

Erschienen in: Katz, RM, Goldman, R (Eds).
Anti-Aging Medical Therapeutics, Volume II, Kapitel 4, Seiten 20 – 28.
Health Quest Publications, Marina des Rey, California, 1998.

Behandlung des altersbedingten Nachlassens der kognitiven Fähigkeiten

Die Wirkung von Phosphatidylserin

Thomas H. Crook III, Ph. D.
Psychologix, Inc.

Noch in der jüngsten Vergangenheit galt das Nachlassen von körperlichen und geistigen Fähigkeiten mit zunehmendem Alter als normal und unvermeidbar. In der letzten Zeit ist aber die Nachfrage nach Produkten und Behandlungsformen zur Verlangsamung des Alterungsprozesses und zur Bewahrung eines jugendlichen Aussehens und jugendlicher Fähigkeiten stark gestiegen. Entsprechend dem wachsenden Bedarf werden Medikamente und diätetische Nahrungsergänzungen entwickelt, mit denen altersbedingte kardiovaskuläre Erkrankungen, Muskel-Skelett-Erkrankungen, Störungen des Hormonhaushalts, dermatologische Veränderungen und sonstige Verschlechterungen des körperlichen Zustandes verhindert oder behandelt werden. Der schon historisch zu nennende Erfolg von Viagra[®], dem ersten in den USA zugelassenen Medikament zur Verbesserung der sexuellen Leistungsfähigkeit von älteren Männern, ist deutlicher Beweis dafür, welches Interesse an neuen Arzneimitteln und sonstigen Produkten zur Hinauszögerung des Alterungsprozesses besteht.

Wie in anderen Bereichen der Gerontologie hat sich die Erforschung des altersbedingten Nachlassens der kognitiven Fähigkeiten lange fast ausschließlich auf die Entwicklung von Verfahren zur Behandlung von Krankheiten wie zum Beispiel der Alzheimer-Krankheit konzentriert, während man den normalen altersbedingten Veränderungen kaum Aufmerksamkeit schenkte. Gegen Ende der achtziger Jahre wurde in Veröffentlichungen zum ersten Mal die Forderung gestellt, daß auch die Behandlung des normalen altersbedingten Rückgangs der geistigen Fähigkeiten Gegenstand der medizinischen Forschung werden sollte^(1,2) Diese Forderung, die in medizinischen Kreisen teilweise heftigen Widerspruch auslöste, wurde weltweit stark diskutiert.^(3,4,5,6) Nach mehr als 10 Jahren vertreten die American Psychiatric Association⁽⁷⁾ und die American Psychological Association⁽⁸⁾ heute die Auffassung, daß auch altersbedingte Veränderungen der geistigen Fähigkeiten behandelt werden sollten.

Begründet werden Forschungsprojekte wie folgt:

1. Wichtige Lern- und Erinnerungsfähigkeiten können sich im Alter auch ohne Vorliegen einer Krankheit erheblich verschlechtern. ^{.(9,10)}
2. Es gibt nicht unerhebliche Hinweise darauf, daß diese Verschlechterung der Lern- und Gedächtnisleistungen auf altersbedingte Veränderungen der chemischen Prozesse im Gehirn zurückzuführen ist. ^{.(11,12,13)}
3. In Tierversuchen wurde nachgewiesen, daß diese Veränderung der chemischen Prozesse durch Medikamente und Ernährung positiv beeinflußt werden kann. ^{.(14)}
4. Klinische Versuche lassen darauf schließen, daß das altersbedingte Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten auch beim Menschen eventuell behandelt werden kann. ^{.(15,16)}

Auch wenn die Logik dieser Argumente überzeugend erscheint, bleiben unter anderem folgende Fragen offen:

