

G. Hammersen Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom 2023

Down Syndrom: Behandlung mit gezielter Nahrungsergänzung (TNI)

Lässt sich die intellektuelle/sprachliche Entwicklung von Kindern mit Down-Syndrom durch Behandlung mit gezielter Nahrungsergänzung (TNI) positiv beeinflussen ?

Dr. Gerhard Hammersen

DS-Ambulanz

Deutsches Down-Syndrom InfoCenter
Cnopf'sche Kinderklinik, Nürnberg

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- Nahrungsergänzung beim Down - Syndrom zur Verbesserung der Entwicklung häufig empfohlen z.B. Spurenelemente, Vitamine, Antioxidantien, Targeted Nutritional Intervention TNI
- Fast 50 % der Kinder mit Down-Syndrom (DS) wurden schon mit Nahrungsergänzung behandelt
- Wirksamkeit wurde nie nachgewiesen
- Die Unwirksamkeit ist wissenschaftlich belegt Schulmedizin & DS-Fachgesellschaften haben vielfach auf Wirkungslosigkeit hingewiesen
- In DS-Foren, Elterngruppen und von einigen Therapeuten wird Nahrungsergänzung beim DS weiterhin als wirkungsvoll dargestellt und intensiv beworben



Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- Seit den 50er Jahren wird eine Ergänzung von Nahrungsmitteln bei Menschen mit DS empfohlen Vitamine, Mineralien, TURKEL "Orthomolekulare Therapie" Damals übliche Behandlung mit verschiedenen Indikationen
- In den 80er Jahren wieder aufgegriffen "Ausgleich von Mangel an Nährstoffen" HARRELL 1981 Zusätzlich zu Mineralien u Vitaminen z.T. auch Thyroxin: HAP CAPS, Nutrivene-D, MSB, TNI
- Angeblich positive Effekte beim DS
 - ☞ Infektanfälligkeit verbessern
 - ☞ Kognitive Fähigkeiten u sprachlich-intellektuelle Entwicklung fördern
 - ☞ Äußerliche Merkmale "normalisieren"

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- Positiver Effekt auf die Entwicklung beim DS wissenschaftlich nie nachgewiesen Hypothese ohne Beleg; keine entsprechenden Studien lediglich kasuistische Beiträge von Eltern / Therapeuten
- Wirkungslosigkeit mehrfach bewiesen mehrere gute, randomisierte Studien, kleine Fallzahl
- DS-Fachgesellschaften & Wissenschaftler warnen vor dieser Behandlung & raten ab
 - ☞ Wirksamkeit in keinsten Weise belegt
 - ☞ Keine Untersuchungen zur Sicherheit und Risiken dieser Therapie z.B. Toxizität einiger Vitaminzusätze → evtl. Leberfunktionsstörungen und neurologische Schäden (u.a. NDSS 1997)

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

National Down Syndrome Congress 1995
Position statement on HAP CAPS and megavitamine therapy

- ...bis heute keine Therapie mit Vitaminen oder Mineralien bekannt, die zu einer Verbesserung der Merkmale oder Entwicklung beim Down Syndrom führen kann
- Vitaminzusätze können in der genannten Form zu Leberfunktionsstörungen und neurologischen Schäden führen

Evidenz-basierte Medizin

- In einer Hypothese formulierte Zusammenhänge müssen durch entsprechende wissenschaftliche Studien überprüft und bewiesen werden, um zu belegen, dass die Hypothese stimmt
- Es muss eine wissenschaftliche Evidenz bestehen Evidenz-basierte Medizin (seit Beginn der 90er Jahre)
- z.B. gilt für die Zulassung neuer Medikamente: ohne Wirksamkeitsnachweis keine Zulassung
- Mit den gleichen strengen Kriterien sollten auch nicht pharmakologische Behandlungsmethoden bei Menschen mit DS beurteilt werden

