

Eine fixe Kombination von Pflanzenextrakten (Ze 185) bei somatoformen Störungen¹

Ergebnisse einer klinischen Studie

Wechselnde und anhaltende körperliche Beschwerden können im Rahmen von somatoformen Störungen zu erheblichen Leiden und einer Einschränkung der Lebensqualität führen. In einer konfirmatorischen klinischen Studie wurde die Wirksamkeit einer fixen Kombination von Baldrian, Passionsblume, Melisse und Pestwurz (Ze 185) an 182 Patienten mit somatoformen Störungen untersucht. Ze 185 war Placebo signifikant überlegen sowohl in der Reduktion von Ängstlichkeit als auch in seiner antidepressiven Wirkung.

R. Saller, U. Koetter, A. Brattström

Einleitung

Anhaltendes Klagen über wechselnde körperliche Symptome, die durch keine diagnostizierbaren körperlichen Krankheiten erklärt werden können, sind typisch für somatoforme Störungen. Der Leidensdruck der Betroffenen kann erheblich sein. Die Beschwerden werden besonders intensiv erlebt beim Zusammentreffen mit unangenehmen Lebensereignissen, Schwierigkeiten oder Konflikten. Depressive Symptome und Angstsymptome prägen das Erscheinungsbild. Die Betroffenen sind häufig davon überzeugt, den Forderungen aus Beruf, Familie und sozialem Umfeld nicht gewachsen zu sein, und fürchten zu versagen. Zur Behandlung solcher Zustandsbilder werden traditionell häufig pflanzliche Zubereitungen aus Baldrian, Passionsblume und Melisse eingesetzt, zumeist in Zweier- oder Dreierkombinationen. Die beruhigende und Angst lösende Wirkung von Extrakten aus den genannten Pflanzen gilt als empirisch belegt (1–4).

Die Firma Max Zeller Söhne AG produziert und vertreibt eine fixe Kombination aus Baldrian, Passionsblume und Melisse, der zusätzlich noch ein Extrakt aus der Pestwurzpflanze zugefügt ist (Ze 185). Diese Viererkombination wurde bezüglich Angst und kognitiver Funktionen in Prüfungssituationen als überlegen gegenüber Placebo geprüft. Die Überlegenheit ergab sich insbesondere bei der situativen Angst (5). Ze 185 wird entsprechend auch als pflanzlicher Tagestranquillizer eingesetzt und wurde in dieser Indikation mit Oxazepam bei Patienten mit psychovegetativen Beschwerden verglichen (6). Klinische Skalen zeigten nach einer 20-tägigen Behandlung deutliche Verbesserung des Angst- und Depressionsgrades an. Der klinische Gesamtzustand verbesserte sich signifikant. Die mittels elektrodermalen Aktivität beurteilte Stressreaktion ist unter Ze 185 deut-

lich geringer ausgeprägt als unter Oxazepam.

Fragestellung und Methodik

In der vorliegenden Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die beruhigende und Angst lösende Wirkung bereits allein durch die Dreierkombination zu erklären sei, oder ob der Zusatz des Wurzelextraktes aus der Pestwurz zu einer nachweisbaren Wirkungssteigerung führt. Es handelt sich demnach um eine Plausibilitätsprüfung. Die klinische Prüfung, die an zwei grossen Prüfzentren in Deutschland durchgeführt wurde, war prospektiv, randomisiert und doppelblind im Parallelgruppenvergleich angelegt. In die Studie wurden 182 Patienten eingeschlossen. Die Einschlusskriterien ergaben sich aus der International Classification of Diseases (ICD-10, F 45.0 und F 45.1). Da Depression und generalisierte Angst Leitsymptome bei somatoformen Störungen sind, dienten diese Parameter zur Erfolgsbeurteilung. Die Ängstlichkeit wurde mittels einer Visual Analogue Scale (VAS) erfasst und die Ausprägung der Depression anhand des Beck'schen Depressioninventars (BDI) bestimmt. Die Therapiedauer betrug zwei Wochen.