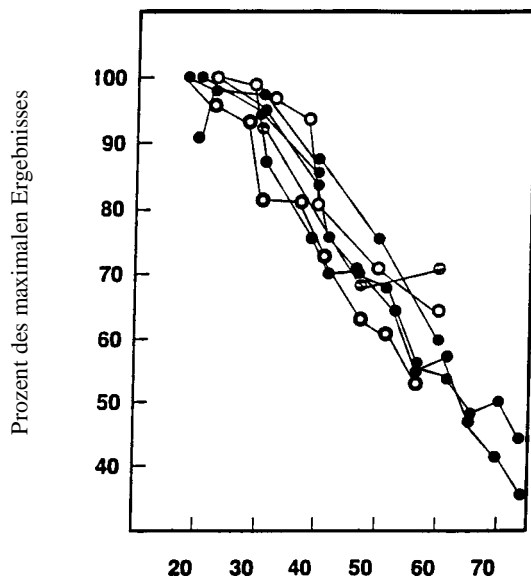
- Sind die Folgen des altersbedingten Rückgangs der geistigen Fähigkeiten so schwerwiegend, daß eine Behandlung sinnvoll ist?
- Ist eine somatische Behandlung erforderlich?
- Kann der altersbedingte Veränderungsprozeß durch Verhaltensänderungen umgekehrt werden?
- Welche Wirkstoffe beeinflussen altersbedingte Verschlechterungen der Gehirnleistung? Welche Dosen sind erforderlich, und welche Risiken bestehen?
- Können altersbedingte Veränderungsprozesse im Gehirn verlangsamt oder sogar umgekehrt werden?

Diese Fragen werden nachstehend näher diskutiert.

Wie gravierend ist das Problem des altersbedingten Nachlassens der kognitiven Fähigkeiten?

Die Problematik des altersbedingten Rückgangs der Gehirnfunktionen läßt sich in zwei Teilfragen gliedern, nämlich die Frage, welcher Rückgang der geistigen Fähigkeiten objektiv zu erwarten ist, und die Frage, wie dieser Rückgang subjektiv vom älteren Menschen bewertet wird.

Der mit einem objektiven Standardtest ermittelte Verlust an geistigen Fähigkeiten ist in Abbildung 1 dargestellt.

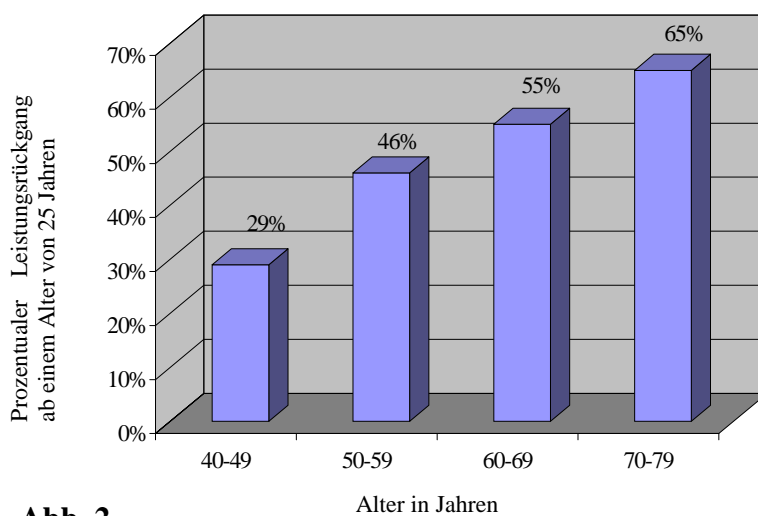


**Hamburg-Wechsler-
Intelligenztest
für Erwachsene
Zahlensubstitutionstest**

Die Abbildung zeigt die Leistungen beim HAWIE-Zahlensubstitutionstest in Abhängigkeit vom Alter. Die Ergebnisse sind für jedes Alter als Prozentsatz des maximalen Ergebnisses für alle Altersstufen ausgedrückt. Jede Kurve steht für eine unterschiedliche Studie.

Abb. 1

Die in Abb. 1 dargestellten Ergebnisse wurden mit einem Bestandteil des in den USA am weitesten verbreiteten Intelligenztests erhoben, der sehr abstrakt ist und eine schnelle Psychomotorik voraussetzt.⁽¹⁷⁾ In Abb. 2 und 3 sind die Ergebnisse eines objektiven neuropsychologischen Tests dargestellt, bei dem eine sehr wichtige Alltagsgedächtnisleistung, nämlich das Erlernen von und die Erinnerung an neue Namen, gemessen wird.⁽⁹⁾