G. Hammersen Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom 2023

Gendosis Theorie beim DOWN-Syndrom

- Gene von Chromosom 21 dreifach vorhanden die der anderen Chromosomen nur zweifach
- Gilt auch für die Genprodukte, die kodierten Proteine/ Enzyme, d.h. 21er Genprodukte ~50% höher als die anderer Chromosomen
- Imbalanz zwischen verschiedenen Enzymen beim DS:
 - Superoxiddismutase 1 (SOD 1) ↑*
 - Cystathionin-β-Synthase (CBS) ↑**

* Erhöhter oxidativer Stress, O₂-Radikale ↑
 ** Erniedrigung von Homocystein u Folsäure angeblich DNA-Schädigung

Gendosis Theorie beim DOWN-Syndrom

- Theorie nicht unumstritten, sicher nicht für alle Auffälligkeiten beim DS verantwortlich
- Nicht alle Genprodukt bei Trisomie 21 erhöht
- Verschiedene Möglichkeiten der Gendosis-Kompensation (z.B. Imprinting)
- Stoffwechseladaptation: kompensatorische Veränderung der Aktivität anderer Enzyme oder Konzentration einzelner Metaboliten bei DS SOD1-Aktivität ↑ reaktiv → GSH-Px ↑
- Gendosis Theorie interessantes Modell für verschiedene metabolische Veränderungen beim DS, aber sicher nicht der einzige, alles erklärende Pathomechanismus

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- 90er Jahre: Nahrungsergänzung beim DS wieder sehr diskutiert & intensiv beworben
- Theorien für Sinnhaftigkeit dieser Behandlung
 1. Mangel an Nährstoffen
 2. Cystathionin beim DS vermehrt gebildet Cystathionin-β-Synthase (CBS) ↑
 3. Erhöhter oxidativer Stress beim DS Superoxiddismutase 1 (SOD 1) ↑
- Punkt 2 & 3 durch Gendosis-Theorie erklärt

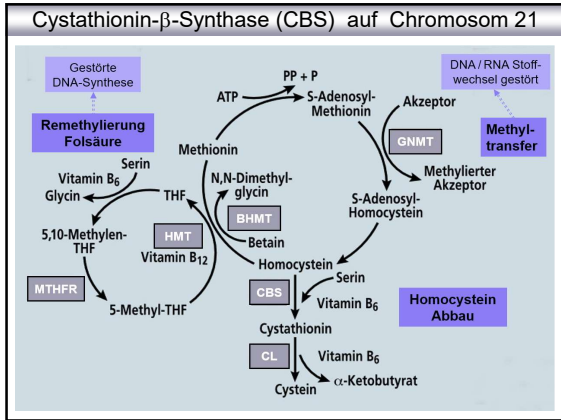
Mangel an Nährstoffen beim DOWN-Syndrom

- **Nährstoffmangel*** beim DS nicht bewiesen
 - * Spurenelemente, Vitamine, Aminosäuren
 - Studien z.T. methodisch u statistisch unzureichend Ergebnisse sehr widersprüchlich
- Keine Mangelsymptome bei Kindern mit DS
- **Metaanalyse:** beim DS besteht kein klinisch relevanter Mangel an Nährstoffen
- Mehrere Studien belegen Wirkungslosigkeit von Nahrstoffsubstitution zum Ausgleich des unterstellten Mangels beim Down-Syndrom Positiver Effekt in keiner Studie bewiesen
- **Metaanalyse:** kein positiver Effekt auf die Entwicklung von Kindern mit DS

Cystathionin-β-Synthase (CBS) auf Chromosom 21

- **Cystathionin-β-Synthase erhöht**
 1. Cystathionin ↑↑
 2. Homocystein ↓↓

→ Gestörte Eiweißsynthese
 → Folsäure Erniedrigung
 → Störung des Methyltransfers; DNA Schädigung



G. Hammersen Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom 2023

Cystathionin-β-Synthase (CBS) auf Chromosom 21

- Cystathionin-β-Synthase erhöht
 1. Cystathionin ↑↑
 2. Homocystein ↓↓
- Gestörte Eiweißsynthese
- Folsäure Erniedrigung
- Störung des Methyltransfers; DNA Schädigung
- Schädigungsmechanismen sind rein hypothetisch; die vermeintlichen Auswirkungen sind unterstellt, sie wurden nie nachgewiesen. Keine Evidenz !!

