

Phytotherapie in der Psychiatrie – gestern, heute, morgen

Jörg Melzer, Martin E. Keck

Einleitung

Vor 20 Jahren begann mit der zweiten Phase der Akademisierung der Komplementärmedizin/Naturheilkunde an Universitäten in Europa ein entscheidender wissenschaftlicher Emanzipations- und Professionalisierungsprozess (1). War vorher jahrhundertlanges Erfahrungswissen vor allem durch experimentelle und klinische Studien für die medizinische Alltagspraxis geprüft worden, ging es nun um die wissenschaftliche Integration von Komplementärmedizin und Naturheilkunde an Universitätskliniken und Lehrkrankenhäusern. Die Phytotherapie spielte dabei eine wichtige Rolle, da ihre Forschungen aufgrund der methodischen Nähe zur klinischen Pharmakologie besonders geeignet schienen, traditionsreiche Empirie durch klinische Studien zu analysieren (2, 3). Zu diesem Prozess trug entscheidend die Orientierung vieler komplementärmedizinischer Forscher an der international anerkannten Methodik der evidenzbasierten Medizin (EbM) bei. (4) Durch die in der Folge gewonnene Evidenz entwickelte sich die wissenschaftliche Akzeptanz für viele Interventionen aus traditionellen Medizinsystemen.

So stellt sich heute, auf der Grundlage einer mittlerweile breiten klinischen Evidenz beispielsweise auf dem Gebiet der Phytotherapie für unterschiedliche medizinische Fachbereiche (z.B. innere Medizin, Onkologie, Psychiatrie) die Frage, welche Behandlungen in der klinischen Praxis geeignet sind und aufgenommen werden können (5, 6). Die Clenia Schlössli, eine traditionsreiche Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie im Kanton Zürich, hat bereits vor 6 Jahren begonnen, im Rahmen eines Projekts zusammen mit dem Institut

für Naturheilkunde des Universitätsspitals Zürich, bewährte phytotherapeutische Arzneimittel in den Bestand der Spitalapotheke aufzunehmen. Um den notwendigen Stand des Wissens über Phytotherapie in der Psychiatrie bei Ärzten und Pflegenden zu gewährleisten, wurde für beide eine Grundausbildung in Phytotherapie als hausinterne Weiterbildung eingeführt und wird seither in jährlichen Weiterbildungstagen durchgeführt. Zusätzlich finden alle zwei Monate phytotherapeutische Supervisionen statt, und ein Kernteam im Haus ermöglicht eine Hotline für sofortige Fragen. Einzelne Ärzte absolvier(t)en die 3-jährige berufsbegleitende Ausbildung bei der SMGP.

Menschen mit psychiatrischen Erkrankungen wenden in Abhängigkeit von Schweregrad und Dauer der Erkrankung komplementärmedizinische Behandlungsformen an. Auch wenn entsprechende Umfragen unter ambulanten Patienten bis anhin nicht repräsentativ sind, so zeigt sich doch, dass je nach Setting und Erkrankungsart (z.B. affektive Störungen 50%; Suchterkrankungen 16%) die Befragten mindestens einen komplementärmedizinischen Behandlungsversuch im Verlauf ihrer Erkrankung gemacht hatten (7, 8). Im Folgenden wird anhand ausgewählter Beispiele ein Überblick über Phytotherapeutika gegeben, für die nicht nur empirische Tradition, sondern vor allem eine Evidenz vorliegt und die sich im Rahmen des Projekts bei psychiatrischen Erkrankungen bewährt haben.

Affektive Störungen – Hypericum perforatum

Eine Vielzahl randomisierter klinischer Studien (RCT), teils plazebokontrolliert, teils im Vergleich zu einem Standardantidepressivum, hat in den letzten Jahren die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskrautextrakten bei Erwachsenen mit

