

# Klinische Studien zur symptomatischen Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Teeauszuges aus *Ruta graveolens* bei Multipler Sklerose: Abschlußbericht

*S. Schober und B. Neundörfer*

## Einleitung

Nach mündlichen Berichten aus Südamerika (Chile) soll eine Dauerbehandlung mit einem Tee aus der Heilpflanze *Ruta graveolens* die Symptomatik der Encephalomyelitis disseminata (Multiple Sklerose) günstig beeinflussen (persönliche Mitteilung Dr. V. Carstens). Diese Berichte waren der Anlaß für in-vitro-Experimente zur Wirkung eines Infuses aus *Ruta graveolens* auf die transmembranösen Ionenströme intakter myelinisierter Nervenfasern. Der Arbeitsgruppe um E. Koppenhöfer (Physiologisches Institut der Universität Kiel) gelang es, in sog. voltage-clamp-Versuchen an isolierten myelinisierten Nervenfasern aus dem N. ischiadicus des Frosches *Xenopus laevis* eine Blockade transmembranöser Kaliumströme im Bereich der Schnürringmembran durch eine wäßrige Lösung aus *Ruta graveolens* nachzuweisen (Bautz et al. 1989a, Bohuslavizki et al. 1988, Bohuslavizki et al. 1992, Bethge et al. 1991). Damit schien eine symptomatische Wirksamkeit einer Behandlung mit *Ruta graveolens* bei MS denkbar. Dem lag die Annahme einer funktionellen Verbesserung der Leitfähigkeit demyelinisierter Nervenfasern durch kaliumkanalblockierende Substanzen zugrunde. Der pathologische Prozeß ist bei der MS primär gegen die Markscheiden der Nerven im zentralen Nervensystem gerichtet. Dabei können die Axone selbst vollständig erhalten bleiben. Durch die Entmarkung werden an den Axonen normalerweise von den Markscheiden verdeckte Kaliumkanäle freigelegt. Elektrophysiologische Studien an demyelinisierten Axonen haben gezeigt, daß Kaliumströme durch diese pathologisch freigelegten Kaliumkanäle die Dauer und Amplitude der Nervenaktionspotentiale vermindern und so zu Leitungsverzögerungen und Leitungsblock führen (Waxman 1982). Grundsätzlich ist denkbar, daß durch eine pharmakologische Blockade dieser Kaliumkanäle die gestörte Impulsfortleitung in demyelinisierten Axonen und damit viele Symptome der MS verbessert werden können (Schauf und Davies 1974, Waxman et al. 1994). Tatsächlich konnte in mehreren in-vitro- und klinischen Studien gezeigt werden, daß durch den Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin eine

Verbesserung der Impulsfortleitung in demyelinisierten Nerven bzw. eine Besserung klinischer Ausfallerscheinungen bei MS erreicht werden können (Bever 1994).

Der Nachweis von Kaliumkanalblockern in *Ruta graveolens* eröffnete damit zumindest theoretisch eine neue Option der symptomatischen Therapie der MS. Weitere in-vitro-Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Koppenhöfer zur kaliumkanalblockierenden Wirkung einzelner Ruta-Inhaltsstoffe hatten gezeigt, daß das zur Gruppe der Furocumarine gehörige Bergapten (5-Methoxypsoralen, 5-MOP) am besten die Kriterien einer möglichst großen Potenz und Selektivität der Kaliumkanalblockade erfüllt (Bohuslavizki et al. 1993, 1994).

Die von anderen Autoren durchgeführten klinische Untersuchungen oder Erfahrungsberichte zur Wirksamkeit von Ruta-Tee bei MS sollen nachfolgend kurz zusammengefaßt werden.

Fünfgeld (1992) berichtete über klinische Untersuchungen und computerisierte EEG-Analysen bei 30 MS-Patienten „mit seit längerem wenig schwankendem Krankheitsverlauf.“ In einem Zeitraum von 30–60 Minuten (vereinzelt auch erst nach 240 Minuten) habe sich bei etwa der Hälfte der Probanden im EEG eine Beschleunigung, d.h. eine Zunahme der rascheren Frequenzen und eine Abnahme der langsamen Aktivitäten gezeigt. Von diesen sogenannten „respondern“ hätten 2/3 noch nach 24 Stunden eine Beschleunigung im Vergleich zum Ausgangswert gezeigt. Die Rückkehr zum Ausgangswert sei meist 5–7 Tage nach einmaliger Teegabe beobachtet worden. Hinsichtlich der Beeinflussung der klinischen Symptomatik wird berichtet, daß sich eine „offensichtliche, objektiv faßbare Linderung der klassischen Ausfallerscheinungen“ nur bei etwa einem Drittel der Patienten habe feststellen lassen, wobei der Wirkungseintritt und die Wirkungsdauer sehr unterschiedlich gewesen seien. Einige wenige Patienten hätten schon nach 4–6 Stunden eine Verringerung der Spastik, eine bessere Bewegungsfähigkeit oder einen Rückgang der Lähmung bemerkt. Überdauernde klinische Effekte seien bei einzelnen Patienten beobachtet worden. Von verschiedenen Patienten, welche auf eigenen Wunsch die Behandlung zu Hause fortgesetzt hätten, sei ein wiederholtes Nachlassen der Wirkung nach etwa 4–5 Tagen und ein Wiedereinsetzen der Besserung im Zusammenhang mit der erneuten Teegabe berichtet worden. Zwei von drei Patienten, die zu Hause über lange Zeit regelmäßig Ruta-Tee eingenommen hätten, seien nach rund einjähriger, wöchentlich durchgeführter Einnahme erneut klinisch während mehrerer Wochen untersucht worden. Beide hätten sich sowohl klinisch als auch im computerisierten EEG gegen-

über dem Vorjahr etwas verschlechtert. Die Frequenz der Teegabe sei deshalb auf einen fünf- beziehungsweise viertägigen Abstand verkürzt worden. Dies habe zu einer Kraftzunahme beziehungsweise einer Verminderung der Spastik geführt, außerdem im computerisierten EEG zu einer Beschleunigung und Minderung der Thetaaktivität. Insgesamt wird vom Autor erwartet, daß ca. 1/4 bis 1/3 der chronischen MS-Patienten von einer symptomatischen Behandlung mit *Ruta graveolens* profitieren könnten. Aufgrund unzureichender Angaben zur Medikation, zum Patientenkollektiv und zu Art und Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen war diese Arbeit nur sehr eingeschränkt beurteilbar.

In dem unveröffentlichten Bericht von Fünfgeld „Beobachtungen über neurophysiologische und klinische Reaktionen im Zusammenhang mit der Medikation von *Ruta graveolens*“ (o.J.) wird über 21 behandelte Patienten im chronischen Stadium der MS ohne größere Schwankungen der neurologischen Ausfallserscheinungen seit mindestens drei Jahren, 15 Männer und sechs Frauen im Alter von 35 bis 72 Jahren, berichtet. Weitere Einschlusskriterien seien leichte bis deutliche Verlangsamungen im konventionellen und computerisierten EEG gewesen. Das Behinderungsspektrum der Patienten sei beabsichtigt breit gewesen. Die Patienten wurden mit einer Einmalgabe von 3 Gramm Ruta-Tee behandelt. Bei 17 Patienten hätte sich im EEG eine Beschleunigung gezeigt, bei 15 Patienten in einem Zeitraum von 30–60 Minuten, bei weiteren zwei Patienten nach 240 Minuten. Nach 24 Stunden sei noch bei 10 Patienten, nach 24 bzw. 48 Stunden noch bei drei Patienten eine Beschleunigung beobachtet worden. Nach 5–7 Tagen hätten sich diese Veränderungen zurückgebildet. Klinisch-neurologisch ergab sich eine fehlende Wirkung bei neun Patienten, eine fragliche Besserung bei vier Patienten und ein positiver Effekt bei acht Patienten, der sich v.a. auf Gehfähigkeit und Stehfähigkeit, geringer auf eine bessere Funktion der oberen Extremitäten bezogen habe. Fünf Patienten, welche sich nach Einmalgabe des Tees subjektiv und objektiv verbessert hätten, seien zu Hause mit wiederholten Teegaben behandelt worden. Von diesen hätten zwei telefonisch später von einer Verschlechterung des klinischen Bildes berichtet, eine Nachuntersuchung fand nicht statt. Bei drei Patienten habe sich eine leichte und anhaltende Besserung der klinischen Symptomatik ergeben. Genauere Angaben wurden vom Autor nicht gemacht, so daß auch hier kaum eine Beurteilung möglich war.

In dem unveröffentlichten Bericht von E. Koppenhöfer und W. Hänsel „Neurotrope Wirksamkeit von Rutaceen, insbesondere von *Ruta graveolens*, ihren Zubereitungen und Inhaltsstoffen – Zum Stand der Forschung“

(1990) wird über die Untersuchung von drei Patienten mit der sog. Rauschfeldkampimetrie berichtet. Bei einem Patienten habe sich nach Gabe von drei Gramm Ruta-Tee schon nach einer Stunde eine geringere Ausdehnung des bestehenden Gesichtsfelddefektes gezeigt, nach ca. 24 Stunden habe sich ein Minimum gezeigt. Im weiteren Verlauf habe die Ausdehnung des Gesichtsfelddefektes wieder zugenommen und nach 168 Stunden wieder den Ausgangszustand erreicht. Quantitativ-perimetrische Untersuchungen ergaben bei 17 von 44 Patienten pathologische Befunde. Bei neun dieser 17 Patienten wurden 3–7 Stunden nach Ruta-Tee (3 Gramm) eine generalisierte Zunahme der Empfindlichkeit entlang des ganzen untersuchten Meridians sowie eine annähernde Normalisierung der Flankensteilheit im Bereich des blinden Flecks beobachtet. Meist sei der Ausgangswert vor Therapiebeginn nach 2–3 Tagen wieder erreicht worden, in selteneren Fällen allerdings erst nach 2–3 Wochen. Je stärker der bestehende Defekt, desto größer sei der Ruta-Effekt gewesen.

