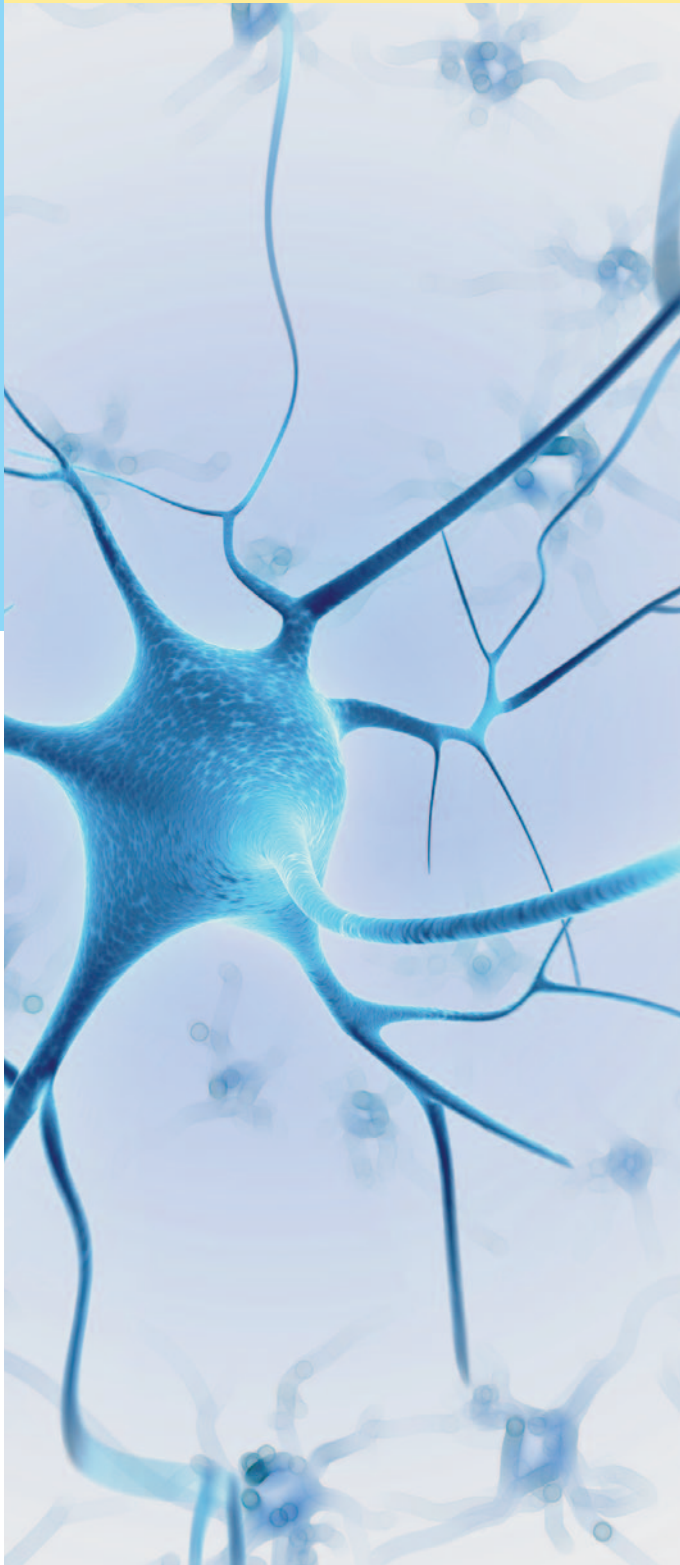


Thieme

Praxis Report

5/2014



Souvenaid®

- **Chancen eines neuen ernährungsbasierten Therapiekonzepts für die Alzheimer-Krankheit im Frühstadium**

 **NUTRICIA**
Advanced Medical Nutrition



Thieme

Thieme Praxis Report

Heft 5, 6. Jahrgang, Juni 2014
ISSN 1611-7891

Dieser Thieme Praxis Report ist den Zeitschriften Aktuelle Neurologie sowie Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung der Nutricia GmbH, Erlangen.

Herausgeber

Prof. Dr. med. Peter Falkai
Direktor der Klinik
LMU Klinikum der Universität München
Klinik f. Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstr. 7
80336 München
E-Mail: Peter.Falkai@med.uni-muenchen.de

Autoren

Prof. Dr. med. Michael T. Heneka, Bonn
E-Mail: Michael.Heneka@ukb.uni-bonn.de

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Riepe, Günzburg
E-Mail: Stefanie.Vrba@bkh-guenzburg.de

Prof. Dr. med. Ralf-Joachim Schulz, Köln
E-Mail: Ralf-Joachim.Schulz@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Christine A.F. von Arnim, Ulm
E-Mail: Christine.Arnim@uni-ulm.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Werner Schulz
E-Mail: Werner.Schulz@thieme.de

Titelbild

© Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel.: 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-298
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme der Zeitschrift in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissenstand bei Fertigstellung der Zeitschrift entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany

F&W Mediocenter GmbH
Holzhauser Feld 2
83361 Kienberg

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2014

Thieme

Praxis Report

Editorial

Inhalt

5 / 2014

Liebe Leserin, lieber Leser,

Ob es uns gut geht, ist von vielerlei Faktoren abhängig. Ein bedeutender dieser vielen Faktoren ist z.B. die Art und Weise, wie wir uns ernähren. Die gilt sowohl für den gesunden Menschen als auch für Menschen, die an psychischen Erkrankungen leiden. Welchen Einfluss eine gesunde Ernährung speziell auf Patienten mit einer Alzheimer-Krankheit hat, soll in dieser Ausgabe des Praxis Reports im Einzelnen beleuchtet werden.

Derzeit gibt es in Deutschland gibt etwa 1 Mio. Patienten mit Alzheimer-Krankheit, mit stark steigender Tendenz. Da der Ernährungsstatus nachweislich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit zusammenhängt, ist gerade bei Patienten mit einer beginnenden Alzheimer-Krankheit falsche Ernährung an sich ein bedeutender Risikofaktor, und hängt mit mehreren anderen Risikofaktoren eng zusammen.

Um neue Optionen und Empfehlungen zur Verbesserung der Situation von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit gezielt zu erörtern, kamen am 8.10.2013 folgende Experten aus unterschiedlichen Fachgebieten zusammen: Die Neurologin Prof. Christine von Arnim, Oberärztin der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Ulm, der Geriater Prof. Ralf-Joachim Schulz, Lehrstuhl Geriatrie der Universität zu Köln, der Gerontopsychiater Prof. Matthias Riepe, Leiter der Sektion Gerontopsychiatrie der Universität Ulm, Bezirkskrankenhaus Günzburg, sowie der Neurowissenschaftler Prof. Michael Heneka, Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Neurowissenschaften an der Neurologischen Klinik der Universität Bonn. Die wissenschaftliche Basis und die darauf basierenden Empfehlungen werden in diesem Report dargestellt.

