
KONSENSUS-PAPIER

Cebroital

Von der wissenschaftlichen Basis zum klinischen Alltag

Wissenschaftliche Leitung

Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko

Scientific Board

Dr. Mohammad Baghaei | Dr. Paul Groß | Mag. Dr. Susanne Pippich, aHPh

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota | Priv.-Doz. OA Dr. Michael Rainer

HINTERGRUND

Die Zahl an Menschen mit Gedächtnisstörungen unterschiedlichster Ursache steigt kontinuierlich an. Auch psychische Erkrankungen wie depressive Verstimmungen oder leichtgradige Störungen im Sinne von vermehrter Gereiztheit und Nervosität sind im Vormarsch.

Weltweit erkrankt heute alle 3 (!) Sekunden ein Mensch an Demenz. Bereits 1,5 Millionen Deutsche leiden an dieser Volkskrankheit, global sind es knapp 47 Millionen. Bis zum Jahr 2050 werde sich die Zahl der Betroffenen auf 150 (!) Millionen verdreifachen, wie Wissenschaftler bei der Vorstellung des Welt-Alzheimer-Berichts 2015 mutmaßten. Experten beziffern darin die jährlich anfallenden gesellschaftlichen und volkswirtschaftlichen Kosten auf mehr als 700 (!) Milliarden Euro.

Einer der wichtigsten Faktoren bei Demenz ist die zeitgerechte Erkennung der Erkrankung, denn speziell in den frühen Stadien lässt sich deren Fortschreiten noch deutlich verzögern.

Die intakte Gedächtnisfunktion hängt von vielen Faktoren ab, nicht zuletzt von der ausreichenden Nährstoffzufuhr. Die bisweilen geäußerte Feststellung, dass diese ohnedies über die tägliche Nahrung gegeben sei, darf speziell beim älteren Menschen angezweifelt werden: Lange Lieferwege von Nahrungsmitteln, Altersanorexie, falsche oder einseitige Ernährung, Krankheiten und verschiedene Arzneimittel bewirken Unterversorgung oder teils beträchtliche Resorptionsverluste bei Vitaminen und Mineralstoffen im Verdauungstrakt.

Der Wunsch nach komplementärmedizinischen Alternativmethoden zur Verbesserung von Gedächtnisstörungen ist zunehmend groß. Eine Vielzahl an Nahrungsergänzungsmitteln wurde dazu in den letzten Jahren entwickelt.

NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL CEBROVITAL

Cebrovital wurde im Jahr 2015, basierend auf veröffentlichter, jahrelanger Forschungs- und Entwicklungstätigkeit, von der Firma NIRU GmbH am deutschsprachigen Markt eingeführt. Das vorliegende Produkt ist ein Nahrungsergänzungsmittel auf Basis von Vitaminen und pflanzlichen Substanzen, welches spezifisch zur Verbesserung von Nerven- als auch von psychischen Funktionen beiträgt.

Zusammensetzung:

Cebrovital	1 Kapsel	NRV*)
Vitamin B12 Cyanocobalamin	2,5 µg	100%
Folsäure	400 µg	200%
Vitamin E DL- α -Tocopherolacetat	20 mg (29,80 IE)	167%
Sibirisches Ginseng Pulver	100 mg	
Ginkgo Biloba Blatt-Extrakt**)	100 mg	
Phosphatidylserin 20%	150 mg	
Zitronenmelisse Blatt Extrakt 4:1	200mg	

*) Prozentsatz der Nährstoffbezugswerte gemäß VO (EU) 1169/2011 (LMIV)

**) 50:1 | 24% Ginko Flavonklykoside | 6% Terpene Lactone

Dosierung:

Soweit vom Arzt nicht anderes angeordnet und zur Vorbeugung: 1 Kapsel pro Tag.

Cebrovital-Kapseln sind laktose- und glutenfrei und sind weiters auch für Veganer geeignet.

Gründe für die spezielle Komposition der Inhaltsstoffe

Zum Erhalt kognitiver Fähigkeiten sind ein gut ausgewogener Ernährungszustand mit einem hohen Anteil an Vitamin B12, Folsäure und Vitamin E ebenso wichtig, wie eine gute Durchblutung des Gehirns. Letztere wird durch Ginkgo Biloba und Ginseng stark gefördert. Die Beigabe von Phosphatidylserin, einem Vorläufer des Neurotransmitters Acetylcholin, soll eine signifikante Verbesserung kognitiver Leistungen, speziell, was Gedächtnis und Lernen anbelangt, bewirken. Die zusätzliche Gabe von Melisse stärkt das psychische Nervensystem und trägt, über diese Wirkung, ebenfalls zu einer Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit bei.

Zahlreiche positive Rückmeldungen nach einer länger dauernden Einnahme gaben Anlass, Zusammensetzung und Wirksamkeit von einem Expertenkomitee überprüfen zu lassen.

WISSENSCHAFTLICHE BASIS UND METHODIK

Aufgrund der vorliegenden Daten wurden die wissenschaftlichen Studien (Peer-Review-Artikel) zu den einzelnen Inhaltsstoffen von *Cebro vital* analysiert und die relevanten Fakten durch den Studienleiter, **Primarius Univ. Doz. Dr. Zifko**, für das **Konsensus-Meeting am 29. September 2016** vorbereitet. Das vorliegende Papier wurde im Rahmen des Meetings und

im Laufe der folgenden Wochen durch Expertenmeinungen ergänzt und optimiert und soll in der vorliegenden Ausfertigung als künftige, wissenschaftliche Grundlage zur bestmöglichen Therapieplanung dienen.