Bohuslavizki et al. (1993) behandelten in einer einfachblinden placebokontrollierten Studie neun MS-Patienten mit einer Einzeldosis von Placebo und 3 Gramm Ruta-Infus (Wassermenge 250 ml). Sie fanden bei fünf der neun Patienten profilperimetrisch eine Reduktion der Skotome unter Verum. Der Effekt setzte nach 2,5 bis 7,5 Stunden (durchschnittlich 4,5 Stunden) ein und dauerte 1 bis 2 Tage an. Die Autoren schrieben diese Effekte der kaliumkanalblockierenden Wirkung der in Ruta enthaltenen methoxy-substituierten Psoralene zu.

Für die weiteren klinischen Studien gab es hinsichtlich der Prüfsubstanz(en) folgende Möglichkeiten:

1. Prüfung wäßriger Auszüge der Ruta-Pflanze als Ganzes im Sinne eines phytotherapeutischen Ansatzes möglichst nah an der in den ersten mündlichen Berichten genannten Applikationsform
2. Prüfung von Extrakten aus *Ruta graveolens*
3. Prüfung einzelner isolierter Inhaltsstoffe von *Ruta graveolens*

Es wurde vor Beginn der klinischen Untersuchungen entschieden, den ersten Ansatz weiter zu verfolgen.

### **Ruta graveolens: Inhaltsstoffe und Toxikologie**

Die Geschichte der Heilpflanze *Ruta graveolens*, ihre Inhaltsstoffe, bislang beanspruchte Indikationsgebiete und Daten zur Toxikologie sind von ande-

ren Autoren ausführlich beschrieben worden (Bautz et al 1989b, Bautz 1994, Amend 1998, Klosa et al 1987). An dieser Stelle sollen nur die für die klinischen Studien wichtigen Daten kurz zusammengefaßt werden.

Bis heute wurden über 200 Inhaltsstoffe der Gartenraute (*Ruta graveolens*) identifiziert. Es handelt sich dabei zum einen um ubiquitär vorkommende Verbindungen, darunter nicht näher definierte Substanzen wie Bestandteile des Harzes, Bitterstoffe, Gummi oder Gerbstoffe und definierte chemische Verbindungen wie z.B. Vitamin C, Apfelsäure oder Lignan-derivate (z.B. Savinin oder Helioxanthin; Bautz 1994). Zum anderen handelt es sich um für *Ruta graveolens* charakteristische Verbindungen, welche sich in vier Inhaltsstoffgruppen unterteilen lassen:

### 1. Ätherische Öle

Sie bestehen zu 60–70% aus 2-Nonanon, 2-Nonylacetat und 2-Undecylacetat. Diesen Substanzen wird eine antihelminthische und spasmolytische Wirkung zugeschrieben, außerdem eine Beteiligung an der für *Ruta* bekannten abortiven Wirkung (Bautz 1994).

### 2. Flavonoide

Bekanntester Vertreter dieser Gruppe ist das Rutin. Ihm soll eine pharmakologische Bedeutung zur Kapillarabdichtung zukommen (Johnson 1946, zit. in Bautz 1994).

### 3. Cumarine

In *Ruta* finden sich über 40 Cumarinderivate, welche sich in verschiedene Stoffklassen einteilen lassen:

- *Einfache Cumarine* (unsubstituiertes Cumarin und Vertreter mit verschiedenen Substituenten, z.B. Umbelliferon und Scopoletin)
- *Dimere Cumarine* (Daphnoretin, Daphnoretinmethylether, Daphnorin)
- *Furocumarine*: quantitativ dominieren Bergapten (5-Methoxypsoralen, 5-MOP) und Xanthotoxin (8-Methoxypsoralen, 8-MOP). Weiterhin u.a. das unsubstituierte Psoralen, Isopimpinellin und Pangelin
- *Dihydrofurocumarine* (z.B. Chalepin, Rutamarin, Isorutarin, Rutaretin und Rutarin)
- *Pyranocumarine* (z.B. Xanthyletin)

Das pharmakologische Wirkspektrum dieser Substanzen ist breit (Bautz 1994, Amend 1998). Klinisch bedeutsam ist vor allem die phototoxische Wirkung der Furocumarine, welche therapeutisch in Form der PUVA-Therapie (Psoralen + UV-A-Bestrahlung) zur Behandlung der Psoriasis genutzt wird. Dabei kommen v.a. das 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und das 5-Methoxypsoralen (5-MOP) zum Einsatz.

Weiterhin wurde eine immunsuppressive Wirkung beschrieben. Dies wird therapeutisch beim Einsatz von 8-MOP zur adjuvanten Immunsuppression in Form der Photopherese (extrakorporale UV-A-Bestrahlung mononukleärer Zellen nach Vorbehandlung mit 8-MOP) in der Transplantationsmedizin genutzt (Meiser et al. 1994).

Weiterhin wurde eine mutagene und kanzerogene Potenz von Furocumarinen beschrieben (Schimmer 1988, IARC 1986).

Weitere biologische Effekte sind: spasmolytische Aktivität (z.B. für 8-MOP, 5-MOP, Rutarin und Rutamarin), antibakterielle Aktivität (z.B. für Psoralen, Umbelliferon, Herniarin oder Bergapten), eine fungizide Wirkung (z.B. Umbelliferon und Isopimpinellin) sowie eine cytostatische Wirkung (z.B. Rutamarin, Xanthotoxin, Bergapten) (Bautz 1994, Amend 1998).

Für den abortiven Effekt wäßriger Auszüge aus *Ruta* wurde – neben den ätherischen Ölen – Chalepensin als aktive Komponente des wäßrigen Auszugs verantwortlich gemacht.

Interessant erscheint weiterhin eine Beeinflussung der zirkadianen Melatoninsekretion durch Furocumarine (5-MOP, 8-MOP) durch Steigerung der Hormonfreisetzung in der Epiphyse und durch Beeinflussung des Melatoninstoffwechsels (Souetre et al. 1990, Garde et al. 1994).

#### **4. Alkaloide**

Die über 40 verschiedenen in *Ruta graveolens* vorkommenden Alkaloide lassen sich in die beiden Hauptgruppen der Acridone und der Chinolinderivate aufteilen.

**Chinolinderivate:**

- *Chinoline*: Graveolinin, Graveolin, Edulinin, als Pyranoderivate Rutalinium und (-)-(S)-Ribalinidin.
- *Furochinoline*: u.a. Kokusaginin, Skimmianin,  $\gamma$ -Fagarin und Dictamnin. Diese Substanzen wirken phototoxisch, photomutagen, mutagen und in-vitro proliferationshemmend auf Lymphozyten.

**Acridone:** u.a. Arborinin, Furacridon, Rutacridon, Rutacridonepoxid, Hydroxyrutacridonepoxid, Gravacridonol, Gravacridonchlorin, Gravacridinondiol und sein Glukosid und Gravasridontriol und sein Glucosid, sowie Gravacridonchlorin und Gravacridonolchlorin.

Für die Gesamtgruppe der Alkaloide und einzelne Substanzen wie Skimmianin, Graveolinin oder Arborinin finden sich in der Literatur Angaben über eine spasmolytische Aktivität, für Dictamnin,  $\gamma$ -Fagarin und Rutacridonepoxid konnte eine antimikrobielle Wirksamkeit gezeigt werden (nach Bautz 1994). Klosa et al. (1987) weisen auf die uterusstimulierende Wirkung verschiedener Furanochinolinalkaloide hin.

Eine Beurteilung der Heilpflanze *Ruta graveolens* im Hinblick auf die bis dahin beanspruchten Indikationsgebiete und eine Risikobeschreibung wurde 1989 durch die Kommission E des ehemaligen Bundesgesundheitsamts in einer Monographie zu *Rutae herba* vorgenommen (Bundesgesundheitsamt Kommission E 1989).