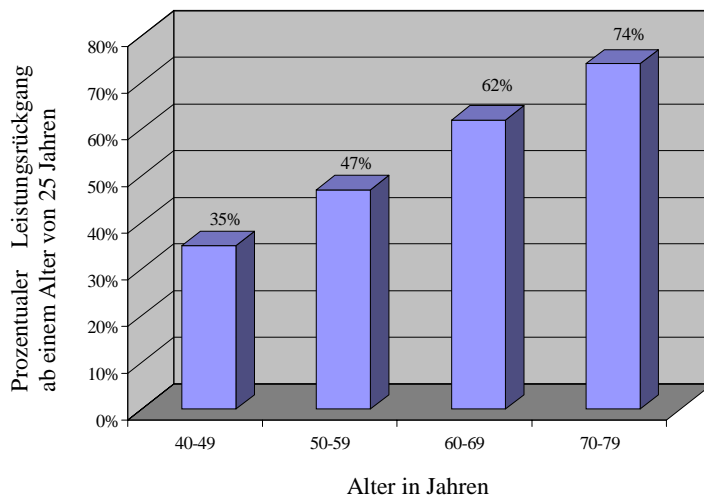


**Rückgang der Gedächtnisleistung
mit dem Alter**

Sofortige Erinnerung an Namen^{1, 2}

1. San Marino, normale Bevölkerungsstichprobe
2. Crook, T.H., Zappala, G., Cavarzeran, F., Measso, G., Pirozzuolo, F., und Massari, D. (1993). Developmental Neuropsychology, 9 (2), S. 103-113

Abb. 2



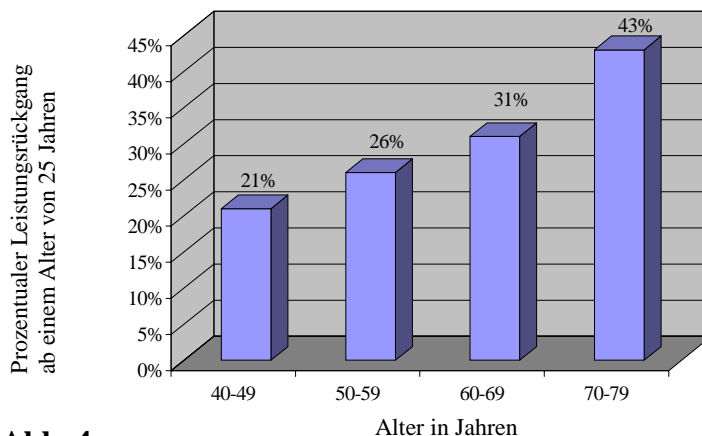
Rückgang der Gedächtnisleistung mit dem Alter

Erinnerung an Namen nach einer Stunde^{1, 2}

1. San Marino, normale Bevölkerungsstichprobe
2. Crook, T.H., Zappala, G., Cavarzeran, F., Measso, G., Pirozzuolo, F., und Massari, D. (1993). *Developmental Neuropsychology*, 9 (2), S. 103-113

Abb. 3

Das Vergessen von Namen gehört in zahlreichen auch unterschiedlichen Kulturen zu den am häufigsten auftretenden Gedächtnisschwierigkeiten.⁽¹⁸⁾ Die in Abb. 2 und 3 dargestellten Ergebnisse wurden bei der ersten echten Zufallsstichprobe aus der Bevölkerung eines ganzen Landes gemessen und zeigen, wie stark das Erinnerungsvermögen bei normalen gesunden Menschen (alle Probanden wurden vor dem Test unter anderem neurologisch vollständig untersucht) nachläßt.⁽¹⁹⁾ In Abb. 4 ist die Verschlechterung der Gehirnfunktionen weniger stark, aber dennoch deutlich erkennbar. Die Ergebnisse stammen aus einem Test, der die Fähigkeit mißt, schriftliche Informationen zu lernen und sich an sie zu erinnern.⁽²⁰⁾



