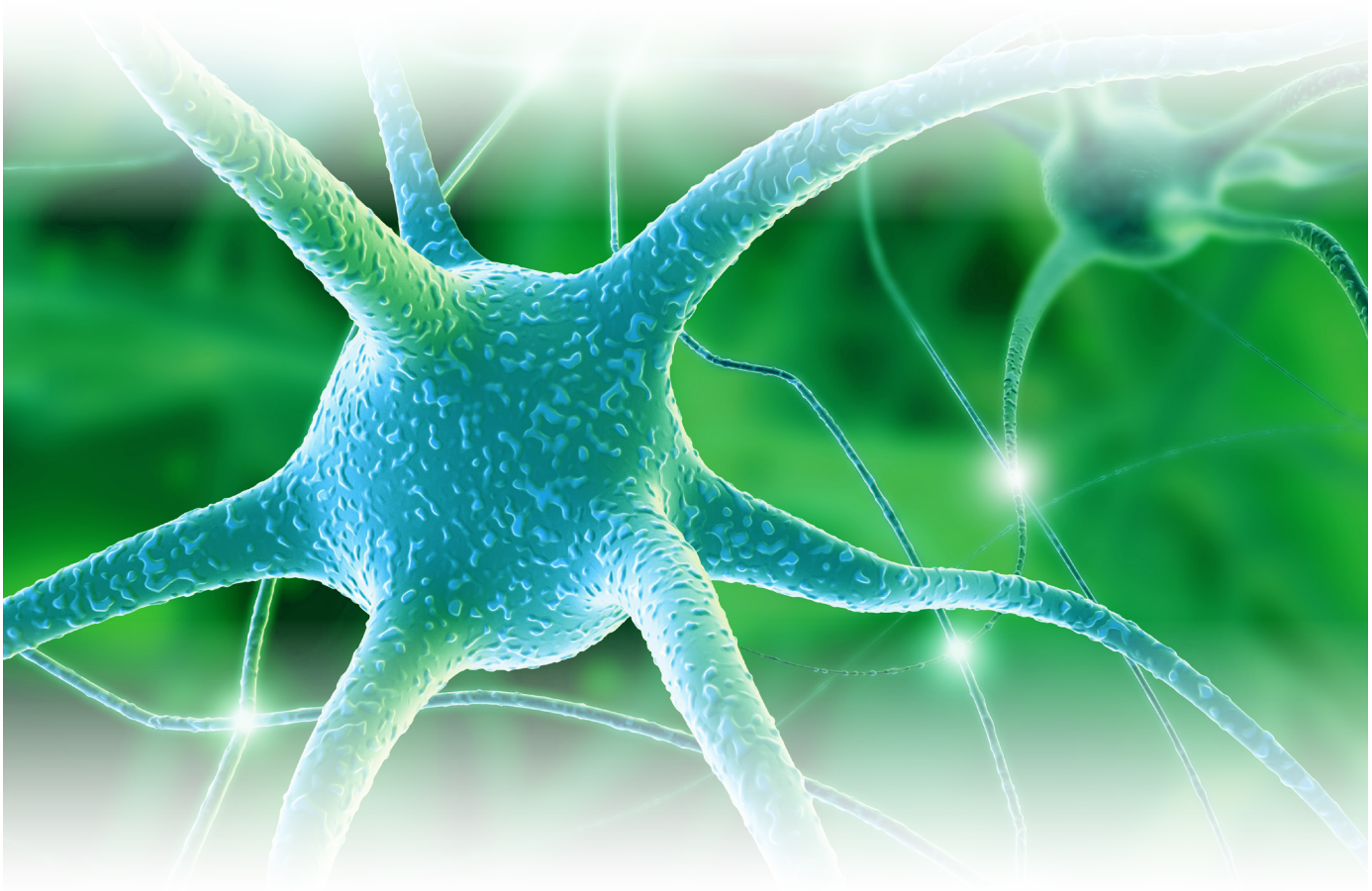


Phosphatidylserin und B-Vitamine

im Nervenstoffwechsel und der Gedächtnisleistung



Inhalt

Phosphatidylserin und B-Vitamine im Nervenstoffwechsel

Einleitung	S. 03
Phospholipide – Von der Struktur zur Funktion	S. 03–04
Phospholipide in der heutigen Ernährung	S. 05
Klinische Studien und Indikationsgebiete von Phosphatidylserin	S. 05
Altersbedingte Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung – Häufigkeit und Ursachen	S. 05
Bedeutung von Phosphatidylserin – experimentelle Untersuchungen	S. 06
Interventionsstudien zum Einfluss von Phosphatidylserin	S. 07
→ Altersbedingter Gedächtnisverlust	S. 07
→ Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)	S. 10
→ Stressbedingte Beschwerden	S. 11
Pharmakokinetik, Sicherheit	S. 12
Zusammenfassende Empfehlungen zu Phosphatidylserin	S. 12
Neuroaktive B-Vitamine	S. 12
Thiamin (Vitamin B ₁)	S. 12
Pyridoxin (Vitamin B ₆)	S. 12
Cobalamin (Vitamin B ₁₂)	S. 12
Folsäure	S. 13
Vitamin-B-Versorgung und neuropsychiatrische Erkrankungen	S. 14–15
Erkrankungen, die mit der Versorgung neuroaktiver B-Vitamine in Zusammenhang stehen	S. 15–18
Zusammenfassende Empfehlungen zu B-Vitaminen	S. 18
Literatur	S. 19
Kurzübersicht, Produkthinweise	S. 20

Einleitung

Das zentrale Nervensystem, allen Voran das Großhirn (Telencephalon), erfüllt eine Vielzahl komplexer Funktionen. Es verarbeitet die von den Sinnesorganen empfangenen externen Reize und interpretiert diese, steuert die Motorik und ist verantwortlich für höhere neurokognitive Leistungen, darunter Sprache und analytisches Denken. Gerade die beiden letztgenannten Funktionsbereiche sind kennzeichnend für den Menschen. Dabei sind die komplexen Leistungen des Gehirns eng gekoppelt an eine adäquate Energie- und Nährstoffzufuhr. Obwohl das Gehirn beim Erwachsenen nur etwa 2 % der Körpermasse ausmacht, verbraucht es ca. 20 % des Energiegrundumsatzes. Hauptenergiequelle ist Glucose.

Zwischenzeitlich ist bekannt, dass das Gehirn sehr sensibel auf Nährstoffdefizite reagiert; bereits eine latente Unterversorgung mit Mikronährstoffen wird mit psychischen Veränderungen und einer verminderten neurokognitiven Kompetenz in Zusammenhang gebracht.^{1,2} Umgekehrt kann eine „hirnfrendliche Ernährung“ dazu beitragen, die Gehirnfunktion positiv zu beeinflussen³ und einer altersassoziierten Abnahme der mentalen Leistungsfähigkeit entgegenwirken.⁴

In diesem Zusammenhang ist eine Reihe von Nährstoffen von besonderem Interesse. Dazu zählen

- Das Phospholipid Phosphatidylserin
- die neuroaktiven B-Vitamine Thiamin (Vitamin B₁), Pyridoxin (Vitamin B₆), Cobalamin (Vitamin B₁₂) und Folsäure

Phospholipide – Von der Struktur zur Funktion

Phospholipide sind die quantitativ bedeutendsten Bestandteile von Zellmembranen und weisen drei Strukturmerkmale auf (siehe Abbildung 1):

- das „Rückgrat“ der Phospholipide ist der dreiwertige Alkohol Glycerin
- an zwei der alkoholischen Gruppen des Glycerins befinden sich Reste langkettiger Fettsäuren
- an der dritten alkoholischen Gruppe ist ein Phosphorsäurerest gebunden.

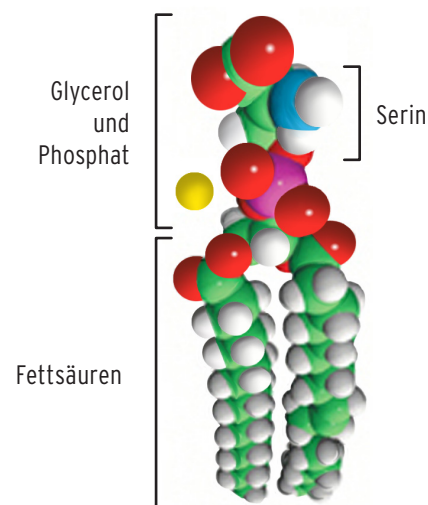
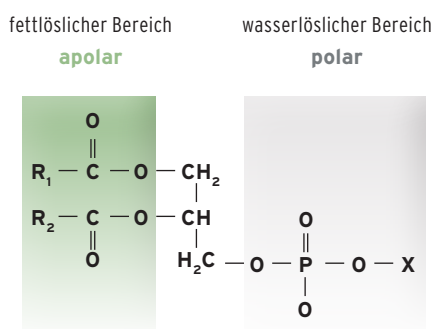
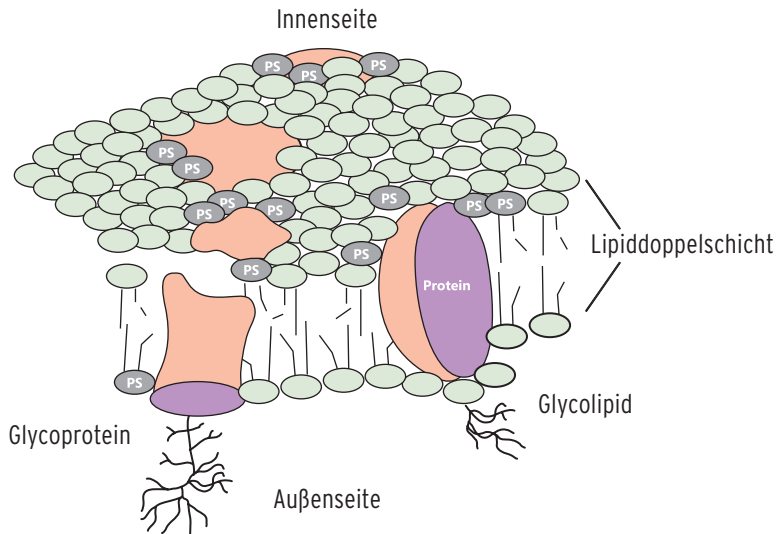


Abbildung 1: Grundstruktur von Phospholipiden



Wie aus Abbildung 1 hervorgeht, besitzen Phospholipide amphipile Eigenschaften, d. h. sie sind sowohl wasser- als auch fettlöslich. Deshalb fungieren sie als Emulgatoren zwischen dem wässrigen Milieu einer Zelle sowie den wasserunlöslichen Fettsubstanzen. Als Membranlipide bilden sie die Matrix für die Orientierung und Einlagerung von Proteinen (siehe Abbildung 2). Somit haben sie grundlegende Funktionen bei den Wechselwirkungen der Zellen untereinander sowie für die Zellabwehr und den Zellschutz.

