

# WMMW

## Wiener Medizinische Wochenschrift




### Themenschwerpunkt: „Flugmedizin aktuell“

(Gast-Herausgeber/Guest Editor: *A. Prinz, Wien-Schwechat*)

Peer Reviewed Journal


• Indexed in MEDLINE •

An online version is available  
[www.blackwell.de/synergy](http://www.blackwell.de/synergy)

Blackwell  
Synergy 

Herausgegeben von  
Blackwell Verlag GesmbH., unter ständiger  
Mitwirkung der Institute und Kliniken der  
Medizinischen Fakultät in Graz und der  
Wissenschaftlichen Gesellschaft der Ärzte  
in der Steiermark

**Jahrgang 152**  
**Heft 17/18**  
**2002**

 **Blackwell**  
Verlag

Aus dem Labor Birkmayer & MEDINFO GmbH, Wien, dem Washington Neuropsychological Institute und der University of California in San Diego, California, USA

# Stabilisiertes NADH (ENADA<sup>®</sup>) verbessert die durch Jetlag reduzierte Hirnleistung

G. D. Birkmayer, G. G. Kay und E. Vitre

**Schlüsselwörter:** Jetlag – Hirnleistungstest – NADH – Schlafdefizit.

**Keywords:** Jet lag – cognitive testing – NADH – fatigue countermeasures.

**Zusammenfassung:** Jetlag ist ein Zustand, der eintritt, wenn man mehrere Zeitzonen, insbesondere gegen die Uhr, überfliegt. Die Symptome sind generelle Müdigkeit, Abgeschlagenheit, gestörter Schlafrhythmus und reduzierte Hirnleistung. Mittel gegen Jetlag wie Melatonin, Koffein, Sedativa oder Phototherapie sind von begrenzter Wirksamkeit oder Praktikabilität. Die Wirksamkeit der stabilisierten sublingualen Form von reduziertem Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH, ENADAlert<sup>®</sup>, Menuco Corp.) wurde als Gegenmittel für Jetlag-Symptome in einer doppelblinden, placebokontrollierten wissenschaftlichen Studie geprüft. 35 gesunde Personen wurden von der Westküste der USA über Nacht an die Ostküste geflogen, was zu einem Zeitunterschied von drei Stunden führt. Am Abend vor dem Abflug und in der Früh nach der Landung wurden alle Probanden einem Hirnleistungstest unterzogen. Eine Gruppe erhielt 20 mg ENADAlert<sup>®</sup>, die andere Gruppe identische Placebotabletten. Alle Teilnehmer der Studie beendeten die computergesteuerten Hirnleistungstests (Cog Screen), die die Hirnfunktion, die Stimmung, den Schläfrigkeitsgrad am Morgen und zu Mittag nach dem Flug messen. Jetlag führte zu einer erhöhten Schläfrigkeit bei mehr als der Hälfte der Teilnehmer und zu einer Verschlechterung der Hirnleistungsfunktionen. Am Morgen nach dem Nachtflug kam es zu Fehlern im Aufmerksamkeitstest sowie zu Störungen im Arbeitsgedächtnis, der geteilten Aufmerksamkeit und der Geschwindigkeit der visuellen Perzeption. Probanden, die NADH erhielten, hatten in vier Hirnleistungstests signifikant bessere Ergebnisse ( $P \leq .05$ ) und berichteten eine geringere Schläfrigkeit im Vergleich zu den Probanden, die Placebo einnahmen. Die Gruppe, die NADH-Tabletten bekam, hat keine Nebenwirkungen beobachtet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß stabilisiertes sublingual absorbierbares NADH (ENADAlert<sup>®</sup>) die durch Jetlag induzierten negativen Wirkungen auf die Hirnleistung und die Schläfrigkeit signifikant verbessert.

(Wien. Med. Wschr. 2002;152:450–454)

## Stabilized NADH as a Counter Measure for Jet Lag

**Summary:** Current remedies for jet lag (phototherapy, melatonin, stimulant, and sedative medications) are limited in efficacy and practicality. The efficacy of a stabilized, sublingual form of reduced nicotinamide adenine dinucleotide (NADH, ENADAlert<sup>®</sup>, Menuco Corp.) as a countermeasure for jet lag was examined. Because NADH increases cellular production of ATP and facilitates dopamine synthesis, it may counteract the effects of jet lag on cognitive functioning and sleepiness. Thirty-five healthy, employed subjects partici-

pated in this double-blind, placebo-controlled study. Training and baseline testing were conducted on the West Coast before subjects flew overnight to the East Coast, where they would experience a 3-hour time difference. Upon arrival, individuals were randomly assigned to receive either 20 mg of sublingual stabilized NADH ( $n = 18$ ) or identical placebo tablets ( $n = 17$ ). All participants completed computer-administered tests (including Cog Screen) to assess changes in cognitive functioning, mood, and sleepiness in the morning and afternoon. Jet lag resulted in increased sleepiness for over half the participants and deterioration of cognitive functioning for approximately one third. The morning following the flight, subjects experienced lapses of attention in addition to disruptions in working memory, divided attention, and visual perceptual speed. Individuals who received NADH performed significantly better on 4 cognitive test measures ( $P \leq .05$ ) and reported less sleepiness compared with those who received placebo. No adverse effects were observed with NADH treatment. Stabilized NADH significantly reduced jet lag-induced negative cognitive effects and sleepiness, was easily administered, and was found to have no side effects.

