

Phytopharmaka bei ZNS-Erkrankungen

Ungleiche Evidenzlagen

Der Einsatz von Phytopharmaka bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen im Alter ist begrenzt und nur bei nicht organischer Insomnie, Depression und Alzheimer-Demenz durch randomisierte Doppelblindstudien belegt.

DIETER LOEW

Die Prävalenz von Schlafstörungen liegt bei 15 bis 35 Prozent. Rund 50 Prozent der Deutschen schlafen schlecht, bei 40 Prozent liegt eine leichte bis mittelschwere Schlafstörung vor. Mit dem Alter nehmen Schlafstörungen zu. Ältere Menschen schlafen weniger lang (5–6 Stunden), weniger tief und wachen nachts häufiger auf.

Nicht organische Insomnie

Die nicht organische Insomnie ist nach DSM-IV (1) und ICD-10 (34) definiert als Schlafstörung nach Ausschluss psychischer und körperlicher Krankheiten. Vorherrschend sind Ein- und Durchschlafschwierigkeiten, schlechte Schlafqualität und nicht erholsamer Schlaf, das heisst, der Patient fühlt sich trotz adäquater Schlafdauer nicht erholt. Diese Beschwerden treten über einen Monat wöchentlich mindestens dreimal auf, ausserdem wird über Erschöpfung während des Tages, eingeschränkte Leistungsfähigkeit, Leidensdruck, Stimmungsschwankungen, Reizbarkeit, körperliche und geistige Müdigkeit sowie über übertriebene Sorge geklagt.

Pflanzliche Sedativa und Hypnotika

Zur Behandlung nervöser Unruhezustände und zur Verbesserung der Schlafqualität stehen synthetische und pflanzliche Sedativa zur Verfügung, an die sicherheitspharmakologische und klinische Anforderungen gestellt werden (Tabelle 1). Zubereitungen aus Baldrian, Hopfen, Passionsblume, Melisse und Lavendel werden medizinhistorisch und empirisch seit Jahrhunderten als Sedativa angewandt. Diese Substanzen wirken zentral sedierend, dämpfend, antikonvulsiv und spasmolytisch. Ihre Wirksamkeit hinsichtlich Schlafeintritt, Durch-

schlafen, Schlafqualität, nervös bedingte Einschlafstörung und Unruhezustände ist belegt (12, 28, 29).

Vorteile gegenüber synthetischen Hypnotika sind das Fehlen von Sucht, Abhängigkeit, Tachyphylaxie und Hang-over. Von Nachteil ist, dass die Wirkung verzögert eintritt, das heisst die Schlafqualität sich erst nach Tagen verbessert. Neben- und Wechselwirkungen sind nicht bekannt. Wegen der sedierenden Wirkung kann die Reaktion im Strassenverkehr beeinträchtigt sein.

Depression

Nach Hochrechnungen der WHO wird die Depression im Jahr 2020 die zweithäufigste Erkrankung sein. Nach aktuellen Zahlen (4) liegt die Jahresinzidenz neuer Erkrankungen bei 1 bis 2 pro 100 Personen und die Lebenszeitprävalenz national wie international bei 12 bis 20 Prozent. Depressionen treten in jedem Alter auf, mit ersten depressiven Episoden bereits in der Kindheit oder Adoleszenz. Beängstigend ist die Zunahme bei älteren Menschen in Heimen und anderen Institutionen mit 15 und 25 Prozent. Das Krankheitsbild ist nach ICD definiert. Zur Prophylaxe und Therapie stehen synthetische Arzneimittel aus verschiedenen Substanzklassen und als Phytopharmakon steht Johanniskraut zur Verfügung.

Johanniskraut

Johanniskraut ist eine alte Arzneipflanze und wurde in der Antike zur Wundbehandlung, bei Verbrennungen und im Mittelalter bei Melancholia hypochondriaca als Apotropaikum (unheilabwehrendes Mittel bzw. Teufelsaustreiber) (3, 9) angewendet. Mit der Entwicklung der Antidepressiva in den Sechzigerjahren

Merksätze

- Die Wirksamkeit von Zubereitungen aus Baldrianwurzel, Hopfenzapfen, Passionsblume und Melisse auf Ein- und Durchschlafstörungen ist belegt.
- In einer Cochrane-Analyse zeigte sich kein Wirksamkeitsunterschied zwischen Johanniskraut und älteren Antidepressiva sowie SSRI.