Rückgang der Gedächtnisleistung mit dem Alter

Lernen und Erinnern von schriftlichen Informationen¹

1. Youngjohn, J.R., Larrabee, G.I. und Crook, T.H. (1991), *Archives of Clinical Neuropsychology*, 6, S. 287-300

Abb. 4

Das Erinnerungsvermögen läßt also mit dem Alter auch bei Messung der Erinnerungsfähigkeit anhand von alltäglichen Aufgaben signifikant nach. Es stellt sich aber die Frage, inwieweit ältere Menschen hierdurch belastet werden. Im Prinzip fühlen sich die einen belastet, die anderen aber nicht. Wie bei anderen altersbedingten Leistungseinbußen, wie beispielsweise der Fähigkeit, schnell zu laufen, betrachten einige Menschen die

Einbußen als unvermeidlich und akzeptieren sie. Andere Männer und Frauen trainieren aber, ändern oder ergänzen ihre Ernährung und bemühen sich auf andere Weise, den altersbedingten Rückgang von Fähigkeiten aufzuhalten. Bei Erinnerungsschwächen ist es nicht überraschend, daß am ehesten intellektuell aktive Menschen mit hohem Bildungsniveau besorgt sind.^(21,22) Bei diesem Personenkreis sind die Ängste vor dem Nachlassen des Gedächtnisses häufig sehr groß und vielleicht mit den Befürchtungen vergleichbar, die ein älter werdender Sportler hat, wenn er merkt, daß er nicht mehr so stark und nicht mehr so schnell wie früher ist.

Kann das altersbedingte Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten durch Gedächtnisübungen und Schulung beeinflusst werden?

Wie beim Nachlassen von körperlichen Fähigkeiten kann Training auch beim Nachlassen der geistigen Fähigkeiten einen signifikanten Einfluß haben. Gedächtnisübungen erscheinen sinnvoll oder vielleicht sogar sehr sinnvoll, um die geistige Aktivität auf einem hohen Niveau zu halten.⁽²³⁾ Es ergibt sich aber auch hier eine Parallele zu einem Schwimmer oder einem Läufer, bei dem wahrscheinlich kein Training den Start eines 70jährigen Wettbewerbers bei den Olympischen Spielen ermöglichen könnte.

Bestimmte Gedächtnisübungen und -schulungen können also nützlich sein, jedoch sind die Verbesserungen der Gedächtnisleistungen, die sich erreichen lassen, qualitativ und zeitlich eher begrenzt.⁽⁶⁾ In Einzelfällen können derartige Übungen aber sehr wirkungsvoll sein. So können zum Beispiel Verkäufer durch bestimmte Techniken ihr Gedächtnis für Namen verbessern.⁽²⁴⁾

Können Medikamente oder sonstige Wirkstoffe das altersbedingte Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten beeinflussen?

Seit mehr als 20 Jahren ist bekannt, daß das Erinnerungsvermögen mit zunehmendem Alter durch neurochemische Veränderungen negativ beeinflusst wird und diese Veränderungen in ihrer ausgeprägten Form für die Alzheimer-Krankheit typisch sind (vgl. Abb. 5).⁽²⁵⁾ Mittel, mit denen das altersbedingte Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten verhindert oder verlangsamt werden kann, erscheinen damit grundsätzlich auch für die Therapie der Alzheimer-Krankheit geeignet.

Biochemische Veränderung beim normalen Alterungsprozeß (A) bei der Alzheimer-Krankheit (AK) und bei der Parkinson'schen Krankheit (PK)								
		A	AK			PK		
ACH	CAT	↓	↓		↓			
	CHE	↓	↓		↓			
	Rezeptoren	↓						
5-HT	5-HT	↓	↓		↓	↓		↓
	5-HIAA	↓		↓		↓		↓
	Rezeptoren	↑	↑		↑			
	MAO							
NA	NA	↓	↓		↓		↓	
	MHPG			↑				
	DBH			↓				
DA	DA	↓	↓		↓	↓	↓	↓
	HVA	↓	↓		↓	↓	↓	↓
	Rezeptoren					↓		↑
	DDC	↓	↓		↓	↓		↓
	TH	↓	↓		↓	↓		↓
GABA	GAD						↓	
	GABA	↓		↓			↓	
	Rezeptoren			↓				
	Somatosatin			↓				
	Substanz			↓		↓		↓