## Einleitung

Jetlag ist ein Zustand, der auftritt, wenn man mehrere Zeitzonen, insbesondere gegen die Uhr, in kurzer Zeit überfliegt. Es beeinflusst in großer Zahl Vielreisende, Flugbegleiter wie Piloten. Die Symptome von Jetlag sind allgemeine Müdigkeit und Niedergeschlagenheit, gestörter Schlafrhythmus, gastrointestinale Beschwerden und verminderte Hirnleistung. Rosekind schätzt, daß Jetlag die Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen, was Kommunikation und Gedächtnis betrifft, bis zu 70 % reduziert (14). Die Störung des 24-Stunden-Rhythmus, der Schlafinitiation und anderer Aktivitäten des Tages- und Nachtrhythmus ist der Auslöser für Jetlag (6, 17). Zu den Vielfliegern zählen neben den Piloten und den Flugbegleitern Soldaten, Athleten und Manager. Sie müssen in den meisten Fällen in bester Form ihre Aufgaben am Ankunftsort erfüllen. Die Probleme und die Menschen, die an Jetlag leiden, haben in den letzten Jahren deutlich zugenommen, weil viele Berufsreisende viel öfter fliegen, aber weniger Tage an ihrem Zielort bleiben, um sich dort umstellen zu können. Die Forschung auf dem Gebiet des Jetlags hat sich auf Methoden konzentriert, den zirkadianen Rhythmus auf die neuen Zeitzonen zu adaptieren. Diese Methoden inkludieren Veränderungen des Schlafrhythmus, Phototherapie, Einnahme von Sedativa und/oder Stimulantien wie Koffein (10, 13, 18). Diese Methoden haben Nebenwirkungen und einige sind äußerst unpraktisch in der Anwendung (5). Ein alternativer Zugang, die Symptome des Jetlags zu vermindern, ist, Vielflieger mit zusätzlicher Energie zu versorgen, während die Person sich an die neue Zeitzone adaptiert. Eine Methode, um diesen Menschen Energie zuzuführen, ist das energieproduzierende Co-Enzym NADH (auf Beta-Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid reduzierte Form, auch Co-Enzym 1 genannt). In dieser Studie wurde die Wirkung von stabilisiertem, sublingual absorbierbarem NADH auf die Hirnleistung von gesunden Probanden am Tag nach einem Flug über ganz Amerika untersucht. Die sublinguale Form von NADH (ENADAlert<sup>®</sup>, Menuco Corp., New York) wurde ausgewählt, um die maximale Absorption, optimale Bioverfügbarkeit und den raschen Wirkungseintritt dieses Co-Enzyms zu gewährleisten. In früheren Studien konnte gezeigt

Korrespondenzanschrift: Prof. Dr. G.D. Birkmayer, Birkmayer Laboratorien, Schwarzspanierstraße 15, A-1090 Wien.

Fax: ++43/1/408 99 08

E-mail: office@birkmayer.com

U.S. Copyright Clearance Center Code Statement: 0043-5341/2002/5217-0450 \$15.00/0

werden, daß NADH die Produktion von Dopamin und Noradrenalin in Nervenzellen stimuliert und die zelluläre Energieproduktion durch Bildung von ATP verstärkt (1, 12). Außerdem spielt NADH eine Schlüsselrolle bei der Reparatur von geschädigter DNA und stellt aufgrund seiner biochemischen Eigenschaften ein potentes Antioxidans dar (19). Alle diese Eigenschaften von NADH haben uns verleitet, die Wirkung dieser Substanz als Gegenmittel für Jetlag zu untersuchen. Klinische Studien haben gezeigt, daß oral absorbierbares NADH sehr wirksam ist, die Symptome des chronischen Müdigkeitssyndroms, der Parkinson-Krankheit, der Alzheimer-Krankheit und der Depression zu reduzieren (2, 3, 4, 7). In diesen Studien wurde NADH oral bis zu 6 Monate verabreicht. Dabei wurde klinisch eine Verbesserung des Energielevels und der Hirnleistungen festgestellt, ohne daß Nebenwirkungen beobachtet werden konnten.

