



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Einfluss von Ginkgo-hältigen Präparaten auf kognitive Verschlechterung bzw. den Verlauf von Demenzerkrankungen im Rahmen der VITA-Studie

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin: Stephanie Rudy

Matrikelnummer: 0103220

Studienrichtung: Pharmazie (A449)

Betreuerin: Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber

Wien, im Mai 2009

Diese Arbeit ist meiner lieben Studienkollegin und Freundin
Magdalena Wagner gewidmet,
die ein sehr wichtiger Mensch in meinem Leben geworden ist.

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei Ao. Univ. Prof. Mag. Dr. Rosa Lemmens-Gruber für die Ermöglichung der Diplomarbeit und die gute Betreuung bedanken.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. DDr. Peter Fischer für die Bereitstellung der Daten der Vita-Studie und die Idee zu dem Thema meiner Diplomarbeit, sowie für die wertvollen Anregungen zur Auswertung der Daten.

Mein besonderer Dank gilt MMag. Susanne Jungwirth vom Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung, die mich mit Rat und Tat bei der Datensammlung und deren Auswertung unterstützt hat und immer ein offenes Ohr für alle Fragen hatte.

Vielen Dank an Mag. Sonja Zehetmayer vom Institut für Medizinische Statistik, die die Auswertung der Daten meiner Diplomarbeit übernommen hat.

Weiters möchte ich mich bei Mag. Martina Anditsch für den interessanten Einblick in die Arbeit eines klinischen Pharmazeuten, sowie für die gute Zusammenarbeit und die vielen Anregungen für meine Diplomarbeit, bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht haben und mir immer Rückhalt gegeben haben, und bei meinem Freund, der immer an mich geglaubt hat.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Ginkgo biloba	9
1.1.1 Geschichte und Mythos	9
1.1.2 Botanik.....	10
1.1.3 Inhaltsstoffe	11
1.1.4 Eingestellter Ginkgotrockenextrakt	12
1.1.4.1 Herstellung.....	12
1.1.4.2 Wirkung.....	13
1.1.4.3 Anwendung	15
1.1.4.4 Risiken und Nebenwirkungen	19
1.1.4.5 Präparate	19
1.2 Demenz.....	22
1.2.1 Allgemeine Definition.....	22
1.2.2 Alzheimer Demenz.....	22
1.2.2.1 Pathogenese.....	22
1.2.2.2 Symptomatik	23
1.2.2.3 Ursachen und Risikofaktoren	24
1.2.2.4 Diagnostik	25
1.2.2.5 Therapie.....	27
1.2.3 Vaskuläre Demenz	29
1.2.3.1 Symptomatik	29
1.2.3.2 Pathophysiologie	30
1.2.3.3 Ursachen und Risikofaktoren	30
1.2.3.4 Diagnostik	31
1.2.3.5 Therapie.....	32
2 Ziel der Arbeit	33
3 Methodik.....	34
3.1 Vita-Studie.....	34
3.1.1 Zielsetzung	34

3.1.2	Design	34
3.1.3	Verlauf.....	35
3.1.4	Ergebnisse.....	36
3.2	Kognitive Tests	37
3.2.1	Mini Mental Status Test (MMST).....	38
3.2.2	Wortliste abrufen.....	38
3.3	Datenerfassung.....	39
3.3.1	Allgemeines.....	39
3.3.2	Ginkgo-Einnahme in der Vita-Studie.....	39
3.3.3	Datenaufbereitung.....	42
3.4	Statistische Methoden.....	45
4	Ergebnisse der Auswertung.....	47
4.1	Veränderungen MMST.....	47
4.1.1	Ginkgo ja / nein	47
4.1.2	Einnahmedauer	49
4.1.3	Dosierung.....	50
4.2	Veränderungen „Wortliste abrufen“	52
4.2.1	Ginkgo ja / nein	52
4.2.2	Einnahmedauer	53
4.2.3	Dosierung.....	55
5	Diskussion / Interpretation.....	57
6	Zusammenfassung.....	59
	Literaturverzeichnis	61
	Lebenslauf.....	65

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Hauptwirkungen von Ginkgo Spezialextrakt	13
Tabelle 2: Übersicht über die Anwendungsgebiete von Ginkgo Spezialextrakt	15
Tabelle 3: Phasen der Vita – Studie	35
Tabelle 4: Gruppeneinteilung der 149 Probanden hinsichtlich Dauer der Ginkgo-Einnahme	43
Tabelle 5: Gruppeneinteilung der 149 Probanden hinsichtlich Dosierung	43
Tabelle 6: Einteilung der Daten für die statistische Auswertung	46
Tabelle 7: Gegenüberstellung der MMST – Testergebnis-Veränderungen und der Einnahme von Ginkgo ja/nein	47
Tabelle 8: Gegenüberstellung der MMST – Testergebnis-Veränderungen und der Dauer der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme	49
Tabelle 9: Gegenüberstellung der MMST – Testergebnis-Veränderungen und der Dosierung der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme	50
Tabelle 10: Gegenüberstellung der Testergebnis-Veränderungen von „Wortliste abrufen“ und der Ginkgo-Einnahme ja/nein	52
Tabelle 11: Gegenüberstellung der Testergebnis-Veränderungen von „Wortliste abrufen“ und der Dauer der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme	53
Tabelle 12: Gegenüberstellung der Testergebnis-Veränderungen von „Wortliste abrufen“ und der Dosierung der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme	55

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Ginkgoblatt	10
Abbildung 2: Demenz der Teilnehmer der Vita-Studie zu den drei Untersuchungszeitpunkten	37
Abbildung 3: Prozentuelle Verteilung der Ginkgo-Einnahme in der Vita – Studie.....	40
Abbildung 4: Verteilung der Anzahl der Probanden, die zu den drei Untersuchungen Ginkgo-Präparate eingenommen haben / nicht eingenommen haben	41
Abbildung 5: Verteilung der Geschlechter in der Vita-Studie im Hinblick auf Einnahme / nicht Einnahme von Ginkgo	41
Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der Ginkgo-Präparate, die in der Vita-Studie eingenommen wurden	42
Abbildung 7: Veränderungen der Testergebnisse von MMST und Wortliste abrufen über 5 Jahre	44

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Wirkung des Extrakts aus *Ginkgo biloba*, einer Pflanze mit weit zurückreichender Geschichte. Schon vor vielen tausend Jahren wurde die Wirkung dieses Baumes beschrieben. Mit seiner charakteristischen Blattform gilt er als einzigartig in der Botanik. Bis heute stellt der Ginkgobaum vor allem in Japan ein Symbol für Hoffnung und ein langes Leben dar.

Wegen der durchblutungsfördernden und neuroprotektiven Wirkung der Inhaltsstoffe des Ginkgos, werden Präparate aus Ginkgotrockenextrakt unter anderem zur symptomatischen Behandlung von dementiellen Syndromen eingesetzt. Das Krankheitsbild der Demenz ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der kognitiven und intellektuellen Fähigkeiten, die zu erheblichen Beeinträchtigungen des Alltagslebens der Patienten führen. An der am häufigsten auftretenden Form, der Alzheimer Demenz, leiden derzeit rund 100.000 Österreicher. Diese Zahl soll sich laut Hochrechnungen in den nächsten Jahrzehnten verdoppeln. Eine frühzeitige Diagnose und das Wissen über mögliche Risikofaktoren für den Ausbruch dieser gefürchteten Krankheit sind daher von großer Bedeutung. Genau mit diesem Anliegen beschäftigt sich die Vita-Studie, eine interdisziplinäre, prospektive, bevölkerungsbezogene Studie, die vom Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung durchgeführt wird.

In dieser Arbeit wird mit Hilfe der Daten der Vita-Studie der Einfluss von Ginkgo-hältigen Präparaten auf die kognitiven Fähigkeiten der Studienteilnehmer bzw. den Verlauf von Demenzerkrankungen untersucht.

1.1 Ginkgo biloba

1.1.1 Geschichte und Mythos

Die ersten Ginkgoarten besiedelten die Erde bereits vor 290 Millionen Jahren. Noch vor dem Zeitalter der Dinosaurier verbreitete sich der Ginkgo weltweit. Ab der Kreidezeit war er vermehrt in Ostasien zu finden, wo er selbst die Eiszeiten überlebte. Fossilien aus diesen lange vergangenen Zeiten dokumentieren die bemerkenswerte Entwicklungsgeschichte des Ginkgobaumes. Der wohl bekannteste Vertreter, Ginkgo biloba, gilt als das älteste lebende Fossil der Pflanzenwelt (Becker, 2008).

Mitte des 18. Jahrhunderts wurde der Ginkgobaum wieder in Europa heimisch gemacht. Wegen seiner Widerstandsfähigkeit und seiner außergewöhnlichen Immunität gegenüber Schädlingen und Umweltverschmutzung eignet er sich besonders als Straßen- und Alleebaum. Außerdem verziert er durch sein einzigartiges Aussehen zahlreiche Parks und Gärten (Becker, 2008).

Unter günstigen Bedingungen kann der Ginkgo ein hohes Alter erreichen. In Asien gibt es Bäume, die ein Alter von 1000 Jahren erreicht haben sollen. Diese Eigenschaft macht ihn in vielen Kulturen zu einem wichtigen Symbol für Stärke, Hoffnung und ein langes Leben. In China und Japan gibt es heilige Pilgerorte und Tempelanlagen, wo riesige Ginkgobäume wachsen. Manche dieser Bäume erreichen eine Höhe von 40 Metern und einen Umfang von 10 bis 15 Metern. Sehr alte Bäume können an ihren Stämmen wurzelartige Wucherungen bilden, die in ihrer Form an weibliche Brüste erinnern und für asiatische Frauen ein Symbol von Fruchtbarkeit darstellen. Vor allem kinderlose Frauen pilgerten in der Vergangenheit zu diesen Bäumen, berührten sie und baten um Kindersegen, andere baten um reichen Milchfluss für ihre Säuglinge (Becker, 2008).

Auch der moderne Mythos des Ginkgobaumes lebt weiter. Das bestätigt die Geschichte des Tempelbaumes von Hiroshima, der bei der Atombombenexplosion 1945 in Flammen aufging und abbrannte. Im darauffolgenden Jahr trieb er jedoch wieder aus und lebte weiter. Er steht noch heute

an derselben Stelle und gilt als Mahnmal und Symbol für Frieden und Hoffnung (Becker, 2008).

Die Heilwirkung des Ginkgobaumes wurde erstmals im „Handbuch der Barfuß-Medizin“, das im Jahr 2800 vor Christus entstand, beschrieben. Seit dem 11. Jahrhundert wurden in China die Blätter und Früchte des Ginkgobaumes für Heilzwecke genutzt. In der traditionellen chinesischen Medizin werden die Samen und das „Fruchtfleisch“ beispielsweise bei Asthma, Husten und Reizblase eingesetzt, die Blätter hingegen werden als Wundauflage bei Frostbeulen oder als Tee gegen Bluthochdruck, Ohrensacken und Angina verwendet. Erst in den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts erlangte der Ginkgo auch in der europäischen Medizin Bedeutung (Becker, 2008).

1.1.2 Botanik

In einem Millionen Jahre andauernden Entwicklungsprozess entstand aus den ursprünglich nadelförmigen Blättern das bekannte und symbolhafte, zweigeteilte Ginkgoblatt (siehe Abbildung 1).



Abbildung 1: Das Ginkgoblatt (Foto: Kurt. F. Domnik / pixelio.de)

Diese in der Botanik einzigartige Form verleiht dem Baum seinen besonderen Reiz. Sehr charakteristisch ist der mehr oder weniger tiefe Einschnitt des Blattes, durch den der Baum den Beinamen „biloba“ bekam, der ebendiese Zweilappigkeit der Blätter bezeichnet. Die Farbe der Blätter

variiert zwischen hell- und graugrün bis hin zu goldgelb im Herbst. Aufgrund vieler sich widersprechender Merkmale ist die Einteilung des Ginkgos in eine Pflanzenklasse problematisch. Die teilweise nadelförmigen Blätter der Ginkgo-Vorfahren sprechen für eine Einordnung als Nadelbaum. Angesichts der heutigen Blattform, der Verfärbung und des Abwerfens der Blätter im Herbst scheint er eher zu den Laubbäumen zu gehören. Da sich der Baum in keine der beiden Pflanzenklassen einordnen lässt, bildet er, zusammen mit einigen anderen fossilen Arten, eine eigene Pflanzenfamilie mit dem Namen „Ginkgoales“ (Becker, 2008).

Der Ginkgo biloba ist ein zweihäusiger Baum, das heißt man unterscheidet männliche und weibliche Bäume. Allerdings ist diese Unterscheidung erst nach ca. 20-30 Lebensjahren des Baumes möglich, wenn sich die ersten Blüten zeigen. Auch erst ab diesem Zeitpunkt ist eine Fortpflanzung möglich. Im Frühling öffnen sich die weiblichen Blüten und fangen die Pollen des männlichen Baumes auf. Die weibliche Samenanlage wächst und erreicht im Spätsommer etwa die Größe einer Kirsche. Diese Keimlinge – auch Nüsse genannt – fallen im Oktober vom Baum ab. Sie sind goldgelb bis bräunlich gefärbt und entwickeln beim Verfaulen einen unangenehmen, ranzigen Geruch nach Buttersäure. Nur bei guten Boden- und Feuchtigkeitsbedingungen wachsen aus diesen Samen neue Ginkgobäume (Becker, 2008).

