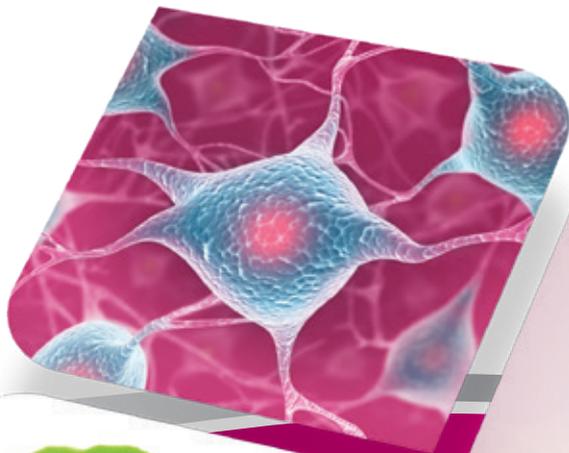


Tebonin®

Produktmonographie



Inhalt

1	Tebonin® und der Extrakt <i>Ginkgo biloba</i> Nr. 761®	4
1.1	<i>Ginkgo biloba</i>	4
1.2	Tebonin® – die Historie	5
1.3	Zeitgemäße Dosierung	5
1.4	EGB 761®: „Aut idem“	7
1.5	EGB 761® – das bedeutet für uns hochwertige Qualität	8
2	EGB 761® – mehr als doppelte Wirkung	9
2.1	Förderung der Durchblutung, insbesondere der Mikrozirkulation	9
2.2	Neuronale Zellvernetzung – Stärkung der Neuroplastizität	10
2.3	Regulierung der Neurotransmission	11
2.4	Sonstige Wirkmechanismen	13
3	Wirksamkeit bei geistigen Leistungseinbußen	14
3.1	Das Gehirn altert nicht erst im Alter	14
3.1.1	Risikofaktoren	16
3.2	Stadien pathologischer Gehirnveränderungen	17
3.2.1	Die leichte kognitive Beeinträchtigung	17
3.2.2	Demenz vom Alzheimer-Typ	18
3.2.3	Vaskuläre Demenz	18
3.2.4	Frühe Intervention	19
3.3	Verbesserung kognitiver Fähigkeiten im Alter	19
3.4	Erfahrungen in der Langzeitanwendung	24
3.5	EGB 761®: Nutzen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI)	26
3.6	EGB 761® bei Menschen mit leichter oder moderater Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskulärer Demenz oder Mischformen	27
3.6.1	EGB 761® wirkt als Antidementivum	27
3.6.2	EGB 761® bei Demenz vom Alzheimer-Typ	32
3.6.3	EGB 761® bei vaskulärer Demenz	34
3.6.4	Verbesserung neuropsychiatrischer Symptome	35
3.6.5	EGB 761®, Donepezil oder beide in Kombination bei Alzheimer-Demenz mit neuropsychiatrischen Merkmalen	36
4	Wirksamkeit bei Tinnitus	37
4.1	Tinnitus, unverständener Plagegeist	37
4.2	Medikamentöse Behandlung	38
4.3	EGB 761® wirksam in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Tinnitus-Studien	39
5	Wirksamkeit bei Schwindel	42
5.1	Vertigo: häufiges Symptom mit unterschiedlichsten Ursachen	42
5.2	EGB 761® bei Schwindel vaskulärer und degenerativer Genese	43
6	EGB 761® ist gut verträglich	46
7	Pharmakologische Studien zu EGB 761®	49
7.1	Pharmakokinetik/Bioverfügbarkeit	49
7.2	Unbedenklichkeitsstudien	51
7.3	Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln	52
8	Fragen und Antworten	53
9	Literatur	55



© Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe (2020)

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, Reproduktion, Vervielfältigung, auch auszugsweise, darf nur mit schriftlicher Einwilligung der Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG erfolgen.

Tebonin® und der Extrakt *Ginkgo biloba* Nr. 761®



Abb. 1: *Ginkgo biloba* – ein „lebendes Fossil“, das heute weltweit verbreitet ist. Die Pflanze wird für die Herstellung von Phytopharmaka in Kulturen angebaut.

Unter der Marke Tebonin® stehen nachgewiesen wirksame pflanzliche Arzneimittel mit besonders guter Verträglichkeit – das Ergebnis jahrzehntelanger Forschung und Weiterentwicklung. Der in Tebonin®-Arzneimitteln enthaltene Wirkstoff EGb 761® stellte zu jeder Zeit den *Ginkgo*-Extrakt hoher pharmazeutischer Qualität dar und erfüllt mit seinen Wirkeigenschaften alle medizinischen und wissenschaftlichen Ansprüche an einen Arzneimittel-Wirkstoff. Klinische Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sind als Ergebnis systematischer wissenschaftlicher Arbeit umfangreich dokumentiert (siehe Kapitel 3, 4, 5). Eine sorgfältige Rohstoffauswahl, hoch technisierte, vielstufige Herstellungsverfahren und ständige Inprozesskontrollen durch erfahrene Phytopharmakaspezialisten gewährleisten einen gleichbleibend hohen, für pflanzliche Arzneimittel richtungsweisenden Qualitäts- und Sicherheitsstandard (siehe Kapitel 1.5). Die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft hat in ihrer Leitlinie „Gute Substitutionspraxis“ (2014) festgehalten: Wenn zwei pflanzliche Präparate einen identischen Extrakt mit einem anerkannten Entwicklungs-namen wie zum Beispiel EGb 761® enthalten – und nur dann –, ist von einer ähnlichen Wirkung und Verträglichkeit auszugehen. Das bedeutet, dass die hier beschriebenen wissenschaftlichen Erkenntnisse sich nicht auf *Ginkgo*-Blattextrakte anderer Herkunft übertragen lassen.

1.1 *Ginkgo biloba*

Der *Ginkgo*-Baum wurde einst von Darwin als „lebendes Fossil“ bezeichnet, da er sich während der Evolution seit dem Tertiär kaum veränderte. Seine zweilappigen Blätter sind charakteristisch. In der Botanik nimmt er eine einmalige Sonderstellung zwischen Nadelbäumen und normalen Laubbäumen ein (Abb. 1). Er stammt ursprünglich aus Asien, ist jedoch heute auch in unseren Breiten keine Seltenheit mehr. Aufgrund seiner Resistenz gegenüber Trockenheit, Hitze und Luftverunreinigungen hat sich der *Ginkgo* als Straßenbaum bewährt. Das für die medizinische Nutzung erforderliche Pflanzenmaterial bezieht die Dr. Willmar Schwabe GmbH und Co. KG aus *Ginkgo*-Kulturen, zum Beispiel bei Bordeaux oder in den USA.

Warum *Ginkgo* sehr viel resistenter gegen Umweltschäden wie Gifte, Hitze und Strahlen als andere, ebenfalls Flavonoide enthaltende Pflanzen ist, kann auch heute nicht zur Gänze erklärt werden. Denkbar ist: Umweltbelastungen erhöhen in Pflanzen oxidativen Stress, wodurch Mitochondrien geschädigt werden. EGb 761® kann schon in relativ niedriger Konzentration Mitochondrien sehr spezifisch vor schädigenden Substanzen schützen bzw. ihre Wiederherstellung nach Schädigung unterstützen.

1.2 Tebonin® – die Historie

In der traditionellen chinesischen und japanischen Medizin wurden Extrakte aus *Ginkgo*-Samen und -Blättern als Mittel für Herz und Lunge (Asthma, Bronchitis, Husten), bei Blasen- und Nierenproblemen, als Verdauungshilfe etc. verwendet, spielten aber eine untergeordnete Rolle. Die Karriere von *Ginkgo* als Arzneipflanze begann erst in den 1960er Jahren in Deutschland: Wissenschaftliche Untersuchungen von Dr. Willmar Schwabe (1907–1983) führten zur Einführung eines Extraktes aus *Ginkgo biloba* zur Behandlung von peripheren Durchblutungsstörungen und Zerebralklerose unter der Bezeichnung Tebonin®.

Umfangreiche weitere Studien bis zum heutigen Tag förderten ein breites Verständnis der pharmakologischen Ansatzpunkte. Klinische Studien (siehe Kapitel 5) dokumentieren die heutigen Anwendungsgebiete.

Anwendungsgebiete

- Pflanzliches Arzneimittel zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz [Tebonin® konzent® 240 mg]
- Symptomatische Behandlung von (leichten bis mittelschweren) hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts bei dementiellen Syndromen bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz bzw. Mischformen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen und Kopfschmerzen [Tebonin® konzent® 240 mg, Tebonin® intens 120 mg, Tebonin® spezial 80 mg, Tebonin® forte 40 mg]
- Adjuvante Therapie bei Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese [Tebonin® intens 120 mg, Tebonin® spezial 80 mg, Tebonin® forte 40 mg]
- Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach Fontaine (Claudicatio intermittens) im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere Gehtraining [Tebonin® intens 120 mg, Tebonin® spezial 80 mg, Tebonin® forte 40 mg]
- Vertigo vaskulärer und involutiver Genese [Tebonin® intens 120 mg, Tebonin® spezial 80 mg, Tebonin® forte 40 mg]

1.3 Zeitgemäße Dosierung

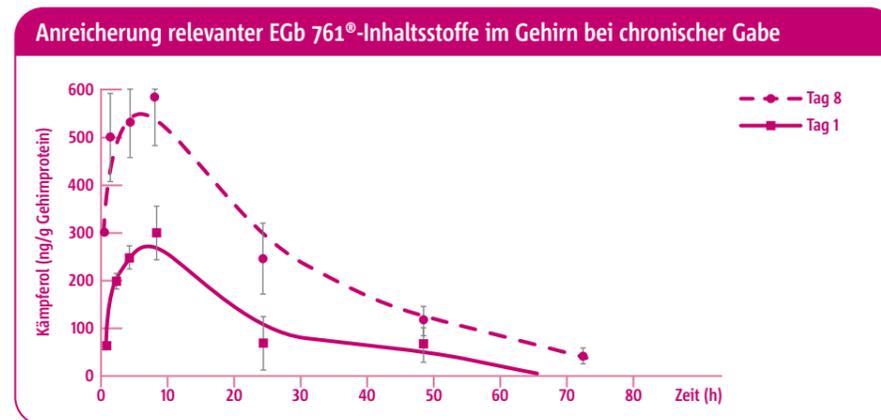
Tebonin® forte (40 mg), spezial (80 mg), intens (120 mg), konzent® (240 mg) – mit wachsendem Verständnis der wirksamen Inhaltsstoffe, deren Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wurden die Tagesdosis und das Dosierungsschema über die Jahrzehnte kontinuierlich an den Wissenszuwachs angepasst. Die Terpenlactone als wirksame Inhaltsstoffe von EGb 761® werden mit Halbwertszeiten von 3 bis 7 Stunden rasch aus dem Blut entfernt, für Flavonoide, wie Quercetin, werden beim Menschen Halbwertszeiten zwischen 10 und 20 Stunden angegeben (Ude et al., 2009). Früher ging man davon aus, dass akute pharmakologische Effekte der klinischen Wirkung zugrunde liegen und für den Behandlungsnutzen somit möglichst gleichmäßige Blutkonzentrationen erforderlich sind. Daher wählte man die 3-mal tägliche Gabe (Tebonin® forte 40 mg, Tebonin® spezial 80 mg).

Tebonin® steht für pflanzliche Arzneimittel mit vielfach dokumentierter Wirksamkeit.

Bei regelmäßiger, längerer Einnahme reichern sich die relevanten Inhaltsstoffe in wichtigen Gehirnbereichen an.

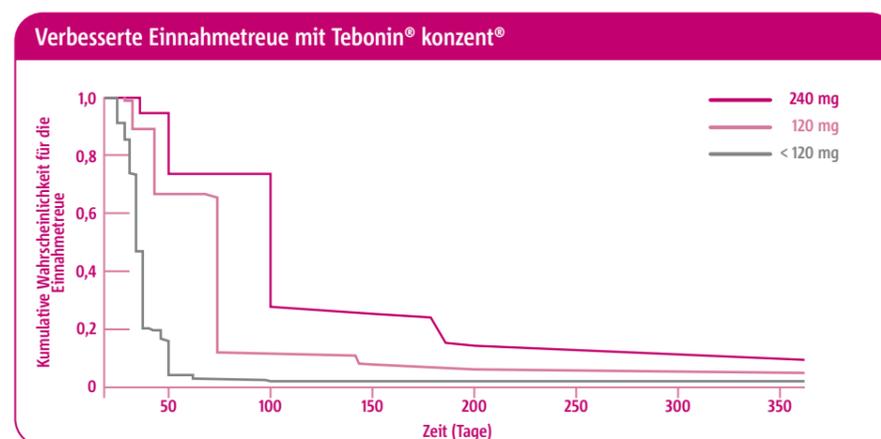
Inzwischen konnte jedoch tierexperimentell gezeigt werden, dass sich relevante Inhaltsstoffe bei regelmäßiger Gabe in den Gehirnbereichen anreichern, die für die Informationsverarbeitung wichtig sind (unter anderem Hippocampus, frontaler Kortex; Rangel-Ordóñez et al., 2010; Abb. 2). Anpassungsprozesse im Gehirn, die dem klinischen Nutzen zugrunde liegen, sind nur bei regelmäßiger mittelfristiger Gabe nachweisbar, nicht bei akuter Einmalgabe (Kehr und Yoshitake, 2008).

Abb. 2: Kämpferol-Gehirnkonzentration nach Einmalgabe und 8-tägiger Gabe von EGb 761® (nach Rangel-Ordóñez et al., 2010).



Im Einklang damit zeigte auch eine klinische Studie, dass der Erhalt der kognitiven Leistungsfähigkeit nur bei regelmäßiger langfristiger Einnahme von *Ginkgo* nachgewiesen werden kann (Dodgson et al., 2008). In dieser Studie mit 3-mal täglich 80 mg erreichten jedoch nur 65 Prozent der Anwender das Einnahmeziel von > 80 Prozent der verordneten Dosen. Zahlreiche Untersuchungen haben Möglichkeiten untersucht, die Einnahmetreue von Tabletten zu verbessern, also die Sicherheit, dass Patienten die empfohlenen Medikamente auch einnehmen (Haynes et al., 2008). Als eine der effektivsten Maßnahmen hat sich die Vereinfachung des Einnahmeschemas erwiesen. 1 Tablette am Tag wird zuverlässiger eingenommen als 2 Tabletten am Tag und 2 Tabletten am Tag werden zuverlässiger genommen als 3 oder mehr Tabletten am Tag. Die Reduktion der Einnahmehäufigkeit steigert also die sogenannte „Compliance“ oder Einnahmetreue (Czeche et al., 2013, Kripalani et al., 2007, Osterberg and Blaschke, 2005; Abb. 3). Deshalb wurde Tebonin® konzent® 240 mg entwickelt und 2008 von Schwabe eingeführt: Es genügt, eine Tablette zum Beispiel morgens einzunehmen. Wirkung, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tebonin® konzent® 240 mg einmal täglich, also von nicht geteilter Tablette, wurde bislang in 5 klinischen Studien mit über 1400 Personen untersucht (Grass-Kapanke et al., 2011; Ihl et al., 2011;

Abb. 3: Einnahmetreue in Abhängigkeit von Dosierungsstärke (modifiziert nach Czeche et al., 2013).

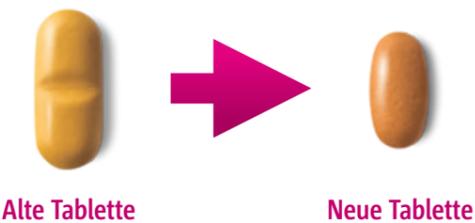


Kaschel, 2011; Herrschaft et al., 2012; Gavrilo et al., 2014). In allen Studien war die Dosierung 1 x täglich 240 mg gut verträglich. Unter anderem konnten die Konzentrationsleistung, das Gedächtnis und die Informationsverarbeitung verbessert werden. Die einmal tägliche Dosierung von Tebonin® konzent® 240 mg ist also wissenschaftlich sehr gut begründet.

Mit Tebonin® konzent® hatte Schwabe erstmals die erforderliche Tagesdosis von 240 mg des *Ginkgo*-Spezialextrakts EGb 761® zur Einmalgabe zur Verfügung gestellt. Tebonin® konzent® ist daher Standard für die dauerhafte Unterstützung der mentalen Leistungsfähigkeit. Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Einnahme weiter zu erleichtern und damit vermutlich die Einnahmetreue und dadurch die Wirksamkeit noch zu verbessern, wurden moderne galenische Erkenntnisse genutzt. Unter anderem durch den Verzicht auf den Hilfsstoff Lactose wurde eine Tablette entwickelt, die trotz gleichbleibendem Gehalt von 240 mg EGb 761® nur etwa halb so groß ist wie *Ginkgo*-Tabletten anderer Anbieter. Von über 1.000 Patienten in Allgemeinarztpraxen gaben auf Befragung knapp ein Drittel der über 60-jährigen Schwierigkeiten beim Schlucken oraler Darreichungsformen an (Schiele et al., 2013). Häufigste Ursachen sind zu große Tabletten oder fehlender Filmüberzug (Notenboom et al., 2017; Marquis et al., 2013; Fields et al., 2015). Trotz ihres hohen Wirkstoffgehalts ist die neue Tablette nahe den Idealmaßen gemäß einer Studie von Schiele et al. (Schiele et al., 2013). Die kleinste Tablette in der höchsten wissenschaftlich anerkannten Dosierung mit 240 mg ist seit 2020 erhältlich.

Bewährte Qualität jetzt in einer kleineren Tablette

Tebonin® konzent® 240 mg



Alte Tablette

Neue Tablette

Die neue Tebonin® konzent® 240 mg enthält weiterhin den bewährten und in zahlreichen klinischen Studien geprüften *Ginkgo*-Spezialextrakt EGb 761®, ist jetzt als kleinere Tablette verfügbar und leichter einzunehmen.

Abb. 4: Alte Tebonin® konzent® 240 mg und neue Tebonin® konzent® 240 mg Tablette.

1.4 EGb 761®: „Aut idem“

Aut idem („oder ein Gleiches“) gibt es zu vielen chemisch-synthetischen Arzneimitteln: Sofern ein Präparat denselben Wirkstoff in identischer Wirkstärke und in einer gleichen oder austauschbaren Darreichungsform enthält und eine adäquate pharmazeutische Qualität aufweist, kann es durch ein anderes Präparat ersetzt werden. Dies ermöglicht Herstellung und Vertrieb von Nachahmerpräparaten (Generika). Pflanzliche Arzneimittel können aber nicht nachgeahmt werden, hat die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft in ihren Leitlinien „Gute Substitutionspraxis“ festgehalten (Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft, 2014). Dort heißt es: „Letztlich kann man nur dann sicher sein, dass zwei Präparate identische – und damit im Sinne der ‚Aut-idem-Regelung‘ austauschbare – Extrakte enthalten, wenn in der Fachinformation oder in einer anderen zuverlässigen Informationsquelle ein dem Extrakt zuerkannter ‚Entwicklungsname‘ (z. B. EGb..., LI..., WS...) angegeben ist, der auf eine Herstellung unter Verwendung identischer Verfahren hinweist.“ Die für EGb 761® wissenschaftlich sehr gut belegten pharmakologischen und klinischen Wirkungen sowie die Sicherheit und Verträglichkeit können nicht auf beliebige andere *Ginkgo*-Präparate übertragen werden. Bei der Bewertung und dem Vergleich pflanzlicher

Durch das standardisierte Herstellungsverfahren wird bei EGb 761® für alle Darreichungsformen ein gleichbleibend hoher Anteil an pharmakologischen Wirksubstanzen bei maximaler Beseitigung unerwünschter Inhaltsstoffe gewährleistet.

1

Arzneimittel ist zu beachten, dass schon eine kleine Veränderung im Herstellungsverfahren Einfluss auf den Gehalt an relevanten Inhaltsstoffen und damit auf Wirksamkeit und Verträglichkeit haben kann. Jeder nach einem eigenen Verfahren hergestellte Extrakt ist ein gesonderter Wirkstoff.

Die therapeutische Wirksamkeit eines pflanzlichen Extraktes beruht nicht nur auf der Summe der Einzelwirkungen der Inhaltsstoffe, sondern auf deren Zusammenwirken. Es gilt der Grundsatz: „Der Extrakt ist der Wirkstoff!“

1.5 EGb 761® – das bedeutet für uns Qualität

Das Verfahren zur Herstellung des Wirkstoffes in Tebonin®-Arzneimitteln, des *Ginkgo*-Spezialextraktes EGb 761®, umfasst etwa 20 Herstellungsschritte. Pharmakologisch wichtige Inhaltsstoffe dieses Extraktes sind Ginkgoflavonoidglykoside und Terpenlactone (Ginkgolide und Bilobalid). Der standardisierte *Ginkgo-biloba*-Extrakt EGb 761® enthält 22–27 Prozent Flavonoidglykoside und 5–7 Prozent Terpenlactone, davon 2,8–3,4 Prozent Ginkgolide A, B und C sowie 2,6–3,2 Prozent Bilobalid sowie weniger als 0,0005 Prozent der unverträglichen Ginkgolsäuren. Meist wird der Gehalt an Ginkgolsäuren sogar bis an die Nachweisgrenze von 1 ppm (one part per million) vermindert. EGb 761® ist besonders rein: Es ist frei von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK, Umweltschadstoffe) durch Abreicherung mit einem speziellen Verfahren. Ferner sind durch lückenlose Qualitätskontrollen keine Pestizide in nachweisbaren Mengen enthalten. Die nach deutschen und europäischen Arzneibüchern zulässige Variabilität pflanzlicher Inhaltsstoffe im *Ginkgo*-Blattextrakt wird bei der Herstellung von EGb 761® bei weitem nicht ausgeschöpft. Bei allen Darreichungsformen von Tebonin®-Arzneimitteln sind somit ein gleichbleibend hoher Anteil an ginkgospezifischen pharmakologisch relevanten Inhaltsstoffen sowie die niedrigstmögliche Konzentration an unerwünschten Inhaltsstoffen gewährleistet. Im Verhältnis zu den Konzentrationen der Stoffe in getrockneten *Ginkgo*-Blättern werden erwünschte, zur Wirksamkeit beitragende Inhaltsstoffe bei der Herstellung von EGb 761® also bis auf das über 50-Fache angereichert, unerwünschte Inhaltsstoffe bis um das 20.000-Fache abgereichert. Der Spezialextrakt EGb 761® ist daher pharmakologisch weder mit *Ginkgo*-Blättern noch mit andersartigen *Ginkgo*-Präparaten oder Teezubereitungen vergleichbar.

Anreicherung erwünschter und Abreicherung unerwünschter Inhaltsstoffe durch speziellen Herstellungsprozess		
	Ginkgo-Blätter	EGb 761®
Ginkgoflavonoidglykoside	0,5–1,8%	22,0–27,0%
Terpenlactone	0,1–0,6%	5,0–7,0%
• Ginkgolide A, B, C	0,06–0,23%	2,8–3,4%
• Bilobalid	0,04–0,2%	2,6–3,2%
Ginkgolsäuren	2%	< 0,0005%

EGb 761® – mehr als doppelte Wirkung

2

„... daß ich eins und doppelt bin.“ Was Goethe über das *Ginkgo*-Blatt und seine eigene Seele gedichtet hat, greift zu kurz, wenn man die Wirkung des *Ginkgo*-Spezialextraktes EGb 761® beschreibt. Es liegen zahlreiche Studien vor, die vielfältige pharmakologische Wirkungen demonstrieren.

Pharmakologische Wirkungen von EGb 761®

- Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes und der Mikrozirkulation und damit bessere Sauerstoffversorgung
- Erhöhte Neuroplastizität, darunter verbesserte Nervenzellvernetzung
- Effekte auf Neurotransmittersysteme
- Mitochondrienstabilisierung
- Neuroprotektion
- Radikalfängereigenschaften
- Einfluss auf Entzündungsvorgänge

Für die klinischen Wirkungen misst man drei Mechanismen die größte Bedeutung bei

- Förderung der Durchblutung
- Unterstützung der neuronalen Zellvernetzung
- Verstärkung der dopaminergen und cholinergen Neurotransmittersysteme

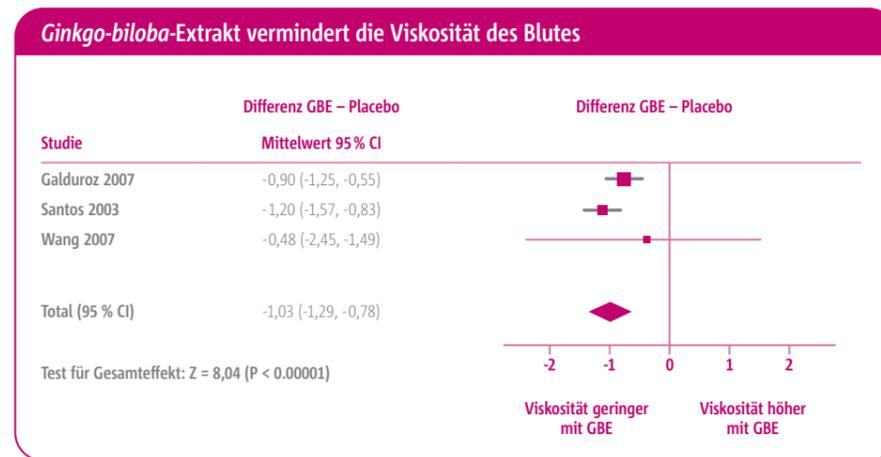
2.1 Förderung der Durchblutung, insbesondere der Mikrozirkulation

Ginkgo-biloba-Extrakt vermindert die Blutviskosität, also die Zähflüssigkeit des Blutes, ohne die Blutungsneigung zu erhöhen (Kellermann und Kloft, 2011; Abb. 5). EGb 761® normalisiert die Elastizität humaner Erythrozytenmembranen (Artmann et al., 1989) und schützt die roten Blutkörperchen vor Veränderungen wie Versteifung, erhöhter Viskosität und Lipidperoxidation durch oxidativen Stress (Artmann und Schikarski, 1993a; Artmann und Schikarski, 1993b).