leicht- bis mittelgradigen depressiven Episoden gezeigt (9–12). Diese Ergebnisse wurden in mehreren Metaanalysen bestätigt, wobei in den letzten Jahren die statistischen Berechnungen immer konservativer wurden und somit die Aussagekraft genauer wurde. So ergaben Tagesdosen von 500 bis 1200 mg Johanniskrautextrakt über 4 bis 12 Wochen eine Response von mindestens 50 Prozent beziehungsweise Symptomreduktion auf < 10 Punkten auf der Hamilton-Depressionsskala (HAMD) (13). Während die Verträglichkeit von Johanniskrautpräparaten in der Regel besser als jene für selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) ist, zeigten Fallberichte, dass durch Induktion der Phase-II-Isoenzyme der Zytochrom-P-450-Familie Interaktionen mit Medikamenten wie HIV-Proteaseinhibitoren, Cyclosporin oder der Minipille möglich sind (14, 15). Diese Ergebnisse wurden in pharmakokinetischen Studien bestätigt, und die Interaktionen können von klinisch relevantem Ausmass sein, sodass sie in der Nutzen-Risiko-Abwägung bei entsprechender Co-Medikation eine Kontraindikation darstellen. Allerdings zeigten die Forschungsergebnisse der letzten Jahre die überaus wichtige Tatsache, dass es hinsichtlich dieses Interaktionspotenzials einen signifikanten Unterschied zwischen hyperforinreichen und hyperforinarmen Johanniskrautextrakten gibt. Dies ist insofern bedeutend, als in der Vergangenheit von einigen Forschenden von der Hypothese ausgegangen wurde, dass Hyperforin den wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoff in Johanniskrautextrakten darstelle. In der Folge reicherten einige Hersteller Hyperforin in den Extrakten an, und die in Europa als Arzneimittel zugelassenen Präparate unterscheiden sich hinsichtlich des Hyperforingehalts (16, 17). Nun konnte aber in klinischen Studien gezeigt werden, dass die Wirksamkeit zwi-

schen hyperforinreichen und hyperforinarmen Extrakten vergleichbar ist (18). In neueren pharmakokinetischen Studien zeigte sich das überaus wichtige Ergebnis, dass hyperforinarme Extrakte keine klinisch relevante Induktion von Phase-II-Isoenzymen und somit keine relevante Interaktion bewirken (19, 20). Dies gilt auch für Transportproteine wie zum Beispiel das p-Glykoprotein (21).

Angesichts dieser klaren Evidenz von Wirksamkeit, Verträglichkeit und Interaktionspotenzial sollten in der Praxis hyperforinarme Johanniskrautextrakte bei Patienten eingesetzt werden, die andere pharmakologische Behandlungen erhalten. Aufgrund dieser Forschungsergebnisse sind Johanniskrautextrakte folgerichtig in die S3-Leitlinie der DGPPN sowie in die Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depression (SGAD) zur pharmakologischen Behandlung der unipolaren Depression aufgenommen worden (22, 23).

Hirnorganische Störungen – Ginkgo biloba

Seit den Achtzigerjahren wurden Extrakte aus Ginkgo biloba in klinischen Studien auf ihre Wirksamkeit bei zerebrovaskulärer Insuffizienz/Demenz (ca. 15% aller Demenzformen) und Alzheimer-Demenz (55–70% aller Demenzformen) untersucht (24). Dieser Umstand ist sicherlich historisch im Rahmen des mangelnden Vorhandenseins einer Standardtherapie und damit verbundenen Hoffnung eines wirksamen therapeutischen Ansatzes verständlich. Heute hat es sich bewährt, je nach Schweregrad, Verlauf und Ätiologie der demenziellen Erkrankungen psychopharmakologisch zu behandeln (z.B. Cholinesteraseinhibitoren, Glutamaantagonisten, Antidepressiva, Neuroleptika) (25, 26). Angesichts der komplexen und differenzierter gewordenen Behandlungsinterventionen stellt sich die Frage nach dem Stellenwert von Ginkgoextrakten. Hierbei ist es aufgrund der aktuellen Ergebnisse sicher sinnvoll, nicht wie bisher von einigen Herstellern von Phytotherapeutika verfolgt forschungsmässig auf eine der häufigsten Demenzformen, die Alzheimer-Demenz, zu fokussieren, sondern in Anbetracht der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Spezialextrakten eine angemessene Abwägung vorzunehmen. Denn in der aktuellsten Metaanalyse resümieren die Autoren eine Widersprüchlichkeit von Dosierungshöhe und Behandlungsdauer sowie