Abbildung 2: Zusammensetzung einer Zellmembran



Schematischer Aufbau einer Zellmembran (Ausschnitt). Alle biologischen Membranen weisen ein einheitliches Bauprinzip auf. Sie bestehen aus einer Lipiddoppelschicht in die Proteine eingebettet sind. Einige Membranen tragen an der Außenseite Zuckerreste, die an Lipide (Glycolipide) oder Proteine (Glycoproteine) gekoppelt sind. Phospholipide wie Phosphatidylserin und Phosphatidylcholin bilden die wichtigste Gruppe der Membranlipide. Sie sind in der Membran beweglich und für die Membranfluidität verantwortlich.

Von besonderer Bedeutung für den Aufbau und die Integrität von biologischen Membranen ist Phosphatidylserin. Phosphatidylserin (PS) ist das wichtigste saure Phospholipid im Gehirn. Mit einem Anteil von 15 % aller Phospholipide ist es besonders in den Membranen der Nervenzellen lokalisiert. Als Strukturlipid unterstützt PS den Zellstoffwechsel und die intrazelluläre Kommunikation, indem es die Fluidität der Zellmembran beeinflusst.

PS ist für die Übertragung biochemischer Signale in das Zellinnere verantwortlich; auf diese Weise werden zelluläre Reaktionen ausgelöst. Der reibungslose Ablauf dieser Prozesse ist vor allem im Zentralnervensystem von entscheidender Bedeutung.

Zu den Wirkmechanismen von PS zählen im Einzelnen^{5,6}:

- PS erhöht die Fluidität der Zellmembran und reguliert die Zellaktivität
- PS stimuliert das Wachstum von Dendriten
- PS steigert die Glucose-Stoffwechselaktivität im Gehirn
- PS ist an der Freisetzung von Neurotransmittern, darunter Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und Dopamin beteiligt
- PS steht in Interaktion zu den membran-assoziierten Proteinen und reguliert dadurch die Funktionen von Rezeptoren, Ionenkanälen und membrangebundenen Enzymen. So aktiviert PS z. B. die Proteinkinase C, ein Enzym, das an PS gebunden ist und eine zentrale Rolle für die zelluläre Signalweiterleitung (Signaltransduktion) besitzt
- PS aktiviert die Natrium-Kalium-ATPase
- PS fördert die Aufnahme von Calcium in die Muskel- und Nervenzellen via Aktivierung der Ca-ATPase
- PS schützt die Zellen vor einer oxidativen Schädigung durch freie Radikale
- PS ist in den programmierten Zelltod von Tumorzellen eingebunden und an der Beseitigung von Zelltrümmern durch Makrophagen beteiligt
- PS ist beteiligt an der Immunabwehr

Phospholipide in der heutigen Ernährung

Phospholipide finden sich in größeren Mengen in Eiern und Innereien, insbesondere die Leber weist hohe Gehalte auf. Aufgrund veränderter Ernährungsgewohnheiten, die durch einen verminderten Konsum der o. g. tierischen Lebensmittel und einem Trend hin zu einer fettreduzierten Kost charakterisiert sind, ist die Zufuhr von Phospholipiden heute vergleichsweise gering. Die mittlere Aufnahme von PS wird heutzutage auf 130 mg/Tag geschätzt und liegt damit ca. 120 mg unterhalb des Wertes vor ca. 30 Jahren. Bei fettreduzierter und vegetarischer Ernährung liegt die Zufuhr nochmals deutlich niedriger.

Abbildung 3: Aufnahme von Phosphatidylserin bei unterschiedlichen Kostformen

Aufnahme/Tag [mg]

Herkömmliche Mischkost (geschätzter Durchschnittswert) im Jahr 1980	Herkömmliche Mischkost (geschätzter Durchschnittswert) heute	Fettreduzierte Ernährung	Vegetarische Ernährung
250	130	100	<50

Klinische Studien und Indikationsgebiete von Phosphatidylserin

Zahlreiche klinische Studien belegen, dass PS eine positive Wirkung auf die kognitive Leistungsfähigkeit aufweist, insbesondere auf die Funktionen, die mit zunehmenden Alter tendenziell nachlassen, wie z. B. die Gedächtnis- und Sprachleistung sowie die Lern- und Konzentrationsfähigkeit.

Altersbedingte Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung - Häufigkeit und Ursachen

Unter dem Begriff „Altersbedingte Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung“ (AAMI) wird ein Nachlassen des Gedächtnisses bei Personen im höheren Alter bezeichnet, die klinisch gesund sind.

Kennzeichnend hierfür ist der schleichende Verlust elementarer mentaler Fähigkeiten, u. a. dem Nachlassen des Erinnerungsvermögens an Namen und kürzlich gelesene Informationen oder z. B. die Assoziation von Namen mit Gesichtern.

Es wird angenommen, dass etwa 40 % aller Personen im Alter zwischen 50 - 59 Jahren Anzeichen von AAMI aufweisen; bei den über 60-jährigen liegt der Anteil mit AAMI bei 50 %.

Das Nachlassen der neurokognitiven Leistungsfähigkeit ist Ausdruck des natürlichen Alterungsprozesses, der mit strukturellen und biochemischen Veränderungen im Gehirn verbunden ist. Dazu zählen u. a. eine veränderte Lipidzusammensetzung der Nervenzellmembran und eine verminderte Synapsendichte. Damit verbunden ist eine Reihe neurochemischer Störungen:

- Anstieg der Membranviskosität und Beeinträchtigung des transmembranären Stoff- und Ionenaustausches
- Abnahme der Synthese und/oder veränderter Abbau von Neurotransmittern
- Störungen der Rezeptorfunktionen und Veränderung von Carrier-Proteinen

In der Summation kommt es so zu einer Störung der neuronalen Reizweiterleitung und -verarbeitung, verbunden mit einer Beeinträchtigung von Gedächtnis, Lernfähigkeit und Verhaltensmustern.

Bedeutung von Phosphatidylserin - experimentelle Untersuchungen

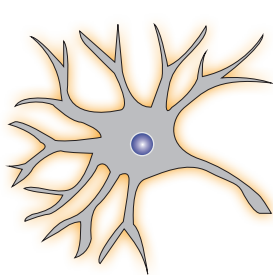
In experimentellen Studien konnte nachgewiesen werden, dass PS die neuronalen Strukturen und Syntheseprozesse positiv beeinflusst und so altersassoziierten Veränderungen entgegenwirkt:

- **Veränderungen der Zellmembran und Enzymaktivität.** Im Zuge des Alterungsprozesses verändert sich die Zusammensetzung der neuronalen Zellmembran: Abnahme des Phospholipidanteils und Anstieg des Cholesterolgehalts. Damit verbunden sind eine veränderte Viskosität der Zellmembran und eine Reihe biochemischer Veränderungen (u. a. Ionentransport und Reizweiterleitung), was zu einer Beeinträchtigung cerebraler Funktionen wie dem Lernvermögen oder der Gedächtnisleistung führt.

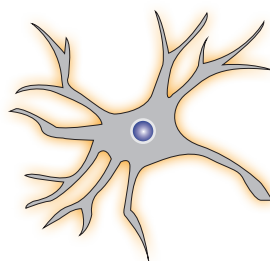
In diesem Zusammenhang konnte nachgewiesen werden, dass eine Supplementierung mit PS das veränderte Verhältnis zwischen Cholesterol und Phospholipiden in den Membranen normalisiert und auf diesem Weg die Fluidität der Zellmembran verbessert bzw. wiederherstellt. Auch verschiedene neuronale Enzymaktivitäten, die an der neuronalen Erregbarkeit und dem Informationsfluss zwischen den Nervenzellen beteiligt sind, lassen sich durch PS aktivieren.

- **Morphologische Veränderungen.** Der Alterungsprozess ist mit dem Verlust von Nervenzellen sowie einer Abnahme der Dichte von Dendriten und dendritischer Dornfortsätze verbunden.

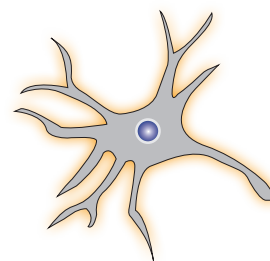
Abbildung 5: Abnahme der Dichte von Dendriten während des Alterungsprozesses



jugendliche Person



Person mittleren Alters



Person fortgeschrittenen Alters

Dendritische Dornen verbessern die Reizweiterleitung u. a. dadurch, indem sie die von Axonen zu überbrückende Wegstrecke zwischen Dendriten verkürzen. Es wird deshalb angenommen, dass der altersabhängige Rückgang der dendritischen Dornen mit dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung korreliert.

Tatsächlich konnte in jüngeren Studien mit Nervenzellen, die aus der an den Gedächtnisvorgängen wesentlich beteiligten Gehirnregion des Hippocampus stammen, eine altersassoziierte Rückbildung der Dornfortsätze nachgewiesen werden. Die konstante Zufuhr von PS verhindert die altersbedingte Reduzierung dieser Nervenzellausläufer, was sowohl für apikale als auch für basale Dendriten nachgewiesen wurde.

- **Cholinerg vermittelte Veränderungen.** Der Alterungsprozess geht ferner einher mit einer reduzierten Synthese und Freisetzung von Neurotransmittern. Experimentell konnte gezeigt werden, dass dies auch für Cholin-Acetyltransferase-(ChAT)-positive Neuronen des cerebralen Cortex gilt. Daraus resultiert eine verminderte Synthese und Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin. Die Supplementierung mit PS korrigiert diese Störung und normalisiert die Ausschüttung von Acetylcholin in den synaptischen Spalt.

Interventionsstudien zum Einfluss von Phosphatidylserin

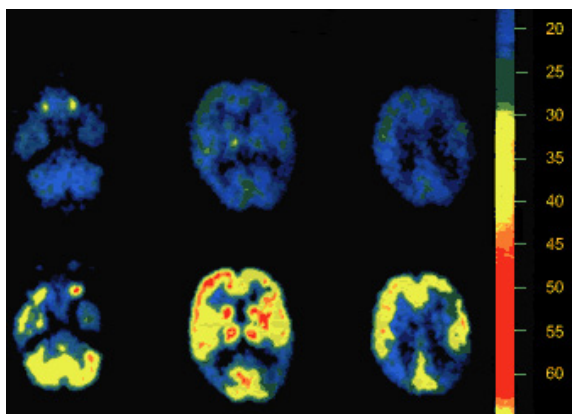
Ausgehend von den experimentell ermittelten günstigen Effekten von PS auf neurochemische Prozesse, wurde eine Reihe von Interventionsstudien durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass sich durch die Gabe von PS sowohl altersbedingte Störungen der Gedächtnisleistung als auch ADHS-assoziierte sowie stressbedingte Beschwerden positiv beeinflussen lassen. Die Interventionsdauer betrug drei bis sechs Monate.