Im Einklang mit diesen Ergebnissen erhöhte EGb 761® die Geschwindigkeit von Erythrozyten in Blutgefäßen in vivo und erhöhte im lebenden Tier auch die Durchblutung von Kapillaren, die ohne Behandlung minderdurchblutet sind (Stücker et al., 1994). In Gehirnen von Hunden, die im Alter ähnliche neurodegenerative Veränderungen zeigen wie Menschen, erhöhte die Gabe von EGb 761® die zerebrale Durchblutung (Dobson et al., 2013). In präklinischen Modellen wurde gezeigt, dass EGb 761® die Durchblutung im Innenohr verbessert (Maas et al., 1987), was für die Behandlung von akutem Tinnitus und Schwindel relevant sein könnte. Auch beim Menschen erhöhte EGb 761® die globale Hirndurchblutung, wie mittels radioaktivem ¹³³Xe gezeigt worden ist (Heiss und Podreka, 1978). In einer anderen Studie erhöhte die Gabe von EGb 761® den zerebralen Blutfluss nach Ischämie bei 19 Patienten auf Normalwerte (Tea et al., 2013). Bei Patienten über 62 Jahre mit zerebralen Durchblutungsstörungen durch Arteriosklerose verbesserte sich die Durchblutung bei 75 Prozent der Patienten nach EGb 761®-Behandlung (Galley, Safi, 1977).

EGb 761® hat ein umfangreiches pharmakologisches Profil.

Abb. 5: *Ginkgo-biloba*-Extrakt (GBE) vermindert die Viskosität des Blutes. Zusammenfassung von drei Studien (modifiziert nach Kellermann und Kloft, 2011).

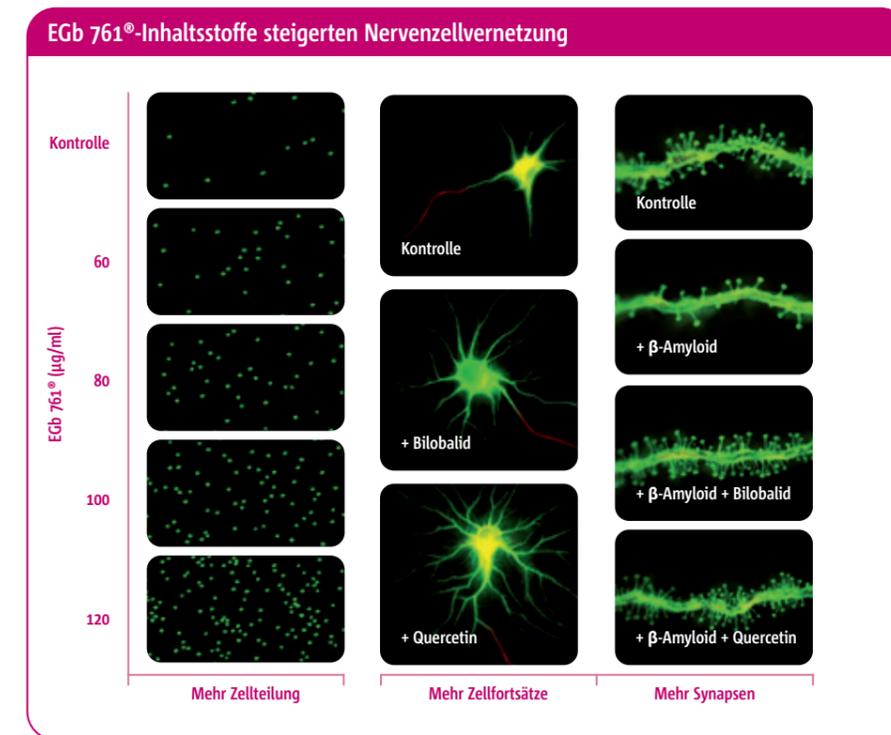


Die durchblutungsfördernde Wirkung durch standardisierten *Ginkgo*-Extrakt ist also gut belegt, was im Einklang steht mit dem Effekt gegen Leistungseinbußen des Gehirns sowie Schwindel vaskulärer Genese und der positiven Wirkung bei akutem Tinnitus.

2.2 Neuronale Zellvernetzung – Stärkung der Neuroplastizität

Man schätzt, dass im menschlichen Gehirn 100 Milliarden Nervenzellen durch 100 Billionen Synapsen (Nervenzellkontakte) miteinander verschaltet sind. Jede Nervenzelle tauscht mit 10.000 anderen Informationen aus. Diese unvorstellbar komplexe Vernetzung ist die Basis des menschlichen Geistes. Jede Erfahrung und Erinnerung wird als eigenes Muster von Synapsen im Gehirn gespeichert. Synapsen werden überall im Gehirn ständig neu gebildet, verfestigt oder abgeschwächt. Den Mechanismus, durch den Synapsenverbindungen gefestigt werden, nennt man Langzeit-Potenzierung (Long term potentiation, LTP). Im Hippocampus, der als „Tor zum Gedächtnis“ bezeichneten Struktur in der Tiefe des Schläfenlappens unseres Gehirns, werden sogar noch bis ins hohe Alter Nervenzellen neu gebildet. Aus diesen müssen Zellfortsätze aussprossen, die sich in das vorhandene Netzwerk integrieren, um zur Bildung neuer Gedächtnisinhalte beizutragen. Mit dem Alter nehmen die Zellneubildung im Hippocampus, die Anzahl der Nervenzellen und der Synapsen und die Fähigkeit zur Langzeit-Potenzierung ab; man spricht auch von abnehmender Plastizität dieser Hirnregion. Eiweißzusammenlagerungen in den Zellen beschleunigen diesen Abbau deutlich. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen haben in Labormodellen positive Effekte von EGb 761® und seinen Bestandteilen auf die Neuroplastizität gezeigt: Der *Ginkgo*-Extrakt-Bestandteil Bilobalid erhöhte die Effizienz synaptischer Übertragung im Hippocampus und verbesserte dessen Plastizität (Suzuki et al., 2011). EGb 761® und seine Inhaltsstoffe schützten und förderten die neuronale Zellvernetzung: EGb 761® steigerte dosisabhängig die Teilungsrate von Hippocampus-Nervenzellen (Yoo et al., 2011). Standardisierter *Ginkgo*-Extrakt (Bertoni-Freddari et al., 2007), Ginkgolide B (Wang et al., 2012), Isorhamnetin (Xu et al., 2012), Quercetin (Hu et al., 2008; Nakajima et al., 2011; Wang et al., 2011) und Bilobalid förderten die Plastizität, das Aussprossen, Wachstum oder Regeneration von Nervenfortsätzen und schützten Synapsen vor der Schädigung durch β -Amyloid und anderen schädlichen Einflüssen (Tchantchou et al., 2009; Tchantchou et al., 2007). Zu dieser Wirkung trug bei, dass EGb 761® die Produktion von Nervenzell-Wachstumsfaktoren anregte. Außerdem

schützte EGb 761® vor der Beeinträchtigung der Langzeit-Potenzierung im Hippocampus und in Tiermodellen vor abnehmender Gedächtnisleistung (Zhang und Wang, 2008; Williams et al., 2004; Wang et al., 2006; Müller, 2012).



2

Abb. 6: Zellteilung hippocampaler Nervenzellen, Bildung von Zellfortsätzen und Synapsen in vitro (grafische Illustration von Ergebnissen aus Tchantchou et al., 2007, und Tchantchou et al., 2009).

2.3 Regulierung der Neurotransmission

Nervenzellen setzen an den Synapsen Neurotransmitter (Botenstoffe) frei, die von den benachbarten Zellen erkannt werden. So wird die Information zwischen den Zellen weitergegeben. In verschiedenen Gehirnregionen werden unterschiedliche Neurotransmitter für bestimmte Funktionen eingesetzt. Bei der Gedächtnisfunktion im Schläfenlappen spielt der Neurotransmitter Acetylcholin eine große Rolle, bei der Steuerung von Aufmerksamkeit und Konzentration im präfrontalen Kortex der Transmitter Dopamin. Dopamin beeinflusst auch die Synapsenumbildung im Hippocampus und damit die Neuroplastizität, also die Anpassungsfähigkeit des Gehirns. EGb 761® beeinflusste in Tiermodellen mehrere Neurotransmittersysteme. Der Extrakt brachte die durch Stress erhöhten Spiegel von Dopamin und Norepinephrin im Gehirn und von Stresshormonen im Blutplasma wieder auf ein gesundes Niveau (Shah, 2003). EGb 761® erhöhte dosisabhängig die Konzentration von Dopamin und in geringerem Ausmaß von Norepinephrin im präfrontalen Kortex, nicht aber von Serotonin (Yoshitake et al., 2010).

Interessanterweise hatte eine Einzeldosis keinen messbaren Effekt. Erst nach Einnahme über mehrere Wochen kam es zu einer Veränderung des Neurotransmittersystems in bestimmten Gehirnbereichen, die für Gedächtnis und Aufmerksamkeit besonders wichtig sind. Diesen Effekt bewirken Flavonoidglykoside und – zu einem geringeren Anteil – Ginkgolide, während sich Bilobalid nicht auf diese Neurotransmitter auswirkte. Im Striatum, dem Streifenkörper des Gehirns,

fürte die Gabe von EGb 761® nur zu einem leichten Anstieg von Dopamin (Yoshitake et al., 2010). Als ein Mechanismus konnte herausgearbeitet werden, dass die Flavonoide aus EGb 761® den sogenannten Norepinephrintransporter hemmten, der im präfrontalen Kortex auch Dopamin aus der Synapse entfernt (Fehske et al., 2009). So wird ein natürliches Dopamin-Nervensignal verstärkt. Unnatürliche, überschießende Nervensignale werden dadurch nicht ausgelöst.

Wichtig für die schützende Funktion ist vermutlich auch die Verminderung der Glutamat-Ausschüttung durch den EGb 761®-Bestandteil Bilobalid (Davies et al., 2003). Dies könnte erregungstoxische Vorgänge vermindern, die bei neurodegenerativen Vorgängen eine Rolle spielen.

Auch Studien an Probanden mit Hilfe von elektrophysiologischen Verfahren legen nahe, dass EGb 761® dopaminabhängige kognitive Leistungen unterstützt (Roth et al., 2014).

Abb. 7: Dopamin-Konzentration im präfrontalen Kortex nach 2-wöchiger Behandlung mit EGb 761®-Inhaltsstoffen, nach einer weiteren akuten Applikation zum Zeitpunkt 0 Minuten. Eine einmalige akute Gabe hat keinen Einfluss auf die Dopamin-Konzentrationen (Yoshitake et al., 2010).

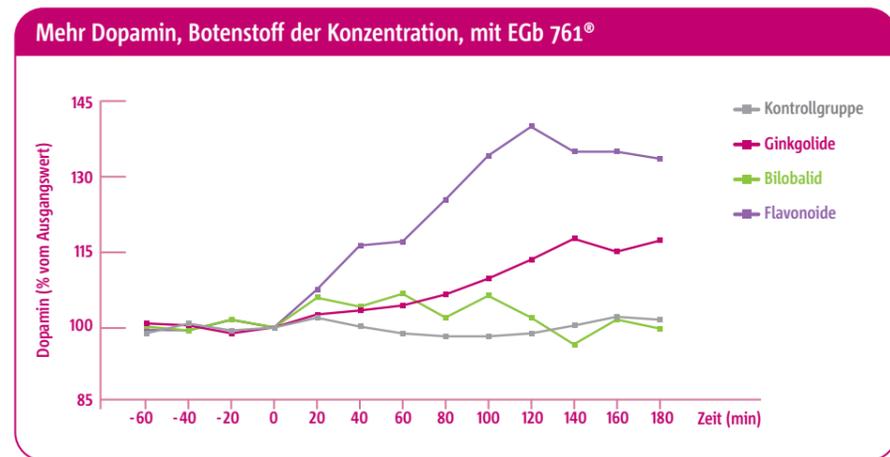
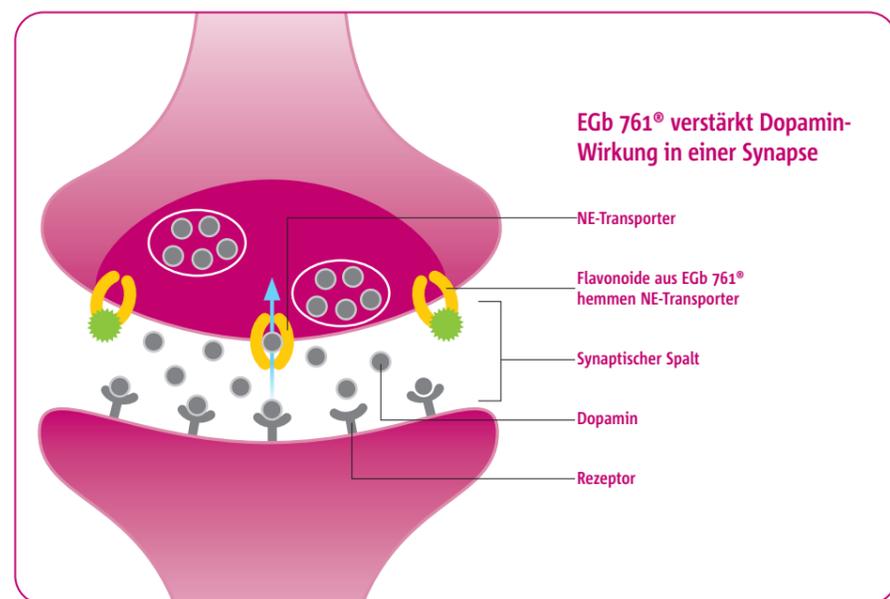


Abb. 8: Modell für einen Wirkmechanismus von EGb 761®: Flavonoide aus EGb 761® hemmen die Wiederaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt im präfrontalen Kortex durch Hemmung des Norepinephrintransporters (NE). Dadurch wird ein natürliches Dopamin-Signal verstärkt (Fehske et al., 2009).



2.4 Sonstige Wirkmechanismen

Unter den hier nicht detailliert besprochenen Mechanismen sind Schutz und Förderung der Regeneration mitochondrialer Energiegewinnung in neuronalen Zellen in zahlreichen Modellen dokumentiert (Eckert et al., 2005), darunter Modelle für:

- toxischen Stress
- oxidativen Stress
- nitrosativen Stress
- β -Amyloid
- Nährstoffmangel
- Sauerstoffmangel
- Hormonmangel
- Alter

Zahllose tierexperimentelle Untersuchungen haben über die letzten 30 Jahre die neuroprotektiven Eigenschaften von EGb 761® sowie die Förderung von Lernen, Gedächtnis und emotionaler Ausgeglichenheit detailliert am lebenden Organismus aufgezeigt (Ahlemeyer und Krieglstein, 2003; Menkü et al., 2003; Müller und Chatterjee, 2003; Takuma et al., 2007; Tchantchou et al., 2007).

ZNS-Wirkungen von EGb 761® am Tier

Verbesserung von Lernen und Gedächtnis

- Schnellere Informationsspeicherung
- Verbesserte Lernleistung
- Längeres Behalten
- Geringere Fehlerquote
- Ausgeprägter bei älteren Tieren
- Nur bei chronischer Behandlung

Neuroprotektion: geringere ZNS-Schädigung durch

- Ischämie, Hypoxie
- β -Amyloid
- Hitze und Kälte
- Bestrahlung
- Neurotoxine
- Östrogenmangel
- Schädel-Hirn-Trauma
- Entzündungsvorgänge, Wirkung auf Mikroglia

Milderung der Stress-Reaktion

- Geringere Freisetzung von CRH, ACTH, Cortison und Adrenalin bei Stress
- Geringere Gedächtnisstörung durch Stress

Förderung der emotionalen Ausgeglichenheit

- Gewisse anxiolytische Eigenschaften
- Gewisse antidepressive Eigenschaften

Verbesserung der zerebralen Durchblutung

Alterungsvorgänge und schädigende Umwelteinflüsse lassen freie Radikale entstehen, deren zellschädigende Wirkungen durch EGb 761® effektiv vermindert werden können.

Wirksamkeit bei geistigen Leistungseinbußen

3.1 Das Gehirn altert nicht erst im Alter

Das Altern wird von den einen als unabänderliches Schicksal angenommen, während sich andere schon immer durch Verwendung verschiedenster Geheimrezepturen ewige Jugend erhofften. Eine wissenschaftliche Basis, Alterung zu beeinflussen, wurde jedoch erst in den letzten Jahrzehnten geschaffen, in denen man begann, die physiologischen Vorgänge beim Älterwerden systematisch zu untersuchen. Diese Erkenntnisse dürften von wachsender Bedeutung sein, da dank guter Lebensbedingungen und medizinischen Fortschritts die Lebenserwartung in den Industrienationen weiter steigt.

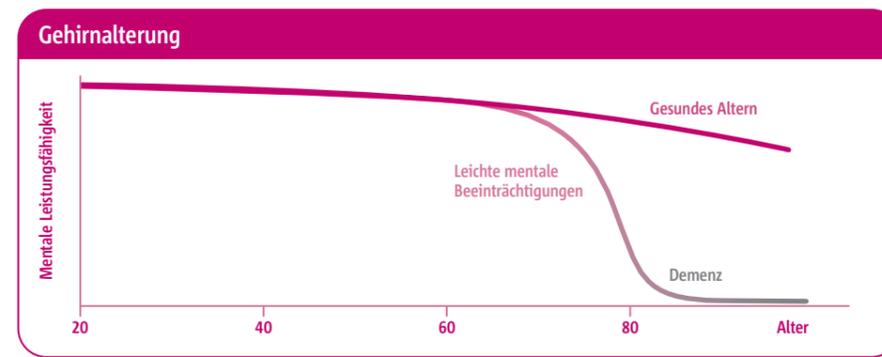
Das Gehirn ist von diesen Alterungsvorgängen nicht ausgenommen. Im ganzen Körper altern zum Beispiel Blutgefäße, auch im Gehirn. Als Folge der biologischen Altersveränderungen im Gehirn nimmt die geistige Leistungsfähigkeit gegenüber dem frühen Erwachsenenalter, der Phase höchster Gehirnleistungskapazität, langsam, aber kontinuierlich ab. Besonders stark betroffen sind geschwindigkeitsabhängige Funktionen, wie die Reaktionszeit und die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, die Informationsverarbeitungskapazität sowie das Gedächtnis.

Bei manchen Menschen gewinnt das Nachlassen mentaler Fähigkeiten irgendwann an Dynamik und führt in die Demenz, während andere bis ins hohe Alter den Alltagsanforderungen geistig gewachsen sind (Abb. 9). Man spricht heute von „gelingendem Altern“ im Gegensatz zu „dysfunktionalem Altern“.

Manche Alterungsprozesse und pathologische Veränderungen sind charakteristisch für das Gehirn und laufen nur dort ab. Ein wichtiges Charakteristikum unseres Denkkorgans ist: Die überwiegende Zahl der Nervenzellen ist „post-mitotisch“, das heißt, sie kann sich nicht mehr teilen. Im Gehirn des Erwachsenen werden kaum noch neue Nervenzellen gebildet. Eine der Ausnahmen betrifft Nervenzellen in der kleinen Gehirnregion des Hippocampus, dessen Funktion als „Tor zum Gedächtnis“ beschrieben wird. Anders als in anderen Organen, in denen sich die Zellen ständig durch Teilung regenerieren, sind daher fast alle Nervenzellen im Gehirn eines Erwachsenen viele Jahrzehnte alt. In so alten Zellen lagern sich über die Jahrzehnte Eiweiße ab, die Indikatoren für zellschädigende Vorgänge sind. Die Ansammlung und Zusammenlagerung von fehlerhaft gefalteten Eiweißen („Eiweißschrott“) ist kennzeichnend für altersbedingt geschädigte und sterbende Nervenzellen. Es wird heute allerdings davon ausgegangen, dass nicht die gut sichtbaren, großen Eiweißablagerungen die Zellen schädigen.

Manche Aspekte der mentalen Leistungsfähigkeit nehmen ab dem frühen Erwachsenenalter ab.

Eiweiße lagern sich über Jahrzehnte im Gehirn zusammen ab. Eiweißverklumpungen sind charakteristisch für gealterte Hirnbereiche.



Deren Todfeind sind vielmehr die Vorstufen dieser Eiweißverklumpungen, die sogenannten Protein-Oligomere. Regionen mit vielen sichtbaren Eiweißklumpen enthalten allerdings meist auch hohe Konzentrationen dieser toxischen Oligomere. Eine der Proteinverklumpungen, die die Alzheimer-Erkrankung charakterisieren, besteht vor allem aus dem sogenannten hyperphosphorylierten Protein Tau. Wenn sich an Tau zu viele Phosphatgruppen anlagern, ändert es seine Struktur und bildet sogenannte „Neurofibrillen“. Die zweite Alzheimer-charakterisierende Struktur sind die „amyloiden Plaques“. Sie bestehen zu einem großen Teil aus dem Protein β -Amyloid. β -Amyloid (A- β -Monomere) entsteht durch pathologische Vorgänge aus dem „Amyloid-Vorläufer-Protein“ (APP). Diese Bruchstücke lagern sich in der Zelle zu kurzen Ketten zusammen (A- β -Oligomere), die viele Zellprozesse schädigen, zum Beispiel die Bildung neuer Nerven ausläufer und Zellkontakte (Synapsen) sowie die Freisetzung von Nervenbotenstoffen wie Dopamin oder Acetylcholin. Letztlich führen sie zum Tod von Gehirnzellen. Außerhalb der Nervenzellen lagern sich die Bruchstücke zu langen Ketten zusammen (Amyloid-Fibrillen), die dann zu amyloiden oder „senilen“ Plaques verklumpen. Auch in den Wänden der arteriellen Blutgefäße des Gehirns lagert sich β -Amyloid ab, sodass die Gefäße enger, steifer und brüchiger werden.

Nervenzellen tauschen über spezielle Zellkontakte, die Synapsen, Informationen miteinander aus. Von den Synapsen einer Zelle werden Botenstoffe (Neurotransmitter) freigesetzt, die von Rezeptoren der kontaktierten Zellen erkannt werden. So wird eine Information weitergegeben. Die Bildung neuer Synapsen oder die Veränderung bestehender Synapsen ist die Basis jedes Lernvorgangs. Jede Erinnerung wird durch ein Muster neugebildeter oder veränderter Synapsen gespeichert. Das A- β -Protein hemmt die Bildung von Synapsen (Abb. 10).

Die Freisetzung von Neurotransmittern ist die Basis der Informationsverarbeitung im Gehirn. Das Gehirn nutzt für Gedächtnisvorgänge vor allem den Neurotransmitter Acetylcholin, für die Steuerung der Aufmerksamkeit im präfrontalen Kortex den Botenstoff Dopamin. β -Amyloid hemmt die Freisetzung von Dopamin aus Synapsen (Abb. 11).

Abb. 9: Nachlassen der mentalen Leistungsfähigkeit über die Lebensspanne (National Institute on Aging, National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Service: 2000–2006 progress report on Alzheimer’s disease).

Eiweißablagerungen im Gehirn gehen oft mit dem Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit einher.

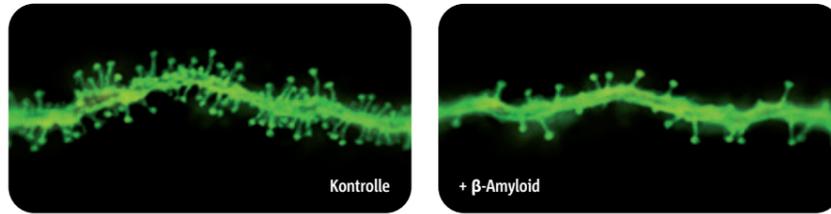
„Eiweißschrott“ tötet Nervenzellen, reduziert Zellkontakte und stört die Informationsverarbeitung.

Erläuterungen zu Abb. 10 und Abb. 11: Oligomere aus A β reduzieren die Anzahl von Synapsen auf Nervenzellen.

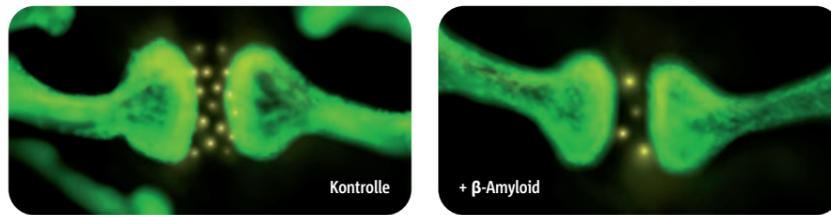
Abb. 10: Amyloid- β -Oligomere reduzieren die Anzahl der Synapsen auf einem Nervenzellfortsatz (Illustration von Ergebnissen aus Chang et al., 2013).

Abb. 11: Überproduktion von β -Amyloid reduziert Freisetzung von Dopamin im präfrontalen Kortex (Illustration von Ergebnissen aus Trabace et al., 2007).

Eiweißoligomere vermindern Zellkontakte



Eiweißzusammenlagerungen beeinträchtigen Informationsverarbeitung



3.1.1 Risikofaktoren

Alter ist der wichtigste Risikofaktor für das Nachlassen der geistigen Fähigkeiten. Jede 3. Frau wird heute ein Alter erreichen, in dem sie das Eintreten der Demenz noch erleben wird.