Herzlichst, Ihr Peter Falkai



Prof. Dr. med.
Peter Falkai,
München



Prof. Dr. med.
Michael T. Heneka,
Bonn



Univ.-Prof. Dr. med.
Matthias Riepe,
Günzburg



Univ.-Prof. Dr. med.
Ralf-Joachim Schulz,
Köln



Prof. Dr. med.
Christine A.F.
von Arnim, Ulm

Inhalt

- 2 Impressum
- 3 Editorial
- 4 Souvenaid® – Chancen eines neuen ernährungsbasierten Therapiekonzepts für die Alzheimer-Krankheit im Frühstadium
- 11 Zusammenfassung
- Literatur

Souvenaid®

Chancen eines neuen ernährungsbasierten Therapiekonzepts für die Alzheimer-Krankheit im Frühstadium

Prof. Dr. med. Peter Falkai¹, Prof. Dr. med. Michael T. Heneka², Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Riepe³,

Prof. Dr. med. Ralf-Joachim Schulz⁴, Prof. Dr. med. Christine A. F. von Arnim⁵

¹München, ²Bonn, ³Günzburg, ⁴Köln, ⁵Ulm

Wie hängt die Ernährung mit der Entstehung psychischer Erkrankungen zusammen? Gehören Ernährungsaspekte auch zu den Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit? Welche Rolle spielt dabei die Synapse? Wie wird ein ernährungsbasiertes Therapiekonzept für Alzheimer-Patienten im Frühstadium beurteilt? Wie sieht die präklinische Rationale dafür aus, welche klinischen Ergebnisse liegen bereits vor und welche Auskunft geben sie über Zielgruppe, Verträglichkeit und Wirksamkeit einer medizinischen Ernährung? Lässt sich ein zuversichtlicher ernährungstherapeutischer Ansatz in das Patientenmanagement einbauen? Was empfiehlt der Expertenkreis, der am 8. Oktober 2013 im Thieme-Verlagshaus in Stuttgart diese Fragen diskutierte und beantwortete?

Ernährung und psychiatrische Krankheiten

Die neu entdeckten Zusammenhänge zwischen Ernährung und psychischen Erkrankungen sind vielfältig und wurden vom Psychiater Prof. Peter Falkai, München, insbesondere unter dem Aspekt der Neuroprotektion beleuchtet. Nicht nur die Kompetenz zur Nahrungsauswahl und -zubereitung, die Steuerung von Hunger und Sättigung, auch die Versorgung mit Mikro- und Makronährstoffen hat enge, mit wachsendem Interesse erforschte Implikationen für psychiatrische Erkrankungen. Ernährungsinterventionen zur Vorbeugung und Behandlung psychiatrischer Störungen werden zunehmend

wissenschaftlich diskutiert. Die Alzheimer-Krankheit spielt dabei eine wegweisende Rolle. Ihrer epidemiologischen Bedeutung entsprechend, ist die Forschung zu Ernährungsinterventionen hier mit am weitesten gediehen [1].

Die bisherige Diskussionsgrundlage der Auswirkungen von Ernährung auf psychische Erkrankungen beruhte nur auf der Analyse von Mangelzuständen (z.B. Vitamin-B₁₂-Mangel), epidemiologischen Daten zu Mikro- oder Makronährstoffspiegeln bei Erkrankten sowie oftmals widersprüchlichen Interventionsstudien zu Einzel Nährstoffen. Erstmals liegen nun aufgrund klinischer Studien mit dem diätetischen Lebensmittel Souvenaid®, das den speziellen Nährstoffkomplex Fortasyn™ Connect enthält, auch Daten kontrollierter randomisierter, doppelblinder Studien vor. Ergänzt werden diese klinischen Ergebnisse durch präklinische Daten, welche die Bedeutung bestimmter Komponenten dieses Komplexes für die Synapsenbildung untersuchen.

Die klinischen Ergebnisse, die in diesem Praxis Report vorgestellt werden, zeigen den Nutzen des Konzepts. Psychiater, Geriater, Neurologen und Neurowissenschaftler unter Vorsitz von Prof. Falkai diskutierten am 8. Oktober im Thieme-Verlagshaus in Stuttgart die vorliegende Evidenz zu Souvenaid® und seine Rolle in der Praxis. Nach lebhafter, auch kritischer Diskussion kamen die Experten unter Würdigung der Gesamtsituation der Patienten und deren Angehörigen zu dem Schluss, dass Souvenaid® als neue Option zur Verbesserung der Gedächtnisleistung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit empfohlen werden kann. Im Folgenden wird die wissenschaftliche Basis dieser Empfehlung näher erläutert.

Teilnehmer des Expertenkreises

- ▶ Prof. Peter Falkai (Vorsitz), Direktor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- ▶ Prof. Christine A. F. von Arnim, Oberärztin der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Ulm
- ▶ Prof. Michael T. Heneka, Leiter der Arbeitsgruppe Klinische Neurowissenschaften an der Neurologischen Klinik der Universität Bonn
- ▶ Prof. Matthias Riepe, Leiter der Sektion Gerontopsychiatrie der Universität Ulm, Bezirkskrankenhaus Günzburg
- ▶ Prof. Ralf-Joachim Schulz, Lehrstuhl für Geriatrie, Universität zu Köln

Falkai führte mit einigen Schlaglichtern in die Thematik ein. Offenbar ernähren sich psychisch Kranke – so das Ergebnis eines aktuellen Reviews [2] – ähnlich nachlässig wie der Bevölkerungsdurchschnitt. Als zusätzlicher Risikofaktor wirken Neuroleptika und Antidepressiva, die das Essverhalten verändern und eine Gewichtszunahme begünstigen.

Studien zur Bedeutung einzelner Nahrungskomponenten für die Entstehung psychiatrischer Erkrankungen sind zahlreich. Die aktuelle Übersichtsarbeit von Sanhueza et al. [3] zeigte bspw., dass eine fischreiche Ernährung mit viel Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA), das Depressionsrisiko verringert.

Bestimmte Ernährungsformen wie eine Ernährung mit viel Fertigprodukten und -gerichten [3] oder eine Ernährung mit hohem Fast-Food-Anteil [4] sind offenbar mit einem erhöhten Depressionsrisiko verbunden. Dies gilt auch für eine geringe Zufuhr an Zink, Magnesium und Folsäure [5].