Tabelle 1: Anforderungen an pflanzliche Sedativa, Hypnotika

- keine toxischen Wirkungen z.B. auf ZNS, Herz, Kreislauf, Leber, Niere
- lipophil mit schnellem Wirkungseintritt und ausreichender Wirkdauer
- spezifische, reversible Bindung am Rezeptor
- keine Atemdepression, keine Verstärkung des Apnoesyndroms
- kein Missbrauch, keine physische Abhängigkeit, keine Toleranzentwicklung
- keine Suizidgefahr
- kein Reboundeffekt (überschiessende Absetzreaktion)
- keine Nachwirkung (hang-over)
- keine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit
- keine Beeinträchtigung des physiologischen Schlafmusters
- keine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

befasste man sich phytochemisch, pharmakologisch und klinisch mit Johanniskraut. Zu den relevanten Inhaltsstoffen (6, 26) gehören Flavonolglykoside (z.B. Hyperosid, Quercitrin, Isoquercitrin, Rutin), Naphtodianthrone (z.B. Hypericin, Pseudo-hypericin) sowie Phloroglucinderivate (z.B. Hyperforin).

Es gibt kein synthetisches Antidepressivum, gleich welcher Substanzklasse, das so intensiv gemäss gefordertem Studiendesign (prospektiv, randomisiert, doppelblind gegen Plazebo bzw. Referenz) geprüft wurde wie ethanolische und methanolische Johanniskraut-Apotropaikum-Extrakte. Erste klinische Studien stammen aus den Neunzigerjahren (12). Die Cochrane Collaboration (21) analysierte 2008 Wirksamkeit und Verträglichkeit von Johanniskrautextrakten aus deutschen und internationalen Studien im Vergleich zu Plazebo, älteren Antidepressiva wie Tri- und Tetrazyklika sowie SSRI und bezog sich dabei auf 29 randomisierte Doppelblindstudien mit 5489 Patienten mit mittelschwerer Depression. In deutschen Studien schnitt Johanniskraut gegenüber Plazebo besser ab als in ausländischen Projekten. Beim Vergleich zu älteren Antidepressiva und SSRI bestand kein Unterschied, jedoch eine signifikant bessere Verträglichkeit und geringere Abbruchrate wegen Nebenwirkungen. Zu Nebenwirkungen zählen sonnenbrandähnliche Hautreaktion durch Fotosensibilisierung (32) – nach dem Spontanmeldesystem 1 Fall auf 300 000 Personen – und, ebenfalls sehr selten, Magen-Darm-Beschwerden, allergische Hautreaktionen, Müdigkeit, Kopfschmerz und Juckreiz.

Ernster sind pharmakodynamische und pharmakokinetische Wechselwirkungen von Johanniskrautextrakten mit anderen Arzneimitteln. Erstere beruhen zum Beispiel auf dem Anstieg der Serotoninkonzentration im ZNS in den toxischen Bereich mit Auslösung des unter Umständen lebensbedrohlichen Serotonin-

syndroms. Nach bisherigen Kenntnissen fehlen valide Kasuistiken (31, 32). Anders sieht es mit der pharmakokinetischen Interaktion aus. Hier wurden experimentell Interaktionen mit dem im Dünndarm lokalisierten Transporterprotein (P-Glycoprotein) und den für den Stoffwechsel verantwortlichen CYP-450-Isoenzymen der Leber nachgewiesen. Klinisch bedeutet dies eine Abschwächung der Wirkung für Stoffgruppen wie Ciclosporin, Proteinasehemmstoffe (z.B. Indinavir) und Phenprocoumon. Johanniskrautextrakte sind bei leichter bis mittelschwerer vorübergehender depressiver Episode (ICD-10: 32.0, F32.1) indiziert. Sie stellen gerade für ältere Personen eine Alternative zu synthetischen Präparaten dar (30).