keine ausreichende Evidenz für die Alzheimer-Demenz. Welche Strategien ermöglichen nun klinische Erfahrung und Evidenz mit Ginkgoextrakten? Aufgrund der experimentellen und klinischen Daten besteht ein Rationale (27, 28) für den probatorischen Einsatz bei der potenziellen Frühform einer Demenz, die als minimale kognitive Einschränkung (MCI) bezeichnet wird. Ein Behandlungsversuch scheint hier über eine Dauer von einem Vierteljahr in der Dosierung von 120 bis < 200 mg gerechtfertigt, etwa im Hinblick auf die Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens (29). In höheren Dosierungen ist eine erhöhte Nebenwirkungsrate offenbar auch im Hinblick auf Verwirrheitszustände zu beachten, die die therapeutischen Bemühungen konterkarieren können. Daher ist jeder Behandlungsversuch genau zu beobachten. Eine entsprechende RCT wäre zukünftig dringend notwendig, um die Dosisabhängigkeit von der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ginkgoextrakten bei Patienten mit MCI zu analysieren.

Somatoforme Störungen

Obschon somatoforme Störungen mit einer 12-Monats-Prävalenz von rund 6 Prozent (30) in der Altersgruppe der 18- bis 65-Jährigen vorkommen und zu einer erheblichen Einschränkung der individuellen Gesundheit sowie durch psychosoziale Folgen zu interindividuellen Problemen führen (31, 32), gibt es bis anhin keine allgemein akzeptierte Standardtherapie (33). Häufig treten auch depressive und Angstsymptome bei somatoformen Störungen auf, die zwar nicht so stark sein dürfen, dass sie als eigenständige Erkrankung klassifiziert werden (31, 32), aber doch relativ verlässliche Parameter sind, um die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen evaluieren zu können (33–35). Eine randomisierte klinische Studie mit einem in der Schweiz als Arzneimittel zugelassenen und wegen seiner sedierenden und anxiolytischen Effekte bekannten pflanzlichen Kombinationspräparats (Ze 185: Baldrianwurzel, Melissenblätter, Passionsblumenkraut und Pestwurzwurzel) zeigte Folgendes: Bei Patienten mit Somatisierungsstörung (F45.0) und undifferenzierten somatoformen Störungen (F45.1) bewirkte eine kurzfristige Intervention eine signifikante und klinisch relevante Reduktion von ängstlichen und depressiven Sympto-

men (36). Damit ist dieses Präparat zum Beispiel bei intervallweise auftretenden somatoformen Störungen zur Symptomreduktion, vor allem zur zeitlichen Überbrückung bis zum Beginn einer psychiatrischen Behandlung mit Psychoedukation und Psychotherapie (37), eine geeignete Therapieoption.

Sowohl synthetische trizyklische Substanzen als auch Johanniskrautpräparate (34, 35) zeigten eine etwa vergleichbare Wirksamkeit bei der Symptomreduktion bereits in den ersten 2 Wochen der Behandlung somatoformer Störungen. Eine 3- bis 4-armige randomisierte klinische Studie wäre wünschenswert, um die Effekte der drei genannten psychopharmakologischen Interventionen gegenüber einer Placebobehandlung direkt vergleichen zu können.

Funktionelle Dyspepsie

Unter den somatoformen Störungen gibt es einige, die sowohl in der inneren Medizin wie auch in der Psychiatrie klassifiziert (31) und beforscht werden. Einen solchen Symptomenkomplex stellt die funktionelle Dyspepsie dar (37–39). Von komplementärmedizinischer Seite konnte in mehreren RCT gezeigt werden, dass ein Kombinationspräparat aus Extrakten von Chelidonium herba, Cardui mariae fructus, Melissae folium, Carvi fructus, Liquiritiae radix, Angelicae radix, Matricariae flos und Menthae piperitae folium wirksam und sicher ist. Eine Metaanalyse, in der zum Erreichen einer grösstmöglichen methodischen Homogenität die Rohdaten der Einzelstudien für das statistische Pooling nach gültigen methodischen Anforderungen per Intention-to-treat reanalysiert wurden, zeigte eine signifikante und klinische Symptomreduktion bei über 60 Prozent der Patienten nach drei Wochen, bezogen auf das störendste Symptom, das anhand eines gastrointestinalen Symptomenscores gemessen wurde (most bothersome symptom: epigastrischer Schmerz, Übelkeit, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Säureregurgitation; $p < 0,001$). Nach der 4-wöchigen Intervention litten nur noch 7,2 von ursprünglich 69 Prozent der Patienten an Symptomen starker bis sehr starker Ausprägung. Umgerechnet auf das nach der Intervention noch bestehende «most bothersome symptom», das bei Summenscores oft als der verlässlichere Parameter angesehen wird, ergibt sich im Vergleich

Verum (7,2%) zu Plazebo (25,9%) ein Gruppenunterschied von 18,7 Prozent (Odds Ratio 0,22, 95%-KI 0,11–0,47) (40). Eine aktuelle RCT bestätigte die Ergebnisse der Metaanalyse (41).