Wir bedanken uns daher bei den nachstehenden, am 29. September anwesenden Experten für die Einbringung wertvoller Kommentare und Optimierungsvorschläge. Sie finden ihren konsolidierten Niederschlag in folgendem Consensus-Paper:

Scientific Board *(alphabetische Reihenfolge)*

Dr. Mohammad Baghaei

Facharzt für Neurologie, Arzt für Allgemeinmedizin, Zusatzfach Geriatrie, Wien

Dr. Paul Groß

Arzt für Allgemeinmedizin, Zusatzfach Geriatrie, Wien

Mag. Dr. Susanne Pippich, aHPH

Fachapothekerin für Krankenhauspharmazie, Wilhelminenspital/Apotheke, Wien

Chefarzt Prim. Dr. Georg Psota

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Zusatzfach Geriatrie
Chefarzt der Psychosozialen Dienste Wien, Wien

Priv.-Doz. OA Dr. Michael Rainer

Facharzt für Psychiatrie u. Psychotherapeutische Medizin, Zusatzfach Geriatrie
Leiter der Memory Clinic, Sozialmedizinisches Zentrum Ost - Donauspital
Leiter des Karl Landsteiner Instituts für Gedächtnis- und Alzheimerforschung, Wien

Prim. Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Zusatzfach Geriatrie,
Vorstand der neurologischen Abteilung am Evangelischen Krankenhaus Wien, Wien

DIE INHALTSSTOFFE IM EINZELNEN

I. Vitamin B12 (Dosierung pro Kapsel Cebrovital: 2,5 µg Cyanocobalamin)

Der Vitamin B12-Bedarf des gesunden Erwachsenen beträgt ca. 1 bis 2 µg pro Tag. Bei älteren Menschen mit Resorptionsverlusten von ca. 50 % oder bei Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder Metformin wird eine Zufuhr von 3 µg empfohlen. Bei Schwangeren und Stillenden beträgt der Vitamin B12-Bedarf 3,5 bis 4 µg pro Tag.

Besonderheiten in der Aufnahme:

- a) **Intrinsic-Faktor:** In Lebensmitteln wird Vitamin B12 an Proteine gebunden und diese Bindung im sauren Milieu des Magens gelöst. Reduzierte Bildung von Magensäure oder Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren verringern den Intrinsic-Factor (IF) und führen daher zu einer verminderten oder fehlenden Aufnahme von Vitamin B12 aus der Nahrung. Der Rückgang der Säure-produzierenden Drüsen im Magen, vor allem im Alter, verringert die Lösung des Vitamin B12 vom Protein und damit die Bioverfügbarkeit. Ungebundenes Vitamin B12 aus Nahrungsergänzungsmitteln wird hingegen direkt an Intrinsic-Factor gebunden und resorbiert.
- b) Die **Resorptionskapazität** für Vitamin B12 ist aufgrund eines abgestimmten IF/IF-Rezeptor-Verhältnisses sehr begrenzt. Vitamin B12 wird sowohl bei zu wenig IF nicht resorbiert als auch bei im Überschuss vorhandenen IF. Denn sind die Rezeptoren besetzt, kann der IF-Cobalamin-Komplex nicht gebunden werden. Bei Pankreas Insuffizienz wird die Aufnahme von Vitamin B12 im Duodenum vermindert.
- c) Bakterielle Fehlbesiedelung des Dünndarms oder Erkrankungen, wie Befall mit Fischbandwurm, führen zu einer **vorzeitigen Verstoffwechslung** des Vitamin B12 und zu einer verminderten Freisetzung.

Risikofaktoren:

Neben der eingangs beschriebenen Unterversorgung im Alter und in der Schwangerschaft haben weitere Faktoren Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Vitamin B12:

1. **Nebenwirkungen von Arzneimitteln:** Wie eine rund 26.000 Patienten umfassende Studie ergab, verringern die häufig verordneten Protonenpumpenhemmer sowie die Histamin-H2-Blocker die Sekretion der Magensäure und damit die Bioverfügbarkeit des Vitamin B12. Bei den PPIs korreliert eine höhere Tagesdosis signifikant mit dem steigenden Risiko für

einen Vitamin B12-Mangel⁽¹⁾. Metformin gegen Diabetes II verzögert die intestinale Glukoseabsorption sowie durch bakterielle Fehlbesiedelung, bzw. Veränderung die kalziumabhängige Aufnahme des Vitamin B12 im Ileum. Bis zu 30 % der Personen, die Metformin einnehmen, entwickeln einen Vitamin B12-Mangel. Das Risiko des Vitamin B12-Defizits und der Anämie korreliert mit der Dauer der Metformin-Behandlung⁽²⁾. Der Vitamin B12-Stoffwechsel wird weiters durch Statine, Betablocker, Nitratsprays, Nitroglycerin und ACE-Hemmer verringert.

2. **Magenerkrankungen/-operationen:** Bei fehlenden oder unzureichend gebildeten IF (atrophe Gastritis, Gastrektomie, bariatrische Chirurgie, Resektion des terminalen Ileums, perniziöse Anämie) ist mit einem Vitamin B12-Mangel zu rechnen.
3. **Vegane Ernährung:** Bei guter Lacto-vegetarischer Ernährung ist die Versorgung mit Vitamin B12 gewährleistet. Einzelne Studien weisen bereits allerdings auch hier auf einen subklinischen Mangel hin⁽³⁾.

Klinische Anzeichen eines Vitamin B12-Mangels:

Neben neurologischen Symptomen (Parästhesien, periphere Neuropathie; funikuläre Myelose) sind vor allem auch physische und psychische Symptome auffällig. Kraftlosigkeit, Erschöpfung, Stimmungsschwankungen, Immunschwäche, Durchfall, Mundwinkelrhagaden weisen auf einen leichten Mangel hin. Schwere Mangelzustände zeigen sich in Form von Schlafstörungen, Verwirrtheit, Taubheit oder Kribbeln in Gliedmaßen, Lähmungen, Nervenschmerzen, Koordinations-Fehlstörungen, aber auch auffälliger Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, leichten bis mittelschweren Gedächtnisstörungen, Burnout-Symptomen, Depressionen und Psychosen.