→ Altersbedingter Gedächtnisverlust

Mehrere Interventionsstudien belegen, dass PS die Gehirnfunktion unterstützt und einem Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter entgegenwirkt.

(1) So hat die metaanalytische Auswertung von neun doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studien (RCT) mit einem Gesamtkollektiv von 1224 Personen (Alter: 40 - 91 Jahre) ergeben, dass PS in einer Dosierung von 200 - 300 mg/Tag (2 - 3 Einzeldosen à 100 mg) zu einer hochsignifikanten Verbesserung kognitiver Kompetenzen führt. Dazu zählen:

- Langzeitgedächtnis
- Wiedererkennungsleistung
- Sprachfluss und Sprachlogik



(2) und Abbildung 6: Einfluss einer PS-Supplementierung auf den cerebralen Glucosestoffwechsel⁷

Dargestellt sind die visualisierten Ergebnisse einer klinischen Studie, in der bei Alzheimer-Patienten die Glucoseutilisation im Gehirn mittels PET untersucht wurde. Die Farbskala gibt die semiquantitative Auswertung des Glucosemetabolismus in drei Gehirnregionen wieder, wobei rot für die höchste Intensität und blau für die geringste Intensität steht. Die obere Reihe der Aufnahmen zeigt das Gehirn einer 59-jährigen Frau vor der Supplementierung mit PS. Die untere Reihe zeigt eine erhöhte Glucoseutilisation nach der Supplementierung von tgl. 500 mg PS über einen Zeitraum von drei Wochen.

(3) In diesem Zusammenhang von Interesse sind die Ergebnisse einer großen, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Studie, welche die Langzeiteffekte von PS zum Gegenstand hatte.⁸ Eingeschlossen in die Studie wurden 494 Personen im Alter zwischen 65 und 93 Jahren mit mäßigen bis schweren Beeinträchtigungen der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Studienteilnehmer erhielten über 6 Monate täglich 300 mg PS bzw. ein Placebo. Unter der Gabe von PS kam es zu einer signifikanten Verbesserung verhaltensorientierter und kognitiver Parameter. Statistisch hochsignifikante und klinisch relevante Ergebnisse wurden erzielt bei den Parametern:

- Absolutes Erinnerungsvermögen und Langzeitgedächtnis; Verbesserung um 12,9 % ($p = 0,008$) bzw. 23,7 % ($p = 0,008$), jeweils bemessen am Buschke-selektiven-Erinnerungstest (BSRT)
- Abruf von Gedächtnisinhalten des Langzeitgedächtnisses; Verbesserung um 27,5 % ($p = 0,004$) bemessen am BSRT
- Konsistenter Abruf von Gedächtnisinhalten des Langzeitgedächtnisses; Verbesserung um 43 % ($p = 0,007$), bemessen am BSRT

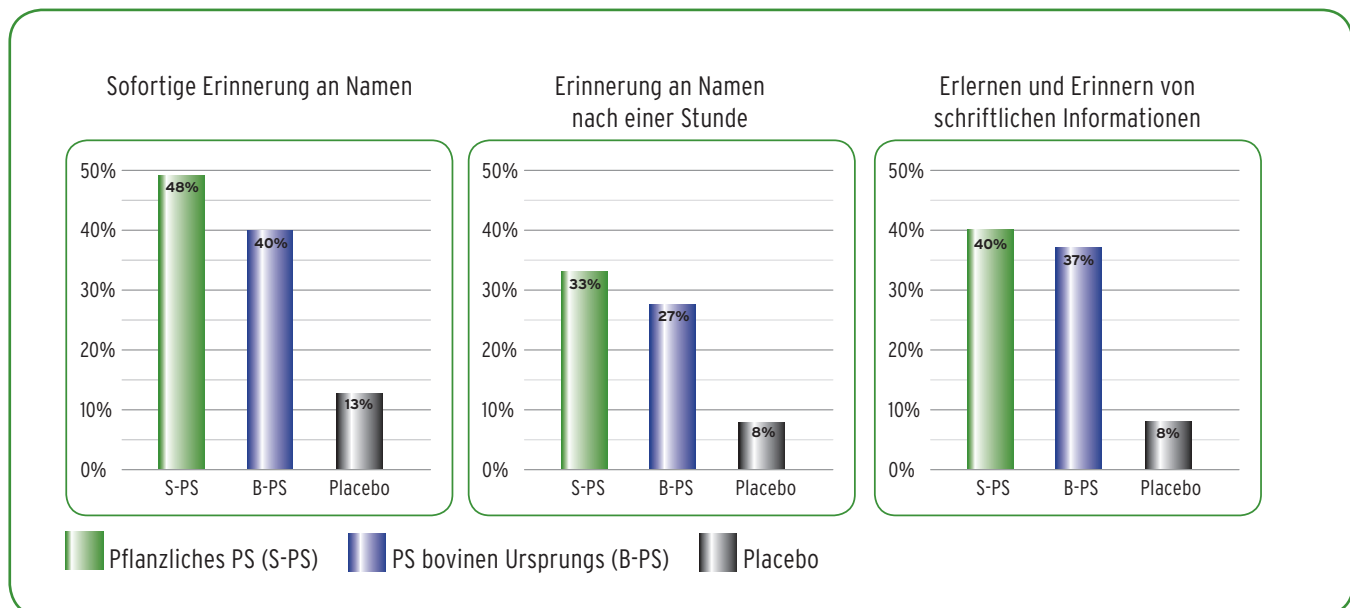
Ferner zeigten die klinische Auswertung und Labortests, dass PS sehr gut toleriert wurde. Diese Ergebnisse sind aus klinischer Sicht von besonderer Relevanz, da die Studienteilnehmer aus der gesamten geriatrischen Bevölkerungsschicht rekrutiert wurden.

(4) In Übereinstimmung mit diesen Befunden stehen auch die Ergebnisse einer weiteren randomisierten, doppelverblindeten Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von PS aus pflanzlicher oder tierischer Herkunft.⁹

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden 50 Personen mit altersbedingtem Gedächtnisverlust, die ein Durchschnittsalter von 60,5 Jahren aufwiesen. Die Behandlungsdauer betrug 12 Wochen bei einer täglichen Dosierung von 300 mg PS pflanzlichen oder bovinen Ursprungs bzw. Placebo. Die Lern- und Gedächtnisleistungen wurden mit einer komplexen Konfiguration von Tests zur kognitiven Leistungsfähigkeit durchgeführt, deren Messung automatisiert war. Statistisch signifikante Unterschiede zeigte die Behandlung mit PS gegenüber der Placebo-Gruppe, wobei sich pflanzliches im Vergleich zu bovinem PS als gleichwertig oder wirkungsvoller erwiesen hat.

Abbildung 7:
Einfluss einer Phosphatidylserin-Supplementierung auf die kognitive Leistungsfähigkeit - Vergleich
pflanzlicher und boviner PS-Quellen⁹

Prozentuale Verbesserung nach 12 Wochen Behandlung



(5) Der positive Einfluss einer PS-Supplementierung auf die kognitive Kompetenz wird auch durch eine weitere Interventionsstudie aus dem Jahr 2010 unterstützt.¹⁰ Eingeschlossen in die Doppelblind-Untersuchung wurden 78 Personen im Alter von 50–69 Jahren mit Gedächtnisschwäche. Nach der Randomisierung erhielten die Studienteilnehmer über 6 Monate hinweg täglich 100 mg (Gruppe 1) oder 300 mg (Gruppe 2) PS bzw. ein Placebo (Gruppe 3). Vor und nach der Interventionsphase sowie nach einem dreimonatigen Follow-Up wurde eine Reihe psychologischer Tests durchgeführt, um die kognitive Leistungsfähigkeit und Stimmung der Probanden beurteilen zu können. Zu den Testverfahren zählten:

- RBMT und EMC: Hierbei handelt es sich um standardisierte und validierte Testverfahren zur Ermittlung der Gedächtnisfunktion und der Alltagskompetenz.
- HDS-R und DWR: HDS-R ist ein neuropsychologischer Test zur Beurteilung des Sprachflusses, des Orientierungsvermögens und der Aufmerksamkeit. Ein Untergruppentest ist der DWR, der zur Beurteilung des sprachlichen Erinnerungsvermögens eingesetzt wird.
- MMSE: Der Mini-Mental-Status-Test (MMST; engl. MMSE), auch als Folstein-Test bezeichnet, ist ein neuropsychologisches Testverfahren zur Überprüfung zentraler kognitiver Funktionen (u. a. zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Sprache und Sprachverständnis).

Zusätzlich zu den psychologischen Tests wurden auf Basis von Blut- und Urinproben klinisch-chemische Parameter (u. a. Leber-spezifische Transaminasen, Plasma-Lipoproteinmuster und die zelluläre Zusammensetzung des Blutes) erfasst.

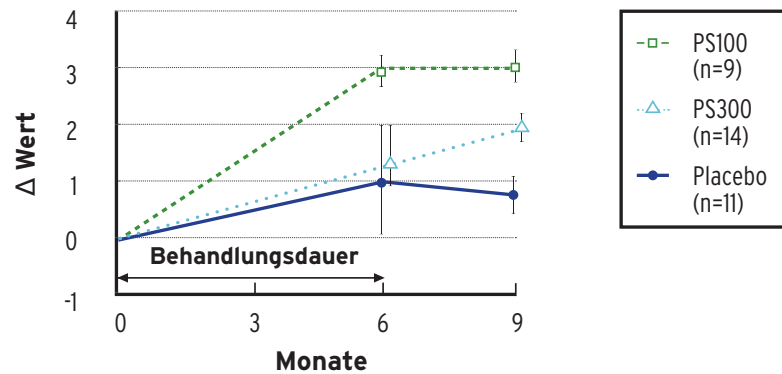
Die Untersuchung ergab im Kern folgende Ergebnisse in Bezug auf den neuropsychologischen Status:

In allen drei Studiengruppen kam es im Behandlungsverlauf zu einer Verbesserung der genannten Parameter. Wie die Subgruppenanalyse zeigte, profitieren jedoch nur jene Personen von einer PS-Supplementierung, deren kognitive Leistungsfähigkeit zu Beginn der Untersuchung deutlich eingeschränkt war (Interventionsgruppe), da der Anstieg in der Placebogruppe am Ende der Beobachtungszeit wieder auf den Ausgangswert zurück gefallen ist.