Als **beanspruchte Anwendungsgebiete** wurden genannt:

„Zubereitungen aus Rautenkraut und/oder -blättern werden bei Menstruationsstörungen und -beschwerden, als „uteruswirksames Mittel“ und Abortivum, ferner bei Appetitlosigkeit und dyspeptischen Beschwerden, Kreislaufbeschwerden, Arteriosklerose, Durchblutungsstörungen, „Herzklopfen“, ferner bei Nervosität, Hysterie, Fieber, Seitenstechen, Kopfschmerz, neuralgischen Affektionen, Zahnschmerzen, Augenschwäche und Atmungsbeschwerden, innerlich und äußerlich bei Erkrankungen und Beschwerden des rheumatischen Formenkreises, Verrenkungen, Verstauchungen, Knochenverletzungen und bei Hauterkrankungen, sowie als krampf lösendes, harntreibendes und entzündungshemmendes Mittel angewendet.“ (BGA-Monographie 1989)

An **Risiken** wurden in der BGA-Monographie genannt:

- Kontaktdermatitis durch das Rautenöl
- Phototoxische Reaktionen im Sinne von Lichtdermatosen
- Schwere Leber- und Nierenschäden durch das Rautenöl
- Phototoxizität und Mutagenität der in der Droge enthaltenen Furocumarine
- Berichte über Todesfälle bei der Anwendung als Abortivum
- Bei therapeutischer Dosierung:
  - melancholische Stimmung
  - Schlafstörungen
  - Müdigkeit
  - Schwindelgefühl
  - Kramp fzustände
- Für den Saft der frischen Blätter:
  - Magen-Darm-Reizungen
  - Ohnmacht
  - Schläfrigkeit
  - Pulsschwäche
  - Abort
  - Schwellung der Zunge
  - kalte Haut

Die BGA-Kommission kam zur folgenden abschließenden Beurteilung:

„Eine therapeutische Anwendung von Rauten-Zubereitungen wird sowohl wegen der für die beanspruchten Anwendungsgebiete nicht belegten Wirksamkeit als auch wegen des ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses von der Kommission E abgelehnt.“

(Bundesgesundheitsamt Kommission E 1989)

Für die Durchführung der klinischen Studien waren zusätzlich folgende potentielle Risiken zu berücksichtigen:

- Beeinflussung der Blutgerinnung durch Cumarine (mündliche Berichte über innere Blutungen nach Überdosierung von Ruta, mündliche Mitteilung Dr. Albrecht)
- Einflüsse auf die Reizleitung am Herzen (Kaliumkanalblocker)
- Phototoxische Effekte am Auge durch Furocumarine oder Furochinoline



## **Erste Pilotstudie (Veit et al. 1992)**

**Studienzeitraum: 12/91 bis 3/92**

Zwischen Dezember 1991 und März 1992 wurde an der Neurologischen Universitätsklinik Erlangen die erste klinische Studie im Rahmen des Projektes durchgeführt. An dieser Stelle sollen die wesentlichen Daten kurz zusammengefaßt werden.

Ausgangspunkt für die Festlegung der Dosis war die Tatsache, daß bei den bis dahin bekannten ersten Behandlungen mit dem Ruta-Tee eine Einzeldosis von 3 bis 5 Gramm verwendet wurde. Mit dieser Dosierung wurden Hinweise auf positive Effekte behauptet, gleichzeitig waren Nebenwirkungen unter dieser Dosierung nicht aufgetreten (Fünfgeld o.J. und 1992, Koppenhöfer et al. 1990).

Es handelte sich bei der ersten Pilotstudie um eine offene, unkontrollierte Studie mit einer Einmaldosis aus 5 Gramm Ruta-Infus (n=6). Die Dosis wurde, da keine Nebenwirkungen beobachtet wurden, bei weiteren vier Patienten auf 10 Gramm Ruta-Tee erhöht. Insgesamt wurden 10 Patientinnen/Patienten (8 Frauen, 2 Männer, 21 bis 49 Jahre alt) mit der sicheren Diagnose einer Multiplen Sklerose in die Studie aufgenommen. Der Punktwert auf der EDSS (Expanded Disability Status Scale nach Kurtzke, Kurtzke 1983) lag zwischen 1,5 und 8,0. Sechs Patienten waren aufgrund anamnestischer Angaben temperatursensitiv, drei waren nicht temperatursensitiv, bei einem Patienten war dies unklar. Zielparameter waren die Prüfung der Wirksamkeit einer Einmaldosierung des Ruta-Tees, welche mit verschiedenen klinischen und neurophysiologischen Methoden untersucht wurde, sowie Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen der eingesetzten Dosis. Als „Pilotstudie“ sollte die Studie zur Vorbereitung einer größeren klinischen Untersuchung dienen, die Ergebnisse sollten auch eine Auswahl und Festlegung sinnvoller Untersuchungsparameter ermöglichen.

Die unten aufgeführten Untersuchungen wurden zu den genannten Zeitpunkten durchgeführt (A=Aufnahmetag, die anderen Angaben in Stunden nach Verabreichung der Prüfsubstanz). Bei einem Teil der Patienten war eine weitere Untersuchung nach 6 bis 14 Tagen möglich. Eine allgemein körperliche Untersuchung, Routinelaborbestimmungen sowie ein Routine-EKG wurden am Aufnahmetag sowie zwei- bis dreimal nach Behandlung durchgeführt.

- Neurologische Untersuchung (A, 3h, 10h, 24h, 48h, 72h)
- Medianus- oder Tibialis-SEP (somasensibel evozierte Potentiale),
- VEP (visuell evozierte Potentiale) (A, 10 h, 24h, 48h, 72h)
- Magnetstimulation (A, 24h)
- Statische Posturografie (Messung der Standunsicherheit) (A, 3h, 10h, 24h, 48h, 72h)
- Motorische Leistungsserie (eine Testbatterie zur Untersuchung motorischer Leistungen der oberen Extremitäten) (A, 10h, 24h, 48h, 72h)

## Ergebnisse

Acht der zehn untersuchten Patienten zeigten geringe Veränderungen des neurologischen Befundes (Tab. 1), welche zwar keine klinische Relevanz erreichten, denen aber aufgrund ihrer Reversibilität vom Untersucher Bedeutung beigemessen wurde. Veränderungen auf der EDSS zeigten sich bei keinem Patienten.

Tab. 1 Neurologische Untersuchung (vorübergehende Verbesserungen)

Patient	Neurologischer Befund
D.L.	Bauchhautreflexe +, Cremasterreflex +, Fußkloni erschöpflich, Paraspastik geringer
E.R.	BRN re. -, Fußklonus li. erschöpflich, Kraft re. Bein besser (1 Paresegrad)
B.K.	Beinvorhalteversuch li. ohne Schweregefühl, Lagesinn besser
S.F.	–
I.G.	Beinvorhalteversuch li. ohne Schweregefühl, Kraft der Kniebeuger und -strecker li. besser (+1 PG)
R.B.	Fußkloni erschöpflich
R.D.	–
M.N.	Fußkloni erschöpflich, Reflexzone des PSR ohne Verbreiterung, Paraspastik besser
S.L.	BHR +, Vibrationsempfinden li. Bein besser
C.T.	Kraft der Kniebeuger re. besser (+1 PG)

## Subjektive Einschätzung der Patienten

Sechs von zehn Patienten bemerkten eine vorübergehende Besserung. Im Falle der Patientin R.D. konnte die verbesserte Beweglichkeit im Rumpf sowie die Wiederverschlechterung sowohl vom Untersucher als auch von der Krankengymnastin nachvollzogen werden (Tab. 2).

Tab. 2 Subjektiv empfundene vorübergehende Verbesserungen

Patient	subjektive Einschätzung
D.L.	–
E.R.	–
B.K.	Kraft des li. Beines besser
S.F.	bessere Geschicklichkeit beim Treppensteigen
I.G.	„frisch und kräftig“, nach einer Woche ausgeprägte Müdigkeit
R.B.	–
R.D.	Beweglichkeit im Rumpf besser („wie seit einem Jahr nicht mehr“)
M.N.	Fehlen von Fußkloni im Rollstuhl
S.L.	Fehlen eines imperativen Harndrangs
C.T.	–

### Neurophysiologische Untersuchungen / Mot. Leistungsserie/ Posturografie

Bei der Bewertung der neurophysiologischen Untersuchungen, der Motorischen Leistungsserie und der Posturografie ergaben sich folgende Befunde:

VEP (n=8):	Bei 2 Patienten reversible Verkürzung der P100-Antwort auf beiden Augen um 7 bis 12 ms.
Medianus-SEP (n=4):	Keine Verbesserungen
Tibialis-SEP (n=6)	Bei einer Patientin reversible Verkürzung der N40-Latenz bei Stimulation am re. Bein um 3 ms. Unveränderte Latenzen (n=1) oder fehlendes Potential vor und nach Behandlung (n=4)
Magnetstimulation:	Zentrale motorische Leitungszeit und Höhe der zweiten Antwort nach Bistimulation 24 Stunden nach Teegabe unverändert
Mot. Leistungsserie:	Bei einem von 10 Patienten Besserung der Parameter „Steadiness“ (reversibel nach 72 Stunden) und „Linien-nachfahren“ (nicht reversibel). Bei den anderen Untersuchungsparametern wie auch bei allen anderen 9 Patienten konstante Ergebnisse oder leichte Verbesserung als Ausdruck eines Trainingseffekts.

Posturografie:	<p>Messung bei geöffneten Augen (EO): keine Verbesserungen (n=8, 2 Patienten waren nicht stehfähig)</p> <p>Messung bei geschlossenen Augen (EC): (n=6, 2 Patienten fielen während der Testung): bei einem Patienten positiver Trend ohne Wiederverschlechterung, sonst keine Verbesserungen</p> <p>Messung bei bewegtem visuellen Umfeld (SV): bei 3 von 6 Patienten Besserung im Zeitraum von 10 bis 48 Stunden nach Tee-Einnahme, welche nach 72 Stunden bzw. 10 bis 14 Tagen wieder rückläufig war</p>
----------------	---

VEP=visuell evozierte Potentiale; SEP=somatosensibel evozierte Potentiale

## Bewertung

Die Autoren verweisen zum einen auf die durch das offene unkontrollierte Studiendesign eingeschränkte Aussagekraft der Studie. Da die Verbesserungen im Zeitraum zwischen 10 und 48 h eintraten und eine Wiederverschlechterung in der Regel nach 72 h, gelegentlich nach 10 bis 14 Tagen gemessen werden konnte, gingen die Autoren von einem Effekt außerhalb der Zufallsverteilung aus. Die Untersucher hätten anfangs eine Wirkdauer von 100 bis 160 Stunden erwartet, mit den Patienten sei nicht über die zu erwartende Wirkdauer gesprochen worden.

Alle Patienten hätten in einem oder mehreren Meßparametern eine Verbesserung gezeigt, welche klinisch allerdings ohne Relevanz geblieben sei.

