

## Phytotherapie bei Restless Legs

# Extrakte aus *Vitex agnus castus* – ein erster therapeutischer Versuch beim Restless-legs-Syndrom

**Bewegungsstörungen wie das Restless-legs-Syndrom (RLS) basieren auf einer Störung der dopaminergen Innervation. Ein *Vitex-agnus-Extrakt* (VAC) wirkt als gemischter Dopamin-D2/D3-Rezeptoragonist. Ein erster Therapieversuch an einer kleinen Anzahl von Patienten mit RLS ergab vielversprechende Ergebnisse, die durch systematische Untersuchungen zu verifizieren sind.**



Axel Brattström

### Axel Brattström und Wolf-Dietrich Kaiser

**B**ewegungsstörungen, beispielsweise das Restless-legs-Syndrom (RLS), basieren auf einer Störung der dopaminergen Innervation. Dementsprechend sind die Präkursoren für das Dopamin, das heisst L-Dopa beziehungsweise Dopaminagonisten, Therapieoptionen der ersten Wahl. Allerdings sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen beider Substanzen oftmals der Anlass zum Abbruch der Therapie. Ziel der vorliegenden Untersuchungen sollte sein, die Verwendung eines VAC-Extraktes für den therapeutischen Einsatz bei RLS zu überprüfen.

### Einleitung

Das Restless-legs-Syndrom ist eine neurologisch bedingte Bewegungsstörung. Im Vordergrund steht ein zwanghafter Bewegungsdrang vor allem der unteren Extremitäten in Ruhe. Die Inzidenz liegt bei weissen Erwachsenen bei 10 bis 15 Prozent (16). Die Belastung durch RLS wird höher eingeschätzt als die durch Diabetes Typ II, beziehungsweise sie scheint vergleichbar mit der Belastung durch Depression oder Osteoarthritis (15). RLS führt zu Störungen beim Ein- und Durchschlafen. Es gibt erhebliche Schlafdefizite mit der Folge von Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche und Erschöpfung. Die Bewegungsstörung scheint auf einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit auf spinaler Ebene zu beruhen, die auf dem Verlust der hemmenden Kontrolle von absteigenden dopaminergen Bahnen basiert (2, 19). Dopaminagonisten sind dementsprechend die Therapie der ersten Wahl (21). Ein nicht unbeträchtlicher Teil der betroffenen Patienten bricht die Therapie jedoch aufgrund der typischen Nebenwirkungen von Dopamin und Dopaminagonisten ab (1). Die Suche nach weiteren Dopaminagonisten ohne das Nebenwirkungsprofil der bisher verwendeten Substanzen ist daher eine sinnvolle Aufgabenstellung.

### Der VAC-Extrakt

Der VAC-Extrakt wird aus reifen, getrockneten, zerkleinerten Früchten von *Vitex agnus castus* L. hergestellt.

Als Lösungsmittel dient 60 Prozent Ethanol (m/m). Das Drogen-Extrakt-Verhältnis (DEV) beträgt 6–12:1. Eine Tablette enthält 20 mg des nativen Extraktes, was einer durchschnittlichen Drogenmenge von 180 mg pro Tablette entspricht. Casticin wird als Markersubstanz für die Qualitätskontrolle genutzt (9, 17).

### Ergebnisse aus Bindungsstudien

Extrakte aus *Vitex agnus castus* (VAC) werden traditionell bei Menstruationsbeschwerden eingesetzt. Erfolgreiche klinische Prüfungen sind für das prämenstruelle Syndrom berichtet (22). Umfangreiche Erfahrungsberichte zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit liegen vor. Der Extrakt zeigte in In-vitro-Experimenten dopaminerge Aktivität und hemmt die beim prämenstruellen Syndrom exzessive Prolaktinsekretion vom Hypophysenvorderlappen (10). Als aktive Komponenten im VAC-Extrakt wurden Diterpene identifiziert (8, 11), welche sowohl an die Dopamin-D2- als auch an die Dopamin-D3-Rezeptoren binden (17, 23). Nach den Ergebnissen der Bindungsstudien handelt es sich beim VAC-Extrakt demnach um einen gemischten D2/D3-Dopaminrezeptoragonisten. Dies ist insofern von Bedeutung, als lediglich die Stimulation von D3-Dopaminrezeptoren zur Ausreifung von zuvor undifferenzierten Zellen führt und somit einerseits einem Verlust von dopaminergen Innervation vorbeugt und andererseits auch deren Regeneration unterstützt (12–14). Zusätzlich wird auch die kortikale Plastizität verbessert (20).