Mittlerweile ist STW5 in der Schweiz aufgrund eines RCT und einer Anwendungsbeobachtung mit über 2500 Patienten auch zur Behandlung des Colon irritabile zugelassen (42, 43).

Anxiolytisch-sedativ – *Withania somnifera*

Neben den oben in Europa beheimateten und bekannten Arzneipflanzen gibt es im Rahmen der fortschreitenden Globalisierung auch eher unbekanntere asiatische Arzneipflanzen. Eine psychopharmakologisch interessante Pflanze ist die aus der indisch-ayurvedischen Medizin stammende *Withania somnifera* (Schlafbeere) (44). Wurzelextrakte aus ihr stellen auch arzneimittelrechtlich eine Besonderheit in der Schweiz dar, da sie im Vergleich zu allen anderen nicht allgemein von Swissmedic zugelassen sind, sondern nur im Kanton Appenzell Ausserrhoden. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten einen vergleichbaren anxiolytischen Effekt wie Lorazepam im Elevated-plus-maze-Test und vergleichbare antidepressive Effekte wie Imipramin im forcierten Schwimmtest (45) oder adaptogene Effekte unter chronischem Stress (46) bei Ratten.

Ein RCT zeigte bisher eine anxiolytische Wirksamkeit bei Patienten mit Angststörung bei der Intervention mit einem ethanolischen Extrakt aus *Withania somnifera* in der Tagesdosis von 1 bis 2,5 g über 6 Wochen im Vergleich zu Plazebo. Die Response in der Verumgruppe, gemessen anhand der Reduktion der Symptome auf der Hamilton-Angst-Skala (HAMA, Response \leq 12), zeigt einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Plazebogruppe (Gruppendifferenz 38,2%, $p = 0,026$). Unerwünschte Wirkungen waren zwischen Verum- und Plazebogruppe vergleichbar. Das abrupte Absetzen der Verummedikation führte zu keinen Absetz- oder Entzugssymptomen. Auch hier wäre weitere Evidenz im Sinne eines aktuellen RCT sinnvoll.

Schlafstörungen – *Valeriana officinalis* und *Humulus lupulus*

Schlafstörungen gehören zu einem der häufigen Symptome in der Psychiatrie. Oft

treten sie im Rahmen eigener Krankheitsentitäten, wie etwa Depression, oder auch im Zusammenhang mit dem Entzug von Benzodiazepinen oder als singuläres Symptom bei psychischer Anspannung auf. Einige wenige Antidepressiva in niedriger Dosierung zeigten zwar in klinischen Studien eine das Einschlafen fördernde Wirkung (z.B. Mirtazapin) oder zusätzlich einen positiven Einfluss auf die Schlafarchitektur (z.B. Trazodon), werden in diesem Bereich aber Off-Label eingesetzt. Daher besteht ein Bedarf an sedierend oder hypnotisch wirksamen Medikamenten mit positivem Einfluss auf die Schlafarchitektur ohne Abhängigkeitspotenzial. Baldrianextrakte haben diesbezüglich eine lange Tradition und folgende Evidenz (47):

Eine Metaanalyse zeigte, allerdings anhand von 6 heterogenen plazebokontrollierten RCT mit 787 Patienten, eine signifikante Verbesserung des Schlafs im Vergleich zu Plazebo (RR 1,8; 95%-KI 1,2–2,9) mit verbesserter subjektiver Schlaf latenz (Dosierungen 90–600 mg, Interventionsdauer 1–28 Tage) (48). Bezüglich eines morgendlichen Hang-overs fand sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

Neuere Studien zeigen einen Vorteil der Kombination von Baldrian- und Hopfenextrakten selbst in der hoch dosierten Einmaldosis (je 900 mg Baldrian- und Hopfenextrakt), gemessen an der Schlafdauer (Schlaffragebogen nach Görtelmeyer) und den Tiefschlafphasen (Elektrohypnogramm) (49). Eine Verbesserung von Einschlaf latenz und Schlafqualität konnte auch in einem RCT über 30 Tage mit der Tagesdosis von 500 mg Baldrian- und 120 mg Hopfenextrakt gezeigt werden (50).