Alzheimer-Demenz

Die Prävalenz demenzieller Erkrankungen liegt bei den 30- bis 59-Jährigen etwa bei 0,1 Prozent, im Alter zwischen 55 und 64 Jahren bei zirka 0,4 Prozent, bei den 65- bis 69-Jährigen beträgt sie rund 1,5 Prozent und bei den 85- bis 89-Jährigen rund 20 Prozent (19). In Deutschland leiden derzeit über 1 Million Menschen an einer Alzheimer-Demenz. Nach Schätzungen steigt die Häufigkeit bis auf 1,8 Millionen im Jahr 2050. Die Krankheit äussert sich unter anderem in allmählicher Abnahme der kognitiven Leistung, im Verlust der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens und in psychopathologischen Symptomen wie Depression und Angst.

Bis heute stehen keine kausalen Therapie- und Präventionsstrategien gegen die Alzheimer-Demenz zur Verfügung. An symptomatischen Massnahmen kommen derzeit synthetische Acetylcholinesterasehemmer wie Donepezil, Rivastigmin und Galantamin, der Glutamatantagonist Memantin und der quantifizierte Ginkgo-biloba-Trockenextrakt EGb 761 infrage.

Ginkgo biloba: das älteste pleiotrope Antidementivum

Ginkgo biloba stammt aus Ostasien, zählt zu den ältesten Heilpflanzen und wurde in der chinesischen Medizin als Diätetikum in Form der Ginkgonüsse angewandt. Es diente der Vorbeugung und Heilung verschiedener Erkrankungen, zum Beispiel Herz-Kreislauf-Störungen, Erkrankungen der Atemwege, Angst und Gedächtnisstörungen. Um 1730 kam es nach Europa und wurde von der Firma Willmar Schwabe ab den Sechzigerjahren beforcht (8).

Im Gegensatz zu anderen pflanzlichen Extrakten ist nur der Spezialextrakt EGb 761 präklinisch und humanpharmakokinetisch geprüft und nach AMG zugelassen, wird aber von verschiedenen pharmazeutischen Firmen vertrieben. Der Extrakt ist in der Zusammensetzung polarer und apolarer sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe (5–7% Terpenlactone, 22–27% Flavonoglykoside, Abreicherung der Ginkgolsäure auf 5 ppm) quantifiziert und umfangreich tierexperimentell (10) und molekularpharmakologisch getestet (Tabelle 2). Dabei rückten ältere Hypothesen wie Verbesserung der Rheologie und der zerebralen Zirkulation in den Hintergrund. Stattdessen wurden direkte neuronale Effekte wie antioxidative Eigenschaft, Verbesserung mitochondrialer Funktion und Neurotransmission diskutiert,

Tabelle 2: Pharmakologische Wirkungen von Ginkgo-biloba-Spezialextrakten

- rheologische Effekte: Verbesserung der Mikrozirkulation, Senkung der Blutviskosität, Hemmung der Thrombozytenaggregation, Verbesserung der Erythrozytenflexibilität, Vasodilatation
- antioxidative Eigenschaften: Inaktivierung mitochondrialer Sauerstoffradikale (ROS), verbesserte Membranfluidität durch Hemmung der radikalinduzierten Lipidperoxidation
- Verbesserung mitochondrialer Funktion, wichtiger Energieproduzent, Schaltstelle des programmierten Zelltods, Schutz vor Apoptoseeignung
- Verbesserung der Glukose-, Sauerstoffaufnahme, Sauerstoffutilisation, Steigerung der Konzentration energiereicher Phosphate
- Antagonismus gegen Platelet-Activation-Faktor (PAF) steigert die Thrombozytenaggregation, erhöht die Gefäßpermeabilität, ist neurotoxisch
- Neuroprotektion: Steigerung der Toleranz der Nervenzelle gegen Ischämie, Hypoxie
- antiödematös: Hemmung der Ödembildung und beschleunigte Rückbildung eines ischämischen, metabolischen, toxischen und posttraumatischen Hirnödems
- molekular: Hemmung altersbedingter Reduktion muskarinergischer Cholinrezeptoren und Alpha-2-Adrenorezeptoren, Förderung der Cholinaufnahme in den Hippocampus, Erhöhung der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex, Hemmung des synaptischen Noradrenalintransports
- Steigerung der Gedächtnisleistung und des Lernvermögens

da sie neurodegenerative und vaskuläre Hirnalterungsprozesse besser erklären (25).