Studien zur Prävention mit Vitamin B12:

Die Substitution von Vitamin B12 kann diese Symptome lindern. Vorsichtige und frühzeitige Supplementierung ist vor allem bei den vorhin genannten Risikofaktoren erforderlich.

Zahlreiche Kohortenstudien bestätigen ein Wechselspiel zwischen erhöhten Homocystein-Spiegel und koronarer Herzkrankheit sowie Schlaganfallrisiko.⁽⁴⁾ Vitamin B12 alleine und in Kombination mit Folsäure und Vitamin B6 reduziert das Homocystein und damit signifikant das Schlaganfallrisiko. Das koronare Herzkrankungs-Risiko wird dadurch nicht gesenkt.

Einzelne Untersuchungen, wie das Chicago Health and Ageing Project, zeigen keine Korrelation zwischen Vitamin B6 und Vitamin B12 Spiegel und Auftreten der Alzheimer Krankheit.⁽⁵⁾

Weiters zeigt eine Reihe von Kohortenstudien auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten Homocystein-Werten und Morbus Alzheimer sowie Demenz. Interventionsstudien mit Vitamin B12 alleine und in Kombination mit Folsäure und Vitamin

B6 bestätigen bei Frauen mit Vitamin B12-Mangel einen positiven Effekt auf die kognitive Leistungsfähigkeit. Ein genereller Effekt auf kognitive Leistungsfähigkeit konnte nicht bestätigt werden. Bei ausreichendem Vitamin B12-Spiegel kann die zusätzliche Gabe keinen Effekt zeigen. Nebenwirkungen sind auch bei länger anhaltender Überdosierung nicht bekannt.

II. Folsäure (Dosierung pro Kapsel Cebrovital: 400 µg)

Folsäure ist der Gruppenname für verschiedene Folsäure-Verbindungen (Pteroylpolyglutamate). Sie spielt unter anderem eine wichtige Rolle für Wachstum und Entwicklung des Embryos. Im Alter gelten zu niedrige Folsäurewerte als Risikofaktor für Atherosklerose, da sie eine erhöhte Homocystein-Konzentration auslösen.

Die empfohlene Tageszufuhr bei Erwachsenen beträgt 300 µg/Tag, für Schwangere und Stillende zwischen 450 bis 550 µg/Tag.

Besonderheiten in der Aufnahme:

Folate kommen zwar in vielen Nahrungsmitteln vor, allerdings können nur 40–60% aus der Nahrung resorbiert werden. Daher liegt die Folsäure-Zufuhr bei Männern und Frauen aller Altersgruppen deutlich unter den Empfehlungen. Fazit: 79% der Männer und 86% der Frauen erreichen die empfohlene tägliche Zufuhr nicht, wobei diese Anteile mit dem Alter noch ansteigen.⁽⁶⁾

Risikofaktoren:

1. **Erkrankungen:** Malabsorption, Zöliakie, Sprue und entzündliche Darmerkrankungen führen zu einer mehr oder weniger starken Einschränkung der Bioverfügbarkeit. Auch bei atropher Gastritis, Zustand nach Magenoperationen und verminderter Magensäurebildung können Folsäuredefizite, häufig in Kombination mit Vitamin B12-Mangel, auftreten. Weiters weisen 60% der Alkoholkranken ein Folsäuredefizit und einen Anstieg des Homocysteins auf.⁽⁷⁾
2. **Nebenwirkungen von Arzneimitteln:** Zahlreiche, mit zunehmendem Alter häufiger eingenommene Arzneimittel, senken den Folat-Spiegel, bzw. reduzieren die Absorption von Folsäure. Dazu zählen Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), Metformin, Sulfasalazin, Salicylsäurehaltige Arzneimittel (Aspirin C, Thrombo ASS) aber auch orale Kontrazeptiva. Methotrexat, ein Präparat zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und bestimmten Krebserkrankungen ist ein Folsäure-Antagonist, welcher signifikant den Folat-Spiegel senkt. Eine Substitution von 400 µg täglich ist erforderlich.

3. In der **Schwangerschaft** ist der Folatbedarf erhöht und Fachgesellschaften empfehlen bereits vor Eintreten einer geplanten Schwangerschaft, täglich 400 µg Folsäure zur Vermeidung eines Neuralrohrdefekts beim Ungeborenen zu substituieren.

4. **Ernährung:** Die Bioverfügbarkeit von Folsäure ist aus Blattgemüse deutlich geringer als aus tierischen Quellen. Daher tragen Veganer und Vegetarier ein erhöhtes Risiko für einen Folsäuremangel. Insbesondere Frauen mit Kinderwunsch sollten spezifisch auf das Risiko der Unterversorgung hingewiesen werden.

Generell können Nahrungsmittel, die Hemmstoffe der intestinalen Konjugase beinhalten (z.B. Bohnen, Tomaten, Bananen, Orangensaft, Spinat) die Bioverfügbarkeit von Folsäure vermindern.

Klinische Anzeichen eines Folsäuremangels:

Unklare Anämien und Makrozytose sollten immer Anlass sein einen Folsäurestatus zu erheben. Symptome der megaloblastären Anämie umfasst allgemeine Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Konzentrationsstörungen, Kurzatmigkeit und Herzbeschwerden; später auch Ulzerationen der Zunge und Schleimhaut, Geschmackstörungen, Braunfärbung von Haut und Fingernägel. Allgemeine Hinweise für einen beginnenden Folsäuremangel sind Appetitverlust, Wachstumshemmung, Haarausfall, Dermatitis, Muskelschwäche, gesteigerte Entzündungszeichen und Depressionen.

