

Zur Wirksamkeit des Nährstoffcocktails Souvenaid® als medizinische Ernährung in der diätetischen Behandlung der Alzheimer Krankheit im Frühstadium

NeuroGeriatric 2015; 11 (2)
© Hippocampus Verlag 2015
DOI: 10.14624/NG201507.001

Th. Reinbold

Zusammenfassung

Die Alzheimer-Demenz ist eine multifaktorielle Erkrankung und durch den fortschreitenden Verlust der Gehirnzellen charakterisiert. Die wichtigsten pathologischen Merkmale sind die Existenz von intrazellulären Akkumulationen von A β -Peptiden, von extrazellulären Amyloidplaques (A β ₄₂-Peptide) und intrazellulären Neurofibrillenbündeln (hyperphosphorylierte Tau-Proteine). Im Krankheitsverlauf führen diese zu chronisch fortschreitenden neurodegenerativen Prozessen mit Verlust von Neuronen sowie Degeneration von Synapsen und Axonen. Es gibt deutliche Hinweise, dass Zahl und Funktion neuronaler Synapsen schon in frühen Stadien der Alzheimer-Demenz (AD) verringert sind und Alzheimer-Patienten besondere Ernährungsbedürfnisse haben. Hier setzt Souvenaid®, ein diätetisches Lebensmittel zur Therapie der AD im Frühstadium, an, das mit einer spezifischen Nährstoffkombination dem Synapsenverlust entgegenwirken könnte. In zwei kontrollierten Studien zeigte sich unter Souvenaid® eine klinische Verbesserung bei der Gedächtnisleistung, die bei Alzheimer-Patienten frühzeitig eingeschränkt ist. Ernährung ist ein wichtiger Präventionsfaktor. Eine frühe Intervention mit kombinierten Nährstoffen wie bei einer mediterranen Diät scheint vielversprechend zu sein.

*Klinikum Lünen,
Medizinische Klinik II*

Schlüsselwörter: Alzheimer-Erkrankung, Gedächtnisverlust, Mediterrane Ernährung, Nährstoffkombination Souvenaid®, Synapsenverlust, Phospholipide

Einleitung

Demenzielle Erkrankungen gehören global zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen im höheren Alter. Aufgrund der stetig steigenden Lebenserwartung nimmt das Risiko zu, an einer Demenz zu erkranken. Unter den über 90-Jährigen wird voraussichtlich jeder Zweite von Demenz betroffen sein. Die Auswirkungen der Erkrankung bedeuten für die Betroffenen und ihre Angehörigen große gesundheitliche und finanzielle Belastungen [20]. In Deutschland sind zurzeit etwa 1,4 Millionen Menschen an einer Demenz erkrankt. Die Alzheimer-Demenz (AD) ist mit etwa zwei Drittel der Fälle die häufigste Form demenzieller Erkrankungen und ihre Behandlung ist unter medizinischen, ethischen, ökonomischen und gesellschaftlichen Gesichtspunkten dringend erforderlich. Der größte Anteil der Erkrankten, aktuell etwa 900 000 Patienten, ist von einer mittelgradigen bis schweren Demenz betroffen. Nach Prävalenzstudien ist davon auszugehen, dass sich die Zahl der Betroffenen alle 20 Jahre verdoppeln wird. Bis heute kennt man keine Möglichkeiten, die Krankheit zu heilen. Die Betroffenen verlieren zunehmend ihre kognitiven und motorischen Fähigkeiten und sind letztlich vollständig pflegebedürftig. Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Mittelmeerdiät sich positiv auf den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung auswirken kann [1,8,23].

Es gibt klare Hinweise dafür, dass Zahl und Funktion neuronaler Synapsen in für das Gedächtnis rele-

vanten Gehirnarealen schon in frühen Stadien der Alzheimer-Demenz vermindert sind [28, 32]. Ebenso gibt es Belege dafür, dass Alzheimer-Patienten besondere Nährstoffe benötigen, deren Substitution dem Synapsenverlust entgegenwirken kann [7,17,36]. Souvenaid®, ein diätetisches Lebensmittel zur Therapie der AD im Frühstadium, enthält mit Fortasyn™ Connect eine spezifische, patentierte Nährstoffkombination (Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure, Uridinmonophosphat und Cholin sowie folgende biologische Kofaktoren: Phospholipide, Selen, Folsäure, Vitamine B, C und E). In präklinischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese Nährstoffe die Synthese von Phospholipiden unterstützen, die wichtige Bestandteile von neuronalen Membranen sind. Dies könnte zu einer verbesserten Gedächtnisleistung führen. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Souvenaid® mit bisher drei abgeschlossenen kontrollierten Studien (Souvenir I, Souvenir II, S-Connect) konnte in Souvenir I und Souvenir II eine klinische Verbesserung bei der Gedächtnisleistung gezeigt werden, welche bei Alzheimer-Patienten frühzeitig eingeschränkt ist. So zeigte sich in Souvenir I bei einem der zwei coprimären Studienendpunkte ein signifikanter Effekt: nämlich eine Verbesserung beim verbalen Gedächtnistest, nicht aber bei der allgemeinen kognitiven Leistung. Als Ergebnis zeigte Souvenir II, dass die Substanz den primären Effektivitätspunkt zur Gedächtnisleistung nach sechs Monaten signifikant verbesserte. Bei der S-Connect-Studie wurde der primäre Effektivitätspunkt, die Verän-

Efficacy of the nutrient cocktail Souvenaid® as medical food on cognition in the early treatment of Alzheimer's disease

Th. Reinbold

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurological disease characterised by synapse loss, neurofibrillary tangles and amyloid plaque formation. In the course of the disease those pathological characteristics lead to chronically progressive neurodegenerative processes with loss of neurons and a degeneration of synapses and axons. Memory loss is an early event in the development of Alzheimer's disease. Medical research offers obvious indications that the number and function of neural synapses are reduced even in the early stages of Alzheimer's disease. There is also supporting evidence that patients with Alzheimer's disease have special dietary needs and that the combined medication of special nutrients might enhance the function and the forming of the synapses. Souvenaid® is a food for special medical purposes in an early stage of Alzheimer's disease and contains a special patented combination of nutrients. Two finished controlled studies showed a clinical improvement of the memory function which is prematurely restricted in patients of Alzheimer's disease. Nutrition is a vital factor for prevention. An early intervention with a combination of nutrients like a mediterranean diet seems to be promising.