Einen erstaunlichen präventiven Erfolg bei Personen mit hohem Risiko für eine schizophrene Psychose erzielten Stafford et al. [6] mit Omega-3-Fettsäuren. Diese beugten dem Übergang in eine manifeste Psychose besser vor als das Neuroleptikum Risperidon oder eine kognitive Verhaltenstherapie. Dieser unerwartete Erfolg einer Ernährungsintervention wirft die Frage auf, durch welche neuronalen Mechanismen die Ernährung die Entstehung psychischer Erkrankungen beeinflusst. Diese Frage steht in dem größeren Zusammenhang der Neuroprotektion und Neurogenese sowie von epigenetischen Regulationsmechanismen [7]. Zainuddin und Thuret [8] zeigten in ihrem Review zum Thema „Ernährung, hippocampale Neurogenese und psychische Gesundheit“, dass u.a. körperliches Training, ein anregendes Umfeld und die richtige Ernährung einen positiven Einfluss auf Neurogenese, Lernen, Gedächtnis und Psyche haben, während Altern, Stress, Schlafmangel und falsche Ernährung negativ wirken. Ernährungsbasierte Therapie- und Präventionskonzepte stehen somit in einem größeren Lifestyle-Zusammenhang.

Ernährung, Kognition und Gedächtnis: Implikationen für die Geriatrie

Der Geriater Prof. Ralf-Joachim Schulz, Köln, stellte die Risikofaktoren der Alzheimer-Krankheit vor, darunter die falsche Ernährung,



Abb. 1 Faktoren des Demenzrisikos: zellulär sind Amyloid- β -Ablagerungen, Amyloid- β -Oligomere, hyperphosphorylierte Tau-Proteine (neurofibrillary tangles) und der Synapsenverlust von Bedeutung; außerdem wirken vaskuläre Faktoren ein, z. B. Hypertonie, Diabetes, Dyslipidämie und die Gefäßschädigung durch Rauchen; körperliche Aktivität ist auch im Gehirn ein wichtiger Modulator des vaskulären und metabolischen Risikos; mod. nach [10].

die v.a. über oxidativen Stress das Alzheimer-Risiko erhöht. Er betonte, dass Interventionsstudien mit einzelnen Nährstoffen meist keine Wirkung zeigten. Offenbar kommt es darauf an, dem schon im Frühstadium einer Alzheimer-Entwicklung nachgewiesenen Nährstoffdefizit mit einer kombinierten Gabe von Nährstoffen zu begegnen.

In Deutschland gibt es derzeit etwa 1,4 Mio. Demenzkranke, zwei Drittel davon mit Alzheimer-Krankheit. Alzheimer-Krankheit ist weitgehend eine Alterskrankheit: Der Anteil der Erkrankten unter den 65- bis 69-Jährigen liegt bei 1,6%, unter den 80- bis 84-Jährigen bei 15,7% und unter den über 90-Jährigen bei 41%. Fast 70% der Kranken sind Frauen [9]. Bei der Entstehung einer Alzheimer-Krankheit wirken genetische, biochemische und vaskuläre Faktoren mit. Fehlernährung ist selbst ein bedeutender Risikofaktor und hängt mit mehreren anderen Risikofaktoren eng zusammen (Abb. 1).

Ernährung und Alzheimer-Krankheit sind über verschiedene Mechanismen verknüpft. In den letzten Jahren ist die Bedeutung des oxidativen Stresses durch unangemessene Ernährung in den Mittelpunkt gerückt. Oxidativer Stress geht von reaktiven Sauerstoffverbindungen aus, die mit ihren freien Elektronen Proteine, Lipide, DNA und Zellmembranen schädigen und am Ende Krankheiten fördern oder eher begünstigen. Der Körper schützt sich gegen oxidativen Stress durch ein Abwehrsystem aus

Tab. 1 Studienprogramm zu Souvenaid®.

Studie	Zeit / Status	Patienten- anzahl	AK Stadium (Ø MMST-Wert)	AK Medikation	Behandlungs- dauer	primärer Endpunkt	Ergebnis
Souvenir I	2006–2009, beendet	225	leicht (20–26)	keine	12 Wochen	WMS-r, ADAS-Cog	positive Effekte auf Gedächtnisleistung (WMS-r)
Souvenir II	2009–2012, beendet	259	leicht (≥20)	keine	24 Wochen	Gedächtnis NTB	positive Effekte auf Gedächtnisleistung
S Connect	2008–2011, beendet	527	leicht bis moderat (14–24)	ja	24 Wochen	ADAS-cog	Effekte unterscheiden sich nicht in beiden Gruppen
LipiDiDiet	2009–2014, Rekrutierung abgeschlossen	geplant 300	Prodromal- stadium ≥24	bei Konversion zu AK	24 Monate	Gedächtnis NTB	Rekrutierung abgeschlos- sen, Ergebnisse werden 2015 erwartet

Antioxidanzien, wobei antioxidative Nährstoffe (z. B. Vitamin A, C, E, Selen) eine wichtige Rolle spielen.

Der Ernährungsstatus hängt nachweislich mit der kognitiven Leistungsfähigkeit zusammen. Bei Patienten mit leichter kognitiver Störung (MCI, mild cognitive impairment), die in 80% innerhalb von 6 Jahren eine Demenz entwickeln, verschlechtert sich der Ernährungsstatus fast parallel zum Rückgang der Synapsen. Gegenüber Gesunden haben Patienten mit MCI bereits einen reduzierten DHA-Gehalt in Plasma-Phospholipiden [11], niedrigere Plasmaspiegel von Antioxidanzien wie Vitamin A, C, E, Lutein, Zeaxanthin und α -Caroten [12, 13] so-

wie einen niedrigeren Folsäure-Plasmaspiegel [14]. Bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit wies eine aktuelle Metaanalyse [15] deutlich geringere Plasmaspiegel von Folsäure, Vitamin B₁₂, E und C als in der gesunden Kontrollgruppe nach.