Cystathionin-β-Synthase (CBS) auf Chromosom 21

- Gestörte Eiweißsynthese
Beim DS keine klinisch relevante Veränderung des Aminosäuren-musters u. keine Störung der Eiweißsynthese nachweisbar
- Folsäure Erniedrigung
Folsäure beim DS nicht erniedrigt; Ergänzung in der Nahrung → kein Einfluss auf die Entwicklung
- Störung des Methyltransfers; DNA Schädigung
Methyltransfer ist beim DS nicht gestört und kein Anhalt für vermehrte DNA-Schädigung
Deutliche Unterschiede der DNA-Methylierung bei Menschen mit u. ohne DS, allerdings nicht als Folge eines Substratmangels

Epigenetik bei Down-Syndrom

- Deutliche Unterschiede der DNA-Methylierung bei Menschen mit u. ohne Down-Syndrom; hypo- u. auch hypermethylierte DNA-Areale
- Keine Folge eines Substratmangels oder Stoffwechselstörung bei Down-Syndrom !!
- Ausdruck epigenetischer Regulation von Genaktivität bzw. -expression, oft schon pränatal
vermehrte DNA-Methylierung >> Inaktivierung eines Gens
verminderte DNA-Methylierung >> Aktivierung eines Gens
- Beispiel: Intrauterine Hypomethylierung von Schilddrüsenrelevanten Genen ist Ausdruck einer Gegenregulation bei Hypothyreose
Veränderte DNA-Methylierung nicht Ursache sondern Folge der Hypothyreose
Lauffer P., van Trotsenburg P. THYROID 33: 53-62, 2023

Oxidativer Stress beim DOWN-Syndrom

Vermutete Pathogenese: 2 x 21 SOD1 2 x exprimiert

SOD = Superoxiddismutase
GSH-Px = Glutathionperoxidase
Fe+ = Eisenionen
*** Sauerstoffradikale = ROS**
Reaktive O₂ Spezies

Oxidativer Stress beim DOWN-Syndrom

Vermutete Pathogenese: 3 x 21 SOD1 3 x exprimiert

SOD = Superoxiddismutase
GSH-Px = Glutathionperoxidase
Fe+ = Eisenionen
*** Sauerstoffradikale = ROS**
Reaktive O₂ Spezies

Oxidativer Stress beim DOWN-Syndrom

Befunde, die dafür sprechen

- Oxidativer Stress beim DS erhöht
z.B. in Kulturen mit fetalen DS-Gehirnzellen
- Metabolite in Blut u. Urin sprechen für: erhöhten oxidativen Stress u. vermehrte Lipidperoxidation
- DS-Zellkulturen zeigen vorzeitiges Altern und Absterben von fetalen Gehirnzellen
- Beim DS evtl. veränderter Stoffwechsel der Folsäure → "funktioneller" Folsäuremangel

➤ Klinische Auswirkung ? Therapie möglich ?
➤ Hat die Gabe von Antioxidantien oder Folsäure beim Down Syndrom einen positiven Effekt ?

G. Hammersen Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom 2023

Oxidativer Stress beim DOWN-Syndrom

Hat die Gabe von Folsäure oder Antioxidantien positive Auswirkungen beim Down Syndrom ?

- Bis 2008 4 Studien bekannt
insgesamt 150 Kinder, die meisten 5–17 Jahre
 nur eine Studie mit 19 Kindern ab 6 Mon bis <5 J
- In keiner der Studien fand sich ein positiver Effekt nach Antioxidantien oder Folsäure
- Alle Studien haben erhebliche methodische Schwächen; Metaanalyse war nicht möglich

☞ **Qualitativ und methodisch gute Studie zur Klärung der Fragen dringend erforderlich**

Wird von mehreren DS-Gesellschaften unterstützt ohne dass sie Einfluss auf den Inhalt nehmen