Key words: Alzheimer's disease, Memory loss, Mediterranean diet, nutrient cocktail Souvenaid, loss of synapses, phospholipids

NeuroGeriatric 2015; 11 (2)

© Hippocampus Verlag 2015

derung der Kognition auf der ADAS-cognitive subscale (standard 11-item), allerdings nicht erreicht. Langzeiteffekte werden von der zurzeit laufenden 24-monatigen LipiDiDiet-Studie erwartet [26, 27].

Bedarf an neuen Behandlungsoptionen

Neben der Forschung und ihrer Suche nach neuen Therapien gilt eine Hauptforderung der Prävention. Aufgrund heute zur Verfügung stehender diagnostischer Möglichkeiten (u. a. Bildgebung, Biomarker, neuropsychologische Testverfahren) ist davon auszugehen, dass zukünftig mehr Menschen in einem sehr frühen Stadium der AD diagnostiziert werden können. Für diese Patienten, die in eine therapeutische Versorgungslücke fallen, gilt es, neue Ansätze für die Prävention und Therapie der AD zu finden. Je frühzeitiger eine Behandlung beginnt, desto größer ist das Potenzial, kognitivem Abbau vorzubeugen [11].

Therapieoptionen für Demenz

Die Therapie demenzieller Erkrankungen umfasst die pharmakologische Therapie und die psychosozialen Interventionen für die Kranken und die Angehörigen im Kontext eines Gesamtbehandlungskonzeptes, das sorgsam auf den einzelnen Betroffenen abgestimmt sein muss.

Zum Gesamtbehandlungskonzept für demenzielle Erkrankungen gehört die Behandlung der Kernsympto-

matik der Demenz mit Antidementiva. Die Antidementiva aus der Substanzklasse der Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind für die symptomatische Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz (AD) zugelassen. Studien zeigten die Effekte dieser Antidementiva auf Kognition und Alltagsfunktionen. Der spannungsabhängige, nichtkompetitive NMDA-Rezeptorantagonist Memantin ist zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz in Deutschland zugelassen. Memantin zeigte bei dieser Patientengruppe in Studien einen signifikanten Effekt auf kognitive Fähigkeiten, Alltagsaktivitäten, Verhaltenssymptome und psychische Symptome sowie den klinischen Gesamteindruck [20].

Mit Souvenaid® gibt es nun eine evidenzbasierte Therapieoption zur diätetischen Behandlung der frühen AD mit einer besonderen Nährstoffkombination, mit der in präklinischen Studien die Steigerung der Bildung neuronaler Strukturen (Membranen, Synapsenfunktion) bei Nagern nachgewiesen wurde [21, 31].

Zur Biologie der Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste neurodegenerative Demenzform. Sie fängt meist schleichend an und schreitet chronisch progredient fort unter ausgeprägter Verminderung von Neuronen-Populationen, besonders im Hippocampus und anderen Hirnarealen. Es treten neurofibrilläre Verklumpungen und neuritische Amyloid-Plaques sowie neurochemische Veränderungen auf, wie eine Reduzierung des Acetylcholins und anderer Neurotransmitter. Genetische Faktoren spielen eine Rolle und werden intensiv erforscht. Der damit verbundene geistige Abbau geht stetig voran, zu Beginn langsam, später etwas rascher. Forschungsergebnisse weisen darauf hin, dass der Synapsenverlust ein sehr frühes Ereignis bei der Alzheimer-Krankheit ist, noch bevor klinische Symptome zu erkennen sind.

Schon etwa fünf Jahre bevor eine AD diagnostiziert wird, kommt es zu einer kognitiven Leistungsminde- rung, die sich in einer Beeinträchtigung des Lern- und Denkvermögens sowie in Wortfindungsstörungen zeigt. Das Gedächtnis ist frühzeitig betroffen, und die Vergesslichkeit das auffälligste Kriterium im Frühstadium der AD [20].

Pathologische Veränderungen im Gehirn von Menschen mit einem Risiko, AD zu entwickeln, können schon Jahrzehnte vor Eintreten von klinischen Demenzsymptomen entstehen.

Die Funktion von Nährstoffen für die Bildung von Synapsen

Bei Menschen mit Alzheimer-Krankheit scheinen die Spiegel bestimmter Nährstoffe (z. B. Omega-3-Fettsäuren, Folsäure und die Vitamine B₁₂, C und E) niedriger als bei gleichaltrigen gesunden Menschen zu sein [16]. Der Kör-

per verwendet einige dieser Nährstoffe bei der Bildung von Synapsen [36].

Die wissenschaftliche Literatur bietet Hinweise dafür, dass Alzheimer-Patienten im frühen Stadium besondere Ernährungsbedürfnisse haben [33, 35]. Eine wachsende Evidenz aus epidemiologischen und klinischen Studien sowie präklinischer Forschung weist darauf hin, dass Nährstoffe bei der Entstehung und Progression der Alzheimer-Krankheit eine wichtige Rolle spielen können. So haben z. B. präklinische Studien gezeigt, dass besondere Nährstoffkombinationen, die Uridin, Cholin und Omega-3-Fettsäuren enthalten, dazu führen, dass die Bildung von neuronalen Strukturen (Membranen, Synapsenfunktion) bei Nagern gesteigert wird [21, 31].