Schlussfolgerung

Aufgrund der exemplarisch dargestellten Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit phytotherapeutischer Arzneimittel gibt es mittlerweile sinnvolle Therapieoptionen zur pharmakologischen Behandlung von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen (z.B. Depression, MCI, somatoforme Störungen). ◆

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. Jörg Melzer (Korrespondenzadresse)
PD Dr. med. Dr. rer. nat. Martin E. Keck

Clenia Schlössli
Privatklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
8618 Oetwil am See
Zentrum für Neurowissenschaften Zürich (ZNZ)
der Universität und ETH
www.clenia.ch
E-Mail: joerg.melzer@clenia.ch

Literatur:

- Melzer J, Brignoli R, Saller R. Complementary medicine: phytotherapy and soyasoflavones as phytoestrogens. *Zentralbl Gynakol* 2004; 126: 138–47.
- Garcia-Garcia P, Lopez-Munoz F, Rubio G, Martin-Agueda B, Alamo C. Phytotherapy and psychiatry: bibliometric study of the scientific literature from the last 20 years. *Phytomedicine* 2008; 15: 566–76.
- Melzer J, Saller R. Does there exist one specific «view of man» in naturopathy/complementary medicine?. *Forsch Komplementmed* 2006; 13: 210–9.
- Sackett D, Strauss S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes R. *Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM.*: 2nd Edition. Edinburgh, London, New York: Churchill Livingstone, 2000.
- Kenny E, Muskin PR, Brown R, Gerbarg PL. What the general psychiatrist should know about herbal medicine. *Curr Psychiatry Rep* 2001; 3: 226–34.
- Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 109–21.
- Wahlstrom M, Sihvo S, Haukka A, Kiviruusu O, Pirkola S, Isometsa E. Use of mental health services and complementary and alternative medicine in persons with common mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 73–80.
- Unutzer J, Klap R, Sturm R, Young AS, Marmon T, Shatkin J, Wells KB. Mental disorders and the use of alternative medicine: results from a national survey. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1851–7.
- Ernst E. Review: St John's wort superior to placebo and similar to antidepressants for major depression but with fewer side effects. *Evid Based Ment Health* 2009; 12: 78.
- Ernst E. St John's wort is at least as effective as paroxetine in reducing severity of depression and is better tolerated. *Evid Based Ment Health* 2005; 8: 107.
- Linde K, Mulrow CD, Berner M, Egger M. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD000448.
- Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression – an overview and metaanalysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996; 313: 253–8.
- Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD000448.
- Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, Bent S, Boon H, Ernst E. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics* 2003; 44: 271–82.
- Knuppel L, Linde K. Adverse effects of St. John's Wort: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1470–9.
- Wurglics M, Schubert-Zsilavecz M. Charge conformity and biopharmaceutic characterization. *St. John's Wort extract preparations in comparison. Pharm Unserer Zeit* 2003; 32: 236–41.
- Wurglics M, Westerhoff K, Kaunzinger A, Wilke A, Baumeister A, Dressman J, Schubert-Zsilavecz M. Comparison of German St. John's wort products according to hyperforin and total hypericin content. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2001; 41: 560–6.
- Linde K. St. John's wort for depression – development of a Cochrane review from 1993 to 1996. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2008; 102: 487–92.
- Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Mundkowsky RG, Uehleke B, Klammt S, Sievers H, Lehnfeld R, Frank B, Thurow K, Kundt G, Dreweelow B. No clinically relevant CYP3A induction after St. John's wort with low