Nahrungsergänzung beim DOWN-Syndrom Studie Ellis et al BMJ 2008

- **Frage:** verbessert Nahrungsergänzung beim DS die psychomotorische u sprachliche Entwicklung ?
- **Kontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studie**
156 Sgl. <7 Mon mit DS Großraum London
 Keine Translokation oder Mosaik, keine entwicklungsbeeinträchtigende Erkrankung, Muttersprache Englisch
- **4 Studienarme mit 18 monatiger Substitution von**
 * Antioxidantien * Folsäure
 * Beidem * Placebo
- **Untersuchungen nach 12 und 18 Monaten**
 ● Psychomotorische u sprachliche Entwicklung
 ● Biochemische Marker in Blut und Urin
Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Isoprostan im Urin

Nahrungsergänzung beim DOWN-Syndrom Studie Ellis et al BMJ 2008

- **Keine Unterschiede zwischen den 4 Gruppen**
 ● Psychomotorische u sprachliche Entwicklung
 ● Biochemische Marker in Blut und Urin
- Entwicklung von Kindern mit DS wurde durch Gabe von Antioxidantien und/oder Folsäure nicht positiv beeinflusst
- Diese Studie wird von vielen Autoren in wissenschaftlichen Medien kommentiert; gilt als Beleg, dass Nahrungsergänzung beim Down Syndrom wirkungslos ist u. nicht empfohlen werden sollte

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

Fachgesellschaften weisen in Leitlinien, Therapieempfehlungen und Informationsbroschüren darauf hin, dass Nahrungsergänzung beim Down-Syndrom keinen positiven Effekt hat und nicht empfohlen wird

- American Pediatric Association
- American College of Medical Genetics
- National Down Syndrome Congress
- National Down Syndrome Society
- National Down Syndrome Association
- Down Syndrome Research Foundation

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

In aktuellen wissenschaftlichen Übersichtsartikeln u. Leitlinien wird darauf hingewiesen, dass Nahrungsergänzung beim Down-Syndrom keinen positiven Effekt hat und nicht empfohlen werden kann

- ANTONARAKIS, S.E. et al Down Syndrome
Nat Rev Dis Primers 9: 9 ff 2020
- BULL, M.J. Down Syndrome N Engl J Med 382: 2344 ff, 2020
- AAP: Health Supervision for Children with Down Syndrome
Pediatr. 128: 393 ff, 2011; Reaffirmed Jan 2018
- IVAN, D.L. et al Clinical Practice Guidelines for Management of Children with Down Syndrome: Part I
J Pediatr Health Care. 28: 105 ff, 2014

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- 2011 wurde eine entsprechende Studie bei Erwachsenen mit Down-Syndrom publiziert
- Durch Behandlung mit Antioxidantien konnte die frühzeitige Entwicklung von Alzheimer-Demenz beim Down-Syndrom nicht beeinflusst oder gar vermieden werden

Lott I.T. Down Syndrome and Dementia: A randomized controlled trial of antioxidant supplementation
Am J Med Genet A 155A: 1939-1948, 2011

G. Hammersen Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom 2023

Belege für Wirksamkeit von Nahrungsergänzung beim DOWN-Syndrom

- Werbung für Nahrungsergänzung (TNI) beim DS:
Ausführliche Literaturlisten als wissenschaftlicher Beleg für Effektivität dieser Behandlung

- Hattori M. et al. The DNA sequence of human chromosome 21. Nature. 2000 May 18;405(6784):311-9.
- Lefourneau A. Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. Nature. 2014 Apr 17;508(7496):345-50.
- Zhao Y. A microRNA cluster (let-7c, miRNA-99a, miRNA-125b, miRNA-155 and miRNA-802) encoded at chr21q21.1-chr21q21.3 and the phenotypic diversity of Down's syndrome (DS; trisomy 21). J Nat Sci. 2017 Sep;3(9). pii: e646.
- Shapshak P. Molecule of the month: miRNA and Down's syndrome. Bioinformation. 2013; 9(15): 752-754.
- Karmiloff-Smith A. et al. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. Version 1. F1000Res. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-389.
- Dekker AD. et al. Epigenetics and Down Syndrome. Neuropsychiatric Disorders and Epigenetics, pp.163-184, 2016.
- Henneman P. et al. Widespread domain-like perturbations of DNA methylation in whole blood of Down syndrome neonates. PLoS One. 2018 Mar 30;13(3):e0194938.
- de la Torre R. et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2016 Jul;15(8):801-810.
- Gelb, M.J. Targeted Nutritional Intervention (TNI) for Children with Down Syndrome. Pädiat. Prax. 59: 703-708 (2001)