Das völlige Fehlen von Nebenwirkungen ermögliche eine erhöhte und/oder eine wiederholte Dosierung.

## Erste Dosisfindungsstudie

Studienzeitraum: Februar bis Mai 1994

### Einleitung

Um Erfahrungen hinsichtlich möglicher Wirkungen und Nebenwirkungen bei Einmalgabe des Ruta-Tees in unterschiedlicher Dosierung zu gewinnen, wurden als nächstes in einer kleinen doppelblinden unkontrollierten Crossoverstudie mit sechs Patienten Einzeldosierungen von 10 Gramm und 20 Gramm Ruta-Tee miteinander verglichen. Bei der Vorbereitung und bei der Durchführung dieser Studie lagen noch keine pharmakologischen Analysen des Inhaltsstoffgehalts des Studienmedikaments vor. Die Wahl der

Dosis erfolgte ausgehend von den bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Erfahrungsberichten und den Ergebnissen unserer ersten klinischen Studie (Veit et al. 1992). In dieser Untersuchung hatte sich für eine Einzeldosierung von 5 Gramm bei sechs Patienten und 10 Gramm bei weiteren vier Patienten eine gute Verträglichkeit gezeigt, Nebenwirkungen waren nicht aufgetreten. Es wurde deshalb für diese Studie eine Dosierung von 10 und 20 Gramm gewählt.

## **Methoden**

### **Patienten**

In die Studie wurden Männer und Frauen mit gesicherter MS nach den Kriterien von Poser (Poser et al. 1983) im Alter zwischen 18 und 60 Jahren aufgenommen. Teilnehmen konnten Patienten mit schubförmiger, primär- oder sekundär-chronisch-progredienter Verlaufsform, deren klinisch-neurologischer Befund seit mindestens zwei Monaten stabil war. Der Behinderungsgrad auf der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke sollte zwischen 2,0 und 6,5 liegen. Weiterhin mußte mit den Patienten eine normale intellektuelle Kommunikation möglich sein, insbesondere mußten sie in der Lage sein, ihre Einverständniserklärung wirksam zu erteilen. Ausschlußkriterien waren Schwangerschaft oder Stillzeit, andere neurologische Erkrankungen, welche die Interpretation der Ergebnisse unmöglich machen würden, schwere internistische Begleiterkrankungen, klinisch bedeutsame pathologische Laborparameter, psychiatrische Erkrankungen und die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie. Eine eventuell vorbestehende symptomatische medikamentöse oder krankengymnastische Therapie sollte während der Studie unverändert fortgesetzt werden. Alle Patienten gaben nach Aufklärung über den Studienablauf ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen gebilligt.

### **Studiendesign**

Die Patienten wurden in einer randomisierten doppelblinden Crossoverstudie mit je einer Einmalgabe von 10 Gramm beziehungsweise 20 Gramm Ruta-Infus behandelt. Die beiden Dosierungen wurden im Abstand von sieben Tagen verabreicht (Auswaschphase 7 Tage.) Eine Basisuntersuchung erfolgte jeweils am Tag vor der Medikamentengabe, Kontrolluntersuchungen erfolgten 4, 9, 24, 48 und 72 Stunden nach Medikamentengabe.

Die Untersuchungen umfaßten die Erhebung des neurologischen Status, Bestimmung des Scores der Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke und der Scores der Funktionssysteme der EDSS (Kurtzke 1983), eine allgemein körperliche Untersuchung, die statische Posturografie, Laborkontrollen (Elektrolyte, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT, alkalische Phosphatase, CK, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Blutfette, Blutzucker, Gerinnungswerte [Quickwert, PTT, TZ], Blutbild mit Differentialblutbild und Harnstatus) sowie eine EKG-Ableitung (Labor täglich mit Ausnahme des 7. Studientags, EKG täglich mit Ausnahme des 6. und 7. Studientags).

Vor Beginn der Behandlung wurde bei allen Patientinnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte am Biometrischen Zentrum für Erfahrungsmedizin (BZE) in Tübingen. Primäre Endpunkte waren reversible Veränderungen des neurologischen Status, des EDSS-Gesamtpunktwertes oder einzelner Funktionssysteme der EDSS sowie reversible Verbesserungen der posturografisch gemessenen Standsicherheit unter den Testbedingungen „geöffnete Augen“, „geschlossene Augen“ und „bewegtes visuelles Umfeld“. Sekundärer Endpunkt war die Erfassung von Nebenwirkungen. Die EDSS- und Funktionssystem-Scores wurden entsprechend den Angaben von Kurtzke (1983) erfaßt. Die Funktionssysteme umfassen folgende Bereiche: visuelle, pyramidale, zerebelläre, Hirnstamm-, sensorische, Blasen- und Darm- sowie zerebrale (mentale) Funktionen. Die EDSS umfaßt 20 Punkte von 0 (normal) bis 10 (Tod infolge MS), abgestuft in einem Ganzpunkt-Schritt von 0 bis 1 und ab 1,0 in Halbpunkt-Schritten ansteigend. Die Skala basiert auf einer Kombination von Funktionssystem-Scores und dem Grad der Gehfähigkeit des Patienten, der Notwendigkeit von Gehhilfen oder der Hilfe durch andere Personen im täglichen Leben. Aufgrund des rein explorativen Charakters der Studie und der geringen Fallzahl erfolgten alle Auswertungen deskriptiv und nicht-konfirmatorisch.

### **Statische Posturografie**

Die posturografischen Messungen erfolgten mit einem Smart Balance Master-Gerät der Firma NeuroCom International, Clackamas, USA. Die Probanden standen auf einer mit vier Kraftmeßzellen ausgestatteten Meßplattform. Aus den Daten (sampling rate 20 Hz) der vier Kraftmeßzellen wurde die Position der Summe der von den Probanden ausgeübten vertikalen Kräfte (vertical force center) in lateraler und anterior-posteriorer Richtung berechnet. Hieraus wurde die Position des „center of gravity“ (COG) be-

rechnet. Das COG stellt den Punkt dar, an dem die Konzentration des gesamten Körpergewichts unter dem Einfluß der Schwerkraft angenommen werden kann. Beim aufrecht stehenden Menschen ist das COG auf Hüftniveau und etwas vor den Fußgelenken lokalisiert. Die Probanden wurden instruiert, so ruhig wie möglich für die Dauer von 20 Sekunden auf der Meßplattform zu stehen. Die Messungen erfolgten unter drei Testbedingungen: (1) geöffnete Augen (EO), (2) geschlossene Augen (EC), (3) swayed vision (SV), d.h. Bewegung des visuellen Umfelds analog der Position des COG in der anterior-posterioren Richtung, wodurch die Orientierung an visuellen Informationen unmöglich wird. Ein bis zwei Probeversuche vor Beginn der Messung wurden durchgeführt, um die Probanden mit der Untersuchung vertraut zu machen. Es wurde die „sway area“, d.h. die Fläche der Schwankungen des COG, über 20 Sekunden berechnet (jeweils Mittelwert aus drei Messungen). Der Meßwert wurde in % der möglichen sway area in Gestalt der „Limits of stability“ angegeben (% LOS). Die LOS wurden definiert als die maximale Distanz, welche sich eine Person in eine gegebene Richtung lehnen kann, ohne das Gleichgewicht zu verlieren. Die oberen Normgrenzen wurden an einem Kollektiv aus 25 gesunden Personen ermittelt (jeweils Mittelwert + 2 Standardabweichungen) und betragen für die Testbedingung EO 0,27, für die Bedingung EC 0,68 und für die Bedingung SV 0,37 % LOS.

### **Studienmedikation**

Infus aus *Ruta graveolens*, 10 Gramm und 20 Gramm, Wassermenge 250 ml, Extraktionszeit 15 Minuten.

Das Studienmedikament wurde von der Klinikapotheke der Universität Erlangen einzeln abgepackt zur Verfügung gestellt. Der Tee wurde nach schriftlicher Anleitung von einer nicht an der Auswertung der Studie beteiligten Person (Mitarbeiter der neurologischen Klinik) zubereitet und innerhalb einer halben Stunde nach Zubereitung vom Patienten eingenommen. Die Inhaltsstoffanalysen erfolgten parallel zur Durchführung der klinischen Studie im Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Erlangen (Prof. O. Schimmer, Dr. S. Amend). Der Inhaltsstoffgehalt der verwendeten Dosierungen ist der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Tab. 3 Ruta-Infus mit Abkühlen: freigesetzte Wirkstoffmengen nach 15 Minuten Extraktionsdauer abhängig von der eingesetzten Drogenmenge (alle Angaben in mg pro 250 ml Teezubereitung)

Dosis	Bergapten (5-MOP)	Furocumarine gesamt	Furochinoline gesamt	Furocumarine + Furochinoline
10 Gramm	2,7–2,9	8,2–10,0	2,5–3,1	10,7–13,1
20 Gramm	3,4–4,0	8,9–10,9	3,5–4,3	12,4–15,2

## Vorzeitige Beendigung der Studie

Mögliche Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren ein während der Behandlungsphase auftretender Schub, schwere Verstöße gegen das Studienprotokoll, mangelnde Compliance oder schwere Nebenwirkungen. Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen aus der Studie ausscheiden.

## Ergebnisse

### Patienten

Sechs Patienten (5 Frauen, 1 Mann) mit gesicherter MS im Alter zwischen 25 und 59 Jahren (Median 45,5) wurden in die Studie aufgenommen. Die Erkrankungsdauer reichte von drei bis zu 28 Jahren (Median 11,5). Der EDSS-Score lag bei 3,0 (n=2), 3,5 (n=2), 4,0 (n=1) und 6,0 (n=1). Basierend auf anamnestischen Angaben waren drei Patienten temperatursensitiv, zwei Patienten waren nicht temperatursensitiv, bei einem Patienten war dies unklar. Alle Patienten beendeten protokollgemäß die Studie.