Der Name „Ginkgo“ geht auf einen sich hartnäckig haltenden Schreibfehler zurück. In Japan wird der Baum „ginkyo“ genannt. Bei der botanischen Erfassung des Baumes durch Engelbert Kämpfer (1651-1716) wurde aus dem „y“ ein „g“. Dieser Fehler bei der Übersetzung aus dem Japanischen blieb weiter bestehen und wurde auch von Carl von Linné übernommen (Becker, 2008).

1.1.3 Inhaltsstoffe

Wie die meisten pflanzlichen Arzneimittel hat auch der Ginkgo eine Vielzahl von Inhaltsstoffen. Für die Wirkung von Ginkgoblättern sind aller-

dings zwei wichtige Stoffgruppen verantwortlich: die Flavonoide und die Terpenoide (Schmid und Schmoll, 2001).

Flavonoide sind in irgendeiner Form in fast allen grünen Pflanzen zu finden, vor allem aber in zahlreichen Heilpflanzen, in Gemüse und Obst. In Ginkgoblättern sind sie in Form von Flavonoidglykosiden zu 0,5 bis 2% enthalten. Sie bestehen aus den Flavonolen Kämpferol, Quercetin, Isorhamnetin, Methylmyricetin und Syringetin verknüpft mit den Zuckern Glucose, Rhamnose oder Rutinose (Schmid und Schmoll, 2001).

Die zweite große Inhaltstoffgruppe sind die Terpenoide mit den Diterpenen Ginkgolid A, B, C und J und dem Sesquiterpen Bilobalid. Die Ginkgolide wurden bisher nur in Ginkgoblättern gefunden und scheinen ansonsten in keiner anderen Pflanze vorzukommen. Ihr natürliches Abbauprodukt ist das Bilobalid, das zusammen mit den anderen Ginkgoliden in einer Konzentration von nur 0,02% enthalten ist (Schmid und Schmoll, 2001).

Zu den Begleitstoffen der Ginkgoblätter, die keinen oder nur einen geringen Beitrag zur Wirkung leisten, zählen unter anderem Proanthocyanidine, Biflavone und zahlreiche organische Säuren. Zu letzteren gehört die Shikimisäure, die bis zu 2% enthalten ist und einen wichtigen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung leistet. Sie erhöht, zusammen mit anderen organischen Säuren, die Wasserlöslichkeit und trägt damit zur besseren Resorption aus dem Dünndarm bei. Unerwünscht ist allerdings die Ginkgolsäure, die bis zu 2% in Ginkgoblättern enthalten ist und stark hautreizend wirkt (Schmid und Schmoll, 2001).

1.1.4 Eingestellter Ginkgotrockenextrakt

1.1.4.1 Herstellung

Für die Herstellung werden getrocknete Ginkgoblätter mit einer Wasser-Aceton-Mischung versetzt. Man erhält nach mehreren Verfahrensschritten einen Trockenextrakt, der von unerwünschten Stoffen weitgehend frei ist. Er muss 22 bis 27 % Flavonoidglykoside, 5 bis 7% Terpenoide und davon

2,8 bis 3,4 % Ginkgolide, sowie 2,6 bis 3,2 % Bilobalid enthalten. Ginkgol-säure darf maximal zu 5 ppm enthalten sein (Teuscher et al., 2004).

Seit Anfang der 80er Jahre ist der Extrakt EGb 761 (EGb = Extractum Ginkgo bilobae) auf dem Markt. Dieser wird in unterschiedliche Darreichungsformen verarbeitet. Im Handel sind vor allem Filmtabletten und Dragees, aber auch Tropfen (Schmid und Schmoll, 2001).

1.1.4.2 Wirkung

Neuroprotektion
Durchblutungsförderung und Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes
Förderung der zerebralen Neurotransmission
Verbesserung von Gedächtnisleistung und Lernvermögen

Tabelle 1: Übersicht über die Hauptwirkungen von Ginkgo Spezialextrakt (Hänsel und Sticher, 2007)

Die neuroprotektive und die durchblutungsteigernde Wirkung beruhen auf Radikalfängereigenschaften der Flavonoide. Freie Sauerstoffradikale wirken toxisch auf verschiedene Enzymsysteme, Zellmembranen und Zellfunktionen. Die Dichtigkeit von Zellmembranen kann beeinträchtigt werden, was die Kapillarpermeabilität erhöht und die Entstehung von Ödemen fördern kann. Außerdem wird das Thromboxan-Prostacyclin-System durch freie Radikale beeinflusst. Es kommt zu einem Überschuss an Thromboxan A₂, was eine erhöhte Thrombozytenaggregation zur Folge hat, die wiederum zu Gefäßschädigung, Thrombosen und Metabolismusstörungen führen kann (Hänsel und Sticher, 2007).

Ginkgolid B hingegen ist ein Antagonist des Plättchenaktivierenden Faktors (PAF = platelet activating factor). PAF wird auf spezifische Reize hin aus Leukozyten, Makrophagen, Thrombozyten und Endothelzellen freige-

setzt und bindet über PAF-Rezeptoren an den Zielzellen (z.B. Mastzellen), was zur Freisetzung von Mediatoren (u.a. Histamin und Eicosanoide) führt. Diese führen zu verschiedenen physiologischen Wirkungen, unter anderem auch zu erhöhter Thrombozytenaggregation. Der PAF-Antagonist Ginkgolid B blockiert die PAF-Rezeptoren der Zielzellen und unterbindet somit die weitere Wirkkaskade von PAF. Die Fließfähigkeit des Blutes wird somit indirekt verbessert (Hänsel und Sticher, 2007).

Eine 2005 durchgeführte Studie beschäftigte sich mit der zellulären Wirkung des Ginkgoextrakts. Es wurde eine PC12-Zelllinie verwendet, deren Mitochondrien beschädigt wurden. Nach Zugabe von EGb 761 konnte eine Stabilisierung des Mitochondrienmembranpotentials beobachtet werden. Dieser Effekt zeigte sich auch bei isolierten Gehirnzellmembranen nach *in vitro* und *in vivo* Behandlung mit EGb 761. Weiters konnte bei PC12-Zellen mit einer Mutation am Amyloid-Precursor-Protein, die zur vermehrten Bildung von Amyloid-Protein führt und damit an der Entwicklung von Alzheimer Demenz beteiligt ist, ein größerer Erfolg bei der Behandlung mit EGb 761 gegenüber den Kontrollzellen verzeichnet werden. Zusammenfassend betrachtet, bestätigen die Studienergebnisse die zelluläre Wirkung von Ginkgoextrakt hinsichtlich des Schutzes und der Stabilisierung der Mitochondrienfunktion (Eckert, 2005).

Außerdem senken Ginkgoextrakte die Blutviskosität und die Erythrozytenaggregation, und steigern die Flexibilität der Erythrozyten, was wiederum die Fließeigenschaften des Blutes verbessert. Weiters werden die Prostacyclin-Synthese durch Ginkgoextrakte stimuliert und postischämische Reparationsvorgänge beschleunigt (Schmid und Schmoll, 2001).

In Summe führen diese Wirkungen zur Durchblutungsförderung des Gehirns, zur Verbesserung seines Energiestoffwechsels und seiner Hypoxietoleranz. Außerdem werden der Untergang von Nervenzellen und die Ausbildung von Hirnödemen gebremst (Teuscher et al., 2008).

1.1.4.3 Anwendung

Symptomatische Behandlung von primärer degenerativer oder vaskulärer Demenz

Symptomatische Behandlung von peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Tinnitus und Schwindel

Tabelle 2: Übersicht über die Anwendungsgebiete von Ginkgo Spezialextrakt (Hänsel und Sticher, 2007)

Bei Demenz

Im Vordergrund steht die Indikation als Antidementivum. Ginkgopräparate werden bei dementiellen Syndromen mit den Leitsymptomen Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen und Kopfschmerzen eingesetzt. Degenerative Prozesse im Gehirn werden durch vermehrte Durchblutung und die Verlangsamung der altersbedingten Reduktion von cholinergen Rezeptoren verzögert. Bei milden Formen der Demenz werden auch das Lernvermögen und die Gedächtnisleistung verbessert. Mit Ginkgopräparaten kann man bei Alzheimer-Patienten eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung sowie eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten erreichen (Teuscher et al., 2008).

In einer 2002 durchgeführten Studie wurde der Behandlungseffekt von Ginkgo biloba - Extrakt bei Alzheimer Demenz untersucht. Die Studie war randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert und multizentrisch. Die Probanden bekamen täglich 120 mg EGb 761 bzw. Placebo, und wurden je nach Punktzahl im Mini-Mental-Status-Test (MMST) zu Gruppen der unterschiedlichen Schweregrade der kognitiven Leistungen zugeordnet. Die Endergebnisse nach der Behandlung mit Ginkgoextrakt wurden mittels kognitiver „subscale“ der Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADAS-cog) und Geriatric Evaluation by Relative’s Rating Instrument (GER-

RI) gemessen. In den Schweregrad-Gruppen 1 (MMST>23) und 2 (MMST<24) erzielte die Behandlung mit EGb 761 größere Erfolge als die Placebo-Therapie. Die Schweregrad-Gruppe 3 (MMST<15) verschlechterte sich unter beiden Behandlungen. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Demenz verbesserten sich die kognitiven Leistungen und sozialen Fertigkeiten unter Ginkgo-Behandlung deutlich. Bei schwerer Demenz konnte die Gabe von EGb nur die Stabilisierung bzw. Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung erzielen. Unter Placebo verschlechterten sich die Demenz-Symptome hingegen zunehmend (Le Bars et al., 2002).

Eine im selben Jahr publizierte Studie untersuchte die Wirkung von Ginkgo an gesunden über 60-Jährigen (mit intakten kognitiven Funktionen) hinsichtlich der Verbesserung von kognitiven Fähigkeiten. Für die Beurteilung wurden standardisierte Tests für Gedächtnis, Lernen, Aufmerksamkeit, Konzentration und Sprache durchgeführt. Die Probanden wurden randomisiert und bekamen über 6 Wochen Ginkgo (120 mg) bzw. Placebo. Die Ergebnisse der Studie zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Ginkgo- und der Placebo-Gruppe. Weder in den neuropsychologischen Tests noch in den umfangreichen Befragungen der Probanden selbst und deren Angehörigen konnten Verbesserungen in den kognitiven Fähigkeiten unter Ginkgo-Therapie verzeichnet werden (Solomon et al., 2002).

Allerdings kann durch die Behandlung mit Ginkgoextrakt das Fortschreiten von Abhängigkeit und Pflegebedürftigkeit verzögert werden, was sich günstig auf die Kosten für Pflege und Betreuung auswirkt (Haan und Hörr, 2004).

2005 wurde in einer Studie gezeigt, dass auch eine kurze (24-wöchige) hochdosierte (240 mg täglich) Einnahme von Ginkgo keinen signifikanten Vorteil gegenüber Placebo hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten brachte (Schneider, 2005).

Auch die letzte groß angelegte Studie über die Effektivität von Ginkgo zur Prävention von Alzheimer Demenz, die sogenannte GEM-Studie (GEM = Ginkgo Evaluation of Memory), konnte keine positiven Ergebnisse hervorbringen. Für die Studie wurden 3072 Probanden randomisiert und mit

240 mg Ginkgo täglich bzw. mit Placebo behandelt. Das Ziel der Behandlung mit Ginkgo war der Rückgang der Inzidenz von Demenz unterschiedlicher Pathogenese, mit Augenmerk auf die Verminderung der Inzidenz von Alzheimer Demenz. Als primärer Endpunkt wurde die Diagnose Demenz nach DSM-IV – Kriterien, die durch einen Experten-Ausschuss gestellt wurde, festgesetzt. Im Laufe der Studie wurde bei 523 Patienten Demenz diagnostiziert, 246 aus der Placebo-Gruppe (16,1 % insgesamt) und 277 aus der Ginkgo-Gruppe (17,9 % insgesamt). Die Anzahl der Demenz-Diagnosen unterschied sich also in den beiden Gruppen nicht signifikant. Auch wurden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der schweren Nebenwirkungen (wie Blutungen) und Mortalitäten beobachtet. Die Resultate der GEM-Studie konnten nicht bestätigen, dass die Einnahme von Ginkgo-Präparaten den Ausbruch von Demenzerkrankungen verzögern oder gar verhindern kann. Die Einnahme von Ginkgo biloba zeigte keinerlei Einfluss auf die Prävention von kognitiver Verschlechterung und stellt daher dessen Anwendung bei Demenz neuerlich in Frage (DeKosky et al., 2008).

Bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Weiters dienen Ginkgopräparate zur symptomatischen Behandlung der peripheren, arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine (Claudicatio intermittens) (Teuscher et al., 2008). Die Erkrankung ist gekennzeichnet durch Minderdurchblutung der Beine, die zu starken Schmerzen führt, und den Patienten zu häufigem Stehenbleiben zwingt. Der Einsatz von Ginkgopräparaten hat - begleitet von intensivem Gehtraining - die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke zum Ziel (Schmid und Schmoll, 2001).

Ein Review der durchgeführten Studien über die Wirkung von Ginkgo bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bestätigte, dass das Ziel der Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke unter Ginkgo-Einnahme (verglichen mit Placebo-Einnahme) in den meisten Fällen erreicht werden konnte. Die Ergebnisse zeigen die klinische Relevanz von Ginkgo biloba in

der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Horsch und Walther, 2004).

