

Bedeutung langkettiger ω -3-Fettsäuren für die neuronale und kognitive Funktion im Alter

JANINA WILLERS, JAN PHILIPP SCHUCHARDT, ANDREAS HAHN*



Janina Willers



Jan Philipp Schuchardt



Andreas Hahn

Im Zuge der steigenden Lebenserwartung kommt der Erhaltung der physischen und kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter eine wachsende Bedeutung zu. In diesem Zusammenhang wird unter anderem die Rolle der Ernährung bei Vorbeugung und Behandlung kognitiver Leistungseinbußen untersucht. Zunehmend auf Interesse stossen in diesem Zusammenhang langkettige, mehrfach ungesättigte Fettsäuren der Omega-3-Reihe (ω -3-LC-PUFA, ω -3-long chain polyunsaturated fatty acids). Zur grundsätzlichen physiologischen Bedeutung von ω -3-Fettsäuren für neuronale Funktionen und die kognitive Entwicklung sei auf den Beitrag der Autoren (SZE 2012; 2: 6–12) verwiesen. Im Folgenden soll der derzeitige Kenntnisstand zum Zusammenhang zwischen ω -3-Fettsäuren und kognitiven Funktionen sowie neurodegenerativen Erkrankungen im Alter dargestellt werden.

Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn während des normalen Alterns

Der physiologische zerebrale Alterungsprozess ist gekennzeichnet durch verschiedene Veränderungen struktureller und funktioneller Art (Tabelle 1). So nimmt das Hirnvolumen mit fortschreitendem Alter ab (1). Während die Veränderungen des Hirnvolumens im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter minimal sind, beschleunigt sich der Volumenrückgang im höheren Alter (2); zwischen dem 80. und 90. Lebensjahr verringert es sich um etwa 6 Prozent (3). Die sichtbaren altersspezifischen Veränderungen sowohl der grauen als auch der weissen Substanz zeigen sich im Verlauf des normalen Alterungsprozesses vor allem in einer Volumenreduktion der frontalen Hirn-

areale (präfrontaler Kortex, Abbildung 1) und des Hippocampus (2). Bei einer Alzheimer-Demenz (AD) ist diese Hippocampusatrophie im Verlauf des normalen Alterungsprozesses besonders stark ausgeprägt. Da der Hippocampus in Erinnerungsprozessen involviert ist, geht dessen Atrophie häufig mit Erinnerungsverlust einher (4).

Neben strukturellen Veränderungen kommt es auch zu einer nachlassenden Aktivität der Neurotransmittersysteme, zum Beispiel von Dopamin und Acetylcholin (5), sowie zu einer Abnahme der synaptischen und dendritischen Verzweigungen (6–8). Dies führt zu einer Verlangsamung der Übertragungsgeschwindigkeit von Informationen und somit zu einer Verlangsamung von Reaktionen und Denkprozessen (9). Zudem treten Veränderungen im zerebrovaskulären System auf. Der Alterungsprozess geht dabei einher mit einem verringerten Blutfluss, einem geringeren Sauerstoffverbrauch und einer verminderten vaskulären Reaktivität der Hirngefäße (2).

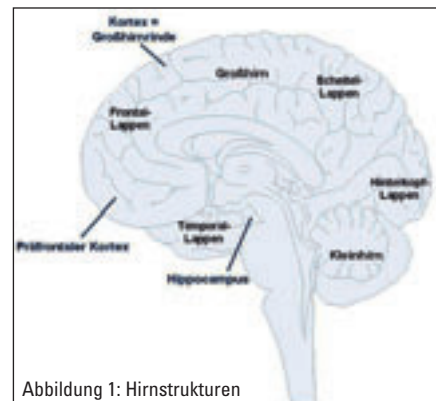


Abbildung 1: Hirnstrukturen

Die kognitive Alterung kann unterschiedlich verlaufen (10). Einem moderaten und normalen altersbedingten kognitiven Abbau (gutartige Altersvergesslichkeit) stehen der Verlauf bei leichten kognitiven Beeinträchtigungen (MCI: Mild Cognitive Impairment) oder Demenz gegenüber (Abbildung 2).

Altersassoziierte Demenzen

Unter den altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen kommt der vaskulären Demenz sowie der Alzheimer-De-

*Leibniz Universität Hannover; Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung

Tabelle 1: Strukturelle und funktionelle Veränderungen neuronaler Strukturen während des normalen Alterungsprozesses (nach 2, 9)

- Zerebrale Atrophie
- Verminderte Neurogenese
- Verringertes neuronales Wachstum und Proliferation
- Nachlassende Aktivität von Neurotransmittersystemen
- Abnahme von Synapsen und Dendriten
- Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit
- Verringerte Sauerstoffversorgung
- Verringerte vaskuläre Reaktivität der Hirngefäße

Info 1: Nach der ICD-10-GM Version 2012 (F00–F03) ist Demenz

«ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschliesslich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen. Das Bewusstsein ist nicht getrübt. Die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet, gelegentlich treten diese auch eher auf. Dieses Syndrom kommt bei Alzheimer-Krankheit, bei zerebrovaskulären Störungen und bei anderen Zustandsbildern vor, die primär oder sekundär das Gehirn betreffen.»