Insbesondere die Gedächtnisfunktion, allen voran die sprachliche Merkfähigkeit, verbesserte sich unter PS-Gabe deutlich. Dieser positive Effekt blieb in beiden Interventionsgruppen auch im Verlauf der dreimonatigen Nachbeobachtungszeit erhalten.

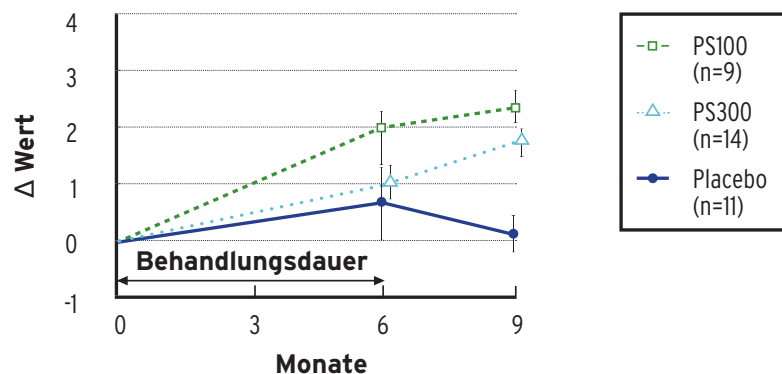
Abbildung 8: Einfluss von Phosphatidylserin auf Parameter der kognitiven Kompetenz bei älteren Personen¹⁰

A. Effekte von PS auf den RBMT-Score in der Studiengruppe von Personen mit starker Gedächtnisbeeinträchtigung (RBMT <19)



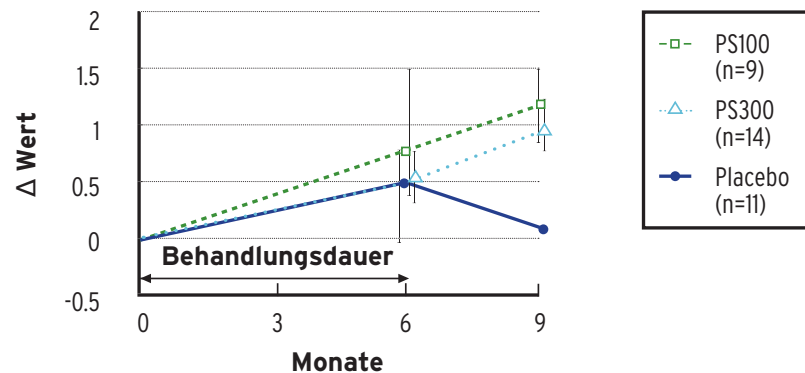
Dargestellt ist die Veränderung des RBMT-Score im zeitlichen Verlauf von neun Monaten. Wie aus der Abbildung hervorgeht, kommt es innerhalb der ersten sechs Monate (Interventionsphase) bei den Teilnehmern beider Verumgruppen zu einer linearen und signifikanten Veränderung des RBMT-Score (Differenz zu Studienbeginn t0 vs. t6 von etwa 3 Einheiten). In der dreimonatigen Nachbeobachtungsperiode stabilisiert sich der Effekt in der Verumgruppe mit 100 mg Phosphatidylserin/Tag, während in Verumgruppe 2 (300 mg PS/Tag) eine weitere Verbesserung des RBMT-Score zu beobachten ist. Dagegen kommt es in der Placebogruppe im gesamten Studienverlauf zu keiner signifikanten Veränderung. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen im Verlauf der Behandlung (6 Monate) und dreimonatigen Nachbeobachtung.

B. Effekte von PS auf den DWR-HDS-R-Subgruppen-Score in der Studiengruppe mit starker Beeinträchtigung (RBMT <19)



Dargestellt ist die Veränderung des DWR-HDS-R-Subgruppen-Score im zeitlichen Verlauf von neun Monaten. Wie aus der Abbildung hervorgeht, kommt es innerhalb der ersten sechs Monate (Interventionsphase) bei den Teilnehmern beider Verumgruppen zu einer linearen und signifikanten Veränderung des DWR-HDS-R-Subgruppen-Score (Differenz zu Studienbeginn t0 vs. t6) um zwei Einheiten (Verumgruppe 1 mit 100 mg Phosphatidylserin/Tag) bzw. eine (Verumgruppe 2 mit 300 mg Phosphatidylserin/Tag). In der dreimonatigen Nachbeobachtungsphase stabilisiert sich der Effekt in Verumgruppe 1, während in Verumgruppe 2 eine weitere Verbesserung des DWR-HDS-R-Subgruppen-Score zu beobachten ist. Dagegen kommt es in der Placebogruppe im gesamten Studienverlauf zu keiner signifikanten Veränderung. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen im Verlauf der Behandlung und dreimonatigen Nachbeobachtung.

C. Effekte von PS auf den DWR-MMSE-Subgruppen-Score in der Studiengruppe mit starker Beeinträchtigung (RBMT <19)



Die Effekte der PS-Supplementierung auf die kognitive Kompetenz (u. a. zeitliche und räumliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Sprache und Sprachverständnis) bei den Teilnehmern der Verumgruppe 1 (100 mg PS/Tag) und 2 (300 mg PS/Tag), abgelesen an der Veränderung des DWR-MMSE-Subgruppen-Score, sind ähnlich ausgeprägt wie im Fall des DWR-HDS-R-Subgruppen-Scores. Auch hier kam es im zeitlichen Verlauf der sechsmonatigen Interventionsphase zu einer Verbesserung des Scores; die Veränderung war jedoch nur in Gruppe 1 statistisch signifikant. Nach der dreimonatigen Nachbeobachtungsphase war das Ergebnis sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 statistisch signifikant verschieden von der Placebogruppe; die Veränderung des DWR-Scores war am Ende der neun Monate in Gruppe 1 und 2 ähnlich ausgeprägt. Dargestellt sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen im Verlauf der Behandlung und dreimonatigen Nachbeobachtung.

→ Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)

Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom, auch unter dem Begriff Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS; engl. ADHD) oder hyperkinetische Störung (HKS) bekannt, ist eine psychische Erkrankung, gekennzeichnet durch motorische und kognitive Probleme, insbesondere Impulsivität, übersteigerte Aktivität und Konzentrationsstörungen. Die Erkrankung beginnt meist im Kindesalter; die Mehrzahl der Betroffenen weist auch im Erwachsenenalter Symptome auf.

PS entfaltet eine Reihe günstiger neurochemischer Effekte, die für die Behandlung von Patienten von Interesse sind. So steigert es die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin in den synaptischen Spalt und moduliert den neuronalen Rücktransport von Dopamin.

(1) Zu den klinischen Effekten einer PS-Supplementierung auf die ADHS-Symptomatik wurden zunächst zwei offene Pilotstudien an 36 Patienten mit ADHS durchgeführt.¹¹

Das Alter der Studienteilnehmer lag zwischen 4 und 19 Jahren; die Studiendauer betrug 2 bzw. 4 Monate in denen täglich 100-200 mg PS supplementiert wurde. Die Ergebnisse wurden nach den diagnostischen Kriterien nach DSM-IV evaluiert.

Im Ergebnis wurden die Symptome von ADHS bei 92 % der eingeschlossenen Personen signifikant verbessert. Klinisch bedeutsame Veränderungen ergaben sich in den Bereichen

- Aufmerksamkeitsschwäche ($p < 0.01$)
- Hyperaktivität und impulsives Verhalten ($p < 0.05$)
- Visuelles Wahrnehmungsvermögen ($p < 0.001$)

Eine Tendenz in Richtung Verbesserung konnte bei Lernschwäche und beim sog. Continuous Performance Test (Daueraufmerksamkeit und Impulskontrolle) beobachtet werden ($p < 0.10$).

(2) Zur Bestätigung dieser ersten Ergebnisse wurde nun eine aktuelle randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt.¹² Eingeschlossen in die Untersuchung waren 36 Kinder und Jugendliche im Alter zwischen 4 und 14 Jahren. Nach der Randomisierung erhielten die Teilnehmer 200 mg Phosphatidylserin/Tag (Verumgruppe; $n = 19$) bzw. ein Placebo (Placebogruppe; $n = 17$). Die Interventionsdauer betrug 2 Monate. Zu Beginn und nach Beendigung der Studie wurden neben der ADHS-Symptomatik (ermittelt auf Basis des Klassifikationssystems des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; DSM-IV-TR) die Leistungsfähigkeit des akustischen Kurzzeitgedächtnisses (diagnostiziert mittels des Digit Span-Tests des Wechsler-Intelligenztests für Kinder) beurteilt.

Unter der PS-Gabe kam es zu folgenden Veränderungen:

- Signifikante Abnahme der Zahl der ADHS-Symptome von im Mittel 11,4 auf 7,2, entsprechend einer Verbesserung um 37 % ($p < 0,01$).
- Signifikante Reduktion der Zahl der Aufmerksamkeitsdefizit-Symptome (u. a. Konzentrationsschwäche, Vergesslichkeit) von im Mittel 6,7 auf 4,4, entsprechend einer Verbesserung um 66 % ($p < 0,01$).
- Signifikante Abnahme der Zahl der Hyperaktivitäts-Symptome (u. a. unstete Motorik, verstärkter Sprachfluss) von im Mittel 4,8 auf 2,7, entsprechend einer Verbesserung um 56 % ($p < 0,01$).
- Signifikante Verbesserung des akustischen Kurzzeitgedächtnisses um 17 % ($p < 0,05$).
- Signifikante Verbesserung bei den Symptomen „Unaufmerksamkeit“ und „Impulsivität“, erkennbar an weniger Fehlern beim reversen Differenzierungstest (Verbesserung um etwa 40 %; $p = 0,03$).

Insgesamt kam es unter der Supplementierung zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Symptomatik, was auch die Lebensqualität der Patienten im häuslichen und schulischen Umfeld günstig beeinflusste.