Studien zur Prävention mit Folsäure:

Zahlreiche Studien haben einen Zusammenhang zwischen hohem Homocystein-Spiegel und verschiedenen Demenz-Formen hergestellt.⁽⁸⁾ Interventionsstudien konnten keinen definitiven positiven Effekt der Supplementierung zeigen.

Eine Untersuchungsserie bei Alzheimer-Patienten mit Cholesterinhemmer und zusätzlicher hochdosierter Folsäure (1 mg/Tag) zeigte eine signifikante Verbesserung bei Aktivitäten des täglichen Lebens und einem Verhaltensscore für geriatrische Patienten⁽⁹⁾.

Patienten mit Depressionen haben häufig niedrige Folat-Spiegel im Blut wie auch in den Erythrozyten. Eine Supplementierung von Folsäure (500 µg/Tag) bzw. Placebo zusätzlich zur Einnahme eines selektiven Serotonin Wiederaufnahme Hemmers für 10 Wochen führte in einer Doppelblindstudie zu einem deutlicheren Rückgang der depressiven Verstimmung als unter der alleinigen Einnahme eines Serotonin Wiederaufnahme Hemmers.⁽⁹⁾ Der Cochrane Review aus dem Jahr 2003 kommt zum Ergebnis, dass Folsäure eine wichtige Rolle in der Begleitbehandlung von Depressionen spielen kann.

Untersuchungen zur Überdosierung zeigen keinen Hinweis auf einen toxischen Effekt.

Klinische Studien über die Kombination von Vitamin B12 und Folsäure:

Mehrere Studien ergeben eine inverse Korrelation zwischen Folsäure- und Vitamin B12-Spiegeln und einer geringeren Wahrscheinlichkeit für kognitive Verschlechterung bei höheren Blutwerten:

Die Kunksholmen Langzeitstudie in Schweden kam zu dem Ergebnis, dass ältere Personen ohne Einnahme von Vitamin B

Supplementen 2 x so häufig Demenz in einem Zeitraum von 3 Jahren erlitten im Gegensatz zu Personen, die Vitamin B12 und Folsäure eingenommen hatten.⁽¹⁰⁾ Die Subanalysen legten offen, dass dies bei Patienten mit hohen kognitiven Ausgangswerten noch deutlicher zu sehen war.

Ähnliche Ergebnisse zeigt eine Studie aus Manhattan.⁽¹¹⁾ In einer 60 Jahre Follow-up-Untersuchung zeigte sich bei zusätzlicher Folsäureeinnahme eine 50 % geringere Häufigkeit Alzheimer-Demenz zu bekommen. Auch nach Subanalyse von Gesamtkalorienzufuhr, Herzerkrankungen und APO-Genotypen blieb das Ergebnis signifikant.

Eine randomisierte Studie bei 271 geriatrischen Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung ergab, dass eine hohe Dosis von Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6 in einem 2-jährigen Beobachtungszeitraum direkt assoziiert war mit einer geringeren Hirnatrophie.⁽¹²⁾

Eine holländische Studie zeigte bei Teilnehmern mit erhöhtem Homocystein-Spiegel unter Gabe von Folsäure eine Verbesserung in Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsgeschwindigkeit und sensorischer Umstellbarkeit verglichen mit Placebo.⁽¹³⁾

III. Vitamin E (Dosierung pro Kapsel Cebrovital: 20 mg = 29.80 IE)

Vitamin E spielt eine wesentliche Rolle im Stoffwechsel der Zellen. Ein Mangel kann daher die Funktion mehrerer Organe beeinträchtigen. Alpha-Tocopherol ist Bestandteil aller biologischen Membranen. Die wichtigste Funktion besteht darin Membranlipide, Lipoproteine und Depotfette vor Lipidperoxidation zu schützen. Vitamin E ist im Nahrungsergänzungsmittel *Cebrovital* als DL-Alpha-Tocopherolacetat enthalten.

Besonderheiten in der Aufnahme:

Vitamin E wird im Darm mit Lipiden aufgenommen und in Muskulatur und Fettgewebe als Alpha-Tocopherol gespeichert. Es wird ausschließlich von Pflanzen synthetisiert und kommt daher nur in pflanzlichen Nahrungsmitteln vor. Gemäß der zweiten nationalen Verzehrsstudie erreichen 48 % der Männer und 49 % der Frauen die empfohlene tägliche Zufuhr von Vitamin E nicht.⁽¹⁴⁾ Diesbezüglich zeigt sich kein Alterseffekt. Ähnliche Ernährungsgewohnheiten lassen darauf schließen, dass die in Deutschland erhobenen Werte auch auf die österreichische Bevölkerung zutreffen.

Risikofaktoren:

1. **Erkrankungen:** Vitamin E-Defizite können als Folge verschiedener Krankheiten auftreten. Dazu zählen Fettmalabsorption (z.B. bedingt durch Krebserkrankungen des Gastrointestin-

altrakts, Morbus Crohn), zystische Fibrose sowie cholestatische Lebererkrankungen.

2. **Nebenwirkungen von Arzneimitteln:** Fettersatzstoffe wie Olestra und Orlistat, welche die Aufnahme von Fetten im Rahmen einer Diät hemmen sollen, verringern auch die Zufuhr fettlöslicher Vitamine. Der Cholesterinsenker Ezetimib reduziert die Vitamin E-Bioverfügbarkeit.