Phospholipide

Phospholipide sind Bestandteil neuronaler Membranen, die für die Bildung von Synapsen notwendig sind. Für die Bildung von Phospholipiden ist es nötig, dass ausreichende Spiegel von speziellen Nährstoffen (z. B. Omega-3-Fettsäuren) für die Erhaltung der Stoffwechselwege im Körper vorhanden sind. Phospholipide werden im menschlichen Gehirn über den sogenannten Kennedy-Stoffwechselweg, einen in den Nervenzellen stattfindenden biochemischen Prozess, gebildet. Dieser Prozess hängt von der Verfügbarkeit dreier Schlüsselnährstoffe ab: Omega-3-Fettsäuren, Uridinmonophosphat und Cholin.

Diese essentiellen Bausteine für die Phospholipid (PL)- Synthese können bekanntlich auch die Blut-Hirn-Schranke durchdringen [4, 10, 36]. Der Transport geschieht durch Diffusion oder proteinvermittelt wie z. B. bei Uridin und Cytidin über die Transport-Proteine ENT1 und ENT2 (SLC29-Familie) bzw. CNT1, CNT2 und CNT3 (SLC28-Familie) [36].

In Souvenaid® enthaltene Nährstoffe sind langkettige Omega-3-Fettsäuren (Docosahexaensäure, Eicosapentaensäure), Uridin (als Uridin-Monophosphat) und Cholin als spezielle Bausteine zur Bildung des Phospholipids Phosphatidylcholin, dem häufigsten Phospholipid im Gehirn. B-Vitamine sowie andere Kofaktoren führen zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit der Nährstoffe, die zur Synthese von Phosphatidylcholin nötig sind. Durch die Bausteine und Kofaktoren in Souvenaid® scheint die Synapsenbildung synergetisch unterstützt zu werden. Die Steigerung der Synthese von Phosphatidylcholin trägt unterstützend zur Bildung neuronaler Membranen bei [21]. Verglichen mit anderen Merkmalen der AD wie etwa Amyloid-Plaques und neurofibrillären Bündeln korreliert der Synapsenverlust am meisten mit einer nachlassenden Gedächtnisfunktion [34].

Zur Rolle der Ernährung bei der Prävention und Therapie von Demenz

Bei vielen Demenzkranken ist schon bei Diagnosestellung ein nicht gewollter Gewichtsverlust festzustellen,

der im Krankheitsverlauf weiter zunimmt. Deshalb sind besonders bei Demenzpatienten ein frühzeitiges Erkennen einer drohenden Mangelernährung und eine sich daraus ergebende notwendige Ernährungstherapie sehr wichtig, damit der physische und kognitive Status des Patienten erhalten bzw. verbessert werden kann [20]. Die Ernährung ist ein wichtiger Faktor der Prävention.

Einige Beobachtungsstudien haben den Zusammenhang zwischen Ernährung und Demenz einer Analyse unterzogen und die wichtige Rolle der Ernährung bei der Demenzerkrankung gezeigt [2, 8,23]. Allerdings zeigen klinische Interventionsstudien sich widersprechende Resultate auf. Einzelne Nahrungskomponenten scheinen – wenn überhaupt – nur begrenzt wirksam zu sein. Dementsprechend ernüchternd waren die Ergebnisse der meisten Supplementstudien, z. B. von ungesättigten Fettsäuren. Ein Grund dafür ist möglicherweise, dass die entsprechenden Substanzen zu gering dosiert oder zu spät verabreicht wurden. Nur eine Studie zeigte einen signifikanten Unterschied: Bei einer amerikanischen Studie mit etwa 500 Senioren, die an milden kognitiven Einschränkungen litten, verbesserte die Gabe von täglich 900 mg DHA über 6 Monate das Gedächtnis. Sie erzielten beim Gedächtnistest (CANTAB, Paired Associate Learning Technique) signifikant bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe [38]. Im Gegensatz dazu führten 2 g DHA/Tag über 18 Monate bei Patienten mit manifester Alzheimer-Demenz zu keiner Besserung [19].

Frühe Optionen

Demenzprävention durch Ernährung muss so früh wie möglich erfolgen, um wirksam sein zu können. Das sagen die vorhandenen Studiendaten. So zeigten Studien mit Patienten in einem sehr frühen Stadium einer demenziellen Erkrankung die günstigste Wirkung [35].

Es gibt eine hypothetische Korrelation zwischen ernährungsrelevanten Biomarkern und der Pathologie der Alzheimer-Demenz. Je weiter die Erkrankung fortgeschritten ist, desto weniger Synapsen sind vorhanden, desto schlechter sind der Ernährungszustand sowie der kognitive Zustand des Alzheimerpatienten und desto höher ist der A β -Spiegel im Gehirn [12].

Die Korrelation von Ernährungszustand und Kognition mit dem A β -Spiegel wird jedoch widersprüchlich diskutiert.

Heute geht man bei den nicht sporadischen Morbus Alzheimer-Formen davon aus, dass erste pathophysiologische Veränderungen, z. B. die Abnahme von A β im Liquor, schon bis zu 30 Jahre vor einem beginnenden Demenzsyndrom nachzuweisen sind [3]. Der Synapsenverlust ist Teil des frühen Erkrankungsprozesses. Daher gilt: Je frühzeitiger eine Ergänzung mit wichtigen Nährstoffen beginnt und damit eine Unterstützung der Synapsenbildung, desto größer ist das Potenzial, kognitiven Einschränkungen und AD vorzubeugen bzw. diese zeitlich zu verzögern [11].