## Methoden

36 Probanden zwischen 35 und 55 Jahren in gutem Gesundheitszustand wurden in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren Alkohol- oder Drogenabusus, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, Flugkrankheit, Schwangerschaft, Rauchen oder Schlafstörungen. Probanden war es nicht erlaubt, Antidepressiva, ZNS-Stimulantien, Neuroleptika, Ginseng, Ginkgo biloba, Melatonin, Phosphatylcholine, N-Acetyl-Carnitin oder andere Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel, die die Hirnleistung verstärken können, innerhalb der 90 Tage vor der Studie einzunehmen. Während der Studie war es den Probanden nicht erlaubt, Kaffee, Alkohol oder irgendwelche Medikamente einzunehmen, die die Funktion des Zentralnervensystems verstärkten oder reduzierten.

## Ablauf der Studie

Die Probanden kamen um 12 Uhr mittags am Tag des Abflugs nach San Diego, California, USA. Die Hirnleistungstests wurden den Probanden erklärt. Jeder erhielt einen Laptop Computer (IBM Thinkpad Model 760) und wurde in die Hirnleistungstests eingeführt. Um 3 Uhr nachmittag führten alle Probanden die Hirnleistungstestbatterie durch. Das Ergebnis wurde als Ausgangswert festgehalten. Die Probanden wurden dann zum Flughafen San Diego transportiert und nach Phoenix/Arizona geflogen. Dort erhielten sie ein Abendessen und um 20:30 Uhr wurde der Computer-Hirnleistungstest von ihnen nochmals durchgeführt. Danach wurden sie zum Flugplatz gebracht und verließen Phoenix um 22:30 Uhr Richtung Baltimore/Maryland. 30 Minuten nach dem Start wurden die Probanden gebeten, einen Teil der Hirnleistungstestbatterie durchzuführen. Der Flug von Phoenix nach Baltimore dauerte etwa vier Stunden. Die Zeitdifferenz zwischen San Diego und Baltimore beträgt drei Stunden. Die Lokalzeit in Baltimore bei der Ankunft war 06:00 Uhr morgens. Dort erhielten die Probanden ein Frühstück und wurden mit einem Bus nach Washington gebracht, wo sie etwa um 8 Uhr morgens ankamen. Dort erhielt eine Gruppe der Probanden sublinguales NADH 20 mg (ENADAlert®), die andere Gruppe erhielt die gleiche Anzahl von identischen Placebotabletten. 90 Minuten nach der Einnahme der Tabletten, also um 09:30 Uhr Ortszeit, mußten die Probanden den Hirnleistungstest, den sie in San Diego um 3 Uhr nachmittag durchgeführt hatten, wiederholen. Um 12:30 Uhr Ortszeit wurde der gleiche Hirnleistungstest noch einmal von allen Probanden wiederholt. Das Ende der Studie war um 14 Uhr Ortszeit.

## Hirnleistungstests

### Kay Continous Performance Test (KCPT)

Dieser Test mißt die Daueraufmerksamkeit und die Vigilanz. Bei diesem Test beobachten die Probanden den Computermonitor und reagieren nur, wenn ein bestimmtes Symbol mit sehr niedriger Frequenz (etwa 5%) am Bildschirm erscheint (9). Die Fehler wurden vom Computer registriert und danach ausgewertet.

## Cog Screen

Folgende Untertests der Cog-Screen-Testbatterie wurden von den Probanden durchgeführt:

- Shifting attention ist ein Test zur Messung des arbeitenden Gedächtnis. Der Proband liest am Computer eine Zwei-Worte-Instruktion und wendet diese Instruktion auf dem nächstfolgenden Bildschirm an. Dieser Test mißt die Genauigkeit, die Zahl der korrekten Antworten pro Minute und die mittlere Reaktionszeit für die korrekten Antworten.
- Test der früheren Nummer: Dieser Test mißt das arbeitende Gedächtnis. Der Proband trägt die früher erscheinenden Nummern, z. B. 1, 2 oder 3 ein, wenn die nächste Nummer erscheint. Die Genauigkeit der Antwort und die Zahl der korrekten Antworten pro Minute werden aufgezeichnet.
- Vergleichstest (matching to samples test): Dieser Test mißt die Geschwindigkeit, mit der die visuelle Perzeption und das Arbeitsgedächtnis arbeiten. Probanden sehen ein vier mal vier schachbrettartiges Muster und am folgenden Bildschirm mehrere ähnliche schachbrettartige Muster, wobei eines mit dem vorigen ident ist. Die Genauigkeit der Antworten und die Zahl der korrekten Antworten pro Minute sowie die mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten werden registriert.
- Vergleich der visuellen Abfolge (visual sequence comparison): Dieser Test mißt die visuelle Prozessierung von Ziffern- und Buchstabenfolgen. Die Genauigkeit der Antworten und die Zahl der korrekten Antworten pro Minute und die mittlere Reaktionszeit für korrekte Antworten werden registriert.
- Zweifachaufgabentest (dual task test): Er dient zur Messung der psychomotorischen Funktionsfähigkeit. Die Aufgabe des Probanden ist, den Cursor eines Computers, der auf einer horizontalen Linie nach links und rechts oszilliert, durch die Bedienung der linken und rechten Cursortaste in eine zentrale Position zu bringen. Der mittlere absolute Fehler, Abweichung vom Mittelpunkt und die Zahl der Fehler werden registriert.
- Markierte-Nummern-Test (complex cognitive assessment battery) (CCAB): Dieser Computertest mißt das Arbeitsgedächtnis und die geteilte Aufmerksamkeit (15). Der Proband identifiziert und markiert eine Ziffer in einem Diagramm entsprechend den Instruktionen (z. B. „Markiere alle geraden Nummern zwischen 20 und 46“). Während dieser Aufgabe wird der Proband unterbrochen und instruiert, die größere oder kleinere von zwei blinkenden Ziffern festzustellen und zu markieren. Nach dieser zweiten Aufgabe setzt der Proband mit der ersten Aufgabe fort. Das Gesamtergebnis, das sich zusammensetzt aus der Gesamtzahl der korrekten Markierungen, der Geschwindigkeit, die Aufgabe zu beenden und der Leistung der zweiten Aufgabe sowie die mittlere Reaktionszeit, in der auf die zweite Aufgabe reagiert wird, werden registriert.