## Effektivität

### 1. Neurologischer Befund

In keinem Fall kam es zu Veränderungen des EDSS-Scores oder des Scores einzelner Funktionssysteme. Bei einem Patienten (P4, keine Temperatursensitivität) kam es zu einer leichten (auch subjektiv empfundenen) Besserung der Sensibilitätsstörungen beginnend vier Stunden nach Gabe der 20 Gramm-Dosis (Phase 1), welche bis zum 4. Tag nach Medikamentengabe wieder rückläufig war. Ab dem 4. Tag nach Gabe der 20 Gramm-Dosis kam es zu einer Verstärkung der Schmerzsymptomatik, welche sechs Tage anhielt.



Bei einer Patientin (P5) war vier Stunden nach Gabe der 10 Gramm-Dosis und neun Stunden nach Gabe der 20 Gramm-Dosis jeweils eine leichte Abnahme der Spastik in den Kniestreckern und -beugern festzustellen, welche jeweils bis zum nächsten Untersuchungszeitpunkt wieder reversibel war, klinisch jedoch nicht mit einer funktionellen Verbesserung einherging und von der Patientin subjektiv nicht bemerkt wurde.

Bei zwei Patientinnen kam es zu nicht reversiblen leichten Veränderungen der Muskelkraft: bei P1 zeigte sich vier Stunden nach Gabe der ersten Dosis (20 Gramm) eine leichte Kraftzunahme in sechs Muskelgruppen (plus 1 Kraftgrad, Einteilung in 7 Kraftgrade), nach neun Stunden in acht Muskelgruppen. In sieben von acht Muskelgruppen hielt diese Verbesserung bis zum Abschluß der zweiten Phase an. Bei P2 kam es neun Stunden nach Gabe der ersten Dosis (20 Gramm) in einer Muskelgruppe zu einer Kraftzunahme um einen Kraftgrad. Diese Veränderung war noch vier Wochen nach Studienende bei einer ambulanten Nachuntersuchung nachweisbar. Bei einer Patientin (P3) war vier Stunden nach Gabe der 20 Gramm-Dosis eine minimale Verschlechterung der Gangataxie festzustellen, welche in ihrem Ausmaß den der Patientin bekannten Spontanfluktuationen entsprach. In der Übersicht stellt sich dies folgendermaßen dar:

P1:	4 Stunden nach Gabe der 1. Dosis (20 Gramm) + 1 Kraftgrad in 6 Muskelgruppen, nach 9 Stunden + 1 KG in 8 Muskelgruppen, nicht reversibel bis zum Abschluß der Studie (12. Tag)
P2:	9 Stunden nach Gabe der ersten Dosis (20 Gramm) Kraftzunahme um 1 Kraftgrad in einer Muskelgruppe, nicht reversibel (noch 4 Wochen nach Studienende nachweisbar)
P3:	Minimale Verschlechterung der Ataxie 4 Stunden nach der 2. Dosis (20 Gramm), nicht über das Ausmaß bekannter Spontanfluktuationen hinausgehend
P4:	Angabe einer geringeren Intensität bestehender Sensibilitätsstörungen (Berührungs- und teilweise Schmerzempfinden im Gesicht, an den Armen, am Rumpf und am linken Bein nach der 1. Dosis (20 Gramm) ab U2 bzw. U3 (4 bzw. 9 Stunden nach Teegabe), Dauer 4–5 Tage. Ab dem 4. Tag nach Gabe der 20 Gramm-Dosis verstärkte Schmerzen in den Beinen, Dauer 6 Tage.
P5:	4 Stunden nach Gabe der 10 Gramm-Dosis und 9 Stunden nach Gabe der 20 Gramm-Dosis eine jeweils bis zur nächsten Untersuchung reversible leichte partielle Abnahme der Paraspastik
P6:	Leichte Fluktuationen der Spastik ohne erkennbaren Zusammenhang mit der Medikamentengabe

## 2. *Subjektive Verbesserungen*

Subjektiv berichtete P1 über weniger Spannungsgefühl in den Unterschenkeln beginnend etwa vier Stunden nach Gabe der ersten Dosis (20 Gramm) anhaltend bis zum Studienende. P2 bemerkte subjektiv nach Gabe der 20 Gramm-Dosis in Phase 1 eine Verbesserung der Stand- und Gangunsicherheit (angegeben 9 Stunden nach Medikamentengabe). Diese subjektive Besserung hielt bis etwa 2,5 Wochen nach Abschluß der zweiten Studienphase an. Neurologisch konnte diese subjektive Verbesserung der Ataxie vom Untersucher nicht sicher nachvollzogen werden.

P4 bemerkte eine leichte Besserung bestehender Sensibilitätsstörungen nach Gabe der 20 Gramm-Dosierung, welche vier bis fünf Tage anhielt, jedoch am vierten Tag nach Gabe dieser Dosis eine Verstärkung der Schmerzsymptomatik in den Beinen für die Dauer von einer Woche. Drei Patientinnen bemerkten keinerlei subjektive Veränderungen. In der Übersicht stellt sich dies folgendermaßen dar:

P1:	Weniger Spannungsgefühl in den Unterschenkeln beginnend etwa 4 Stunden nach Gabe der ersten Dosis (20 Gramm), dies blieb subjektiv unverändert bis zum Studienende
P2:	Nach Gabe der ersten Dosis (20 Gramm) größere Sicherheit beim Stehen und Gehen (angegeben 9 Stunden nach Medikamentengabe), diese subjektive Besserung hielt bis etwa 2,5 Wochen nach Abschluß der zweiten Studienphase an
P3:	–
P4:	Etwas weniger intensive Sensibilitätsstörungen nach der 1. Dosis (20 Gramm), ca. 5 Tage anhaltend. 4 Tage nach Verabreichung der 1. Dosis (20 Gramm) stärkere Schmerzen in den Beinen für 6 Tage
P5:	–
P6:	–

## 3. *Posturografie*

Die Ergebnisse sind für die drei Testbedingungen EO, EC und SV getrennt für die Gruppen 20g/10g und 10g/20g in Abbildung 1 dargestellt.

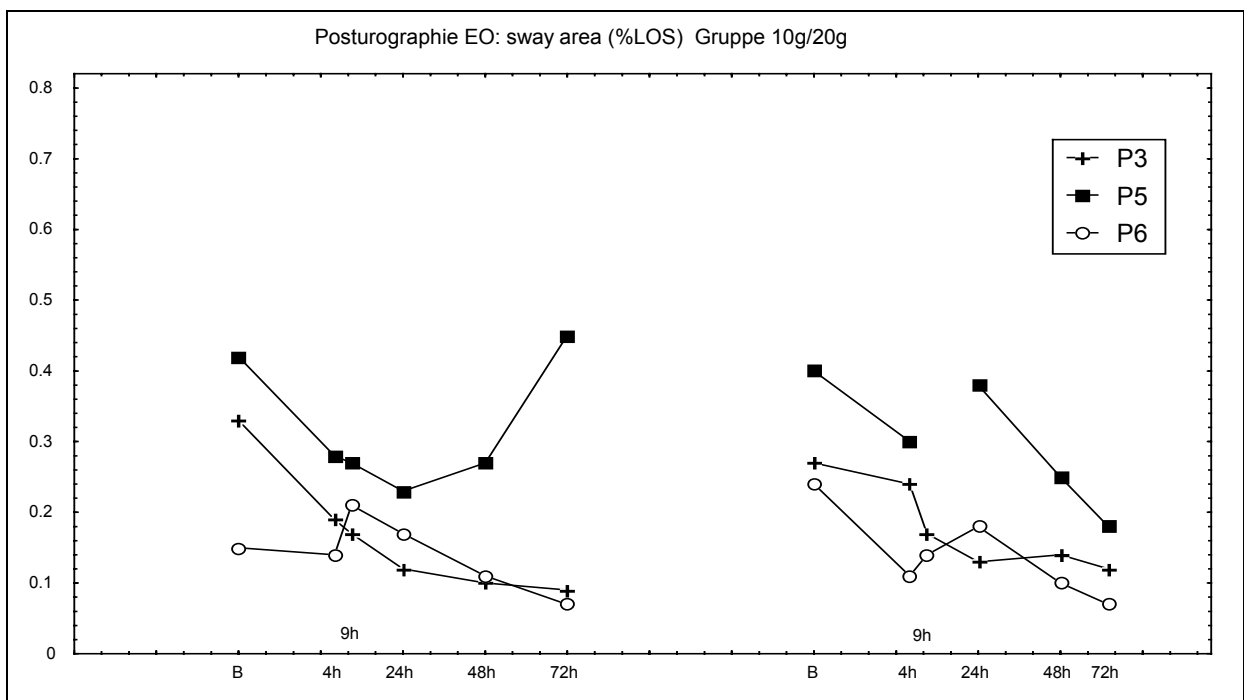
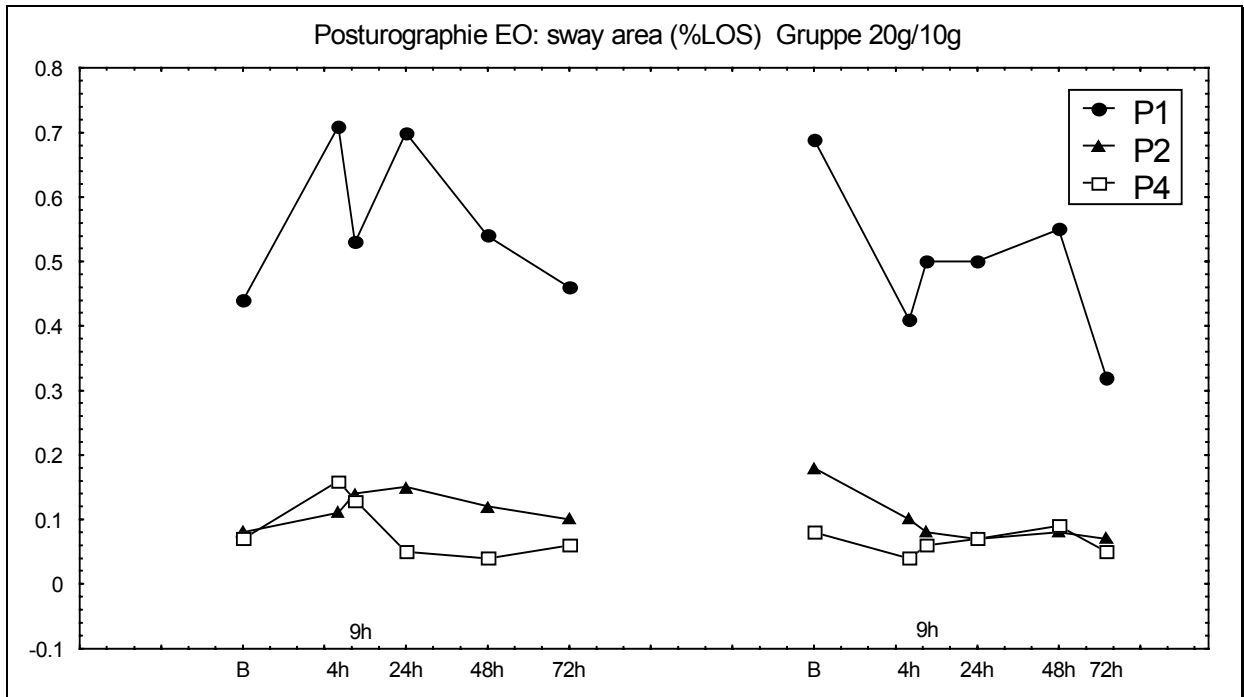