Auch wenn alle Menschen **ausreichenden** Alters durch pathologische Eiweißablagerungen in den Nervenzellen betroffen sind, verläuft der Prozess individuell mit ganz unterschiedlicher Geschwindigkeit: Im Einzelfall kann das Vollbild einer Alzheimer-Demenz schon im 4. Lebensjahrzehnt auftreten, während manch Hundertjähriger noch geistig voll aktiv ist. Folgende Risikofaktoren begünstigen das beschleunigte Nachlassen mentaler Fähigkeiten:

- **Familiäre Belastung.** Auch wenn die Demenz keine klassische Erbkrankheit ist, so erhöhen Alzheimer-Erkrankungen bei Verwandten 1. oder 2. Grades das Risiko, selbst von der Erkrankung betroffen zu sein.
- **Diabetes mellitus.** Die Störungen des Glukose-Stoffwechsels bei der Zuckerkrankheit sind ein so zentraler Risikofaktor für das Nachlassen der mentalen Gesundheit, dass manche Forscher die Alzheimer-Demenz als „Typ-III-Diabetes“ bezeichnen. Diabetiker haben ein doppelt so hohes Risiko, kognitive Beeinträchtigungen und später Demenz zu entwickeln.
- **Cholesterin-Stoffwechsel.** Auch wenn die zugrunde liegenden Mechanismen noch unklar sind, so erhöhen Störungen des Cholesterin-Stoffwechsels in der Lebensmitte deutlich das Demenz-Risiko im Alter. Eine Variante des Gens für Apolipoprotein E, das am Cholesterin-Stoffwechsel beteiligt ist, gehört zu den wichtigsten bisher bekannten Risikofaktoren.

Familiäre Belastung, Gefäßrisikofaktoren und Depression beschleunigen das Hirnaltern.

- Weitere **Gefäßrisikofaktoren.** Auch Bluthochdruck, Übergewicht oder Bewegungsmangel schädigen über Jahrzehnte die Nervenzellen. Interessanterweise leiden nicht nur die Blutgefäße des Gehirns, sondern auch die pathologischen Eiweißablagerungen werden gefördert.
- **Depression.** Menschen, die im Alter eine Depression erleiden, haben ein stark erhöhtes Risiko, dass einige Jahre später die geistigen Fähigkeiten merklich nachlassen.
- **Sorgen um die mentale Gesundheit.** Auf der Suche nach Möglichkeiten, die Menschen zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für ein beschleunigtes Hirnaltern haben, stieß man auf ein erstaunliches Phänomen: Menschen, die sich Sorgen machen, dass ihre mentale Leistung nachlässt, könnten Recht haben. Die Selbstwahrnehmung bezüglich der eigenen mentalen Gesundheit ist offensichtlich einer der empfindlichsten Sensoren für frühe Veränderungen der mentalen Gesundheit.

Berechtigte Sorgen um mentale Gesundheit

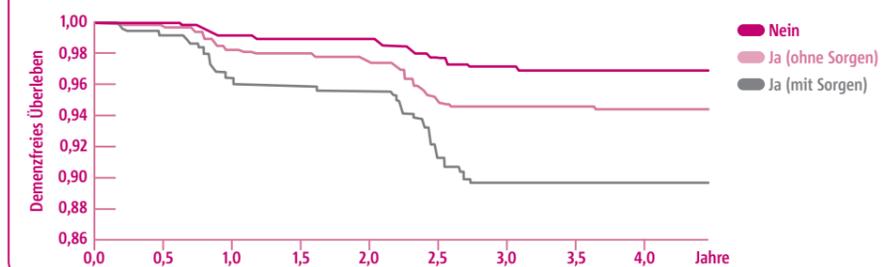


Abb. 12: Leben ohne Demenz. Die Wahrscheinlichkeit, keine Demenz zu entwickeln, ist bei alten Menschen ohne subjektive Gedächtnisstörungen **höher** als bei Menschen mit subjektiv wahrgenommenen Gedächtniseinbußen **und** erst recht im Vergleich zu Menschen mit Sorgen wegen subjektiv wahrgenommener Gedächtniseinbußen **■** (nach Jessen et al., 2010).

3.2 Stadien pathologischer Gehirnveränderungen

3.2.1 Die leichte kognitive Beeinträchtigung

Die leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment, MCI) ist definiert als eine Abnahme des Gedächtnisses, von Aufmerksamkeit und kognitiven Funktionen, die das übersteigt, was dem Alter und Bildungsstand des Betroffenen nach zu erwarten wäre; die Aktivitäten des täglichen Lebens sind aber noch nicht maßgeblich beeinträchtigt (Etgen et al., 2011). Mit einer Prävalenz von 15–30 % in der älteren Allgemeinbevölkerung ist MCI häufig (Schröder und Pantel, 2011). Menschen mit MCI haben ein erhöhtes Risiko, in eine Demenz abzugleiten (Förstl et al., 2009); auch deshalb sind eine frühe Diagnostik und Intervention wichtig.

Die leichte kognitive Beeinträchtigung wird eingeteilt in solche vom Vergessenstyp (amnesic type), bei dem das episodische Gedächtnis betroffen ist, und vom Nicht-Vergessenstyp (non-amnesic type). MCI vom Vergessenstyp ist stärker mit der späteren Entwicklung einer Alzheimer-Demenz korreliert (Jessen, 2014).

3.2.2 Demenz vom Alzheimer-Typ

Die Alzheimer-Demenz ist charakterisiert durch eine Hirnatrophie, die vor allem im Frontal-, Temporal- und Parietalbereich auftritt, jenen Hirnregionen also, die maßgeblich an kognitiven Leistungen des Menschen beteiligt sind.

In den Gehirnen von Alzheimer-Patienten findet man in den Nervenzellen vermehrt Faserbündel (Neurofibrillen) aus hyperphosphorylierten Tau-Proteinen. In vielen Fällen findet man in den Zellen zusätzlich Lewy-Körperchen als Ablagerungen aus α -Synuklein. Außerhalb der Nervenzellen sind das charakteristische Kennzeichen senile Plaques, die von β -Amyloid gebildet werden. Dieses lagert sich nicht nur zwischen den Nervenzellen, sondern auch in den Gefäßwänden ab.

β -Amyloid kann man mit modernen bildgebenden Verfahren beim Patienten sichtbar machen und so das Ausmaß der Eiweißablagerungen abschätzen.

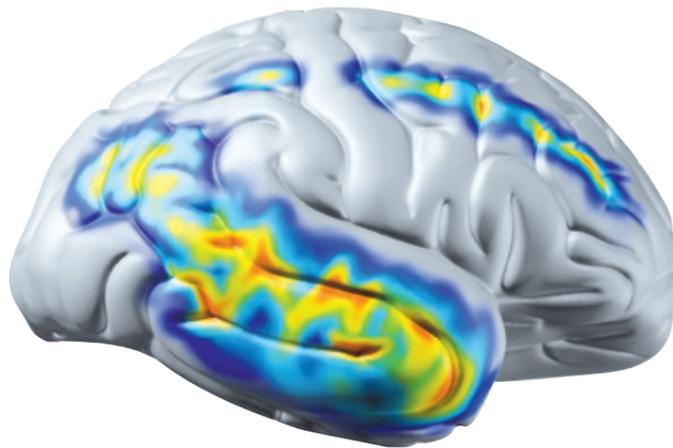


Abb. 13: Ablagerung von β -Amyloid in der Hirnrinde eines Demenz-Patienten.

3.2.3 Vaskuläre Demenz

„Vaskuläre Demenz“ ist der Überbegriff für Beeinträchtigungen der mentalen Leistungsfähigkeit durch Durchblutungsstörungen. Die Hirnsubstanz kann geschädigt werden durch Schlaganfälle, zum Beispiel mehrere kleinere Hirninfarkte aufgrund von arteriosklerotischen Veränderungen der Hirngefäße oder Schädigungen der langen Leitungsbahnen, oder durch Bluthochdruck.

Der Körper muss die Durchblutung einzelner Gehirnbereiche im Sekundentakt an die jeweiligen Anforderungen anpassen, denn nur so kann jede Nervenzelle genau mit der Menge an Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden, die sie benötigt. Dies erfordert elastische, sofort reagierende Blutgefäße, die schnell weit und wieder eng gestellt werden können. Jede Störung der Gefäßstruktur und -funktion, zum Beispiel bei Arteriosklerose, Bluthochdruck oder Diabetes mellitus, beeinträchtigt direkt die Gesundheit.

Gefäßveränderungen und Eiweißablagerungen im Sinne einer Alzheimer-Demenz treten häufig nebeneinander auf. Dies überrascht nicht, da dieselben Risikofaktoren beide Veränderungen fördern. Eine exakte diagnostische Trennung beider Formen ist daher in der Praxis oft schwierig.

Gefäßveränderungen und Eiweißablagerungen haben dieselben Risikofaktoren und treten häufig nebeneinander auf.

3.2.4 Frühe Intervention

Wenn das Vollbild einer Demenz vorliegt, ist bereits ein großer Anteil des Gehirngewebes und der Synapsen verlorengegangen. Auch zu dem Zeitpunkt, zu dem der Betroffene erste Veränderungen an Gedächtnis und Konzentration wahrnimmt, sind bereits über Jahrzehnte pathologische Prozesse im Gehirn abgelaufen. Zum Beispiel haben Aggregate aus zusammengelagertem „Eiweißschrott“ Nervenzellen und Hirngewebe bereits geschädigt.

Daher konzentriert sich die Forschung auf frühzeitige Behandlungsstrategien. Man hat die Chance erkannt, schon bei ersten Veränderungen zu intervenieren, die vom Betroffenen bemerkt werden. Sonst lässt sich der weitere Verlauf kaum noch beeinflussen, geschweige denn umkehren. Der Prozess, der nach Jahrzehnten in der Alzheimer-Demenz mündet, durchläuft mehrere Stufen. Die ersten, zum Teil vermutlich noch umkehrbaren Gehirnveränderungen sind äußerlich kaum wahrnehmbar, da das Gehirn diese Vorgänge noch lange kompensieren kann. Irgendwann aber können Schädigungen nicht mehr kompensiert werden. Die funktionelle Vernetzung des Gehirns geht zurück.



Abb. 14: Stadienmodell der Hirnalterung (Hampel et al., 2010).

Abkürzungen:
 fMRT: funktionelle Kernspinresonanz;
 EEG: Elektroencephalographie;
 MEG: Magnetoencephalographie;
 BACE: Beta Site of APP cleaving enzyme = Beta-Sekretase;
 A β : Amyloid-Beta; DTI: Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie;
 MRI: Magnetresonanztomographie;
 TAU, nach dem griechischen Buchstaben τ benannt, ein Protein, das Mikrotubuli der Zelle stabilisiert; NFT: Neurofibrillen.

3.3 Verbesserung kognitiver Fähigkeiten im Alter

Um ein besseres Verständnis der kognitiven Effekte Arzneibuch-konformer *Ginkgo*-Extrakte beim Menschen zu gewinnen, wurden zahlreiche randomisierte placebokontrollierte Studien bei gesunden Probanden durchgeführt. Darüber hinaus ist inzwischen die Notwendigkeit einer frühen Intervention bei nachlassenden kognitiven Fähigkeiten in den Fokus der Forschung gerückt. Daher war es wichtig, auch Untersuchungen bei Menschen mit leichten kognitiven Defiziten durchzuführen, die noch nicht das Vollbild einer Demenz erreicht hatten, um Behandlungsoptionen in dieser frühen Phase zu prüfen.

Es liegen zahlreiche klinische Studien mit Patienten und Probanden vor, die eine positive Beeinflussung kognitiver Fähigkeiten von Probanden bis hin zu einer klinischen Wirksamkeit bei Patienten mit Demenz untersuchten. Tebonin® konzent® 240 mg ist zugelassen als „pflanzliches Arzneimittel zur Besserung von (altersassoziierten) geistigen Leistungseinbußen und zur Verbesserung der Lebensqualität bei leichter Demenz.“

Studien zur Wirkung in allen Stadien kognitiver Leistungseinbußen	
Kapitel 3.3	Verbesserung kognitiver Fähigkeiten im Alter
Kapitel 3.4	Erfahrungen in der Langzeitanwendung
Kapitel 3.5	Nutzen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung
Kapitel 3.6	Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Menschen mit leichter oder moderater Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskulärer Demenz oder Mischformen

Stärkung komplexer kognitiver Leistungen

Das neuropsychologische Wirkspektrum quantifizierter *Ginkgo-biloba*-Blätter-Trockenextrakte mit Arzneibuch-konformem Gehalt an Flavonoiden und Terpenlactonen (meist EGb 761®) wurde in einer Meta-Analyse von 29 randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Studien charakterisiert (Kaschel, 2009). Dafür wurde aus den Originalpublikationen all der Studien mit mindestens 4-wöchiger Anwendung bei Gesunden oder kognitiv beeinträchtigten Personen zu einzelnen neuropsychologisch definierten kognitiven Funktionen (Abb. 15) ermittelt, welcher Anteil der durchgeführten Vergleiche versus Placebo statistisch signifikant war. Dies ergab 209 *Ginkgo*-Placebo-Vergleiche bei 14 Funktionen aus 4 kognitiven Domänen. Wäre der Extrakt wirkungslos, wäre bei einem Signifikanzniveau von 0,05 allein aus Zufall bei 5 Prozent der Vergleiche ein signifikanter Effekt zugunsten des Extraktes zu erwarten gewesen, genauso häufig zugunsten von Placebo. Demgegenüber ergab die Analyse einen signifikanten Effekt des Arzneimittels bei 64 der 209 Vergleiche (30,6 Prozent). Nach Korrektur für Zufalls-Unterschiede und Reduktion miteinander korrelierter Messungen auf einen Messwert waren in allen kognitiven Bereichen über 20 Prozent der Messungen signifikant zugunsten von Verum (Abb. 16). Deutlichere Effekte fanden sich dabei auf komplexe kognitive Leistungen (selektive Aufmerksamkeit, Planung, fluide Intelligenz) als auf basale Funktionen (Gedächtnis, Arbeitsspeicher).

3

Abb. 15: Kognitive Funktionen, die in placebokontrollierten Studien mit *Ginkgo-biloba*-Extrakten untersucht wurden (nach Kaschel, 2009).

Kognitive Funktion	Beschreibung
Gedächtnis	
Kurzzeitgedächtnis	
Verbal	Aufnahme und kurzfristiges Behalten verbaler Informationen
Visuell	Aufnahme und kurzfristiges Behalten visueller Informationen
Langzeitgedächtnis	
Verbal	Verzögerte Wiedergabe/Wiedererkennen verbaler Informationen
Visuell	Verzögerte Wiedergabe/Wiedererkennen visueller Informationen
Aufmerksamkeit	
Intensität	
Tonische Wachheit	Physiologische Wachheit über Stunden, Vigilanz bei monotoner Tätigkeit
Geschwindigkeit	Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung
Selektivität	
Selektive Aufmerksamkeit	Fokussieren unter Ignorieren anderer Aspekte/Quellen
Geteilte Aufmerksamkeit	Simultane Aufmerksamkeit auf zwei Arten von Informationen/Quellen
Handlungssteuerung	
Arbeitsspeicher	Laufende Informationsverarbeitung im Kurzzeitgedächtnis
Konzeptbildung	Identifikation zugrunde liegender Konzepte
Planung	Zielsetzung Vorwegnahme, Feedback-Verwertung bei Nicht-Routine-Aufgaben
Flexibilität	Wechsel zwischen verschiedenen Aspekten oder Aufgaben
Intelligenz	
Kristallin	Semantisches Wissen, weitgehend abhängig von Erfahrung, Sprache, Bildung und sozialem Hintergrund
Fluid	Effizienz im Umgang mit neuen Anforderungen

Deutlichere Effekte Arzneibuch-konformer *Ginkgo-biloba*-Blätter-Trockenextrakte wie EGb 761® fanden sich auf komplexe kognitive Leistungen wie selektive Aufmerksamkeit, Planung oder fluide Intelligenz als auf basale Funktionen.

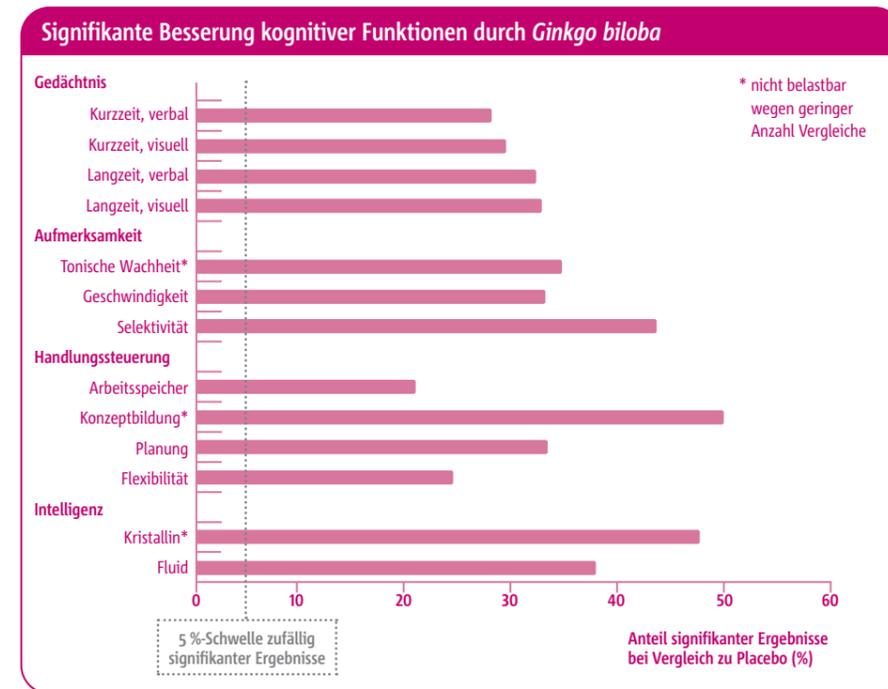
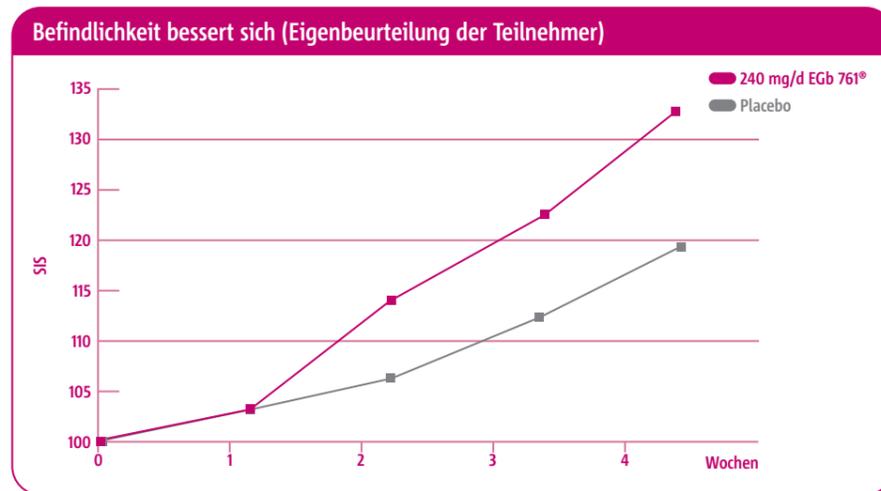


Abb. 16: Anteil signifikanter Unterschiede zugunsten *Ginkgo*-Extrakt bei neuropsychologischen Testungen in 29 placebokontrollierten Studien (nach Kaschel, 2009).

Abb. 17: Mentale Gesundheit (Selbsturteil), kumulatives Belastungsgefühl in wöchentlichen Abständen, ausgehend von einer Befindlichkeit = 100 % zu Beginn der Behandlung. SIS: Subjektive Intensitätsskala Befindlichkeit (nach Cieza et al., 2003).



Förderung der geistigen Leistungsfähigkeit bei Menschen ohne Hirnleistungsstörungen

Bei 66 Probanden im Alter von 50 bis 65 Jahren, die 4 Wochen lang 240 mg EGb 761® oder Placebo erhielten, wurden unter EGb 761® positive Wirkungen auf die Stimmung, Wachheit, mentale Gesundheit und allgemeine Befindlichkeit (Selbsturteil) und auf die emotionale Bewertung von Informationen festgestellt. In der Eigenbeurteilung der Teilnehmer ergab sich eine unter *Ginkgo* deutlich höhere Verbesserung des Befindens, der mentalen Gesundheit und der Lebensqualität als unter Placebo (Cieza et al., 2003; Abb. 17).

Verbesserte Gedächtnisleistung bei einer großen Gruppe von Personen ohne Hirnleistungsstörungen

262 gesunde Probanden ohne kognitive Störungen im Alter von mehr als 60 Jahren bekamen 6 Wochen lang entweder 180 mg EGb 761® oder Placebo.

Gegenüber Placebo verbesserte sich sowohl die verbale als auch die visuelle Gedächtnisleistung signifikant, ebenso wie die Erinnerungsfähigkeit in der Selbsteinschätzung der Patienten (Mix und Crews, 2002; Abb. 18).

Testparameter	Unterschied zwischen EGb 761® und Placebo (p-Wert)
Selektiver Erinnerungstest (SRT)	p < 0,04
Verzögerte Erinnerung (SRT)	p < 0,01
Erkennen von Gesichtern (WMS-III Faces II)	p < 0,025
Selbsteinschätzung bezüglich des Erinnerungsvermögens durch die Patienten	p = 0,05

Abb. 18: Unterschiede zwischen EGb 761® und Placebo in verschiedenen Tests (Mix und Crews, 2002).

Eine signifikante Verbesserung objektiver Parameter und des subjektiven Empfindens der geistigen Leistungsfähigkeit bestätigte sich für EGb 761® im Vergleich zu Placebo bei älteren Probanden.

Effizienter und genauer lernen im mittleren Lebensalter

In einer weiteren Studie wurden die Effekte von EGb 761® auf Lernprozesse untersucht (Kaschel, 2011). 177 gesunde Probanden zwischen 45 und 65 Jahren (Durchschnittsalter 54 Jahre) bekamen 6 Wochen lang 240 mg EGb 761® oder Placebo (Kaschel, 2011). Untersucht wurden anspruchsvolle, alltagsnahe Lernvorgänge (Termine, Fahrstrecke).

Mit EGb 761® konnten 8 Prozent mehr Inhalte gelernt (p < 0,05) und 15 Prozent mehr erinnert werden (p < 0,01). Insbesondere verbesserte sich durch EGb 761® der strategische Umgang mit komplexen gelesenen Informationen. Dabei wurde nicht nur nach längerer Zeit der Ablenkung mehr Richtiges wiedergegeben, sondern es stieg auch die Qualität des Abrufs, da prozentual weniger Fehler gemacht wurden (Abb. 19).

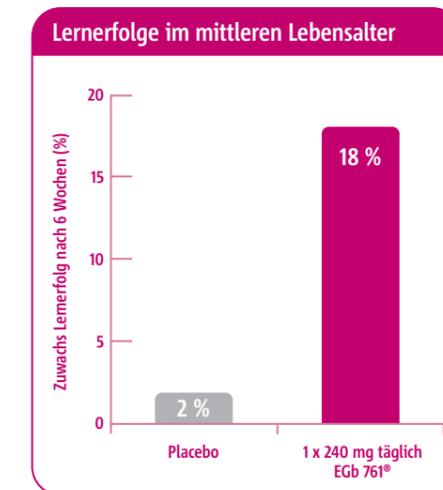


Abb. 19: Verzögertes, korrektes Erinnern (Kaschel, 2011).

Bessere Konzentration und weniger Fehler bei Computerarbeit

Eine weitere Studie (Kaschel et al., 2007) untersuchte, ob EGb 761® Berufstätige mit kognitiver Belastung bei der Computertätigkeit unterstützt.

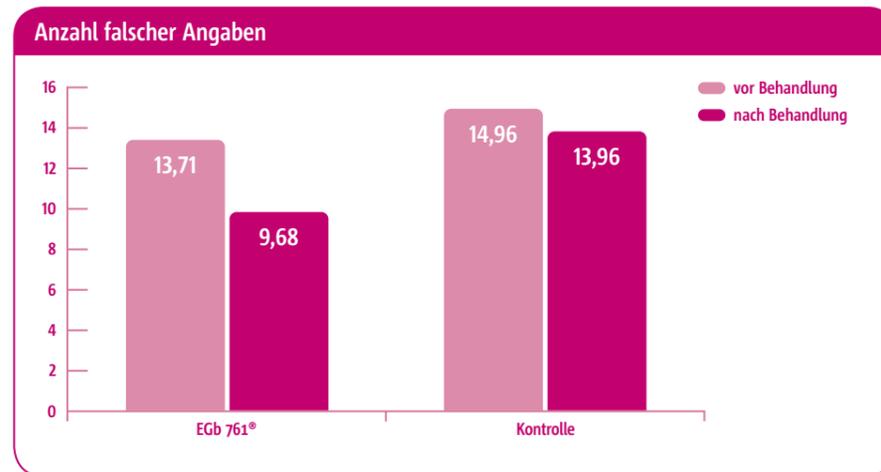
An der Studie nahmen insgesamt 101 Personen im Alter von durchschnittlich 51 Jahren teil. Alle Studienteilnehmer verbrachten mehr als die Hälfte ihrer Arbeitszeit direkt am Computer. Zwei Drittel der Teilnehmer nahmen 8 Wochen lang täglich 1 x 240 mg EGb 761® ein. Die Kontrollgruppe blieb ohne Medikation. Im Daueraufmerksamkeitstest sank die Anzahl der Fehler um 30 Prozent. Bei den 28 unbehandelten Probanden der Kontrollgruppe reduzierten sich die Fehler nur um 6 Prozent (p = 0,035 für die Therapiegruppendifferenz, Abb. 20). Das Stressempfinden während des Aufmerksamkeitstests verringerte sich unter EGb 761®, während es in der Kontrollgruppe zunahm (p = 0,007 für den Gruppenvergleich).