## Automatisierte neuropsychologische Assessment Matrix (ANAM) (9)

- Running Memory Test: Dieser Test mißt das Arbeitsgedächtnis. Die Probanden werden instruiert, ob ein Buchstabe, der auf dem Bildschirm gezeigt wird, der gleiche ist wie der auf dem vorigen Bildschirm. Die Genauigkeit der Antworten und die Zahl der richtigen Antworten pro Minute sowie die mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten werden registriert.
- Mathematischer Test: Dieser Test mißt das arbeitende Gedächtnis und die Fähigkeit, mathematische Schlußfolgerungen zu ziehen. Den Probanden werden drei Nummern gezeigt und zwei Operationszeichen (z. B. 3 + 5 - 2) und er wird instruiert zu entscheiden, ob das Ergebnis dieser Rechenoperation größer oder kleiner als 5 ist. Die Genauigkeit der Antworten sowie die Zahl der korrekten Antworten pro Minute und die mittlere Reaktionszeit der korrekten Antworten werden registriert.

### Selbstbeurteilungsskalen der Stimmung (Walter Reed Mood Scale)

Die Probanden bekommen am Bildschirm eine Abfolge von Eigenschaftswörtern aufgelistet und sollen bejahen oder verneinen, ob diese ihre gegenwärtige Stimmung wiedergibt (9). Die Eigenschaftswörter reflektieren auch Müdigkeit und Aktivität.

### Schläfrigkeitsskala (Stanford Sleepyness Scale)

Dabei handelt es sich um eine siebenstufige Selbstbeurteilungsskala über die gegenwärtige Schläfrigkeit mit 1 = am wenigsten schläfrig und 7 = am schläfrigsten (8).

### Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die Varianzanalyse (SPSS-PC, Version 10.7) sowie der CHI-Square-Test verwendet.

### Ergebnisse

#### Probandendaten

36 Probanden (19 Männer und 17 Frauen im Alter zwischen 35 und 55 Jahren) wurden in die Studie aufgenommen. Ein männlicher Proband, der den Aufnahmetest bestanden hatte, erschien nicht zur ersten Testserie. Die Probanden wurden randomisiert der NADH- und der Placebogruppe zugeteilt. Beide Gruppen unterschieden sich nicht in Alter oder Geschlechtszusammensetzung.

#### Nebenwirkungen

14 Probanden berichteten über Kopfschmerzen während der Studiendauer. Die Kopfschmerzen traten jedoch vor der Administration von NADH oder Placebo auf. Daher waren die Kopfschmerzen in keinem Zusammenhang mit NADH.

#### Vigilanz

Beim Basistest, also vor dem Abflug von San Diego, fanden sich in dem primären Vigilanztest keine Unterschiede zwischen der NADH- und der Placebogruppe. Ein Drittel der Probanden von beiden Gruppen hatte beim Test in der Früh in Washington eine Zunahme der Auslassungsfehler. Beim Mittagstest hatten 85,7% der NADH-Probanden, die 0 bis 1 Auslassungsfehler beim Basistest hatten, das gleiche Niveau wieder erreicht. Im Vergleich dazu haben nur 68,8% der Placeboprobanden im Mittagstest ihr Leistungsniveau des Basistests erreicht. Der Zustand des Jetlags hat auf die Auslassungsfehler einen geringeren Einfluß. Bei den Probanden der Placebogruppe machten 82,4% 0 bis 1 Auslassungsfehler bei jeder Testsitzung. Im Gegensatz dazu zeigten Probanden der NADH-Gruppe eine progressive Verbesserung der Vigilanz, indem sie weniger Fehler beim Test am Morgen nach dem Flug und am Mittag nach dem Flug machten als beim Basistest am Abend vor dem Abflug. Am Abend davor machten 77,8% der Probanden der NADH-Gruppe 0 bis 1 Fehler. Dieser Wert verbesserte sich auf 88,9% um 9 Uhr in der Früh und um 12:30 Uhr mittags.