Klinische Anzeichen eines Vitamin E-Mangels:

Eine Unterversorgung mit Vitamin E durch Mangelernährung macht sich lange nicht bemerkbar. Bei längerfristigem Vitamin E-Mangel (vor allem bei genetischer Ursache und Fettmalabsorption) treten neurologische Symptome wie Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, Konzentrationsschwäche, peripherer Neuropathie und Muskelschwäche, auf.

Studien zur Prävention mit Vitamin E:

Vitamin E soll durch seine zellschützende Funktion Alterungsprozesse verlangsamen. Trotz zahlreicher Studien konnte aber kein eindeutiger Einfluss von Vitamin E bezüglich Auftretens von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gefunden werden.⁽¹⁵⁾ Zwei Doppelblind-Studien zeigten bei Frauen über 45 Jahren mit einer Tagesdosis von 600 IE Vitamin E eine um 24 % geringere

Rate an Herzattacken gegenüber der Placebo-Gruppe. In der Altersgruppe über 65 wiesen Frauen mit der vorhin genannten Tagesdosis eine um 49 % geringere Rate an Herztod auf als die Placebo-Gruppe⁽¹⁶⁾. Mehrfache Metaanalysen der durchgeführten Studien konnten diesen positiven Effekt allerdings nicht bestätigen.

Was mögliche Auswirkungen auf die Alzheimer-Krankheit anbelangt, so wurden im Rahmen einer sich über 60 Monate erstreckenden und 2013 publizierten Doppelblindstudie positive Effekte nachgewiesen: Bei der Verumgruppe (leicht und mittelschwer Erkrankte), die mit täglich bis zu 2.000 IE von Alpha-Tocopherol

behandelt worden war, ergab sich eine signifikante Verlangsamung des im Zuge der Krankheit auftretenden Funktionsverlustes.⁽¹⁷⁾ Andere Studien wiederum konnten die positiven Auswirkungen auf Demenzsymptome nicht bestätigen.

Nicht zuletzt aufgrund einer 2005 publizierten Metauntersuchung⁽¹⁸⁾, die Studien mit extrem hohen Tages-Dosierungen (+/- 2.000 IE) untersuchte, gilt eine 400 IE übersteigende Tagesdosis von Vitamin E als erhöhter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Folgen. Der in *Cebro vital* enthaltene Gehalt an 29,80 IE liegt weit unter der Bedenklichkeitsgrenze.

IV. Ginseng (Dosierung pro Kapsel *Cebro vital*: 100 mg)

Panax Ginseng, auch Samwurzel oder Kraftwurz bezeichnet, zählt zu den Araliengewächsen. Ursprungsgebiete sind Gebirgs- und Waldregionen im nördlichen Korea, im nordöstlichen China und südöstlichen Sibirien. Mittlerweile wird Ginseng weltweit kultiviert. Für pharmazeutische Produkte findet die Wurzel (*Ginseng Radix/Panax Ginseng*) Verwendung.

Die dem Ginseng zugeschriebene gesundheitliche Bedeutung beruht unter anderem auf den enthaltenen Saponinen. Es handelt sich vorwiegend um Triterpene vom Damarentypus mit Ginsengoiden als Hauptkomponente. Das europäische Arzneibuch gibt einen Mindestgehalt von 0,4 % Ginsengoid Rg₁ und Rb₁, bezogen auf die getrocknete Droge, vor. Das Nahrungsmittelergänzungsprodukt *Cebro vital* enthält 100 mg sibirisches Ginseng-Pulver.

Klinische Studien:

Der aktuelle Cochrane Review⁽¹⁹⁾ untersuchte alle doppelblinden und einzelblinden randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien bezüglich des Effektes von Ginseng auf Wahrnehmung,

Alltagsverhalten und Lebensqualität: Neun randomisierte doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien erfüllten die Einschlusskriterien. In acht Studien wurden gesunde Teilnehmer herangezogen. In einer Studie wurden Personen mit alterskorrelierten kognitiven Defiziten untersucht.

Fünf dieser neun Studien hatten ausreichend Informationen zur weiteren Verarbeitung.

Die Analyse der Studien zeigte eine Verbesserung in Einzelbereichen kognitiver Funktionen, Verhalten und Lebensqualität. Aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Ginseng-Dosierungen sind die Ergebnisse nicht direkt vergleichbar, weswegen der Cochrane Review weitere randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien anregt. Nebenwirkungen traten in keiner der genannten Studien auf.

V. Ginkgo-Biloba-Extrakt (Dosierung pro Kapsel *Cebro vital*: 100 mg)

Ginkgo-Extrakt ist eine Vielstoffmischung und enthält unter anderem Flavonide und Ginkgolide. Als Mittel zur Durchblutungsförderung werden Ginkgoextrakte seit Jahrhunderten in der Chinesischen Medizin eingesetzt. Dem Wirkstoff werden antioxidative und neuroprotektive Effekte nachgesagt. Daten aus der Grundlagenforschung konnten beispielsweise eine Modulation verschiedener Neurotransmittersysteme (Huguet et al. 1994, Kristoikova et al. 1997), eine Verbesserung des Blutflusses (Jung et al. 1990, Topp et al. 2001) sowie neuroprotektive Einflüsse (Lee et al. 2002) nachweisen. Das Nahrungsergänzungsmittel *Cebro vital* enthält Ginkgo-Biloba-Blattextrakt mit 24 % Ginkgoflavonglykoside.