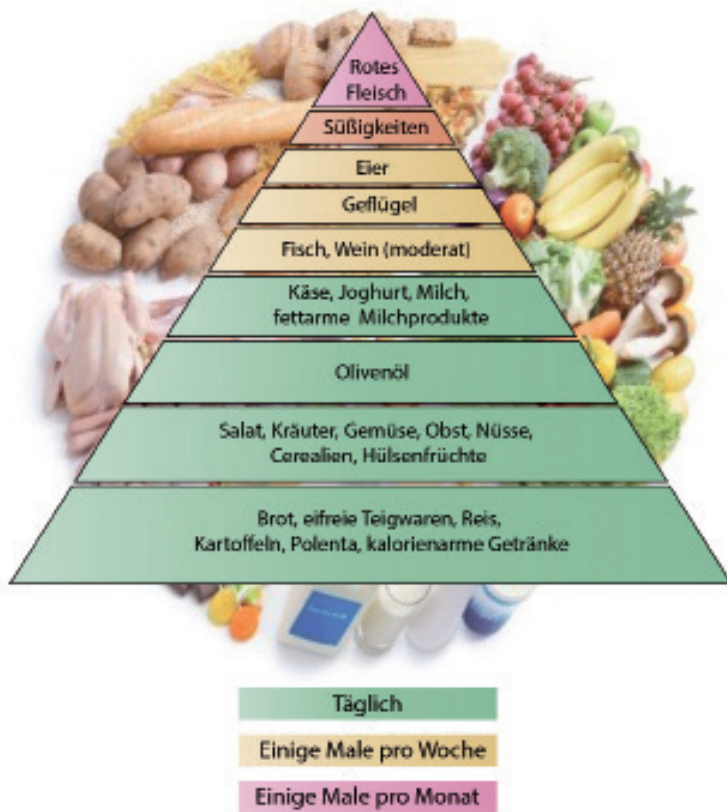


Abb. 1: Mediterrane Ernährungspyramide

Mediterrane Ernährung und Demenzerkrankungsrisiko

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass die mediterrane Ernährungsweise für das Demenzerkrankungsrisiko und für den Verlauf einer demenziellen Erkrankung eine positive Wirkung haben kann. Die Studien zeigen, dass die Einhaltung einer weitgehend auf Pflanzenbasis beruhenden Kostform mit einem hohen Anteil an frischen Früchten, Gemüse, Nüssen, Salaten, Getreide, Fisch, wenig weißem Fleisch sowie Olivenöl als hauptsächlichlicher Fettquelle eine protektive Wirkung gegen AD haben kann.

Eine amerikanische Studie (Columbia University New York) mit 2258 Teilnehmern ergab ein um etwa 30 % reduziertes Demenzerkrankungsrisiko mit dieser Form der Ernährung. Die Mittelmeerdiät wirkte sich auch nach Auftreten einer Alzheimererkrankung positiv auf den Verlauf der Krankheit aus. Die Gruppe, die sich am strengsten mediterran ernährte, zeichnete sich durch eine geringere Sterblichkeit aus [23]. Eine französische Beobachtungsstudie kam zu dem Ergebnis, dass die mediterrane Ernährung zur Verbesserung einzelner kognitiver Fähigkeiten beiträgt. Es müssen weitere Studien folgen, um diese ersten Ergebnisse einer genaueren Untersuchung zu unterziehen [35].

Die mediterrane Ernährung enthält eine Kombination aller Substanzen, die als potenziell präventiv und antientzündlich angesehen werden: Vitamine B, C und

E, mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Antioxidanzien (Abb. 1).

In dieser Kombination scheint der eigentliche Nutzen der mediterranen Ernährung für ein vermindertes Demenzerkrankungsrisiko zu liegen. Eine Ernährungsweise mit allen Nahrungskomponenten, die eine schützende Funktion zu haben scheinen, ist am vielversprechendsten [35]. Einige Studien zeigen zudem, dass körperliche Aktivität eine Verlangsamung des Nachlassens kognitiver Leistungen im Alter bedeuten könne [15, 22, 32].

Nährstoffe bei kognitiven Defiziten

Teilweise gibt es widersprüchliche epidemiologische Daten in Bezug auf die Gabe von Nährstoffen und den Schutz vor kognitivem Abbau. Die ergänzende Gabe einzelner Nährstoffe (zum Beispiel B-Vitamine oder ungesättigte Fettsäuren) erwies sich in klinischen Studien nicht oder nur begrenzt wirksam. Einige Studien deuteten dagegen darauf hin, dass die Einnahme der Vitamine C und E, von Flavonoiden, ungesättigten Fettsäuren, Fisch, Vitamin B₁₂ und Folsäure eine schützende Wirkung vor einem kognitiven Abbau haben kann [7, 17]. In Bezug auf mehrfach ungesättigte Fettsäuren stehen Beobachtungsstudien, die auf einen günstigen Effekt hindeuten, kontrollierten randomisierten Studien gegenüber, bei denen die gezielte Gabe ohne günstige Effekte blieb [35]. Benötigt werden weitere Langzeitinterventionsstudien. In Anlehnung an die S3-Leitlinie Demenzen 2009 ergibt sich in Bezug auf Vitamin E die zusammenfassende Bewertung, keine Empfehlung für Vitamin E-Gaben für die Therapie der Alzheimer-Demenz zu erteilen. Gründe sind die mangelnde Evidenz für Wirksamkeit und Nebenwirkungsrisiko sowie vermehrt auftretende kardiovaskuläre Ereignisse [20].

Die Effektivität der Mittelmeerdiät mit der Kombination von Antioxidanzien, Vitaminen und mehrfach ungesättigten Fettsäuren in den Nahrungsmitteln hat sich in mehreren Studien gezeigt. Die oben zitierte amerikanische Studie ergab zum Beispiel ein um etwa 30 % reduziertes Demenzerkrankungsrisiko mit dieser Ernährungsform.