In einer 1999 publizierten Studie wurde versucht, die ideale Dosis zur Behandlung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit zu bestimmen. 74 Patienten wurden randomisiert und eine Gruppe nahm die Standarddosis von 120 mg EGb 761 täglich ein, die andere eine erhöhte Dosis von 240 mg pro Tag. Als Effizienzkriterium wurde die Differenz zwischen der Länge der schmerzfreien Gehstrecke vor und nach der 24-wöchigen Behandlung mit Ginkgo herangezogen. In beiden Gruppen war ein Erfolg zu verzeichnen. Eine signifikant höhere Verlängerung der Gehstrecke gegenüber der Placebo-Gruppe zeigte sich jedoch bei den Patienten, die die höhere Dosierung von 240 mg Ginkgo erhielten (Schweizer und Hautmann, 1999).

Allerdings konnten bei zwei zuletzt durchgeführten Studien einerseits keine positiven Effekte einer Ginkgo-Einnahme (gegenüber Placebo-Einnahme) bei einer Kombination mit Bewegungstherapie beobachtet werden (Wang et al., 2007), und andererseits auch keine signifikante Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke verglichen mit Placebo verzeichnet werden (Gardner et al., 2008).

Bei Tinnitus

Eine 2002 publizierte Studie untersuchte die Effizienz von Ginkgoextrakt als perorales Therapeutikum bzw. als Infusionstherapeutikum bei Tinnitus. 60 Patienten mit chronischem Tinnitus bekamen für 10 Tage 200 mg EGb 761 pro Tag als Infusion, und wurden danach in zwei Gruppen geteilt, von denen eine Ginkgoextrakt und die andere Placebo für jeweils 12 Wochen erhielt. Die Aufteilung erfolgte randomisiert und doppelblind. Das primäre Ziel war die Verbesserung der Tinnitus-Lautstärke des stärker betroffenen Ohrs. Es wurde ein signifikanter Vorteil der Ginkgo-Therapie gegenüber Placebo beobachtet. Man kann also behaupten, dass eine Infusionstherapie mit Ginkgoextrakt, gefolgt von einer oralen Therapie, eine

effektive und sichere Behandlungsmethode zur Linderung der Symptome bei Tinnitus darstellt (Morgenstern und Biermann, 2002).

Weiters konnten zwei Studien zeigen, dass Ginkgo biloba auch für die Therapie von plötzlichem Hörverlust geeignet ist (Reisser und Weidauer, 2001), und die Wiederherstellung des Gehörs unter Ginkgo-Behandlung schnell und sicher verläuft (Burschka et al., 2001).

1.1.4.4 Risiken und Nebenwirkungen

In seltenen Fällen können leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen oder allergische Hautreaktionen als Nebenwirkungen auftreten (Hänsel und Sticher, 2007). Bei Langzeitanwendung von Ginkgopräparaten sollte deren Einnahme vor einer bevorstehenden Operation aufgrund des potentiell erhöhten Blutungsrisikos unterbrochen werden (Teuscher et al., 2008).

Im Rahmen der zuletzt durchgeführten groß angelegten Studie (GEM-Studie) über die Wirkung von Ginkgo unterschied sich die Anzahl der Blutungen in der Ginkgo-Gruppe allerdings nicht signifikant von der in der Placebo-Gruppe (DeKosky et al., 2008).

1.1.4.5 Präparate

Hier eine Übersicht über die gängigsten in Österreich erhältlichen Präparate aus eingestelltem Ginkgotrockenextrakt (lt. Austriacodex 2008/2009):

Tebofortan® 40 mg - Filmtabletten

Die Tabletten enthalten den Trockenextrakt EGb 761 standardisiert auf 9,6 mg Ginkgoflavonglykoside und 2,4 mg Terpenlactone. Empfohlen wird eine Einnahmedosis von dreimal täglich einer Tablette.

Als Anwendungsgebiete werden folgende Erkrankungen angeführt: Zerebrale Mangel durchblutung und Mangelernährung bzw. Hirnleistungsstörungen mit nachlassenden intellektuellen Leistungsfähigkeiten, Schwindel, Kopfschmerz, Sehstörungen, Gedächtnisschwäche, Ängstlichkeit und de-

pressive Verstimmung, sowie dementielles Syndrom. Weiters auch periphere arterielle Durchblutungsstörungen mit erhaltener Durchblutungsreserve (Claudicatio intermittens).

Hinsichtlich der unerwünschten Wirkungen werden Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Hitzegefühl, Nausea und gastrointestinale Störungen, sowie Palpitationen und retrosternale Beschwerden als seltene Nebenwirkungen angeführt. In einzelnen Fällen konnten bei Langzeitanwendung des Präparates Blutungen beobachtet werden. In speziellen klinischen Untersuchungen mit Ginkgo Spezialextrakt EGb 761 konnte bei einer Tagesdosis von 240 mg allerdings kein Einfluss auf die Blutgerinnung (u.a. PPT, Quickwert und Blutungszeit) festgestellt werden.

Wechselwirkungen, Überdosierungen sowie Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind bisher keine bekannt (Austriacodex 2008/2009).

Tebofortan® 4% - Tropfen

1 ml enthält 40 mg Ginkgo biloba – Extrakt (EGb 761). Es wird eine Einnahme von dreimal täglich einem Milliliter empfohlen. Als Anwendungsgebiete gelten dieselben wie bei Tebofortan 40 mg Tabletten (Austriacodex 2008/2009).

Tebonin® retard – Dragees

Die Dragees enthalten je 20 mg Ginkgoextrakt, standardisiert auf 4,8 mg Ginkgoflavonglykoside. Als Einnahmedosis werden zwei- bis dreimal täglich ein bis zwei Dragees empfohlen (Austriacodex 2008/2009).

Folgende Anwendungsgebiete werden angeführt: Zerebrale Mangel durchblutung und Mangelernährung bzw. Hirnleistungsstörungen mit den Symptomen der nachlassenden intellektuellen Leistungsfähigkeiten, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerz, Sehstörungen, Gedächtnisschwäche, Ängstlichkeit und depressive Verstimmung. Periphere arterielle Durchblutungsstörungen mit erhaltener Durchblutungsreserve (Claudicatio intermittens). Als Nebenwirkungen können selten Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Schwindel, Hitzegefühl, Nausea und gastrointestinale Störungen, sowie Palpitationen und retrosternale Beschwerden auftreten (Austriacodex 2008/2009).

Ceremin® 40 mg – Filmdabletten

Die Tabletten enthalten Ginkgo biloba Trockenextrakt standardisiert auf 9,6 mg Ginkgoflavonglykoside und 2,4 mg Terpenlactone. Die empfohlene Einnahmedosis ist zweimal täglich eine Filmdablette (Austriacodex 2008/2009).

Die Anwendungsgebiete umfassen: Nachlassen der Leistungsfähigkeit des Gehirns mit Konzentrations- und Gedächtnisschwäche; kalte Hände und Füße mit Taubheitsgefühl, Kribbeln und Wadenschmerzen beim Gehen. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht dem von Tebofortan 40 mg Tabletten, zusätzlich werden noch allergische Hautreaktionen als sehr seltene unerwünschte Wirkung erwähnt (Austriacodex 2008/2009).

1.2 Demenz

1.2.1 Allgemeine Definition

Unter Demenz versteht man einen erworbenen Abbau intellektueller und kognitiver Fähigkeiten, der den Patienten im Alltag erheblich beeinträchtigt und chronisch-progredient fortschreitet. Das klinische Bild ist durch neuropsychologische und neurologische Ausfälle, sowie Veränderung der Persönlichkeit gekennzeichnet. Im Vordergrund stehen Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen, beeinträchtigtes Denkvermögen, Störungen der visuellen räumlichen Funktionen, verminderte Konzentrationsfähigkeit, reduzierter Antrieb und Beeinträchtigungen der Emotionalität und des Sozialverhaltens. Zusätzlich kann es zu Begleitsymptomen wie Schlafstörungen, Unruhezuständen und Depressionen kommen (Mumenthaler und Mattle, 2006).

Die häufigste Ursache einer Demenz ist die Alzheimer-Erkrankung. Mehr als 50% der dementiellen Syndrome sind durch diese Krankheit bedingt. Mit 20% ist die zweithäufigste Form der Demenz die Vaskuläre Demenz. Mischformen aus beiden (Alzheimer-Demenz und Vaskulärer Demenz) machen ebenfalls etwa 20% der Demenzen aus. Seltener können Demenzen sekundär bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson und Chorea Huntington auftreten, sowie nach bzw. bei Infektionen (z.B. mit HIV), Hirntraumen und Alkohol-Intoxikationen (Mutschler et al., 2008).

1.2.2 Alzheimer Demenz

1.2.2.1 Pathogenese

Morbus Alzheimer ist gekennzeichnet durch Hirnatrophie und den Verlust beziehungsweise die Verminderung von kortikalen Neuronen. Daneben kommt es im Gehirn zu neuropathologischen Veränderungen in Form von neuritischen Plaques und den sogenannten Alzheimer-Fibrillen. Die klas-

sischen neuritischen Plaques, wie sie im Gehirn von Alzheimer-Patienten vorkommen, bestehen aus einem Amyloid-Protein-Kern umgeben von Nervenendigungen (Neuriten). Das Amyloid-Protein enthält das Peptid Beta-Amyloid, das in einem proteolytischen Prozess aus Amyloid-Precursor-Protein entsteht (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Die sogenannten Alzheimer-Fibrillen befinden sich in Neuronen und bestehen aus TAU-Protein-Konglomeraten. Diese intrazellulären Veränderungen führen möglicherweise zum Zusammenbruch der normalen Zytoskelettstruktur mit daraus resultierendem neuronalem Zelltod (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Obwohl das Vorhandensein dieser Proteinablagerungen in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten durch Autopsien bestätigt werden kann, ist ihre exakte Rolle in der Pathogenese der Erkrankung bisher unklar (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Daneben kommt es zu einem Mangel des Neurotransmitters Acetylcholin, der auf einen Zellverlust jener Gehirnregionen, in der er gebildet wird, zurückzuführen ist. Außerdem werden auch Noradrenalin und Serotonin vermindert gebildet, was zu den Veränderungen des Verhaltens und der kognitiven Fähigkeiten bei Alzheimer-Patienten beiträgt (Downey, 2008).

Aufgrund der fortschreitenden Hirnatrophie reduziert sich die Kommunikation der Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf einfache verbale und gestische Äußerungen. Hinzu kommen Störungen des Sozialverhaltens, der emotionalen Kontrolle und der Motivation. Die Patienten werden pflegebedürftig und sterben meist nach einigen Jahren an Infekten, hervorgerufen durch die lange Bettlägerigkeit (z.B. Pneumonie) (Masuhr und Neumann, 2005).

1.2.2.2 Symptomatik

Im Frühstadium der Alzheimer Demenz steht der Gedächtnisverlust im Vordergrund. Besonders beeinträchtigt sind das Kurzzeitgedächtnis, sowie die Fähigkeit neue Informationen wiederzugeben. Daneben kommt es zu örtlicher und zeitlicher Desorientierung. Ein weiteres Merkmal der Er-

krankung ist die Beeinträchtigung der Sprache, die sich vor allem in Schwierigkeiten bei der Wortfindung und reduziertem Vokabular äußert. Im Verlauf der Krankheit verschlimmern sich diese Symptome bis hin zur Aphasie. Das klinische Bild des Morbus Alzheimer ist außerdem charakterisiert durch Bewegungs- und Koordinationsstörungen, Unfähigkeit zu planen, zu organisieren und Entscheidungen zu treffen, vermindertes Urteilsvermögen und Verlust der emotionalen Kontrolle. Im späteren Stadium manifestieren sich Wahrnehmungsstörungen in Form von der Unfähigkeit Angehörige wiederzuerkennen (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Neben den kognitiven Beeinträchtigungen kommt es auch zu psychiatrischen Symptomen. Depressionen treten bei bis zu 50% der Alzheimer-Patienten auf. Auch Psychosen, Wahnvorstellungen und Halluzinationen können im Spätstadium der Erkrankung auftreten. Zusätzlich kommt es häufig zu Verhaltensstörungen wie Unruhe, Angstzuständen und Schlaflosigkeit (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Im Endstadium der Erkrankung benötigen die Patienten in allen Bereichen des täglichen Lebens Hilfe (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

1.2.2.3 Ursachen und Risikofaktoren

Den größten Risikofaktor für die Entwicklung von Alzheimer Demenz stellt das Alter dar. Ab einem Alter von 65 Jahren steigen Prävalenz und Inzidenz dramatisch an. Die Prävalenz steigt mit dem Alter weiter an, und liegt schließlich bei Personen über 85 Jahren bei 35-40% (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Ein zweiter großer Risikofaktor ist die positive Familienanamnese. Bei Verwandtschaft ersten Grades zu einer Person mit Morbus Alzheimer steigt das Risiko für die Entwicklung der Erkrankung um das Drei- bis Vierfache. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko haben Personen mit Down-Syndrom (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Das Vorhandensein des Apolipoprotein E ϵ 4 (APOE) Allels am Chromosom 19 stellt einen weiteren Risikofaktor dar. ApoE ist ein Protein, das

unter anderem eine Rolle im Cholesterin-Transport hat, und das selbst kein Risiko für die Entwicklung von Alzheimer Demenz darstellt. Erst das Vorhandensein des $\epsilon 4$ Allels auf diesem Gen stellt einen potentiellen Risikofaktor dar. Mit welchem Mechanismus der ApoE-Gen-Status in die Entwicklung der Erkrankung Einfluss nimmt, ist allerdings nicht bekannt. Da dieses Gen in bis zu 50% der Alzheimer-Patienten allerdings nicht vorhanden ist, eignet sich eine Genotypisierung nicht für eine gesicherte Risikoeinschätzung der Entwicklung von Alzheimer Demenz (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Weitere mögliche Risikofaktoren könnten Bildung und Schädel-Hirn-Trauma sein (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

In einer Kohortenstudie wurden 585 nicht-demente 75-jährige Probanden hinsichtlich bestehender Risikofaktoren für die Entwicklung von Alzheimer Demenz beurteilt. Neben umfangreichen Befragungen wurden zahlreiche neurologische, psychologische und neuropsychologische Tests durchgeführt, sowie Blutuntersuchungen und bildgebende Verfahren. Nach 30 Monaten fand die Nachuntersuchung statt, die erneute Befragungen und Untersuchungen beinhaltete. Die Diagnose Demenz wurde von einem Psychiater nach den Kriterien von DSM-IV und NINCDS-ADRDA (vgl. Punkt 1.2.2.4. Diagnostik) unter Begutachtung aller Informationen und Ergebnisse der Untersuchungen gestellt. Mittels statistischen Analysen konnten 5 Risikofaktoren für die Entwicklung von Alzheimer-Demenz festgestellt werden: depressive Episoden in der Vergangenheit, das Vorhandensein des APOE $\epsilon 4$ Allels, niedrige Serum-Folsäure-Spiegel, keine chronische Einnahme von NSAIDs und niedere Bildung (Fischer et al., 2008).