Info 2: Amyloid-Hypothese

Das wichtigste pathologische Merkmal von Morbus Alzheimer ist eine abnormale Akkumulation des Proteins β -Amyloid ($A\beta$) als Amyloid-Plaques und Tau als neurofibrilläre Bündel im Gehirn. Amyloid-Plaques entstehen hauptsächlich aus der proteolytischen Spaltung des Amyloidvorläuferproteins (APP: Amyloid Precursor Protein) mithilfe von β - und γ -Sekretasen (16). Bei familiären Formen der Alzheimer-Erkrankung wurden bereits Mutationen des Amyloidvorläuferprotein-Gens sowie der Präsenilingene (PS1 und PS2) nachgewiesen (17). Diese Mutationen führen dazu, dass sich die proteolytische Prozessierung von APP verändert und die Konzentration an $A\beta$ steigt. Dabei erhöht sich sowohl die Gesamtmenge an $A\beta$ als auch die Konzentration des als besonders toxisch und aggregationsfreudig geltenden $A\beta_{1-42}$ (19). Die Folgen der vermehrten intra- und extrazellulären Amyloidablagerungen in Form von Plaques sind Dysfunktion und Untergang von Nervenzellen und Synapsen. In verschiedenen Hirnarealen kommt es dann zur Atrophie, die mit Gedächtnisverlusten und weiteren klinischen Symptomen einhergeht (16).

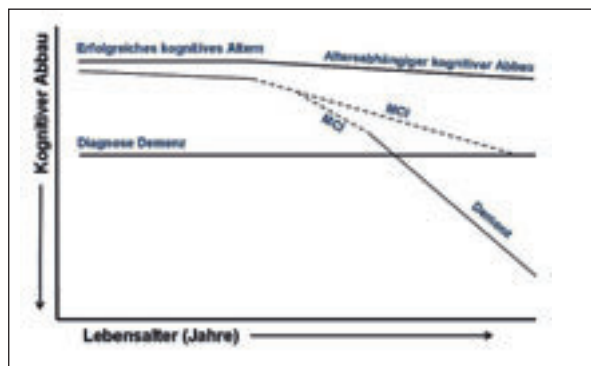


Abbildung 2: Differenzierung von kognitiven Alterungsprozessen (modifiziert nach 10, 11)

menz (*Infokasten 1*) die quantitativ grösste Bedeutung zu; auf Letztere entfallen allein etwa 50 bis 70 Prozent der Erkrankungen (12). Bei den 60- bis 64-Jährigen liegt die Prävalenz bei etwa 1 Prozent und steigt auf 35 Prozent bei den > 90-Jährigen an (13, 14). Über zwei Drittel aller Demenzpatienten sind Frauen. Dies ist zum einen auf das im Vergleich zu Männern grössere Erkrankungsrisiko, zum anderen auf eine höhere Lebenserwartung zurückzuführen (15).

Die pathologischen Kennzeichen der Alzheimer-Demenz bestehen in einem Verlust von Nervenzellen und Synapsen, bevorzugt im Hippocampus, im Nucleus basalis Meynert sowie in der Grosshirnrinde (12). Zudem treten im Hirngewebe hohe Konzentrationen von extrazellulären Amyloid-Plaques sowie intrazellulär gelegene pathologische neurofibrilläre Bündel auf (16, 17) (*Infokasten 2*). Insbesondere die löslichen Oligomere der Amyloid-beta($A\beta$)-Peptide (v.a. $A\beta_{42}$) verursachen aufgrund ihrer neuro- und

synaptotoxischen Eigenschaften eine charakteristische synaptische Dysfunktion bei Alzheimer-Demenz (18, 19).

Der manifesten Alzheimer-Demenz geht häufig über Jahre eine Phase der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) voraus (20). MCI stellt damit ein Übergangsstadium zwischen normalem Altern und einer Demenz dar. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 3 Jahren eine Demenz zu entwickeln, ist bei Vorliegen einer MCI um mehr als das Zwanzigfache erhöht (21). Da interventionelle Massnahmen in dieser Frühphase am wirksamsten sind, kommt der Früherkennung der kognitiven Veränderungen ein zentraler Stellenwert zu (22).

Vaskuläre Demenzen entstehen auf Basis degenerativer Gefässveränderungen. Dabei haben sich die meisten der etablierten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall (u.a. Hypertonie, Übergewicht, Rauchen, Inaktivität) auch als bedeutsam für Demenzerkrankungen erwiesen (23). Sowohl bei

den neurodegenerativen als auch den neurovaskulären Erkrankungen werden die pathophysiologischen Prozesse (z.B. oxidativer Stress und Inflammation) durch vaskuläre Risikofaktoren (*Tabelle 2*) beeinflusst (24, 25). Deren Behandlung stellt damit vermutlich auch eine wirksame Möglichkeit dar, um den kognitiven Abbau zu verzögern.

Derzeit gibt es keine kurativen Behandlungsansätze der Alzheimer-Demenz. Allerdings zeigt sich, dass der Lebensstil und dabei insbesondere auch die Ernährung bei der Prävention und adjuvanten Behandlung der Erkrankung bedeutsam sind. Verschiedene Untersuchungen legen nahe, dass Lebensstilveränderungen und diätetische Massnahmen (z.B. körperliche Aktivität, kognitive Stimulation, mediterrane Ernährung, Energierestriktion, Nährstoffsupplementierung) die kognitive Gesundheit im Alter erhalten und das Risiko einer Demenz verringern (28). So zeigte eine Metaanalyse, dass regelmässiges körperliches Training die kogni-

Tabelle 2: Risikofaktoren für vaskuläre Demenz und Alzheimer-Demenz (modifiziert nach 14, 26, 27)

Vaskuläre Demenz		Alzheimer-Demenz	
unveränderbare Risikofaktoren	veränderbare Risikofaktoren	unveränderbare Risikofaktoren	veränderbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Alter • obstruktives Schlafapnoesyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • hoher Alkoholkonsum • Rauchen • Übergewicht • Hypertonie • Dyslipidämie • Diabetes mellitus • Vorhofflimmern • Herzinfarkt • Herzinsuffizienz • Bewegungsmangel • Hyperhomocysteinämie 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • familiäre Disposition • ApoE4 • Schädel-Hirn-Traumen • obstruktives Schlafapnoesyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • geringe Schulbildung • hoher Alkoholkonsum • Rauchen • Übergewicht • Diabetes mellitus • kardiovaskuläre Risikofaktoren • Bewegungsmangel • Hyperhomocysteinämie