#### Arbeitendes Gedächtnis

Die NADH-Gruppe und die Placebogruppe unterschieden sich beim Basistest nicht. Am Morgen nach dem Nachtflug konnten die Probanden der NADH-Gruppe 13,2 mehr Probleme pro Minute korrekt beantworten im Vergleich zu dem Basistest am Abend vor dem Abflug. Die Probanden der Placebogruppe konnten nur 6,8 Probleme mehr korrekt pro Minute beantworten. Bei der Placebogruppe fiel die Genauigkeit von 93% beim Basistest auf 91% beim Test am Morgen nach dem Flug. Für die Probanden der NADH-Gruppe verbesserte sich die Performance von 92,5% beim Basistest auf 95% bei der Morgensitzung nach dem Flug. Beim ANAM running memory test fiel die Genauigkeit bei den Probanden der Placebogruppe von 95% auf 91% in der Früh nach dem Nachtflug. Sie blieb auch beim Mittagstest um 12:30 Uhr auf dem niedrigeren Niveau von 91%. Probanden der NADH-Gruppe blieben über den ganzen Testbereich in der Früh

nach dem Nachtflug und mittags nach dem Nachtflug beim selben Wert wie am Abend vor dem Abflug, nämlich 96%.

#### Geteilte Aufmerksamkeit

Die Reaktionszeit, mit der auf die zweite Aufgabe reagiert wurde, nahm bei den Probanden der NADH-Gruppe um 0,15 Sekunden ab. Das heißt, die Probanden, die NADH einnahmen, reagierten schneller. Bei den Probanden der Placebogruppe verlangsamte sich die Reaktionszeit um 0,44 Sekunden ( $P = 0,016$ ). Der Gesamtscore erhöhte sich bei den Probanden der NADH-Gruppe um 77,5 Punkte, wohingegen sich dieser Wert bei den Probanden der Placebogruppe nur um 19,2 erhöhte ( $P = 0,011$ ).

#### Geschwindigkeit und Genauigkeit der visuellen Perzeption

Die Probanden der NADH-Gruppe komplettierten korrekt 5,4 Aufgaben pro Minute mehr bei dem Mittagstest nach dem Nachtflug verglichen mit dem Basistest vor dem Abflug. Zum Vergleich: Die Probanden der Placebogruppe komplettierten korrekt nur 1,4 mehr Objekte pro Minute ( $P = 0,026$ ) (Abb. 1). Beim matching-to-sample-test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der NADH- und der Placebogruppe festgestellt werden. Jedoch zeigte der Trend ( $P = 0,078$ ) eine Verbesserung in der Durchführung bei den Probanden der NADH-Gruppe. 4,9 mehr korrekte Antworten pro Minute von den Probanden der NADH-Gruppe im Vergleich zu 1,0 korrekt beantworteten für die Probanden der Placebogruppe.

Probanden sehen eine aus 4 schachbrettartigen Figuren. Danach sehen sie auf den folgenden Bildschirmen die gleiche oder ähnliche Figur und müssen feststellen, ob sie wirklich ident mit der zuerst gezeigten Figur ist.

Die Genauigkeit der Antworten, die Anzahl der korrekten Antworten pro Minute und die mittlere Reaktionszeit werden dabei registriert. Probanden unter NADH komplettierten 5,4 Figuren mehr pro Minute in der Früh nach dem Nachtflug gegenüber dem Test am Vorabend, wogegen die Placeboprobanden nur 1,4 Figuren mehr pro Minute komplettierten.

#### Psychomotorische Leistung

Die Probanden der NADH-Gruppe hatten 31% Fehler beim Basistest am Abend vor dem Abflug und 33% Fehler am nächsten Tag in der Früh nach dem Nachtflug. Beim Mittagstest um 12:30 Uhr hatten die Probanden der NADH-Gruppe jedoch nur 11% Fehler. Im Gegensatz dazu hatten die Probanden der Placebogruppe 29% Fehler beim Basistest am Abend und 41% Fehler beim Test am Morgen nach dem Nachtflug und 29% Fehler beim Mittagstest um 12:30 Uhr nach dem Nachtflug (Abb. 2).