Klinische Studien zu Ginkgo-Biloba und Kognition:

Ein Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Menschen ist in mehreren Placebo-kontrollierten Doppelblind-Studien dokumentiert. Allerdings bleibt die Datenlage widersprüchlich. So wies etwa die rund 3.500 Personen umfassende Kohortenstudie einer französischen Gruppe von Wissenschaftlern⁽²⁰⁾ zwar nach, dass die Wahrscheinlichkeit, länger ohne Demenz zu überleben, mit Einnahme von täglich 100 mg Ginkgo-Biloba größer war, erzielte aber keine statistische Signifikanz. Eine weitere, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie aus Frankreich untersuchte insgesamt 236 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz. Im Vergleich zur Placebogruppe

wies die Verumgruppe eine Verbesserung oder Stabilisierung der Gedächtnisleistung und der sozialen Fertigkeiten auf.⁽²¹⁾

Signifikante Verbesserungen wurden in einer von Prof. Ihl aus Krefeld geleiteten, 2012 publizierten, randomisierten Doppelblind-Studie bei 333 Alzheimer-Patienten und 71 Patienten mit vaskulärer Demenz nachgewiesen.⁽²²⁾ Bei Patienten beider Indikationen ergaben sich bei täglicher Einnahme von 240mg Ginkgo Biloba Extrakt (Egb 761) nach 24 Monaten signifikante Verbesserungen in punkto kognitive Leistungsfähigkeit und neuropsychiatrische Symptome.

Eine weitere Studie an 400 Patienten, die entweder an Morbus-Alzheimer oder an vaskulärer Demenz litten, ergab bei einer täglichen Einnahme von 240 mg Ginkgo Biloba (Egb 761) nach 22 Wochen signifikante Verbesserungen bei den Verumgruppen in punkto kognitiver Leistungsfähigkeit, neuropsychiatrischen Symptomen und bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten.⁽²³⁾

Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine 2015 im Journal of Alzheimers Disease veröffentlichte Meta-Analyse.⁽²⁴⁾ Eine große, Placebo-kontrollierte Studie aus 2008 bei über 75-Jährigen, kognitiv allerdings nicht beeinträchtigten Personen, mit täglich 2x120 mg Ginkgo Biloba lieferte wiederum keinen Beweis für die Senkung des Risikos, an Alzheimer Demenz zu erkranken.⁽²⁵⁾

Signifikante Verbesserungen wurden Ginkgo Biloba wiederum in einer im Journal of Psychiatric Research publizierten, randomisierten und Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie⁽²⁶⁾

bescheinigt. Dabei erhielten rund 200 Patienten mit milder bis moderater Demenz und zusätzlichen neuropsychiatrischen Symptomen 24 Wochen lang täglich 240 mg Ginkgo Biloba Egb 761 verabreicht. Die Verumgruppe zeigte sowohl beim SKT-Score als auch beim NPI Composite Score signifikante Verbesserungen hinsichtlich kognitiver Fähigkeiten und Psychopathologie sowie weiters signifikante Verbesserungen bei Alltagsfunktionen.

Ginkgo Biloba zählt zu den am gründlichsten untersuchten Heilpflanzen. Die Populationen der bis dato vorliegenden Studien unterscheiden sich zum Teil diametral. Eine ganze Reihe von randomisierten, Placebo-kontrollierten Arbeiten spricht von signifikanten Erfolgen bei Demenzpatienten, während die erwähnte Studie aus 2008⁽²⁵⁾ die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba bei kognitiv gesunden Älteren widerlegt. Daher stehen derzeit nicht nur der Ausgangsstatus der Teilnehmer, sondern auch der Einfluss unterschiedlicher Dosierungen und Extraktqualitäten als mögliche Erklärungen der ambivalenten Ergebnisse zur Diskussion.

In punkto Arzneimittelsicherheit wurde in der Vergangenheit bisweilen die Frage aufgeworfen, ob Ginkgo Biloba durch seine durchblutungsfördernde Wirkung die Blutungsneigung erhöhe. Eine 2011 publizierte, 1.985 Patienten umfassende Meta-Analyse der Universität Halle-Wittenberg konnte keinen Zusammenhang zwischen standardisierten Ginkgo Biloba-Extrakten und negativen Effekten auf die Gerinnungsparameter feststellen.⁽²⁷⁾

VI. Phosphatidylserin (Dosierung pro Kapsel Cebroital: 150 mg)

Phosphatidylserin ist ein natürliches Phospholipid, das im gesamten Körper, konzentriert jedoch im Gehirn und Zentralnervensystem, vorkommt. Es gilt als lebenswichtiger Nährstoff für die Hirnzellen und spielt eine zentrale Rolle bei deren Signalübermittlung, indem es Gehirnzellen hilft, Informationen zu speichern und abzurufen. Phosphatidylserin wird mit der Nahrung zugeführt oder im Körper selbst gebildet.

Risikofaktoren:

1. **Alter:** In Untersuchungen wurde festgestellt, dass ältere Menschen eine geringere körpereigene Produktion und somit einen Mangel an Phosphatidylserin aufweisen. Die Substanz gilt daher als Schlüssel beim Auftreten des Verlusts des Merkvermögens und geistigen Leistungsfähigkeit im Alter.
2. **Mangelernährung:** Phosphatidylserin ist genau in jenen Nahrungsmitteln reichlich vorhanden, die viele heutzutage wegen ihres hohen Cholesterinanteils meiden: Innereien wie Leber, Niere und Milz sowie Wurstwaren. Die im Prinzip sinnvolle, fett- und cholesterinreduzierte Ernährung führt aber

dazu, dass die notwendige Zufuhr von 200 bis 300 Milligramm Phosphatidylserin pro Tag bei vielen Menschen nicht mehr gewährleistet ist.