Praxis 321: <https://www.praxis321.de/down-syndrom>

Belege für Wirksamkeit von Nahrungsergänzung beim DOWN-Syndrom

<ol style="list-style-type: none"> Mazurek D., Wyka J. Down syndrome—genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. Rocznik Panstw Zaki Hig. 2015;65(3):189-94. Meguid et al. Antioxidant activity in Egyptian children with Down syndrome before and after nutritional supplementation. J. Chem. Pharm. Res., 2015, 7(2):324-331. Miles MV. et al. Coenzyme Q10 (ubiquinol-10) supplementation improves oxidative imbalance in children with trisomy 21. Pediatr Neurol. 2007 Dec;37(6):398-403. Nachivak, et al. o-Tocopherol supplementation reduces biomarkers of oxidative stress in children with Down syndrome: a randomized controlled trial. Eur J Clin Nutr. 2014 Oct;68(10):1119-23. Pariotto et al. Persistence of the benefit of an antioxidant therapy in children and teenagers with Down syndrome. Res Dev Disabil. 2015 Oct-Nov;46:14-20. King K. et al. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. J Med Sci. 2014 Mar;193(1):1-6. Capone GT. et al. Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. Am J Med Genet A. 2018 Jan; 176(1):116-133. McCarron M. et al. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. J Intellect Disabil Res. 2017 Sep;61(9):843-852. Fortea et al., Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study, Lancet. 2020 Jun 27; 395(10242): 1988-1997. 	<ol style="list-style-type: none"> Franceschi et al. Accelerated bio-cognitive aging in Down syndrome: State of the art and possible deceleration strategies. Aging Cell. 2019 Jun;18(3):e12903. Lott. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. Prog Brain Res. 2012; 197:101-21. Grisco et al. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 Jun;169(2):135-49. Perluigi et al. Unraveling the complexity of neurodegeneration in brains of subjects with Down syndrome: insights from proteomics. Proteomics Clin Appl. 2014 Feb;8(1-2):73-85. Cipriani G. et al. Aging With Down Syndrome: The Dual Diagnosis. Alzheimer's Disease and Down Syndrome Am J Alzheimer's Dis Other Demen. 2016 Jun;33(4):253-262. Jullia et al., Association of Alzheimer Disease With Life Expectancy in People With Down Syndrome. JAMA Netw Open. 2022 May 25;5(5):e2212910. Butterfield et al. Redox proteomics analysis to decipher the neurobiology of Alzheimer-like neurodegeneration: overlaps in Down's syndrome and Alzheimer's disease brain. Biochem J. 2014 Oct 15;463(2):177-89. doi: 10.1042/BJ20140772. Nanamura A. et al. Neuronal oxidative stress precedes amyloid-beta deposition in Down syndrome. J Neuropathol Exp Neurol. 2000 Nov;59(11):1011-7. Zigman and Lott. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007;13(3):237-46. Lott IT. Antioxidants in Down syndrome. Biochim Biophys Acta. 2012 May;1825(5):687-693. Hart SJ. et al. Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: Studies to date. Am J Med Genet A. 2017 Nov;173(11):2928-3041.
---	---

