinischen Ernährung.

Souvenaid®-LipDiDiet-Studie zur Langzeitintervention

In einem derzeit laufenden, von der Europäischen Kommission geförderten Projekt (LipDiDiet-Studie, 7th Framework Programme of the European Union, Koordinator Prof. Dr. Tobias Hartmann, Homburg) soll der Effekt von Souvenaid® an geplanten 300 therapienaiven Patienten im prodromalen Stadium der AK (MCI-Stadium) über einen Zeitraum von 24 Monaten untersucht werden. Man erhofft sich, durch diese 24-Monats-Beobachtung neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Effekte der medizinischen Diät bei frühesten Formen der AK zu erhalten [65]. Für diesen Personenkreis ist bis dato keine medikamentöse Therapie verfügbar.

■ Fazit

Für Souvenaid® liegen somit mittlerweile 2 positive, doppelblind randomisierte Studien vor, die seinen Einsatz an Patienten mit AK im Frühstadium untersuchten. In beiden Studien konnte eine Verbesserung der Gedächtnisleistung gezeigt werden, wobei Souvenaid® ein sehr gutes Sicherheitsprofil und gute Verträglichkeit aufweist. Diese Ergebnisse liefern eine hochwertige Beweislage für die Nährstoffkombination und sprechen aus klinischer Sicht für einen Einsatz von Souvenaid® in der Behandlung der AK im Frühstadium.

■ Infobox

Der WMS-r (Wechsler Memory Scale – revised) [63]

Der WMS-Test ist ein breit eingesetzter, gut validierter Test zur episodischen Gedächtnisfunktion. Der WMS besteht aus verschiedenen Untertests: Räumliches Ergänzen, Erkennen von Symbolen, figürliches Gedächtnis, allgemeines kognitives Screening, verbales Gedächtnis, verbale Paarererkennung und visuelle Wiedergabe.

Die Leistung wird mittels 5 Index-Scores dargestellt: Hör-gedächtnis, visuelles Gedächtnis, visuelles Verarbeitungsgedächtnis, unmittelbare Gedächtnisfunktion und verzögerte Gedächtnisfunktion.

Der WMS-r wurde in der Souvenir-I-Studie angewendet, da dieser eine sensitive Erhebung des episodischen Gedächtnisses ermöglicht, welches früh im Verlauf der AK beeinträchtigt ist. Er liefert ein Maß für das unmittelbare und verzögerte verbale Erinnerungsvermögen und wird sowohl im klinischen Alltag als auch für Forschungszwecke breit eingesetzt.

AlzNTB

„Neuropsychological test batteries“ (NTB) sind eine Zusammenstellung von standardisierten und gut validierten Tests, die für die Beurteilung von verschiedenen Kognitionsbereichen ausgewählt wurden. Die in Souvenir II angewendete NTB basiert auf einer NTB, deren Sensitivität für Patienten

mit leichter Alzheimer-Krankheit gezeigt wurde und die aus den folgenden kognitiven Aufgaben besteht [64].

„Memory Domain Score“

- „Rey Auditory Verbal Learning Test“ (RAVLT): unmittelbare und verzögerte Wiedergabe sowie Wiedererkennen
- „Wechsler Memory Scale“ (WMS-r): unmittelbare und verzögerte verbale Paarererkennung

„Executive Domain Score“

- „Digit span“-Untertest des WMS-r; „Trail-making tests A & B“; „Category fluency“
- „Controlled Oral Word Association Test“ (COWAT); „Letter digit substitution“
- „Orientation task“ aus dem „Alzheimer’s Disease Assessment Scale on Cognition“ (ADAS-cog)

Eine NTB wurde für den primären Endpunkt der Souvenir-II-Studie eingesetzt, da

- diese eine detaillierte Erhebung von verschiedenen Kognitionsbereichen ermöglicht,
- diese sensitiv für frühe kognitive Veränderungen ist,
- ihre Bestandteile standardisiert und gut validiert sind sowie
- die NTB sowohl in klinischen Studien als auch für die klinische Beurteilung anerkannt und weit verbreitet ist.

Literatur:

- United Nations Population Division. World Population Prospects – The 2004 Revision (Vol. I, II and III). United Nations, New York, 2004.
- Österreichisches Statistisches Zentralamt. Demographisches Jahrbuch Österreichs 1998. Kommissionsverlag, Wien, 2000.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 280–92.
- Mi W, van Wijk N, Cansev M, et al. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition* 2013; 29: 1080–9.
- Marksteiner J, Weiss EM. Konversion von MCI (Mild Cognitive Impairment) zur Alzheimer-Demenz: Diagnostische Möglichkeiten und Prädiktoren. *Neuropsychiatrie* 2010; 24: 88–98.
- Schmidt R, Marksteiner J, Dal Bianco P, et al. Konsensusstatement „Demenz 2010“ der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft. *Neuropsychiatrie* 2010; 24: 67–87.
- Wiener Gebietskrankenkasse (Hrsg). Erster Österreichischer Demenzbericht. 1. Aufl. Wien, 2009. http://www.wgkk.at/mediadb/539709_Demenzbericht.pdf [gesehen 08.10.2013].
- Brookmeyer RS, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 186–91.
- Alzheimer's Disease International. 2010. <http://www.alz.co.uk/research/statistics>
- Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, et al. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 306–13.
- Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer Disease. *Dis Mon* 2010; 56: 484–546.
- Österreichische Alzheimergesellschaft. www.alzheimer.mcv-portal.com
- Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement* 2007; 3: 40–53.
- Petersen RC, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview. *CNS Spectr* 2008; 13: 45–53.
- Jellinger K. Update zur Diagnostik von Demenzen. *Neurologisch* 2012; 4: 84–9.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–46.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 270–9.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging – Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7: 263–9.
- National Institute on Aging – Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 1–13.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1118–27.
- Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. for the Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 795–804.
- Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, et al. Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 357–67.
- Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, et al. The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 843–53.
- Haag M. Essential fatty acids and the brain. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 195–203.
- Vigh L, Escibá PV, Sonnleitner A, et al. The significance of lipid composition for membrane activity: new concepts and ways of assessing function. *Prog Lipid Res* 2005; 44: 303–44.
- 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.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30: 572–80.
- Terry RD. Alzheimer's disease and the aging brain. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 125–8.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1372–84.
- Selkoe DJ. Normal and abnormal biology of the β -amyloid precursor protein. *Ann Rev Neurosci* 1994; 17: 489–517.
- Seward ME, Swanson E, Norambuena A, et al. Amyloid- β signals through tau to drive ectopic neuronal cell cycle re-entry in Alzheimer's disease. *J Cell Sci* 2013; 126: 1278–86.
- Liu L, Drouet V, Wu JW, et al. Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo. *PLoS One* 2012; 7: e31302.
- Heun R, Kölsch H. Neurobiologie und Molekulargenetik der Demenzen. In: Wallesch C, Förstl H (Hrsg). Demenzen. Thieme, Stuttgart, 2005; 16–26.
- Stam CJ. Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: A complex networks perspective. *Int J Psychophysiol* 2010; 77: 186–94.
- Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et al. Alzheimer's disease clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010; 9: 702–16.
- Dodel R, Rominger A, Bartenstein P, et al. Intravenous immunoglobulin for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose finding trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 233–43.
- Bundesministerium für Gesundheit, Stand 10. Juni 2013. www.bmg.gv.at
- de Groot L, Verheijden MW, de Henauw S, et al. for the SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, health, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59A: 1277–84.
- Morris MC, Schneider JA, Tangney CC. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 429–33.
- Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005; 40: 257–70.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009; 66: 216–25.
- Rajagopalan P, Hua X, Toga AW, et al. Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals. *Neuroreport* 2011; 22: 391–5.
- 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.
- de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 592–600.
- Fuso A, Scarpa S. One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: is it all a methylation matter? *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1192–5.
- Fuso A, Nicolai V, Ricceri L, et al. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1482.e1–16.
- Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS One* 2008; 3: e2698.
- Li YY, Chen T, Wan Y, et al. Lead exposure in pheochromocytoma cells induces persistent changes in amyloid precursor protein gene methylation patterns. *Environ Toxicol* 2012; 27: 495–502.
- Chai GS, Jiang X, Ni ZF, et al. Betaine attenuates Alzheimer-like pathological changes and memory deficits induced by homocysteine. *J Neurochem* 2013; 124: 388–96.
- Zhou XW, Gustafsson JA, Tanila H, et al. Tau hyperphosphorylation correlates with reduced methylation of protein phosphatase 2A. *Neurobiol Dis* 2008; 31: 386–94.
- Zellner M, Babeluk R, Jakobsen LH, et al. A proteomics study reveals a predominant change in MaoB expression in platelets of healthy volunteers after high protein meat diet: relationship to the methylation cycle. *J Neural Transm* 2011; 118: 653–62.
- Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Res* 2007; 1182: 50–9.
- van Wijk N, Watkins CJ, Hageman RJJ, et al. Combined dietary folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 intake influences plasma docosahexaenoic acid concentration in rats. *Nutr Metab (London)* 2012; 9: 49.
- Yan J, Wang W, Gregory JF 3rd, et al. MTHFR C677T genotype influences the isotopic enrichment of one-carbon metabolites in folate-compromised men consuming d9-choline. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 348–55.
- Liu SY, Tardi PG, Choy PC, et al. Effects of selenium supplement on the de novo biosynthesis of glycerolipids in the isolated rat heart. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1170: 307–13.
- Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res* 2006; 1088: 83–92.
- Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, et al. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated PC12 [corrected]. *Neuroscience* 2005; 134: 207–14.
- Holguin S, Huang Y, Liu J, et al. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behav Brain Res* 2008; 191: 11–6.
- Holguin S, Martinez J, Chow C, et al. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *FASEB J* 2008; 22: 3938–46.
- Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey F, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's Disease: a randomized controlled trial. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 1–10.
- Scheltens P, Twisk JWR, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease – results from a randomised, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 225–36.
- Shah R, Kamphuis P, Leurgans S, et al. Souvenaid® as an add-on intervention in patients with mild to moderate Alzheimer's disease using Alzheimer's disease medication: results from a randomized, controlled, double-blind study (S-Connect). *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (Suppl 1): S30.
- Wechsler D. Wechsler Memory Scale Revised Manual. Psychological Corp, San Diego, CA, 1987.
- Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, et al. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antedementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11 (Suppl 2): S13–S21.
- Trafton A. Nutrient mixture improves memory in patients with early Alzheimer's. MIT News Office, Jul 9, 2012. <http://web.mit.edu/newsoffice/2012/alzheimers-nutrient-mixture-0709.html> [gesehen 09.10.2013].