Tabelle 3: Übersicht der (kardio-)vaskulär-protektiven Effekte von ω -3-Fettsäuren (modifiziert nach 34)

Einfluss von ω -3-Fettsäuren auf die Regulation ...	Möglicher klinischer Nutzen
des Blutdrucks	↓ Blutdruck
der Thrombozytenfunktion	↓ Wahrscheinlichkeit für Thrombosen
der Blutgerinnung	↓ Wahrscheinlichkeit für Thrombosen
der Triglyzeridkonzentration im Plasma	↓ Triglyzeridkonzentration im Plasma
der vaskulären Funktion	↑ vaskuläre Reaktivität
des Herzrhythmus	↓ Arrhythmien
von inflammatorischen Prozessen	↓ Inflammation

gerate die Zufuhr von DHA die Plaqueansammlungen im Kortex, Hippocampus und Striatum (38). Darüber hinaus bewirkte die DHA-Gabe einen Anstieg der Synaptotagmin-Spiegel; Synaptotagmin gilt als ein zentrales Molekül der präsynaptischen Exozytose. Allerdings waren diese Effekte nur bei den weiblichen Versuchstieren nachweisbar.

Auch in Zellkulturstudien konnte gezeigt werden, dass DHA und EPA die durch lösliche A β -Oligomere induzierte Apoptose von Neuronen reduziert (39). Ausgelöst wird der antiapoptotische Effekt offenbar durch Neuroprotectin D1, einen von DHA abstammenden Lipidmediator der Klasse der Protectine (40, 41).

Das mit verstärkter Neurogenese einhergehende Neurotrophin, auch als Brain-Derived-Neurotrophic Factor (BDNF) bezeichnet, wurde bei Ratten vermehrt ausgeschüttet, wenn diese ω -3-fettsäure-reiche Nahrung erhielten (42). Körperliche Aktivität verstärkte diesen Effekt (43). BDNF spielt eine entscheidende Rolle beim Schutz bereits existierender sowie beim Wachstum neuer Neuronen und Synapsen (44). Es wird vermutet, dass BDNF hierdurch die Gedächtnisbildung fördern und möglicherweise vor altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen schützen kann (28).

Neuronale Adaptionsvorgänge mit der Ausbildung von Lern- und Erinnerungsvermögen (synaptische Plastizität) werden durch den NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat) vermittelt (45). Eine Supplementierung von transgenen Mäu-

tiven Funktionen sowohl von gesunden als auch von bereits kognitiv beeinträchtigten Menschen verbessern kann (29). In anderen Untersuchungen wirkte sich eine energierestriktive Ernährung positiv auf kognitive Funktionen und das Risiko von neurodegenerativen Erkrankungen aus (30–32). Eine vierjährige Längsschnittstudie mit 2258 älteren Personen wiederum zeigte, dass eine mediterrane Ernährung (reich an Fisch, Olivenöl, Knoblauch, Obst, Gemüse, Getreide und mäßig Alkohol) mit einem geringeren Risiko für die Entwicklung einer Alzheimer-Demenz verbunden war (33).

Neuroprotektive Effekte von langkettigen ω -3-Fettsäuren

Inzwischen werden nicht nur ganze Kostformen oder bestimmte Lebensmittel im Hinblick auf ihre möglichen neuroprotektiven Wirkungen betrachtet, sondern auch einzelne Nährstoffe. Insbesondere den in Kaltwasserfischen vorkommenden langkettigen ω -3-Fettsäuren Eicosapentaensäure (EPA, 20:5 ω -3) und Docosahe-

xaensäure (DHA, 22:6 ω -3) werden neuroprotektive Effekte zugesprochen. Dabei sollen sich vor allem die vaskulär-protektiven Effekte von EPA und DHA (Tabelle 3) günstig auf das zerebrale Gefäßsystem auswirken und die vaskuläre Genese von neurodegenerativen Erkrankungen beeinflussen. Neben dem günstigen Einfluss auf das Lipidprofil, den Gefäßtonus sowie die Blutgerinnung (34) bewirken ω -3-Fettsäuren eine Verringerung des inflammatorischen Geschehens und damit einhergehender neurodegenerativer Erkrankungen.

Darüber hinaus beeinflussen ω -3-Fettsäuren möglicherweise auch direkt die Entstehung der Alzheimer-Demenz (Abbildung 3), indem sie die Amyloidproduktion verringern, die Aggregation zu Plaques vermindern und deren Clearance erhöhen (35, 36). So reduzierte sich im Rahmen eines Tierversuchs mit älteren Mäusen die Konzentration von A β im Kortex nach Gabe einer mit DHA angereicherten Nahrung um mehr als 70 Prozent (37). Auch bei transgenen Mäusen verrin-

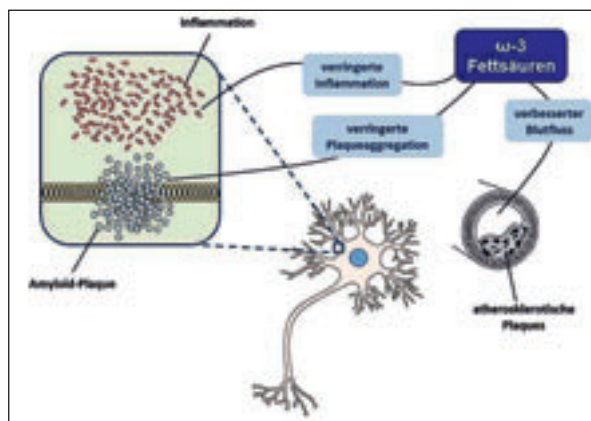


Abbildung 3: Neuroprotektive Wirkmechanismen von ω -3-Fettsäuren (modifiziert nach 35)

sen mit DHA schützt vor dem Verlust der NMDA-Rezeptor-basierten Plastizität (46).