→ Stressbedingte Beschwerden

Stressoren, insbesondere solche psychischer Natur, belasten heute eine steigende Zahl von Menschen. Nach dem von Hans Selye (1907-1982) postulierten „Allgemeinen Adaptationssyndrom“ läuft eine Stressreaktion nach einem charakteristischen Reaktionsmuster ab:

- Alarmreaktion: Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone Adrenalin und Noradrenalin innerhalb der ersten Stunden nach Einwirkung eines Stressors.
- Widerstandsstadium: Abklingen der hormonellen und neuronalen Akutreaktion und spezifische Anpassung an die Belastung (Kompensation durch Regeneration und Aufbau von Reserven). Die Widerstandskraft gegen Stressoren steigt.
- Erschöpfungsstadium: Ist die Belastung zu stark oder die Regenerationszeit zu kurz, kommt es zu endokrinen und metabolischen Veränderungen, die der Akutphase ähneln: Aufbrauch von Reserven ohne Kompensation. Längerfristig stellt sich so ein Erschöpfungszustand ein. Die Immunabwehr nimmt ab; das Infektionsrisiko steigt.

PS vermindert die Stressantwort, so dass das Stressempfinden günstig beeinflusst wird, wie mehrere klinische Studien belegen. Eingesetzt wurde hierbei PS in einer Dosis von 300–400 mg/Tag. Zu den damit verbundenen Effekten zählen:¹³

- Abnahme der stressinduzierten Ausschüttung von Stresshormonen (ACTH; Cortisol). In der Verumgruppe mit 400 mg PS/Tag fiel der stressassoziierte Anstieg des freien, biologisch aktiven Cortisols im Mundspeichel 20 % geringer aus als in der Placebogruppe¹³
- Reduktion des subjektiven Stressempfindens und Verbesserung der Stimmungslage
- Verminderter Disstress

Pharmakokinetik, Sicherheit

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass exogen zugeführtes pflanzliches PS durch die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangt und sein Konzentrationsmaximum nach ein bis vier Stunden erreicht.

Die Gabe von PS zeichnete sich während aller Studien durch eine sehr gute Verträglichkeit aus; klinisch relevante Veränderungen auf den Blut- und Urinstatus wurden nicht festgestellt.

Eine Verträglichkeits- und Toxizitätsstudie an 130 Patienten mit 600 mg PS täglich hat keine Hinweise auf unerwünschte Nebenwirkungen erbracht. Unter der PS-Gabe kam es zu keinerlei Veränderungen klinisch-chemischer und hämatologischer Parameter; auch Interaktionen mit Arzneimitteln konnten nicht festgestellt werden.⁹

Zusammenfassende Empfehlungen zu Phosphatidylserin

Die für die Praxis relevanten Indikationsgebiete von PS sind im Folgenden zusammengefasst:

- Therapie der altersbedingten Gedächtnisstörung: 200 - 300 mg/Tag
- Adjuvante Therapie von ADHS: 200 mg/Tag
- Prävention stressbedingter Beschwerden: 300 - 400 mg/Tag

Die Einnahme von PS sollte mindestens über einen Zeitraum von einem Monat erfolgen, um therapeutische Effekte zu erzielen. Es empfiehlt sich PS vormittags und bei Dosierungen von mehr als 100 mg aufgeteilt zu den Mahlzeiten einzunehmen.

Aus biochemischer und klinischer Sicht ist eine kombinierte Zufuhr mit den Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA sinnvoll, da sich die Nährstoffe in ihrer Wirkung ergänzen und synergistische Effekte ausüben.

Neuroaktive B-Vitamine

Für die neurokognitive Leistungsfähigkeit von Bedeutung ist eine Reihe von Vitaminen der B-Gruppe:

Thiamin (Vitamin B₁)

In Form von Thiamindiphosphat (TDP) ist Vitamin B₁ zentraler Cofaktor des Glucose- und Energiestoffwechsels. Sowohl der Abbau von Glucose zu Acetyl-CoA als auch der Endabbau der Hauptnährstoffe im Citratcyclus ist TDP-abhängig. Eine optimale Versorgung mit Vitamin B₁ ist somit essenziell für die Energieversorgung des Gehirns. Zudem fungiert der Vitamin-B₁-Abkömmling Thiamintriphosphat (TTP) als Neuromodulator, indem er den Natriumtransport an der axonalen Membran und die Acetylcholin-Freisetzung reguliert.

Pyridoxin (Vitamin B₆)

ist in Form von Pyridoxalphosphat (PALP) zentraler Cofaktor im Aminosäurestoffwechsel und u. a. beteiligt an der Synthese von Neurotransmittern (u. a. Aspartat, Glutamat, γ -Amino-Buttersäure [GABA]) (siehe Abbildung 9). Zusätzlich steht der Abbau des Neurotoxins Homocystein unter der Kontrolle von PALP (siehe Abbildung 10).

Cobalamin (Vitamin B₁₂)

ist in zweifacher Hinsicht von Bedeutung: (1) Als Methylcobalamin ist Vitamin B₁₂ (siehe Abbildung 10) an der Remethylierung von Homocystein zu Methionin beteiligt. An dieser Reaktion ist neben Cobalamin auch Folsäure in Form von 5-Methyltetrahydrofolsäure eingeschaltet. Sie dient als eigentlicher Lieferant der Methylgruppe. Cobalamin ist dagegen nur der Überträger der Methylgruppe. Durch diese Reaktion wird aus 5-Methyltetrahydrofolsäure wieder Tetrahydrofolsäure bereitgestellt, die dann für andere folatabhängige Reaktionen zur Verfügung steht. Fehlt Cobalamin, ist die Bereitstellung der reaktionsfähigen Folsäure blockiert, so dass die Zelle an biochemisch aktiver Folsäure (THF) verarmt. Auf diese Weise kommt es zu einem sekundären Folsäuremangel („Methylfalle“).

Methylcobalamin ist somit von dreifacher Bedeutung für das Nervensystem:

- Entgiftung des Neurotoxins Homocystein
- Bereitstellung stoffwechselaktiver Folsäure
- Indirekte Synthese von S-Adenosylmethionin (siehe S. 14)

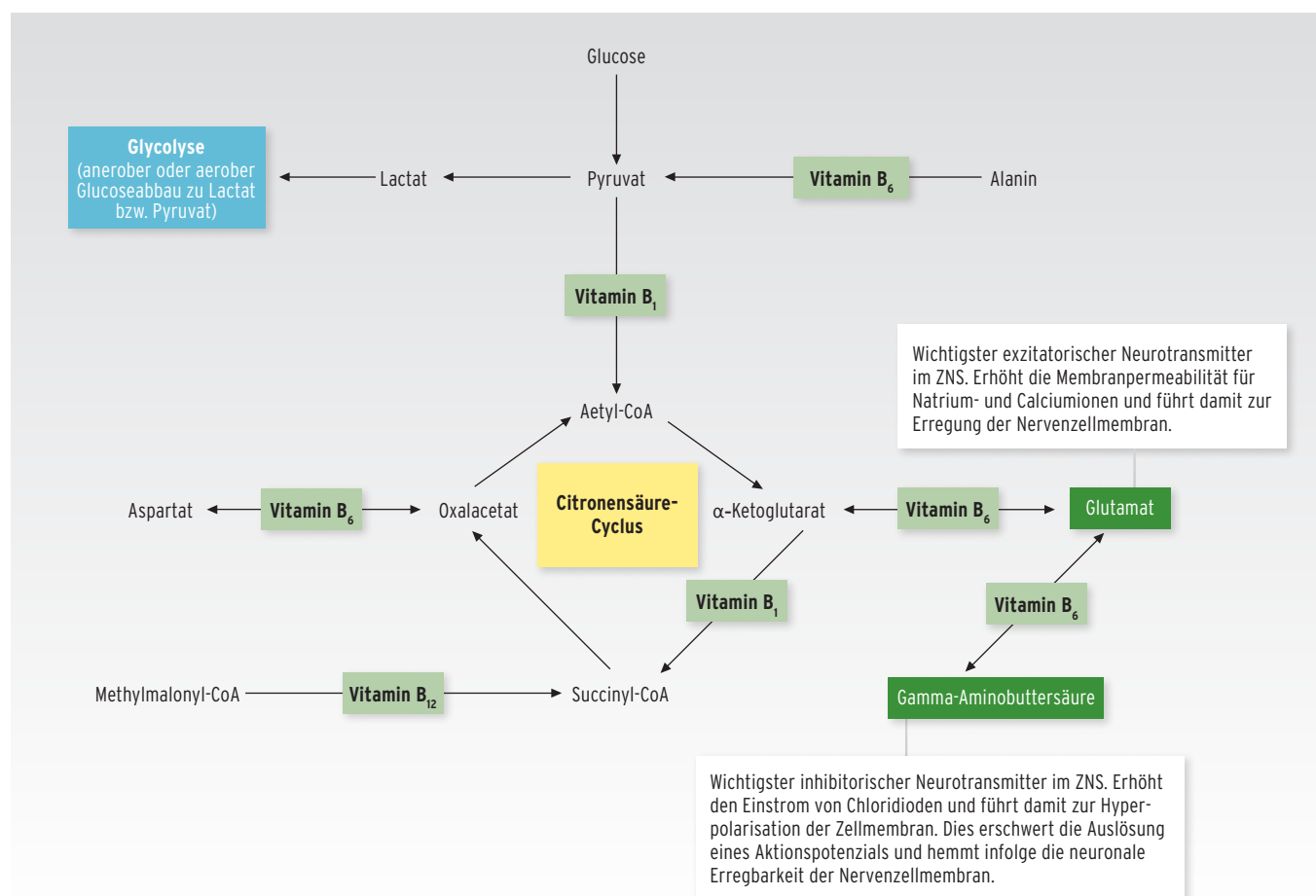
In Form von Adenosylcobalamin ist Vitamin B₁₂ an der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA und dessen Abbau im Citratcyclus beteiligt. Methylmalonyl-CoA entsteht im Zuge des Abbaus von ungeradzahigen Fettsäuren und beim katabolen Stoffwechsel der Aminosäuren Valin und Isoleucin (siehe Abbildung 9).

Abbildung 9: Bedeutung von B-Vitaminen für den Energie- und Aminosäurestoffwechsel des Nervensystems

Obwohl auf das Gehirn nur etwa 2 % der Körpermasse entfallen, verbraucht es etwa 60 % der Glucose und 20 % der gesamten Sauerstoffaufnahme. Unter normalen Bedingungen ist Glucose der einzige Energieträger des Gehirns. Glucose wird im Zuge der Glycolyse zu Pyruvat und Lactat abgebaut.

Lactat wird vor allem von Gliazellen gebildet und dient der Versorgung der umgebenden Neuronen. Pyruvat wird weiter zu Acetyl-CoA decarboxyliert, eine Reaktion, die Vitamin B₁ erfordert. Acetyl-CoA gelangt dann zum Endabbau in den Citratcyclus. Auch dieser mehrstufige Prozess ist Vitamin B₁-abhängig.