Diese Studie zeigte, dass sich mit dem *Ginkgo*-Spezialextrakt EGb 761® bei einer Dosierung von 240 mg pro Tag die Arbeitsleistung am Computer deutlich verbesserte.

Der *Ginkgo*-Spezialextrakt EGb 761® war auch in dieser Studie sehr gut verträglich.

Bessere Konzentration und Reduktion der Fehlerquote um 30 Prozent am Computerarbeitsplatz mit EGb 761®.

Abb. 20: Entwicklung der Anzahl falscher Angaben im 30-minütigen Daueraufmerksamkeitstest am Computerbildschirm unter 8-wöchiger Behandlung (Kaschel et al., 2007).

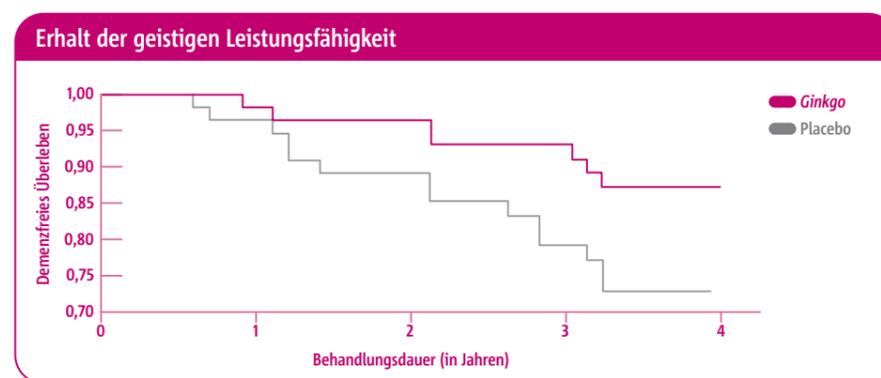


3.4 Erfahrungen in der Langzeitanwendung

Erhalt der kognitiven Leistung bei regelmäßiger Einnahme?

Ob die langfristige Einnahme eines standardisierten *Ginkgo*-Extraktes die Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit im Alter aufhalten kann, untersuchte eine vom National Institute on Aging der USA unterstützte doppelblinde placebokontrollierte Studie (Dodge et al., 2008). 118 Gesunde erhielten für 42 Monate 240 mg am Tag, die kognitiven Fähigkeiten wurden jährlich umfangreich getestet. Der Extrakt verlangsamte tendenziell das Auftreten einer leichten kognitiven Beeinträchtigung und das Nachlassen der Gedächtnisfunktion (Abb. 21). Allerdings nahmen nur 65 Prozent der Probanden das Medikament regelmäßig (> 80 Prozent der Tabletten) ein. Berücksichtigte man die Einnahmetreue, reduzierte das Präparat signifikant das Risiko für eine kognitive Verschlechterung um zwei Drittel und verlangsamte das Nachlassen der Gedächtnisfunktion.

Abb. 21: Wahrscheinlichkeit für den Erhalt der geistigen Leistungsfähigkeit (nach Dodge et al., 2008).



Die Studie zeigte, dass nur bei regelmäßiger Langzeiteinnahme der Dosis 240 mg pro Tag ein Schutz vor kognitivem Abbau erwartet werden kann. Demgemäß konnte in einer anderen US-Langzeitstudie bei nur 60 Prozent Einnahmetreue kein schützender Effekt mit EGb 761® erzielt werden (De Kosky et al., 2008).

In einer großen prospektiven randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Langzeitstudie wurde untersucht, ob EGb 761® bei Menschen mit subjektiven Gedächtnisproblemen das Auftreten einer Alzheimer-Demenz hinauszögern kann: In der GuidAge-Studie erhielten 2.854 Franzosen ab 70 Jahren über 5 Jahre EGb 761® (240 mg pro Tag) oder Placebo. Jährlich wurden durch eine Batterie neuropsychologischer Tests die geistige Leistungsfähigkeit sowie die Funktionsfähigkeit im Alltag ermittelt (Andrieu et al., 2008). Gut für die Teilnehmer, aber schlecht für die Aussagekraft der Studie: In der Kontrollgruppe trat Demenz weniger als halb so oft auf, als man bei der Planung der Studie erwartet hatte. Damit hatte die Studie trotz der großen Teilnehmerzahl eine zu geringe Teststärke, um Aussagen zur Wirksamkeit von EGb 761® zu treffen (Vellas et al., 2012). Ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt (Reduktion des Risikos, an einer Demenz zu erkranken, auf ungefähr die Hälfte) wurde für die Patienten erzielt, die länger als 3 Jahre behandelt wurden.

Verzögerter geistiger Abbau in Langzeitstudie

Die PAQUID-Studie ist die einzige Studie zur Hirnalterung über einen 20-Jahres-Zeitraum (Amieva et al., 2013). 3.777 Südfranzosen über 65 Jahre wurden in die Studie aufgenommen. Darunter waren 589 Teilnehmer, die im Laufe der Studie EGb 761® eingenommen hatten; 149 Teilnehmer hatten Piracetam, ein anderes Präparat zur Verbesserung der Hirnleistung, eingenommen; 2.884 Teilnehmer hatten weder Piracetam noch EGb 761® eingenommen. Im Abstand von 2 bis 3 Jahren wurden die Teilnehmer auf ihre geistige Leistungsfähigkeit getestet. Im MMST schnitten die Teilnehmer der *Ginkgo*-EGb 761®-Gruppe signifikant und klinisch relevant besser ab als die Teilnehmer der Kontrollgruppe oder der Piracetam-Gruppe (Abb. 22). Über den Zeitraum von 20 Jahren entsprach der Unterschied 5 Punkten auf der 30-Punkte-Skala des MMST. In einem Test zum visuellen Gedächtnis und in einem Test, in dem Wörter einer bestimmten Kategorie aufgezählt werden mussten, schnitten die EGb 761®-Probanden deutlich besser ab als die Piracetam-Probanden. Der mögliche Einfluss von Alter, Geschlecht, Bildung, Depression, subjektiver Gedächtnisstörung und MMSE-Wert zu Studienbeginn wurde bei der statistischen Analyse berücksichtigt. In der Studie zeigte sich auch, dass EGb 761®-Verwender weniger Psychopharmaka benötigten als die anderen Gruppen. Diese Tatsache erklärte aber nicht den verzögerten geistigen Abbau unter den EGb 761®-Nutzern, was sich wiederum durch statistische Verfahren belegen ließ.

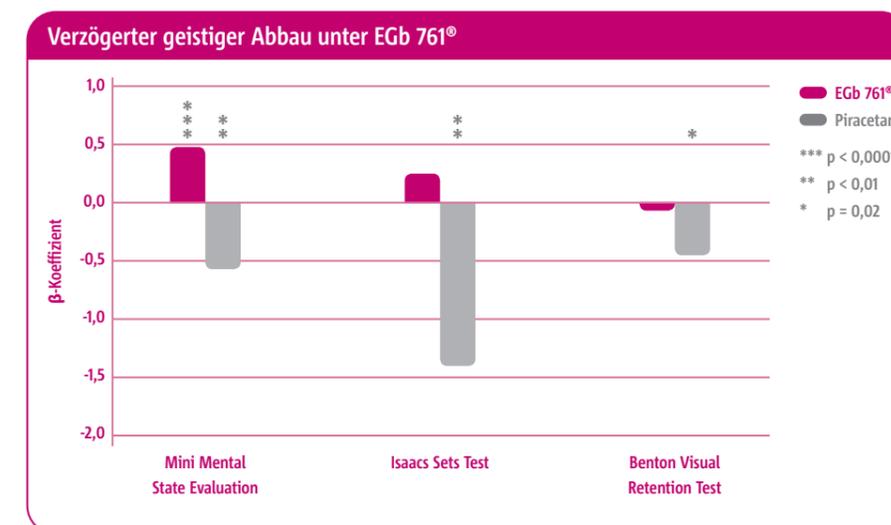
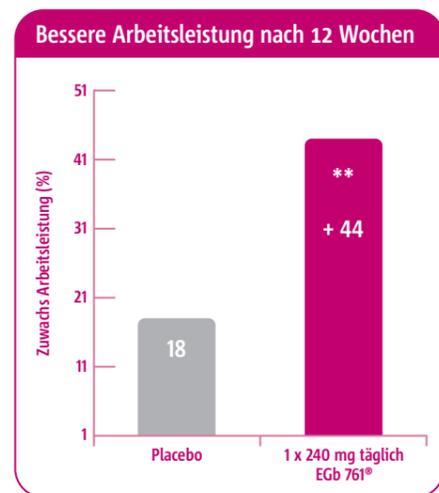
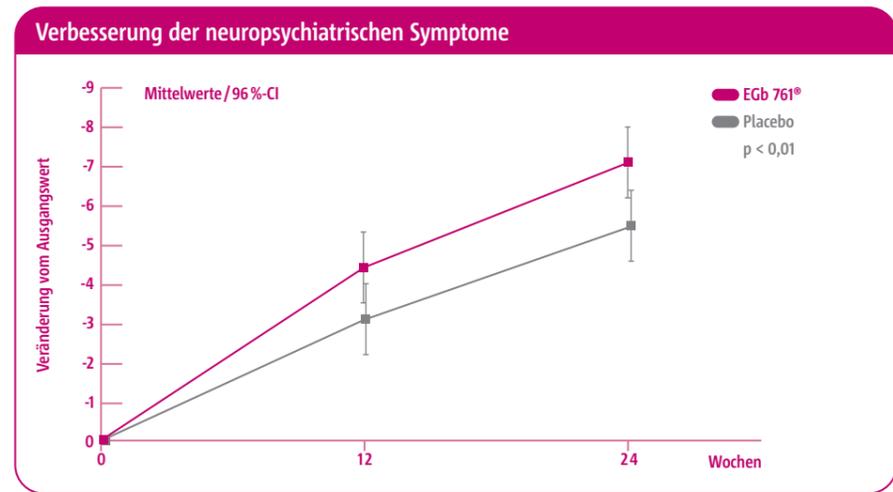


Abb. 22: Studienteilnehmer, die EGb 761® eingenommen hatten, blieben länger geistig fit. Durchschnittliche Testergebnisse bei den Untersuchungen alle 2 bis 3 Jahre der 3 Gruppen von Teilnehmern: Verwender von EGb 761®, des Antidementivums Piracetam oder der Kontrollgruppe. Der β -Koeffizient zeigt die durchschnittliche Änderung der Werte in den Medikamentengruppen an, korrigiert um Einfluss von Alter, Geschlecht, Bildung, Depression, subjektiver Gedächtnisstörung und MMSE-Wert zu Studienbeginn. Das bessere Abschneiden der *Ginkgo*-Gruppe im Vergleich zur Piracetam-Gruppe war für alle Tests statistisch signifikant.

3.5 EGb 761®: Nutzen bei leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI)

Überzeugende Resultate für 1 x 240 mg EGb 761® täglich: Gesteigert wurden Konzentration, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Wohlbefinden.

Die leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) bezeichnet geistige Defizite bei älteren Personen, die über normale Altersveränderungen hinausgehen. Die Betroffenen kommen im Alltag aber noch zurecht. Die Zahl der Menschen mit MCI in der EU wird auf 10 Millionen geschätzt (Kornhuber et al., 2009). Über 40 Prozent der MCI-Patienten leiden gleichzeitig unter neuropsychiatrischen Symptomen, zum Beispiel unter Depressionen, Teilnahmslosigkeit, Reizbarkeit oder Schlafstörungen. In die GIMCIPlus-Studie wurden 160 MCI-Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen eingeschlossen (Gavrilova et al., 2014). Bei Patienten, die mit EGb 761® behandelt wurden, verbesserten sich im Vergleich zu Placebo die kognitive Leistung und die neuropsychiatrischen Symptome (Abb. 23).



Steigerung der Arbeitsleistung und Merkfähigkeit

Diese großangelegte Studie (Grass-Kapanke et al., 2011) untersuchte, ob die Arbeitsleistung, die Merkfähigkeit, die Konzentration und die Lebensqualität durch eine 3-monatige Einnahme von 1 x täglich 240 mg EGb 761® signifikant zu steigern sind (Abb. 24). Die 297 Teilnehmer dieser Studie im Alter von 45 bis 65 Jahren, Durchschnittsalter 55 Jahre, hatten beim Studienstart beginnende kognitive Leistungseinbußen beklagt. Dies betraf einerseits die Konzentration und die Gedächtnisleistung, andererseits die Merkfähigkeit. Den Studien-Teilnehmern mussten diese Einbußen bewusst sein. Sie durften allerdings keinerlei Defizite zeigen, die als Krankheitsanzeichen zu werten gewesen wären.

Die Resultate nach 3-monatiger Einnahme von 1 x täglich 240 mg EGb 761®: Die Arbeitsleistung steigerte sich signifikant (Abb. 24). Ein vergleichsweise schwacher Zuwachs bei der Placebo-Gruppe erklärt sich durch die testbedingten Lerneffekte. Die Merkfähigkeit steigerte sich unter EGb 761®. Zudem belegt die Studie eine signifikant höhere persönliche Lebensqualität, bezogen auf das körperliche Wohlbefinden (SF-36, Physical Health, p = 0,04) für die EGb 761®-Gruppe. Die Verträglichkeit war gut.

Deutlich bessere Informationsverarbeitung und signifikanter Zuwachs beim Lernerfolg unter 1 x 240 mg EGb 761® täglich.

3.6 EGb 761® bei Menschen mit leichter oder moderater Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskulärer Demenz oder Mischformen

3.6.1 EGb 761® wirkt als Antidementivum

Die Wirksamkeit von EGb 761® bei Demenz-Erkrankungen hat sich in kontrollierten klinischen Studien nach modernsten Richtlinien bestätigt. Dies schlägt sich darin nieder, dass EGb 761® in verschiedenen relevanten Empfehlungen als Antidementivum positiv beurteilt wird (Abb. 25).

In Studien zu EGb 761® wurden Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte entsprechend den Vorgaben im Diagnostischen und Statistischen Manual (DSM-III-R, DSM-IV) bzw. ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) sowie nach modernen Forschungskriterien (NINCDS/AIREN, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences). Dadurch konnte die Wirksamkeit von Ginkgo-Extrakt bei verschiedenen Demenz-Typen (Demenz bei Alzheimer-Krankheit und vaskuläre Demenz) differenziert betrachtet werden.

EGb 761® ist als wirksames Antidementivum international anerkannt.

Eine antidementielle Therapie sollte möglichst frühzeitig eingeleitet und über einen längeren Zeitraum fortgeführt werden. Eine Stabilisierung des Zustandes oder eine Verlangsamung der Progression ist bereits ein Therapieerfolg.

Abb. 23: Zusätzlich zu positiven Effekten auf die Kognition verbessern sich bei MCI-Patienten die neuropsychiatrischen Symptome (nach Gavrilova et al., 2014). Gezeigt ist der sogenannte neuropsychiatrische Index zu Beginn der Studie, nach 12 Wochen und nach 24 Wochen in der EGb 761®-Gruppe und in der Placebo-Gruppe.

Abb. 24: Arbeitsleistungsserie zum Test von Konzentration und Dauer- aufmerksamkeit; Wiener Testsystem (nach Grass-Kapanke et al., 2011). ** p = 0,01

Abb. 25: Nationale und internationale Anerkennung des *Ginkgo*-Spezialextraktes EGb 761® als Antidementivum.



Die Wirksamkeit von EGb 761® wurde für verschiedene Demenz-Typen (Alzheimer-Demenz, vaskuläre Demenz, Mischform) nachgewiesen und in Meta-Analysen bestätigt.

Sowohl für die Alzheimer-Demenz als auch für die vaskuläre Demenz ergaben sich gleichermaßen positive Ergebnisse für die Behandlung mit EGb 761®, die in mehreren aktuellen Meta-Analysen bestätigt wurden (IQWiG, 2008; Weinmann et al., 2009; Kasper und Schubert, 2009; Wang, 2010; Yang et al., 2011; Brondino et al., 2013; Yang et al., 2014; Gauthier und Schlaefke, 2015; Tan et al., 2015; Solfrizzi und Panza, 2015).

Beispielhaft für diese Analysen, die zu ähnlichen Ergebnissen kommen, stellen wir hier die Schlussfolgerungen aus der Arbeit von Gauthier und Schlaefke (2015) vor. Demenz-Patienten profitieren von der Einnahme des *Ginkgo*-Spezialextraktes EGb 761®. Sie zeigen eine bessere kognitive Leistung, machen einen besseren klinischen Gesamteindruck und bewältigen Aktivitäten des täglichen Lebens besser als Patienten, die nur Placebo erhielten. Zu diesem Ergebnis kommt die Meta-Analyse von 7 klinischen Studien mit insgesamt 2.684 Patienten, die ungefähr ein halbes Jahr lang täglich mit EGb 761® oder Placebo behandelt worden waren.

Dabei traten unerwünschte Ereignisse unter EGb 761® nicht häufiger auf als unter Placebo.

Zum Vergleich von EGb 761® mit Placebo liegen mehrere große, randomisierte, doppelblinde Studien vor, in denen die Wirksamkeit über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten untersucht wurde.

In einer großen Doppelblindstudie mit 216 Patienten wurde EGb 761® in einer Dosierung von 240 mg pro Tag über einen Zeitraum von 24 Wochen verabreicht (Kanowski et al., 1996). Die kognitiven Fähigkeiten wurden mittels SKT, der psychopathologische Befund wurde mittels NAB dokumentiert und ein abschließendes Urteil ebenfalls mittels CGIC abgegeben. Für alle drei Parameter wurde Ansprechen definiert, und zwar:

- SKT = Reduktion um mindestens 4 Punkte
- NAB = Reduktion um mindestens 2 Punkte
- CGIC = starke oder sehr starke Verbesserung

Bei allen drei Parametern wurde unter EGb 761® ein im Vergleich zu Placebo signifikant besseres Ergebnis erzielt (Abb. 26).

In einer weiteren randomisierten Doppelblindstudie wurden 400 ambulant behandelte Patienten mit leichter bis mittelgradiger Demenz und neuropsychiatrischer Begleitsymptomatik untersucht (Napryeyenko et al., 2007). Sie erhielten täglich 240 mg EGb 761® oder Placebo. Die primäre Messgröße im kognitiven Bereich war der SKT. Zur Messung neuropsychiatrischer Symptome wurden NPI und HAMD angewandt. Nach 22 Wochen zeigte die mit EGb 761® behandelte Gruppe eine deutliche Verbesserung im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Das gilt sowohl für die Demenz vom Alzheimer- wie vom vaskulären Typ. Die Verträglichkeit von EGb 761® war dabei außerordentlich gut. Die Behandlung steigerte die Lebensqualität der Demenz-Patienten und entlastete Angehörige und Pflegekräfte.

3

Unter EGb 761® ergaben sich signifikant höhere Responderraten als unter Placebo.

Abb. 26: Responderraten von SKT, NAB und CGIC unter EGb 761[®] im Vergleich zu Placebo (Kanowski et al., 1996).

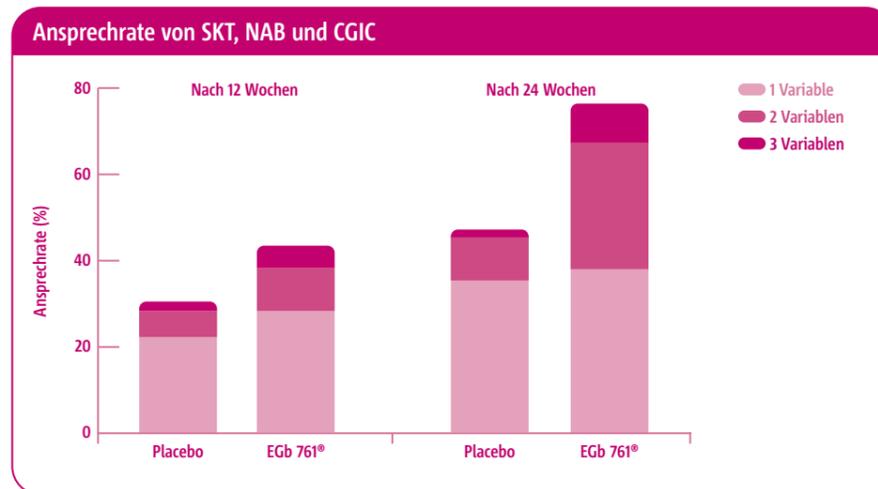


Abb. 27: Besserung im SKT-Score unter 22-wöchiger Behandlung mit EGb 761[®] (240 mg täglich) versus Placebo bei 400 dementen Patienten (nach Napryeyenko et al., 2009).

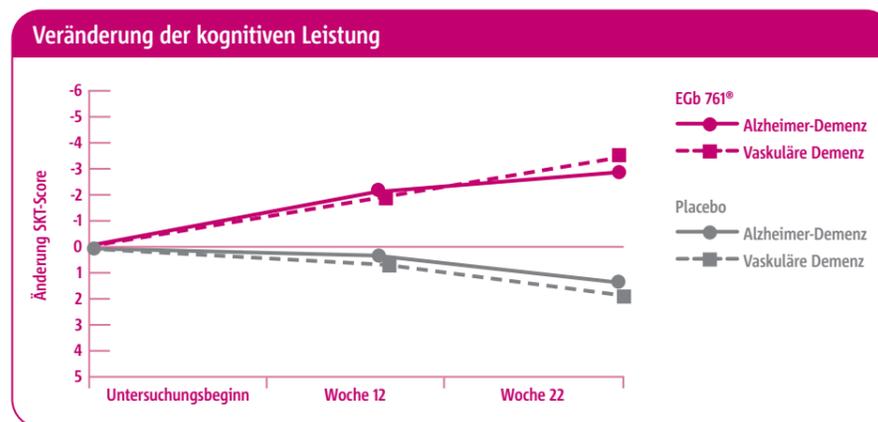
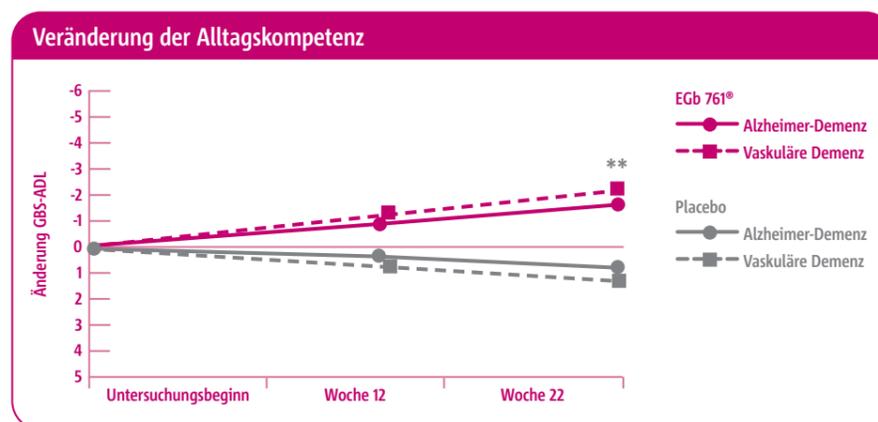


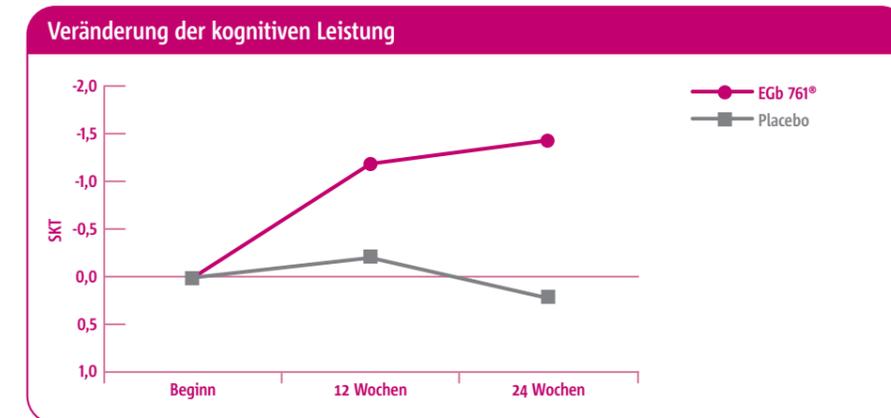
Abb. 28: Besserung im GBS-ADL-Score unter 22-wöchiger Behandlung mit EGb 761[®] (240 mg täglich) versus Placebo bei 400 dementen Patienten (nach Napryeyenko et al., 2009).



In einer multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten 24-wöchigen Doppelblindstudie (Ihl et al., 2011) zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer täglichen Einmaldosis von 240 mg bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz erhielten 404 ambulant betreute Patienten (Alter mindestens 50 Jahre) 1 x 240 mg EGb 761[®] oder Placebo. Die kognitiven Leistungen wurden mittels SKT, die neuropsychiatrischen Symptome mittels NPI dokumentiert.

Neben diesen beiden primären Zielgrößen wurden folgende Subscores untersucht: ADCS-CGIC, der global die Veränderung der Schwere der Erkrankung erfasst, der Verbal Fluency Test dokumentierte Änderungen der verbalen Leistung, Veränderungen bei der Fähigkeit zur Ausübung alltäglicher Aktivitäten wurden mittels ADL-IS untersucht, DEMQOL-Proxy dokumentierte Veränderungen der Lebensqualität. Die Schwere von Begleitsymptomen wie Tinnitus und Schwindel wurde zusätzlich analysiert.