### In-vivo Untersuchungen an freibeweglichen, chronisch instrumentierten Nagern

In-vitro-Bindungsstudien lassen keine Aussage über Wirkungen eines VAC-Extraktes im Zentralnervensystem (ZNS) zu. Deshalb wurden weitere Untersuchungen an wachen Nagern nach oraler Gabe des VAC-Extraktes durchgeführt. Das ZNS wird offensichtlich von den aktiven Diterpenen im Extrakt erreicht, da das quantitative Pharmako-EEG dosis- und zeitbezogene Hemmeffekte zeigt. Umgekehrt lässt sich nach Gabe eines spezifischen Dopamin-D2-Antagonisten (L-741,626) eine Zunahme der Hirnaktivität im EEG verfol-

gen. Nach vorangegangener Gabe des Antagonisten kann die Wirkung des VAC-Extraktes im frontalen Cortex aufgehoben werden. Die EEG-Veränderungen im Striatum bleiben hingegen unbeeinflusst. Dieser Befund legt die Vermutung nahe, dass die Aktivierung im Striatum durch Aktionen des VAC-Extraktes an Dopamin-D3-Rezeptoren im Striatum vermittelt werden (3).

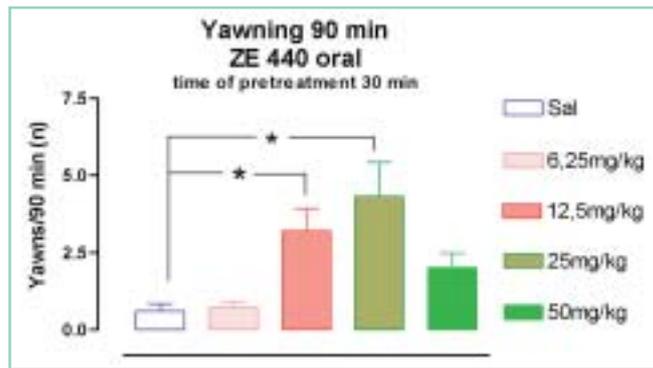
**Verhaltenspharmakologische Untersuchungen**

Zum Nachweis von durch Dopamin-D3-Rezeptoren vermittelten Aktionen dient der Gähnreflex. Die Auslösung eines Gähnreflexes wird als typisches verhaltenspharmakologisches Äquivalent für die Stimulierung der zentralen Dopamin-D3-Rezeptoren angesehen (5, 6, 18). Orale Administration eines VAC-Extraktes führte dosis- und zeitabhängig zur Auslösung des Gähnreflexes (Abbildung), was als eindeutiger Nachweis für eine Dopamin-D3-Rezeptor-vermittelte Aktivitätsinduktion im Zentralnervensystem gilt (4).

**Therapieversuch mit VAC-Extrakt bei Patienten mit RLS**

In einem Therapieversuch bei Probanden sollte überprüft werden, ob mittels oraler Administration eines VAC-Extraktes die Symptomatik von RLS wirksam reduziert oder sogar unterdrückt werden kann. Wegen der guten Berichtssituation zur Sicherheit von VAC-Extrakten (7) schien der Off-label-Einsatz eines VAC-Extraktes unter ärztlicher Kontrolle gerechtfertigt.

Eingeschlossen in den Therapieversuch wurden insgesamt 12 Patienten einer Allgemeinpraxis. Die Patienten zeigten neben ihren Grunderkrankungen zusätzlich Symptome von RLS. 5 der 12 Patienten wurden bereits mit Levodopa beziehungsweise Pramipexol behandelt. 7 Patienten waren bezüglich ihrer RLS-Symptomatik unbehandelt. Die Patienten wurden innerhalb der Praxis ausführlich und detailliert aufgeklärt. Die schriftliche Zustimmung der Patienten zum Therapieversuch mit dem pflanzlichen Dopaminagonisten war Voraussetzung für die Teilnahme. Die Diagnosesicherung er-



**Abbildung: Gähnreflex unter VAC**  
Einfluss des VAC-Extraktes auf die Häufigkeit des Gähnens. Ordinate: Absolutzahl des Gähnens in 90 Minuten, M ± SEM.

folgte durch die Internationale RLS-Severity-Scale (IRLS) (2008; ISBN 978-3-132414-6; Seite 654 ff.; Verlag Georg Thieme Stuttgart). Die Beobachtungsdauer lag zwischen 1 und 33 Monaten.

Bei den 5 bereits mit RLS-Medikamenten vorbehandelten Patienten lag der IRLS-Gesamtscore mit 29,8 ± 6,3 deutlich höher als bei den bisher unbehandelten Patienten (13,7 ± 4,6). 3 der 5 Patienten erhielten je 2 Tabletten Restex® (100 mg Levodopa plus 50 mg Benserazid), die beiden anderen Sifrol® (0,35 mg Pramipexol). Von den bereits unter Behandlung stehenden 5 Patienten sprachen 4 auf den Therapieversuch mit dem VAC-Extrakt positiv an, das heisst, die therapeutische Dosierung von Restex konnte halbiert werden. Bei der Patientin Nr. 11 konnte auf die Gabe von Sifrol gänzlich verzichtet werden. Von den 7 bisher unbehandelten Patienten waren 5 mit dem Behandlungsergebnis zufrieden, sodass sie permanent auf die 2 Tabletten mit dem VAC-Extrakt eingestellt wurden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst.