Schon bei gesunden älteren Menschen lag der Antioxidanzien-Plasmaspiegel bei hohem Obst- und Gemüseverzehr (>350 g/d) deutlich höher als bei niedrigem (<100 g/d) [17]. Eine positive Assoziation zwischen dem Obst- und Gemüseverzehr, dem Plasmaspiegel von Antioxidanzien und der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde bei Gesunden im Alter zwischen 45 und 102 Jahren gezeigt [18]. Die Metaanalyse von Li et al. [19] bestätigte eine präventive Wirkung höherer Antioxidanzien-Spiegel gegenüber der Alzheimer-Krankheit. Durch eine Ernährungsintervention mit hoher Obst- und Gemüsezufuhr ließen sich die Plasmaspiegel von Antioxidanzien steigern [20]. Ernährungsinterventionen könnten somit zur Primärprävention einer demenziellen Entwicklung nützlich sein. Obst und Gemüse sowie mehrfach ungesättigte Omega-3-Fettsäuren sind auch Hauptbestandteile der mediterranen Diät, die das Risiko der Entstehung einer MCI und einer Alzheimer-Krankheit verringert [21–24]. Inzwischen wurde auch gezeigt, dass eine Ernährungsform mit wenig gesättigten Fetten und wenig Einfachzuckern bei älteren Menschen schon nach einem Monat zu deutlichen Veränderungen bei Liquor-Biomarkern inkl. Amyloid- β -42 führt [25].

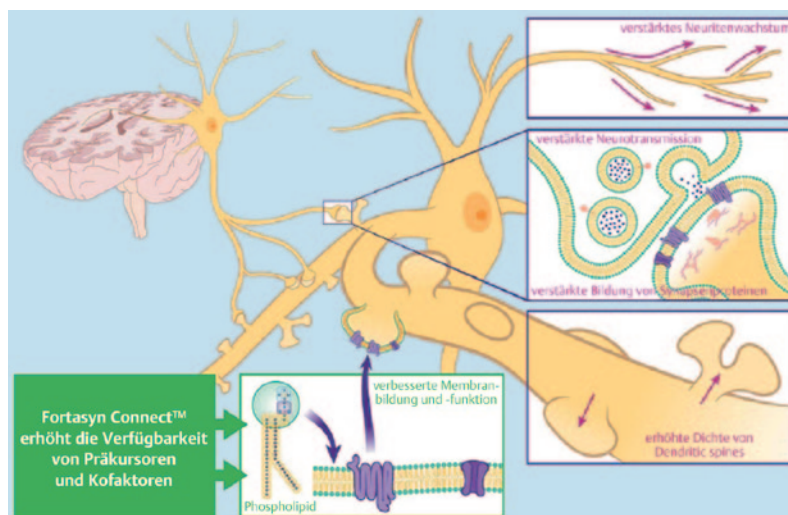


Abb. 2 Synapsenbildung beruht auf der Synthese neuer neuronaler Membranen. Die in Fortasyn™ Connect (Souvenaid®) enthaltene Nährstoffkombination erhöht die Verfügbarkeit von Präkursoren und Kofaktoren: Uridin, DHA, EPA und Cholin sind Bausteine für Phospholipide, die Hauptbestandteile neuronaler Membranen. B-Vitamine, Vitamin C, Vitamin E und Selen wirken als Kofaktoren. Die kombinierte Gabe dieser Nährstoffe ist mit einem verstärkten Neuritenwachstum, verstärkter Neurotransmission und verstärkter Bildung von dendritischen spines assoziiert; mod. nach [31].

versucht werden, diesen Zustand so weit wie möglich zu stabilisieren, betonte Schulz. Im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit hat die Gabe einzelner Nährstoffe allerdings keinen erkennbaren Nutzen, während die Anwendung einer Nährstoffkombination wie in Souvenaid® einen klinischen Nutzen bezüglich der Gedächtnisleistung erkennen ließ.

Synapsenverlust, ein Hauptmerkmal der Alzheimer-Krankheit

Der Gerontopsychiater Prof. Matthias Riepe, Günzburg, stellte die Bedeutung des Synapsenverlusts für die Alzheimer-Krankheit dar und diskutierte Möglichkeiten, den Synapsenverlust zu begrenzen. Dass die Synapse (Abb. 2) etwas mit neurologisch-psychiatrischen Erkrankungen zu tun hat, ist heute Allgemeingut. Alexander Bain postulierte schon 1872, dass kognitive Leistungen auf Zellverbindungen beruhen.

Mit zunehmendem Alter nimmt die Synapsendichte ab [26], dieser physiologische Synapsenverlust beginnt schon im frühen Erwachsenenalter. Im Kontext des pathologischen Synapsenverlusts bei der Alzheimer-Krankheit zeigten Terry et al. [27] schon 1991, dass die Leistungen in kognitiven Tests (Blessed IMC, MMSE, DRS) deutlich mit der Synapsendichte korrelieren. Mit fortschreitender Alzheimer-Krankheit ist die synaptische Übertragung zunehmend beeinträchtigt. Shankar et al. [28] zeigten in einem Alzheimer-Tiermodell anhand des exzitatorischen synaptischen Potentials (ESP) einen Zusammenhang zwischen Amyloid- β -Oligomeren und der Synapsendichte.

Offenbar hat die von Terry et al. 1991 [27] postulierte und von Selkoe 2002 [29] vorangetriebene Hypothese „Alzheimer's Disease is a synaptic failure“ ihre Berechtigung: Selkoe beschreibt einen Ablauf der Alzheimer-Pathogenese, in dem Amyloid- β -Oligomere die synaptische Transmission schon früh beeinträchtigen. Im Einklang mit Selkoes Konzept differenzierten Scheff et al. [30] bez. der Synapsendichte im hippocampalen Gyrus dentatus 3 Gruppen: Die Synapsendichte bei älteren Menschen mit normaler kognitiver Leistung war höher als bei Personen mit MCI und bei diesen wiederum höher als bei Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit. In allen 3 Gruppen fand sich eine Assoziation der Synapsendichte mit dem globalen MMSE-Score und der Zahl der korrekt erinnerten Wörter.

Überwiegt der Synapsenabbau langfristig die Neubildung, entsteht mit zunehmendem Alter ein ausgeprägtes Synapsendefizit. Wesentliche Faktoren, die zum Synapsenabbau beitragen, sind nach Riepe Inaktivität und Mangelernährung. Dazu kommen erkrankungsabhängig spezifische toxische Faktoren – bei der Alzheimer-Krankheit möglicherweise vermittelt durch eine Störung des Energiemetabolismus oder des Amyloidstoffwechsels. Hieraus leiten sich 2 Strategien ab:

- ▶ Die Primärprävention beugt dem Synapsenverlust vor.
- ▶ Bei schon eingetretenem Synapsenverlust kann eine Kompensationsstrategie diesen ausgleichen, verringern oder verzögern. Sie muss jedoch einsetzen, solange der Zustand noch beeinflussbar ist.