Sowohl der SKT- als auch der NPI-Gesamtscore zeigten bereits nach 12-wöchiger Behandlung einen signifikanten Vorteil von EGb 761[®], der sich in der zweiten Studienhälfte weiter erhöhte. EGb 761[®]-Vorteile zeigten sich auch bei den Subscores: Die Belastung der Pflegenden nahm deutlich ab. Weiter ergaben sich signifikant bessere Ergebnisse im ADCS-CGIC, in der verbalen Leistungsfähigkeit und beim ADL-IS. Ebenso signifikant erhöhten sich die Lebensqualität und die Reduktion der Begleitsymptome Tinnitus und Schwindel. Die Studie belegt damit die Wirksamkeit von 240 mg EGb 761[®] als tägliche Einmaldosis bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz (Abb. 29). Die getrennte Auswertung für Alzheimer-Demenz und vaskuläre Demenz belegte die Wirksamkeit für beide Subgruppen (Ihl und Hörr, 2009). Die gute Verträglichkeit von EGb 761[®] wurde in dieser Studie erneut bestätigt.



3

Die Wirksamkeit von 240 mg EGb 761[®] bei Patienten mit Alzheimer- oder vaskulärer Demenz in Verbindung mit neuropsychiatrischen Symptomen ist belegt. Bei allen Parametern ergaben sich signifikant höhere Responderraten als unter Placebo.

Abb. 29: Verbesserung der kognitiven Leistung unter 24-wöchiger Behandlung mit EGb 761[®] (1 x 240 mg/Tag) bei 404 ambulanten Demenz-Patienten (nach Ihl et al., 2011).

Um die Ergebnisse von Ihl et al., 2011, zu bestätigen, wurde eine fast identische, wiederum randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie konzipiert: 410 ambulante Patienten mit leichter oder mittelschwerer Demenz und neuropsychiatrischen Beschwerden erhielten für 24 Wochen eine tägliche Einmaldosierung von 240 mg EGb 761® oder Placebo. Sowohl die kognitiven als auch die neuropsychiatrischen Symptome besserten sich signifikant stärker als unter Placebo, bereits nach 12 Wochen war ein Wirksamkeitsvorteil messbar, der sich nach 24 Wochen weiter verstärkt hatte. Die Ansprechrate bezüglich der kognitiven Wirkung lag mit dem Extrakt 20 Prozent höher als unter Placebo. Auch die Alltagsaktivitäten und die Belastung der pflegenden Angehörigen besserten sich signifikant (Herrschaft et al., 2012). Die Anzahl unerwünschter Ereignisse war dabei unter Verum nicht höher als unter Placebo.

3.6.2 EGb 761® bei Demenz vom Alzheimer-Typ

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertete im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen systematisch verfügbare Therapien der Alzheimer-Demenz nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin: Die abschließende Bewertung für Cholinesterase-Hemmer (Galantamin, Rivastigmin, Donepezil), Memantine, *Ginkgo biloba* und nicht-medikamentöse Behandlungen liegen vor. Auch wenn es eine Diskussion um die nach Ansicht von einigen Experten zu strengen Bewertungsmaßstäbe des IQWiG gibt, so kann doch als akzeptiert gelten, dass für die vom IQWiG positiv bewerteten Therapien tatsächlich der Nutzen für den Patienten nach strengsten wissenschaftlichen Ansprüchen nachgewiesen ist.

Für die Bewertung einer langfristigen Behandlung mit *Ginkgo*-haltigen Präparaten im Vergleich zu einer Placebogabe sowie im Vergleich zu einer Behandlung mit einer anderen medikamentösen oder nicht-medikamentösen Therapieoption hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele identifizierte das Institut nach intensiver Recherche in Datenbanken, bei Herstellern und bei der Zulassungsbehörde 1.103 Studienberichte, aus denen nach den vorab definierten Kriterien am Ende 5 kontrollierte Studien (4 gegen Placebo, 1 gegen Donepezil) für die Beurteilung ausgewählt wurden. Auf der Basis dieser Daten von 1.719 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Demenz kamen die Experten zu der Bewertung, dass ein Nutzen belegt sei für die Aktivitäten des täglichen Lebens und den klinischen Gesamteindruck. Einen „Hinweis für einen Nutzen“, die zweithöchste von 5 Bewertungskategorien des IQWiG, erkannten die Gutachter für kognitive Fähigkeiten, psychopathologische Symptome und die Lebensqualität der betreuenden Angehörigen. Auch wenn keine Zunahme des Anteils an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, auch schwerwiegenden, zu verzeichnen war, zeigte sich unter *Ginkgo* eine leicht erhöhte Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse. Der positive Nutzenbeleg gelang jedoch nur für den Tebonin®-Extrakt EGb 761® in der Tagesdosis von 240 mg.

In der Zusammenschau mit den anderen IQWiG-Bewertungen zeigt sich, dass EGb 761® zu den wissenschaftlich am besten belegten Behandlungen bei der Alzheimer'schen Erkrankung gehört (Abb. 30).

Neuere Meta-Analysen bestätigen die Wirksamkeit von EGb 761® in einer Dosierung von 240 mg pro Tag bei Demenz (IQWiG, 2008; Weinmann et al., 2009; Kasper und Schubert, 2009; Wang, 2010; Yang et al., 2011; Brondino et al., 2013; Yang et al., 2014; Gauthier und Schlaefke, 2015; Tan et al., 2015; Solfrizzi und Panza, 2015). Da die Alzheimer-Krankheit letztlich unheilbar ist und progredient verläuft, ist eine therapierelevante Frage, wie lange sich das Fortschreiten der Symptome aufhalten lässt. Mit einem errechneten Wert von 9,3 Monaten zeigt EGb 761® vergleichbare Wirksamkeit wie Cholinesterase-Hemmer.

Abb. 30: Zusammenschau der IQWiG-Abschlussbewertungen 2008/2009.

IQWiG-Bewertung der Behandlungen bei Alzheimer-Demenz				
	Cholinesterase-Hemmer	Memantine	EGb 761® (240 mg Tagesdosis)	Nicht-medikamentöse Verfahren (je nach Methode)
Schweregrad der Demenz	Leicht bis moderat	Moderat bis schwer	Leicht bis moderat	Leicht bis schwer
Aktivitäten des täglichen Lebens	↑	↑	↑↑	↔
Kognitive Fähigkeiten	↑↑	↑↑	↑	↑ ^d /↔/Keine Daten
Psychopathologische Symptome	↑ ^a	↔	↑/↑↓ ⁺	↔/Keine Daten
Lebensqualität	↔/Keine Daten	Keine Daten	(↑)	↔/Keine Daten
Klinischer Gesamteindruck/Krankheitsstadium	↑↑	↔	↑↑	(↑ ^e)/(↔)/Keine Daten
Lebensqualität der (betreuenden) Angehörigen	↑ ^a	↔	↑	↔/Keine Daten
Nebenwirkungen	↓↓	↔	↔ ^b /↓↓ ^c	↓/↔/Keine Daten

↑↑ Nachgewiesener Nutzen
 ↑ Hinweis auf Nutzen
 ↑↓⁺ Heterogene Daten, aber Tendenz für einen Nutzen
 ↔ Kein Hinweis auf Nutzen/Schaden
 ↓↓ Nachgewiesener Schaden
 ↑↓ Unklare Datenlage
 () Wenig Daten

a Äußerst geringer Nutzen, nur für Galantamin
 b Keine Zunahme des Anteils Patienten mit UE oder schwerwiegender UEs
 c Erhöhte Abbruchrate wegen UEs
 d Kognitive Verfahren in Kombination mit Medikation
 e Psychosoziale Aktivierung

Die Empfehlung der S3-Leitlinie Demenzen gilt ausschließlich für den Extrakt EGb 761®, nicht aber für andere Ginkgo-Präparate.

Solche Analysen flossen auch in die Empfehlungen der S3-Leitlinie Demenzen von 2016 ein. Über fünf Jahre lang hatten 23 medizinische Gesellschaften, Berufsverbände und Organisationen unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) die Behandlungsmöglichkeiten von Demenzen wissenschaftlich ausgewertet. Die überarbeitete Leitlinie der höchsten methodischen Qualitätsstufe (S3) formuliert auf knapp 130 Seiten über 90 Schlüsselempfehlungen zu prioritären Versorgungsfragen. Eine wichtige Neuerung der überarbeiteten Leitlinie: Die Verwendung des *Ginkgo-biloba*-Extrakts EGb 761® wurde in die Reihe der Behandlungsmöglichkeiten aufgenommen, die bei leichter bis mittelschwerer Demenz in Frage kommen. Die von den beteiligten Experten einstimmig gegebene aktuelle Empfehlung beruht auf neuen Untersuchungen zur Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit. Den Untersuchungen wurde von den Wissenschaftlern höchstes wissenschaftliches Niveau bescheinigt (sogenannte Evidenzebene Ia). Bei Patienten bessert die regelmäßige Einnahme Konzentration, Gedächtnis und seelische Veränderungen wie Reizbarkeit oder Niedergeschlagenheit. Sie können dadurch Aktivitäten des Alltags wieder besser bewältigen und die Belastung für die Angehörigen wird gemindert.

Die Empfehlung betrifft ausdrücklich nicht alle *Ginkgo*-Präparate, sondern explizit den Spezialextrakt EGb 761®, mit dem die neuen klinischen Studien durchgeführt wurden. Untersucht wurde eine Dosierung von einmal täglich einer Filmtablette mit 240 mg. Nur bei dauerhafter Einnahme dieser Dosierung konnte die Wirkung nachgewiesen werden.

3.6.3 EGb 761® bei vaskulärer Demenz

Der größte Teil der Demenz-Patienten leidet an einer Alzheimer-Demenz, der kleinere Teil an einer vaskulären Demenz oder einem gemischten Krankheitsbild. Diese Subgruppen wurden in einigen Studien gesondert untersucht.

Die mit validierten Messinstrumenten auf 3 Prüfebene durchgeführten Studien von Kanowski et al., 1996, und Le Bars et al., 1997, ergaben keinen deutlichen Unterschied in der Wirksamkeit von EGb 761® bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und Patienten mit vaskulärer Demenz. Beide Studien hatten einen Anteil von ca. 25 Prozent an Patienten mit vaskulärer Demenz oder Mischformen.

Eine aktuelle Untersuchung zur Wirksamkeit in den beiden Subgruppen aus der Studie Napryeyenko et al. bestätigte die vergleichbar gute Wirksamkeit von EGb 761® bei beiden Demenz-Erkrankungen (Napryeyenko et al., 2009; Abb. 27, 28, S. 30).

3.6.4 Verbesserung neuropsychiatrischer Symptome

Neuropsychiatrische Symptome wie Depression, Apathie, Reizbarkeit oder Unruhe gehören zum dementiellen Syndrom und können die selbstständige Lebensführung des Patienten deutlich beeinträchtigen sowie Angehörige und Pflegende stark belasten. Mehrere Analysen ergaben, dass EGb 761® neuropsychiatrische Symptome bessert und dass Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen am stärksten von dem Präparat profitieren. Bei Patienten ließ sich in kontrollierten Studien eine Verbesserung insbesondere von Angst, Depression, Apathie, Reizbarkeit und Schlafstörungen nachweisen, auch die Belastung der Angehörigen nahm entsprechend ab (Ihl und Hörr, 2009; Abb. 31).

Patienten mit solchen neuropsychiatrischen Symptomen zeigen zudem unter Placebo die stärkste kognitive Verschlechterung. Gerade diese Patienten profitieren besonders von EGb 761® (Schneider et al., 2005; Ihl et al., 2010; Abb. 32).

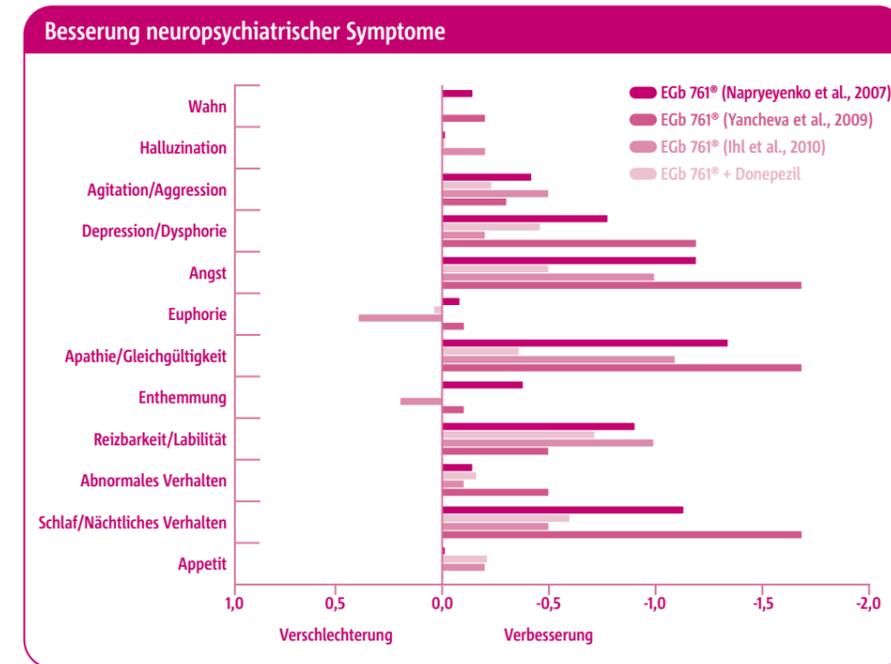


Abb. 31: Besserung der Ausprägung neuropsychiatrischer Symptome in kontrollierten Studien (modifiziert nach Ihl und Hörr, 2009).

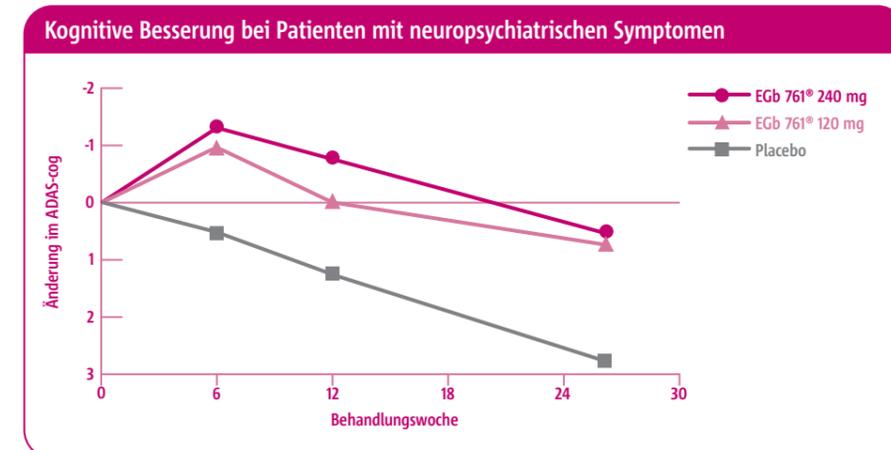


Abb. 32: Besserung kognitiver Funktion bei Patienten mit neuropsychiatrischen Symptomen (Placebo, EGb 761® 120 mg, EGb 761® 240 mg; nach Schneider et al., 2005; Ihl et al., 2010).

Die Wirksamkeit von EGb 761® war auch bei vaskulärer Demenz signifikant besser als unter Placebo. Im Vergleich zur Alzheimer-Demenz bestehen in der Wirksamkeit keine Unterschiede.

3

3.6.5 EGb 761®, Donepezil oder beide in Kombination bei Alzheimer-Demenz mit neuropsychiatrischen Merkmalen

Es ist bereits länger bekannt, dass *Ginkgo*-Extrakt die Pharmakokinetik und -dynamik von Donepezil nicht beeinflusst (Yasui-Furukori, 2004). Um die Wirkung einer Kombination von Donepezil mit EGb 761® näher zu untersuchen, wurden 96 ambulante Patienten ab 50 Jahren (Durchschnittsalter: 68 Jahre) untersucht, die leichte bis mäßige Alzheimerbeschwerden mit neuropsychiatrischen Merkmalen zeigten (Yancheva et al., 2009).

Die NINCDS/AIREN Diagnose-Kriterien für wahrscheinlich Alzheimer-Kranke mussten erfüllt sein. Parameter: weniger als 36 Punkte im kognitiven Teil des TFDD, unter 6 Punkte im Uhrentest und zwischen 9 und 23 Punkte im SKT. Die Gesamtpunktzahl bei den 12 Positionen des Neuropsychiatrischen Inventars musste mindestens 5 betragen, mit mindestens einer Position, die mit 3 oder höher bewertet wurde (ausgeschlossen: Wahnvorstellungen oder Halluzinationen). Die Patienten erhielten randomisiert doppelblind EGb 761® (240 mg pro Tag), Donepezil (5 mg pro Tag über 4 Wochen Titrationsperiode, danach 10 mg pro Tag) oder EGb 761® und Donepezil kombiniert (mit derselben täglichen Dosis) für einen Zeitraum von 22 Wochen. Die Verbesserungen in Kognition, neuropsychiatrischen Symptomen, Alltagsaktivitäten und globaler Einschätzung durch den behandelnden Arzt waren in allen 3 Behandlungsgruppen vergleichbar mit einer Tendenz zugunsten der Kombination. Unerwünschte Ereignisse traten unter EGb 761® (0,005/Tag) oder unter Kombination (0,006/Tag) seltener auf als unter Donepezil (0,01/Tag).

In einer großen Kohortenstudie profitierten Patienten mit milder bis moderater Demenz, die mit AChI behandelt wurden, zusätzlich von der Einnahme von EGb 761® (Canevelli et al., 2014). Dies ist das Ergebnis der „Impact of Cholinergic Treatment Use“ (ICTUS) Untersuchung, die über ein Jahr mit 828 AD-Patienten an 29 klinischen Zentren in 12 europäischen Ländern durchgeführt wurde. Nach einem Jahr hatten sich die Patienten der „nur“ AChI-Gruppe um 1,44 MMST-Punkte verschlechtert, während sich die AChI/EGb-Gruppe um 0,42 Punkte verbesserte ($p < 0,006$). Nach 6 Monaten wurde kein Behandlungseffekt festgestellt; auch hier ist offenbar eine ausreichend lange Einnahme essentiell. Die Autoren geben zu bedenken, dass Patienten von einer EGb 761®-Einnahme über einen längeren Zeitraum als 12 Monate noch stärker profitieren könnten. Dennoch wurden die Patienten nur über ein Jahr beobachtet, um „selection bias“ zu minimieren. Die Mehrzahl der EGb-Patienten erhielt nur 120 mg EGb 761®/Tag statt der empfohlenen Tagesdosis von 240 mg. Die Studie wurde von der Europäischen Union sowie von den Pharmaunternehmen Eisai, Jansen, Lundbeck und Novartis finanziert.

Die Wirksamkeit von EGb 761® bei Alzheimer-Demenz ist mit Cholinesterase-Hemmern vergleichbar.

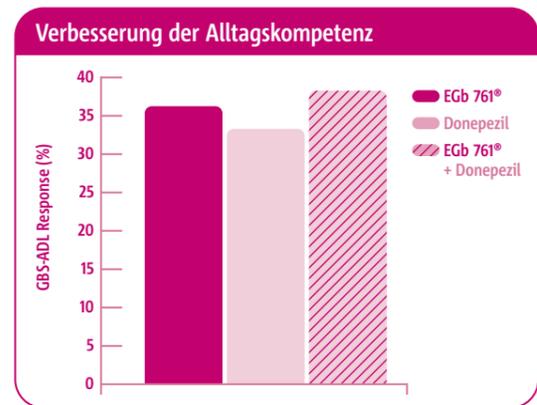


Abb. 33: Vergleich der Behandlung mit EGb 761®, Donepezil oder EGb 761® und Donepezil in Kombination (nach Yancheva et al., 2009).

4

Wirksamkeit bei Tinnitus

4.1 Tinnitus, unverstandener Plagegeist

Tinnitus ist ein Krankheitsbild, das pathophysiologisch auf sehr unterschiedliche Ursachen zurückgeführt wird. Letztlich sind die genauen Ursachen allerdings unklar. Er kann isoliert auftreten, als Folge von oder begleitend zu HNO-Erkrankungen oder Störungen anderer Organe, auch infolge von Stress und Überlastung (Abb. 34).

Der Hörvorgang ist komplex und erfordert neben der physikalisch-mechanischen Umwandlung von Schallwellen in elektrische Impulse eine individuelle Hörverarbeitung (Abb. 35). Dadurch ist zu erklären, dass es neben objektiv auch vom Arzt hör- und messbaren Ohrgeräuschen (objektiver Tinnitus) in sehr vielen Fällen einen subjektiven Tinnitus gibt, der nur vom Betroffenen selbst wahrgenommen wird. Je nach psychischer Verfassung oder eventuellen Stresssituationen kann ein Tinnitus die Lebensqualität des Patienten erheblich einschränken und in einem Teufelskreis durch die negative Wahrnehmung und die Bedrohung des seelischen Gleichgewichts die Symptomatik weiter verstärken. Eine adäquate Therapie des Tinnitus ist daher von entscheidender Bedeutung, um eine Symptomlinderung für den Patienten zu erreichen und den Teufelskreis zu durchbrechen.

Eine wirksame Tinnitus-Therapie sollte möglichst frühzeitig einsetzen, um die Lebensqualität der Patienten schnellstmöglich wiederherzustellen, Arbeitsunfähigkeit zu verhindern und somit erhebliche sozioökonomische Kosten zu vermeiden.

Wichtige Tinnitus-Ursachen	
HNO-Erkrankungen	Andere Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> • Hörsturz • Mittelohrerkrankungen • Schalltrauma • Presbyakusis • ototoxische Medikamente • Vestibularis-Tumor 	<ul style="list-style-type: none"> • der Halswirbelsäule • des Zahn-/Kieferorgans • der Gefäße • Traumata

Abb. 34: Pathogenese des Tinnitus.

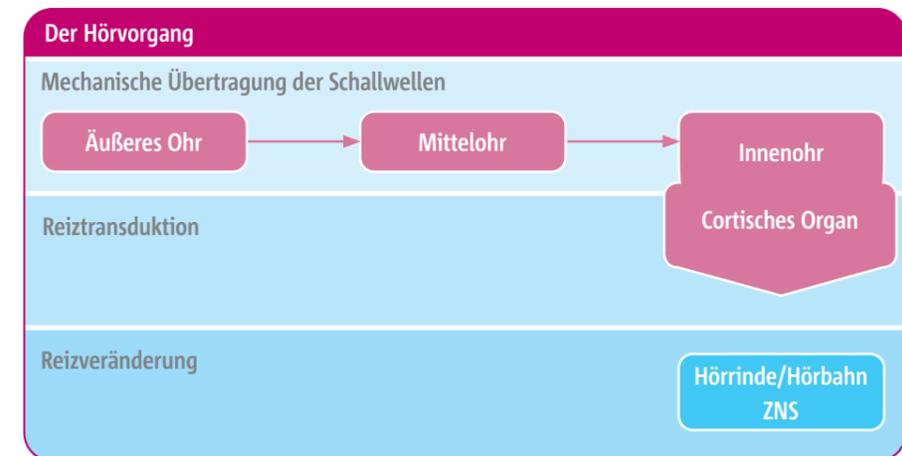


Abb. 35: Schematische Darstellung des Hörvorgangs.

Bei akuten Funktionsstörungen des Innenohrs tritt häufig ein vorübergehendes oder permanentes Ohrgeräusch auf. Am häufigsten sind Erwachsene im Alter über 40 Jahre betroffen. 1 bis 2 Prozent der Tinnitus-Patienten leiden so stark unter ihrer Erkrankung, dass die Arbeitsleistung bis hin zur Arbeitsunfähigkeit abnimmt und Suizidgedanken auftreten können. Tinnitus wird nicht selten von Durchblutungsstörungen und altersbedingten (involutiven) Veränderungen verursacht.

Auf Störungen der Durchblutung als Ursache von Tinnitus weisen viele Beobachtungen hin (Zenner 1998; Mazurek et al., 2006). Infektionen, die Tinnitus auslösen können, beeinträchtigen über die Bildung von Ödemen und Vaskulitiden die Durchblutung. Auch Lärm, ebenfalls eine häufige Tinnitus-Ursache, bewirkt einen Sauerstoffmangel in der Perilymphe des Innenohrs (Scheibe et al., 1992; Lamm und Arnold, 1996) und mindert den cochleären Blutfluss (Scheibe et al., 1993). Die Durchblutung der Cochlea ist sehr fein abgestimmt (Lyon und Payman, 2000) und kleine Störungen können sich daher stark auf die Funktion auswirken. Tinnitus ist oft korreliert mit „Presbykakis“, der Altersschwerhörigkeit. Altersassoziierte Degeneration des Innenohrs tritt bei 30 Prozent der Menschen zwischen 65–74 Jahren auf und bei der Hälfte der noch älteren Menschen (Blackwell et al., 2002).

Für Therapieempfehlung und Prognose des Tinnitus ist von Bedeutung, wie lange er bereits besteht. Sind es weniger als drei Monate, wird er „akut“ genannt. Die Aussichten sogar auf vollständige Heilung sind gut. Hingegen ist „chronischer Tinnitus“, der länger als drei Monate anhält, eine schwer zu behandelnde Erkrankung. Hier gilt schon als Behandlungserfolg, wenn der Tinnitus als etwas weniger störend wahrgenommen wird.

4.2 Medikamentöse Behandlung

Bei akutem Tinnitus gehören Medikamente zu den am häufigsten eingesetzten Therapiemodalitäten (Hall et al., 2011). Zur medikamentösen Behandlung des akuten idiopathischen Tinnitus werden neben Glukokortikoiden meist rheologische Mechanismen eingesetzt (unter anderem Hämodilution, Volumeneffekt, Verbesserung der Fluidität, Senkung der Plasmaviskosität/Fibrinogen). Die rheologischen Effekte, also die Verminderung der Blutviskosität durch standardisierten *Ginkgo*-Extrakt, sind gut belegt (Galduroz, 2007; Kellermann und Kloft, 2011; Santos, 2003). *Ginkgo*-Extrakt hat hingegen keinen messbaren Einfluss auf die Plättchenaggregation und Hämostase (Kellermann und Kloft, 2011).

