

# Chancen und Grenzen der Ernährung bei Demenz

**CHRISTINE A.F. VON ARNIM**



Demenzkrankungen nehmen im Rahmen der steigenden Überalterung unserer Gesellschaft stetig zu. Aus epidemiologischen Studien wissen wir, dass bestimmte Ernährungsmuster und die Zuführung bestimmter Nährstoffe mit einem verminderten Risiko, an Demenz zu erkranken, verbunden sind. Die Erkenntnisse dieser Beobachtungsstudien wurden und werden in kontrollierten, plazebo-kontrollierten Studien prospektiv analysiert und lassen den Schluss zu, dass eine frühe Intervention mit der Kombination aus Wirkstoffen im Sinne einer «Mittelmeerdät» vielversprechend sein kann.

## Alzheimer-Demenz

Die Alzheimer-Demenz ist mit 10 Millionen Erkrankten in Europa (Stand 2010) eine der häufigsten Erkrankungen im höheren Lebensalter. Dabei handelt es sich aufgrund der direkten und indirekten Kosten um eine chronische Erkrankung mit hoher volkswirtschaftlicher Bedeutung. Entsprechend unserer demografischen Entwicklung wird sich die Zahl der Betroffenen bis 2050 ungefähr verdoppeln. Die Alzheimer-Demenz geht bei zunehmendem Absterben von Nervenzellen klinisch mit fortschreitender Verschlechterung der Gedächtnisfunktion und anderer kognitiver Funktionen einher und führt zu einer zunehmenden Beeinträchtigung in den Aktivitäten des täglichen Lebens bis schliesslich hin zur völligen Pflegebedürftigkeit. Bis heute gibt es keine Möglichkeiten, die Erkrankung zu heilen. Die derzeit zugelassenen medikamentösen antidementiven Therapien sind die Acetylcholin-Esterase-Hemmer (mit Wirkung auf das cholinerge Transmittersystem) und Memantin (ein NMDA-Rezeptor-Antagonist [NMDA = N-

Methyl-D-Aspartat] mit Wirkung auf das glutamaterge Transmittersystem). Durch diese Medikamente können eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs sowie eine funktionelle Verbesserung oder Stabilisierung erreicht werden.

Die ersten Veränderungen der Alzheimer-Krankheit sieht man mit histopathologischen und biochemischen Methoden bereits sehr früh. Nach neueren Untersuchungen sind die ersten Tau-assoziierten Veränderungen bereits im frühen Erwachsenenalter, teilweise sogar schon im Kindesalter, detektierbar, sodass es sich bei der Alzheimer-Krankheit um eine Erkrankung mit sehr langer präklinischer Phase handelt (1). Einhergehend mit der Ablagerung von hyperphosphoryliertem Tau-Protein und Amyloid-beta-Peptid kommt es bereits vor Ausbruch einer Demenz zu einer Funktionsstörung und zum Untergang von Synapsen. Synapsen stellen die Verbindung zwischen Nervenzellen dar und sind Bereiche mit sehr hohen metabolischen Anforderungen. Man nimmt derzeit an, dass individuelle Synapsen eine «Lebenszeit» von 6 bis 12 Mo-

naten haben und hier eine ständige Erneuerung stattfindet. Die Hauptbestandteile von Synapsen sind mit Botenstoffen gefüllte Vesikel, die ständig von der präsynaptischen Zellmembran abgeschnürt, ausgeschüttet und wiederaufgenommen werden. Bei der Alzheimer-Krankheit sind hauptsächlich zuerst cholinerge und später auch glutamaterge Neurotransmittersysteme betroffen. Die Zellmembran, aus der die Vesikel abgeschnürt werden, ist im Bereich der Synapse reichhaltig an Phospholipiden und ungesättigten Fettsäuren. Zudem zeigen In-vitro-Untersuchungen, dass B-Vitamine die Regeneration von Methylgruppen und wahrscheinlich die Neubildung von Synapsen fördern (2).