Unterstützung des biochemischen Stoffwechselprozesses, der zur Bildung von neuronalen Membranen führt

Souvenaid® stellt mit seinen Nährstoffen die Ausgangssubstanzen für einen Stoffwechselweg zur Bildung neuer Synapsen im Gehirn, den Kennedy-Pathway, zur Verfügung [36]. Dieser schon seit etwa 50 Jahren bekannte und in fast all unseren Zellen ablaufende biochemische Stoffwechselprozess besteht aus mehreren aufeinanderfolgenden enzymatischen Reaktionen. Zuerst wird ein Monophosphat auf Cholin transferiert, sodass Phosphocholin entsteht. Als zweiter Schritt wird Cytidin-5-Monophosphat von Cytidin-Triphosphat auf Phosphocholin übertragen, wobei Cytidin-Diphosphat-Cholin (CDP-Cholin) entsteht. Am Ende kommt es zu einer Aneinanderbindung von Cytidin-Diphosphat-Cholin und Diacylgly-

cerol (DAG), die wiederum Phosphatidylcholin bilden, das häufigste Phospholipid in neuronalen Membranen [14]. Der biochemische Stoffwechselweg führt zur Bildung von neuronalen Membranen. Drei Nährstoffe sind die Ausgangssubstanzen für den Stoffwechselweg: UMP (Uridin-Monophosphat), Cholin und DHA. Auch B-Vitamine sind involviert. In vitro-Studien haben gezeigt, dass die Supplementation mit einem Vitamin B-Komplex (B₁, B₆ und B₁₂) für die Neuritenbildung förderlich ist [27].

Zusammenhänge und wissenschaftliche Datenlage von Einzel Nährstoffen und deren Effekt bei kognitiven Einbußen

Der Zusammenhang zwischen Einzel Nährstoffen und Alzheimer-Demenz konnte in epidemiologischen Studien gezeigt werden.

So lieferten vier große prospektive Studien deutliche Hinweise für den Zusammenhang von erhöhten Homocystein- und/oder niedrigen Vitamin B-Konzentrationen im Blut und einer Alzheimererkrankung oder Demenz.

Aus Kohortenstudien weiß man, dass Personen mit niedrigen Plasmakonzentrationen an Folsäure und den Vitaminen B₆ und B₁₂ und/oder erhöhten Homocysteinwerten im Blut ein höheres Risiko haben, eine Alzheimer-Demenz zu entwickeln [6, 18]. Erhöhte Homocysteinspiegel gelten als Prädiktor für ein Schwächerwerden der kognitiven Fähigkeiten. Studien zeigten, dass ein erhöhtes Homocystein mit Folsäure und/oder Vitamin B₁₂ gut zu senken ist. Deshalb hofften Forscher durch zielgenaue Supplementation das Demenzrisiko zu reduzieren [35]. Bisher konnte allerdings keine eindeutig positive Wirkung von Vitamin-B-Gaben auf die kognitiven Leistungen bzw. eine Demenz nachgewiesen werden [6].

SOUVENAI[®]-STUDIENLAGE

Präklinische Studien

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das Anreichern der Diät mit besonderen Nährstoffen wie Cholin und UMP zu vermehrten dendritischen Fortsätzen, verstärktem Axon-Wachstum [37] und einer Expression der synaptischen Proteine führt, die jeweils Voraussetzungen für die Synapsenbildung sind [36]. Der diätetische Baustein Uridin erhöht z.B. das Axon-Wachstum in vitro. Die größte Wirkung zeigte sich bei Nährstoffkombinationen. In präklinischen Modellen wurde auch gezeigt, dass diese Nährstoffgabe zu einer Verbesserung von Lernvermögen und Gedächtnisfunktion bei Nagern führt [9].

Die medizinische Trinknahrung Souvenaid[®] enthält einen Nährstoffkomplex, Fortasyn[™] Connect, der für die speziellen Ernährungsanforderungen von Menschen mit Alzheimer-Krankheit im Frühstadium zusammengestellt wurde. In Tiermodellen wurde gezeigt, dass die spezi-

fischen Nährstoffe den Aufbau der neuronalen Membranen sowie die Synapsenfunktion unterstützen [36].

Fortasyn[™] Connect

Der in Souvenaid[®] enthaltene Nährstoffkomplex setzt sich aus langkettigen Omega-3-Fettsäuren, Uridin-Monophosphat und Cholin sowie B-Vitaminen und anderen Kofaktoren zusammen. Eine erhöhte Aufnahme dieser Nährstoffe kann die Synthese neuer Synapsen im Gehirn begünstigen.

Die tägliche Dosis Souvenaid[®] (125 ml) – die Trinknahrung gibt es in den Geschmacksrichtungen Erdbeere und Vanille – enthält den Nährstoffkomplex Fortasyn[™] Connect in folgender Zusammensetzung:

Zusammensetzung Menge pro täglicher Dosis (125 ml)

- EPA (Eicosapentaensäure) 300 mg
- DHA (Docosahexaensäure) 1.200 mg
- Phospholipide 106 mg
- Cholin 400 mg
- UMP (Uridin Monophosphat) 625 mg
- Vitamin E (alpha-TE) 40 mg
- Vitamin C 80 mg
- Selen 60 µg
- Vitamin B₁₂ 3 µg
- Vitamin B₆ 1 mg
- Folsäure 400 µg

Dazu kommen Kohlenhydrate, Fette, Ballaststoffe, Mineralstoffe, Spurenelemente und weitere Vitamine [27].

Klinisches Souvenaid[®]-Studienprogramm bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit

Der Effekt von Souvenaid[®] auf die Gedächtnisleistung in verschiedenen Stadien der Alzheimer-Krankheit wurde und wird untersucht. Die drei bisher abgeschlossenen Studien (Souvenir I, Souvenir II und S-Connect) zu Souvenaid[®] mit insgesamt über 1.000 Alzheimer-Patienten erfolgten ebenso wie die noch laufende LipiDiDiet-Studie randomisiert, kontrolliert und doppelblind. Somit entsprechen sie den Anforderungen eines evidenzbasierten Vorgehens.

Die Patienten nahmen in den klinischen Studien Souvenir I, Souvenir II und S-Connect täglich 125 ml Souvenaid[®] für 12 bzw. 24 Wochen ein. In der Verlängerungsstudie zu Souvenir II bekamen die Patienten Souvenaid[®] einmal täglich für weitere 24 Wochen, insgesamt also für die Dauer von 48 Wochen.