Folgerichtig ist standardisierter *Ginkgo*-Extrakt die häufigste medikamentöse Therapieempfehlung durch Ärzte (Hall et al., 2011; Medimed, 2013). Unter den *Ginkgo*-Arzneimitteln ist EGb 761® die am häufigsten verordnete Substanz (Medimed, 2013). Eine Befragung bei HNO-Ärzten ergab, dass 79 Prozent EGb 761® zur Behandlung von Tinnitus empfehlen (HNO-net NRW). De facto ist *Ginkgo*-Spezialextrakt also medikamentöse Standardtherapie bei akutem Tinnitus. Laut einer Umfrage zur Anwenderzufriedenheit waren 74 Prozent der Tinnitus-Patienten, die ein Tebonin®-Präparat eingenommen hatten, damit zufrieden, bei den aktuellen Verwendern 86 Prozent (FORSA-Umfrage, 2015; Abb. 36).

Die Wirksamkeit von EGb 761® bei akutem Tinnitus wird dessen durchblutungsfördernden Eigenschaften zugeschrieben. Die geschädigten Zellen der Hörbahn werden besser mit Nährstoffen versorgt, was ihre Regenerationsfähigkeit fördert. Bei chronischem Tinnitus werden anderen Eigenschaften des Spezialextraktes dessen Wirkung zugeschrieben. Bei Tinnitus, der länger als

3 Monate anhält, hat sich der Höreindruck verfestigt; das Gehirn hat ihn gelernt. Die Wirkung von EGb 761® auf die Anpassungsfähigkeit von Nervenzellen und die Signalverarbeitung unterstützen vermutlich Maßnahmen, die das Geräusch aus der Wahrnehmung drängen und einen weniger belastenden Umgang mit ihm fördern.

Auch bei chronischem Tinnitus wird Pharmakotherapie regelmäßig eingesetzt (Hall et al., 2011). Wenn auch aktuelle Leitlinien keine medikamentöse Therapie bei chronischem Tinnitus empfehlen und Meta-Analysen keinen generellen Wirksamkeitsnachweis für *Ginkgo*-Extrakte unterschiedlichster Qualität bestätigen (Hilton et al., 2013; Tunkel et al., 2014; AWMF 2015; HMPC 2015), so war der Spezialextrakt EGb 761® doch in allen placebokontrollierten Studien signifikant gegen Tinnitus wirksam.

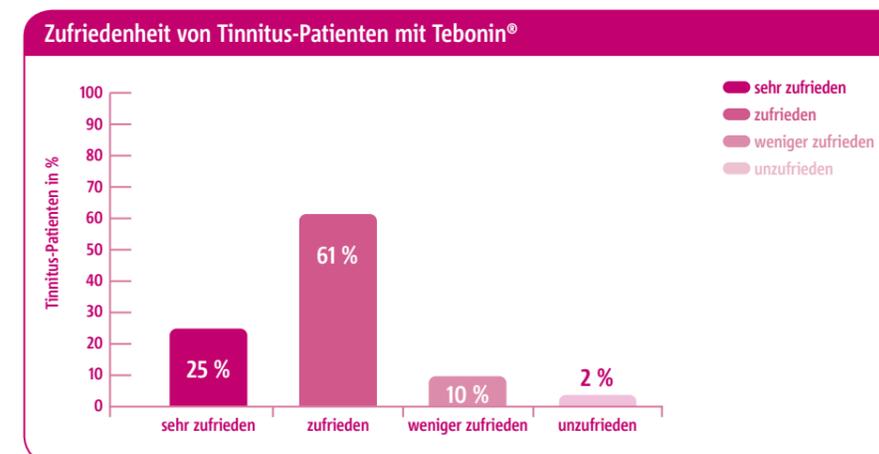


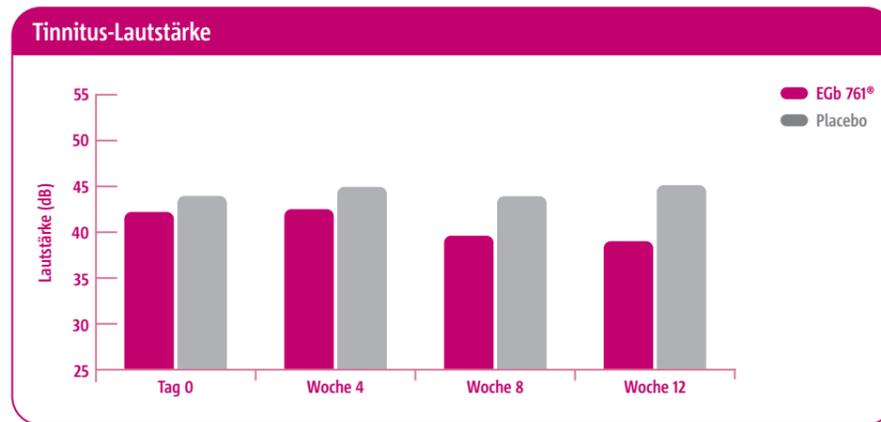
Abb. 36: Antwort auf die Frage „Wie zufrieden sind Sie alles in allem mit Tebonin®?“ (n = 102 aktuelle Tebonin®-Verwender; FORSA, 2015).

4.3 EGb 761® wirksam in randomisierten, placebokontrollierten klinischen Tinnitus-Studien

Unter dem *Ginkgo*-Extrakt EGb 761® besserten sich in klinischen Studien die Ohrgeräusche von Tinnitus-Patienten deutlich. Holstein, 2000, identifizierte im Rahmen einer Literaturübersicht insgesamt 19 klinische Prüfungen zur Behandlung von Tinnitus mit EGb 761®. 8 dieser Studien mit insgesamt 687 Patienten waren doppelblinde Vergleichsstudien zu Placebo oder durchblutungsfördernden Substanzen (Nicergolin, Cinnarizin).

Die vorliegenden Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass EGb 761® ein wirksames und gut verträgliches Therapeutikum bei Ohrgeräuschen unterschiedlicher Genese ist.

Abb. 37: Tinnitus-Lautstärke am stärker betroffenen Ohr in dB (Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervall) bei 99 Tinnitus-Patienten nach 12-wöchiger Therapie (Signifikanz der Unterschiede: $p = 0,015$; nach Morgenstern et al., 1997).



In placebokontrollierten Studien wies EGb 761[®] eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit bzw. höhere Responderrate auf als Placebo, sowohl bei Patienten mit Tinnitus kürzerer Dauer (Abb. 38) als auch bei Patienten mit chronischen Ohrgeräuschen (mittlere Erkrankungsdauer 4,5 Jahre; Morgenstern und Biermann, 1997).

In einer neueren Übersichtsarbeit wurden diese Ergebnisse bestätigt (von Boetticher, 2011). 8 placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1.199 Patienten wurden hier berücksichtigt. In allen 8 Studien wurde mit dem Extrakt EGb 761[®] eine Verbesserung im Vergleich zu Placebo erzielt. Eingeschlossen waren Studien, in denen subchronischer oder chronischer Tinnitus behandelt wurde, sowie Studien, in denen Tinnitus als Begleiterkrankung bei Demenz betrachtet wurde.

Schon vor 30 Jahren wurde an 32 Patienten mit Tinnitus und „zerebrovaskulärer Insuffizienz“ nach 30 Tagen Behandlung eine Heilung bei allen EGb 761[®]-Patienten festgestellt, während nur bei der Hälfte der Placebo-Patienten die Ohrgeräusche verschwanden (Eckmann und Schlag, 1982). Bei 40 Patienten mit „zerebraler Insuffizienz vaskulärer Genese“ wurde die Überlegenheit von EGb 761[®] im Vergleich zu Placebo bestätigt (Abb. 39). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz und Tinnitus besserte sich auch der Tinnitus nach EGb 761[®]-Behandlung deutlich (Abb. 40).

Es gibt auch Hinweise, dass die regelmäßige Einnahme von EGb 761[®] Tinnitus vorbeugen könnte. Bei Demenz-Patienten trat Tinnitus nur 0,38-mal so häufig auf, wenn sie EGb 761[®] eingenommen hatten, wie in der Placebogruppe ($p = 0,0008$; Tan et al., 2015). Zur Tinnitus-Prävention ist der Wirkstoff jedoch nicht zugelassen.

Abb. 38: EGb 761[®] verbessert Symptome bei Tinnitus kürzerer Dauer. 103 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 50 Jahren, die seit 0–20 Wochen unter Tinnitus litten, wurden mit EGb 761[®] oder Placebo behandelt (nach Meyer, 1986).

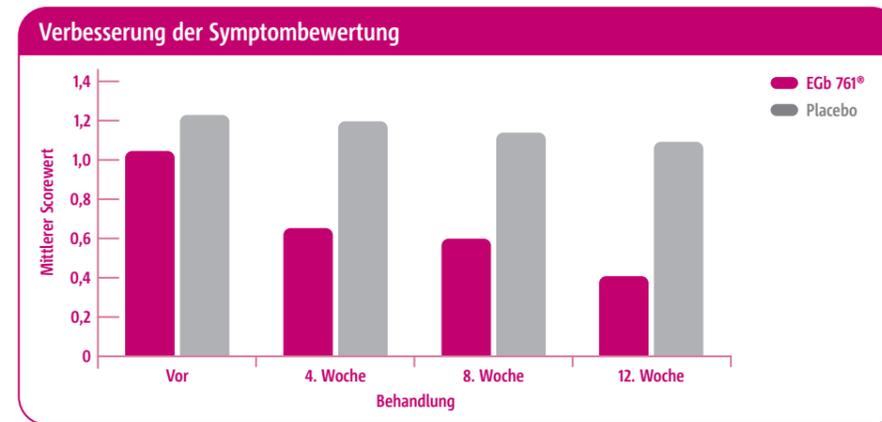
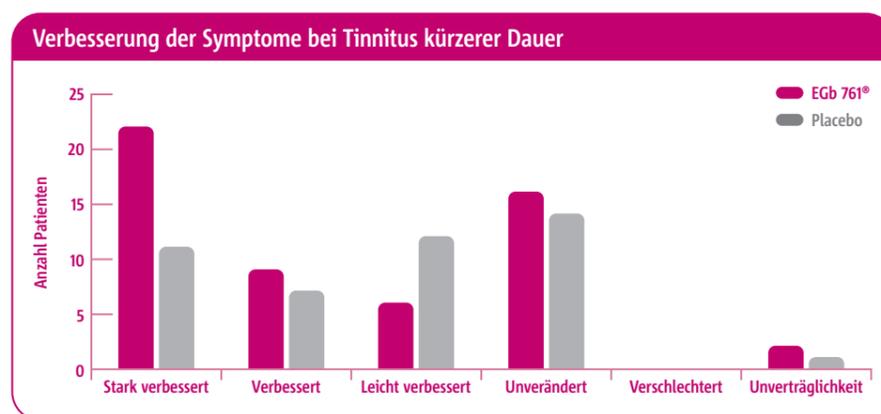


Abb. 39: Verbesserung der Symptombewertung Ohrgeräusche unter EGb 761[®]- oder Placebo-Behandlung (Halama et al., 1988).

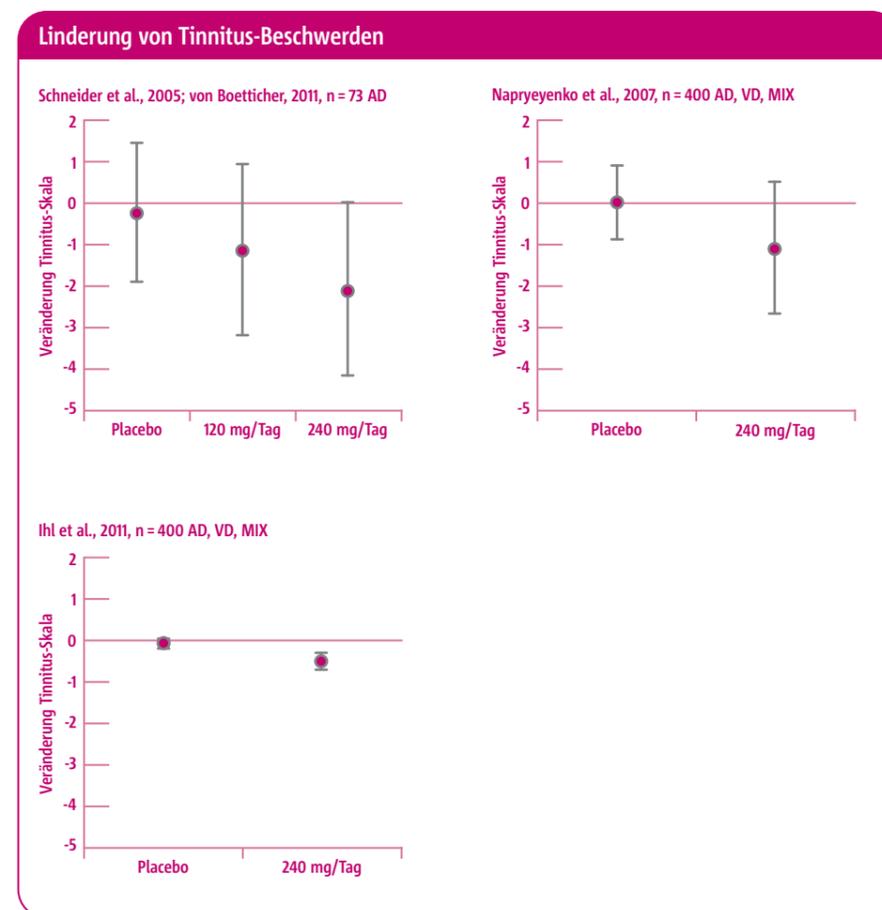
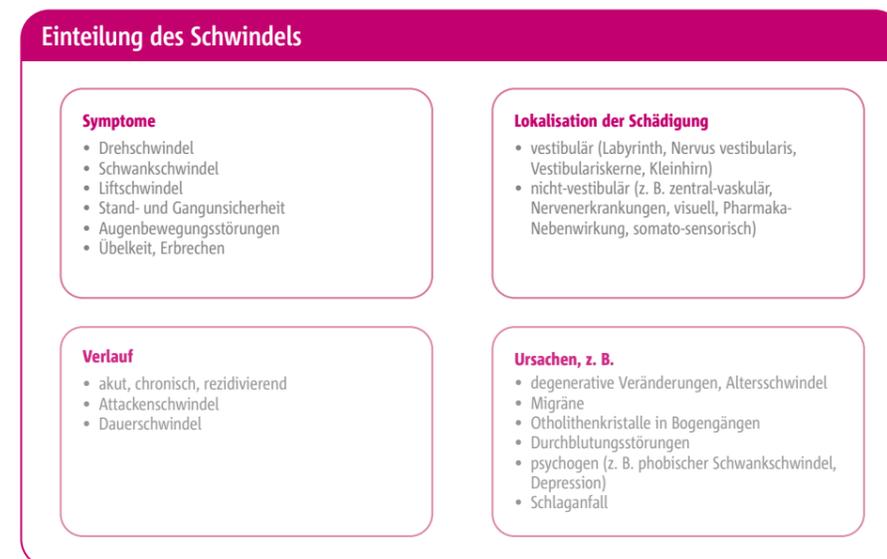


Abb. 40: Linderung von Tinnitus-Beschwerden unter EGb 761[®]-Behandlung bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer-Typ (AD), vaskulärer Demenz (VD) oder Mischformen (MIX). Je höher der Wert, desto stärker ist der Tinnitus ausgeprägt. Die Verbesserung war im Vergleich zu Placebo in allen Fällen statistisch signifikant (nach Schneider, 2005; von Boetticher, 2011: $p = 0,003$; Napryeyenko et al., 2007: $p = 0,003$; Ihl et al., 2011: $p < 0,001$).

5.1 Vertigo: häufiges Symptom mit unterschiedlichsten Ursachen

Schwindel gehört zu den häufigsten Symptomen, die Patienten veranlassen, die Praxis des Allgemeinarztes aufzusuchen. Über 30 Prozent der über 65-Jährigen hatten bereits mit Schwindel zu kämpfen; bei den über 85-Jährigen ist es fast die Hälfte.

Abb. 41: Einteilung des Schwindels: Symptome, Lokalisation der Schädigung, Verlauf und Ursachen.



Schwindel ist keine definierte Krankheit, sondern ein Symptom, das bei ganz unterschiedlichen Grunderkrankungen auftreten kann. Unter anderem lässt sich Schwindel einteilen nach der **Lokalisation** der Schädigung und nach den **Ursachen** (Abb. 41). Zur zuerst genannten Einteilung gehört der **vestibuläre Schwindel**, der mit einer Störung des Vestibularorgans zusammenhängt. Der vestibuläre Schwindel ist durch eine Richtung gekennzeichnet; meist handelt es sich um einen Drehschwindel. Der **nicht-vestibuläre Schwindel** ist gekennzeichnet durch uncharakteristische Symptome wie Gleichgewichtsstörungen, Gangunsicherheit oder Benommenheit.

Entsprechend der **Ursache** ist Schwindel unterschiedlich zu behandeln. Alters- oder durchblutungsbedingte Veränderungen des Gehirns, des Innenohrs, der peripheren Nerven oder der Augen können Schwindel auslösen. **Durchblutungsbedingter Schwindel** kann vom Zentralnervensystem (Kim et al., 2015; Blum und Kasner, 2015) ausgehen oder durch Durchblutungsstörungen im Innenohr verursacht sein (Strupp und Brandt, 2013).

EGb 761® hat sich im Vergleich zu Placebo bei verschiedenen Schwindelformen als signifikant wirksam erwiesen.

Schwindel ist ein häufiges Symptom in der allgemeinärztlichen Praxis, besonders bei älteren Menschen.

Der **Altersschwindel**, auch Presbyvertigo, wird durch zahlreiche Veränderungen in verschiedenen Organen verursacht. Zum Beispiel nimmt die Zahl und Dichte der Haarsinneszellen im Gleichgewichtsorgan insbesondere nach dem sechzigsten Lebensjahr ab (Merchant et al., 2000). Darüber hinaus degenerieren die „Ohrsteinchen“ (Otokonien) aus Kalziumcarbonat, die für die Funktion des Gleichgewichtsorgans unabdingbar sind (Agrawal et al., 2012). Ältere Menschen mit Osteoporose sind dabei besonders gefährdet. Es vermindert sich auch die Zahl der Verbindungen zwischen Gleichgewichtsorgan und Gehirn; die verbleibenden Fasern sind in ihrer Übertragung weniger effektiv als in jungen Jahren (Leonard und Kvetter, 2007). Dazu kommen Durchblutungsstörungen im Innenohr und Gehirn, neurodegenerative Schäden im Gehirn, periphere Neuropathie oder Sehstörungen. Eine Verlangsamung der Haltereфлекse, Gelenkerkrankungen und Muskelschwäche erhöhen zusätzlich die Sturzneigung. Oft ist die Schwindelursache multifaktoriell. Das Risiko für all diese Störungen steigt mit dem Alter; gleichzeitig vermindert sich die Fähigkeit der Gleichgewichtsorgane und des Gehirns, sich ohne unterstützende Maßnahmen zu regenerieren.

5.2 EGb 761® bei Schwindel vaskulärer und degenerativer Genese

Nicht immer kann eine Schwindelursache klar identifiziert werden; oft bleibt nur die Diagnose „unspezifischer Schwindel“. In einer Studie mit 160 solcher Patienten wurde die Wirksamkeit von EGb 761® im Vergleich zu Betahistin untersucht (Sokolova et al., 2014). In der klinischen Studie hatten jeweils 80 Patienten über 12 Wochen täglich 240 mg EGb 761® oder 32 mg Betahistin erhalten. Unter beiden Behandlungen besserten sich die Schwindelbeschwerden deutlich, wobei unter EGb 761® weniger unerwünschte Ereignisse auftraten. Die Schwindel-Patienten waren zu Beginn der Studie sehr häufig auch vaskulär erkrankt (vor allem zerebrovaskuläre Störungen, gefolgt von kardiovaskulären Erkrankungen, wie zum Beispiel Bluthochdruck oder verschiedene Herzerkrankungen; Mishchenko et al., 2015). Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Hinweisen, dass die Wirksamkeit von EGb 761® bei Schwindel auch auf dessen durchblutungsfördernden Eigenschaften beruht.

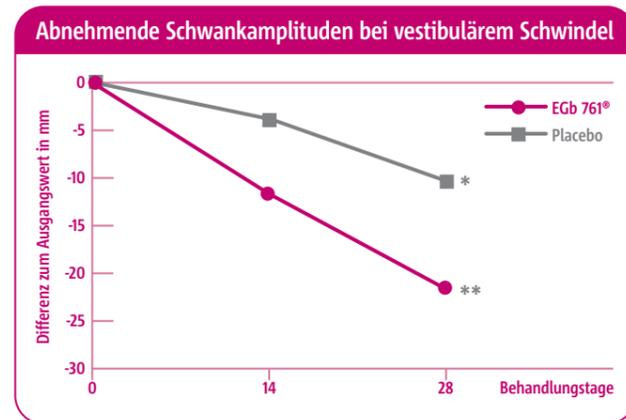
Häufig werden zur Behandlung von Schwindel Gleichgewichtsübungen empfohlen. Durch konsequentes Training kann das Gehirn die Beeinträchtigung von Hirnbereichen oder Gleichgewichtsorganen ausgleichen: Man nennt dies zentral-vestibuläre Kompensation. Diese Lernvorgänge können so erfolgreich gelingen, dass der Patient im Alltag nicht mehr spürt, dass das Gleichgewichtssystem beschädigt war. EGb 761® kann diese Anpassungsvorgänge unterstützen.

Denn eine Therapie mit EGb 761® beruht vermutlich auf folgenden Mechanismen

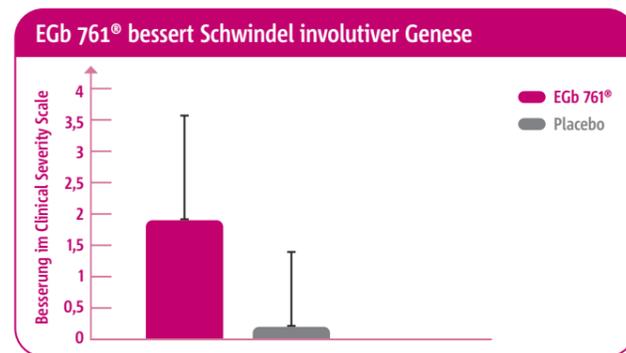
- EGb 761® unterstützt die Neuroplastizität (siehe Kapitel 2.2, Neuronale Zellvernetzung) und damit die Kompensation von Beeinträchtigungen des vestibulären Systems
- EGb 761® fördert die Durchblutung und setzt damit bei einer häufigen Ursache von Schwindelsymptomen an

Diese Annahmen beruhen auf tierexperimentellen Erkenntnissen. Die vestibuläre Kompensation, das heißt die Erholung und Symptomrückbildung nach einseitigen Vestibularisschädigungen, lässt sich durch EGb 761® beschleunigen. Und in präklinischen Modellen wurde gezeigt, dass EGb 761® die Durchblutung auch im Innenohr verbessert (Maas et al., 1987).

In einer Reihe von placebokontrollierten klinischen Studien zur Behandlung von Schwindel war EGb 761[®] signifikant wirksam. Selbst bei bisher erfolglos vortherapierten Patienten mit vestibulärem Schwindel (n = 35) konnte Hamann, 1985, eine im Vergleich zu Placebo signifikante Reduktion der Schwankamplituden erzielen, wenn die Patienten zusätzlich zu einem speziellen vestibulären Kompensationstraining EGb 761[®] erhielten (Abb. 42). Orendorz-Fraczkowska et al., 2002, beschrieben in einer kontrollierten Studie ebenfalls eine beschleunigte vestibuläre Kompensation durch die Kombination von Habituationstraining und EGb 761[®]. Die Wirksamkeit der physikalischen Therapie wurde also durch EGb 761[®] gesteigert, was in einer weiteren placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit ischämischen zentral-vestibulären Läsionen für die 240-mg-Tagesdosis bestätigt wurde (Heide et al., 1998).



Bei 181 Patienten mit Schwindel involutiver und vaskulärer Genese besserten 240 mg EGb 761[®] über 22 Wochen die Schwindelsymptome deutlich und signifikant (Napryeyenko et al., 2009; Abb. 43).



Bei Schwindel unklarer Genese zeigten Hagenauer et al., 1986, in einer randomisierten Doppelblindstudie (n = 70) eine signifikant bessere relative Reduktion der Beschwerden unter EGb 761[®] (160 mg) im Vergleich zu Placebo (Abb. 44). Die Besserung wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst, die die Patienten zu den verschiedenen Untersuchungsterminen dokumentierten. Zu einer positiven Bewertung der Wirksamkeit von EGb 761[®] bei Schwindel kam auch die umfassende Übersichtsarbeit zu placebokontrollierten Studien von Hamann, 2007.