Da Synapsenbildung auf Membransynthese beruht, hängt sie entscheidend von der Verfügbarkeit der zur Phosphatidylcholin-Synthese – dem häufigsten Phospholipid in neuronalen Membranen – benötigten Substrat ab (Abb. 2; Tab. 2).

Im Syntheseweg des Phosphatidylcholins (Kennedy-Pathway, Abb. 5) werden neben Cholin weitere Präkursoren, wie Uridinmonophosphat (UMP) und ungesättigte Fettsäuren (DHA, EPA), benötigt. Werden UMP und DHA in einem Tiermodell [32] angewendet, zeigt sich besonders unter der Kombination ein Anstieg von membranrelevanten Proteinen, wie z. B. Synaptophysin-1, die offenbar die Synapsenbildung unterstützen (Abb. 3).

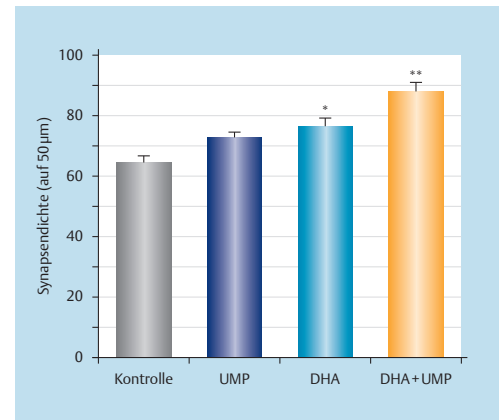
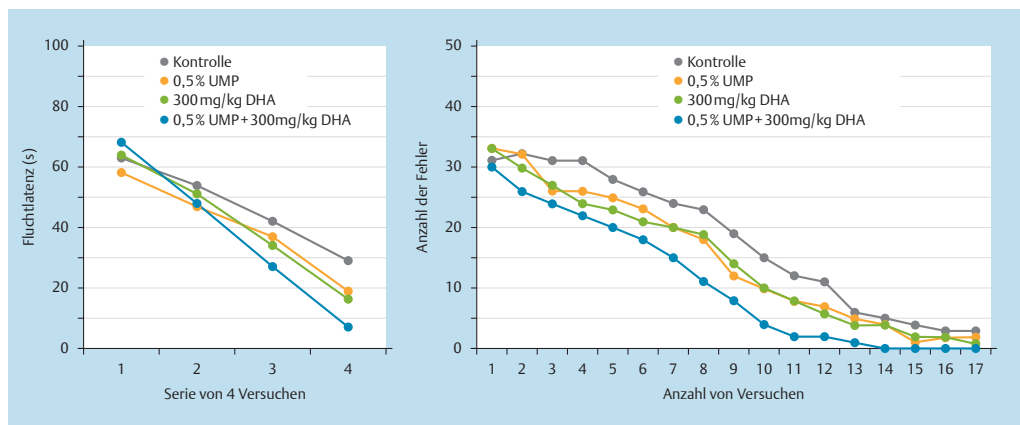


Abb. 3 Wirkung von UMP und DHA im Tiermodell auf die Synapsendichte nach 4 Wochen; mod. nach [32].

Tab. 2 Zusammensetzung des Nährstoffkomplexes Fortasyn™ Connect in Souvenaid®.

Nährstoffe/ Bausteine	Kofaktoren zur Steigerung der Bioverfügbarkeit der Nährstoffe	Antioxidanzien
• Uridin (UMP)	• Vitamin B ₁₂	• Selen
• Omega-3 Fettsäuren (DHA/EPA)	• Vitamin B ₆	• Vitamin C
• Cholin	• Folsäure	• Vitamin E

Abb. 4 Lernen und Gedächtnis: Tiermodelle mit jungen Ratten bzw. Rennmäusen – die kombinierte Gabe von Nährstoffen, erzeugt die stärksten Lerneffekte; mod. nach [33].



In Tiermodellen mit jungen Ratten [33] bzw. Rennmäusen [34] führte die Gabe von UMP und DHA zu einer verbesserten Lernkurve im Verhaltensversuch bzw. deutlich weniger Fehlerläufen bei der Futtersuche. Die Tiermodelle bestätigen die Ergebnisse von Interventionsstudien: Um eine deutliche Effektstärke auf die Synapsenbildung zu erzielen, müssen mehrere Substanzen kombiniert werden: Präkursoren, Kofaktoren, B-Vitamine und Antioxidanzien.

Präklinische Entwicklung von Souvenaid®

Prof. Michael T. Heneka, Bonn, stellte wesentliche Resultate aus der präklinischen Forschung mit dem Nährstoffkomplex Fortasyn™ Connect (Tab. 1) vor, die den üblichen Weg von der Theorie über Zellkulturen bis hin zu adäquaten Tiermodellen nahm. Das Souvenaid®-Konzept wurde von Prof. Richard Wurtman vom Department of Brain & Cognitive Sciences des Massachusetts Institute of Technology in Boston (USA) entwickelt. Die Grundidee besteht darin, dass die Bestandteile dieses Komplexes im Gehirn zur Bildung von u.a. Phosphatidylcholin und damit zur verstärkten Bildung und Funktion neuronaler Membranen führen. Diese Idee wird vom Kennedy-Syntheseweg [35] repräsentiert (Abb. 5).

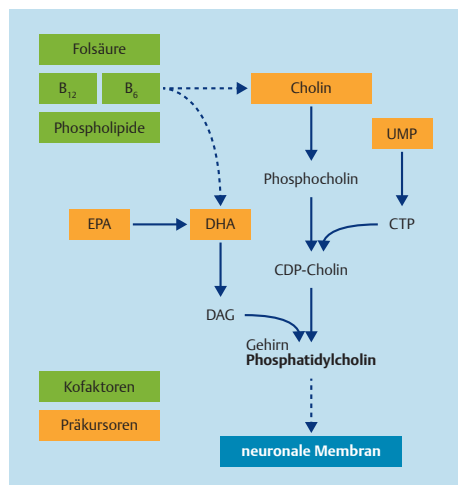


Abb. 5 Kennedy-Syntheseweg von Phosphatidylcholin; mod. nach [35].

Die präklinische Forschung mit Fortasyn™ Connect hat Evidenz u.a. für eine erhöhte Präkursoren-Verfügbarkeit, eine erhöhte Phospholipid- und Membransynthese, ein verstärktes Axonwachstum, eine verstärkte Synapsenbildung, die Synergie der Nährstoffe, eine verringerte

Amyloid-β-Toxizität und ein verbessertes Lernen ergeben. Einige Ergebnisse werden im Anschluss vorgestellt.