1.2.2.4 Diagnostik

Für die Diagnose von Morbus Alzheimer können zwei unterschiedliche Verfahren herangezogen werden, die bestimmte Kriterien für die Beurteilung festgesetzt haben: Einerseits das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition (DSM-IV) und andererseits das Verfahren

des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke und der Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA). Die DSM-IV – Kriterien fordern unter anderem einen heimtückischen Ausbruch der Krankheit, die Verminderung von kognitiven Fähigkeiten und die Beeinträchtigung des Gedächtnisses. Die NINCDS-ADRDA – Kriterien sind detaillierter und klassifizieren die Alzheimer Erkrankung in 3 Kategorien (definite, probable und possible Alzheimer Disease). In die Kategorie „definite AD“ fallen diejenigen Patienten, bei denen die Krankheit mittels Biopsie oder Autopsie festgestellt werden konnte. „Probable AD“ ist das höchstmögliche Level, dessen Diagnose ohne pathologische Absicherung auskommen muss. Diese Kategorie erfordert unter anderem den Ausbruch der Krankheit zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr und eine fortschreitende Verminderung von Gedächtnisleistung und anderen kognitiven Fähigkeiten. Die Diagnose „possible AD“ wird gestellt, wenn der Ausbruch und der Verlauf der Erkrankung atypisch sind, oder wenn andere Krankheiten vorliegen, die zu Demenz führen können (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Die klinische Beurteilung beginnt mit einer sorgfältigen Befragung, meistens eines nahen Familienmitglieds des Patienten, über mögliche Verschlechterungen des Patienten in bestimmten Bereichen des Lebens.

Es folgen neurologische Untersuchungen, die unter anderem die Testung der mentalen Fähigkeiten in den Bereichen Aufmerksamkeit, Orientierung, Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis, Sprache und Rechnen beinhalten. Eine praktische Möglichkeit zur Überprüfung dieser Fähigkeiten bietet zum Beispiel der Mini-Mental-Status-Test (MMST). Allerdings könnte das Ergebnis dieses Tests möglicherweise durch Faktoren wie Alter, Erziehung oder Sprache der befragten Person beeinflusst werden. Testergebnisse alleine können also keinesfalls eine Alzheimer-Diagnose rechtfertigen (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

Weiters werden Blutuntersuchungen durchgeführt, die allerdings nicht direkt eine Alzheimer Erkrankung anzeigen können, sondern nur mögliche andere – vor allem reversible und behandelbare – Ursachen für die Demenz ausschließen können. Bildgebende Verfahren wie Computertomo-

graphie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) werden zur Untersuchung der Gehirnstruktur eingesetzt (Yaari und Corey-Bloom, 2007).

1.2.2.5 Therapie

Bei der Therapie von Morbus Alzheimer ist zu beachten, dass es sich um eine fortschreitende Erkrankung handelt. Man kann davon ausgehen, dass bei den Patienten der neuronale Zellverlust schon lange zuvor begonnen hat, bevor noch überhaupt Symptome einer Demenz erkennbar waren. Das Ziel einer Therapie ist die Verlangsamung des Fortschreitens der Erkrankung, indem die verbliebenen synaptischen Funktionen verbessert beziehungsweise möglichst lange aufrechterhalten werden (Downey, 2008).

Acetylcholinesterasehemmer

Ein wichtiger Angriffspunkt in der Therapie ist der Ausgleich des cholinergen Defizits. Um den Abbau von Acetylcholin zu hemmen, werden Acetylcholinesterasehemmer eingesetzt. Dazu gehören Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. In klinischen Studien wurde die Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) für die Beurteilung der kognitiven Funktionen herangezogen, bei der die Patienten unter Acetylcholinesterasehemmer-Therapie gegenüber Placebo eine Verbesserung zeigten. Als Nebenwirkungen können Übelkeit, Störungen im Gastrointestinaltrakt, Durchfall, Gewichtsverlust, Bradykardie, Synkope und Schlaflosigkeit auftreten. Donepezil und Galantamin sind außerdem Substrate des CYP2D6 und 3A4 – Enzymsystems, wodurch sich zahlreiche Wechselwirkungen vor allem mit Induktoren dieses Enzymsystems ergeben (wie z.B. Johanniskraut.), bei deren gemeinsamer Anwendung die Wirkung der Acetylcholinesterasehemmer herabgesetzt wird (Downey, 2008).

NMDA - Rezeptorantagonisten

Als wesentlicher pathogener Faktor in der Entstehung von Alzheimer wird außerdem die Überstimulierung von glutamergen Rezeptoren (sog. Exzitotoxizität) angesehen. Daher wird der NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantin für die Therapie eingesetzt. In klinischen Studien zeigte die Gabe

von Memantin bzw. die Gabe von Memantin mit Donepezil statistisch signifikante positive Effekte auf kognitive Fähigkeiten und Verhalten der Patienten. Als Nebenwirkungen können Schwindel, Kopfschmerzen, gastrointestinale Störungen und Hypertonie auftreten (Downey, 2008).

Antioxidative Substanzen

Ein weiterer Therapieansatz ist die Gabe von antioxidativen Substanzen wie zum Beispiel Vitamin E. In klinischen Studien zeigte die Behandlung mit Vitamin E nur einen geringen Vorteil im Fortschreiten der Alzheimer Demenz gegenüber Placebo. Trotz der bisher unklaren Effektivität, wird Vitamin E oft als additive Therapie bei Patienten mit Morbus Alzheimer gegeben (Downey, 2008).

Hormone

Epidemiologische Untersuchungen und Studien lassen vermuten, dass eine Hormon Ersatz Therapie (HRT) möglicherweise den Ausbruch von kognitiver Verschlechterung verringern kann. Die Ergebnisse der Women's Health Initiative zeigten ein erhöhtes Risiko von Demenz bei postmenopausalen Frauen. Für die Prevention von Alzheimer Demenz ist die Hormon Ersatz Therapie allerdings momentan (noch) nicht empfohlen (Downey, 2008).

Entzündungshemmende Substanzen

In pathologischen Befunden von Gehirnen von Alzheimer-Patienten wurden mikroskopische Entzündungsherde gefunden. Daraufhin wurden zahlreiche Studien mit entzündungshemmenden Substanzen wie Diclofenac, Rofecoxib, Naproxen und Ibuprofen hinsichtlich ihrer Wirkung bei Morbus Alzheimer durchgeführt. Bis jetzt wurden allerdings nur ungenügende Beweise für ihre protektive Wirkung gefunden (Downey, 2008).

Ginkgo biloba

Zusätzlich zur Standardtherapie werden von Alzheimer-Patienten oft pflanzliche Präparate wie jene aus Ginkgo biloba – Extrakt eingenommen. Die pharmakologische Wirkung von Ginkgo beruht unter anderem auf den

Radikalfängereigenschaften der Flavonoidglykoside (vgl. 1.1.4.2 Wirkung). In den meisten Studien konnten nur geringe Effekte auf die kognitiven Funktionen gezeigt werden. Außerdem sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Anwendung aufgrund der Gefahr von Blutungen gut abgeschätzt werden (Downey, 2008).

Im Rahmen einer Studie, die sich mit der Veränderung des Amyloid-beta-42-Plasmaspiegels im Verlauf von Demenzerkrankungen und die Einwirkung von Medikamenten auf diesen beschäftigte, konnte bei Personen unter Langzeit-Ginkgo-Therapie ein verringerter A β 42-Plasmaspiegel festgestellt werden. Auch der altersbedingte Anstieg dieses Spiegels war signifikant kleiner (Blasko et al., 2007).

Die Problematik der effektiven medikamentösen Behandlung von Morbus Alzheimer liegt darin, dass die Symptome einer Demenz erst auftreten, wenn bereits der Großteil der betreffenden Neuronen zerstört ist, und die Therapie daher sehr spät einsetzt. Antidementiva können die Krankheitssymptome zumindest für eine gewisse Zeit lindern und damit die Alltagsfähigkeit der Patienten steigern. Für die Zukunft ist also vor allem die Verbesserung der Möglichkeiten der Frühdiagnose von großer Bedeutung (Mutschler et al., 2008).

1.2.3 Vaskuläre Demenz

1.2.3.1 Symptomatik

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um erworbene Beeinträchtigungen intellektueller Funktionen. Diese werden durch zerebrovaskuläre Läsionen und fortschreitende Hirnatrophie ausgelöst. Außerdem kommt es zu kortikalen Infarkten, daher auch der Name Multiinfarktdemenz. Die Erkrankung ist durch kognitive Störungen, eine Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus, depressive Verstimmung und zahlreiche neurologische Symptome, wie zum Beispiel Aphasie, charakterisiert (Masuhr und Neumann, 2005).

1.2.3.2 Pathophysiologie

Unterschiedliche pathophysiologische Veränderungen im Gehirn können Grund für die kognitiven Defizite sein. Daher wurde der Überbegriff vaskuläre Demenz in Untergruppen eingeteilt: Demenz nach einem Schlaganfall, subkortikale vaskuläre Demenz und eine Mischform aus vaskulärer und Alzheimer Demenz. Die Demenz nach einem Schlaganfall äußert sich in kognitiven Beeinträchtigungen, die so schwerwiegend sind, dass sie das Sozial- und Berufsleben der Patienten beeinflussen. Subkortikale vaskuläre Demenz wird durch lakunäre Infarkte und Läsionen im Gehirn verursacht (Levinoff, 2007).

Die pathologischen Veränderungen im Gehirn, die bei Alzheimer und vaskulärer Demenz zu finden sind, treten oft gemeinsam auf. In einer Reihe von Autopsien konnten bei 24 - 28% der Alzheimer-Patienten auch vaskuläre Veränderungen festgestellt werden. Die Mischform aus diesen beiden Erkrankungen führt zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von klinisch signifikanten kognitiven Beeinträchtigungen (Langa et al., 2004).

1.2.3.3 Ursachen und Risikofaktoren

Auch bei dieser Form der Demenz ist das Alter der größte Risikofaktor. Möglicherweise spielen aber auch andere Faktoren, die den Gesundheitsstatus der Patienten betreffen, eine Rolle in der Pathogenese der vaskulären Demenz. Rauchen, Hypertonie, Myokardinfarkt, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus führen zu zerebrovaskulären Erkrankungen, die wiederum die Entwicklung einer vaskulären Demenz verursachen könnten. Außerdem können Faktoren, die einen Schlaganfall begünstigen (wie Embolien und Ischämie), ebenfalls Risikofaktoren für vaskuläre Demenz darstellen (Levinoff, 2007).

Zwei große randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass die Einnahme von Antihypertensiva das Risiko von Demenz bei Personen mit zerebrovaskulären Erkrankungen mindert. Wie die Ergebnisse der Sys-Eur – Studie deutlich machten, kann die Einnahme von Calcium-Kanal-

Blockern die Inzidenz für vaskuläre Demenz verringern. Die PROGRESS (Perindopril Against Recurrent Stroke) – Studie zeigte weiters, dass die Einnahme von ACE-Hemmern die Wahrscheinlichkeit von kognitiven Verschlechterungen vermindern kann, allerdings nicht die Inzidenz von vaskulärer Demenz (Levinoff, 2007).

In einer Metaanalyse konnte aufgezeigt werden, dass bei bereits bestehenden zerebrovaskulären Erkrankungen die Einnahme von Antihypertensiva keine Prävention für Demenz darstellt (Levinoff, 2007).

1.2.3.4 Diagnostik

Drei spezifische Punkte sind bei der Diagnose von vaskulärer Demenz nach NINDS-AIREN (= The National Institut of Neurological Disorders and Stroke – Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) zu beachten. Erstens müssen kognitive Beeinträchtigungen vorliegen, die von dementiellen Symptomen der Alzheimer Demenz differenziert werden können. Meist liegt bei vaskulärer Demenz Gedächtnisverlust weniger auffallend vor, dafür liegen mehr Defizite in zielgerichtetem Verhalten und in der Fähigkeit zur Problemlösung vor. Diese Defizite können mithilfe spezifischer neuropsychologischer Tests sichtbar gemacht werden (Levinoff, 2007).

Der zweite wichtige Punkt in der Diagnose der vaskulären Demenz beinhaltet das mögliche Vorhandensein unspezifischer Symptome. Dazu gehören extrapyramidale Störungen, Instabilität bis hin zu Stürzen, Inkontinenz, Sprechstörungen und Schluckstörungen. Ein weiteres wichtiges Kriterium für vaskuläre Demenz ist das Auftreten der kognitiven Beeinträchtigungen in einem Zeitraum von drei Monaten nach dem zerebrovaskulären Vorfall (wie z.B. Schlaganfall) (Levinoff, 2007).