Abb. 5

Viele altersbedingten neurochemischen Veränderungen lassen sich medikamentös verlangsamen oder sogar umkehren, und es ist eindeutig nachgewiesen, daß altersbedingte Gedächtnisschwächen bei Tieren durch eine Behandlung mit Medikamenten verringert werden können.⁽¹⁴⁾ Auf den Menschen ließen sich diese Ergebnisse aber nicht so leicht übertragen. Obwohl es Dutzende Stoffe gibt, die beim Tier wichtige neurochemische Abläufe beeinflussen, haben sich alle diese Stoffe beim Menschen als unwirksam erwiesen.^(16,6)

Obwohl immer wieder behauptet wird, daß die Ergänzung der Ernährung durch bestimmte Wirkstoffe das Nachlassen der Gedächtnisleistung günstig beeinflusst, gibt es für diese Behauptungen kaum wissenschaftliche Nachweise. Eine mögliche Ausnahme ist Phosphatidylserin (PS). Die neurochemische Wirkung von PS und die Gründe für die Einnahme dieses Wirkstoffes zur Behandlung des altersbedingten Nachlassens der kognitiven Fähigkeiten werden von Dr. Parris Kidd beschrieben:⁽²⁶⁾

"Im Jahre 1991 arbeitete ich mit meinen Kollegen Jerome Yesavage und Jared Tinklenberg an der Universität Stanford, William Petrie an der Universität Vanderbilt sowie Marie Grazia Nunzi und Danilo Massari in Italien bei einem Projekt zusammen, dessen

Ziel es war nachzuweisen, daß aus Rinderhirn gewonnenes PS den alterungsbedingten Rückgang der Leistungsfähigkeit des Gedächtnisses teilweise wieder umkehren kann.

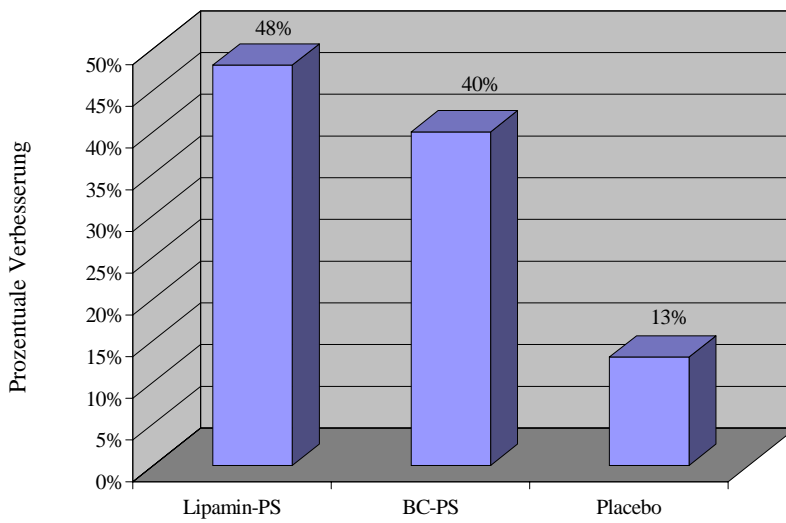
⁽¹⁵⁾ In der entsprechenden Veröffentlichung in *Neurology* wurde gezeigt, daß bei gesunden älteren Personen mit meßbaren Lern- und Gedächtnisstörungen der Alterungsprozeß um etwa 12 Jahre umgekehrt werden kann. Für die amerikanischen Forscher war dieses Ergebnis überraschend, da wir in den USA hatten feststellen müssen, daß sich zahlreiche vielversprechende Wirkstoffe bei klinischen Versuchen unter strengen Versuchsbedingungen als unwirksam erwiesen hatten. Unsere italienischen Kollegen waren weniger überrascht, da weit mehr als 10 klinische Versuche in Europa positiv verlaufen waren.

^(27,28) Bei unserem Projekt wichen die Kriterien für die Auswahl der Probanden von den Kriterien bei den früheren europäischen Untersuchungen ab, und auch unsere automatisierte Auswertung der neuropsychologischen Ergebnisse war vielleicht komplexer, jedoch kamen wir zu denselben Ergebnissen.