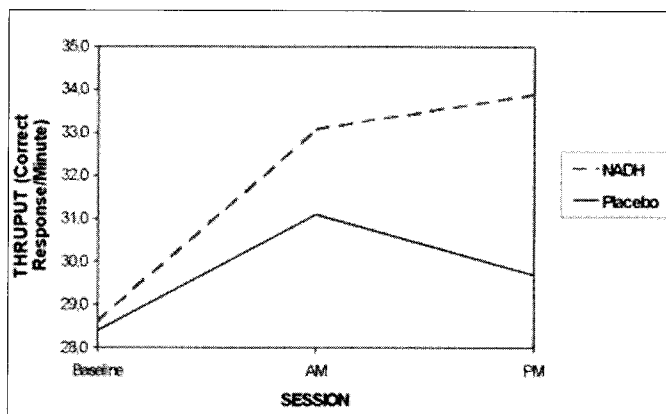


Abb. 1. Visuelle Perzeption: Geschwindigkeit und Genauigkeit. Visueller Vergleich der Sequenz: korrekte Antworten pro Minute.

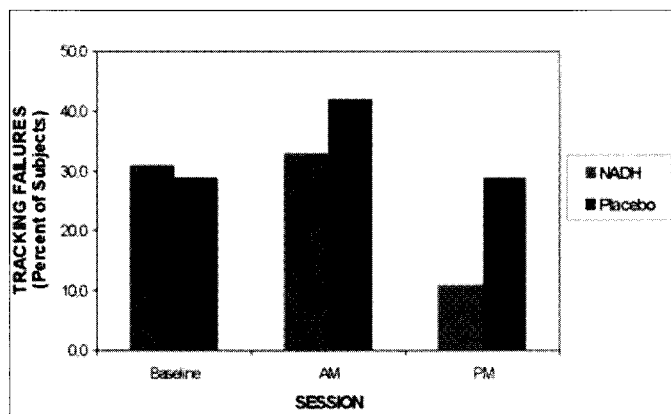


Abb. 2. Psychomotorische Leistung. Doppelfunktionstest (visuelle Perzeption und Arbeiten des Gedächtnisses).

### Cog-Screen-Doppelfunktionstest (Ablauf)

Die Aufgabe besteht darin, einen instabilen Cursor, der sich nach rechts und links in einer horizontalen Linie bewegt, und die linken und rechten Cursortasten in einer zentralen Position zu halten. Die mittleren absoluten Spurfehler und die Anzahl der Spurfehler werden registriert. Die Probanden, die NADH einnahmen, hatten am Mittag nach dem Nachtflug 11 % Fehler gegenüber 31 % Fehler am Abend vor dem Flug. Die Probanden der Placebogruppe hatten am Mittag nach dem Nachtflug 29 % Fehler, da die Fehlerquote am Abend vor dem Abflug ebenfalls bei 29 % lag, konnte keine Verbesserung der Aufmerksamkeit registriert werden.

### Schláfrigkeit und Stimmung

Am Abend vor dem Abflug berichteten 14 Probanden (82 % der NADH-Gruppe) eine Schláfrigkeit von 1 oder 2 auf der 7stufigen Stanford Sleepyness Skala (SSS) und 3 Probanden beurteilten ihre Schláfrigkeit mit 3. 16 Probanden der Placebogruppe (94 %) beurteilten ihre Schláfrigkeit mit 1 oder 2 auf der Basis SSS und ein Proband beurteilte seine Schláfrigkeit mit 3. Am Morgen nach dem Nachtflug hatten beide Gruppen identische Schláfrigkeitsbeurteilung. Bei der Mittagsitzung um 12:30 Uhr wurde hingegen ein Trend zu geringerer Schláfrigkeit bei den Probanden der NADH-Gruppe ( $P = 0,08$ ) gefunden.

### Diskussion

Die Studie wurde durchgeführt, um den Einfluß von Jetlag auf gesunde Menschen festzustellen und die Effekte eines Mittels gegen Jetlag zu prüfen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß ein Flug gegen die Uhr, der vier Zeitzonen überspannt, Symptome und Jetlag hervorruft, inklusive Müdigkeit, Schláfrigkeit und verminderte Hirnleistung sowie verlangsamte Reaktionszeit. Die Hirnleistungstestbatterie, die in dieser Studie angewandt wurde (Cog Screen), konnte eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen nach dem Nachtflug feststellen. Stabilisiertes, sublingual absorbierbares NADH führt zu einer Verbesserung der kognitiven Hirnleistung und verringert die Schláfrigkeit, wenn es nach der Landung angewendet wird. Von den Probanden, die NADH-Tabletten einnahmen, wurden keine wie immer gearteten Nebenwirkungen berichtet. Das Nichtauftreten von Nebenwirkungen bestätigt die Ergebnisse von früheren Studien, daß nach der Verabreichung von NADH auch über einen längeren Zeitraum von mehreren Monaten keine Nebenwirkungen beobachtet werden (2, 3, 7).