Bedeutung von ω -3-Fettsäuren im alternden Gehirn

ω -3-Fettsäuren und kognitive Leistungsfähigkeit bei gesunden älteren Menschen

Eine aktuelle Auswertung der Framingham-Studie an 1575 Studienteilnehmern ergab, dass die Senioren mit den geringsten Konzentrationen an DHA und EPA in Erythrozytenmembranen ein signifikant niedrigeres Hirnvolumen aufwiesen als die Teilnehmer mit höheren Konzentrationen. Höhere Konzentrationen an DHA und EPA waren dabei mit geringeren altersbedingten Abbauprozessen des Gehirns sowie einer höheren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert (47).

Dies steht in Übereinstimmung mit Ergebnissen der britischen OPAL-Studie (Older People and n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid). Dort zeigte sich an 867 Senioren ohne Demenz und Diabetes mellitus, dass ein hoher Fischkonsum mit besseren kognitiven Fähigkeiten im späteren Leben assoziiert ist (48). In einer anderen Querschnittstudie wurde darüber hinaus ein dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Fischkonsum und kognitiven Fähigkeiten festgestellt. Die besten Ergebnisse in den kognitiven Tests ergaben sich bei einer Fischzufuhr von 70 bis 80 g/Tag (49).

Auch die Cardiovascular Risk Factors Aging and Dementia (CAIDE)-Langzeitstudie über 21 Jahre in Finnland ergab, dass eine regelmässige Fischzufuhr der

Teilnehmer (n = 1,449; 65–80 Jahre) mit besseren kognitiven Funktionen sowie mit einem besseren semantischen Gedächtnis assoziiert ist (50).

Im Rahmen einer Querschnittstudie an 1613 gesunden Probanden im Alter von 45 bis 70 Jahren war ein hoher Verzehr fettreicher Seefische mit einem verringerten Risiko für gestörte kognitive Funktionen – gemessen anhand verschiedener neuropsychologischer Tests – assoziiert. Eine hohe Aufnahme von Nahrungscholesterin und gesättigten Fetten erhöhte hingegen das Risiko für Gedächtnisstörungen (51).

ω -3-Fettsäuren und kognitiver Leistungsabfall beziehungsweise Auftreten von neurodegenerativen Erkrankungen

In zahlreichen epidemiologischen Studien gingen ein hoher Fischverzehr sowie erhöhte Blutkonzentrationen der ω -3-Fettsäuren EPA und DHA mit einem niedrigeren Risiko für den Verlust an geistigen Fähigkeiten und Demenzentwicklung einher (51–60).

In einer Studie mit 815 Senioren über einen Zeitraum von 7 Jahren erwies sich der regelmässige Verzehr von ω -3-Fettsäuren und Fisch im Hinblick auf die Inzidenz von Alzheimer-Demenz als protektiv (60). Diejenigen Studienteilnehmer, die einmal pro Woche oder mehr Fisch verzehrten, hatten ein um 60 Prozent geringeres Alzheimer-Risiko im Vergleich zu denen, die selten oder nie Fisch assen.

Gleichzeitig wurde gezeigt, dass Patienten mit MCI oder Demenz niedrigere Blutkonzentrationen an ω -3-Fettsäuren aufweisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen (61). Über den Gehalt an ω -3-Fettsäuren im Hirngewebe bei Alzheimer-Demenz liegen unzureichende Erkenntnisse vor (62, 63). Einige Untersuchungen weisen darauf hin, dass die DHA-Spiegel in verschiedenen Hirnregionen (z.B. Hippocampus, frontaler Kortex) bei Patien-

ten mit Alzheimer-Demenz im Vergleich zu gesunden Kontrollen reduziert sind (64, 65). Allerdings ist die Zahl der Studien sowie der untersuchten Personen bislang noch sehr gering und teilweise uneinheitlich.

Auf Basis der vorliegenden Beobachtungsstudien kann insgesamt auf eine inverse Assoziation zwischen dem Risiko für Alzheimer-Demenz und dem Versorgungsstatus (Zufuhr und Blutkonzentration) mit ω -3-Fettsäuren geschlossen werden (66).

ω -3-Fettsäure-Supplementierung und kognitive Leistungsfähigkeit bei gesunden älteren Menschen

Interventionsstudien, in denen die Effekte einer Supplementierung mit ω -3-Fettsäuren auf die kognitiven Funktionen bei gesunden älteren Erwachsenen oder bei Personen mit neurodegenerativen Erkrankungen untersucht wurden, liegen hingegen bislang nur in kleiner Zahl vor (Tabelle 4). Die dabei erzielten Ergebnisse scheinen allerdings eher ernüchternd (67–71). So zeigte sich zwar in mehreren Studien – wie nicht anders zu erwarten – ein Anstieg der EPA- und DHA-Plasmakonzentration nach Gabe der Fettsäuren (67, 69–71), allerdings beobachtete lediglich eine Studie an gesunden Erwachsenen (> 55 Jahre), die 24 Wochen lang mit 900 mg DHA pro Tag supplementiert wurden, eine signifikante Verbesserung der Lern- und Erinnerungsleistungen (72).