Im Anschluß an unsere Arbeit kam die Erforschung der Wirkung des aus Rinderhirn gewonnenen PS (BC-PS) auf das Gehirn des Menschen durch das Auftreten der bovinen spongiformen Enzephalopathie (BSE) leider zum Erliegen. Obwohl es äußerst unwahrscheinlich ist, daß diese Krankheit durch die Gabe von BC-PS übertragen werden kann, wurden alle Projekte auf der ganzen Welt aus Sicherheitsgründen eingestellt, als BSE erstmalig bei Rindern in Großbritannien festgestellt wurde.

Erst seit kurzem gibt es mit LIPAMIN-PS[®] ein Phosphatidylserin, das wirtschaftlich produziert werden kann und nicht aus Rinderhirn gewonnen wird. LIPAMIN-PS[®] wird aus Sojabohnen hergestellt. Um zu prüfen, ob LIPAMIN-PS[®] gegenüber dem BC-PS⁽²⁶⁾ tatsächlich gleichwertig ist, wie wir annahmen, führten wir 1997 einen klinischen Versuch durch, um die Wirkung von LIPAMIN-PS[®] mit der Wirkung von BC-PS zu vergleichen. An dem Versuch nahmen 50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 60,5 Jahren (52 % weiblich) teil. Der Versuch war genau wie die frühere Studie angeordnet und wird in einer Veröffentlichung besprochen.⁽¹⁵⁾ Die Probanden wurden 12 Wochen mit 300 mg LIPAMIN-PS[®] behandelt. Tests wurden zu Beginn der Behandlung sowie nach 3, 6, 9 und 12 Wochen Behandlung durchgeführt. Ebenso wie bei der früheren Studie wurden die Lern- und Gedächtnisleistungen mit einer komplexen Konfiguration von Tests zur Ermittlung von klinisch relevanten Daten, deren Auswertung automatisiert war, gemessen. Gearbeitet wurde mit einem Kovarianz-Analysemodell, bei dem Abweichungen gegenüber der Null-Messung zu Beginn des Programms innerhalb der einzelnen Gruppen geglättet wurden.⁽²⁹⁾ Die Ergebnisse wurden dann mit den Werten für BC-PS und das Placebo bei der früheren Studie verglichen."

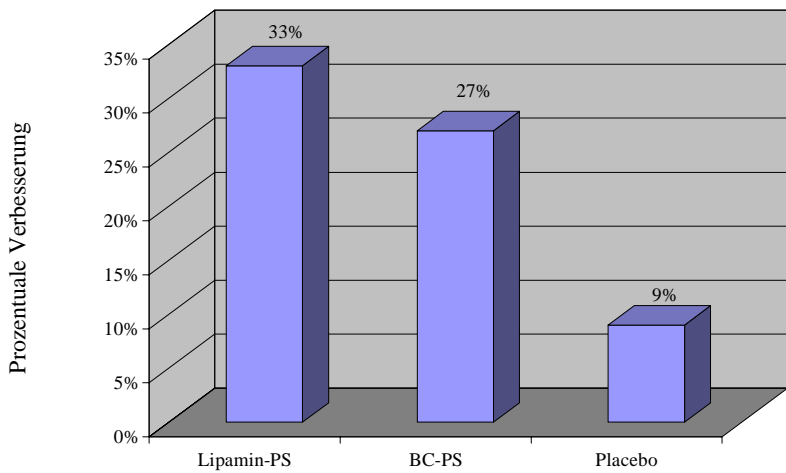
Abb. 6, 7 und 8 stellen die Ergebnisse für LIPAMIN-PS[®], BC-BS und das Placebo nach 12 Wochen gegenüber. Gemessen wurden die Fähigkeit, sich an Namen sofort zu erinnern (Abb. 6), die Fähigkeit, sich eine Stunde später an dieselben Namen zu erinnern (Abb. 7), sowie die Fähigkeit, schriftliche Informationen zu lernen und sich an sie zu erinnern (Abb. 8).