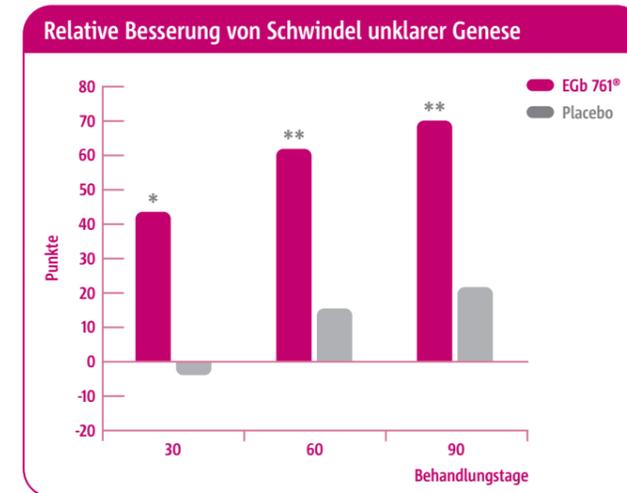


Abb. 44: Relative Besserung des Schwindels nach einer visuellen Analogskala im Vergleich zum Ausgangswert (nach Hagenauer et al., 1986). * p < 0,02, ** p < 0,01

Es gibt auch Hinweise, dass EGb 761[®] Schwindel vorbeugen könnte. Bei Demenz-Patienten trat Schwindel halb so häufig auf, wenn sie EGb 761[®] eingenommen hatten, wie in der Placebo-Gruppe (p = 0,0003, Tan et al., 2015). Zur Vorbeugung von Schwindel ist der Wirkstoff jedoch nicht zugelassen.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Patientengruppen, die in den genannten Studien untersucht wurden, wurden keine umfassenden Meta-Analysen oder Bewertungen zur Wirkung von EGb 761[®] oder zu Arzneibuch-konformen *Ginkgo*-Extrakten insgesamt bei Vertigo durchgeführt (HMPC, 2015).

Abb. 42: Verringerung der Schwankamplituden durch physikalische Therapie (vestibuläres Kompensationstraining) unter Begleitmedikation mit EGb 761[®] bzw. Placebo (nach Hamann, 1985). Dargestellt ist die Abweichung der Schwankamplitude im Vergleich zum Ausgangswert in mm. * p < 0,05, ** p < 0,0001

Abb. 43: Nach 22 Wochen Behandlung mit EGb 761[®] bessern sich die Schwindelsymptome bei Patienten mit vaskulärer Demenz deutlich und statistisch signifikant (p < 0,01, n = 181) im Vergleich zu Placebo (nach Napryeyenko et al., 2009). Die Schwere des Schwindels wurde von den Patienten auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet; in der EGb 761[®]-Gruppe besserte sich dieser Wert über die 22 Wochen Studiendauer um 1,9 Punkte und in der Placebo-Gruppe um 0,2 Punkte.

EGb 761[®] ist gut verträglich

Die Verträglichkeit von EGb 761[®] ist umfassend untersucht. In verschiedenen Meta-Analysen wurden im Vergleich zu Placebo unter EGb 761[®] keine signifikant höheren Nebenwirkungsraten gefunden (Kleijnen und Knipschild, 1992; Oken et al., 1998; Ernst und Pittler, 1999; Gauthier und Schlaefke, 2015; Tan et al., 2014). Durch einzelne Meldungen von Patienten, Ärzten oder Apothekern sind Nebenwirkungen bekannt geworden. Naturgemäß lassen sich daraus keine gesicherten Angaben über die Häufigkeit solcher Nebenwirkungen berechnen. Unter Einnahme von *Ginkgo*-haltigen Arzneimitteln sind leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindelgefühle oder allergische Hautreaktionen, auch ein allergischer Schock möglich. Theoretisch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Einnahme von *Ginkgo*-Zubereitungen das Auftreten weiterer Krampfanfälle fördert. In einer Metaanalyse von 44 randomisierten, doppelblinden GCP Studien mit insgesamt 6415 Patienten zeigte sich: Die in der Tebonin[®] Fach- und Gebrauchsinformation erwähnten Nebenwirkungen traten unter Patienten, die EGb 761[®] einnahmen, nicht häufiger auf als unter Patienten, die Placebo einnahmen (Schulz et al., 2017). Übelkeit (0,65 mal so häufig wie unter Placebo) und Schwindel (0,77 mal so häufig) waren sogar signifikant seltener.

Ebenfalls aus Einzelberichten von Patienten, Ärzten oder Apothekern war eine erhöhte Neigung zu Blutungen bzw. eine Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung anderer Substanzen nicht auszuschließen. Bei krankhaft erhöhter Blutungsneigung oder bei gleichzeitiger Einnahme gerinnungshemmender Arzneimittel sollte daher Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden. EGb 761[®] sollte vorsichtshalber 3 bis 4 Tage vor einer Operation abgesetzt werden und darf in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. In mehreren gezielten Studien konnte bei alleiniger Gabe kein Einfluss von EGb 761[®] in den Dosierungen von 120 mg, 240 mg und 480 mg am Tag über 7 bis 14 Tage auf die Blutungszeit, die Blutgerinnung, die Thrombozytenaggregation und die Fibrinolyse festgestellt werden (Kellermann und Kloft, 2011). Auch in klinischen Studien und systematischen Datenbankanalysen war für EGb 761[®] kein erhöhtes Blutungsrisiko erkennbar. Mehrere gezielte Studien fanden auch keine Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung von ASS (zum Beispiel Aspirin[®]) oder Clopidogrel (zum Beispiel Plavix[®]) durch *Ginkgo-biloba*-Extrakt und auch aus klinischen Studien oder Datenbankrecherchen ergab sich kein Hinweis auf eine solche Wechselwirkung. Bei gleichzeitiger Einnahme jeglicher Medikamente und Phenprocoumon (zum Beispiel Marcumar[®]) ist es eine allgemeine Vorsichtsmaßnahme, darauf zu achten, ob es zu einer Veränderung des Quick- oder INR-Wertes kommt. In gezielten klinischen Studien wurde keine Wechselwirkung von Antikoagulantien mit *Ginkgo-biloba*-Extrakt gefunden. Wir raten jedoch grundsätzlich dazu, auch bei Kombination von EGb 761[®] mit Marcumar[®] den Gerinnungsstatus anfangs häufiger zu überprüfen.

FAZIT: Angesichts der geringen Häufigkeit von Blutungsfällen lässt sich kein Kausalzusammenhang herstellen. Alle gezielten Untersuchungen fanden keinen Einfluss von EGb 761[®] auf die Blutgerinnung. Die aktuelle Datenlage erläutern wir im Folgenden.

Nachdem 1996 erstmals über einen Fall mit einer Blutung in Zusammenhang mit der Einnahme eines unbekanntes *Ginkgo-biloba*-Präparates aus den USA berichtet wurde, sind zahlreiche systematische Studien speziell zur Beeinflussung der Hämostase und Thrombozytenaggregation durch quantifizierte *Ginkgo-biloba*-Extrakte wie EGb 761[®] durchgeführt und ist das gesamte vorliegende Erkenntnismaterial hinsichtlich eines potenziell erhöhten Blutungsrisikos bewertet worden (zuletzt von Kellermann und Kloft, 2011; Beckert et al., 2007; Bone, 2008). Hieraus ergaben sich die nachfolgend zusammengefassten Ergebnisse.

Mangelhafte Dokumentation der publizierten Fallberichte

Die publizierten Fallberichte über Blutungen in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von *Ginkgo*-Produkten sind mangelhaft dokumentiert, die Kausalität ist fragwürdig, die *Ginkgo*-Produkte sind bezüglich Zusammensetzung und Art der Zubereitung von *Ginkgo biloba* überwiegend undefiniert. Dies betrifft auch 2 Fallberichte über postoperative Blutungen.

Keine Beeinflussung der Thrombozytenaggregation oder Blutgerinnung bei Gesunden

In 7 gezielten klinischen Studien, davon 5 placebokontrolliert, bei gesunden jungen, mittelalten oder älteren Freiwilligen fand sich kein signifikanter Effekt von EGb 761[®] in einer Tagesdosis von 120 bis 480 mg über bis zu 6 Monate Behandlungsdauer auf die Thrombozytenaggregation oder verschiedene Parameter der Blutgerinnung (Bone, 2008). Auch eine Meta-Analyse von 18 klinischen Studien ergab keinen Einfluss quantifizierter *Ginkgo*-Extrakte auf die Thrombozytenaggregation, die Fibrinogen-Spiegel oder die Gerinnungsparameter PTT und TPZ (Kellermann und Kloft, 2011; Abb. 45, 46).

Keine Wechselwirkungen mit ASS, Clopidogrel oder Antikoagulantien

2 gezielte Studien fanden keine klinisch relevante Wechselwirkung zwischen EGb 761[®] und Acetylsalicylsäure (Wolf, 2006; Gardner et al., 2007), eine weitere keine Wechselwirkung zwischen EGb 761[®] und dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin (Jiang et al., 2005). Auch bei Kombination anderer *Ginkgo*-Präparate mit Warfarin oder Clopidogrel fand sich keine Wechselwirkung (Engelsen et al., 2002; Aruna und Naidu, 2006). Zur Wechselwirkung von EGb 761[®] mit anderen, auch den neuen oralen Antikoagulantien wurden bisher keine gezielten Studien durchgeführt.

Kein erhöhtes Blutungsrisiko in vorliegenden Studien

In der großen Zahl publizierter placebokontrollierter klinischer Studien mit EGb 761[®] bei über 5.000 Patienten bzw. Probanden wurde keine auffällige Häufung von Blutungen unter dem Extrakt beobachtet. Auch in einer US-amerikanischen Studie, in der über 1.500 gesunde Probanden über mehr als 6 Jahre 240 mg EGb 761[®] täglich einnahmen, war die Rate schwerwiegender Blutungen mit 8,9 Prozent nicht höher als in der Placebo-Gruppe (9,2 Prozent), und auch bei den Probanden, die gleichzeitig ASS einnahmen, ergab sich kein Unterschied (DeKosky et al., 2008).

Kein erhöhtes Blutungsrisiko in der breiten Anwendung

Eine Auswertung von 320.644 Patientenverläufen aus der deutschen Arztdatenbank MediPlus fand keine Häufung von Blutungen unter EGb 761[®]-Anwendern (n = 9.794, relatives Risiko 0,99) oder unter Behandlung mit irgendeinem Antidementivum (relatives Risiko 1,05; Gaus et al., 2005).

EGb 761[®] ist gut verträglich. Eventuell auftretende Nebenwirkungen sind in der Regel nur leicht, ein Zusammenhang von Blutungen mit der Gabe von EGb 761[®] ist nicht gesichert. Blutungen können jedoch bei allen Menschen auftreten, auch bei denen, die *Ginkgo*-Präparate einnehmen. In Anbetracht mehrerer Milliarden verwendeter Tagesdosen EGb 761[®] ist es nicht verwunderlich, dass es Einzelfallmeldungen über Blutungen bei Patienten gibt. Auch wenn kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Einnahme von EGb 761[®] und Blutungen hergestellt werden konnte, raten wir in der Gebrauchsinformation, mit einem Arzt zu sprechen, wenn Arzneimittel bei Menschen mit erhöhter Blutungsneigung verwendet werden sollen.

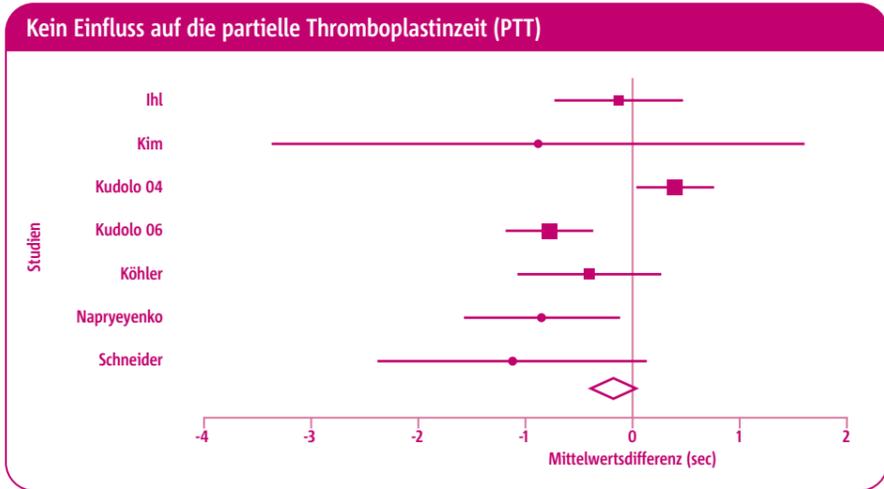


Abb. 45: Meta-Analyse der Auswirkungen Arzneibuch-konformer *Ginkgo-biloba*-Extrakte auf die PTT. Kein statistisch signifikanter Gesamteffekt (95 Prozent Vertrauensintervall – 0,92 bis 0,09 sec.; modifiziert nach Kellermann und Kloft, 2011).

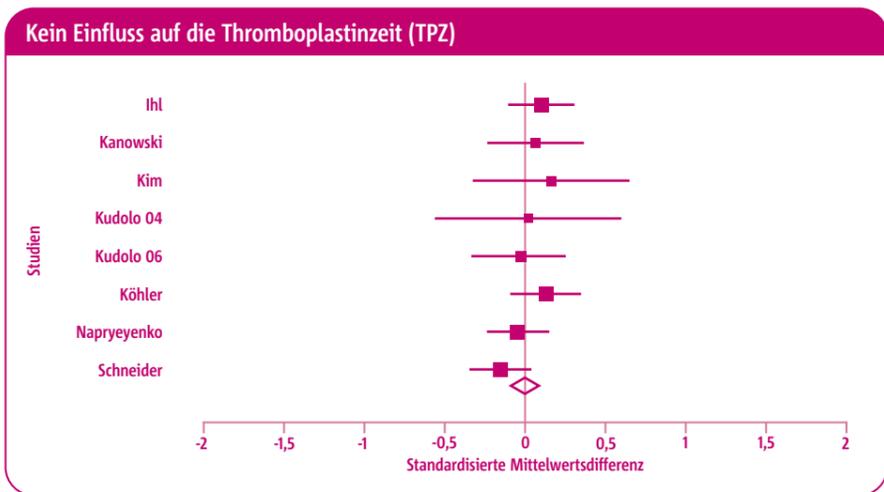


Abb. 46: Meta-Analyse der Auswirkungen Arzneibuch-konformer *Ginkgo-biloba*-Extrakte auf die TPZ. Kein statistisch signifikanter Gesamteffekt (95 Prozent Vertrauensintervall – 0,09 bis 0,09 sec.; modifiziert nach Kellermann und Kloft, 2011).

Pharmakologische Studien zu EGb 761®

7.1 Pharmakokinetik/Bioverfügbarkeit

Bei Arzneimitteln mit ZNS-Wirkungen ist die Bioverfügbarkeit am Wirkort schwierig darstellbar. Dennoch ist dies für verschiedene Inhaltsstoffe von EGb 761® gelungen. Die *Ginkgo*-Inhaltsstoffe Kämpferol, Isorhamnetin und Quercetin ließen sich nach oraler Gabe genau in den Arealen des Gehirns von Versuchstieren wiederfinden, die mit der Informationsverarbeitung, der Gedächtnisleistung, der Konzentration und Aufmerksamkeit sowie der Koordination von Bewegungsabläufen befasst sind (Rangel-Ordóñez et al., 2010).

So fanden sich *Ginkgo-Flavonoide* im präfrontalen Kortex, im Hippocampus, im Striatum und im Kleinhirn in Konzentrationen, die deutlich für pharmakologische Aktivität und Relevanz der Analyseergebnisse sprechen (Abb. 47). Darüber hinaus fanden sich von den *Ginkgo*-Inhaltsstoffen nur Spuren im Rest-Kortex. Terpenlactone aus EGb 761® werden beim Menschen gut und rasch resorbiert und verhältnismäßig schnell im Körper weiterverteilt. Auch im Gehirn von Versuchstieren lassen sie sich rasch nachweisen (Ude et al., 2011).

Beim Menschen wurde die zerebrale Bioverfügbarkeit von EGb 761® durch eine dosisabhängige Beeinflussung der hirnelektrischen Aktivität im Pharmako-EEG nachgewiesen (Itil und Martorano, 1995; Itil et al., 1996; Maurer et al., 1997). Weitere wichtige pharmakokinetische Daten sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen (Fourtillan, 1993; Fourtillan et al., 1995; Biber, 1995).

Abb. 47: Kämpferol, Quercetin und Isorhamnetin sind wichtige Inhaltsstoffe des Extraktes.



7

Abb. 48: Daten zur Pharmakokinetik von EGb 761® im Menschen (nach Biber, 1995 und Biber et al., 2003).

Pharmakokinetik von EGb 761®				
Parameter		Ginkgolid A	Ginkgolid B	Bilobalid
Absolute Bioverfügbarkeit		80 %	88 %	79 %
Maximale Plasmakonzentration nach Einmalgabe von EGb 761®	80 mg	15 ng/ml	7 ng/ml	30 ng/ml
	120 mg	25 ng/ml	9 ng/ml	35 ng/ml
	240 mg	43 ng/ml	18 ng/ml	59 ng/ml
Halbwertszeit nach Einnahme von 240 mg		5,1 h	9,9 h	4,9 h
Plasma-Proteinbindung		43 %	47 %	67 %
Weitere Parameter				
<ul style="list-style-type: none"> Kein Einfluss durch Nahrungsaufnahme Keine Kumulation 				

7.2 Unbedenklichkeitsstudien

Die vorliegenden Toxizitätsdaten (James, 1982; Spieß und Juretzek, 1993) sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

Toxizität			
Akute Toxizität (LD ₅₀ in mg/kg KG)	p. o.	i. v.	i. p.
• Mäuse	7.725	1.100	1.900
• Ratten	> 10.000	1.100	2.100
Subchronische und chronische Toxizität			
<ul style="list-style-type: none"> Subchronische Toxizität mit parenteraler Anwendung <ul style="list-style-type: none"> bis tgl. 100 mg/kg KG über 12 Wochen i. p. (Ratte) bis tgl. 30 mg/kg KG über 8 Wochen i. v. (Hund) bis tgl. 5 mg/kg KG i. m. über 8 Wochen (Hund) Chronische Toxizität mit oraler Anwendung <ul style="list-style-type: none"> bis 500 mg/kg KG über 6 Monate (Ratte) bis 400 mg/kg KG über 6 Monate (Hund) <p>✓ Kein pathologischer Befund bei histologischen, biochemischen und hämatologischen Untersuchungen</p>			
Reproduktionstoxizität			
<ul style="list-style-type: none"> Orale Applikation von <ul style="list-style-type: none"> 100, 400 und 1.600 mg/kg KG täglich (Ratte) 100, 300 und 900 mg/kg KG täglich (Kaninchen) <p>✓ Keine Hinweise auf teratogene, embryotoxische oder die Reproduktion beeinträchtigende Wirkungen</p>			
Kanzerogenität und Mutagenität			
<p>✓ Keine Kanzerogenität von EGb 761® bei oraler Anwendung von 4,20 und 100 mg/kg KG (Ratte)</p> <p>✓ Keine mutagene Wirkung</p>			

Abb. 49: Toxizität von EGb 761® (nach James, 1982; Spieß und Juretzek, 1993).



7.3 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln

Wie in Kapitel 6 ausführlich erläutert, wurde in gezielten Untersuchungen kein Einfluss von EGb 761® auf die Blutgerinnung festgestellt. Da aus Einzelberichten eine Verstärkung der blutgerinnungshemmenden Wirkung anderer Substanzen nicht auszuschließen war, sollte bei gleichzeitiger Einnahme jedoch Rücksprache mit dem Arzt gehalten werden.

In den Tebonin®-Fachinformationen wird bisher darauf hingewiesen, dass für Tebonin® wie für alle Arzneimittel ein Einfluss auf die Metabolisierung verschiedener anderer Arzneimittel über Cytochrom P450-3A4, -1A2 oder -2C19 nicht ausgeschlossen werden kann, da ausreichende Untersuchungen hierzu nicht vorliegen.

Ältere in-vitro-Untersuchungen zu der Frage hatten widersprüchliche Ergebnisse erbracht. Daher wurde in einer gezielten Interaktionsstudie untersucht, ob EGb 761® die Verstoffwechslung anderer Arzneimittel über wichtige Cytochrom P450-Enzyme verändert. In der gemäß Empfehlungen der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführten Studie wurden die für Arzneimittelwechselwirkungen wichtigsten CYP P450 Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 untersucht. In der randomisierten placebokontrollierten Studie hatte EGb 761® in der Dosierung 2 x 120 mg/Tag oder 1 x 240 mg/Tag keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Verstoffwechslung der als Testsubstanzen für diese CYP-Isoenzyme eingesetzten Substrate Koffein, Omeprazol, Tolbutamin, Midazolam und Dextromethorphan. Damit sind für EGb 761® in dieser Dosierung klinisch relevante Wechselwirkungen über die untersuchten Cytochrom P450-Isoenzyme nicht zu erwarten (Zadoyan et al., 2012).

Auf CYP 3A4 konnte auch in anderen klinischen Studien bei jungen und älteren gesunden Freiwilligen kein Einfluss standardisierter *Ginkgo-biloba*-Extrakte wie EGb 761® (240 mg/Tag für 14 bis 28 Tage) gefunden werden (Gurley et al., 2002; Markowitz et al., 2003; Gurley et al., 2005).

Auch Unger, 2013, kommt in seiner detaillierten Übersichtsarbeit zu dem Schluss: In der empfohlenen Tagesdosis von 240 mg sind Wechselwirkungen von hochwertigen *Ginkgo*-Extrakten wie EGb 761® mit anderen Arzneimitteln sehr unwahrscheinlich. Die widersprechenden Ergebnisse sind auf den Einsatz unphysiologisch hoher Dosen oder anderer Extrakte unklarer Qualität zurückzuführen. Aufgrund von zwei Fallberichten wird die gleichzeitige Anwendung von *Ginkgo biloba*-haltigen Arzneimitteln und Efavirenz nicht empfohlen.



Fragen und Antworten

Werden Tebonin®-Arzneimittel von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet?

Nach den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung („Arzneimittel-Richtlinie“) ist Tebonin® konzent® für die Indikation Demenz durch die gesetzlichen Krankenversicherungen bei einer Tagesdosis von 240 mg als Standardtherapie in der GKV zur Behandlung der Demenz erstattungsfähig. Die Arzneimittel-Richtlinie richtet sich nach §34 Abs. 1 SGB V und ist damit rechtsverbindlich. Daher ist bei dieser Indikation die Verordnung von Tebonin® konzent® auf Kassenrezept möglich. Es sollte darauf geachtet werden, dass auf dem Rezept keine andere Tagesdosis vermerkt ist. Eine Einschränkung der Kassenerstattungsfähigkeit auf bestimmte Demenz-Stadien wurde dabei nicht vorgenommen.

Warum sollte ich ein Tebonin®-Präparat verwenden statt eines anderen *Ginkgo*-Präparates?

Tebonin®-Arzneimittel enthalten EGb 761®, den Spezialextrakt, mit dem die meisten Studien am Menschen durchgeführt wurden. Andere Hersteller haben keine vergleichbaren Studien durchgeführt. Extrakte sind nicht allein dadurch austauschbar, dass sie auf die gleiche Pflanze zurückgehen. Dies schlussfolgert auch die Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft in der Leitlinie zur Guten Substitutionspraxis (2014), die EGb 761® explizit als Qualitätskennzeichnung aufführt.

Darf man Cholinesteraseinhibitoren mit Tebonin® kombinieren?

Ja. Tebonin® konzent® ist in der Tagesdosis von 240 mg zur Behandlung des dementiellen Syndroms zugelassen und erstattungsfähig. Dies ist nicht auf Patienten beschränkt, die keine synthetischen Antidementiva einnehmen. Wie in Kapitel 3.6.5 dargestellt, könnten Demenz-Patienten von einer kombinierten Gabe profitieren.

Warum ist Tebonin® konzent® jetzt kleiner?

Tebonin® konzent® 240 mg enthält nach wie vor 240 mg des bewährten Spezialextrakts EGb 761®. Bei der Herstellung wird unter anderem auf Lactose verzichtet, was das Volumen deutlich vermindert. Kleinere Tabletten sind leichter zu schlucken, also angenehmer einzunehmen.

Dürfen Tebonin®-Arzneimittel auch für weitere Indikationen eingesetzt werden, zum Beispiel: bei Makuladegeneration und sonstigen Augenerkrankungen, nach Schlaganfall, Hörsturz, ADHS, Vitiligo, zur Steigerung der sportlichen Ausdauer und bei Höhenkrankheit?

Auch wenn es wissenschaftliche Hinweise gibt, dass *Ginkgo*-Extrakt in diesen Indikationen wirksam sein könnte, liegt dies außerhalb der Anwendungsgebiete.

Ist Tebonin® konzent® für eine Dauertherapie geeignet? Sollte die Behandlung ab und zu unterbrochen werden?

Aufgrund der guten Verträglichkeit auch bei einer längerfristigen Einnahme ist Tebonin® konzent® als Langzeittherapie geeignet, die sich über viele Monate und Jahre erstrecken kann. Die Behandlungsdauer soll mindestens 8 Wochen betragen. In klinischen Studien zeigte sich ein über viele Monate zunehmender Behandlungseffekt. Eine zeitweilige Unterbrechung der Therapie ist nicht erforderlich und bringt keine Vorteile. Es ist damit zu rechnen, dass bereits kurze Zeit nach Unterbrechung der Therapie die schützenden Effekte der Medikation nicht mehr vorhanden sein werden.



Literatur

Agrawal Y et al. Decline in semicircular canal and otolith function with age. *Otol Neurotol* 2012; 33: 832–839.

Ahlemeyer B, Kriegelstein J. Pharmacological studies supporting the therapeutic use of Ginkgo biloba extract for Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 1): 8–14.

Amieva H et al. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS ONE* 2013; 8: e52755.

Andrieu S et al. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS ONE* 2013; 8: e52755.