Als letzten Punkt müssen die Patienten pathologische Veränderungen im Gehirn (vaskuläre Läsionen) aufweisen, die mittels CT oder MRT sichtbar gemacht werden können (Levinoff, 2007).

Die Diagnose der Mischform aus vaskulärer und Alzheimer Demenz ist sehr komplex, da die verwendeten Kriterien zur Demenz-Diagnose (wie

NINDS und DSM-IV) keine einheitlichen Diagnosekriterien für diese Form der Erkrankung vorgeben (Langa et al., 2004).

1.2.3.5 Therapie

Wenn in den bildgebenden Verfahren ischämische Bereiche, vor allem in den großen Blutgefäßen, erkennbar waren, sollte mit einer antikoagulativen Therapie begonnen werden. Sind die kleineren Gefäße betroffen, sollten vorhandene Vorerkrankungen wie Hypertonie und Diabetes behandelt werden. Es sollte ein besonderes Augenmerk auf die Kontrolle vaskulärer Risikofaktoren wie Übergewicht, Rauchen und erhöhte Cholesterinspiegel gelegt werden um diese weitgehend zu vermindern. Außerdem zeigten sich in der symptomatischen Behandlung der vaskulären Demenz auch Acetylcholinesterasehemmer als wirksam (Hsiung, 2006).

2 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist, herauszufinden, inwiefern die Einnahme von Ginkgopräparaten die kognitiven Fähigkeiten der Studienteilnehmer der Vita-Studie beeinflusst hat. Beurteilt wird dies anhand der Ergebnisse zweier kognitiver Tests.

3 Methodik

3.1 Vita-Studie

3.1.1 Zielsetzung

Alzheimer Demenz betrifft derzeit fast 100.000 Österreicher. Laut Hochrechnungen könnte sich diese Zahl im Jahr 2040 verdoppeln. Das größte Problem stellt die frühzeitige Diagnose dieser gefürchteten und häufig lange „übersehenen“ Krankheit dar. Die Vita-Studie beschäftigt sich mit genau diesem wichtigen gesundheitspolitischen Anliegen. Sie wird vom Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung im Donauespital (SMZ-Ost) organisiert und durchgeführt. Das Ziel der Studie ist die frühzeitige Erkennung der Alzheimer Demenz, sowie die Erforschung der Risikofaktoren, die möglicherweise den Ausbruch der Erkrankung fördern. Die neuen Erkenntnisse könnten zu einer Eindämmung der „Seuche des 21. Jahrhunderts“ beitragen (Halbzeit der Vienna-Transdanube-Aging (VITA) Studie, Ludwig Boltzmann Institut, persönliche Mitteilung).

3.1.2 Design

Die Vita-Studie ist eine interdisziplinäre, prospektive, bevölkerungsbezogene Studie mit Verlaufsbeobachtung. Die Probanden wurden so ausgewählt, dass sie alle zum gewählten Stichtag (1. 5. 2000) genau 75 Jahre alt waren und ihren Hauptwohnsitz im 21. oder 22. Wiener Gemeindebezirk hatten. Zu Beginn wurde eine Basisuntersuchung durchgeführt, die an 3 unterschiedlichen Arbeitstagen stattfand. Es wurden biochemische, genetische, bildgebende, psychologische, geriatrische, neurologische und psychiatrische Parameter erhoben, um potentielle Risikofaktoren für die Entstehung von Alzheimer Demenz zu erforschen. Außerdem wurden umfangreiche allgemein-medizinische Befunde mit bestehenden Krankheiten, lau-

fender Medikation, Operationen, Ernährung usw. erhoben, sowie psychosoziale Daten bezüglich Bildung, belastenden Lebensereignissen, Hobbys und geistige, soziale und körperliche Aktivität (Halbzeit der Vienna-Transdanube-Aging (VITA) Studie, Ludwig Boltzmann Institut, persönliche Mitteilung).

3.1.3 Verlauf

Die Studienteilnehmer nahmen an der Basisuntersuchung von Mai 2000 bis November 2002 teil und wurden möglichst alle 2 1/2 Jahre erneut untersucht. Die erste Nachuntersuchung fand von Dezember 2002 bis Mai 2005 statt, die zweite Nachuntersuchung von Juni 2005 bis Dezember 2007 (siehe Tabelle 3).

Phase	Beginn	Ende
Basisuntersuchung	Mai 2000	November 2002
1. Nachuntersuchung	Dezember 2002	Mai 2005
2. Nachuntersuchung	Juni 2005	Dezember 2007

Tabelle 3: Phasen der Vita – Studie

Nach jeder neuerlichen Untersuchung wurde versucht, anhand der Daten die intellektuelle Verschlechterung zwischen den beiden Zeitpunkten zu erklären. So kann das Vorliegen bestimmter Risikofaktoren möglicherweise zu einer Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten über 2 1/2 bzw. 5 Jahre geführt haben.

Alle zum Stichtag 75-jährigen Einwohner des 21. und 22. Wiener Gemeindebezirkes wurden zur Basisuntersuchung eingeladen. Schließlich unterzogen sich 606 Personen der kompletten Basisuntersuchung am SMZ-Ost. Diese beinhaltete Blutbefunde, psychologische, psychiatrische und neurologische Untersuchungen, eine Magnetresonanz-Untersuchung, und die Erhebung psychosozialer Daten.

Die Basispopulation (606 Personen) wurde zur 1. Nachuntersuchung nach 2½ Jahren erneut ins SMZ-Ost eingeladen, um in der Zwischenzeit eventuell neu aufgetretene Demenzen, aber auch Depressionen zu entdecken. Die Wiederteilnahme der nun 78-jährigen Studienteilnehmer lag bei 82%. 6% der wieder eingeladenen Personen waren mittlerweile verstorben und etwa 12% wollten an der Untersuchung nicht mehr teilnehmen, die meisten aufgrund von schweren körperlichen Erkrankungen. Die 21 Personen, die bereits bei der Basisuntersuchung dement waren, wurden von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen (Halbzeit der Vienna-Transdanube-Aging (VITA) Studie, Ludwig Boltzmann Institut, persönliche Mitteilung).

407 Personen nahmen nach 5 Jahren an der 2. Nachuntersuchung teil. 8 Teilnehmer der Basisuntersuchung, beteiligten sich nicht an der 1. Nachuntersuchung, sondern nahmen erst wieder an der 2. Nachuntersuchung teil (Jungwirth et al., 2009).

3.1.4 Ergebnisse

Abbildung 2 zeigt die Demenz der Teilnehmer der Vita-Studie zu den drei Untersuchungszeitpunkten. Wie zu erkennen ist, wurden zu den zwei Nachuntersuchungen nur jene 585 Personen eingeladen, die zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung nicht dement waren.

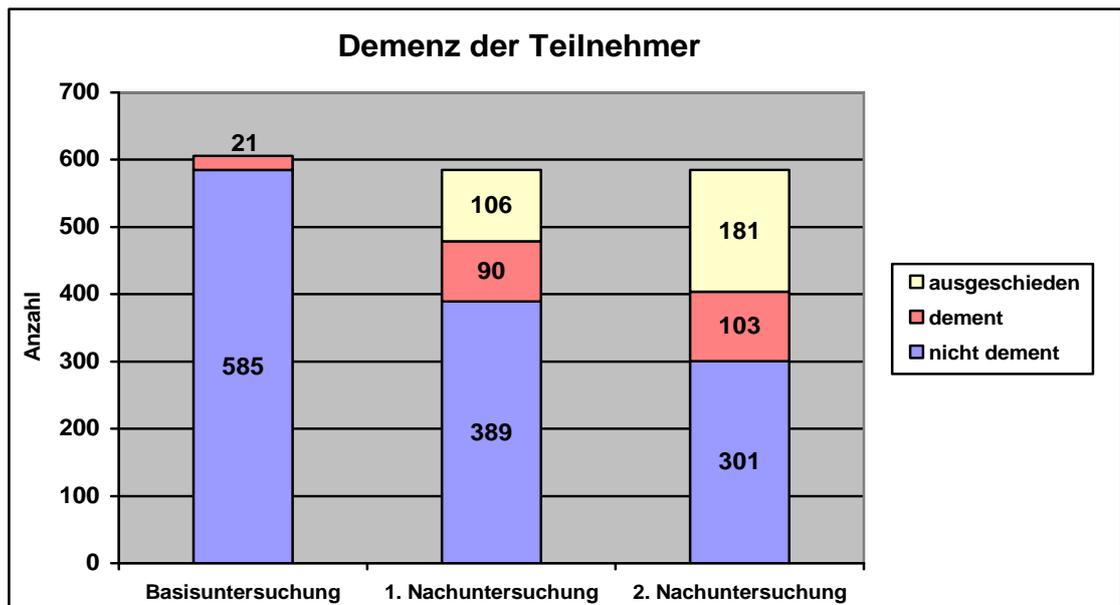


Abbildung 2: Demenz der Teilnehmer der Vita-Studie zu den drei Untersuchungszeitpunkten (Jungwirth et al., 2009)

Folgende Ergebnisse der Vita-Studie hinsichtlich Demenz lassen sich zusammenfassen:

- 96% der Studienteilnehmer (585 von 606 Personen) wurden bei der Basisuntersuchung als nicht dement beurteilt, bei 4% (21 von 606 Personen) wurde eine Form der Demenz festgestellt.
- Das Ergebnis der 2. Nachuntersuchung zeigt, dass 18% (103 Personen) innerhalb von 5 Jahren eine Demenzerkrankung entwickelt haben (Jungwirth et al., 2009).

3.2 Kognitive Tests

Für die Diplomarbeit wurden die Ergebnisse von zwei Tests, die im Rahmen der Vita-Studie mit den Probanden durchgeführt wurden, zur Beurteilung der kognitiven Fähigkeiten herangezogen. Es handelt sich um den Mini Mental Status Test und den Test „Wortliste abrufen“.

Beide Tests sind Bestandteile einer Testbatterie namens CERAD (= Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease). 1986 wurde diese

Testbatterie in den USA entwickelt und hat sich über die Jahre auch im deutschsprachigen Raum etabliert. CERAD soll eine Vereinheitlichung in die Demenzdiagnostik bringen und eine Möglichkeit zur standardisierten Erfassung von klinischen, neuropathologischen und neuropsychologischen Symptomen einer Alzheimer Demenz darstellen. Das Verfahren gliedert sich in 8 Untertests, die unterschiedliche Bereiche wie Sprache, Gedächtnis, Orientierung sowie konstruktive Praxis umfassen. Die Sensitivität der einzelnen Untertests ist abhängig vom jeweiligen Erkrankungsstadium. Zu den Untertests der CERAD Testbatterie gehören unter anderem der Mini Mental Status Test und der Test „Wortliste abrufen“ (Barth, 2005).

3.2.1 Mini Mental Status Test (MMST)

Die Aufgabenstellungen in diesem Test stammen aus den Kategorien Orientierung, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Rechnen und Sprache. Die Beurteilung erfolgt mit Hilfe eines Punktesystems, wobei die maximal erreichbare Punkteanzahl 30 ist. Eine leichte Demenz liegt bei einer Punkteanzahl unter 23 vor, bei einem Ergebnis unter 7 spricht man von schwerer Demenz. Der Mini Mental Status Test kann als Indikator für den Schweregrad des Demenz-Syndroms angesehen werden. Die Nachteile des Tests sind die starke Abhängigkeit der Testergebnisse von Alter und Bildung der Testperson (Gatterer, 2006).

3.2.2 Wortliste abrufen

Bei diesem Untertest der CERAD-Testbatterie werden die Erinnerungsfähigkeiten des Probanden getestet. Ziel ist es, eine wenige Minuten zuvor gelesene Wortliste von 10 Begriffen aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Die Summe der richtig erinnerten Worte ergibt den Punktwert (Gatterer, 2006).

3.3 Datenerfassung

3.3.1 Allgemeines

Folgende Daten aus der Vita-Studie wurden für die Diplomarbeit vom Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung zur Verfügung gestellt:

- Testergebnisse aller 606 Studienteilnehmer von Mini Mental Status Test und „Wortliste abrufen“ bei der Basisuntersuchung und der 2. Nachuntersuchung
- Geschlecht der 606 Teilnehmer
- Ginkgo-Einnahme / nicht Einnahme der 606 Studienteilnehmer jeweils bei der Basisuntersuchung, bei der ersten und bei der zweiten Nachuntersuchung. Die Informationen über Dosierung, Einnahmedauer und Handelsnamen der Ginkgopräparate wurden am Ludwig Boltzmann Institut aus den Datenmappen der einzelnen Studienteilnehmer gesammelt und dokumentiert.