Zum Neuritenwachstum zeigten Pooler et al. [36] in der Zellkultur an NGF-differenzierten PC12-Zellen (Phäochromozytom-Zellen, die mit dem Neuronal Growth Factor differenziert wurden), dass die Inkubation mit der Souvenaid®-Komponente Uridin ein konzentrationsabhängiges Neuritenwachstum auslöst. Wurtman et al. [37] wiesen etwa zeitgleich in einem Tiermodell nach, dass die Phosphatidylcholin-Konzentration im Gehirn von Rennmäusen nach 4-wöchiger Behandlung mit UMP (50g/kg) plus DHA (300mg/kg KG) um 45% anstieg. Ähnliches ergab sich auch für die Expression des Synapsenproteins Synapsin-1 und des postsynaptischen Densitätstransmembranproteins 95 (PSD-95), die mit der Kombination um 41 und 38% anstiegen (Abb. 6). Neuritenproteine wie Neurofilament 70 (NF-70) und Neurofilament M (NF-M) wurden unter der Kombination ebenfalls vermehrt gebildet. Die kombinierte Anwendung dieser Nährstoffe triggert demnach die Proteinexpression an der Synapse in vivo.

Diese Befunde wurden in einer ähnlichen Arbeit [38] repliziert. Mit UMP+DHA oder UMP+EPA stieg das Phosphatidylcholin der Tiere in allen untersuchten Gehirnregionen (u.a. Kortex, Striatum, Hippocampus) an. Arachidonsäure hatte keine Wirkung. Bei den prä- und postsynaptischen Proteinen (Syntaxin-3, PSD-95 und Synapsin-1) führten Omega-3-Fettsäuren mit oder ohne UMP ebenfalls zu einem Anstieg.

Die Gabe von UMP+DHA hatte für die behandelten Tiere auch einen kognitiven Nutzen: Bei jungen Ratten [33] bewirkte sie eine verbesserte Lernkurve beim Finden einer verborgenen

Plattform in einem Morris-Wasserlabyrinth (Abb. 4). Für die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Alzheimer-Krankheit wäre aber eine Untersuchung an älteren Tieren aufschlussreicher. In einem ähnlichen Experiment mit Rennmäusen [34], die ihr Futter in einem Vierarm-Kreuz suchen mussten, führte die Gabe von UMP+DHA zu deutlich weniger Fehlerläufen (Abb. 4).

Noch näher an der Alzheimer-Problematik ist die Arbeit von De Wilde et al. [39], in der Ratten mit einer Diät behandelt wurden, welche die Komponenten von Fortasyn™ Connect enthielt oder nicht. Fünf Wochen nach Beginn dieser Intervention erhielten die Tiere eine Amyloid- β -Infusion ins Gehirn und wurden danach 10 Wochen beobachtet. Die mit den Nährstoffkomponenten behandelten Tiere zeigten ein besseres exploratives Verhalten als die unbehandelten. Am Ende war der Phosphatidylcholin-Gehalt im Gehirn der behandelten Ratten erhöht.

In einer Studie von Broersen et al. [40] wurde ein Alzheimer-Tiermodell untersucht: APP/Präsenilin-1-mutante transgene Mäuse (APP-PS1). Bei ihnen reduzierte die Behandlung mit Souvenaid® den Amyloid- β -42- und -40-Gehalt im Gehirn, die Amyloid- β -Plaques im Hippocampus deutlich und im Kortex tendenziell sowie die Neurodegeneration im Kortex signifikant. Das Ergebnis spricht für eine protektive Wirkung von Souvenaid® in diesem Alzheimer-Tiermodell.

Dass Souvenaid® einen Effekt auf die Synapsenbildung hat, ist durch präklinische Untersuchungen gut gestützt. Die Experten hielten es für möglich, dass noch weitere, bisher nicht näher untersuchte Mechanismen für den Effekt des diätetischen Lebensmittels verantwortlich sind.

Klinische Evidenz zu Souvenaid®

Prof. Christine A. F. von Arnim, Ulm

Souvenaid® ist eine medizinische Ernährung, die den Nährstoffkomplex Fortasyn™ Connect (Tab. 1) enthält. Obwohl Souvenaid® ein „diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke“ ist, erfüllt das umfangreiche klinische Studienprogramm, in dem die Effekte von Souvenaid® auf die Gedächtnisleistung von Patienten in unterschiedlichen Stadien der Alzheimer-Krankheit untersucht wurden,

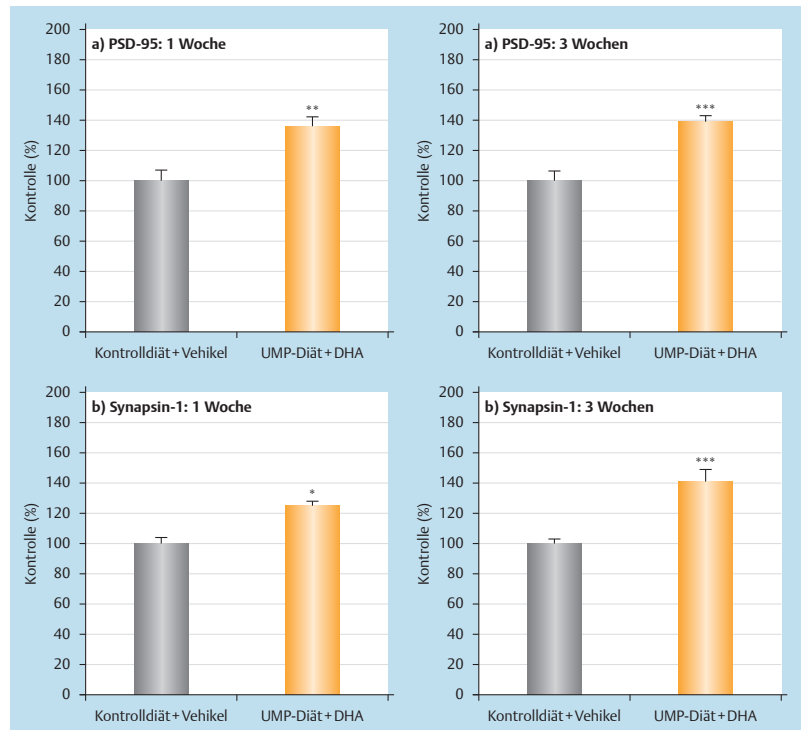


Abb. 6 Synaptische Proteine (PSD-95, Synapsin-1) im Gehirn von Rennmäusen nach Gabe von UMP + DHA; mod. nach [37].

die Standards der aktuellen Medikamentenentwicklung der pharmazeutischen Industrie.