Ergebnisse

In beiden Zielparametern waren sowohl Ze 185 als auch die Dreierkombination (Ze 185 ohne Pestwurzwurzelextrakt) Placebo überlegen. Weiterhin war Ze 185 der reinen Dreierkombination überlegen (Tabelle 1). Damit gelang der Nachweis, dass der Zusatz von Pestwurzurzelextrakt zu der Dreierkombination einen zusätzlichen, klinisch relevanten Nutzen generiert. Ausserdem wurde die bisher nur als empirisch wirksam betrachtete Dreierkombination (Baldrian, Passionsblume und Melisse) zum ersten Mal in einer konfirmatorischen

¹ Zweitpublikation mit freundlicher Genehmigung der Autoren. Originalpublikation in ARS MEDICI 21/2005: 985 ff.

Tabelle 1:

Überlegenheit sowohl von Ze 185 als auch der Dreierkombination gegenüber Plazebo bei Patienten mit somatoformen Störungen (ICD 10, F45.0; Fa 45.1); Ze 185 ist der Dreierkombination ebenfalls signifikant überlegen.

	n	VAS (Ängstlichkeit) p-Wert	BDI (Depression) p-Wert
Ze 185/Plazebo	63	0,001	0,001
3er-Kombination/Plazebo	58	0,007	0,019
Ze 185/3er-Kombination	61	0,024	0,012
Summe der Patienten	182		

Tabelle 2:

Einschätzung der Wirksamkeit der Therapie durch die Patienten auf einer 5-stufigen Skala

	n	Besserung (Tag 14 vs., Beginn) p-Wert
Ze 185/Plazebo	63	0,001
3er-Kombination/Plazebo	58	0,001
Ze 185/3er-Kombination	61	0,002
Total	182	

Prüfung als klinisch wirksam geprüft (*Abbildung 1*).

Die Patienten beurteilten die therapeutische Wirksamkeit auf einer 5-stufigen Skala (vollständige Besserung/deutliche Besserung/mässige Besserung/leichte Besserung/keine Besserung bzw. Verschlechterung). In beiden Patientengruppen, die entweder Ze 185 oder die Dreierkombination erhielten, ergab sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo. Zusätzlich war Ze 185 signifikant der Dreierkombination überlegen (*Tabelle 2*).

Weiterhin wurde die Responderrate ermittelt, wobei diejenigen Patienten als Responder gewertet wurden, bei denen sich der Ausgangswert um mindestens 25 Prozent verbessert hatte (*Abbildung 2*). In beiden Patientengruppen, die entweder Ze 185 oder die Dreierkombination erhielten, war die Anzahl der Responder signifikant höher als in der Plazebogruppe. Die hohe Responderrate in der Plazebogruppe ist für diese Indikation nicht überraschend. Auch hierbei erwies sich der Zusatz von Pestwurzwurzelextrakt als wirkungsvoll, die Re-

sponderrate von Ze 185 ist jener der Dreierkombination signifikant überlegen.

Diskussion

Allgemein wird den in der Dreierkombination beteiligten Pflanzenextrakten ein beruhigender und Angst lösender Effekt nachgesagt. Adenosin wurde als Angst lösende Komponente bereits in anderen Pflanzenextrakten nachgewiesen (7). Für Baldrian konnte kürzlich gezeigt werden, dass Inhaltsstoffe aus der Gruppe der Ligane sich an den Adenosinrezeptor binden und dort eine partiell agonistische Aktion auslösen (8). Die dem Adenosin vergleichbare Aktion wurde in Untersuchungen an Brainslices bestätigt. Durch Koffein induzierte Veränderungen im EEG, die eine Aktivitätssteigerung reflektieren (Arousal), liessen sich durch Gabe einer fixen Baldrian-Hopfen-Kombination (Ze 91019) aufheben, wodurch neben der Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung auch die Wirkung am Zielorgan mittels objektiver Methoden belegt ist (9). Für weitere Inhaltsstoffe im Baldrian wurden Wirkungen am Zentralnervensystem beschrieben. Mittels elektrophysiologischer Technik wurden für Baldrianextrakte und einzelne Inhaltsstoffe GABA-ähnliche Wirkungen nachgewiesen. Ein Inhaltsstoff, der möglicherweise die GABA-Wirkung induziert beziehungsweise moduliert, könnte Valerensäure sein (10). Auch Flavonoide werden mit der sedierenden Aktivität des Baldrians in Verbindung gebracht (11). Für die Passionsblume liegen ebenfalls pharmakologische Untersuchungen vor, die einen beruhigenden und Angst lösenden Effekt beschreiben (12). In einer klini-