Klinische Studien

Klinische Studien zu Ginkgo biloba bei Hirnleistungsstörung und Demenz reichen bis in die Achtzigerjahre zurück, entsprechen jedoch nicht oder nur bedingt den 1991 vom damaligen BGA (2) und 2008 von der EMEA (European Medicines Agency) geforderten Guidelines (13) bezüglich Diagnose (DSM-IV-TR, ICD-10, F00-F03), Studiendesign und Beobachtungsdauer mit statistischer Auswertung der Beurteilungskriterien auf den drei Ebenen:

- Alltagsaktivitäten (functional endpoint): Sozialverhalten, Pflegebedürftigkeit; Beobachter: Angehörige, Pflegekräfte
- Leistungsverfahren (cognitive endpoint): psychometrische Tests; Beobachter: Psychologen, medizinische Hilfskräfte
- Psychopathologie (global endpoint): Beschwerden, Symptome; Beobachter: Arzt.

Zu den jeweiligen Ebenen liegen mehrere Studien vor, zum Beispiel neuropsychologische Effekte von Ginkgo biloba bei

Personen mit nachlassender mentaler Leistungsfähigkeit mit signifikanten Effekten gegenüber Plazebo (17). In die Auswertung von sieben randomisierten Doppelblindstudien des IQWiG (16) aus dem Jahr 2008 wurden Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Alzheimer-Demenz sowie Mischformen aus vaskulärer Demenz nach den EMEA-Kriterien einbezogen, und die Wirksamkeit wurde nach etablierten Kriterien wie ADAS-cog oder MMSE-Skala beurteilt. Das Institut sieht trotz Heterogenität der Studien durch zwei osteuropäische Studien mit speziellem Patientenkollektiv nur für die Dosis von 240 mg einen Beleg für die Wirksamkeit des Extrakts bezüglich der Zielkriterien Aktivitäten des täglichen Lebens, Hinweise für generelle Psychopathologie, kognitive Leistungsfähigkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, klinischer Gesamteindruck sowie Tendenz zur Beeinflussung der Depressionssymptomatik. Zur Beurteilung des Betreuungsaufwands lagen nur Daten aus einer Studie mit niedriger Dosierung vor, zur vollstationären Pflege (Institutionalisierung) gab es keine Daten. Es bestand kein Hinweis für einen Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, allerdings war die Abbruchrate erhöht. Schwere Nebenwirkungen sind nicht bekannt. In Einzelfällen wurde über verstärkte Blutungen bei gleichzeitiger Einnahme von Antikoagulanzen oder ASS berichtet, deren Interaktion hämostaseologisch nicht bestätigt wurde.

Zu leichten Nebenwirkungen zählen Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen und Schwindel. Bei Überempfindlichkeit ist mit allergischen Hautreaktionen und Schock zu rechnen. Gemessen an der Häufigkeit der Anwendungen sind Nebenwirkungen im Vergleich zu synthetischen Antidementiva 85-mal geringer (33). Eine Interaktion mit anderen Arzneimitteln durch die Metabolisierung über CYP-450-Isoenzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

Praktische Empfehlungen

Multimorbidität im Alter führt zwangsläufig zu Polypragmasie. Daher muss mit Neben- und Wechselwirkungen gerechnet werden, besonders bei selektiv wirkenden Substanzen. Phytopharmaka dagegen wirken aufgrund mehrerer Fraktionen nicht selektiv pleiotrop und sind im Alter besser verträglich. Zur Verfügung stehen bei nicht organischer Insomnie Baldrianwurzel, unter anderem in verschiedenen fixen Kombinationen, bei Depression Johanniskrautextrakte und bei Alzheimer-Demenz Ginkgo biloba. ■

*Prof. Dr. med. Dieter Loew
Arzt für Pharmakologie
Klinische Pharmakologie
D-65191 Wiesbaden*

Interessenkonflikte: keine

Literatur unter www.allgemeinarzt-online.de/downloads

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Allgemeinarzt» 9/2010. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Verlag und Autor.