## Die Rolle von Nutrition bei Demenz

Aufgrund dieser Befunde und Beobachtungen ergeben sich Hinweise, dass auch Ernährungsbestandteile einen positiven Effekt auf die Entstehung und Erhaltung von Synapsen haben können. Dies wird unterstützt durch Daten aus zahlreichen epidemiologischen Untersuchungen. Ins-

besondere die sogenannte «Mittelmeer»- oder mediterrane Diät scheint mit einer Reduktion des Risikos, an einer Alzheimer-Demenz zu erkranken, assoziiert zu sein. In einer Beobachtungsstudie wurde ein um ein Drittel reduziertes Demenzrisiko festgestellt (3). In dieser in New York (USA) durchgeführten Studie wurde die «Mittelmeerdiät» über folgende Punkte definiert: hoher Anteil an Fisch, Gemüse, Hülsenfrüchten, Obst, Getreide und ungesättigten Fettsäuren, bei moderatem Anteil an Alkohol und niedrigem Fleisch- und Milchprodukteanteil. Auch nach Beginn einer Alzheimer-Demenz ist das Einhalten dieser «Mittelmeerdiät» mit einer geringeren Sterblichkeit verbunden (4). Auch Daten aus Studien mit sogenannten Food Frequency Questionnaires (Ernährungsfragebogen) weisen ein ähnliches Profil auf und zeigen, dass eine hohe Aufnahme von dunklem und grünem Blätterm Gemüse, Kreuzblütlergemüse, Fisch und Obst sowie geringe Aufnahme von Innereien, rotem Fleisch, fettreichen Molkereiprodukten, Butter und Transfett sich positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirken (5). Was kennzeichnet nun eine «Mittelmeerdiät» von ernährungswissenschaftlicher Seite her? Im Grunde ist sie durch hohe Anteile der drei folgenden Hauptgruppen an Bestandteilen charakterisiert:

1. B-Vitamine und Folsäure
2. Antioxidanzien
3. Ungesättigte Fettsäuren

#### *B-Vitamine und Folsäure*

Folsäuremangel kann zu angeborenen Neuralrohrdefekten und megaloblastärer Anämie führen. Auch Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel kann zu megaloblastärer Anämie und neurologischer Symptomatik inklusive Hinterstrangsymptomatik bis hin zu akutem Querschnittssyndrom (funikuläre Myelose) und kognitiver Beeinträchtigung führen. Folsäure-, aber auch Vitamin-B<sub>12</sub>- und Vitamin-B<sub>6</sub>-Mangel führen zu erhöhten Werten von Homozystein im Blut. Erhöhte Homozysteinwerte sind assoziiert mit Endotheldysfunktion, vaskulären Erkrankungen und neuropsychiatrischen Erkrankungen.

In epidemiologischen Studien gibt es Hinweise, dass erhöhtes Homozystein ein

Risikofaktor für Demenzerkrankungen ist. Eine aktuelle finnische Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen Homozystein-, Transcobalamin- (= Vitamin B<sub>12</sub>) und Folsäurewerten und der kognitiven Leistungsfähigkeit über die Jahre (6).

Bis heute gibt es einige prospektive, randomisierte Studien zur Wirksamkeit von Folsäure (mit oder ohne Vitamin-B<sub>12</sub>-Gabe) auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Eine in Neuseeland durchgeführte Studie an kognitiv gesunden Menschen, die unabhängig vom jeweiligen Homozysteinspiegel 1000 µg Folsäure, 500 µg Vitamin B<sub>12</sub> und 10 mg B<sub>6</sub> über 2 Jahre einnahmen, zeigte keine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit (7). Eine niederländische Studie hingegen konnte bei kognitiv gesunden, älteren Menschen mit erhöhtem Homozysteinspiegel nach Gabe von 800 µg Folsäure pro Tag über 3 Jahre verbesserte Gedächtnisleistung, Informationsverarbeitung und Arbeitsgeschwindigkeit beobachten (8). Im