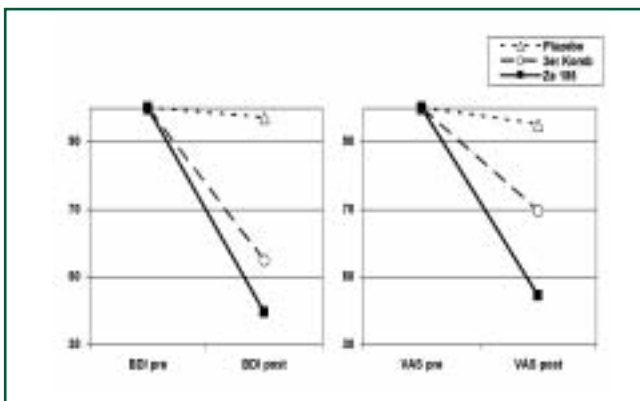


Abbildung 1: Relative Änderung der primären Zielgrösse Beck'sches Depression-Inventar (BDI) und der Ängstlichkeit mittels Visual Analog Scale (VAS). Sowohl Ze 185 als auch die Dreierkombination sind Plazebo signifikant überlegen. Ze 185 ist der Dreierkombination ebenfalls signifikant überlegen.

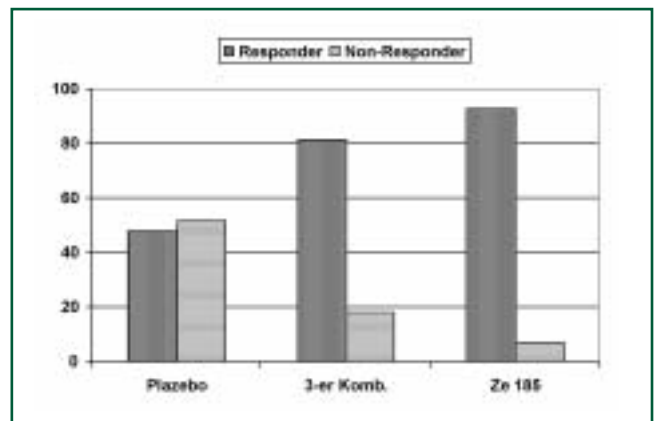


Abbildung 2: Relativer Anteil von Respondern und Non-Respondern in den 3 geprüften Patientengruppen. Sowohl Ze 185 als auch die Dreierkombination sind Plazebo signifikant überlegen. Ze 185 ist der Dreierkombination ebenfalls signifikant überlegen.

schen Studie an Patienten mit generalisierter Angststörung erwies sich Passiflora incarnata vergleichsweise wirksam wie Oxazepam (13). Die Autoren favorisierten Passionsblumenextrakt im Vergleich zu Benzodiazepinen bei generalisierten Angststörungen. Vieles spricht dafür, dass mindestens ein Teil der anxiolytischen Effekte durch Beeinflussung der GABA-ergen Aktion im Zentralnervensystem zu Stande kommt (12).

Für die Melisse, welche in den letzten Jahren als Monoextrakt an freiwilligen Probanden intensiv untersucht wurde, konnten Einflüsse vor allem auf das zentralnervöse cholinerge System nachgewiesen werden, welches für kognitive Prozesse und Stimmungen verantwortlich zeichnet (14).