Abb. 1a Posturographie bei geöffneten Augen (EO):  
sway area (in % Limits of stability [LOS])

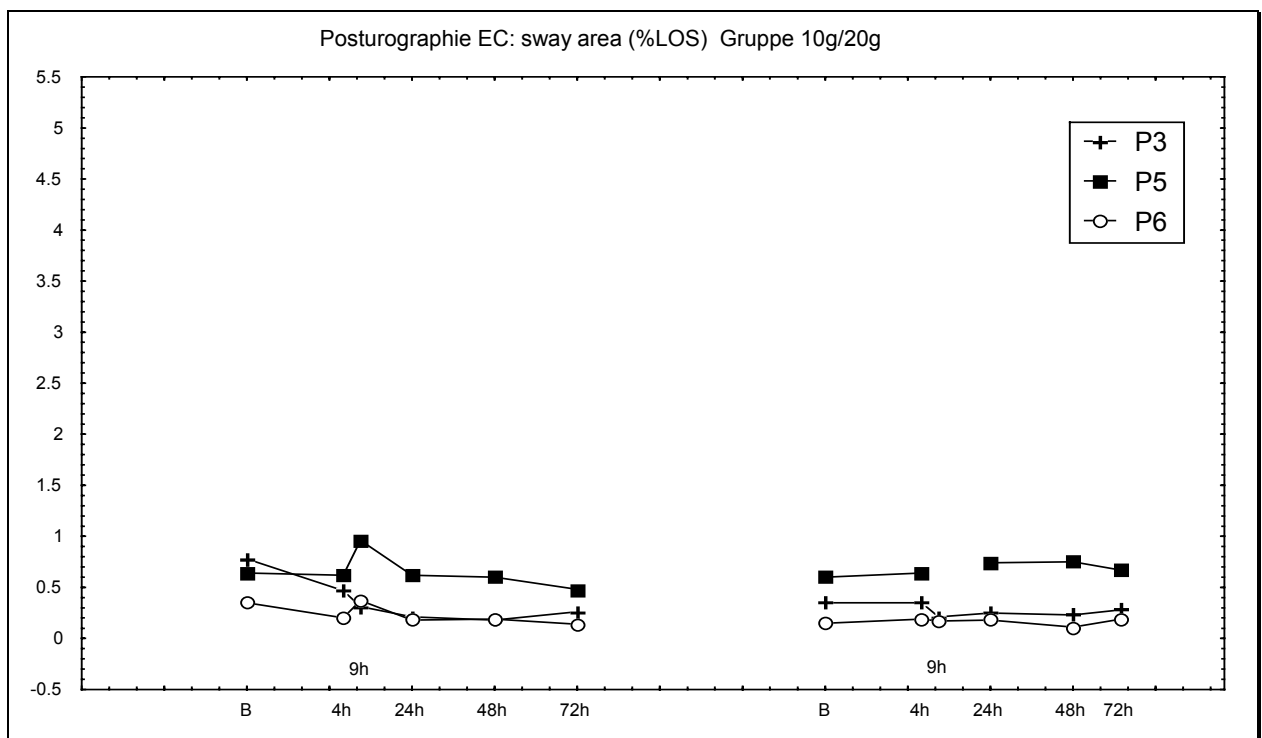
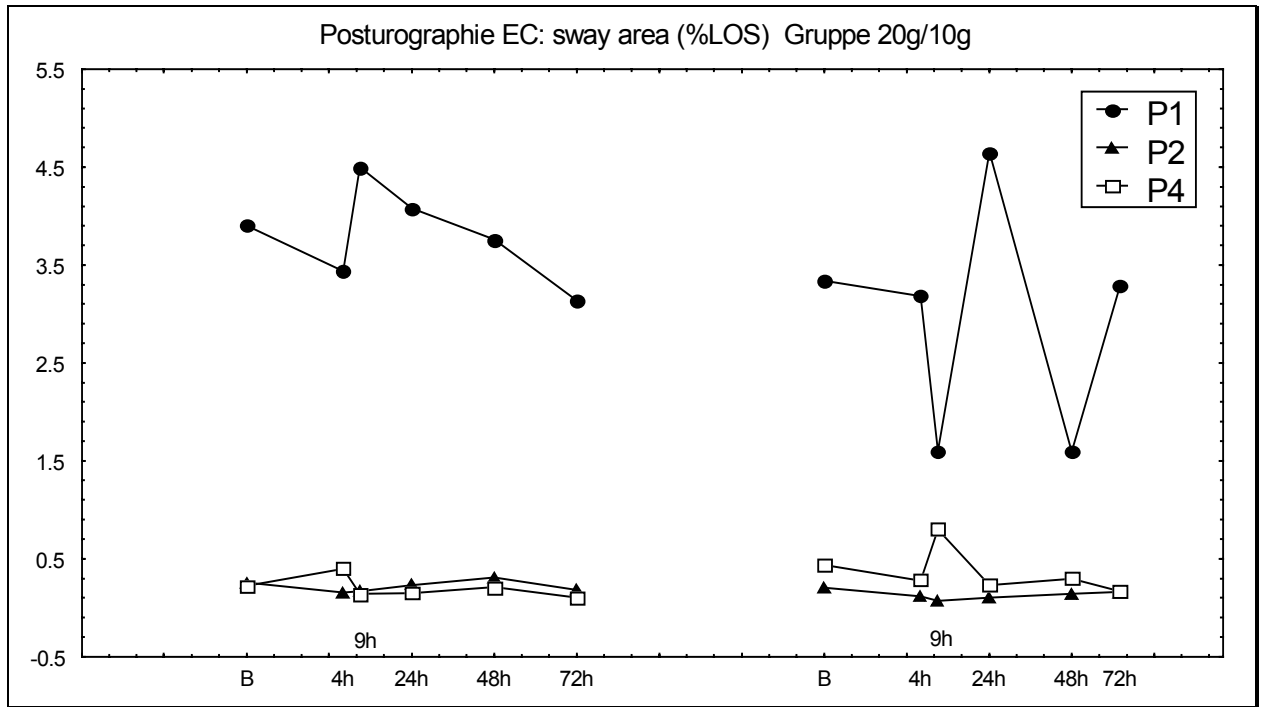


Abb. 1b Posturografie bei geschlossenen Augen (EC): sway area (in % Limits of stability [LOS])