Aruna D, Naidu MUR. Pharmacodynamic interaction studies of Ginkgo biloba with cilostazol and clopidogrel in healthy human subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 63: 333–338.

Artmann GM, Michaelis P, Schmid-Schönbein H. Effect of Ginkgo biloba extract 761® on microrheological parameters of red blood cells. *Clin Hemorheol* 1989; 9: 444.

Artmann GM, Schikarski C. Ginkgo biloba extract (EGb 761®) protects red blood cells from oxidative damage. *Adv Ginkgo biloba extract Res* 1993a; 2 Ginkgo biloba Extract (EGb 761®) as a Free-Radical Scavenger: 129–139.

Artmann GM, Schikarski C. Ginkgo biloba extract (EGb 761®) Protects Red Blood Cells from Oxidative Damage. *Clin Neurosci* 1993b; 13: 529–539.

Beckert BW et al. The effect of herbal medicines on platelet function: an in vivo experiment and review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 2044–2050.

Bertoni-Freddari C et al. Chronic administration of EGb 761® modulates synaptic and mitochondrial plasticity in adult vitamin E-deficient rats. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002; 48: 709–715.

Biber A. Plasma protein binding of Ginkgolide A, B and Bilobalide. *Interner Forschungsbericht.*

Biber A. Pharmacokinetics of Ginkgo biloba extracts. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1: S32–S37.

Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. *Vital Health Stat* 10 2002; 1–109.

Blume J et al. Placebokontrollierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761® bei austrainierten Patienten mit Claudicatio intermittens. *VASA* 1996; 25: 265–274.

Blum CA, Kasner SE. Transient Ischemic Attacks Presenting with Dizziness or Vertigo. *Neurol Clin* 2015; 33: 629–642.

Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: What is the evidence? *Mol Nutr Food Res* 2008; 52: 764–771.

Bun S et al. A Combination of Supplements May Reduce the Risk of Alzheimer's Disease in Elderly Japanese with Normal Cognition. *J Alzheimers Dis* 2015; 45: 15–25.

Canevelli M et al. Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: Data from the ICTUS study. *Phytomedicine* 2014; 21: 888–892, frei erhältlich unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711314000257>

Chang PKY et al. Letrozole Potentiates Mitochondrial and Dendritic Spine Impairments Induced by β Amyloid. *Journal of Aging Res* 2013, in press.

Chatterjee SS, Nöldner M. Behavioral observations demonstrating influence of the extract of Ginkgo biloba EGb 761® on some specific central cholinergic systems. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1989; 339 (Suppl): Abstr. 425.

Cieza A et al. Die Wirkung von Ginkgo biloba bei gesunden älteren Menschen. *Fortschr Med* 2003; 121: 5–10.

Czeche S et al. Dosage strength is associated with medication persistence with Ginkgo biloba drug products: a cohort study of ambulatory drug claims data in Germany. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13(1): 278.

Davies JA, Johns L, Jones FA. Effects of bilobalide on cerebral amino acid neurotransmission. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 1): 84–88.

De Feudis FV. A brief history of EGb 761® and its therapeutic uses. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 1): 2–7.

De Kosky ST et al. Ginkgo biloba for primary prevention of dementia: Results of the Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study. *JAMA* 2008; 300: 2253–2262.

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft e.V. Gute Substitutionspraxis. 24-2-2014. http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionspraxis.pdf.

Dobson H et al. The Ginkgo biloba special extract EGb 761® improves behavioral activity and cerebral blood flow in aged Beagle dogs with mild cognitive dysfunction. *Planta Med* 2013; 79: 1242.

Dodge HH et al. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008; 70: 1809–1817.

Eckert A et al. Stabilization of mitochondrial membrane potential and improvement of neuronal energy metabolism by Ginkgo biloba extract EGb 761®. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1056: 474–485.

Eckmann F, Schlag H. Kontrollierte Doppelblind-Studie zum Wirksamkeitsnachweis von Tebonin® forte bei Patienten mit zerebrovaskulärer Insuffizienz. *Fortschr Med* 1982; 100: 1474–1478.

Engelsen J et al. Effect of coenzyme Q and ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, longterm warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1075–1076.

Ernst E, Pittler MH. Ginkgo biloba for dementia. A systematic review of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Drug Invest* 1999; 17: 301–308.

Etgen T et al. Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 743–750.

European Medicines Agency. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium. 8-4-2015; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2015/04/WC500185243.pdf.

Fehske CJ, Leuner K, Müller WE. Ginkgo biloba extract (EGb 761®) influences monoaminergic neurotransmission via inhibition of NE uptake, but not MAO activity after chronic treatment. *Pharmacological Research* 2009; 60: 68–73.

Fields J, Go JT, Schulz KS. Pill Properties that Cause Dysphagia and Treatment Failure. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015; 77: 79–82.

Förstl H et al. [MCI-plus: mild cognitive impairment with rapid progression. Part I: prevention and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 39–44.

Forsa-Umfrage 2015, zitiert in: *Pharmazeutische Zeitung* 2015; 12: 64.

Fourtillan JB. Comparisons of plasma concentrations of Bilobalide, Ginkgolide A and Ginkgolide B during 2 chronic treatments. *Cernaf, Poitiers*, 1993.

Fourtillan JB. Propriété pharmacokinétiques du Bilobalide et des Ginkgolides A et B chez le sujet sain après administrations intraveineuses et orales d'extrait de Ginkgo biloba EGb 761®. *Thérapie* 1995; 50: 137–140.

Galduroz JC, Antunes HK, Santos RF. Gender- and age-related variations in blood viscosity in normal volunteers: a study of the effects of extract of *Allium sativum* and Ginkgo biloba. *Phytomedicine* 2007; 14: 447–451.

Galley P, Safi N. Tanakan et cerveau sénile. *Etude radiocirculographique.* *Bordeaux Méd* 1977; 10: 171–176.

Gardner C et al. Effect of Ginkgo biloba (EGb 761®) and aspirin on platelet aggregation and platelet function analysis among older adults at risk of cardiovascular disease: a randomized clinical trial. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2007; 18: 787–793.

Gaus W et al. Identification of adverse drug reactions by evaluation of a prescription database, Demonstrated for „Risk of bleeding“. *Methods Inf Med* 2005; 44: 697–703.

Gauthier S, Schlaefke S. 2015, Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials: *Clinical Interventions in Aging*, v. 9, p. 2065–2077. Frei verfügbar unter <http://www.dovepress.com/efficacy-and-tolerability-of-ginkgo-biloba-extract-egb-761reg-in-demen-peer-reviewed-article-CIA>

Gavrilova SI et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761® in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 1087–1095.

Grass-Kapanke B et al. Effects of Ginkgo biloba special extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine* 2011; 2: 48–56.

Haguenauer JP et al. Traitement des troubles de l'équilibre par l'extrait de Ginkgo biloba. *Etude multicentrique à double insu face au placebo.* *Presse Méd* 1986; 15: 1569–1572.

Halama P, Bartsch G, Meng G. Hirnleistungsstörungen vaskulärer Genese. Randomisierte Doppelblindstudie zur Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakt [Cerebrovascular insufficiency. A placebo-controlled randomized double-blind trial on the effectiveness of Ginkgo biloba extract]. *Fortschr Med* 1988; 106: 408–412.

Hamann KF. Ginkgo-Spezialextrakt bei Schwindel. Ein systematischer Review randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Prüfungen. *HNO* 2007; 55: 258–263.

Hamann KF. Physikalische Therapie des vestibulären Schwindels in Verbindung mit Ginkgo-biloba-Extrakt. *Therapiewoche* 1989; 35: 4586–4590.

Hampel H et al. Biomarkers for Alzheimer's disease therapeutic trials. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 579–593.

Haynes RB et al. Interventions for enhancing medication adherence (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.

Heide W et al. Schwindel und Nystagmus bei zentral-vestibulären Ischämien: eine placebokontrollierte Therapiestudie mit Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761®. *Akt Neurol* 1998; 25: Abstract FV67.

Heiss WD, Podreka I. Assessment of pharmacological effects on cerebral blood flow. *Eur Neurol* 1978; 17 (Suppl 1): 135–143.

Herrschaft H et al. Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: A randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 716–723.

HNOnet NRW eG: Praxisbefragung 2014.

Holstein N. Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® in der Tinnitus-Therapie. *Fortschr Med* 2000; 118: 157–164.

Horsch S, Walter 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: 63–72.

Hu P et al. Quercetin relieves chronic lead exposure-induced impairment of synaptic plasticity in rat dentate gyrus in vivo. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 378: 43–51.

Ihl R et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 1186–1194.

Ihl R, Hörr R. Ginkgo biloba extract EGb 761® improves Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *Z Phytotherapie* 2009; 30 (Suppl. 1): 8.

Ihl R, Tribanek M, Bachinskaya N. Baseline neuropsychiatric features are effect modifiers in Ginkgo biloba extract (EGb 761®) treatment of dementia with neuropsychiatric features. Retrospective data analysis of a randomised controlled trial. *J Neurol Sci* 2010; 299: 184–187.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ginkgohaltige Präparate bei Alzheimer Demenz. Abschlussbericht A05–19B. Köln: IQWiG; 2008.

Itil TM et al. Central nervous system effects of Ginkgo biloba, a plant extract. (Ginkgold®, Ginkgopower®, Superginkgo®). *Am J Ther* 1996; 3: 63–67.

Itil TM, Martorano D. Natural substances in psychiatry (Ginkgo biloba in dementia). (Ginkgold®, Ginkgopower®, Superginkgo®). *Psychopharmacol Bull* 1995; 31: 147–158.

James P. Effect of Ginkgo biloba extract on pregnancy of the rabbit, on pregnancy of the rat with rearing to maturation of the F1 generation, on fertility and pregnancy of the rat, on peri- and postnatal development of the rat with rearing to maturity of the F1 generation. *Huntington Research Centre, England*, 1982.

Jaggy H, Koch E. Chemistry and biology of alkylphenols from Ginkgo biloba L. *Pharmazie* 1997; 52: 735–738.

Jessen F et al. Prediction of dementia by subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 414–422.

Jessen F. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264 (Suppl 1): 3–7.

Jiang X et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 425–432.

Kanowski S et al. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761® in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multiinfarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47–56.

Kaschel R et al. Einfluss von Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761® auf die Leistungsfähigkeit bei gesunden Probanden am Bildschirmarbeitsplatz – Offene klinische Studie im Prä-Post-Design mit Kontrollgruppe. *Journal of Pharmacology and Therapy* 2007; 1: 3–9.

Kaschel R. Specific memory effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® in middle aged healthy volunteers. *Focus Alternat Complement Ther* 2007; 12 (Suppl 1): 29–30.

Kaschel R. Ginkgo biloba: specificity of neuropsychological improvement – a selective review in search of differential effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24: 345–370.

Kleijnen J, Knipschild P. Drug profiles - Ginkgo biloba. *Lancet* 1992; 340: 1136–1139.

Kim HA, Yi HA, Lee H. Recent Advances in Cerebellar Ischemic Stroke Syndromes Causing Vertigo and Hearing Loss. *Cerebellum*. 2015 Nov 17. [Epub ahead of print].

Kornhuber J et al. Early and differential diagnosis of dementia and mild cognitive impairment: design and cohort baseline characteristics of the German Dementia Competence Network. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 404–417.

Kripalani S et al. Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–550.

Lamm K, Arnold W. Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow. *Audiol Neurootol* 1996; 1: 148–160.

Le Bars PL et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *North American EGB Study Group.* *Jama* 1997; 278: 1327–1332.

Leonard RB, Kevetter GA. Structural and functional changes in the cristae ampullares of aged gerbils. *Neuroscience* 2007; 147: 794–802.

Lin H et al. A dose-effect relationship of Ginkgo biloba extract to nerve regeneration in a rat model. *Microsurgery* 2007; 27: 673–677.

Lyon MJ, Payman RN. Comparison of the vascular innervation of the rat cochlea and vestibular system. *Hear Res* 2000; 141: 189–198.

Maass B, Silberzahn J, Simon R. Zur Wirkung von Ginkgo-biloba-Extrakt (Tebonin®) auf die Wasserstoffauswaschvorgänge an der Cochleabasis unter hypotensiver Ischämie. *Extr Otorhinol* 1987; 9: 169–172.

Marquis J et al. Swallowing difficulties with oral drugs among polypharmacy patients attending community pharmacies. *Int J Clin Pharm* 2013; 35(6): 1130–6.

Mazurek B et al. A model of peripherally developing hearing loss and tinnitus based on the role of hypoxia and ischemia. *Med Hypotheses* 2006; 67: 892–899.

Medimed IMS HEALTH GmbH & Co. OHG. Marktforschung zur Behandlung von Tinnitus, 2013.

Menkü A et al. Effects of mexiletine, ginkgo biloba extract (EGb 761®), and their combination on experimental head injury. *Neurosurg Rev* 2003; 26: 288–291.

Meyer B. Etude multicentrique randomisée à double insu face au placebo du traitement des acouphènes par l'extrait de Ginkgo biloba. [Multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie zur Behandlung von Tinnitus mit Ginkgo-biloba-Extrakt]. *Presse Med* 1986; 15: 1562–1564.

Mishchenko T, Hoerr R, Sokolova L. Vascular disorders and cardio-vascular risk factors in patients with vertiginous syndromes enrolled in a clinical trial. 15th British Academic Conference in Otolaryngology (BACO). 2015. Freier Zugang unter <http://posters.baco2015.org/abstract-submissions/vascular-disorders-and-cardio-vascular-risk-factors-in-patients-with-vertiginous-syndromes-enrolled-in-a-clinical-trial/>

Mix JA, Crews WD. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761® in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 267–277.

Morgenstern C et al. Ginkgo-biloba-Extrakt EGb 761® in der Behandlung des Tinnitus aurium. *Fortschr Med* 1997; 115 (Originalien IV): 7–11.

Müller WE und Chatterjee SS. Cognitive and other behavioral effects of EGb 761® in animal models. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 1): 24–31.

Müller WE, Heiser J, Leuner K. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb 761® on neuroplasticity. *Int Psychogeriatr* 2012; 24 (Suppl 1): 21–24.

Nakajima K, Niisato N, Marunaka Y. Quercetin stimulates NGF-induced neurite outgrowth in PC12 cells via activation of Na(+)/K(+)/2Cl(-) cotransporter. *Cell Physiol Biochem* 2011; 28: 147–156.

Napryeyenko O et al. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® by type of dementia: Analysis of a randomized controlled trial. *J Neurol Sci* 2009; 283: 224–229.

Napryeyenko O et al. Ginkgo biloba special extract in Dementia with Neuropsychiatric Features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittel-Forschung (Drug Research)* 2007; 57: 4–11.

Notenboom K et al. Learning from patients: Identifying design features of medicines that cause medication use problems. *Int J Pharm* 2017; 517(1–2): 128–34.

Oken BS, Storzach DM, Kaye JA. The efficacy of Ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1409–1415.

Orendorz-Fraczkowska K et al. Results of combined treatment for vestibular receptor impairment with physical therapy and Ginkgo biloba extract (EGb 761®). *Otolaryngol Pol* 2002; 56: 83–88.

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–497.

Peters H et al. Demonstration of the efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761® on intermittent claudication – A placebo-controlled, double-blind multicenter trial. *VASA* 1998; 27: 106–110.

Rangel-Ordóñez L et al. Plasma levels and distribution of Flavonoids in rat brain after single and repeated doses of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761®. *Planta Med* 2010; 76: 1683–1690.

Resnick SM et al. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology* 2010; 74: 807–815.

Rhein V et al. Amyloid-β and tau synergistically impair the oxidative phosphorylation system in triple transgenic Alzheimer's disease mice. *PNAS* 2009; 106: 20057–20062.

Roth G et al. Effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on dopamine-mediated executive functions and their neurophysiological correlates: an exploratory study in patients with mild cognitive dysfunction. *Clinical Neurophysiology* 2014; 125 (S1): 339.

Santos RF et al. Cognitive performance, SPECT, and blood viscosity in elderly non-demented people using Ginkgo biloba. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 127–133.

Scheibe F, Haupt H, Ludwig C. Intensity-dependent changes in oxygenation of cochlear perilymph during acoustic exposure. *Hear Res* 1992; 63: 19–25.

Scheibe F, Haupt H, Ludwig C. Intensity-related changes in cochlear blood flow in the guinea pig during and following acoustic exposure. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1993; 250: 281–285.

Schiele JT et al. Difficulties swallowing solid oral dosage forms in a general practice population: prevalence, causes, and relationship to dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(4): 937–48.

Schneider LS et al. 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; 2: 541–551.

Schröder J, Pantel J. Die leichte kognitive Beeinträchtigung. Stuttgart: Schattauer GmbH.

- Schulz M, Hoerr R, Mueller H.** Ginkgo biloba Extract EGb 761®: A Meta-Analysis of Adverse Event Rates from Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trials. European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Meeting; 2017. p. 309.
- Shah ZA, Sharma P, Vohora SB.** Ginkgo biloba normalises stress-elevated alterations in brain catecholamines, serotonin and plasma corticosterone levels. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13: 321–325.
- Sokolova L, Hoerr R, Mishchenko T.** Treatment of Vertigo: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy and Safety of Ginkgo biloba Extract EGb 761® and Betahistine. *International Journal of Otolaryngology* 2014; 2014. Freier Zugang unter <http://www.hindawi.com/journals/ijoto/2014/682439/>
- Solfrizzi V, Panza F.** Plant-Based Nutraceutical Interventions against Cognitive Impairment and Dementia: Meta-Analytic Evidence of Efficacy of a Standardized Ginkgo biloba Extract: *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 605–611.
- Spieß E, Juretzek W.** Ginkgo. In: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Bd. 5, Drogen E-O (Eds. Hänsel R et al.). Springer, Berlin, 1993; 269–292.
- Strupp M, Brandt T.** Peripheral vestibular disorders. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 81–89.
- Stücker O et al.** Effects of Ginkgo biloba extract (EGb 761®) on capillary red blood cell velocity. *Advances in Ginkgo biloba research* 1994; 3: 31–37.
- Suzuki E et al.** The facilitative effects of bilobalide, a unique constituent of Ginkgo biloba, on synaptic transmission and plasticity in hippocampal subfields. *J Physiol Sci* 2011; 61: 421–427.
- Tan MS et al.** Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 43.
- Takuma K et al.** Ginkgo biloba extract EGb 761® attenuates hippocampal neuronal loss and cognitive dysfunction resulting from chronic restraint stress in ovariectomized rats. *Neuroscience* 2007; 149: 256–262.
- Taylor JE.** [Neuromediator binding to receptors in the rat brain. The effect of chronic administration of Ginkgo biloba extract]. *Presse Med* 1986; 15: 1491–1493.
- Tchantchou F et al.** EGb 761® enhances adult hippocampal neurogenesis and phosphorylation of CREB in transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J* 2007; 21: 2400–2408.
- Tchantchou F et al.** Stimulation of Neurogenesis and Synaptogenesis by Bilobalide and Quercetin via Common Final Pathway in Hippocampal Neurons. *Journal of Alzheimer's Disease* 2009; 18: 787–798.
- Tea S et al.** Effets cliniques, hemodynamiques et metaboliques de l'extrait de Ginkgo biloba en pathologie vasculaire cerebrale. *Gazette Medicale de France* 2013; 86: 4149–4152.
- Trabace L et al.** Soluble amyloid beta1-42 reduces dopamine levels in rat prefrontal cortex: relationship to nitric oxide. *Neuroscience* 2007; 147: 652–663.
- Ude C et al.** Chemie, Pharmakinetik und Metabolismus von Ginkgo-Extrakt. *Pharm unserer Zeit* 2009; 38: 418–423.
- Ude C et al.** Plasma and brain levels of terpene trilactones in rats after an oral single dose of standardized Ginkgo biloba extract EGb 761®. *Planta Med* 2011; 77: 259–264.
- Velázquez-Villaseñor L et al.** Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. *Merchant SN1, Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000; 181: 3–13.
- von Boetticher A.** Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 441–447.
- Wang W et al.** Growth-promoting effects of quercetin on peripheral nerves in rats. *Int J Artif Organs* 2011; 34: 1095–1105.
- Wang X et al.** Amyloid-β overproduction causes abnormal mitochondrial dynamics via differential modulation of mitochondrial fission/fusion proteins. *PNAS* 2008; 105: 19318–19323.
- Wang Y et al.** The in Vivo Synaptic Plasticity Mechanism of EGb 761®-Induced Enhancement of Spatial Learning and Memory in Aged Rats. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 147–153.
- Wang ZY et al.** Ginkgolide B promotes axonal growth of retina ganglion cells by anti-apoptosis in vitro. *Sheng Li Xue Bao* 2012; 64: 417–424.
- Weinmann S et al.** Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2010; 10: 14.
- Weinmann S et al.** Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *HTA Bericht* 2009.
- Williams B et al.** Age-Related Effects of Ginkgo biloba extract on Synaptic Plasticity and Excitability. *Neurobiol. Aging* 2004; 25: 955–962.
- Wohlmuth H et al.** Adulteration of Ginkgo biloba products and a simple method to improve its detection. *Phytomedicine* 2014; 21: 912–918.
- Wolf HRD.** Does Ginkgo biloba special extract EGb 761® Provide Additional Effects on Coagulation and Bleeding when Added to Acetylsalicylic Acid 500mg Daily? *Drugs R D* 2006; 7: 163–172.
- Xu SL et al.** Isorhamnetin, A Flavonol Aglycone from Ginkgo biloba L., Induces Neuronal Differentiation of Cultured PC12 Cells: Potentiating the Effect of Nerve Growth Factor. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 278273.
- Yancheva S et al.** Ginkgo biloba extract EGb 761®, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009; 13: 183–190.
- Yang M et al.** A systematic review on natural medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's disease with meta-analyses of intervention effect of ginkgo: *Am J Chin Med* 2014; 42: 505–521.
- Yoo DY et al.** Effects of Ginkgo biloba extract on promotion of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus in C57BL/6 mice. *J Vet Med Sci* 2011; 73: 71–76.
- Yoshitake T, Yoshitake S, Kehr J.** The Ginkgo biloba extract EGb 761® and its main constituent flavonoids and ginkgolides increase extracellular dopamine levels in the rat prefrontal cortex. *Brit J Pharmacol* 2010; 159: 659–668.
- Zenner HP.** A Systematic Classification of Tinnitus Generator Mechanisms. *Int Tinnitus J* 1998; 4: 109–113.
- Zhang LY, Wang YL.** Effects of EGb 761® on hippocampal synaptic plasticity of vascular dementia rats. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2008; 24: 36–40.



Tebonin® konzent® 240 mg. Wirkstoff: Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt. 1 Filmtablette enthält: Wirkstoff: 240 mg quantifizierter, raffinierter Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern (35-67:1), Auszugsmittel: Aceton 60 % (m/m). Der Extrakt ist quantifiziert auf 52,8 - 64,8 mg Flavonoide, berechnet als Flavonolglykoside, 6,72 - 8,16 mg Ginkgolide A, B und C, 6,24 - 7,68 mg Bilobalid, und enthält unter 1,2 µg Ginkgolsäuren pro Filmtablette. Sonstige Bestandteile: Gefälltes Siliciumdioxid; Mikrokristalline Cellulose; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]; Hypromellose; Stearinsäure; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O E 172; Eisen(III)-oxid E 172; Talkum. **Anwendungsgebiete:** Zur Verbesserung einer altersbedingten kognitiven Beeinträchtigung und der Lebensqualität bei leichter Demenz. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Ginkgo biloba oder einem der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Kopfschmerzen. Häufig: Benommenheit / Schwindel, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen. Häufigkeit nicht bekannt: Blutungen an einzelnen Organen (Auge, Nase, Gehirn, Gastrointestinaltrakt), Überempfindlichkeitsreaktionen (allergischer Schock), allergische Hautreaktionen (Erythem, Ödem, Juckreiz). Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG – Karlsruhe

Tebonin® intens 120 mg. Wirkstoff: Ginkgo-biloba-Blätter-Trockenextrakt. 1 Filmtablette enthält: 120 mg quantifizierter, raffinierter Trockenextrakt aus Ginkgo-biloba-Blättern (35-67:1), Auszugsmittel: Aceton 60 % (m/m), quantifiziert auf 26,4 - 32,4 mg Flavonoide, berechnet als Flavonolglykoside, 3,36 - 4,08 mg Ginkgolide A, B und C, 3,12 - 3,84 mg Bilobalid, und unter 0,6 µg Ginkgolsäuren. Sonstige Bestandteile: Croscarmellose-Natrium; Hochdisperses Siliciumdioxid; Hypromellose; Lactose-Monohydrat; Macrogol 1500; Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Maisstärke; Mikrokristalline Cellulose; Simeficon-alpha-Hydro-omega-octadecyloxyethylpoly(oxyethylen)-5-Sorbinsäure(Ph. Eur.)-Wasser; Talkum; Titandioxid; Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O. **Anwendungsgebiete:** Symptomatische Behandlung von hirorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnis-/Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen. Vor Behandlung klären, ob die Symptome nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen. Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach FONTAINE im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbes. Gehtraining. Bei Vertigo vaskulärer und involutiver Genese. Adjuvante Therapie bei Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber Ginkgo biloba oder einem der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft. **Nebenwirkungen:** Es können Blutungen an einzelnen Organen auftreten, vor allem wenn gleichzeitig gerinnungshemmende Arzneimittel wie Phenprocoumon, ASS oder andere NSAR eingenommen werden. Bei überempfindlichen Personen allergischer Schock. Allergische Hautreaktionen (Hautrötung, Hautschwellung, Juckreiz). Leichte Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel, Verstärkung bereits bestehender Schwindelbeschwerden. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG – Karlsruhe Stand der Informationen: Oktober 2020 · 804094438/Schw/389494/6000/0820