Als Nebenwirkungen wurden bei der Einnahme von Restex 1-mal Juckreiz und Übelkeit berichtet. 1 Patient

Tabelle:

**Vitex agnus castus (VAC) – Therapieversuch**

Nr.	Alter	Geschlecht	RLS Dauer (Jahre)	Schwere	Medikation	Ergebnis	Kontrollperiode (Monate)
1	25	w	2	8	VAC	No	1
2	58	m	6	13	VAC	Positiv	9
3	62	m	3	16	VAC	No	1
4	39	w	1	9	VAC	Positiv	1
5	48	w	2	22	VAC	Positiv	28
6	72	m	8	14	VAC	Positiv	12
7	45	m	4	14	VAC	Positiv	3
			<b>M ± SD</b>	<b>13,7 ± 4,6</b>	<b>(moderates RLS)</b>		
8	65	w	5	23	Restex® + VAC	Positiv	33
9	50	m	3	31	Restex® + VAC	Positiv	24
10	59	w	6	33	Restex® + VAC	Positiv	29
11	77	w	2	24	Sifrol® + VAC	Positiv	10
12	73	w	10	38	Sifrol® + VAC	No	5
			<b>M ± SD</b>	<b>29,8 ± 6,3</b>	<b>(schweres RLS)</b>		

klagte über Übelkeit bei der Einnahme von Sifrol. Die alleinige Einnahme des VAC-Extraktes führte zu keinerlei Nebenwirkungen. Ebenso blieb die zusätzliche Einnahme des Extraktes zu Restex beziehungsweise Sifrol frei von Nebenwirkungen.

### Diskussion

Der VAC-Extrakt ist ein gemischter Dopamin-D2/D3-Rezeptoragonist. Das Bindungsvermögen an den beiden Rezeptorsubpopulationen ist belegt (9–11, 23).

Für VAC-Extrakte liegen zahlreiche Ergebnisse vor, die eine dopaminerge Aktivität bestätigen (8–11, 23). Die dopaminerge Aktivität soll auf dem Gehalt an Diterpenen im Extrakt beruhen (17). Unglücklicherweise werden die kommerziell verfügbaren Extrakte bis anhin nicht auf den Gehalt an Diterpenen normiert. Daher ist es gegenwärtig auch nicht möglich, einen Vergleich von VAC-Extrakten unterschiedlicher Hersteller vorzunehmen. Als Leitsubstanz wird Casticin genutzt, eine Substanz, die im Chromatogramm im Bereich der Diterpene dominant auffällt (9, 17).

VAC-Extrakt als pflanzlicher Dopaminagonist scheint bei moderaten und mittelschweren Formen von RLS hinreichend wirksam zu sein, sodass ein Einsatz gerechtfertigt erscheint. Die Erfolgsquote betrug bei diesen Patienten immerhin 71 Prozent. Es mag in Zukunft von besonderem Interesse sein, ein mögliches Auftreten von Augmentationen zu verfolgen. Unbekannt ist gegenwärtig die tatsächlich benötigte Extraktmenge, um einen hinreichenden therapeutischen Erfolg zu sichern. Hierzu sollten auch die im Extrakt enthaltenen Mengen an Diterpenen bekannt sein, um den therapeutischen Erfolg den wirksamkeitsmitbestimmenden Inhaltsstoffen zuordnen zu können. Bei gleicher Wirksamkeit der VAC-Extrakte bei RLS wäre eine nur geringe beziehungsweise fehlende Nebenwirkungsrate ein gutes Argument für einen Einsatz. Sofern Nebenwirkungen auftreten, sind diese im Allgemeinen leicht zu tolerieren (7).

Der Therapieversuch unter ärztlicher Aufsicht zeigt, dass ein VAC-Extrakt bei RLS durchaus eine Alternative zu chemisch definierten Substanzen (Levodopa, Pramipexol) sein kann. Wegen der sehr guten Verträglichkeit von VAC-Extrakten könnte eine Therapie mit diesem pflanzlichen Dopaminagonisten Mittel der ersten Wahl bei RLS werden. Zuvor müssen jedoch in gezielten klinischen Untersuchungen die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von VAC-Extrakten bei RLS systematisch überprüft werden. Notwendig sind Dosis-Wirkungs-Studien und Langzeitanwendungen. In dem vorgestellten Therapieversuch wurde lediglich eine vorgegebene Extraktmenge erprobt, das heisst 40 mg nativer Extrakt, was einem Drogenäquivalent von durchschnittlich 360 mg entspricht. ●