Vor diesem Hintergrund erstaunt es nicht, dass zwei Cochrane-Reviews ω -3-Fettsäuren bei kognitiv gesunden älteren Menschen zur Prävention von Demenz aufgrund der bislang geringen Anzahl an randomisierten und kontrollierten Studien bisher keine hinreichende Evidenz für die Prävention von Demenzen zusprechen (73, 74).

ω -3-Fettsäure-Supplementierung und kognitive Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen mit neurodegenerativen Erkrankungen

Die bisherigen Studien zum Nutzen einer ω -3-Fettsäure-Supplementierung bei bereits bestehenden neurodegenerativen Erkrankungen zeigen ebenfalls ein unein-

Tabelle 4: Interventionsstudien mit ω -3-Fettsäuren bei kognitiv gesunden älteren Erwachsenen und neurodegenerativen Erkrankungen

Kognitiv gesunde ältere Erwachsene

Quelle	Kollektiv	Anzahl	Dauer	Präparat	Ergebnisse
67	Erwachsene mit KHK 60–80 Jahre	2911	40 Mo	angereicherte Margarine mit: (1) 400 mg/d EPA + DHA (2) 2 g/d ALA (3) 400 mg/d EPA + DHA + 2 g/d ALA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Anstieg der Plasmakonzentrationen an EPA und DHA • keine Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten • keine Unterschiede hinsichtlich der Veränderungen des MMST zwischen den Gruppen
68	kognitiv gesunde Erwachsene 45–77 Jahre	74	90 Tage	252 mg/d DHA + 60 mg/d EPA + 10 mg/d Vit E	<ul style="list-style-type: none"> • keine Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten
69 70	kognitiv gesunde Erwachsene 70–79 Jahre	867	24 Mo	200 mg/d EPA + 500 mg/ DHA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Anstieg der Plasmakonzentrationen an EPA und DHA
72	kognitiv gesunde Erwachsene > 55 Jahre	485	24 Mo	900 mg/d DHA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Verbesserung der Lern- und Erinnerungsleistung
71	kognitiv gesunde Erwachsene > 65 Jahre	302	26 Wo	1,1 g/d EPA + 847 mg/d DHA 226 mg/d EPA + 176 mg/d DHA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Anstieg der Plasmakonzentration an EPA und DHA • keine Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit

Neurodegenerative Erkrankungen

Quelle	Kollektiv	Anzahl	Dauer	Präparat	Ergebnisse
79	MCI	25	12 Wo	DHA + Melatonin + Thryptophan	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Verbesserung des MMST ($p < 0,001$) sowie der Wortflüssigkeit mit einem Trend zur Signifikanz ($p < 0,06$) • sign. Verbesserung des Ernährungszustands (MNA-Score)
80	MCI	50	6 Mo	1,67 g/d EPA + 0,16 g/d DHA 1,55 g/d DHA + 0,40 g/d EPA 2,2 g/d LA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Verbesserung der geriatrischen Depressionsskala (GDS) und Wortflüssigkeit nach Gabe von EPA und DHA • keine Veränderung anderer kognitiver Parameter
75	MCI & AD	402	18 Mo	2 g/d DHA (Algen)	<ul style="list-style-type: none"> • keine Verbesserung des kognitiven und funktionellen Rückgangs
76	MCI & AD	64	6 Mo	1,8 g/d ω -3	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Verbesserung des ADAS-cog bei MCI
81	AD	204	6 Mo	1,7 g/d DHA + 0,6 g/d EPA +	<ul style="list-style-type: none"> • keine Veränderungen neuropsychiatrischer Symptome
82	AD	204	6 Mo	1,7 g/d DHA + 0,6 g/d EPA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Verbesserung des MMST in einer Subgruppe mit milder AD (MMST > 27)
77	MCI & AD	39	3 Mo	240 mg/d DHA + AA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Verbesserung der unmittelbaren Erinnerung und Aufmerksamkeit bei MCI-Patienten
83	AD	20	12 Wo	Ethyl-EPA	<ul style="list-style-type: none"> • keine Auswirkungen auf kognitiven Rückgang
84	milde-moderate AD	20	12 Wo	720 mg/d DHA	<ul style="list-style-type: none"> • sign. Anstieg der Konzentrationen an EPA und DHA in Erythrozyten • sign. Verbesserung in Demenztests (z.B. MMST)
85	AD	100	4 Wo	0,5 mg/d LA+ALA	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung des Gemütszustands, Kurzzeitgedächtnis, der räumlichen Orientierung, Wachheit

AD: Alzheimer-Demenz; ADAS-cog: Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive; ALA: alpha-Linolensäure; DHA: Docosahexaensäure; EPA: Eicosapentaensäure; KA: keine Angaben; LA: Linolsäure; MCI: milde kognitive Störung; MMST: Mini Mental Status Test; MNA: Mini Nutritional Assessment; sign.: signifikant; ω -3: Omega-3-Fettsäuren