**Verbesserung
nach 12 Wochen
Behandlung**

Sofortige Erinnerung
an Namen

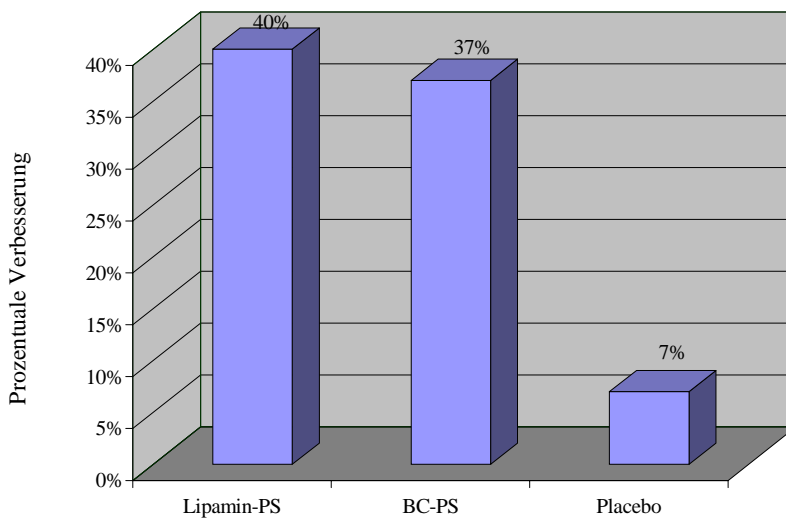
Abb. 6



**Verbesserung
nach 12 Wochen
Behandlung**

Erinnerung an
Namen nach
einer Stunde

Abb. 7



**Verbesserung nach
12 Wochen Be-
handlung**

Erlernen und Erin-
nern von schriftli-
chen Informationen

Abb. 8

Insgesamt zeigen die Bilder, daß die Wirkung von LIPAMIN-PS[®] und PS aus Rinderhirn (BC-PS) vergleichbar ist. Soweit es statistisch signifikante Unterschiede gab, war die Wirkung bei LIPAMIN-PS[®] besser.

Inwieweit kann das altersbedingte Nachlassen von kognitiven Fähigkeiten verbessert bzw. rückgängig gemacht werden?

In Abb. 9 ist dargestellt, inwieweit LIPAMIN-PS[®] den Alterungsprozeß zurückdreht. Gezeigt wird die Wirkung von LIPAMIN-PS[®] auf das normale, altersbedingte Nachlassen der Gedächtnisleistung anhand von verschiedenen einfachen Aufgaben. LIPAMIN-PS[®] erweist sich nicht als Wunderwirkstoff, doch ist die Wirksamkeit deutlich. Am stärksten ist die Wirkung von LIPAMIN-PS[®] bei der Fähigkeit zum Erlernen und Erinnern von Namen. Die Umkehrung des Alterungsprozesses lag bei knapp 14 Jahren. Die Leistungen eines Probanden im Alter von 66 Jahren waren nach einer zwölfwöchigen Behandlung mit PS mit den Leistungen eines Menschen im Alter von 52 Jahren vergleichbar. Die Verbesserungen bei den anderen Fähigkeiten waren nicht so erheblich, aber statistisch signifikant, wobei zu berücksichtigen ist, daß einige dieser Fähigkeiten mit dem Alter nicht so schnell zurückgehen wie die Fähigkeit, Namen zu erlernen und sich an sie zu erinnern.^(24,30)