3.3.2 Ginkgo-Einnahme in der Vita-Studie

Hinsichtlich der Ginkgo-Einnahme in der Vita-Studie lässt sich folgendes zusammenfassen:

- 25% (149 von 606 Studienteilnehmern) nahmen zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie Ginkgo ein, 75% nahmen nie Ginkgo ein (siehe Abbildung 3)

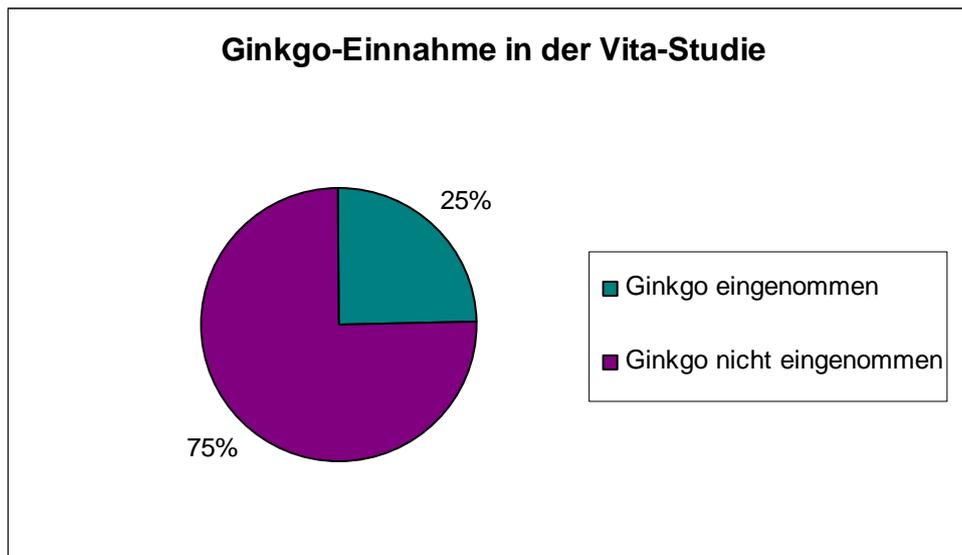


Abbildung 3: Prozentuelle Verteilung der Ginkgo-Einnahme in der Vita – Studie

- Zu Beginn, also bei der Basisuntersuchung, gaben 17% (105 von 606 Personen) an, ein Ginkgopräparat einzunehmen. Bei der ersten Nachuntersuchung nach 30 Monaten waren es 10%, bei der zweiten Nachuntersuchung nach 60 Monaten stieg die Anzahl wieder und lag bei 13% (siehe Abbildung 4). Die Gesamtanzahl der Probanden verminderte sich im Laufe der Studie, da einige Studienteilnehmer verstarben, andere sagten die Teilnahme ab, und zu einigen konnte kein Kontakt mehr hergestellt werden.

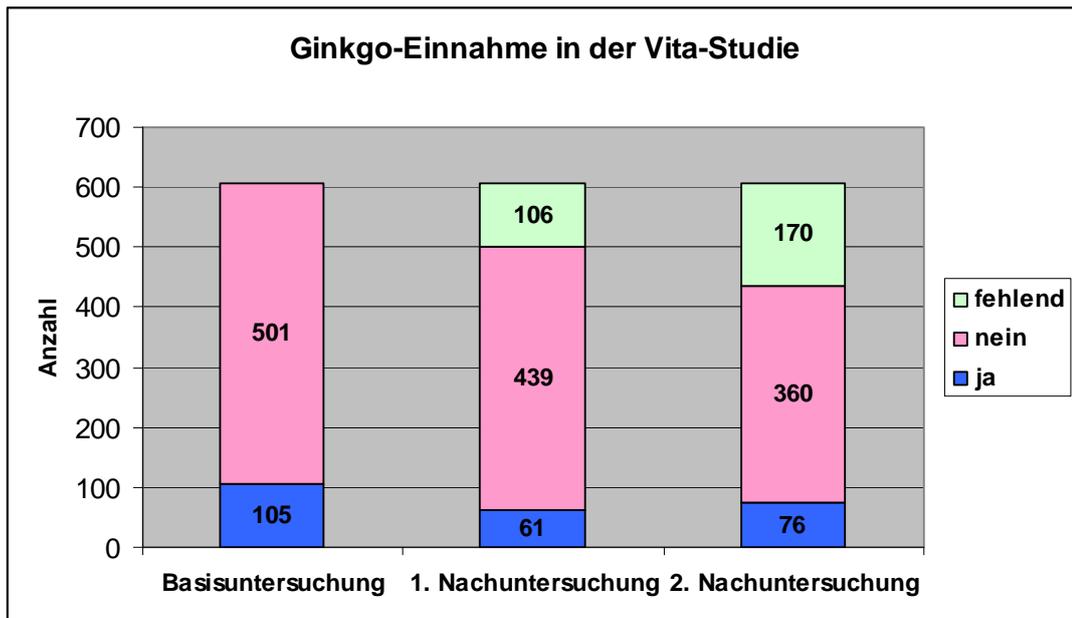


Abbildung 4: Verteilung der Anzahl der Probanden, die zu den drei Untersuchungen Ginkgo-Präparate eingenommen haben / nicht eingenommen haben

- Insgesamt nahmen an der Vita-Studie mehr Frauen teil. Auch hinsichtlich der Einnahme von Ginkgo war der Frauen-Anteil größer: von 149 Personen, die Ginkgo eingenommen haben, waren 70% Frauen und 30% Männer (siehe Abbildung 5).

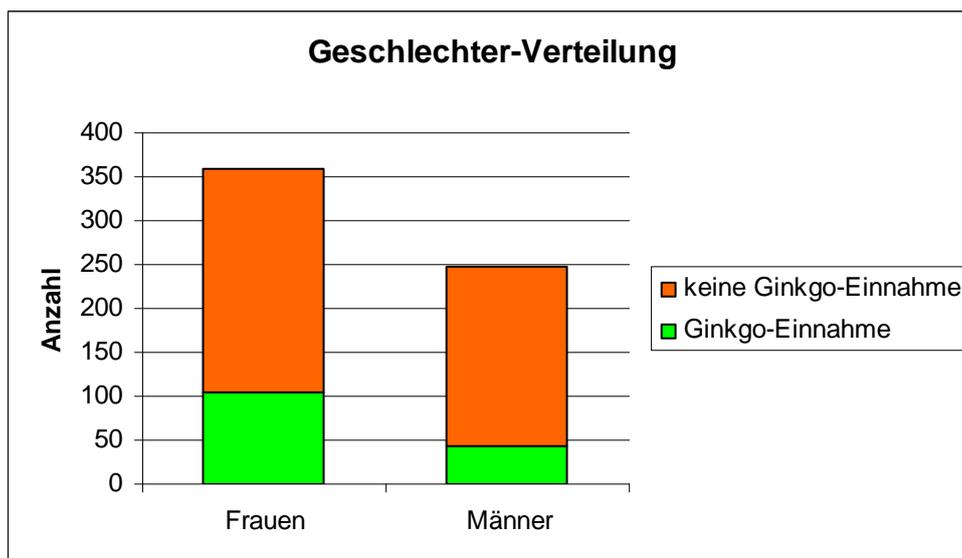


Abbildung 5: Verteilung der Geschlechter in der Vita-Studie im Hinblick auf Einnahme / nicht Einnahme von Ginkgo

- Das am häufigsten eingenommene Ginkgo-Präparat war mit 75% Tebofortan, dahinter reihten sich Tebonin mit 12% und Ceremin mit 7% (siehe Abbildung 6). Sonstige Präparate waren unter anderem Cerebrokan, Gingol und diverse OTC-Ginkgo-Präparate.

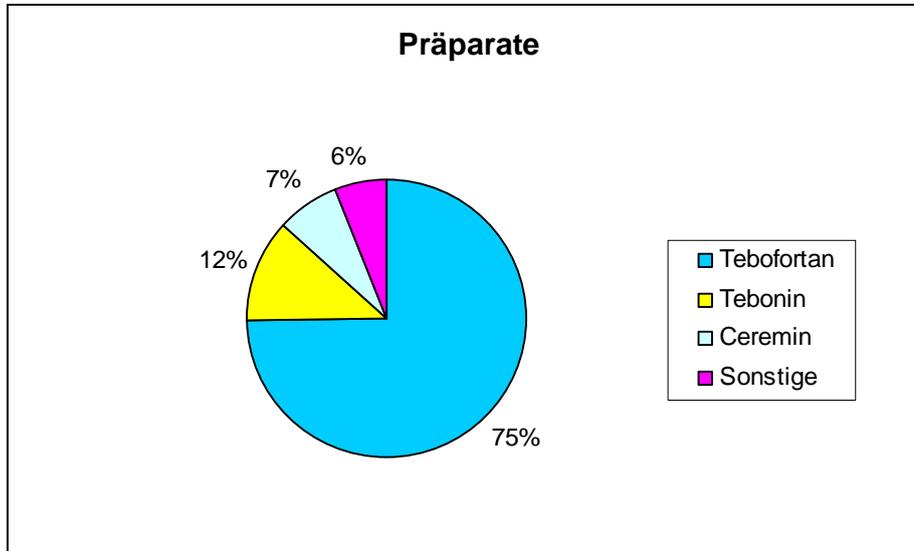


Abbildung 6: Prozentuelle Verteilung der Ginkgo-Präparate, die in der Vita-Studie eingenommen wurden

3.3.3 Datenaufbereitung

Ginkgo-Daten

Von denjenigen 149 Probanden, die Ginkgo eingenommen haben, wurden aus den Datenmappen am Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung die Angaben über die Dauer der Einnahme und die Dosierung recherchiert. Um die Auswertung der Daten zu vereinfachen, wurden für diese Angaben Einteilungen in Gruppen vorgenommen. In Tabelle 4 und 5 sind die Verteilungen der Probanden in diesen Gruppen in Zahlen und Prozent dargestellt.

Einnahmedauer	≤ 30 Monate	≤ 84 Monate	> 84 Monate	Summe
Anzahl	58	50	41	149
Prozent	38,93 %	33,56 %	27,52 %	100 %

Tabelle 4: Gruppeneinteilung der 149 Probanden hinsichtlich Dauer der Ginkgo-Einnahme

Dosierung	≤ 40 mg täglich	80 mg täglich	≥ 120 mg täglich	Summe
Anzahl	36	55	7	98
Prozent	24,16 %	36,91 %	4,7 %	100 %

Tabelle 5: Gruppeneinteilung der 149 Probanden hinsichtlich Dosierung

Die in Tabelle 5 resultierende Summe von nur 98 (statt 149) Personen kommt daher zustande, dass bei 51 Studienteilnehmern in den Datenmappen keine Angaben über die Dosierung der Ginkgo-Präparate vorhanden waren.

Nur 4,7 % der Probanden nahmen die laut Austriacodex 2008/2009 empfohlene Tagesdosis von 120 mg ein (siehe 1.1.4.5 Präparate). Der Großteil der Studienteilnehmer, nämlich 36,91 %, nahmen 80 mg täglich (also zweimal täglich eine Tablette) ein.

Kognitive Tests

Für die Bewertung der kognitiven Leistungen bzw. Veränderungen wurden die Ergebnisse der beiden kognitiven Tests (MMST und Wortliste abrufen) von der Basisuntersuchung und der 2. Nachuntersuchung herangezogen. Es wurden jeweils die Differenzwerte der beiden Testergebnisse gebildet – das heißt Basis-Testergebnisse minus Testergebnisse der 2. Nachuntersuchung. Anhand der daraus resultierenden Werte wurde die Einteilung in „Verbesserung / gleich“ bzw. „Verschlechterung“ der Testergebnisse vorgenommen.

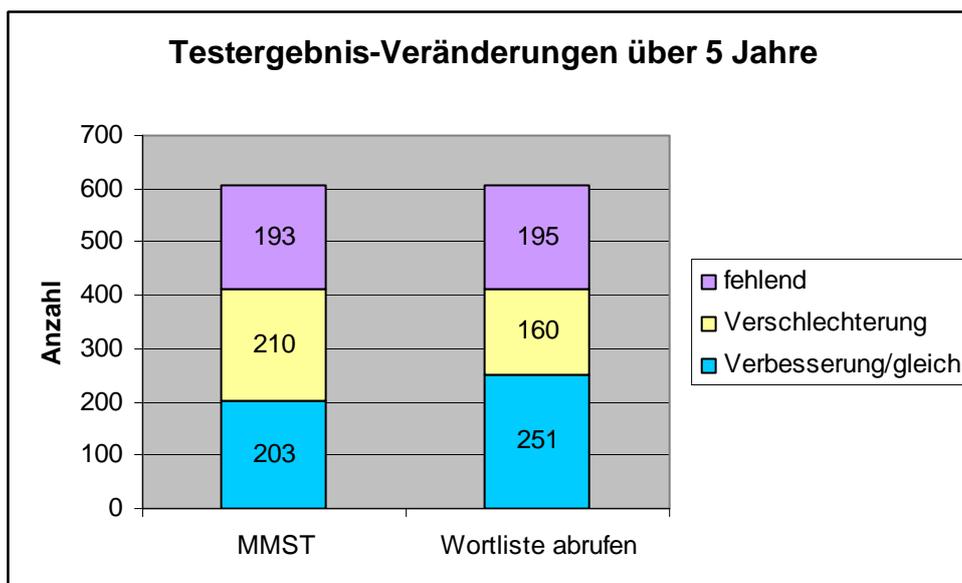


Abbildung 7: Veränderungen der Testergebnisse von MMST und Wortliste abrufen über 5 Jahre

Wie in Abbildung 7 ersichtlich ist, konnten sich 42% (251 der 606 Studienteilnehmer) nach 5 Jahren in dem Test „Wortliste abrufen“ verbessern bzw. gleiche Testergebnisse erzielen. Im Mini Mental Status Test waren es nur 33% (203 Probanden). Hier war der Anteil der Verschlechterungen mit 35% größer als bei „Wortliste abrufen“, wo der Anteil bei 26% lag.

Die 193 bzw. 195 fehlenden Werte kommen durch fehlende Testergebnisse bei der 2. Nachuntersuchung aufgrund von Absagen, Erkrankungen und Kontaktverlust zu den Studienteilnehmern zustande. Aufgrund der fehlenden Testergebnisse konnten für diese Probanden auch keine Differenzwerte gebildet werden.

3.4 Statistische Methoden

Das Institut für Medizinische Statistik wurde mit der Auswertung der Daten beauftragt. Es wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse der Daten mithilfe des Datenverarbeitungsprogramms SAS 9.1. durchgeführt.