In der Atmungskette entsteht schließlich die biologische Universalenergieform ATP, die u. a. für die Na⁺/K⁺-ATPase und andere aktive Transportprozesse der Neuronen benötigt wird. Für die neuronale Aktivität von Bedeutung sind auch Aminosäuren (Aspartat, Glutamat) und Aminosäureabkömmlinge wie Gamma-Aminobuttersäure. Aspartat und Glutamat können aus Oxalacetat und α -Ketoglutarat, beides Metabolite des Citratcyclus, gebildet werden. Beide reversible Reaktionen erfordern Vitamin B₆. Ebenfalls Vitamin B₆-abhängig ist die Synthese von Gamma-Aminobuttersäure, einem wichtigen inhibitorischen Neurotransmitter. Vitamin B₁₂ ist für die Einschleusung von Methylmalonyl-CoA in den Citratcyclus erforderlich.

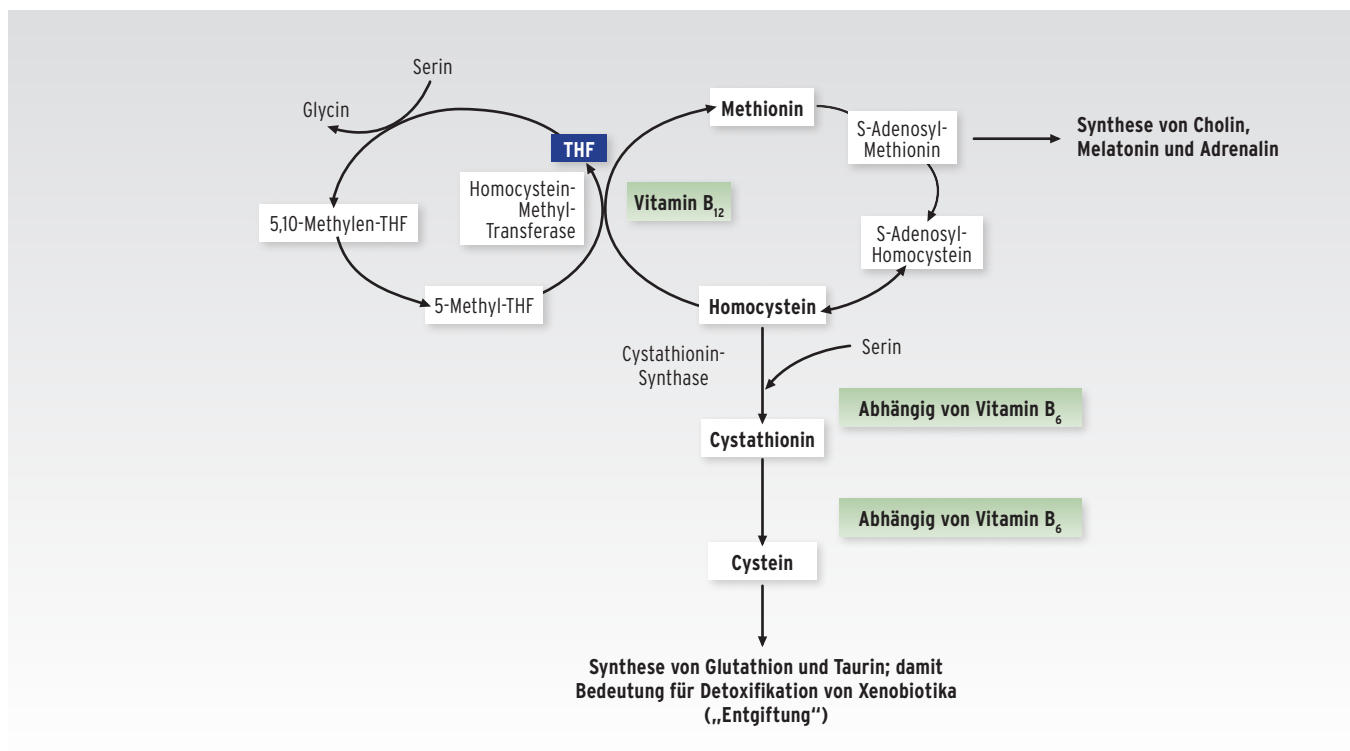


Folsäure

- Folsäure ist in Form von 5-Methyl-THF Methylgruppendonator für die Remethylierung von Homocystein zu Methionin. Damit ist es an der „Detoxifikation“ von Homocystein beteiligt. Über die Resynthese von Methionin ist es in die Bildung von S-Adenosylmethionin (SAM), dem wichtigsten Cofaktor von Methylierungsreaktionen, eingeschaltet. SAM ist essenziell für die Synthese einer Reihe von neuroaktiver Verbindungen, darunter Cholin, Melatonin und Adrenalin.

Abbildung 10: Übersicht zum Homocysteinstoffwechsel - Bedeutung der Vitamine B₆, B₁₂ und Folsäure¹⁴

Für den Abbau von Homocystein stehen primär zwei Reaktionswege zur Verfügung. Zum einen die Remethylierung zu Methionin, ein Prozess, der sowohl auf Vitamin B₁₂ als auch auf die biologisch aktive Coenzymform von Folsäure (Tetrahydrofolsäure bzw. deren Derivate wie Methyl-THF) angewiesen ist. Und zum zweiten die Überführung von Homocystein zu Cystein, einer wichtigen redoxaktiven Aminosäure. Dieser Prozess ist Vitamin B₆-abhängig.



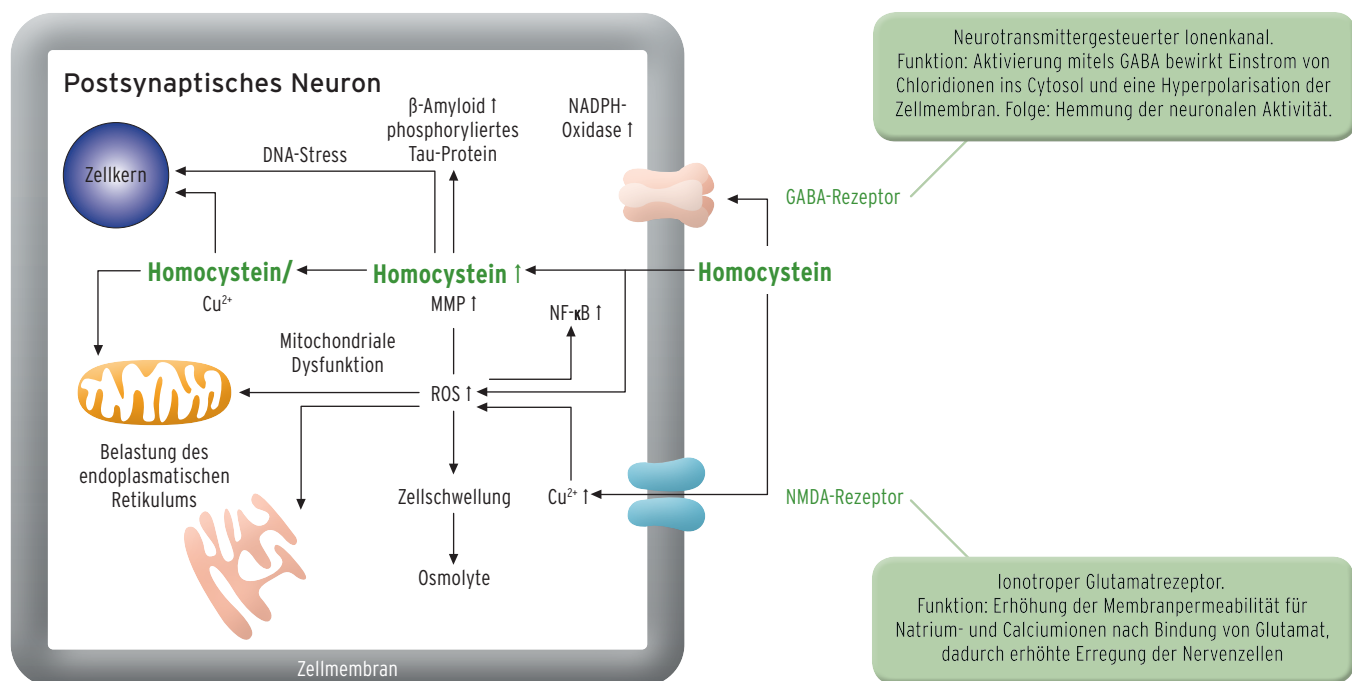
Vitamin-B-Versorgung und neuropsychiatrische Erkrankungen

Aufgrund ihrer Bedeutung für den neuronalen Stoffwechsel besteht eine enge Beziehung zwischen der Versorgung mit einzelnen B-Vitaminen und dem Risiko, bestimmte neuropsychiatrische Erkrankungen zu entwickeln. Eine besondere Relevanz scheint hierbei dem Neurotoxin Homocystein zuzukommen. So hat Homocystein sich in experimentellen Studien als potentes Neurotoxin erwiesen, wobei die Neurotoxizität auf drei Effekte zurückzuführen ist:¹⁵

- (1) Inhibition des GABA-Rezeptors:** Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter. Homocystein hemmt den Rezeptor von GABA, so dass es zu Störungen der GABAergen Neurotransmission kommt.
- (2) Aktivierung des NMDA-Rezeptors:** Homocystein ist ein potenter exzitatorischer Antagonist des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptors, der u. a. bei der synaptischen Transmission von Bedeutung ist und bei Überstimulation zu neuronalen Schäden führt.
- (3) Intraneuronale Wirkungen:** Homocystein reichert sich in den Neuronen an und induziert die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Diese schädigen die Membranen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums (ER), so dass die neuronale Energiegewinnung und die Synthese von Signalproteinen gestört wird.

Abbildung 11: Neurotoxische Mechanismen von Homocystein

Homocystein entfaltet eine Reihe von neurotoxischen Wirkungen.¹⁶ Dazu zählen (1) Hemmung des GABA-Rezeptors, wodurch die GABAerge Neurotransmission gestört wird. (2) Die Aktivierung des NMDA-Rezeptors; eine Überstimulation führt zu neuronalen Schäden. (3) Intra-neuronale Effekte wie die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), die die Membranen der Mitochondrien und des endoplasmatischen Retikulums (ER) schädigen und so die neuronale Energiegewinnung und Synthese von Signalproteinen beeinträchtigen. Zudem aktiviert Homocystein den NF- κ B-Signalweg, wodurch Entzündungsmediatoren freigesetzt und der programmierte Zelltod (Apoptose) ausgelöst werden. Auch bildet Homocystein mit Kupfer Komplexe, die ihrerseits die Integrität des Zellkerns und der Mitochondrien beeinträchtigen. Weiterhin trägt Homocystein zur Bildung von Tau-Proteinen und Amyloid-Beta-Peptiden bei - beides Verbindungen, die die Bildung der bei Alzheimer-Demenz typischen Plaques fördern.