### «Mittelmeerdiät» wirkt sich positiv auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus. »

Gegensatz dazu zeigte eine Studie mit hochdosierter B-Vitamin-Gabe (5 mg Folsäure, 1 mg B<sub>12</sub>, 25 mg B<sub>6</sub>) über 18 Monate bei Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz keinen Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit im ADAS-cog. Eine ganz aktuelle systematische Übersicht und Metaanalyse über 19 Studien, in denen mit der Gabe von B-Vitaminen Homozysteinwerte gesenkt wurden, zeigt auf, dass dadurch sowohl bei Menschen mit Demenz als auch bei Menschen ohne kognitive Beeinträchtigung kein signifikanter Effekt hinsichtlich kognitiver Leistungsfähigkeit erzielt werden konnte (9). Es ist jedoch bei diesen Interventionsstudien zu beachten, dass es in verschiedenen Ländern eine Folsäureanreicherung von Lebensmitteln gibt, wobei dies von Land zu Land unterschiedlich gehandhabt wird (Deutschland: keine Beimengungspflicht, Schweiz: nationale Präventionskampagne, USA: Folsäurezusatz im Mehl gesetzlich vorgeschrieben).

#### *Antioxidanzien*

Oxidative Schädigung wird als eine Ursache von Alzheimer-Demenz angenommen. Freie Radikale vermitteln Schäden an Proteinen, Lipiden, Mitochondrien und DNA, aktivieren den Zellteilungszyklus und können so zu Schäden an Nervenzellen beitragen. Daher nimmt man an, dass durch Gabe von Antioxidanzien diese Schädigung reduziert werden kann. In Alzheimer-Mausmodellen führt die Supplementation mit Vitamin E, einem starken Antioxidans, zu reduzierter Amyloid-β-Pathologie, erhält die Gesundheit von Neuriten und verbessert die Kognition (10–12).

Wir haben in einer eigenen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie einen Zusammenhang zwischen schlechter kognitiver Leistungsfähigkeit und reduzierten Werten für Vitamin C und Betakarotin im Blut gesehen (Nagel, von Arnim; unpublished data). Zudem gibt es einige Beobachtungsstudien, die darauf hinweisen, dass eine an Antioxidanzien reiche Diät das Risiko für Alzheimer-Demenz senken kann (13).

In klinischen kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Studien bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (14) und Patienten mit Alzheimer-Demenz (15) zeigte sich jedoch kein Effekt von Vitamin-E-Gabe über 3 Jahre bei 769 Patienten (14) oder einer Kombination von Vitamin E, Vitamin C und Alpha-Liponsäure oder Coenzym Q10 über 16 Wochen bei 78 Patienten (15) auf entsprechende Biomarker im Liquor. Auch in der Women's Antioxidant Cardiovascular Study mit Vitamin E (402 mg jeden 2. Tag) und Betakarotin (50 mg jeden 2. Tag) und Vitamin C (500 mg/Tag) zeigte sich kein Einfluss auf die Kognition über 5,4 Jahre (16), wobei ein möglicher später Langzeiteffekt von Vitamin C und Betakarotin weiter untersucht werden muss.

#### *Ungesättigte Fettsäuren*

Die Alzheimer-Demenz ist eng mit dem Lipidmetabolismus verknüpft. Der genetische Hauptrisikofaktor für die Alzheimer-Demenz ist das Vorhandensein des

ApoE4-Allels des Lipidtransportproteins Apolipoprotein E (ApoE). Ungesättigte Fettsäuren, insbesondere Docosahexaensäure (DHA), zeigen in Modellen antiinflammatorische und antioxidative Eigenschaften, fördern das Auswachsen von Neuriten, verbessern die Fluidität von synaptischen Membranen und begünstigen sogar Neurogenese (17). DHA ist in der Synapsenfraktion stark angereichert und bei Patienten mit Alzheimer-Demenz erniedrigt. DHA verzögert bei Alzheimer-Mausmodellen das Auftreten der typischen neuropathologischen Veränderungen (18).