Einige Begriffsdefinitionen

Die **Regressionsanalyse** dient zur Untersuchung von Abhängigkeiten zwischen Merkmalen (Variablen). Man unterscheidet zwischen dem Merkmal X, das auch als „unabhängige Variable“ oder Regressor bezeichnet wird, und dem Merkmal Y, das auch „abhängige Variable“ oder Regressand genannt wird. Außerdem kann mithilfe der Regressionsanalyse auch die Art der Abhängigkeit bestimmt werden (Bleymüller, 1981).

Unter **univariater** Statistik versteht man die Beobachtung nur eines einzigen Merkmals in einer Versuchseinheit, im Gegensatz dazu steht der Begriff der multivariaten Statistik, bei der mehrere Merkmale nebeneinander beobachtet werden (Untersteiner, 2007).

Bei der **logistischen Regression** nimmt die Zielvariable Y nur die Werte 0 oder 1 an. Diese beiden Merkmalsausprägungen sind dichotom, das heißt voneinander getrennt bzw. einander genau entgegengesetzt (Pfeiffer, 2006).

Unter dem **p-Wert** versteht man das Ergebnis eines statistischen Tests, mit dessen Hilfe zuvor formulierte Hypothesen (H_0 , H_A) überprüft werden. Er stellt ein Maß für die Abweichung von der Nullhypothese (H_0) dar. Ist der p-Wert kleiner als das vorab gewählte Signifikanzniveau α (üblicherweise liegt es bei 5%), so wird das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen und die Nullhypothese wird verworfen (Bauer, 2007).

Einteilung der Daten für die Auswertung

Für die Diplomarbeit wurden, wie in Tabelle 6 dargestellt, als Zielvariablen (abhängige Variablen) die Testergebnis-Veränderungen zwischen der Basisuntersuchung und der zweiten Nachuntersuchung vom Mini Mental Status Test (MMST) und „Wortliste abrufen“ gewählt, die in Form von zwei Gruppen, 1 (=„Verslechterung“) und 0 (= „Verbesserung oder gleich“), unterschieden wurden. Die unabhängigen Variablen stellten die Ginkgo-Variablen „Ginkgo-Einnahme ja/nein“, „Einnahmedauer“ und „Dosierung“ dar.

Y (abhängige Variablen, Zielvariablen)	Veränderung MMST: Verschlechterung (1) oder Verbesserung/gleich (0)	Veränderung Wortliste abrufen: Verschlechterung (1) oder Verbesserung/gleich (0)
X (unabhängige Variablen)	<ul style="list-style-type: none"> • Ginkgo ja / nein • Einnahmedauer • Dosierung 	

Tabelle 6: Einteilung der Daten für die statistische Auswertung

4 Ergebnisse der Auswertung

4.1 Veränderungen MMST

Als erstes betrachten wir als Zielvariable die Veränderungen im Mini Mental Status Test über die Zeit von 5 Jahren (zwischen der Basisuntersuchung und der zweiten Nachuntersuchung). Unterschieden wird zwischen „Verschlechterung der Testergebnisse“ und „Verbesserung der Testergebnisse bzw. Gleichbleiben der Ergebnisse“.

4.1.1 Ginkgo ja / nein

Fragestellung:

- Hat die Einnahme von Ginkgo (zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie) auf die MMST – Testergebnisse Einfluss genommen?

	Verbesserung / gleich	Verschlechterung	Summen
Ginkgo eingenommen	61	57	118
Ginkgo nicht eingenommen	142	153	295
Summen	203	210	413

Tabelle 7: Gegenüberstellung der MMST – Testergebnis-Veränderungen und der Einnahme von Ginkgo ja/nein

413 der 606 Studienteilnehmer gehen in die Berechnungen ein. Die restlichen 193 mussten aufgrund fehlender Testergebnisse bei der zweiten Nachuntersuchung ausgeschlossen werden. Die Fehlwerte setzen sich zusammen aus Todesfällen, Absagen und Kontaktverlust zu den Studienteilnehmern.

Rund 29 % (118 der 413 Probanden) nahmen Ginkgo ein, 71% nahmen keinen Ginkgo ein.

Für die Auswertung wurden folgende Hypothesen formuliert:

Nullhypothese (H_0): Die Einnahme von Ginkgo hat keinen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse

Alternativhypothese (H_A): Die Einnahme von Ginkgo hat einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse

Der p-Wert ergab 0,5135. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann die Nullhypothese also nicht verworfen werden (da $0,5135 > 0,05$).

Folgerung:

Auf Basis dieser Daten kann man nicht darauf schließen, dass die Einnahme von Ginkgo (zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie) einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse hat.

4.1.2 Einnahmedauer

Fragestellung:

- Hatte die Dauer der Ginkgo-Einnahme einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse?

	Verbesserung / gleich	Verschlechterung	Summen
Einnahme ≤ 30 Monate	23	23	46
Einnahme ≤ 84 Monate	21	15	36
Einnahme > 84 Monate	17	19	36
Ginkgo nicht eingenommen	142	153	295
Summen	203	210	413

Tabelle 8: Gegenüberstellung der MMST – Testergebnis-Veränderungen und der Dauer der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme

Es gehen dieselben 413 Studienteilnehmer wie in Punkt 4.1.1 in die Berechnungen ein.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

Nullhypothese (H₀): Die Dauer der Ginkgo-Einnahme hat keinen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse

Alternativhypothese (H_A): Die Dauer der Ginkgo-Einnahme hat einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse

Der p-Wert ergab 0,6189. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann die Nullhypothese also nicht verworfen werden (da $0,6189 > 0,05$).

Folgerung:

Auf Basis dieser Daten kann man nicht darauf schließen, dass die Dauer der Ginkgo-Einnahme einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse hat.

4.1.3 Dosierung

Fragestellung:

- Hat die Dosierung der Ginkgo-Einnahme die MMST – Testergebnisse beeinflusst?

	Verbesserung / gleich	Verschlechterung	Summen
Dosierung \leq 40 mg täglich	18	9	27
Dosierung = 80 mg täglich	19	21	40
Dosierung \geq 120 mg täglich	3	3	6
Ginkgo nicht eingenommen	142	153	295
Summen	182	186	368

Tabelle 9: Gegenüberstellung der MMST – Testergebnis-Veränderungen und der Dosierung der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme

Bei diesem Punkt gehen 368 Studienteilnehmer in die Berechnungen ein. Hinzu zu den 193 Fehlwerten aus den oben genannten Gründen, ergaben sich 45 weitere Fehlwerte, da in den Datenmappen dieser 45 Studienteilnehmer keine Angaben über die Dosierung vorhanden waren.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

Nullhypothese (H_0): Die Dosierung der Ginkgo-Einnahme hat keinen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse

Alternativhypothese (H_A): Die Dosierung der Ginkgo-Einnahme hat einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse

Der p-Wert ergab 0,6521. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann die Nullhypothese also nicht verworfen werden (da $0,6521 > 0,05$).

Folgerung:

Auf Basis dieser Daten kann man nicht darauf schließen, dass die Dosierung der Ginkgo-Einnahme einen Einfluss auf die MMST – Testergebnisse hat.

4.2 Veränderungen „Wortliste abrufen“

Als zweites betrachten wir als Zielvariable die Veränderungen in dem Test „Wortliste abrufen“ über die Zeit von 5 Jahren (zwischen der Basisuntersuchung und der zweiten Nachuntersuchung). Unterschieden wird zwischen „Verschlechterung der Testergebnisse“ und „Verbesserung der Testergebnisse bzw. Gleichbleiben der Ergebnisse“.

4.2.1 Ginkgo ja / nein

Fragestellung:

- Hat die Einnahme von Ginkgo (zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie) die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“ beeinflusst?

	Verbesserung / gleich	Verschlechterung	Summen
Ginkgo eingenommen	84	53	117
Ginkgo nicht eingenommen	187	107	294
Summen	251	160	411

Tabelle 10: Gegenüberstellung der Testergebnis-Veränderungen von „Wortliste abrufen“ und der Ginkgo-Einnahme ja/nein

411 Probanden gingen in die Berechnungen ein. Zu den 193, die aufgrund der unter Punkt 4.1.1 genannten Gründe ausgeschlossen werden mussten, kamen 2 Probanden bei denen die Durchführung des Tests „Wortliste abrufen“ krankheitsbedingt nicht möglich war.

Für die Auswertung wurden folgende Hypothesen formuliert:

Nullhypothese (H₀): Die Einnahme von Ginkgo hat keinen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“

Alternativhypothese (H_A): Die Einnahme von Ginkgo hat einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“

Der p-Wert ergab 0,0955. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann die Nullhypothese also nicht verworfen werden (da $0,0955 > 0,05$).

Folgerung:

Auf Basis dieser Daten kann man nicht darauf schließen, dass die Einnahme von Ginkgo (zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie) einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“ hat.

4.2.2 Einnahmedauer

Fragestellung:

- Hatte die Dauer der Ginkgo-Einnahme einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“?

	Verbesserung / gleich	Verschlechterung	Summen
Einnahme ≤ 30 Monate	22	24	46
Einnahme ≤ 84 Monate	25	10	35
Einnahme > 84 Monate	17	19	36
Ginkgo nicht eingenommen	187	107	294
Summen	251	160	411

Tabelle 11: Gegenüberstellung der Testergebnis-Veränderungen von „Wortliste abrufen“ und der Dauer der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme

Dieselben Probanden, wie unter Punkt 4.2.1 wurden ausgeschlossen.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

Nullhypothese (H₀): Die Dauer der Ginkgo-Einnahme hat keinen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“

Alternativhypothese (H_A): Die Dauer der Ginkgo-Einnahme hat einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“

Der p-Wert ergab 0,1522. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann die Nullhypothese also nicht verworfen werden (da $0,1522 > 0,05$).

Folgerung:

Auf Basis dieser Daten kann man nicht darauf schließen, dass die Dauer der Ginkgo-Einnahme einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“ hat.

4.2.3 Dosierung

Fragestellung:

- Hat die Dosierung der Ginkgo-Einnahme die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“ beeinflusst?

	Verbesserung / gleich	Verschlechterung	Summen
Dosierung \leq 40 mg täglich	15	12	37
Dosierung = 80 mg täglich	23	16	39
Dosierung \geq 120 mg täglich	4	2	6
Ginkgo nicht eingenommen	187	107	294
Summen	229	137	366

Tabelle 12: Gegenüberstellung der Testergebnis-Veränderungen von „Wortliste abrufen“ und der Dosierung der Ginkgo-Einnahme / keine Ginkgo-Einnahme

Bei diesem Punkt gehen 366 Studienteilnehmer in die Berechnungen ein. Hinzu zu den 195 Fehlwerten aus den unter Punkt 4.2.1 genannten Gründen, ergaben sich 45 weitere Fehlwerte, da in den Datenmappen dieser 45 Studienteilnehmer keine Angaben über die Dosierung vorhanden waren.

Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

Nullhypothese (H_0): Die Dosierung der Ginkgo-Einnahme hat keinen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“

Alternativhypothese (H_A): Die Dosierung der Ginkgo-Einnahme hat einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“

Der p-Wert ergab 0,5590. Bei dem gewählten Signifikanzniveau von $p < 0,05$ kann die Nullhypothese also nicht verworfen werden (da $0,5590 > 0,05$).

Folgerung:

Auf Basis dieser Daten kann man nicht darauf schließen, dass die Dosierung der Ginkgo-Einnahme einen Einfluss auf die Testergebnisse von „Wortliste abrufen“ hat.

5 Diskussion / Interpretation

Die Ergebnisse der Auswertung lassen keinen Einfluss der Einnahme von Ginkgo-hältigen Präparaten auf die kognitiven Fähigkeiten der Probanden erkennen. Keine der Ginkgo-Variablen, also Ginkgo-Einnahme ja/nein, Einnahmedauer oder Dosierung, zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit den Veränderungen in den Testergebnissen der zwei kognitiven Tests Mini Mental Status Test und „Wortliste abrufen“ über die 5 Jahre des Studienverlaufs.

Für die Erleichterung der Auswertung wurde ein wichtiger Punkt vernachlässigt: nämlich der Einnahmezeitpunkt innerhalb der Studie, also wann in den 5 Jahren das Ginkgopräparat eingenommen wurde. Möglicherweise könnte das Weglassen dieses wichtigen Parameters die Ergebnisse verfälscht haben.

Außerdem nahmen nur 4,7 % der Studienteilnehmer (siehe Punkt 3.3.3 Datenaufbereitung) die laut Austriacodex 2008/2009 empfohlene Tagesdosis von 120 mg ein, alle anderen dosierten die Ginkgopräparate geringer. Möglicherweise konnte sich aufgrund dieser zu geringen Dosierung die Wirkung des Extrakts nicht entfalten.

Weiters kann nicht davon ausgegangen werden, dass alle Probanden, die bei den jeweiligen Befragungen angegeben haben, ein Ginkgopräparat einzunehmen, dieses auch wirklich regelmäßig ohne Unterbrechungen eingenommen haben. Dieser Punkt kann gegebenenfalls auch zu Verfälschungen der Ergebnisse geführt haben.