Cu²⁺: Kupferionen; ROS: Reaktive Sauerstoffspezies; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; MMPs: Matrix-Metalloproteinasen.

Erkrankungen, die mit der Versorgung neuroaktiver B-Vitamine in Zusammenhang stehen

Generell gilt: je schlechter die Versorgung mit B-Vitaminen ist, desto höher das Erkrankungsrisiko. Zu den neuropsychiatrischen Erkrankungen, die in diesem Zusammenhang von Interesse sind, zählen:

- Vaskuläre Demenz und Alzheimer Demenz
- Leichte kognitive Beeinträchtigung im Alter
- Depressionen
- Ischämische Schlaganfälle
- Morbus Parkinson
- Epilepsie

Erkrankungen, die mit der Versorgung neuroaktiver B-Vitamine in Zusammenhang stehen

Indikationsgebiet	Experimentelle Befunde	Epidemiologische und klinische Evidenz
Vaskuläre Demenz und Alzheimer Demenz	Bei Folsäure-, Vitamin-B₁₂- und Vitamin-B₆-Unterversorgung: → SAM-Konzentration ↓; dadurch Hypomethylierung neuroaktiver Metaboliten → Inflammation ↑ → Myelinisierung ↓ → Neurotransmittersynthese ↓ → DNA-Reparatur ↓ → Eisen- und Kupfer-induzierte Neurotoxizität ↑ → ROS-Bildung ↑ → Homocysteinkonzentration ↑, dadurch neurotoxische und atherogene Effekte	→ In Querschnittsstudien und in prospektiven Kohortenstudien positive Assoziation zwischen dem HC-Spiegel und dem Demenz- bzw. Alzheimer-Risiko.¹⁷ → In einer Metaanalyse von 8 Kohortenstudien mit 8669 Teilnehmern wurde für einen Anstieg des HC-Spiegels um 5 µmol/l ein um 35 % erhöhtes Demenzrisiko errechnet.¹⁸ → In einer Metaanalyse von 9 Fall-Kontrollstudien wiesen Patienten mit Alzheimer-Demenz erhöhte HC-Werte auf, verglichen mit gesunden Personen.¹⁹ → Erhöhte Homocystein-Werte sind mit cerebralen Mikro- und Makroangiopathien - Korrelate der vaskulären Demenz - assoziiert. → Niedrige Folsäure- oder erhöhte Homocysteinspiegel sind mit einer Gehirn-atrophie, insbesondere im Bereich des Cortex, der Amygdala und dem Hippocampus assoziiert. → In einigen epidemiologischen Studien inverser Zusammenhang zwischen dem Vitamin-B₁₂-Status und dem Demenzrisiko. → Senkung des HC-Spiegels um 3 µmol/l mittels Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Gabe ist mit einer 22 %igen Risikoreduktion für Demenz verbunden.¹⁷
Neurokognitive Leistungsfähigkeit	Bei Folsäure-, Vitamin-B₁₂- und Vitamin-B₆-Unterversorgung: → SAM-Konzentration ↓; dadurch Hypomethylierung neuroaktiver Metaboliten → Inflammation ↑ → Myelinisierung ↓ → Neurotransmittersynthese ↓ → DNA-Reparatur ↓ → Eisen- und Kupfer-induzierte Neurotoxizität ↑ → ROS-Bildung ↑ → Homocysteinkonzentration ↑, dadurch neurotoxische und atherogene Effekte	→ Die Homocysteinkonzentration im Serum ist ein bedeutender Prädiktor für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter. Zwischen 5 und 16 % der Unterschiede in der kognitiven Kompetenz können durch den HC-Wert erklärt werden. → In der Mehrzahl der Querschnittsstudien findet sich ein inverser Zusammenhang zwischen der HC-Konzentration und der Gedächtnisfunktion. → In prospektiven Beobachtungsstudien zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen der HC-Konzentration und der Gedächtnisleistung bzw. der kognitiven Kompetenz.¹⁷ → Erhöhte HC-Spiegel haben sich in prospektiven Studien als unabhängiger Risikofaktor für milde kognitive Beeinträchtigung erwiesen. Das Risiko für kognitive Störungen und die Entwicklung einer Demenz nimmt mit der HC-Konzentration zu. Pro Anstieg der HC-Konzentration um 5 µmol/l steigt das Demenzrisiko um 40 %.¹⁴ → In Querschnitts- und Beobachtungsstudien zeigt sich ein inverser Zusammenhang zwischen der Vitamin-B₁₂- oder Folsäureversorgung und dem Abschneiden in neuropsychologischen Tests. Insbesondere Studien, die sensitive Marker des Vitamin-B₁₂-Status verwendeten (Methylmalonsäure, Holotranscobalamin) zeigen, dass eine gute Vitamin-B₁₂-Versorgung positiv mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert ist.²⁰ → In einer dreijährigen Interventionsstudie mit 818 nicht-dementen Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren und erhöhten Homocysteinwerten kam es unter der Gabe von 0,8 mg Folsäure/Tag zu einer deutlichen Verbesserung der kognitiven Kompetenz (sensomotorische Reaktionsgeschwindigkeit; Informationsverarbeitung, Gedächtnisfunktion) im Vergleich zu Placebo.²¹ Ähnlich positive Ergebnisse auf die Gedächtnisfunktion wurde auch in einer weiteren Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie mit 900 Teilnehmern (Alter: 60 - 74 Jahre) erzielt. In der 2-jährigen Interventionsstudie wurden täglich 400 µg Folsäure in Kombination mit 100 µg Vitamin B₁₂ verabreicht.²²

Indikations- gebiet	Experimentelle Befunde	Epidemiologische und klinische Evidenz
Depression	Bei Folsäure-, Vitamin-B₁₂- und Vitamin-B₆-Unterversor- gung: → SAM-Konzentration ↓; dadurch Hypomethylierung neuroaktiver Metaboliten → Neurotransmittersynthese ↓	→ Etwa 30 % aller Patienten mit Depression weisen erniedrigte Folsäure- und erhöhte Homocysteinspiegel auf. → In Querschnitts- und Beobachtungsstudien erhöhtes Depressionsrisiko bei Personen mit schlechter Vitamin-B₁₂-Versorgung.²³ → Bei depressiven Personen wurde ein verminderter SAM-Gehalt der cerebrospinalen Flüssigkeit nachgewiesen. → Im höheren Alter steigt das Depressions-Risiko mit Zunahme des Homocysteinspiegels an (Pro Anstieg des HC-Spiegels um eine Einheit Risikoanstieg um 4 %). → In einer Metaanalyse von epidemiologischen Studien war das Risiko für eine Alters-Depression bei Personen mit erhöhten HC-Werten um 70 % gesteigert, verglichen mit Personen mit geringen HC-Werten.²⁴ → Die Wirksamkeit einer antidepressiven Arzneimitteltherapie mit Fluoxetin, Imipramin, Nortriptylin und Sertralin ist abhängig von der Folsäureversorgung: bei adäquater Versorgung ist die Therapie effektiver; Folsäuremangel verschlechtert die Wirkung.²⁵ → Die Gabe von SAM, einem Folsäure-abhängig synthetisierten Metaboliten, wirkt stimmungsaufhellend; sein antidepressiver Effekt ist vergleichbar mit dem klassischer trizyklischer Antidepressiva. → Die Gabe von Folsäure in Kombination mit Vitamin B₆ und Vitamin B₁₂ bei Personen nach einem Schlaganfall reduziert das Risiko für eine Depression um 50 %.²⁵
Cerebrale Ischämie und ischämischer Schlaganfall	Bei Folsäure-, Vitamin-B₁₂- und Vitamin-B₆-Unterversor- gung: → Inflammation ↑ → ROS-Bildung ↑ → Homocysteinkonzentration ↑, dadurch atherogene Effekte	→ Positive Assoziation zwischen der Homocysteinkonzentration (HC) und dem Risiko für cerebrale Ischämien. → Folat (≥ 300 µg/Tag) senkt Plasma-Homocysteinspiegel um 25 %. Eine maximale Homocysteinsenkung wird mit 800 µg Folsäure/Tag erzielt; mit 300 - 400 µg/Tag lässt sich eine 90 %ige Senkung erreichen. Die Gabe von Vitamin B₁₂ (0,4 mg/Tag) bewirkt in Kombination mit Folsäure eine additive Senkung des Plasma-Homocysteinspiegels um 7 %.²⁶ → Senkung des HC-Serum-Spiegels um 3 µmol/l (etwa 25 %) ist mit einer 19 - 24 %igen Risikoreduktion für ischämischen Schlaganfall verbunden. → Eine Metaanalyse von 10 Interventionsstudien mit 2052 Teilnehmern zeigt, dass Folsäuresupplemente die Progression der Atherosklerose in der Arteria carotis reduzieren; insbesondere bei Personen mit erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und einer HC-Senkung von ≥30 %.²⁷ → In Metaanalysen zur Sekundärprävention von 8 Interventionsstudien errechnete sich für Folsäure (in Kombination mit anderen B-Vitaminen) ein um 8 - 18 % reduziertes Schlaganfallrisiko. Der Effekt war stärker bei Personen, die ohne Folsäureanreicherung von Lebensmitteln waren (Risikosenkung 11 - 25 %), wenn der HC-Spiegel um mehr als 20 % gesenkt wurde (Risikoreduktion 23 %) und bei Personen mit ohne oder geringer Statintherapie (Risikosenkung 23 %). Eine statistisch relevante Risikoreduktion um 29 % zeigte sich erst bei einer Behandlungsdauer von >3 Jahren.²⁸

Fortsetzung

Indikationsgebiet	Experimentelle Befunde	Epidemiologische und klinische Evidenz
Morbus Parkinson	→ Interaktion zwischen dem bei M. Parkinson eingesetzten Arzneimittel L-DOPA und dem SAM- und Homocysteinstoffwechsel	→ Die Therapie von M. Parkinson mit L-DOPA induziert einen Abfall der SAM-Spiegel und einen Anstieg des Homocysteinwerts um bis zu 60–80 %.²⁹ → Der Anstieg der Homocysteinkonzentration ist mit einem gesteigerten Risiko für Depressionen, kardiovaskulären Ereignissen und cerebraler Ischämie assoziiert.³⁰ → Das Risiko von Parkinson-Patienten eine Demenz zu entwickeln ist sechsfach erhöht und bei Hyperhomocysteinämie zusätzlich gesteigert.³¹
Epilepsie	→ Interaktion zwischen einer Reihe klassischer Antiepileptika (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Primidon, Valproat) mit dem Folsäurestoffwechsel	→ Unter Therapie mit Antiepileptika Abfall des Folsäure- und Anstieg des Homocysteinspiegels. → Die adjuvante Gabe von Folsäure (0,4–1,0 mg/Tag) bzw. die kombinierte Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Therapie normalisiert den Homocysteinwert unter Antiepileptika-Therapie.³²