heitliches Bild. In Interventionsstudien, an denen Patienten mit bestehender Alzheimer-Demenz teilnahmen, konnte kein Nutzen der ω -3-Fettsäuren festgestellt werden (75–77). Nachweisbare günstige Effekte von ω -3-Fettsäuren waren allerdings bei MCI-Patienten erkennbar (75–80). In einer aktuell publizierten randomisierten und plazebokontrollierten Studie wurde 25 MCI-Patienten ein Supplement mit DHA-Phospholipiden, Melatonin und Tryptophan ($n = 11$) beziehungsweise ein Plazebopräparat ($n = 14$) verabreicht. Nach einer Interventionszeit von 12 Wochen verbesserte sich der Mini-Mental Status Test (MMST) signifikant sowie die Wortflüssigkeit mit einem Trend zur Signifikanz (79). In Bezug auf die Ernährungsanamnese nach der Supplementierung zeigte sich zudem eine signifikante Verbesserung des Ernährungszustandes – gemessen anhand des MNA-(Mini Nutritional Assessment-)Fragebogens. Einschränkend muss ergänzt werden, dass die Probandenzahlen in den vorliegenden Studien mitunter sehr gering waren. Darüber hinaus lassen die vielfach unterschiedlichen Dosierungen und Zusammensetzungen der ω -3-Fettsäure-Präparate keine Vergleichbarkeit zu.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Bedeutung von langkettigen ω -3-Fettsäuren für die kognitive Funktion sowie für Prävention und Therapie von Demenzerkrankungen ist nicht abschliessend geklärt. Während Beobachtungsstudien und die physiologisch-biochemischen Eigenschaften der Fettsäuren hier Zusammenhänge nahelegen, sind die Ergebnisse aus Interventionsstudien uneinheitlich und vor allem in verschiedenen Phasen unterschiedlich. Für kognitiv gesunde ältere Menschen konnte bisher kein zusätzlicher Nutzen einer ω -3-Fettsäuregabe im Hinblick auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden.

Ein möglicher Nutzen im Hinblick auf die Prävention kognitiver Verluste durch ω -3-Fettsäuren erscheint plausibel, allerdings fehlen grösser angelegte und aussagekräftige Interventionsstudien.

Von Nutzen scheinen langkettige ω -3-Fettsäuren bei Patienten mit MCI; hier deuten die ersten Studien auf günstige Effekte hin. Demgegenüber zeigen Interventionsstudien bei Patienten mit manifester Alzheimer-Demenz keine Wirkung von ω -3-Fettsäuren. Warum Patienten mit MCI beziehungsweise mit leichter bis mässiger Alzheimer Demenz eher von einer ω -3-Fettsäuresupplementierung profitieren als Patienten mit fortgeschrittener Demenz, ist derzeit noch nicht geklärt.

Insgesamt sind die Zahl der Interventionsstudien mit ω -3-Fettsäuren bei MCI oder Alzheimer-Demenz sowie die Anzahl untersuchter Patienten noch zu gering, um Fragen zur effektiven ω -3-Fettsäuredosierung, des genetischen Einflusses und der kognitiven Auswirkungen zu klären.

Dennoch kann der vermehrte Verzehr von fettreichen Fischen und langkettigen ω -3-Fettsäuren empfohlen werden, da diese nutritive Massnahme auch mit Empfehlungen zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Erkrankungen übereinstimmt.

Korrespondenzadresse:

Dr. Jan Philipp Schuchardt
Leibniz Universität Hannover
Institut für Lebensmittelwissenschaft und Humanernährung
Am Kleinen Felde 30, D-30167 Hannover
Tel. +49 (0)511-762 2987
Fax +49 (0)511-762 5729
E-Mail: schuchardt@nutrition.uni-hannover.de

Interessenskonflikte:

Es bestehen keine Interessenskonflikte. Die Autoren sind allerdings an Forschungs Kooperationen mit Unternehmen beteiligt, die unter anderem auch Produkte mit ω -3-Fettsäuren vertreiben. Die Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Hahn ist als Kooperationspartner an einem vom BMBF geförderten Forschungsvorhaben beteiligt (Förderkennzeichen: 0315673D). Hier sollen die Effekte verschiedener diätetischer Massnahmen (u.a. Resveratrol- und ω -3-Fettsäure-Supplementierung) auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Surrogatmarker bei MCI-Patienten untersucht und die zugrunde liegenden Mechanismen näher beleuchtet werden.

Literatur

1. Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur J Radiol.* 2011; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.10.011>
2. Drag LL, Bieliauskas LA. Contemporary review 2009: cognitive aging. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2010; 23 (2): 75–93.
3. Vorderwülbecke N. Erschwernisse in der Kommunikation mit alternden Menschen im Rahmen einer Demenz – Welches Hilfsangebot kann die Sprachheilpädagogik zur Unterstützung der Kommunikation zwischen Pflegepersonal und Demenzen bereithalten? *Signum Verlag, Seedorf* 2005: 3–18.
4. Persson J, Nyberg L, Lind J, Larsson A, Nilsson LG, Ingvar M, Buckner RL. Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cereb Cortex.* 2006; 16 (7): 907–915.
5. Floel A, Garraux G, Xu B, Breitenstein C, Knecht S, Herscovitch P, Cohen LG. Levodopa increases memory encoding and dopamine release in the striatum in the elderly. *Neurobiol Aging.* 2008; 29 (2): 267–279.
6. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Scheff MA, Mufson EJ. Synaptic loss in the inferior temporal gyrus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 24 (3): 547–557.
7. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7 (1): 30–40.
8. Peters A, Sethares C, Luebke JI. Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2008; 152 (4): 970–981.
9. Goh JOS. Functional dedifferentiation and altered connectivity in older adults: neural accounts of cognitive aging. *Aging and Disease.* 2011; 2 (1): 30–48.
10. Helm N, Düzel S. Lebensstilabhängige Gesundheitsfaktoren, kognitives Altern und Demenz. *Klin Neurophysiol.* 41: 116–124.
11. Golomb J, Kluger A, Ferris SH. Mild cognitive impairment: historical development and summary of research. *Dialogues Clin Neurosci.* 2004; 6 (4): 351–367.
12. Mahlberg R, Gutzmann H. Diagnostik von Demenzerkrankungen. *Dt. Ärzteblatt.* 2005; 102 (28–29): A2032–2039.
13. Ziegler U, Doblhammer-Reiter G. Prävalenz und Inzidenz von Demenz in Deutschland: eine Studie auf Basis von Daten der gesetzlichen Krankenversicherung von 2002. *Das Gesundheitswesen.* 2009; 71 (5): 281–290.
14. Stoppe G. Demenz. *Ernst Reinhardt Verlag, München.* 2007.
15. Weyerer S. Altersdemenz. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut (Hrsg.), Berlin, 2005, Heft 28.*
16. Bayer TA, Wirths O. Alzheimer-Demenz. *Molekulare Pathologie, Tiermodelle und Therapiestrategien. Nervenarzt.* 2008; Suppl 3: 117–128.
17. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002; 297 (5580): 353–356.
18. Oster T, Pillot T. Docosahexaenoic acid and synaptic protection in Alzheimer's disease mice. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2010; 1801: 791–798.
19. Glabe C. Does Alzheimer disease tilt the scales of amyloid degradation versus accumulation? *Nat Med.* 2000; 6 (2): 133–134.
20. Eschweiler GW, Leyhe T, Klöppel S, Hüll M. Neue Entwicklung in der Demenzdiagnostik. *Dt. Ärzteblatt.* 2010; 107 (39): 677–683.
21. Gabryelewicz T, Styczynska M, Luczywek E, Barczak A, Pfeffer A, Androsiuk W, Chodakowska-Zebrowska M, Wasiaik B, Peplonska B, Barcikowska M. The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007; 22 (6): 563–567.
22. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine.* 2004; 256:

- 183–194.
23. Busch M. Demenzerkrankungen: Epidemiologie und Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren. *Cardio-Vasc.* 2011; 11 (5): 32–38.
24. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011; 42 (9): 2672–2713.
25. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 2005; 65 (4): 545–551.
26. Knecht S, Berger K. Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz. *Dt. Ärzteblatt.* 2004; 101 (31–32): A2185–A2189.
27. Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu Rev Public Health.* 2003; 24: 111–132.
28. Steiner B, Witte V, Flöel A. Lebensstil und Kognition. *Nervenarzt.* 2011; 82: 1566–1577.
29. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003; 14 (2): 125–130.
30. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106 (4): 1255–1260.
31. Gillette-Guyonnet S, Vellas B. Caloric restriction and brain function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11 (6): 686–692.
32. Pasinetti GM, Zhao Z, Qin W, Ho L, Shrishailam Y, Macgrogan D, Ressmann W, Humala N, Liu X, Romero C, Stetka B, Chen L, Ksiezak-Reding H, Wang J. Caloric intake and Alzheimer's disease. Experimental approaches and therapeutic implications. *Interdiscip Top Gerontol.* 2007; 35: 159–175.
33. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59: 912–921.
34. Calder PC, Yaqoob P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and human health outcomes. *Biofactors.* 2009; 35 (3): 266–272.
35. 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.
36. Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, Hall EB, Yurko-Mauro KA, Ellis L, LaFerla FM. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J Neurosci.* 2007; 27 (16): 4385–4395.
37. Lim GP, Calon F, Morihiro T, Yang F, Teter B, Ubeda O, Salem N Jr, Frautschy SA, Cole GM. 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.
38. Perez SE, Berg BM, Moore KA, He B, Counts SE, Fritz JJ, Hu YS, Lazarov O, Lah JJ, Mufson EJ. DHA diet reduces AD pathology in young APPswe/PS1 Delta E9 transgenic mice: possible gender effects. *J Neurosci Res.* 2010; 88 (5): 1026–1040.
39. Florent S, Malaplate-Armand C, Youssef I, Kriem B, Koziel V, Escanyé MC, Fiffre A, Sponne I, Leininger-Muller B, Olivier JL, Pilot T, Oster T. Docosahexaenoic acid prevents neuronal apoptosis induced by soluble amyloid-beta oligomers. *J Neurochem.* 2006; 96 (2): 385–395.
40. Bazan NG, Molina MF, Gordon WC. Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu Rev Nutr.* 2011; 31: 321–351.
41. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, Bodker M, Botkjaer A, Gotlinger K, Serhan CN, Bazan NG. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest.* 2005; 115 (10): 2774–2783.
42. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary omega-3 fatty acids normalize BDNF levels, reduce oxidative damage, and counteract learning disability after traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma.* 2004; 21 (10): 1457–1467.
43. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience.* 2008; 155 (3): 751–759.
44. Allen SJ, Watson JJ, Dawbarn D. The neurotrophins and their role in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol.* 2011; 9 (4): 559–573.
45. Stark H, Grassmann S, Reichert U. Struktur, Funktion und potentielle therapeutische Bedeutung von NMDA-Rezeptoren. *Pharm unserer Zeit.* 2000; 29 (3): 159–166.
46. Calon F, Lim GP, Morihiro T, Yang F, Ubeda O, Salem N Jr, Frautschy SA, Cole GM. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci.* 2005; 22 (3): 617–626.
47. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, Pikula A, Decarli C, Wolf PA, Vasan RS, Robins SJ, Seshadri S. Red blood cell -3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology.* 2012; 78 (9): 658–664.
48. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fletcher A, Richards M, Uauy R. Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: baseline data from the OPAL study. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13 (3): 198–202.
49. Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygård O, Nygaard HA, Engedal K, Tell GS, Smith AD. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (5): 1470–1478.
50. Eskelinen MH, Ngandu T, Helkala EL, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H, Kivipelto M. Fat intake at mid-life and cognitive impairment later in life: a population-based CAIDE study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23 (7): 741–747.
51. Kalmijn S, van Boxtel MP, Ocké M, Verschuren WM, Kromhout D, Launer LJ. Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology.* 2004; 62 (2): 275–280.
52. Gao Q, Niti M, Feng L, Yap KB, Ng TP. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements and cognitive decline: Singapore Longitudinal Aging Studies. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15 (1): 32–35.
53. Kesse-Guyot E, Péneau S, Ferry M, Jeandel C, Hercberg S, Galan P; SU.VI.MAX 2 Research Group. Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15 (2): 115–120.
54. González S, Huerta JM, Fernández S, Patterson AM, Lasheras C. The relationship between dietary lipids and cognitive performance in an elderly population. *Int J Food Sci Nutr.* 2010; 61 (2): 217–225.
55. Samieri C, Féart C, Letenneur L, Dartigues JF, Pérès K, Auriacombe S, Peuchant E, Delcourt C, Barberger-Gateau P. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (3): 714–721.
56. van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, Kromhout D. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-year cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (4): 1142–1147.
57. Solfrizzi V, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Vendemiale G, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids in dementia and predementia syndromes: Epidemiological evidence and possible underlying mechanisms. *Ageing Res Rev.* 2010; 9: 184–199.
58. Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Santamato A, Ranieri M, Fiore P, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Panza F. Dietary fatty acids, age-related cognitive decline, and mild cognitive impairment. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12 (6): 382–386.
59. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, Capurso C, Torres F, Rizzo C, Capurso A, Panza F. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5-year follow-up of the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurobiol Aging.* 2006; 27 (11): 1694–1704.
60. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, Aggarwal N, Schneider J. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology.* 2003; 60 (7): 940–946.
61. Milte CM, Sinn N, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Howe PR. Erythrocyte polyunsaturated fatty acid status, memory, cognition and mood in older adults with mild cognitive impairment and healthy controls. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2011; 84 (5–6): 153–161.
62. Fraser T, Tayler H, Love S. Fatty acid composition of frontal, temporal and parietal neocortex in the normal human brain and in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2010; 35: 503–513.
63. Skinner ER, Watt C, Besson JA, Best PV. Differences in the fatty acid composition of the grey and white matter of different regions of the brains of patients with Alzheimer's disease and control subjects. *Brain.* 1993; 116 (Pt 3): 717–725.
64. Cunnane SC, Schneider JA, Tangney C, Tremblay-Mercier J, Fortier M, Bennett DA, Morris MC. Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012; 29 (3): 691–697.
65. Söderberg M, Edlund C, Kristensson K, Dallner G. Fatty acid composition of brain phospholipids in aging and in Alzheimer's disease. *Lipids.* 1991; 26 (6): 421–425.
66. Boudraut C, Bazinet RP, Ma DW. Experimental models and mechanisms underlying the protective effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in Alzheimer's disease. *J Nutr Biochem.* 2009; 20 (1): 1–10.
67. Geleijnse JM, Giltay EJ, Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on cognitive decline: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in stable myocardial infarction patients. *Alzheimers Dement.* 2012; 8 (4): 278–287.
68. Stough C, Downey L, Silber B, Lloyd J, Kure C, Wesnes K, Camfield D. The effects of 90-day supplementation with the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive function and visual acuity in a healthy aging population. *Neurobiol Aging.* 2012; 33 (4): 824.e1–3.
69. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, Holder GE, Knight R, Letley L, Richards M, Uauy R. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91 (6): 1725–1732.