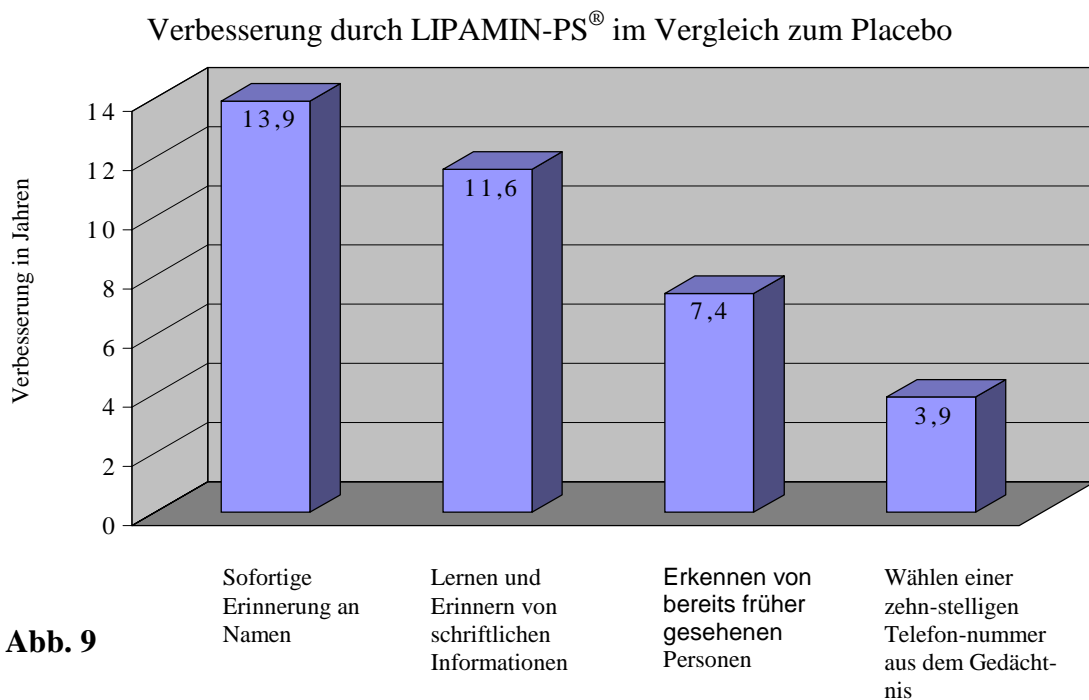


Abb. 9

Wie wird PS richtig dosiert?

Im Rahmen einer sehr kleinen Studie mit lediglich 12 Patienten wurde die Dosierung von PS untersucht. Zu beantworten war die Frage, ob die Wirkung einer Dosierung von 300 mg LIPAMIN-PS® mit einer kleineren Dosierung (in diesem Fall 100 mg) erreicht werden kann. Abb. 10 und 11 deuten darauf hin, daß mit einer Dosierung von 100 mg nach einer Behandlungsdauer von 12 Wochen dieselbe Wirkung wie bei einer Dosierung von 300 mg erreicht werden kann, obwohl sich nach drei Wochen statistisch allerdings nicht-signifikante Unterschiede zugunsten von 300 mg ergeben. Aufgrund der sehr geringen Probandenzahl sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu bewerten, jedoch lassen sie vermuten, daß eine optimale Dosierung bei zunächst 300 mg liegt und dann nach ein oder zwei Monaten eine Reduzierung auf 100 mg erfolgen sollte.

Die Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten durch einen Wirkstoff müssen natürlich immer vor dem Hintergrund von eventuellen negativen Wirkungen gesehen werden. Weder die in den USA durchgeführten Untersuchungen noch die zahlreichen Studien in Europa lassen jedoch vermuten, daß es bei PS signifikante Nebenwirkungen gibt.

Vergleich einer Dosierung von 100 mg und von 300 mg bei der Gabe von LIPAMIN-PS®			
Sofortige Erinnerung an Namen			
		Woche 3	Woche 12
angepaßter Mittelwert	100 mg	7,38	9,48
	300 mg	8,52	9,19
F-Wert		1,84	0,14
Signifikanzniveau F		0,19	0,72

Abb. 10

Vergleich einer Dosierung von 100 mg und von 300 mg bei der Gabe von LIPAMIN-PS®			
Erinnerung an Namen nach einer Stunde			
		Woche 3	Woche 12
angepaßter Mittelwert	100 mg	6,79	8,96
	300 mg	8,02	8,73
F-Wert		2,77	0,11
Signifikanzniveau F		0,11	0,74

Abb. 11

Zusammenfassung

Ein altersbedingter Rückgang der kognitiven Fähigkeiten ist nicht mehr unvermeidlich. Phosphatidylserin, das jetzt als LIPAMIN-PS[®] verfügbar ist, scheint eine sichere und wirksame Ergänzung der normalen Ernährung zu sein, mit der ein altersbedingtes Nachlassen der Gedächtnisleistung verlangsamt oder umgekehrt werden kann. Seine Wirkung entfaltet es wahrscheinlich am besten im Verbund mit gesunder Ernährung und körperlichem Training. Damit kann PS für zahlreiche ältere Menschen ein sehr wertvolles Produkt sein. ∞