Klinische Anzeichen eines Mangels an Phosphatidylserin:

Bei einer Phosphatidylserin-Unterversorgung funktioniert die Signalübertragung im Gehirn nicht mehr optimal. Das Gehirn muss zur Kompensation ein viel höheres Aktivitätsniveau fahren. Dies geschieht über die vermehrte Freisetzung von Stresshormonen mit den damit verbundenen Nachteilen: Konzentrationsstörungen, Vergesslichkeit, verminderte Aufmerksamkeit und Lernfähigkeit sowie eine getrübbte Stimmungslage.

Klinische Studien zu Phosphatidylserin:

Grundlagenforscher konnten bereits in den 70-er und 80-er Jahren einen modulierenden Effekt an Neurotransmittersystemen, vor allem an Acetylcholin, beobachtet. Ergebnisse aus Tierexperimenten legen eine Verbesserung des Gedächtnisses bei Nagern und Hunden nahe. Auch kardioprotektive Wirkungen wurden in Tierversuchen nachgewiesen.

Die klinische Datenlage beim Menschen ist noch nicht sehr ergiebig. Zwar wurde die positive Wirkung von Phosphatidylserin auf die kognitive Leistungsfähigkeit bereits in mehr als 30 internationalen Studien belegt. Allerdings fokussiert die Datenlage insgesamt auf kognitiven Tests mit überwiegend geringerer Praxisrelevanz.

Neben durchaus ermutigenden Ergebnissen (Stimulation der Gehirnfunktionen und Merkfähigkeit) aus insgesamt 25 Doppelblindstudien unter der Ägide des Zellbiologen Prof. Parris

M. Kidd⁽²⁸⁾ von der Universität in Berkeley/CA sticht vor allem die randomisierte Doppelblind-Studie von Cenacchi et al.⁽²⁹⁾ unter 494 Patienten hervor. Die aus den 90-er Jahren stammende Studie fokussierte auf Menschen mit moderaten bis schweren kognitiven Störungen und Verhaltenssymptomen. Bei einer täglichen Gabe von 300 mg Phosphatidylserin wurde sowohl nach drei als auch nach sechs Monaten eine signifikante Verbesserung in den Qualitäten Gedächtnis und Lernen, sowie bei der Bewältigung des Alltags erzielt.

VII. Melisse (Dosierung pro Kapsel Cebroital: 200 mg)

Einer der Inhaltsstoffe der Melisse, ein Saponin, dient der Verankerung von Glycogen in der Zellmembran. Viele nährstoffreiche Gewebe wie Wurzeln, Knollen, Blättern, Blüten und Samen, enthalten Saponine. Diese unterstützen auch die Aufnahme anderer Inhaltsstoffe aus dem Darm und binden Cholesterin. Diesbezüglich weist die Literatur auch eine präventive Wirkung gegen Darmkrebs durch eine hemmende Wirkung auf die Zellteilung im Darm aus. Verschiedene Studien weisen sowohl auf entzündungshemmende als auch auf schleimtreibende/schleimlösende und Hormon-stimulierende Eigenschaften hin. Cebroital enthält Blattextrakt aus der *Melissa officinalis* im Verhältnis 4:1.

Studien:

Eine rezente, an der Northumbria Universität in Großbritannien durchgeführte Laborstudie lieferte den Beweis, dass Melisse die Aktivität von Acetylcholin im Gehirn steigert. Acetylcholin spielt

eine wichtige Rolle beim menschlichen Erinnerungsvermögen. Bei Alzheimer-Patienten ist dieser Transmitter nur in geringer Menge vorhanden. Weitere Studien sollen folgen, um zu prüfen, ob Melissenextrakt auch bei Morbus Alzheimer einen positiven Effekt bringt.

Die klinische Datenlage ist noch schwach. Doppelblinde wissenschaftliche Studien bezüglich der Wirkung im Nervensystem liegen nicht vor. Entsprechend der pharmakologischen Wirkung von Saponinen ist eine mögliche Wirksamkeit von Melisse bei oben genannten Stoffwechselfvorgängen gegeben. Das Fehlen dokumentierter Nebenwirkungen lässt die Beigabe von Melissenextrakt in einem Nahrungsergänzungsmittel somit sinnvoll erscheinen.

RESÜMEE

Die positive Wirksamkeit der meisten Inhaltsstoffe von *Cebrovi-tal* – insbesondere Folsäure, Vitamin B12, Phosphatidylserin, Ginkgo Biloba und Ginseng – ist umfassend dokumentiert und hinsichtlich deren Effektivität wissenschaftlich nachgewiesen. Der Einsatz von Melisse basiert auf der allgemein bekannten Wirksamkeit dieser Substanz. Entsprechende Placebo-kontrollierte Studien für deren Einsatz bei neurologischen Krankheitsbildern fehlen. Die in dieser Dosierung nicht dokumentierten Nebenwirkungen lassen deren Beigabe jedenfalls sinnvoll erscheinen.

Die sehr positive klinische Erfahrung und die intensive Auseinandersetzung mit der wissenschaftlichen Literatur bestätigen die Wichtigkeit und Sinnhaftigkeit der gezielten Zusatztherapie mit *Cebro-vital* bei zahlreichen neurologischen Erkrankungen, insbesondere Gedächtnisstörungen und Depressionen als auch in der Prävention kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Grundsätzlich sollten Nahrungsergänzungsmittel wie *Cebrovi-tal* nur bei Bedarf und nur nach Absprache mit dem behandelnden Arzt eingenommen werden. Ob ein Mangel vorliegt, kann heute mit verschiedensten Methoden, wie etwa durch eine genaue

Blutanalyse klar beurteilt werden. Insbesondere die Vitamin B-Spiegel sollten vor einer Dosisempfehlung überprüft werden. Die in den USA bereits standardmäßig praktizierte Beigabe von Folsäure zu Grundnahrungsmitteln ist in unseren Breiten noch unüblich. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer Folsäure-Zusatztherapie.