Zusammenfassende Empfehlungen zu B-Vitaminen

Aufgrund der überzeugenden Datenlage zum Einfluss der neuroaktiven B-Vitamine auf neurodegenerative Erkrankungen haben Fachgesellschaften wie die DACH-Liga Homocystein Empfehlungen zur Supplementierung ausgesprochen.¹⁴ Die für die Praxis relevanten Indikationsgebiete von Folsäure, Vitamin B₁₂ und Vitamin B₆ sind im Folgenden zusammengefasst:

- Personen mit erniedrigten Vitamin-Spiegeln: Folsäure 0,3–1,0 mg/Tag, Vitamin B₆ 2–25 mg/Tag; Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag
- Personen mit Demenz: Folsäure 0,3–1,0 mg/Tag, Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag
- Personen mit Hyperhomocysteinämie: Folsäure 0,3–1,0 mg/Tag, Vitamin B₆ 2–25 mg/Tag; Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag
- Patienten mit cerebraler Ischämie: Folsäure 2,5 mg/Tag, Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag
- Patienten mit erhöhtem Risiko für eine cerebrale Ischämie (Patienten nach Myokardinfarkt, Diabetes mellitus oder einer Kombination von Risikofaktoren): Folsäure 0,3–2,5 mg/Tag, Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag
- Personen unter L-DOPA-Therapie und erhöhten Homocysteinwerten: Folsäure 0,3–1,0 mg/Tag, Vitamin B₆ 2–25 mg/Tag; Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag
- Personen unter Antiepileptika-Therapie: Folsäure 0,3–1,0 mg/Tag, Vitamin B₁₂ 10–100 µg/Tag

Literatur

1. Selhub J et al.: B vitamins and the aging brain. *Nutr Rev.* 2010 Dec;68 Suppl 2:S112-8.
2. Smith AD et al.: Vitamin B-12 and cognition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2009 Feb;89(2):707S-11S
3. Gomez-Pinilla F et al.: The influence of dietary factors in central nervous system plasticity and injury recovery. *PM R.* 2011 Jun;3(6 Suppl 1):S111-6.
4. Nurk E et al.: Cognitive performance among the elderly in relation to the intake of plant foods. The Hordaland Health Study. *Br J Nutr.* 2010 Oct; 104(8):1190-201.
5. Kay JG et al.: Sensing phosphatidylserine in cellular membranes. *Sensors (Basel).* 2011; 11(2): 1744-55.
6. Frey B et al.: The immune functions of phosphatidylserine in membranes of dying cells and microvesicles. *Semin Immunopathol.* 2011 Sep;33(5): 497-516.
7. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1990; 1: 197-201.
8. Cenacchi T et al.: Cognitive decline in the elderly: a double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration. *Aging (Milano).* 1993 Apr; 5(2): 123-33.
9. Jorissen BL et al.: Safety of soy-derived phosphatidylserine in elderly people. *Nutr Neurosci.* 2002 Oct;5(5):337-43.
10. Kato-Kataoka A et al.: Soybean-derived phosphatidylserine improves memory function of the elderly Japanese subjects with memory complaints. *J Clin Biochem Nutr.* 2010 Nov; 47(3): 246-55.
11. Hirayama H et al.: Effect of phosphatidylserine administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Agro Food Ind. Hi Tech* (2006) 17, 32 – 36.
12. S. Hirayama K et al.: The effect of phosphatidylserine administration on memory and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Nutr Diet.* 2014 Apr;27 Suppl 2:284-91.
13. Hellhammer J et al.: Effects of soy lecithin phosphatidic acid and phosphatidylserine complex (PAS) on the endocrine and psychological responses to mental stress. *Stress.* 2004 Jun; 7(2): 119-26.
14. Ströhle A, Wolters M, Hahn A. [Food supplements--potential and limits: part 3]. *Med Monatsschr Pharm.* 2013 Sep;36(9):324-40)
15. Stanger O et al.: Homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in neuropsychiatric diseases: review and treatment recommendations. *Expert Rev Neurother.* 2009 Sep; 9(9): 1393-412.
16. Obeid R et al.: Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Lett.* 2006 May 29; 580(13): 2994-3005.
17. Morris MC: Nutritional determinants of cognitive aging and dementia. *Proc Nutr Soc.* 2012 Feb;71(1):1-13.
18. Wald DS et al.: Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement.* 2011 Jul; 7(4): 412-7.
19. Van Dam F et al.: Hyperhomocysteinemia and Alzheimer's disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009 May-Jun;48(3):425-30.
20. Clarke R et al.: Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007 Nov;86(5):1384-91.
21. Durga J 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 Jan 20; 369(9557):208-16.
22. Walker JG et al.: Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms-the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jan;95(1):194-203.
23. Robinson DJ et al.: between holotranscobalamin, vitamin B₁₂, homocysteine and depressive symptoms in community-dwelling elders. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Mar; 26(3): 307-13.
24. Almeida OP et al.: Homocysteine and depression in later life. *Arch Gen Psychiatry.* 2008 Nov;65(11):1286-94
25. Rösche J et al.: Low serum folate levels as a risk factor for depressive mood in patients with chronic epilepsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003 Winter; 15(1): 64-6.
26. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr.* 2005 Oct; 82(4): 806-12.
27. Qin X et al.: Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2012 Jun; 222(2): 307-13.
28. Huo Y et al.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2012 Jun;66(6):544-51.
29. O'Suilleabhain PE et al.: Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. *Arch Neurol.* 2004 Jun; 61(6): 865-8.
30. Korten A et al.: Stroke and idiopathic Parkinson's disease: does a shortage of dopamine offer protection against stroke? *Mov Disord.* 2001 Jan;16(1): 119-23.
31. Irizarry MC et al.: Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neurology.* 2005 Nov 8; 65(9): 1402-8.
32. Belcastro V et al.: Antiepileptic drugs, hyperhomocysteinemia and B-vitamins supplementation in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012 Nov; 102(1-2): 1-7.

Phosphatidylserin (PS) in der Neurologie

Funktionsbereich/Empfehlung	Studienergebnisse
Altersbedingte Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung (AAMI) 200 - 300 mg PS/Tag über zwei bis sechs Monate	Verbesserung → kognitiver Kompetenzen → absolutes Erinnerungsvermögen um 12,9 % → Abruf von Gedächtnisinhalten des Langzeitgedächtnisses um 27,5 % → sprachlicher Merkfähigkeit
ADHS 200 mg PS/Tag über ein bis drei Monate	→ Verringerung der Parameter „Unaufmerksamkeit“ und „Impulsivität“, um etwa 40 % → Steigerung des akustischen Kurzzeitgedächtnisses um 17 % → Abnahme der Zahl der Hyperaktivitäts-Symptome (u. a. unstete Motorik, verstärkter Sprachfluss) von im Mittel 4,8 auf 2,7, entsprechend einer Verbesserung um 56 %
Stressbedingte Beschwerden 300 - 400 mg PS/Tag über ein bis sechs Monate	→ Abnahme der stressinduzierten Ausschüttung von Stresshormonen (ACTH; Cortisol) um 20% → Reduktion des Stressempfindens und Verbesserung der Stimmungslage

Synergieeffekte durch neuroaktive B-Vitamine

Funktionsbereich/Empfehlung	Studienergebnisse
Vaskuläre Demenz und Alzheimer Demenz Empfehlung: Folsäure 0,3 - 1,0 mg/Tag Vitamin B ₆ 2 - 25 mg/Tag Vitamin B ₁₂ 10 - 100 µg/Tag	→ Patienten mit Alzheimer-Demenz weisen erhöhte Homocystein-Werte (HC) auf, verglichen mit gesunden Personen → Senkung des HC-Spiegels um 3 mmol/l mittels Folsäure- und Vitamin-B ₁₂ -Gabe ist mit einer 22 %igen Risikoreduktion für Demenz verbunden
Neurokognitive Leistungsfähigkeit Empfehlung: Folsäure 0,3 - 1,0 mg/Tag Vitamin B ₆ 2 - 25 mg/Tag Vitamin B ₁₂ 10 - 100 µg/Tag	→ Die HC-Konzentration im Serum ist ein bedeutender Prädiktor für die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter. Zwischen 5 und 16 % der Unterschiede in der kognitiven Kompetenz können durch den HC-Wert erklärt werden.

Memoserin®

Phosphatidylserin für die Gedächtnisfunktionen mit B-Vitaminen

Inhaltsstoffe: Maltodextrin, Lecithin-Komplex aus Sonnenblumen, mikrokristalline Cellulose, Vitamin B₆, Vitamin B₁, Siliciumdioxid, Folsäure, Methylcobalamin (Vitamin B₁₂); pflanzliche Cellulosekapsel.

Verzehrempfehlung: Innerhalb des ersten Monats zwei Kapseln vormittags, anschließend eine Kapsel vormittags.

Zusammensetzung:

	pro Kapsel
Phosphatidylserin (PS)	100,00 mg
Phosphatidsäure (PA)	17,00 mg
Phosphatidylcholin(PC)	8,00 mg
Vitamin B ₆	10,00 mg
Vitamin B ₁	8,00 mg
Folsäure	300,00 µg
Vitamin B ₁₂	100,00 µg



Überblick

- 100 mg Phosphatidylserin pro Kapsel (gewonnen aus Sonnenblumen anstelle des bisher üblichen Ursprungs aus Soja)
- Mit neuroaktiven B-Vitaminen in hoher Konzentration
- Vitamin B₁₂ in seiner biologisch aktiven Form als Methylcobalamin, das ohne Umwandlung direkt von den Nervenzellen verwendet werden kann und eine optimale Bioverfügbarkeit aufweist
- Frei von Gluten, Milcheiweiß, Lactose sowie Süßungsmitteln und Farbstoffen

Packungsgrößen: 30 Kapseln | 90 Kapseln
Apotheken-VK: 29,80 € | 59,95 €
PZN: 5564718 | 5564724

Intercell Pharma GmbH • Altlaufstr. 42 • 85635 Höhenkirchen
 Telefon: 08102 80 6500 • Telefax: 08102 80 650299
www.intercell-pharma.de • Email: info@intercell-pharma.de