Souvenir I

In der multinationalen Souvenir-I-Studie wurde Souvenaid[®] an 225 Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Demenz (Diagnose nach NINCDS – ADRDA), die keine Alzheimer-Medikation bekamen und die im Mini-Mental-Status-Test (MMST) einen Punktwert zwi-

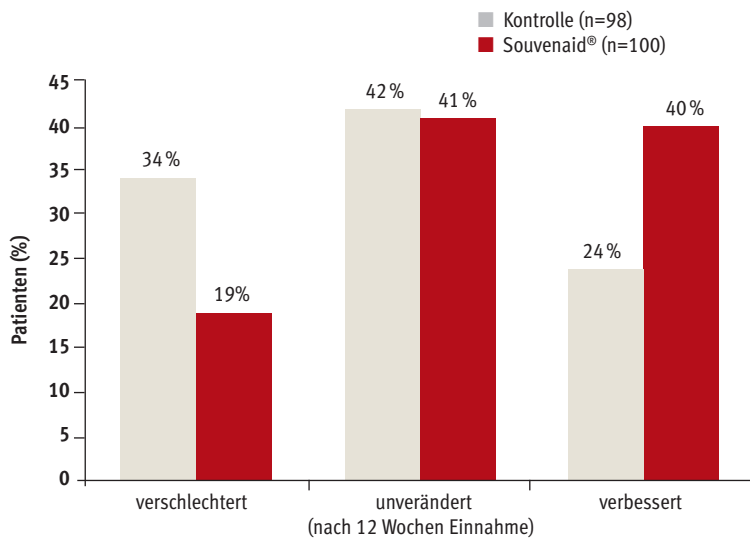


Abb. 2: Signifikant mehr Patienten zeigten eine Verbesserung im WMS-r (verzögerter verbaler Gedächtnistest) nach 12 Wochen Einnahme mit Souvenaid (p=0,021) [24].

leistung (p=0,021 im χ^2 -Test) unter Souvenaid® gab. 40 % der Patienten in der Souvenaid®-Gruppe zeigten eine Verbesserung beim »WMS-r delayed verbal recall«, aber nur 24 % in der Kontrollgruppe (Abb. 2).

Der WMS-r kam zur Anwendung, weil er eine sensitive Erhebung des im Verlauf der Alzheimer-Demenz früh beeinträchtigten episodischen Gedächtnisses möglich macht. Der ADAS-cog-Gesamtscore änderte sich in beiden Gruppen nicht. Es zeigte sich also eine Verbesserung in einem primären Endpunkt, dem verbalen Gedächtnistest, nicht aber im anderen primären Endpunkt, der allgemeinen kognitiven Leistung. Souvenaid® und das Kontrollprodukt wurden bei einer hohen Compliance (94%) gleich gut vertragen. Nur 6,6% der Teilnehmer brachen die Studie in den ersten 12 Wochen und 4,8% während der zwölfwöchigen Verlängerung ab [26].

Die Studie hat ihre Grenzen. Zur fehlenden Verbesserung im ADAS-cog-Gesamtscore ist anzumerken, dass über einen längeren Zeitraum laufende Studien benötigt werden.

Souvenir II

An Souvenir II nahmen 259 Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Demenz (Diagnose nach NINCDS – ADLDA) ohne Alzheimer-Medikation mit einem erreichten mittleren MMST-Punktwert von 25,0 aus 27 Zentren in sechs europäischen Ländern teil im Zeitraum von November 2009 bis Mai 2011. Die Gedächtnisfunktion (»Memory Domain Score« einer neuropsychologischen Testbatterie; NTB = Neuropsychological Test Battery) war der primäre Endpunkt. Als Ergebnis zeigte die Studie, dass Souvenaid® den primären Effektivitätspunkt zur Gedächtnisfunktion nach 24 Wochen signifikant verbesserte (Gedächtnisverbesserung im NTB: p=0,023; Cohen's d=0,21; 95% Konfidenzintervall [-0,06]–[0,49]). EEG-Messungen dienten als Marker für die Gehirnaktivität und neuronale Konnektivität. So weisen EEG-Daten auf eine verbesserte Gesamtkonnektivität im Gehirn sowie auf eine erhöhte Synapsenbildung/-funktion hin. In der offenen Verlängerungsstudie zu Souvenir II für weitere 24 Wochen zeigte sich auch ein signifikanter Anstieg der Gedächtnisleistung. Die Compliance betrug mehr als 90% [27] (Abb. 3).

S-Connect

An S-Connect nahmen 527 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz teil mit einer erreichten MMST-Punktzahl zwischen 14 und 24.

Alle Patienten bekamen eine Alzheimer-Medikation mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und/oder NMDA-Rezeptor-Antagonisten. Die Studie lief über 24 Wochen. Der primäre Effektivitätspunkt war die Veränderung der Kognition: ADAS-cognitive subscale (standard 11-item). Als Ergebnis ist festzuhalten, dass es keine Verbesserung, keinen Unterschied zwischen der Souvenaid®- und der Kontrollgruppe gab. Der primäre Endpunkt

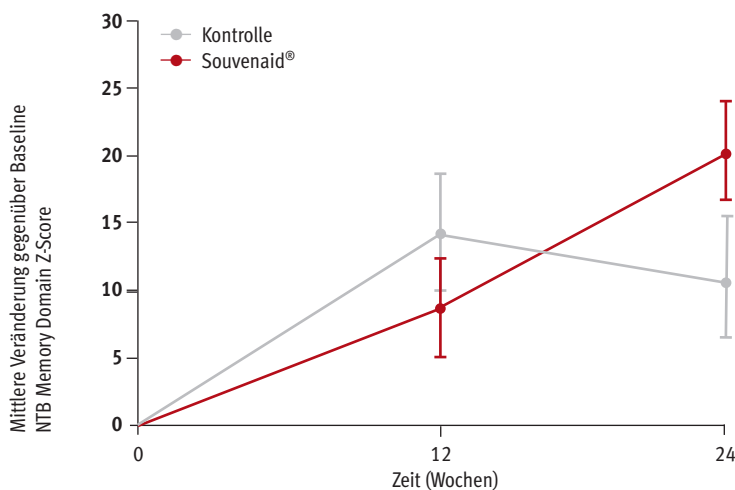


Abb. 3: Patienten, die 24 Wochen Souvenaid eingenommen hatten, zeigten eine Gedächtnisverbesserung im Memory Domain Score der NTB während des gesamten Verlaufs (p=0,023) [25].