Souvenir I

Die präklinische Forschung hatte zu der begründeten Einschätzung geführt, dass Souvenaid® die Gedächtnisleistung unterstützen könnte. In der Souvenir-I-Studie [41] wurden daher Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit (mittleres Alter ca. 74 Jahre) ohne antidementive Medikation untersucht. Ihr MMST-Score lag bei 20–26 (im Mittel ca. 24).

In der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen Studie bekamen jeweils 106 Patienten 12 Wochen lang entweder Souvenaid® oder das in Konsistenz und Geschmack identische isokalorische Kontrollprodukt (1 × 125 ml/d). Primärer Endpunkt zur Beurteilung der Wirkung war der ADAS-cog-Test (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale). Da im Frühstadium das episodische Gedächtnis am stärksten betroffen ist, wurde als zweiter primärer Endpunkt ein Gedächtnistest mit verzögerter Worterinnerung, der WMS-r delayed verbal recall (Wechsler Memory Scale), untersucht.

Im Ernährungsstatus unterschieden sich beide Gruppen nicht; der mittlere Body-Mass-Index

(BMI) betrug 26,2 kg/m². Trotz ihres guten Ernährungszustands nahmen die Patienten die angebotenen Nährstoffe aus Souvenaid® auf, was sich am Anstieg der Plasmaspiegel zeigte. Bei den unerwünschten Ereignissen ergab sich kein Gruppenunterschied.

Beim WMS-r Delayed Verbal Recall ergab sich ein signifikanter ($p = 0,021$) Vorteil für Souvenaid®, was sich in der Verbesserung der Gedächtnisleistung zeigt. Beim ADAS-cog wurde kein bedeutender Unterschied zu Placebo gesehen.

S-Connect-Studie

In der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten S-Connect-Studie [42] wurden 527 Patienten (mittleres Alter ca. 77 Jahre) mit mittelschwerer Alzheimer-Krankheit (MMST 14–24) untersucht, die eine Alzheimer-Medikation anwendeten. Sie wurden mit dem ADAS-cog bewertet. Die Teilnehmer erhielten 24 Wochen lang Souvenaid® oder Placebo (jeweils 1 × 125 ml/d). Beide Gruppen waren im mittleren MMST-Score (19,3 und 19,5) und BMI (26,6 und 26,2 kg/m²) vergleichbar.

Beim primären Endpunkt ADAS-cog ergab sich kein Unterschied in den beiden Gruppen. Das Nebenwirkungsprofil zeigte jedoch eine sehr gute und vergleichbare Verträglichkeit in beiden Gruppen. Die Compliance lag in beiden Gruppen bei 94%. Die Patienten hatten offenbar kein Problem mit der Anwendung von Souvenaid®.

Souvenir II

In der Souvenir-II-Studie [43] wurden wieder Patienten im Frühstadium der Alzheimer-Krankheit (mittleres Alter ca. 74 Jahre, MMSE-Score >20) untersucht. Der mittlere MMST-Score beider Gruppen betrug 25,1. Der primäre Endpunkt bestand aus einer Memory-Domäne der neuropsychologischen Testbatterie (NTB), die verbale und visuelle Erinnerungen umfasste. Es wurden 259 Patienten in beiden Armen über 24 Wochen mit Souvenaid® oder Placebo (jeweils 1 × 125 ml/d) behandelt. Der mittlere BMI beider Gruppen war vergleichbar (26,7 und 26,1 kg/m²).

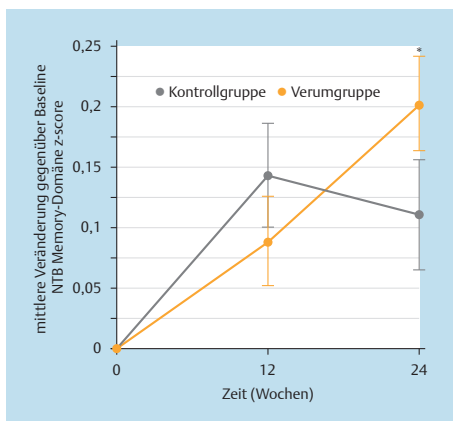


Abb. 7 Souvenir-II-Studie: primärer Endpunkt NTB Memory-Domäne; mod. nach [41, 43].

Die Compliance betrug 97%, produktspezifische unerwünschte Ereignisse kamen nicht vor. Das Ergebnis der Souvenir-I-Studie konnte reproduziert und die Hypothese erneut bestätigt werden. Der primäre Endpunkt der NTB Memory-Domäne verbesserte sich in beiden Gruppen, unter Souvenaid® aber ($p = 0,023$) signifikant stärker, was ebenfalls zeigt, dass Souvenaid® die Gedächtnisleistung verbessert (Abb. 7b).

Als sekundärer Endpunkt wurde die funktionelle Konnektivität als indirekter Indikator der Synapsenfunktion im EEG beurteilt:

- ▶ mittels Peak-Frequenz, die bei Alzheimer-Patienten verändert ist,
- ▶ mittels Phase Lag Index (PLI) als Maß für die funktionelle Verbindung und Synchronizität von Potenzialen, der bei Alzheimer-Patienten reduziert ist, sowie
- ▶ mittels Clustering und Streckenlänge als weiteres Maß für die zerebrale Netzwerkorganisation.

Alle 3 EEG-Parameter entwickelten sich unter Souvenaid® besser als in der Kontrollgruppe. Die EEG-Ergebnisse weisen auf eine verbesserte Konnektivität hin und können als erhöhte Synapsenbildung bzw. -funktion interpretiert werden.

Souvenir II: Open-label-Extension-Studie

Viele Patienten waren bereit, die Souvenir-2-Studie noch einmal 24 Wochen lang bei offener Behandlung weiterzuführen. Etwa 100 Teilnehmer erhielten nach Placebo nun Souvenaid®, etwa 100 setzten ihre Souvenaid®-Therapie fort.

Die Ergebnisse sind rein explorativ: Die Nährstoffspiegel der Patienten aus der ehemaligen Kontrollgruppe stiegen, bei fortgesetzter Souvenaid®-Anwendung blieben die Spiegel auf hohem Niveau. Die Verträglichkeit blieb weiterhin sehr gut und die Compliance sehr hoch (96,5%). Die NTB-Memory-Domäne stieg in beiden Gruppen deutlich an, auch bei den Patienten, die Souvenaid® nun schon 48 Wochen anwendeten.