Epidemiologische Studien wiesen auf einen Zusammenhang zwischen der Aufnahme (mehrfach) ungesättigter Fettsäuren und Demenz hin. Zudem gibt es aus vielen Studien Hinweise, dass Fischkonsum als Hauptquelle für Omega-3-Fettsäuren das Demenzrisiko senkt (19). Studien, in denen Fettsäuren im Plasma gemessen wurden, bestätigen, dass höhere Plasmaspiegel an Omega-3-Fettsäuren, insbesondere Docosahexaensäure (DHA), mit einem reduzierten Demenzrisiko einhergehen (20).

Die Datenlage zu den Studien mit ungesättigten Fettsäuren ist kontrovers (Übersichtsartikel [17]). In einigen Studien (21–23) wird ein Effekt auf Aufmerksamkeit, in einigen auf das Gedächtnis (22, 24, 25) und in einer anderen nur auf die Aktivitäten des täglichen Lebens berichtet. Eine prospektive Studie mit der Gabe von hochdosierter DHA (2 g/Tag) bei 295 Patienten mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz über 18 Monate zeigte keinen Effekt auf das Fortschreiten der Demenz (26). In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich, dass ApoE4-negative Individuen besser auf die DHA-Gabe angesprochen haben.

#### *Kombination von Nutrienzien*

Ein einzelner nutritiver Bestandteil hat bisher auch in grossen, prospektiv angelegten, gut geplanten Studien keinen durchschlagenden Effekt bezüglich Vorbeugung oder Behandlung von Alzheimer-Demenz gezeigt, sodass wahrscheinlich – ähnlich wie bei dem Konzept «Mittelmeerdät» – ein ausgewogenes

Zusammenspiel von Nahrungsbestandteilen zielführend sein könnte. Basierend auf diesem Ansatz wurden hypothesenbasiert mehrere Komponenten enthaltende «Nährstoffcocktails» zur Unterstützung der Funktion von Synapsen entwickelt. Durch diese diätetisch zugeführten Vorläufer der Membran- und Neurotransmittersynthese wird die synaptische Funktion optimiert.

Dieser speziell komponierte Drink wurde bisher in mehreren Studien prospektiv analysiert. In einer ersten kontrollierten Studie wurden 225 Patienten mit einer leichten Alzheimer-Demenz randomisiert eingeschlossen und dann doppelblind der Gruppe mit aktivem Wirkstoffprodukt (Souvenaid) oder mit einem Placebokontrolldrink (125 ml jeweils) zugewiesen (27). Dieser Drink wurde über 12 Wochen einmal täglich gekühlt konsumiert, und nach dieser Zeit wurden die Gedächtnisleistung und der allgemeine Schweregrad der Demenz untersucht. Es zeigte

### « Höhere Plasmaspiegel an Omega-3-Fettsäuren gehen mit einem reduzierten Demenzrisiko einher. »

sich eine Verbesserung in einem primären Endpunkt, dem verbalen Gedächtnistest (delayed verbal recall task, Wechsler-Memory-Scale revised), jedoch nicht im anderen primären Endpunkt, der allgemeinen kognitiven Leistung, analysiert durch die ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale). Zudem zeigten sich keine Änderungen bezüglich der allgemeinen Einschätzung des Schweregrades der Demenz (gemessen mittels Cambridge Behavioural Inventory [CBI]) oder neuropsychiatrischer Auffälligkeiten (gemessen mittels Neuropsychiatric Inventory [NPI]). In einer im Nachhinein post hoc durchgeführten Analyse zeigte sich der positive Effekt auf die Gedächtnisleistung insbesondere bei der Untergruppe der nur sehr leicht betroffenen Patienten. Hinsichtlich Geschmack und Konsistenz zeigte sich kein Unterschied zwischen aktivem Wirkstoffprodukt und Placebokontrolldrink mit guter Verträglichkeit und exzellenter

Compliance (95% der Studienteilnehmer nahmen den Drink gemäss Plan ein). Dies spiegelt sich auch in den gemessenen Laborwerten wider, bei denen durch den Wirkstoffdrink eine signifikante Reduktion von Plasma-Homozystein und eine signifikante Erhöhung von DHA in der Erythrozytenmembran erzielt werden konnten.