schen 20 und 26 (Mittelwert 23,9) erzielten, erstmals untersucht [26]. Das Ziel war es, die Wirkung von Souvenaid® bezüglich der Gedächtnisfunktion und anderer kognitiver Funktionen bei dieser Patientengruppe zu erforschen. 225 Studienteilnehmer erhielten Souvenaid® oder ein isokalorisches Kontrollprodukt (je 125 ml) einmal am Tag über 12 Wochen mit der Möglichkeit der Verlängerung um 12 Wochen. Die Studie hatte zwei primäre Endpunkte: das verzögerte verbale Gedächtnis (aus dem »Wechsler Memory Scale-revised« WMS-r), das primär auf die Gedächtnisfunktion zielt, sowie den ADAS-cog (= Alzheimer's Disease Assessment Scale on Cognition, mit 13 Items modifiziert), um die allgemeine kognitive Funktion zu ermitteln. Als Ergebnis nach 12 Wochen gegenüber Baseline ist festzuhalten, dass es signifikant mehr Patienten mit einer Verbesserung der Gedächtnis-

wurde nicht erreicht. Mit einem durchschnittlichen MMST-Wert von 19,4 Punkten dürfte der Krankheitsprozess bei den Teilnehmern der S-Connect-Studie weiter fortgeschritten sein als bei denjenigen von Souvenir I und Souvenir II. Das Ergebnis könnte für die wissenschaftliche Hypothese sprechen, dass die Nährstoffe in einem sehr frühen Krankheitsstadium aufgenommen werden müssen, um die bestmögliche Wirkung auf die Gedächtnisleistung zu erzielen. Bei den Teilnehmern der S-Connect-Studie ist der Prozess der Erkrankung vermutlich schon so weit fortgeschritten, dass eine Nährstoffgabe in dem kurzen Studienzeitraum keinen nachzuweisenden Effekt zeigt.

Souvenaid® war sehr gut verträglich. Dies bescheinigte das begleitende klinische Studienprogramm. Das gilt für Souvenaid® als Monotherapie [26, 27] wie auch in Kombination mit der Standard-Alzheimer-Medikation [29].

Die Überprüfung der Plasmaspiegel von DHA und Homocystein deutet auf eine gute Aufnahme der Souvenaid®-Nährstoffe hin [26, 27].

LipiDiDiet-Studie

Die von der Europäischen Union geförderte LipiDiDiet-Studie läuft noch. Teilnehmer sind 300 Alzheimer-Patienten im prodromalen Stadium. Die Behandlungsdauer beträgt 24 Monate. Wie bei Souvenir II ist die Gedächtnisleistung der primäre Endpunkt (Z-Score einer Neuropsychologischen Testbatterie). Neben der Wirkung von Souvenaid® auf die kognitiven Leistungen sollen auch die Wirkungen auf das Verhalten und das Auftreten depressiver Symptome erfasst werden. Zusätzlich werden verschiedene mechanistische Biomarker gemessen (MEG, CSF, MRI und MRS, FDG-PET).

Wirkungsweise von Souvenaid®

Souvenaid® wurde für die besonderen Ernährungsanforderungen von Patienten mit Alzheimer-Demenz im Frühstadium entwickelt. Im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen weisen sie niedrigere Plasmaspiegel von Omega-3-Fettsäuren (DHA und EPA), Folsäure, den Vitaminen B₁₂, C und E sowie Uridin auf [30]. Die in Souvenaid® enthaltene spezielle Nährstoffkombination bildet die Grundlage für die Synthese nach dem Kennedy Pathway: Dadurch wird die Synapsenbildung unterstützt und so dem Synapsenverlust bei der AD entgegengewirkt. Die Nährstoffe wirken dabei synergistisch zur Steigerung der Synthese von Phospholipiden [37], die in neuronale Membranen eingebaut werden, welche zur Bildung von Synapsen nötig sind.

Da es sich bei Souvenaid® um eine komplexe Kombination dieser Nährstoffe handelt, waren klassische pharmakodynamische Messungen z.B. zur Bestimmung der Blut-Hirn-Schranken-Gängigkeit technisch nicht möglich. Die Bestimmung der Plasmaspiegel zeigte jedoch, dass die Nährstoffe im Körper gut resorbiert werden [26,

27]. Zudem enthält Souvenaid® Nährstoffe (z.B. EPA, DHA, Cholin und Uridin), die die Blut-Hirn-Schranke nachweislich passieren und somit auch im Gehirn für Stoffwechselwege zur Verfügung stehen können [4, 10, 36].

Bei Alzheimer-Patienten zeigt sich ein erhöhter Neuronenverlust verglichen mit gleichaltrigen, kognitiv gesunden Kontrollgruppen [25]. Bei Patienten mit der Alzheimer-Diagnose sind schon etwa 44 % der Nervenzellen im Gehirn zerstört [24].

Den wissenschaftlichen Hintergrund für die Entwicklung von Souvenaid® bildet also die Fähigkeit von Nährstoffen, die Wiederherstellung der Synapsen zu begünstigen. Die beste Wirkungsweise von Souvenaid® ist im frühen Stadium gegeben.