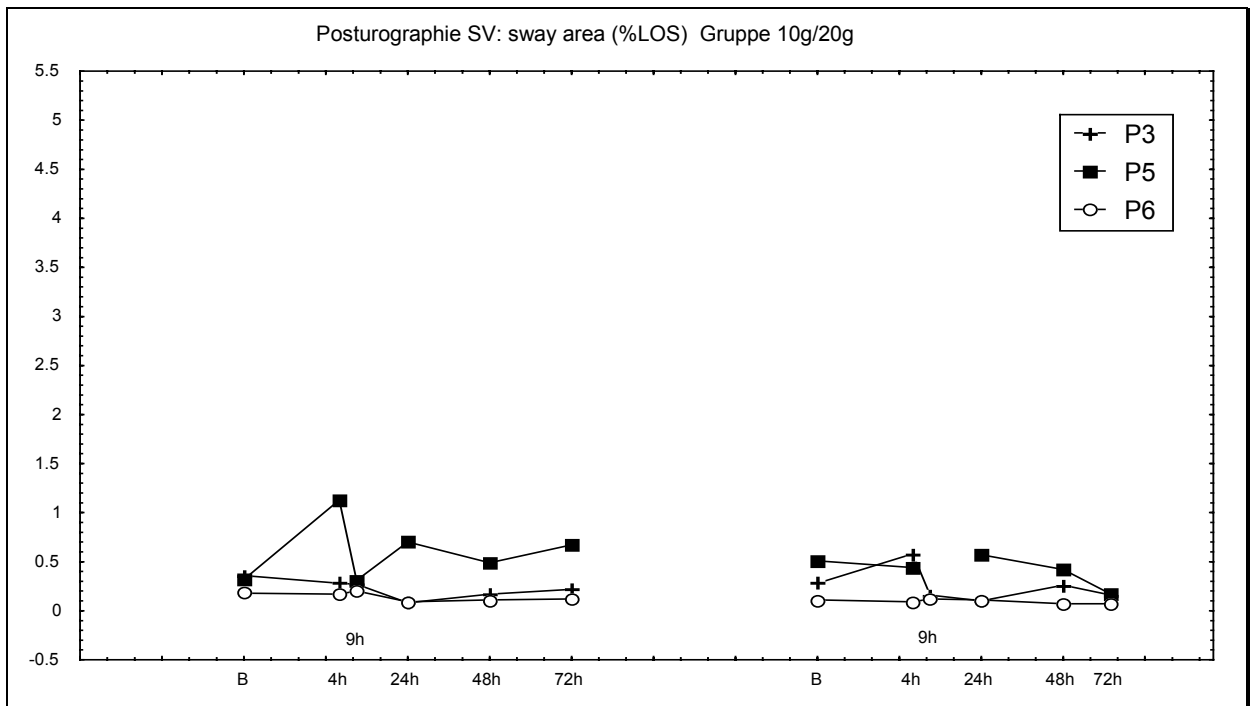
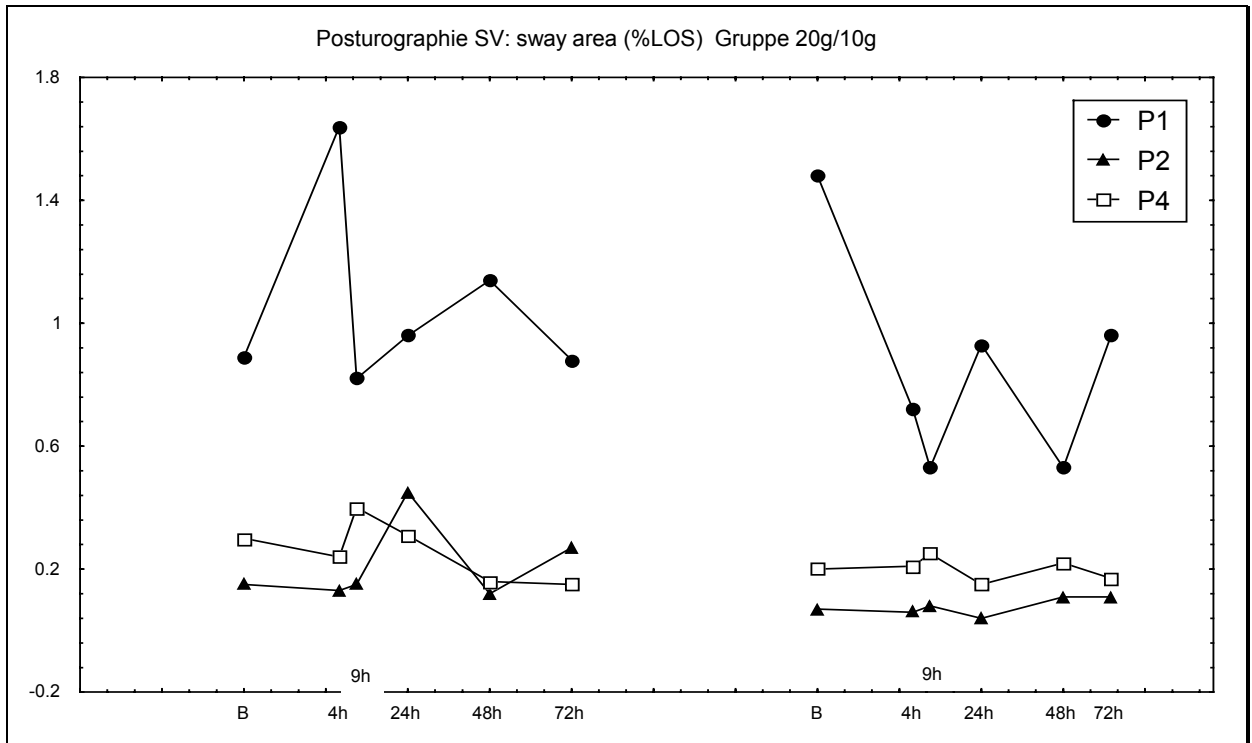


Abb. 1c Posturographie bei bewegtem visuellen Umfeld (SV): sway area (in % Limits of stability [LOS])

***Kommentar zu den posturografischen Ergebnissen***

P1 (dunkle Kreise):	Kein erkennbarer Trend bei teilweise erheblichen Fluktuationen der Meßwerte
P2 (dunkle Dreiecke):	Alle Baselinewerte im Normbereich. Nach 20 Gramm (Phase 1) unter der Bedingung EO eher negativer Trend, unter den Testbedingungen EC und SV starke Variabilität der Meßwerte im Zeitverlauf. Nach 10 Gramm unter der Bedingung EO eher positiver Trend ohne Reversibilität bei hohem Baselinewert, unter der Bedingung EC allenfalls schwacher reversibler positiver Trend, der in seinem Ausmaß den in Phase 1 beobachteten Fluktuationen entspricht und dessen Bedeutung daher fraglich ist, unter der Bedingung SV keine größeren Schwankungen. Insgesamt kein Hinweis auf positiven Effekt des Tees
P3 (schwarze Kreuze):	Unter der Testbedingung EO positiver Trend nach beiden Dosierungen ohne Reversibilität bis 72 Stunden nach Medikamentengabe, jedoch partiell reversibel bis zum Beginn der zweiten Periode, d.h. sechs Tage nach Gabe der 10 Gramm-Dosis. Unter der Testbedingung EC positiver Trend nach 10 Gramm (Phase 1) ohne Reversibilität, schwach positiver Trend nach 20 Gramm in Phase 2 bei deutlich niedrigerem Baselinewert. Unter der Bedingung SV leicht positiver Trend nach 10 Gramm Ruta-Infus, jedoch nur partiell reversibel, nach 20 Gramm (Phase 2), initial negativer Trend vier Stunden nach 20 Gramm, leicht positiver Trend nach neun Stunden, gefolgt von Fluktuationen, keine klare Reversibilität. Wegen fehlender oder nur partieller Reversibilität nur fraglicher Medikamenteneffekt. Alternativ könnten die beobachteten Veränderungen als Lerneffekt mit partiellem Transfer in Phase 2 interpretiert werden
P4 (helle Quadrate):	Posturografisch bei noch im Normbereich liegenden Werten Variabilität der Meßwerte ohne erkennbaren Trend
P5 (dunkle Quadrate):	Unter der Testbedingung EO nach 10 Gramm (Phase 1) positiver Trend, reversibel nach 72 Stunden und leicht negativer Trend nach neun Stunden unter der Bedingung EC und generell unter SV (bis auf 9 Stunden-Wert), somit inkonsistentes Ergebnis. Nach 20 Gramm teilweise Fluktuationen (EO und SV) ohne klaren Trend. Wegen Inkonsistenz Effekt der 10 Gramm-Dosis unwahrscheinlich
P6 (helle Kreise):	Baselinewerte im Normbereich. Teilweise deutliche intraindividuelle Variabilität der Meßwerte. Kein erkennbarer Trend

Zusammenfassend ergaben sich posturografisch nur bei einer Patientin (P3) mögliche Hinweise auf einen subklinischen Effekt des Tees. Ansonsten fiel eine teilweise erhebliche Variabilität der Meßwerte auf, klare positive und konsistente Trends zeigten sich bei den übrigen fünf Patienten nicht.

### **Unerwünschte Ereignisse / Nebenwirkungen**

An unerwünschten Ereignissen wurden bei einer Patientin (P1) erstmals 24 Stunden nach Gabe der 20 Gramm-Dosis EKG-Veränderungen (3–5 monotop ventrikuläre Extrasystolen/Minute) beobachtet, welche noch am dritten Tag nach Medikation nachweisbar waren. Diesem Befund kam keine pathologische Bedeutung zu. Ein Zusammenhang mit der Teegabe erschien möglich. Ein am ersten Tag nach Verabreichung der 10 Gramm-Dosis in der zweiten Untersuchungsphase abgeleitetes 24 Stunden-EKG ergab einen unauffälligen Befund.

Bei P2 trat drei Tage nach Gabe der 20 Gramm-Dosis eine postmenopausale Blutung für die Dauer von einer Woche auf. Ein Cumarineffekt auf die Blutgerinnung war nicht zu erkennen. Ein Zusammenhang mit der Gabe von Ruta erschien möglich.

Weitere unerwünschte Ereignisse und mögliche Nebenwirkungen des Tees waren Unwohlsein und innere Unruhe nach 20 Gramm (P1), vorübergehende Müdigkeit nach 10 und 20 Gramm (P2), leichte Kopfschmerzen nach 20 Gramm (P4) und vorübergehend erhöhte Miktionsfrequenz nach Tee-Einnahme (P1).