Für Ze 185 liegen bereits zwei Humanstudien vor, die eine zentralnervöse Wirkung belegen (5, 6). Mit der vorliegenden Studie wurde plausibel nachgewiesen, dass der Pestwurzwurzelextrakt einen eigenständigen Beitrag zu der zentralnervösen Gesamtwirkung liefert. Die empirisch gefundene Sinnfälligkeit der Zumischung eines Pestwurzwurzelextraktes in Ze 185, die sich seit mehr als zwölf Jahren im Markt bestätigt, wurde mit dieser konfirmatorischen Studie zusätzlich untermauert. Ein Vorteil der Verwendung der fixen Extraktkombination zur Therapie somatoformer Störungen dürfte die fehlende zeitliche Beschränkung der Einnahmedauer sein. ◆

Anschrift der Verfasser:
Prof. Dr. med. Reinhard Saller
 (Korrespondenzadresse)
 Institut für Naturheilkunde
 UniversitätsSpital Zürich
 Rämistrasse 100
 8091 Zürich
 E-Mail: reinhard.saller@usz.ch

Dr. Uwe Koetter
Prof. Dr. med. Axel Brattström
 Max Zeller Söhne AG, Romanshorn

**Angaben zum im Artikel
 besprochenen Präparat**

Markenname in der Schweiz:
 Relaxane®

Vertrieb in der Schweiz:
 Zeller Medical AG

Tagestherapiekosten: Fr. 1.44
 (wirtschaftlichste Packung)

Krankenkassenkategorie: SL

SL = Spezialitätenliste

C = Komplementärliste/

Zusatzversicherung

N = Negativliste

H = keiner Kategorie zugeordnet

**Kontaktadresse für weitere Informationen
 über das Produkt:**

Zeller Medical AG
 8590 Romanshorn
 E-Mail: info@zellerag.ch

Literaturreferenzen:

- Melissae folium (Melissa Leaf), ESCOP Monographs, 2nd edition, 324–328, Thieme (2003).
- Passiflorae herba (Passion Flower), ESCOP Monographs, 2nd edition, 359–364, Thieme (2003).
- Valerianae radix (Valerian Root), ESCOP Monographs, 2nd edition, 539–546, Thieme (2003).
- Am Botanical Council, www.herbalgram.org (2000).
- Steiner G, Opwis K; Wirkung von Relax auf Angst und kognitive Leistungsfähigkeit. ARS MEDICI 25/26: 1562–1567 (2000).
- Schellenberg R, Sauer S, Brattström A; Pflanzlicher Tagestranquillizer Ze 185 und Oxazepam im klinischen und neurophysiologischen Vergleich bei Patienten mit psychovegetativen Beschwerden. Zeitschrift für Phytotherapie 25: 289–295 (2004).
- Okuyama E, Fbihara H, Takeuchi H, Yamazaki M; Adenosine, the anxiolytic-like principle of the Arillus of Euphoria longana. Planta Medica 65: 115–119 (1999).
- Müller CE, Schumacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U; Interaction of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. Life Sciences 71: 1939–1949

(2002).

- Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattström A; The fixed combination of valerian and hops (Z291019) acts via a central adenosine mechanism. Planta Medica 70: 594–597 (2004).
- Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-Lee MK; The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. Anesth Analg 98: 353–358 (2004).
- Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernandez S, Median JH, Paladini AC; 6-methylpiperonyl hesperidin: new valerian flavonoids with activity on CNS. Pharmacology, Biochemistry and Behavior 75: 537–545 (2003).
- Dhawan K, Dhawan S, Sharma A; Passiflora: a review update. J Ethnopharmacol 94: 1–23 (2004).
- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayanpour A, Rashidi H, Khani M; Passionsflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharmacy Therapeutics 26: 363–367 (2001).
- Kennedy DO, Little W, Scholey AB; Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of Melissa officinalis (Lemon Balm). Psychosomatic Med 66: 607–613 (2004).

Interessenlage: Die Studie wurde von der Firma Max Zeller Söhne AG konzipiert, finanziert und ausgewertet.