Um beim einzelnen Patienten Überdosierungen zu vermeiden, sollten generell von Arzt oder Apotheker Art und Menge weiterer regelmäßig konsumierter Vitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel hinterfragt werden.

Wien, November 2016

Primarius Univ.-Doz. Dr. Udo Zifko

Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, Zusatzfach Geriatrie
Vorstand der neurologischen Abteilung am Evangelischen Krankenhaus Wien

Leiter des Instituts „Gesundes Gehirn“, Wien
www.zifko.at Tel.: +43-664-54-45-800

LITERATUR

- 1 Lam JR et al. Proton Pump Inhibitor and Histamine 2 Receptor Antagonist Use and Vitamin B12 Deficiency, *JAMA* 2013; 310, 2435-2442
- 2 Aroda Vr et al. Long-term Metformin use and Vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention programme outcomes study. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2016; 101, 1754 bis 1761
- 3 HK Biesalski, Vitamine und Minerale; Thieme Verlag, 2016.
- 4 z. B.: Humphrey et al., Homocysteine level and coronary heart disease incidence: A systemic review and meta analysis; *Mayo Clin proc* 2008; 83:1203 bis 1212.
- 5 Christine C. Tangney, PhD, Yuxiao Tang, PhD, Denis A. Evans, MD, and Martha Clare Morris, ScD: "Biochemical indicators of vitamin B12 and folate insufficiency and cognitive decline", publ. Jan. 2009 in *Neurology*
- 6 Max Rubner Institut, Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz. Hrsg. Nationale Verzehrstudie II. Karlsruhe:MRI; 2008
- 7 HK Biesalski, Vitamine und Minerale; Thieme Verlag, S. 98.
- 8 HK Biesalski, Vitamine und Minerale; Thieme Verlag, 2016.
- 9 Cochrane Review Folic acid with or without Vitamin B12 for the prevention in treatment of healthy elderly and dement people, 2008 Cochrane data base
- 10 Wang HX et. al: Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease, *Neurology*, 2001
- 11 Veeranna V et al - Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk *J. Am Col Cardiol* 2011; 59: 1025 - 1033
- 12 Moustafa Al A et al - The relationship between associative learning, transfer generalization, and homocysteine levels in mild cognitive impairment *PLoS one* 2012; 7: 446 - 496.
- 13 Plasco I et al., Conversion from mild cognitive impairment to dementia: influence of folic acid and vitamin B12 use; *VITA cohort*, *J. nutr health ageing* 2012; 16: 685 bis 694
- 14 Nationale Verzehrsstudie II 2008 (NVS II), Max-Rubner-Institut; im Auftrag des deutschen Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz durch das Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel (MRI)
- 15 Shekelle PC et al., Effect of supplemental Vitamin E for the prevention of cardiovascular disease, *J. Gen. Intern Med.* 2004; 19: 380 bis 389
- 16 Lee Im et al., Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: The womens health study: randomized controlled trial, *JAM* 2005; 294: 55 bis 65
- 17 Maurice W. Dysken, Mary Sano et. al.: "Effect of Vitamin E and Memantine on Functional Decline in Alzheimer Disease; a Team-AD VA Cooperative Randomized Trial"; *JAMA Network*, April 2013
- 18 Edgar R. Miller, Roberto Pastor-Barriuso et. Al: Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Cause Mortality, *Annals of Internal Medicine*, Jan. 2005
- 19 Cochrane Review, Geng J et al: Ginseng for cognition; *Cochrane data base syst. Ref* 2010; 12: CD 007769
- 20 Dartigues et al. Prospektive Kohortenstudie 2007
- 21 Le Bars et. al: "Influence on the Severity of cognitive Impairment on the effect of Ginkgo biloba Extract EGB 761 in Alzheimer's disease." (*Neuropsychobiology* 45, 2002, 19-26)
- 22 Ihl et a.: Efficacy and Tolerability of a Once Daily Formulation of Ginkgo biloba Extract EGB 761® in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia: Results from a Randomised Controlled Trial, publ. in *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(02): 41-46
- 23 Napryeyenko et. al.: "Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features". A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. (PMID: 17341003)
- 24 Tan MS et al.: Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment an dementia: a systematic review and Meta Analysis (*J.o. Alzeimers Dis.*, 2015 (589-603)
- 25 DeKosky St. Et al: "Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial." (*JAMA* 2008 Nov; 300 (19) 2253-62)
- 26 Horst Herrschaft 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, *Journal of psychiatric Research*, Vol. 46, 2012
- 27 Kellermann A, Kloft C; Risk of Bleeding with Ginkgo biloba Extracts *Pharmacotherapy* Volume 31, Number 5, 2011
- 28 Kidd PM PHD: Phosphatidylserine: Membrane Nutrient for Memory. A clinical and mechanistic assessment (*Alternative Medicine*, Volume 1, Number 2, 1996):
Und: Kidd PM. PS (PhosphatidylSerine), *Nature's Brain Booster. A Vital Lipid Nutrient for Memory, Mood and Stress* (Second Edition, 96 pages). 2007; Total Health Communications, St. George, Utah, USA;
- 29 Teresa Cenacchi et al: "Cognitive decline in the elderly: A double-blind, placebo-controlled multicenter study on efficacy of phosphatidylserine administration" (*Aging Clinical and Experimental Research*, 1993)

NIRU

Niru GmbH

Bonygasse 42 | A-1120 Wien
+43 (0) 660 480 84 84
office@niruaustria.com
www.niruaustria.com



Das vorliegende Konsensus-Papier wurde von der Firma Niru GmbH mit einem unrestricted Grant unterstützt.