- hyperforin content in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 81–7.
20. Mueller SC, Majcher-Peszynska J, Uehleke B, Klammt S, Mundkowski RG, Miekisch W, Sievers H, Bauer S, Frank B, Kundt G, Drewelow B. The extent of induction of CYP3A by St. John's wort varies among products and is linked to hyperforin dose. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 29–36.
21. Mueller SC, Uehleke B, Woehling H, Petzsch M, Majcher-Peszynska J, Hehl EM, Sievers H, Frank B, Riethling AK, Drewelow B. Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75: 546–57.
22. Harter M, Klesse C, Bermejo I, Bschor T, Gensichen J, Harfst T, Hautzinger M, Kolada C, Kopp I, Kuhner C, Lelgemann M, Matz J, Meyerrose B, Mundt C, Niebling W, Ollenschläger G, Richter R, Schauenburg H, Schulz H, Weinbrenner S, Schneider F, Berger M. Evidence-based therapy of depression: S3 guidelines on unipolar depression. *Nervenarzt* 2010; 81: 1049–68.
23. Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J, Beck J, Brand S, Hemmeter UM, Keck ME, Rennhard S, Hatzinger M, Merlo M, Bondolfi G, Preisig M, Andreoli YA, AG, Bielinski D, Seifritz E. Die somatische Behandlung der unipolaren depressiven Störungen. *Schweiz Med Forum* 2010; 10: 802–809.
24. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). *Ginkgo folium*. In: ESCOP, ed. ESCOP Monographs: The scientific foundation for Herbal Medicinal Products: 2nd Edition. Stuttgart, New York: Thieme, 2003; 178–210.
25. Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba compared with cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: a review based on meta-analyses by the cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18: 217–26.
26. Le Bars P. Conflicting results on ginkgo research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002; 9: 19–20.
27. Chisolm GM, Steinberg D. The oxidative modification hypothesis of atherogenesis: an overview. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1815–26.
28. Pasternak RC, Criqui MH, Benjamin EJ, Fowkes FG, Isselbacher EM, McCullough PA, Wolf PA, Zheng ZJ. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2004; 109: 2605–12.
29. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003120.
30. Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357–76.
31. Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Weltgesundheitsorganisation. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien: 5th Edition. Bern, Göttingen, Toronto: Hans Huber, 2005.
32. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry. Behavioral sciences/Clinical psychiatry: 9 Edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
33. Volz HP, Moller HJ, Reimann I, Stoll KD. Opi Pramol for the treatment of somatoform disorders results from a placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10: 211–7.
34. Volz HP, Murck H, Kasper S, Möller HJ. St John's wort extract (LI 160) in somatoform disorders: results of a placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2002; 164: 294–300.
35. Müller T, Mannel M, Murck H, Rahlfs VW. Treatment of somatoform disorders with St. John's wort: a randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2004; 66: 538–47.
36. Melzer J, Schrader E, Brattstrom A, Schellenberg R, Saller R. Fixed herbal drug combination with and without butterbur (Ze 185) for the treatment of patients with somatoform disorders: randomized, placebo-controlled pharmacological trial. *Phytother Res* 2009; 23: 1303–8.
37. Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007; 369: 946–55.
38. Talley NJ. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20 Suppl 1: 121–9.
39. McNally MA, Talley NJ. Current treatments in functional dyspepsia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10: 157–68.
40. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279–87.
41. Madisch A, Holtmann G, Mayr G, Vinson B, Hotz J. Treatment of functional dyspepsia with a herbal preparation. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Digestion* 2004; 69: 45–52.
42. Saller R, Pfister-Hotz G, Iten F, Melzer J, Reichling J. Iberogast: a modern phytotherapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome) – from phytomedicine to «evidence based phytotherapy.» A systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002; 9 Suppl 1: 1–20.
43. Documed. *Arzneimittel-Kompendium der Schweiz*. Documed AG, Basel, 2010.
44. Andrade C. Ashwagandha for anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 686–7.
45. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Sairam K, Ghosal S. Anxiolytic-antidepressant activity of Withania somnifera glycowithanolides: an experimental study. *Phytomedicine* 2000; 7: 463–9.
46. Bhattacharya SK, Muruganandam AV. Adaptogenic activity of Withania somnifera: an experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 547–55.
47. European Scientific Cooperative On Phytotherapy (ESCOP). *Valerian Valerianae radix (Valerian Root)*. In: products EMTSffhm, ed: 2nd Edition. Stuttgart, New York: Thieme, 2003; 539–546.
48. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehlh W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 1005–12.
49. Dimpfel W, Suter A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract – a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res* 2008; 13: 200–4.
50. Koetter U, Schrader E, Kaufeler R, Brattstrom A. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21: 847–51.