Fazit für die Praxis, Zusammenfassung und Ausblick

Das Studienprodukt Souvenaid®, ein sehr gut verträgliches diätätisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke mit gutem Sicherheitsprofil, wurde zur Nahrungsergänzung bei leichter kognitiver Beeinträchtigung entwickelt und enthält mit Fortasyn™ Connect eine Kombination aus aktiven Nährstoffen, die für den Synapsenaufbau notwendig sind und synergistisch wirken. Souvenaid® ist ein innovativer diätetischer Behandlungsansatz für Alzheimer-Patienten im Frühstadium. Die medizinische Trinknahrung sollte unter ärztlicher Aufsicht angewendet werden. Der Ansatz ist gut und die Ergebnisse sind erfolversprechend. So konnte in zwei kontrollierten Studien eine signifikant verbesserte Gedächtnisleistung bei Alzheimer-Betroffenen im Frühstadium, die nicht medikamentös behandelt wurden, bereits nach 12-wöchiger Gabe gezeigt werden. Nötig sind weitere klinische Studien, um ein derartiges Konzept zu bestätigen. Die bisherigen Studienergebnisse von Souvenaid® beziehen sich auf relativ kurze Zeiträume der Gedächtnisleistung. Interessant wären nun Langzeitergebnisse. Langzeiteffekte werden von der zurzeit laufenden 24-monatigen LipiDiDiet-Studie erwartet. Kann eine diagnostizierte Erkrankung möglicherweise verlangsamt oder gar gestoppt werden?

Der Ansatz, dass Souvenaid® die Synapsenbildung unterstützen kann, ist eine interessante Herausforderung für das Souvenaid®-Studienprogramm, eventuell potenzielle weitere Zielgruppen ins Auge zu fassen: Parkinsonpatienten, Schlaganfallpatienten und Menschen nach Hirnverletzungen [5].

Danksagung

Der Autor bedankt sich bei Herrn Prof. Dr. Hans-Jörg Assion und Frau Dr. Martina Hoffschulte für die fachliche Unterstützung.

Literatur

1. Arab L, Sabbagh MN. Are certain life style habits associated with lower Alzheimer's disease risk? *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 785-794.
2. Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007; 69: 1921-1930.
3. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30; 367 (9): 795-804.
4. Cansev M. Uridine and Cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev*. 2006; 52: 389-397.
5. Cummings JL. Food for thought: Souvenaid® in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 31: 237-238.
6. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K et al. B-Vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 205-224.
7. Féart C, Barberger-Gateau P. Epidemiological studies on cognition and the omega-6/omega-3 balance. *World Rev Nutr Diet* 2011; 102: 92-97.
8. Gu Y, Nieves JW, Stern Y et al. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol* 2010; 67: 699-706.
9. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *FASEB J*. 2008; 22: 3938-46.
10. Kamp F et al. Movement of fatty acids, fatty acid analogues, and bile acids across phospholipid bilayers. *Biochemistry* 1993; 32: 11074-86.
11. Kamphuis P and Scheltens P. Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease* 2010; 20: 765-775.
12. Kamphuis Patrick JGH, Verhey FRJ and Scheltens P et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease. Results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *The journal of nutrition, health & aging* 2011: 1-5.
13. Kamphuis P, Verhey FRJ and Scheltens P 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. *The journal of nutrition, health & aging* 2011; 15 (8): 672-676.
14. Kennedy EP, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipids. *J. Biol Chem* 1956; 222: 193-214.
15. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1027-1037.
16. Lopes da Silva S et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement* 2013 Oct 18. pii: S1552-5260(13)02464-3.
17. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-3237.
18. Press D, Alexander M. Prevention of dementia. In: Wilterding JL, ed. *UpToDate*. Waltham MA: UpToDate; 2012.
19. Quinn, JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903-1911.
20. Reinbold H and Assion HJ. Dementicum. Kompaktwissen über Demenz und Antidementiva. Mit Sonderbeitrag von Thomas Reinbold: Ernährungstherapie bei Demenz. 2. Aufl. Dortmund: PsychoGen 2011.
21. 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: 50-59.
22. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009; 6: 627-637.
23. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX et al. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59 (6): 912-921.
24. Scheff SW et al. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 2007; 68: 1501-1508.
25. Scheff SW, Price DA, Schmitt FAM, Mufson EJ. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1372-84.
26. Scheltens P, Kamphuis P, Verhey FRJ. et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimer's and Dementia* 2010; 6: 1-10.
27. Scheltens P, Twisk J WR, Blesa R. Efficacy of Souvenaid in Mild Alzheimer's Disease: Results from a randomized, controlled trial. *Journal of Alzheimer's Disease* 2012; 31: 225-236.
28. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298: 789-91.
29. Shah R 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). CTAD, San Diego, November 2011; *J Nutr Health Aging (Nov suppl.)*.
30. Sijben JW. *Europ J Neurol* 2012; 19 (Suppl. 1): 458-807.
31. Sijben JWC, de Wilde MC, Wiegers Rico et al. A multi nutrient concept to enhance synapse formation and function: science behind a medical food for Alzheimer's disease. *OCL* 2011; 18 (5): 267-270.
32. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine* 2010; 72: 239-252.
33. Sperling RA 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.
34. 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.
35. Uster A, Ballmer PE. Brain Food, Bedeutung der Ernährung bei der Prävention und Behandlung von Demenz. *Aktuel Ernährungsmed* 2013; 38: 290-295.
36. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T et al. Use of Phosphatide Precursors to promote synaptogenesis. *Annu. Rev. Nutr.* 2009; 29: 59-87.
37. 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.
38. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimer's & Dementia* 2010; 6: 456-464.

Interessenkonflikt

Der Autor hält wissenschaftliche Vorträge für die Firmen Eisai GmbH, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Nutricia GmbH und Lilly Deutschland GmbH.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Reinbold
 Klinikum Lünen
 St.-Marien-Hospital
 Medizinische Klinik II
 Altstadtstraße 23
 44534 Lünen
 reinbold.thomas@klinikum-luenen.de