*Korrespondenzadresse:*

*Prof. Dr. Axel Brattström*

*Alexander Puschkin Str. 50*

*39108 Magdeburg (D)*

*Tel. 0049-(0)391-4009687*

*E-Mail: AxelBrattstroem@web.de*

### Literatur:

- Baker WL, White CM, Coleman CI: Effect of nonergot dopamine agonists on symptoms of restless legs syndrome; *Ann Fam Med* 2008; 6: 253–262.
- Barriere G, Cazalets JR, Bioulac B, Tison F, Ghorayeb I: The restless legs syndrome. *Progress in Neurobiology* 2005; 77: 139–165.
- Brattström A, Meier B, Dimpfel W: CNS dopamine agonist action of the Vitex agnus-castus extract Ze 440 in freely moving, chronically instrumented animals. *Z Phytother* 2008; DOI: 10.1955/s-2008-1047810.
- Brattström A: Use of Vitex-agnus-castus extracts for preparing a medicament. 2009, Patent Internal Application No.: PTC/EP2008/007051.
- Collins GT, Witkin JM, Newman AH, Svensson KA, Grundt P, Cao J, Woods JH: Dopamine agonist-induced yawning in rats: a dopamine D3 receptor-mediated behaviour. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 310–319.
- Collins GT, Newman AH, Grundt P, Rice KC, Husbands SM, Chauvin-gnac C, Chen J, Wang S Woods JH: Yawning and hyperthermia in rats: effect of dopamine D3 and D2 agonists and antagonists. *Psychopharmacol* 2007; 193: 159–170.
- Daniele C, Coon JT, Pittler MH, Ernst E: Vitex agnus castus. A systematic review of adverse events. *Drug Safety* 2005; 28: 319–332.
- Hoberg E, Orjala J, Meier B, Sticher O: Diterpenoids from the fruits of Vitex agnus-castus. *Phytochemistry* 1999; 52: 1555–1558.
- Hoberg E, Meier B, Sticher O: Quantitative high performance liquid chromatographic analysis of casticin in the fruits of Vitex agnus-castus. *Pharmaceutical Biology* 2001; 39: 57–61.
- Jarry H, Leonhardt S, Wuttke W, Behr B, Gorkow C: Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon N. *Zeitschr. Phytotherapie* 1991; 12: 77–82.
- Jarry H, Spengler B, Wuttke W, Christoffel V: In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in Vitex agnus-castus. *Maturitas* 2006; 55: 526–536.
- Joyce JN, Millan MJ: Dopamine D3 receptor agonists for protection and repair in Parkinson's disease. *Current option pharmacol* 2007; 7: 100–105.
- Kampen van JM, Robertson HA: A possible role for dopamine D3 receptor stimulation in the induction of neurogenesis in the adult rat substantia nigra. *Neuroscience* 2005; 136: 381–386.
- Kampen van JM, Eckman CB: Dopamine D3 receptor agonist delivery to a model of Parkinson's diseases restores the nigrostriatal pathway and improves locomotor behaviour. *J Neuroscience* 2006; 26: 7272–7280.
- Kushida C, Martin M, Nikam P, Blaisdell B, Wallenstein G, Ferine-Strambi L, Ware JE: Burden of Restless-Legs-Syndrom health-related quality of life. *Qual Life Res* 2007; 16: 617–624.
- Medcalf P, Bhatia KP: Restless-Legs-Syndrom: *BMJ* 2006; 333: 457–458.
- Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W: Pharmacological activities of Vitex agnus-castus extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000; 7: 373–381.
- Millan MJ, Seguin L, Gobert A, Cussa D, Brocco M: The role of dopamine D3 compared with D2 receptors in the control of locomotor activity: a combined behavioural and neurochemical analysis with novel, selective antagonists in rats. *Psychopharmacology* 2004; 174: 341–357.
- Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, Weerd de A: Pathophysiological concepts of Restless-Legs-Syndrom/Movement Disorder 2007; 22: 1451–1456.
- Rizzo V, Arico I, Mastroeni C, Morgante F, Liotta G, Girlanda P, Silvestri R, Quartarone A: Dopamine agonist restore cortical plasticity in patients with idiopathic restless legs syndrome. *Movement disorder* 2009, DOI 10.1002/mds.22436.
- Satija P, Ondo W: Restless legs syndrome: Pathophysiology, diagnosis and treatment. 2008, *CNS Drugs* 22: 497–518.
- Schellenberg R: Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 322: 134–137.
- Simmen U, Löchner C, Jordan M, Schaffner W, Meier B: Multiple batch affinity of a chaste tree (Vitex-agnus-castusL) extract (Ze 440) to dopamine D3 receptors. 51st Annual Congress Medicinal Plant Research, 31.8.–4.9.2003 Kiel, Germany, Book of Abstracts p 199.