Praxis 321: <https://www.praxis321.de/down-syndrom>

Belege für Wirksamkeit von Nahrungsergänzung beim DOWN-Syndrom

- **Überprüfung der angeführten der Literatur:**
Keine einzige Studie mit wissenschaftlich einwandfreiem Nachweis positiver Effekte von TNI auf intellektuelle oder sprachliche Entwicklung von Kindern mit Down-Syndrom
- **Die zitierten Belege sind unzureichend:**
 - ➔ Isolierte Metabolitenkorrektur, Klinische Auswirkung nicht untersucht
 - ➔ Theoretische Spekulation, keine Studien / Evidenz
 - ➔ Präklinische Ergebnisse auf Menschen übertragen
 - ➔ Kasuistische Einzelbeobachtungen
 - ➔ Studiendesign / Statistik unzureichend genügen wissenschaftlichen Standards nicht

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- Nahrungsergänzung beim Down - Syndrom zur Verbesserung der Entwicklung häufig empfohlen z.B. Spurenelemente, Vitamine, Antioxidantien, TNI
- Fast 50 % der Kinder mit Down-Syndrom (DS) wurden schon mit Nahrungsergänzung behandelt
- Wirksamkeit wurde nie nachgewiesen D.h. keine Evidenz für positiven Effekt
- Die Unwirksamkeit ist wissenschaftlich belegt Schulmedizin & DS-Fachgesellschaften haben vielfach auf Wirkungslosigkeit hingewiesen

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

Gezielte Nahrungsergänzung (TNI) beim Down Syndrom hilft Dem, der sie herstellt/verkauft Nicht dem, der sie schluckt

Es gibt keine Evidenz für einen positiven Effekt von Nahrungsergänzung / TNI auf die Gesundheit oder Entwicklung von Menschen mit Down Syndrom

Wegen des fehlenden Wirksamkeitsnachweises kann diese Behandlung nicht empfohlen werden

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

- Eventuell ist es grundsätzlich nicht möglich, die Entwicklung von Kindern mit DS durch postnatal einsetzende Behandlung positiv zu beeinflussen
- Therapie setzt relativ spät ein, wenn entscheidende Phasen der Gehirnentwicklung abgeschlossen sind
- Beim Neugeborenen mit Down Syndrom lassen sich erhebliche u irreversible Fehlentwicklungen des Gehirns nachweisen, wahrscheinlich Folge des vorgeburtlich erhöhten oxidativen Stresses
- Praenatale Hirnschädigung / Entwicklungsstörung, die durch postnatale Behandlung nicht mehr beeinflusst werden kann

G. Hammersen Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom 2023

THE END

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit
und Geduld



Nahrungsergänzung beim DOWN-Syndrom

Gute Übersichtsartikel zum Thema
Nahrungsergänzung, TNI beim DS

- Buckley F., Sacks B. 1998
Dsgl übersetzt LmDS 2010
- Ani C., et al 2000
- Cooley W.C. 2002
- Salman M. 2002
- Roizen N.J. 2005
- V.d.Haar 2022
- Hammersen G. 2022

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

American College of Medical Genetics ACMG

1996 Statement on Nutritional Supplements and Piracetam for Children with Down Syndrome

In Selbsthilfegruppen und Fernsehen reichlich Werbung für Nahrungsergänzung und Piracetam zur Behandlung von Kindern mit Down-Syndrom

Der ACMG sind keine wissenschaftlichen Belege für die Wirksamkeit einer solchen Behandlung bekannt

ACMG empfiehlt wissenschaftliche Studien zur Überprüfung ob und gegebenenfalls welche Vorteile diese verschiedenen Therapieansätze für Kinder mit Down-Syndrom haben

ACMG Newsletter 1996

Nahrungsergänzung TNI beim DOWN-Syndrom

American College of Medical Genetics ACMG

2020 Addendum: Statement on Nutritional Supplements and Piracetam for Children with Down Syndrome

Stellungnahme von 1996 wird mit Wirkung vom 27.4.2020 vom Board of Directors der ACMG zurückgezogen u durch folgendes Addendum ersetzt:

Auf Grund aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse wird bei Kindern mit Down Syndrom die Behandlung mit Piracetam oder Nahrungsergänzungen nicht empfohlen

BALWANI, M. ACMG Professional Practice and Guidelines Genet Med 22: 2127, 2020