70. Dangour AD, Clemens F, Elbourne D, Fasey N, Fletcher AE, Hardy P, Holder GE, Huppert FA, Knight R, Letley L, Richards M, Truesdale A, Vickers M, Uauy R. A randomised controlled trial investigating the effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive and retinal function in cognitively healthy older people: the Older People And n-3 Long-chain polyunsaturated fatty acids (OPAL) study protocol [ISRCTN72331636]. *Nutr J*. 2006; 5: 20.
71. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, Olanderikert MG, Beekman AT, de Groot CP. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2008; 71 (6): 430–438.
72. Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, Nelson EB, Ryan AS, Blackwell A, Salem N Jr, Stedman M; MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2010; 6 (6): 456–464.
73. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD005379.
74. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD: Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 1: CD005379.
75. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304 (17): 1903–1911.
76. Chiu CC, Su KP, Cheng TC, Liu HC, Chang CJ, Dewey ME, Stewart R, Huang SY. 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.
77. Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, Sakakibara M, Yoshimoto T, Guo J, Yamashita T. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*. 2006; 56 (2): 159–164.
78. Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012; 33 (7): 1482.e17–29.
79. Rondanelli M, Opizzi A, Faliva M, Mozzoni M, Antonello N, Cazzola R, Savarè R, Cerutti R, Grossi E, Cestaro B. Effects of a diet integration with an oily emulsion of DHA-phospholipids containing melatonin and tryptophan in elderly patients suffering from mild cognitive impairment. *Nutr Neurosci*. 2012; 15 (2): 46–54.
80. Sinn N, Milte CM, Street SJ, Buckley JD, Coates AM, Petkov J, Howe PR. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012; 107 (11): 1682–1693.
81. Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxén-Irving G, Garlind A, Grut M, Vedin I, Palmblad J, Wahlund LO, Eriksdotter-Jönhagen M. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23 (2): 161–169.
82. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxén-Irving G, Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund LO, Palmblad J. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006; 63 (10): 1402–1408.
83. Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, Bennett CN. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease – a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71 (5): 341–346.
84. Terano T, Fujishiro S, Ban T, Yamamoto K, Tanaka T, Noguchi Y, Tamura Y, Yazawa K, Hirayama T. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids*. 1999; 34: S345–346.
85. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL, Mostofsky DI. Essential fatty acids preparation (SR-3) improves Alzheimer's patients quality of life. *Int J Neurosci*. 1996; 87(3–4): 141–149.