Basierend auf dieser vielversprechenden ersten Studie, die hauptsächlich im Bereich der Gedächtnisleistung Effekte zeigte, wurden und werden weitere Studien durchgeführt. Die ersten Ergebnisse wurden auf dem CTAD 2011 präsentiert und zeigen, dass es in einer europäischen Folgestudie bei 259 Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz nach 24 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der Gedächtnisleistung (gemessen mit dem Memory z-Score der Neuropsychological Test Battery [NTB]) kommt. Zusätzlich wurde zur Überprüfung der Hypothese, dass die synaptische Verbindung verbessert wird, die funktionelle Konnektivität im EEG gemessen. Auch hier wurde eine letztlich den Vorschriften der pharmazeutischen Zulassung entsprechende kontrol-

lierte, randomisierte und doppelblinde Studie durchgeführt. In einer in den USA durchgeführten Folgestudie mit 527 Patienten über 24 Wochen mit leichter bis moderater Alzheimer-Demenz, die bereits Antidementiva einnahmen, zeigte sich kein Effekt des Wirkstoffprodukts auf die kognitive Leistungsfähigkeit, gemessen durch 11-ADAS-cog.

Diese Studien deuten auf eine Wirksamkeit zum einen in (sehr) frühen Krankheitsstadien, zum anderen vor allem auf Gedächtnisleistungen hin. Dem wird derzeit in einer europäischen Studie nachgegangen, in der bei Patienten mit «prodromaler» Alzheimer-Demenz (entsprechend den von Dubois 2007 veröffentlichten Kriterien) zusätzlich auch biologische Parameter wie Gehirnvolumenänderung mittels Kernspintomografie, Demenzmarker im Liquor und verschiedene andere untersucht werden.

Derzeit ist es wahrscheinlich noch zu früh, eindeutige Empfehlungen für diese Art

von nutritiver Therapie zu geben, insbesondere da hier kein pharmakologisches Präparat von den entsprechenden Behörden zugelassen werden wird. Bis heute ist es so, dass medizinische Nahrungsmittel zur Zulassung nur Verträglichkeit und Sicherheit nachweisen müssen, aber keine Wirksamkeit. Allerdings zeigen diese sorgfältig durchgeführten Studien, dass eben auch medizinische Nahrungsmittel zur Besserung von Symptomen wie der Gedächtnisstörung beitragen können. Dadurch wird ein neuer Standard in der Prüfung nutritiver Therapie gesetzt, der sinnvoll und wichtig ist, um den beratenden Ärzten Empfehlungen für ihre Patienten an die Hand zu geben. Vor allem vor dem Hintergrund, dass auf diesem Gebiet in den letzten Jahren – gerade im Bereich der pharmakologischen Therapien – nur extrem wenige Studien die von Vornherein definierten primären Endpunkte erreicht haben, ist die Relevanz dieser Studien nicht zu unterschätzen.

### Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile

Das Zusammenwirken einzelner Nahrungsbestandteile scheint bei der Entstehung einer Alzheimer-Demenz komplexer zu sein, als es sich nach den epidemiologischen Studien vermuten lässt. Eindeutige Empfehlungen bezüglich der Ernährung mit Mikronährstoffen zur Vorbeugung oder Behandlung der Alzheimer-Demenz lassen sich heutzutage nicht geben, allerdings weisen aktuelle Studien darauf hin, dass das höchste Potenzial von nutritiver Therapie in einer Kombination von Wirkstoffen und eher früh im Verlauf der Krankheit zu liegen scheint, wenn die Synapsen der Nervenzellen bereits gestört sind, aber noch kein Zelluntergang stattgefunden hat. Andere derzeit laufende Studien in diese Richtung umfassen eine mehrdimensionale Multi-Domänen-Intervention bei «gebrechlichen» (frail) Patienten mit allenfalls leichter kognitiver Beeinträchtigung inklusive Ernährung (ungesättigte Fettsäuren), psychologischer Beratung und körperlicher Aktivität (28). Inwiefern sich durch Lifestyle-Interventionen über die Ernährung hinaus synergistische

Effekte erzielen lassen, ist hochspannend und für unsere älter werdende Gesellschaft von grösstem Interesse.