Jetlag hat, wie diese Echtzeit (real time)-Studie gezeigt hat, eine verstärkende Wirkung auf die Schláfrigkeit, die durch die Stanford Sleepyness Skala gemessen wird. Während des Morgentests nach dem Flug hatten 57,1 % der Probanden der NADH-Gruppe und 62,5 % der Probanden der Placebogruppe über eine erhöhte Schláfrigkeit im Vergleich zum Ba-

sistest am Abend vor dem Abflug berichtet. In der Nachmittagsitzung um 12:30 Uhr berichteten 57,67 % der Probanden der NADH-Gruppe über keine Verschlechterung der Schláfrigkeit relativ zu ihrem Wert am Abend vor dem Abflug. Zum Unterschied dazu berichteten nur 25 % der Probanden der Placebogruppe über keine erhöhte Schláfrigkeit. Diese Befunde weisen, insbesondere in Kombination mit den Ergebnissen des Vigilanz-Tests darauf hin, daß NADH die durch Jetlag verursachte Benommenheit und verminderte Aufmerksamkeit und Alertness signifikant verbessern kann.

Der Einfluß von Jetlag auf die Gesundheit und die Wirtschaft wird meist unterschätzt (8). Die Zahl der Passagiere auf interkontinentalen Flügen nimmt deutlich zu. Diese Reisenden erfahren die negativen Wirkungen von Jetlag, die in dieser Studie demonstriert worden sind. Reisende, die unter Jetlag stehen, machen mehr Aufmerksamkeitsfehler, haben Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren und können Aufgaben der geteilten Aufmerksamkeit weniger effizient durchführen. Weiters sind Vielflieger mit Jetlag weniger aufmerksam, weniger aktiv und viel müder. Für Athleten führt die Wirkung von Jetlag sehr wahrscheinlich zu einer reduzierten Leistung. Piloten und Flugbegleiter, die diese Passagiere transportieren, sollten über die Wirkungen und Konsequenzen von Jetlag mehr aufgeklärt werden. Sie sollten ebenso über Wirksamkeit und Risiken verschiedener Jetlag-Gegenmittel informiert werden. Manager, Angestellte, Vielflieger sowie Piloten und Flugbegleiter müssen ihre Erwartungen an diese Ergebnisse anpassen. Es sollte ihnen auch ausreichende und adäquate Gelegenheit gegeben werden, sich von den Wirkungen des Jetlags zu erholen. Die Implikationen dieser Studie sind weitreichend. Die Fähigkeit, Entscheidungen zu treffen, die athletische Leistungsfähigkeit, erfordert Aufmerksamkeit bei vielfältigen Aufgaben kontinuierliche Konzentrationsfähigkeit und rasche Interpretation von visuellen Eindrücken. Diese werden durch Flüge gegen die Zeitzonen stark reduziert. Stabilisiertes, sublingual absorbierbares NADH (ENADAlert<sup>®</sup>) zeigt eine signifikante Verbesserung der durch Jetlag hervorgerufenen verminderten Hirnleistung. Für Piloten besteht eine kritische Abhängigkeit von ihrer Vigilanz, ihrem Kurzzeitgedächtnis und der visuellen Perzeption. Nachdem diese Eigenschaften durch NADH verbessert werden, ist diese natürlich in jeder Zelle vorkommende Substanz besonders nützlich für Piloten oder Flugbegleiter, die unter Jetlag oder Müdigkeit leiden.

### Literatur

- (1) Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD: Energy Conversion: Mitochondria and chloroplasts. In: Molecular biology of the cell. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Garland, 1994.
- (2) Birkmayer JG, Vrecko C, Volc D, Birkmayer W: Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) – a new therapeutic approach to Parkinson's disease. Comparison of oral and parenteral application. Acta Neurol Scand Suppl 1993;146:32–35.
- (3) Birkmayer JG: Coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide: new therapeutic approach for improving dementia of the Alzheimer type. Ann Clin Lab Sci 1996;26:1–9.
- (4) Birkmayer W, Birkmayer GJ, Vrecko K, Mlekusch W, Paletta B, Ott E: The coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) improves the disability of Parkinsonian patients. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1989;1:297–302.
- (5) Caldwell JA, Jr: Fatigue in the aviation environment: an overview of the causes and effects as well as recommended countermeasures. Aviat Space Environ Med 1997;68:932–938.
- (6) Copinschi G, Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E: Pathophysiology of human circadian rhythms. Novartis Found Symp 2000;227:143–57.
- (7) Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiazzie L, Jr., Birkmayer GD, Bellanti JA: Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82:185–191.
- (8) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC: Quantification of sleepiness: a new approach. Psychophysiology 1973;10:431–436.
- (9) Kane RL, Kay GG: Computerized assessment in neuropsychology: a review of tests and test batteries. Neuropsychol Rev 1992;3:1–117.
- (10) Koelega HS: Stimulant drugs and vigilance performance: a review. Psychopharmacology 1993;111:1–16.
- (11) Mitler MM, Carskadon MA, Czeisler CA, Dement WC, Dinges DF, Graeber RC: Catastrophes, sleep, and public policy: consensus report. Sleep 1988;11:100–109.