LipiDiDiet-Studie

Die Erkenntnisse aus den vorgestellten Studien sprechen dafür, dass der beste Erfolg mit Souvenaid® zu erwarten ist, je früher man mit der Intervention beginnt. In der laufenden LipiDi-

Diet-Studie werden daher ca. 300 Patienten, welche die Kriterien einer prodromalen Alzheimer-Krankheit (nach [44]) erfüllen und einen MMST-Score >24 haben, randomisiert und kontrolliert 2 Jahre lang mit Souvenaid® oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt ist die NTB-Memory-Domäne, sekundärer u. a. die Konversion zur Alzheimer-Krankheit. Ergebnisse der EU-geförderten Studie werden 2015 erwartet.

Zusammenfassung

Souvenaid® ist ein innovativer diätetischer Ansatz für Patienten mit Alzheimer-Krankheit im Frühstadium. Der darin enthaltene Nährstoffkomplex Fortasyn™ Connect versorgt die Zelle mit Nährstoffen, die für den Synapsenaufbau notwendig sind und die Synapsenbildung unterstützen können. Die Hinweise aus Tiermodellen auf verbesserte Gedächtnisleistungen wurden bisher in 2 kontrollierten Studien bei Patienten mit leichter Alzheimer-Krankheit bestätigt. Souvenaid® ist ein sehr gut verträgliches diätetisches Lebensmittel.

Nach den Ergebnissen der klinischen Studien zu Souvenaid® erscheint es ratsam, dieses diätetische Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke in der frühen Phase der Alzheimer-Krankheit anzuwenden, sobald die Diagnose feststeht. Die Anwendung kann bei einem MMST-Score von 20–26 beginnen.

Nach den klinischen Erfahrungen von Heneka, die sich auf eine Periode von etwa einem Jahr beziehen, nehmen die Patienten Souvenaid® gern an. Heneka hat eine „Drittelregel“ erkannt: „Ein Drittel sagt, es ist eine klare Verbesserung.“ Die Experten wiesen darauf hin, dass antidementive Medikamente eine ähnliche Ansprechrate, aber oft ausgeprägte Nebenwirkungen haben. Die offene Fortführung der Souvenir-II-Studie ließ erkennen, dass Souvenaid® bei einem Teil der Patienten auch nach fast einem Jahr noch einen nachhaltigen Effekt haben kann.

Da die Verträglichkeit von Souvenaid® ausgezeichnet ist, kann es nach der vorliegenden Evidenz ohne Risiko für den Patienten eingesetzt werden. Für Patienten mit Leidensdruck und ihre Angehörigen bedeutet Souvenaid® eine Chance, etwas zu tun, was sich oft als wirksam und vorteilhaft erweist, wie Falkai abschließend feststellte. Souvenaid® kann

daher als neue Option zur Verbesserung der Gedächtnisleistung von Patienten mit früher Alzheimer-Krankheit empfohlen werden.

Literatur

- 1 Weiqian M et al. *Nutrition* 2013; 1–10
- 2 Stanley S, Laugharne J. *Int J Behav Med* 2013 Febr. 27
- 3 Sanhueza C et al. *J Hum Nutr Diet* 2013; 26: 56–70
- 4 Jacka F et al. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 308–311
- 5 Jacka F et al. *J Affective Disorders* 2012; 141: 79–85
- 6 Stafford MR et al. *BMJ* 2013; 346: f185
- 7 Dauncey MJ. *Nutrients* 2012; 5: 887–914
- 8 Zainuddin MS, Thuret S. *Br Med Bull* 2012; 103: 89–114
- 9 Deutsche Alzheimer Gesellschaft e.V., www.deutsche-alzheimer.de/ueber-uns/presse/artikel-ansicht/artikel/deutsche-alzheimer-gesellschaft-veroeffentlicht-neue-zahlen-zur-haeufigkeit-von-demenzkrankungen.html (Besucht: 17.12.2013)
- 10 Polidori MC et al. *Int J Alzheimer Dis* 2010; Jun 29
- 11 Conquer JA et al. *Lipids* 2000; 35: 1305–1312
- 12 Rinaldi P et al. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 915–919
- 13 Baldeiras I et al. *J Alzheimers Dis* 2008; 15: 117–128
- 14 Quadri P et al. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 114–122
- 15 Lopes da Silva S et al. *Alzh & Dementia* 2013; 1–18
- 16 Ingelsson M et al. *Neurology* 2004; 62: 925–931
- 17 Anlasik T et al. *Br J Nutr* 2005; 94: 639–642
- 18 Polidori MC et al. *J Alzheimers Dis* 2009; 17: 921–927
- 19 Li FJ et al. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 253–258
- 20 Polidori MC et al. *Nutrition* 2009; 8: 10–11
- 21 Scarmeas N et al. *Ann Neurol* 2006; 59: 912–921
- 22 Burgener SC et al. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 18–21
- 23 Sofi F et al. *BMJ* 2008; 337: A1344
- 24 Scarmeas N et al. *Arch Neurol* 2009; 66: 216–225
- 25 Bayer Carter JL et al. *Arch Neurol* 2011; 68: 743–752
- 26 Terry RD, Katzman R. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 347–348
- 27 Terry RD et al. *Ann Neurol* 1991; 30: 572–580
- 28 Shankar GM et al. *Nat Med* 2008; 14: 837–842
- 29 Selkoe D. *Science* 2002; 298: 798–791
- 30 Scheff SW et al. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1372–1384
- 31 van Wijk N et al. *J Alzheimers Dis* 2014; 38: 459–479
- 32 Sakamoto T et al. *Brain Res* 2007; 1182: 50–59
- 33 Holguin S et al. *Behav Brain Res* 2008; 191: 11–16
- 34 Holguin S et al. *FASEB J* 2008; 22: 3938–3946
- 35 Kennedy EP, Weiss SB. *J Biol Chem* 1956; 222: 193–214
- 36 Pooler AM et al. *Neurosci* 2005; 134: 207–214
- 37 Wurtman RJ et al. *Brain Res* 2006; 1088: 83–92
- 38 Cansev M, Wurtman RJ. *Neuroscience* 2007; 148: 421–431
- 39 de Wilde MC et al. *J Alzheimers Dis* 2011; 27: 327–339
- 40 Broersen LM et al. *J Alzheimers Dis* 2013; 33: 177–190
- 41 Scheltens P et al. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 1–10
- 42 Shah R et al. *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (Suppl 1): S30
- 43 Scheltens P et al. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 225–236
- 44 Dubois B et al. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–746