#### Korrespondenzadresse:

Professor Dr. Christine A.F. von Arnim  
Leiterin der Gedächtnissprechstunde  
Neurologische Universitätsklinik Ulm  
Oberer Eselsberg 45, D-89081 Ulm  
E-Mail: christine.arnim@uni-ulm.de

#### Interessenskonflikte:

Frau Prof. von Arnim ist Mitglied im Scientific Advisory Board von Nutricia GmbH; sie hat Unterstützung für Reisen und Vortragshonorare von Sanofi-aventis, Novartis, Pfizer Inc., Eisai Inc. und Nutricia GmbH erhalten; ihre Forschung wird unterstützt von Heel GmbH, Alzheimer Forschung Initiative und der Heidelberger Akademie der Wissenschaften.

#### Literatur:

1. Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol.* 2011; 121 (2): 171–181.
2. van Wijk N, Watkins CJ, Bohlke M, Maher TJ, Hageman RJ, Kamphuis PJ et al. Plasma choline concentration varies with different dietary levels of vitamins B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid in rats maintained on choline-adequate diets. *Br J Nutr.* 2011; 1–5.
3. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59 (6): 912–921.
4. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology.* 2007; 69 (11): 1084–1093.
5. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology.* 2012; 78 (4): 241–249.
6. Hooshmand B, Solomon A, Kareholt I, Rusanen M, Hanninen T, Leiviska J et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med.* 2012; 271 (2): 204–212.
7. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med.* 2006; 354 (26): 2764–2772.
8. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet.* 2007; 369 (9557): 208–216.
9. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29 (1): 133–149.
10. Garcia-Alloza M, Dodwell SA, Meyer-Luehmann M, Hyman BT, Bacskai BJ. Plaque-derived oxidative stress mediates distorted neurite trajectories in the Alzheimer mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65 (11): 1082–1089.
11. Harrison FE, Hosseini AH, McDonald MP, May JM. Vitamin C reduces spatial learning deficits in middle-aged and very old APP/PSEN1 transgenic and wild-type mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009; 93 (4): 443–450.
12. Sung S, Yao Y, Uryu K, Yang H, Lee VM, Trojanowski JQ et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Aβ levels and

- amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2004; 18 (2): 323–325.
13. Solfrizzi V, Panza F, Capurso A. The role of diet in cognitive decline. *J Neural Transm.* 2003; 110 (1): 95–110.
  14. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005; 352 (23): 2379–2388.
  15. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA et al. Antioxidants for Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial With Cerebrospinal Fluid Biomarker Measures. *Arch Neurol.* 2012.
  16. Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Albert CM, Grodstein F. Vitamin E, vitamin C, beta carotene, and cognitive function among women with or at risk of cardiovascular disease: The Women's Antioxidant and Cardiovascular Study. *Circulation.* 2009; 119 (21): 2772–2780.
  17. Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Dietary fatty acids and the aging brain. *Nutr Rev.* 2010; 68 Suppl 2: S102–111.
  18. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *J Neurosci.* 2005; 25 (12): 3032–3040.
  19. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009; 5 (3): 140–152.
  20. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol.* 2006; 63 (11): 1545–1550.
  21. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol.* 2006; 63 (10): 1402–1408.
  22. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res.* 2006; 56 (2): 159–164.
  23. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olickert MG et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2008; 71 (6): 430–438.
  24. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008; 32 (6): 1538–1544.
  25. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, et al. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2010; 6 (6): 456–464.
  26. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304 (17): 1903–1911.
  27. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Wurtman RJ, Wilkinson D, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010; 6 (1): 1–10 e1.
  28. Vellas B, Aisen PS. Early Alzheimer's trials: new developments. *J Nutr Health Aging.* 2010; 14 (4): 293.