- (12) Pearl SM, Antion MD, Stanwood GD, Jaumotte JD, Kapatos G, Zigmund MJ: Effects of NADH on dopamine release in rat striatum. *Synapse* 2000;36:95-101.
- (13) Petrie K, Dawson AG, Thompson L, Brook R: A double-blind trial of melatonin as a treatment for jet lag in international cabin crew. *Biol Psychiatry* 1993;33:526-530.
- (14) Rosekind MR, Gander PH, Miller DL, Gregory KB, Smith RM, Weldon KJ: Fatigue in operational settings: examples from the aviation environment. *Hum Factors* 1994;36:327-338.
- (15) Samet M et al.: Complex Cognitive Assessment Battery (CCAB): Test Descriptions. Alexandria, VA, US Army Research Institute, 1986.

- (16) Stryer L: Oxidative Phosphorylation. In: Stryer L (ed): *Biochemistry*. 3<sup>rd</sup> ed. San Francisco-New York, W. H. Freeman and Co., 1988.
- (17) Turek FW, Losee-Olson S: Entrainment of the circadian activity rhythm to the light-dark cycle can be altered by a short-acting benzodiazepine, triazolam. *J Biol Rhythms* 1987;2:249-260.
- (18) Wever RA: Use of light to treat jet lag: differential effects of normal and bright artificial light on human circadian rhythms. *Ann N Y Acad Sci* 1985;453:282-304.
- (19) Zhang JR, Vrecko K, Nadlinger K, Storga-Tomic D, Birkmayer GD, Reibnegger G: The reduced coenzyme nicotinamide dinucleotide (NADH) repairs DNA damage of PC12 cells induced by doxorubicin. *J Tumor Marker Oncol* 1998;13:5-17.

## Mitteilungen

An der medizinischen Fakultät der Universität Wien wurde entsprechend den Bestimmungen des Universitätsorganisationsgesetzes die Lehrbefugnis erteilt als Universitätsdozent für



Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Dr. med. univ. *Harald Andel*  
Dr. med. univ. *Robert Greif*

Anatomie  
Dr. med. univ. *Wolfgang Weninger*  
Angewandte und Experimentelle Onkologie  
DDr. *Kamran Gharehbaghi*

Angiologie  
Dr. med. univ. *Martin Schüllinger*

Augenheilkunde  
Dr. med. univ. *Tony Walkow*

Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin  
Dr. med. univ. *Gabriele Stiegler*  
Dr. med. univ. *Markus Dettke*

Chirurgie  
Dr. med. univ. *Peter Götzinger*  
Dr. med. univ. *Thomas Grünberger*  
Dr. med. univ. *Daniela Kandtler-Eckersberger*  
Dr. med. univ. *Franz Martin Riegler*  
Dr. med. univ. *Peter Schrenk*

Dermatologie  
Dr. med. univ. *Alexandra Geusau*

Dermatologie und Venerologie  
Ethik in der Medizin  
Dr. med. univ. *Joachim Widder*

Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Dr. med. univ. *Dieter Bettelheim*  
Dr. med. univ. *Lukas Hefler*  
Dr. med. univ. *Elisabeth Krampfl*  
Dr. med. univ. *Monika Schindl*  
Dr. med. univ. *Christian Singer*

Gefäßbiologie und Thromboseforschung  
Dr. med. univ. *Mehrdad Baghestanian*  
Dipl.-Ing. Dr. rer. nat. *Johannes Schmid*

Hals-, Nasen-Ohrenheilkunde  
Dr. med. univ. *Monika Cartellieri*  
Dr. med. univ. *Csilla Neuchrist*

Herz-Thorax-Chirurgie  
Dr. med. univ. *Angela Maria Gröger*

Immunologie  
Dr. rer. nat. *Elisabeth Suri-Payer*  
Dr. med. univ. *Herbert Strobl*

Innere Medizin  
Dr. med. univ. *Ramazanali Ahmadi*  
Dr. med. univ. *Thomas Brodowicz*  
Dr. med. univ. *Günter Christ*  
Dr. med. univ. *Wolfgang Füreder*  
Dr. med. univ. *Alexander Gaiger*  
ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. *Bernd Jilma*  
Dr. med. univ. *Ludwig Kramer*  
Dr. med. univ. *Klaus Laczika*  
ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. *Markus Raderer*  
Dr. med. univ. *Georg Schett*  
Dr. med. univ. *Sabine Schmaldienst*  
Dr. med. univ. *Manuela Schmidinger*  
Dr. med. univ. *Christian A. Zauner*  
Dr. med. univ. *Sabine Zöchbauer-Müller*

Fortsetzung auf S. 484