Die im Jahr 2002 von LeBars et al. durchgeführte Studie zur Wirkung des Ginkgotrockenextrakts EGb 761 konnte zeigen, dass bei leichten Formen der Demenz die Gabe von Ginkgo einen positiven Effekt auf die kognitiven Leistungen und die sozialen Fertigkeiten erzielen kann. In dieser Studie nahmen die Teilnehmer 120 mg des Extrakts täglich ein. Diese Tatsache zeigt erneut, dass möglicherweise für die ausreichende Wirkung eine Mindestdosis von 120 mg täglich notwendig ist. Außerdem wurden die Pro-

banden in dieser Studie in Gruppen hinsichtlich ihres unterschiedlichen kognitiven Leistungsstatus (gemessen am MMST-Testergebnis) eingeteilt. Dadurch konnte festgestellt werden, zu welchem Zeitpunkt des Verlaufs der Demenzerkrankung die Einnahme von Ginkgo sinnvoll ist. Für die vorliegende Arbeit wurde keine solche Einteilung vorgenommen. Möglicherweise hätte dies die Ergebnisse der Auswertung verändert und Erkenntnisse über den Einfluss von Ginkgo in den unterschiedlichen Stadien des kognitiven Leistungsverlusts gebracht.

Die zuletzt durchgeführte Studie über die Wirkung von Ginkgoextrakt, die sogenannte GEM-Studie, konnte keine positiven Effekte einer Gabe von Ginkgo gegenüber Placebo verzeichnen. Allerdings wurde hier zur Beurteilung der Effektivität der Behandlung bzw. als Endpunkt der Studie die Diagnose Demenz gewählt und die Inzidenz der Diagnose unter Ginkgo-Therapie gegenüber Placebo verglichen. Die Anzahl der Diagnosen unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie kann man also nicht darauf schließen, dass die Einnahme von Ginkgo den Ausbruch von Demenzerkrankungen verzögern oder gar verhindern kann.

In der vorliegenden Arbeit wurden hingegen zur Beurteilung der Effektivität der Einnahme von Ginkgo die Ergebnisse zweier kognitiver Tests herangezogen. Möglicherweise hätte durch die Auswahl von weiteren und/oder anderen Tests (z.B. aus der CERAD-Testbatterie) die Aussagekraft der Ergebnisse verbessert werden können.

Auffällig ist bei den Ergebnissen, dass insgesamt der Anteil von Verbesserung bzw. Gleichbleiben der Testergebnisse bei dem Test „Wortliste abrufen“ über die 5 Jahre des Studienverlaufs mit 42% (251 von 606 Studienteilnehmer) höher war als der Anteil der Verschlechterungen, der bei 26% lag (siehe Punkt 3.3.3 Datenaufbereitung). Da die kognitiven Fähigkeiten mit dem steigenden Lebensalter abnehmen, und die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der 2. Nachuntersuchung bereits über 80 Jahre alt waren, war eigentlich davon auszugehen, dass der Anteil der Verschlechterungen insgesamt für beide Test größer sein wird als der der Verbesserungen bzw. Gleichgebliebenen.

6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Wirkung und Anwendung des Trockenextrakts aus *Ginkgo biloba* beschrieben, einem Baum mit langer Geschichte und großer Symbolträchtigkeit. Seine Verwendung bei dementiellen Syndromen, insbesondere bei der häufigsten Form, der Alzheimer Demenz, ist durch die durchblutungsfördernde und neuroprotektive Wirkung seiner Inhaltsstoffe berechtigt.

Die Alzheimer Demenz ist eine fortschreitende Erkrankung, deren Inzidenz mit dem Alter zunimmt. Mit dem sich verschlimmernden Verlust der kognitiven Fähigkeiten wird der Alltag der Patienten zunehmend beeinträchtigt bis hin zur vollständigen Pflegebedürftigkeit. Da eine medikamentöse Therapie den Fortschritt der Erkrankung eindämmen kann, ist die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose von großer Bedeutung.

Die Vita-Studie, eine interdisziplinäre, prospektive, bevölkerungsbezogene Studie mit Verlaufsbeobachtung, die am Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung durchgeführt wird, beschäftigt sich mit genau diesem Problem. Daneben werden im Rahmen der Studie auch Erkenntnisse über mögliche Risikofaktoren für den Ausbruch der Krankheit gesammelt.

In dieser Arbeit wird der Einfluss von Ginkgo-hältigen Präparaten auf den Verlauf von Demenzerkrankungen, mit Augenmerk auf die Veränderung der kognitiven Fähigkeiten der Teilnehmer der Vita-Studie, untersucht. Die Studie gliedert sich in drei alle zweieinhalb Jahre durchgeführte Untersuchungen, bei denen der geistige Gesundheitszustand anhand kognitiver Tests, Befragungen und medizinischer Untersuchungen beurteilt wird. Für diese Arbeit werden die Daten der Vita-Studie hinsichtlich der Ginkgo-Einnahme aufbereitet und die Ergebnisse zweier kognitiver Tests (Mini Mental Status Test und „Wortliste abrufen“) – zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung und nach 5 Jahren – zur Beurteilung der Veränderung der kognitiven Fähigkeiten herangezogen. Die Daten werden mithilfe statistischer Methoden ausgewertet.

Als Ergebnis wird kein signifikanter Zusammenhang von Ginkgo-Einnahme, Einnahmedauer oder Dosierung der Ginkgopräparate mit den Veränderungen der Testergebnisse von Mini Mental Status Test und „Wortliste abrufen“ über die 5 Jahre des Studienverlaufs erkennbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestärken die Erkenntnisse der zuletzt durchgeführten Studien über die Wirkung des Ginkgotrockenextrakts, die die Anwendung bei Alzheimer Demenz erneut in Frage stellen.

Literaturverzeichnis

- Austriacodex Fachinformation 2008/2009; 1722-1723, 9105-9107
- Barth, S., Schönknecht, P., Pantel, J., Schröder, J.: *Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP Testbatterie*; Fortschr Neurol Psychiat 2005; 73: 1-9
- Bauer, P., Benesch, T., Brannath, W., Jordan, B., Posch, M.: *Methoden der medizinischen Wissenschaft (SSM 2)*, Unterlagen Sommersemester 2007; Institut für Medizinische Statistik Wien; 99
- Becker, H. G. (2008) *Mythos Ginkgo*, 15. Auflage, Buchverlag für die Frau GmbH, 7-122
- Blasko, I., Jungwirth, S., Jellinger, K., et al.: *Effects of Medications on Plasma Amyloid Beta (A β) 42: Longitudinal Data from the Vita Cohort*; Journal of Psychiatric Research (2007), doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.10.010
- Bleymüller, J., Gehlert, G., Gülicher, H.: *Statistik für Wirtschaftswissenschaftler* (1981), 2. Auflage, Verlag Franz Vahlen München; 135
- Burschka, M.A., Hassan, H.A., Reineke, T., van Bebber, L., Caird, D.M., Mösges, R.: *Effect of Treatment with Ginkgo biloba Extract EGb 761 (oral) on Unilateral Idiopathic Sudden Hearing Loss in a prospective randomized double-blind Study of 106 Outpatients*; Eur Arch Otorhinolaryngol. 2001 Jul; 258(5): 213-9
- DeKosky, S.T., Williamson, J.D., Fitzpatrick, A.L. et al.: *Ginkgo biloba for Prevention of Dementia: A randomized controlled Trial*; JAMA. 2008; 300(19): 2253-2262
- Downey, D.: *Pharmacology Update: Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease*; J Neurosci Nurs. 2008; 40(1): 55-59
- Eckert, A., Keil, U., Scherping, I., Hauptmann, S., Müller, W.E.: *Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGb 761*; Ann. N. Y. Acad. Sci. 1056: 474-485 (2005)

- Fischer, P., Zehetmayer, S., Jungwirth, S. et al.: *Risk factors for Alzheimer dementia in a community-based birth cohort at the age of 75 years*; Dement Geriatr Cogn Disord 2008; 25: 501-507
- Gardner, C.D., Taylor-Piliae, R.E., Kiazand, A., Nicholus, J., Rigby, A.J., Farquhar, J.W.: *Effect of Ginkgo biloba (EGb 761) on Treadmill Walking Time among Adults with Peripheral Artery Disease: A randomized clinical Trial*; J Cardiopulm Rehabil Prev. 2008 Jul-Aug; 28(4): 258-65
- Gatterer, G.: *Gerontopsychologie WS2006*; Uni Salzburg; 106-108, 125-127
- Haan, J., Hörr, R.: *Delay in Progression of Dependency and Need of Care in Dementia Patients treated with Ginkgo Special Extract EGb 761®*; WMW Wiener Medizinische Wochenschrift (Springer Verlag), Vol. 154; No. 21-22 / Nov 2004; 511-514
- Hänsel, R., Sticher, S. (2007) *Pharmakognosie – Phytopharmazie*, 8. Auflage, Springer Medizin Verlag Heidelberg, 1223-1231
- Horsch, S., Walther, C.; *Ginkgo biloba special extract EGb 761 in the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease (PAOD) – A Review based on randomized, controlled Studies*; Int J Clin Pharmacol Ther. 2004; 42(2): 63-72
- Hsiung, G-Y. R.: *Current Pharmacological Management of Alzheimer's Disease and Vascular Dementia*; Geriatrics and Aging. 2006; 9(1): 22-28
- Jungwirth, S., Zehetmayer, S., Bauer, P., Weissgram, S., Tragl, K., Fischer, P.: *Prediction of Alzheimer Dementia with Short Neuropsychological Instruments*; Journal of the American Geriatrics Society; 0107-CI-Jan-09, submitted 28-Jan-2009
- Langa, K. M., Foster, N. L., Larson, E. B.: *Mixed Dementia: Emerging Concepts and Therapeutic Implications*; JAMA, 2004; 292: 2901-2908
- Le Bars, P.L., Velasco, F.M., Ferguson, J.M., Dessain, E.C., Kieser, M., Hörr, R.: *Influence of the Severity of Cognitive Impairment on the Effect of the Ginkgo biloba Extract EGb 761® in Alzheimer's Disease*; Neuropsychobiology, 2002; 45: 19-26

- Levinoff, E. J.: *Vascular Dementia and Alzheimer's Disease: Diagnosis and Risk Factors*; *Geriatrics Aging*. 2007; 10(1): 36-41
- Masuhr, K.F., Neumann, M.: *Neurologie*, 5. Auflage, Thieme Verlag (2005), 192 -193
- Mumenthaler, M., Mattle, H.: *Kurzlehrbuch Neurologie*, 1. Auflage, Thieme Verlag (2006), 187-189
- Morgenstern, C., Biermann, E.: *The efficacy of ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus*; *Int J Clin Pharmacol Ther*, May 2002; 40(5): 188-97
- Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K., Schäfer-Korting, M.: *Arzneimittelwirkungen*, 9. Auflage, 2008, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 195-198
- Pfeiffer, K.P.: *Logistische Regression*; Lehrunterlagen 2006, Department für Medizinische Statistik, Informatik und Gesundheitsökonomie (MSIG); 1-9
- Reisser, C.H., Weidauer, H.: *Ginkgo biloba Extract EGb 761 or Pentoxifylline for the Treatment of Sudden Deafness: A randomized, reference-controlled, double-blind Study*; *Acta Otolaryngol*. 2001 Jul; 121(5): 579-84
- Schmid, M., Schmoll, H.: *Ginkgo – Ur-Baum und Arzneipflanze*, 2. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart – Leipzig 2001, 23-30
- Schneider, L.S., DeKosky, S.T., Farlow, M.R., Tariot, P.N., Hörr, R., Kieser, M.: *A randomized, double-blind, placebo-controlled Trial of two Doses of Ginkgo biloba Extract in Dementia of the Alzheimer's Type*; *Curr Alzheimer Res*. 2005 Dec; 2(5): 541-51
- Schweizer, J., Hautmann, C.: *Comparison of two dosages of ginkgo biloba extrakt EGb 761 in patients with peripheral arterial occlusive disease Fontaine's stage IIb*; *Arzneimittelforschung*. 1999 Nov; 49(11): 900-4
- Solomon, P. R., Adams, F., Silver, A. et al.: *Ginkgo for Memory Enhancement: A Randomized Controlled Trial*; *JAMA*. 2002; 288(7): 835-840

Teuscher, E., Melzig, M., Lindequist, U. (2004) *Biogene Arzneimittel*, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 317-320

Untersteiner, H.: *Statistik – Datenauswertung mit Excel und SPSS*; 2. überarbeitete Auflage 2007, Facultas Verlags und Buchhandels AG; 77

Wang, J., Zhou, S., Bronks, R., Graham, J., Myers, S.: *Supervised Exercise Training combined with Ginkgo biloba Treatment for Patients with Peripheral Arterial Disease*; Clin Rehabil. 2007; 21(7): 579-86

Yaari, R., Corey-Bloom, J.: *Alzheimer's Disease*; Semin Neurol. 2007; 27(1): 32-41

<http://www.wikipedia.org>, Zugriff am 24. April 2009

<http://www.pixelio.de>, Zugriff am 1. Mai 2009

Karmasin, M., Ribig, R.: *Die Gestaltung wissenschaftlicher Arbeiten*; 2. aktualisierte Auflage 2007, Facultas Verlags- und Buchhandels AG

Lebenslauf

Name: Stephanie Rudy

Geburtsdatum: 3. März 1983

Geburtsort: Wien

Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung: 2 Jahre Volksschule Oskar Spiel Gasse, Wien

2 Jahre Volksschule Krottenbachstraße, Wien

8 Jahre Gymnasium Billrothstraße GRG XIX, Wien

Studienbeginn: Oktober 2001, Diplomstudium Pharmazie

Beginn der Diplomarbeit: Oktober 2008 am SMZ-Ost

Praktika: August 2003: Allerheiligen Apotheke, Wien

Oktober 2003 bis März 2009: geringfügige Beschäftigung bei
Allerheiligen Apotheke, Wien

Seit März 2009: beschäftigt bei Erzherzog Karl Apotheke,
Wien