### **Diskussion**

Erwartungsgemäß kam es bei keinem Patienten nach Gabe einer Einmaldosis eines Tees aus 10 Gramm oder 20 Gramm *Rutae herba* zu einer Veränderung des EDSS-Scores oder von Scores einzelner funktioneller Systeme (FS). Bei zwei Patienten kam es zu leichten reversiblen Verbesserungen des neurologischen Befundes ohne klinische Relevanz (leichte Besserung der Intensität bestehender Sensibilitätsstörungen nach 20 Gramm (P4) und leichte reversible Abnahme der Spastik nach beiden Dosierungen (P5), welche subjektiv von der Patientin nicht bemerkt wurde und funktionell ohne Bedeutung war). Bei zwei Patienten wurden jeweils bei der zweiten Untersuchung in der ersten Phase nach Gabe von 20 Gramm Ruta-Infus leichte Verbesserungen der Kraft einzelner Muskelgruppen festgestellt. Da

diese Veränderungen jedoch bis zum Ende der Studie anhielten (bei einer Patientin, die wir vier Wochen nach Studienabschluß ambulant nachuntersuchen konnten, waren die Veränderungen noch vier Wochen nach Studierende nachweisbar) und aufgrund der kurzen Halbwertszeit der potentiellen Wirkstoffe der Psoralene (Angaben zur Halbwertszeit von 5-MOP in der Literatur zwischen einer Stunde und zwei bis drei Stunden [Stolk et al. 1988, Sullivan et al. 1986, Nitsche et al. 1982], Elimination von 5-MOP aus dem Serum acht Stunden nach oraler Applikation [Tanew et al. 1988]) eine Wirkung über fünf Tage oder länger nicht anzunehmen ist, erschien uns ein Zusammenhang der beschriebenen Veränderungen mit der Studienmedikation unwahrscheinlich. Allerdings wurde von Koppenhöfer und Fünfgeld auch längere Effekte über mehrere Tage berichtet (Koppenhöfer et al. 1990, Fünfgeld o.J. und 1992). Jedoch erschienen diese Zeitdauer und auch die in unserer ersten Pilotstudie (Veit et al. 1992) beschriebene Reversibilität der diskreten Verbesserungen erst nach 72 Stunden in Anbetracht der kurzen Halbwertszeit der zwischenzeitlich als potentielle Wirkstoffe beschriebenen Substanzen rückblickend unplausibel. Zwei Patienten zeigten weder subjektiv noch im Neurostatus Verbesserungen.

Die Ergebnisse der statischen Posturografie ergaben ein uneinheitliches Bild: bei vier Patienten kein erkennbarer Trend, bei einer Patientin inkonsistente Ergebnisse mit positivem Trend unter einer Testbedingung und negativem Trend unter einer anderen und bei einer Patientin überwiegend positive Trends, die jedoch auch als Lerneffekt gedeutet werden konnten. Die in der ersten Pilotstudie gefundenen reversiblen posturografischen Verbesserungen unter der Testbedingung SV bei drei von sechs untersuchten Patienten konnte in dieser Untersuchung nicht reproduziert werden.

Zusammenfassend fanden sich auch nach Gabe einer hohen Einzeldosierung von *Ruta graveolens* klinisch-neurologisch nur bei zwei Patienten mögliche Hinweise auf einen schwachen Effekt des Medikaments. Das Medikament wurde auch in der höheren Dosierung gut vertragen, jedoch muß bei längerfristiger Gabe hinsichtlich der Nebenwirkungen besonders auf EKG-Veränderungen und Zyklus- bzw. Mensesveränderungen geachtet werden.

Die Aussagekraft der Studie war durch die geringe Fallzahl allerdings sehr begrenzt. Kritisch anzumerken ist auch, daß nur drei der sechs Patienten aufgrund anamnestischer Angaben temperatursensitiv waren. Die posturografischen Messungen zeigten eine teilweise erhebliche intraindivi-



duelle Variabilität. Problematisch war weiterhin, daß nur ein Teil der Patienten in dieser Untersuchung pathologische Meßwerte zeigte.

Pharmakologische Inhaltsstoffanalysen des Tees lagen im Gegensatz zur Analyse der eingesetzten Handelsware zu Beginn der Studie leider noch nicht vor, da eine entsprechende Analytik erst parallel zur Durchführung der klinischen Studie entwickelt werden mußte. Entgegen der ursprünglichen Erwartung lag die Konzentration der Inhaltsstoffe bei dem 20 Gramm-Infus nur gering über der des 10 Gramm-Infuses, so daß das ursprüngliche Ziel eines Vergleichs der 10 Gramm-Dosis mit einer deutlich höheren Einzeldosis verfehlt wurde. Dies zeigt, daß gerade auch bei der Prüfung von Phytotherapeutika eine Inhaltsstoffanalyse und Standardisierung auf die potentiellen Wirkstoffe oder, wenn diese noch nicht bekannt sind, auf Leitsubstanzen, unbedingt erforderlich ist.

## **Zweite Dosisfindungsstudie**

**Studienzeitraum: 10/94 bis 3/95**

### **Einleitung**

In den vor Oktober 1994 durchgeführten Studien waren lediglich Verträglichkeit und mögliche Wirksamkeit von Ruta-Infus in unterschiedlich hohen Einzeldosierungen geprüft worden. Es ergaben sich nur bei einem Teil der Patienten schwache Hinweise auf eine Wirksamkeit des Ruta-Tees. Die Abschätzung möglicher kleinerer Therapieeffekte erwies sich auch aufgrund der bei der Multiplen Sklerose bekannten Spontanfluktuationen des neurologischen Befundes beziehungsweise der subjektiven Beschwerden als schwierig.

Ausgehend von den Erfahrungen mit den vorangehenden Studien lagen der Planung der zweiten Dosisfindungsstudie folgende Überlegungen zugrunde:

1. Es sollten Informationen zur Verträglichkeit von Ruta-Infus bei längerer Applikation (mehrere Tage) gewonnen werden.
2. Zugleich sollte geprüft werden, ob sich bereits erste Hinweise auf eine Wirksamkeit des Ruta-Tees bei Applikation über mehrere Tage ergaben.
3. Um das Ausmaß der bei MS-Patienten häufigen Spontanfluktuationen besser abschätzen zu können, sollten vor jeder Behandlungsphase (Verum und Placebo) zwei Basismessungen durchgeführt werden.

4. Um auch kleinere Effekte trotz der bekannten Spontanfluktuationen bei MS-Patienten besser abschätzen zu können, sollte erstmals eine Placebokontrolle erfolgen.
5. Die Entwicklung eines Placebo-Tees sollte zugleich in Vorbereitung einer geplanten größeren doppelblinden placebokontrollierten Studie erfolgen.
6. Mit der erstmals in dieser Studie eingesetzten automatisierten Messung muskeldehnungsbezogener EMG (Elektromyographie)-Antworten als ein Maß für die klinisch bei MS bedeutsame Spastik sollte versucht werden, einen möglichen spastikreduzierenden Effekt von Ruta bei MS zu objektivieren.
7. Die beim ersten Einsatz dieser Meßmethode im Rahmen einer klinischen Studie gewonnenen Erfahrungen sollten für eventuelle Verbesserungen der Methode und/oder des Untersuchungsablaufes im Vorfeld einer größeren klinischen Studie genutzt werden.

Wir entschlossen uns, als nächsten Schritt zunächst mit Ruta-Infus in einer Dosierung von 10 Gramm täglich für die Dauer von neun Tagen zu behandeln, da in den vorangehenden Studien mit der 10 Gramm-Dosierung keine unerwünschten Wirkungen beobachtet worden waren. Neben Hinweisen auf die Verträglichkeit einer mehrtägigen Behandlung galt unser Interesse der Frage, ob sich bei täglicher Applikation über neun Tage Hinweise auf einen positiven Behandlungseffekt ergaben.

## **Methoden**

**Ein- und Ausschlusskriterien** entsprachen weitgehend den Kriterien der ersten Dosisfindungsstudie. Der Altersbereich wurde auf 18 bis 65 Jahre erweitert, der mögliche Punktwert auf der Kurtzke-Skala (EDSS) lag zwischen 2,0 und 7,5.

## **Studiendesign**

Die Patienten wurden in einer randomisierten placebokontrollierten doppelblinden Crossoverstudie mit 10 Gramm Ruta-Infus beziehungsweise 10 Gramm Placebo-Infus täglich für die Dauer von jeweils neun Tagen behandelt. Zwischen beiden Behandlungsphasen lag eine Auswaschphase von 4,5 Wochen. Vor Beginn jeder Behandlungsphase wurden zwei Basisuntersuchungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen durchgeführt, um das Ausmaß von Spontanfluktuationen des neurologischen Befundes und der

apparativen Messungen abschätzen zu können (U1 und U2). Die Gabe des Tees erfolgte am Tag der zweiten Basisuntersuchung um 17 Uhr, an den folgenden acht Behandlungstagen jeweils zwischen 9 Uhr und 9:30 Uhr. Kontrolluntersuchungen erfolgten am vierten (U3) und neunten (U4) Behandlungstag beginnend eineinhalb Stunden nach Medikamentengabe. Baseline- und Kontrolluntersuchungen umfaßten die Erhebung des Neurostatus, eine allgemein körperliche Untersuchung, eine VEP-Ableitung (visuell evozierte Potentiale), statische Posturografie sowie Messung muskeldehnungs-evozierter EMG-Potentiale vom M. quadriceps femoris (Quadricepsdehnungsreflex). Ein EKG wurde vor Therapiebeginn (Tag 1 oder 2) sowie ab dem dritten Tag in zweitägigen Abständen (mit Ausnahme der Wochenenden) abgeleitet. Gerinnungskontrollen und die übrigen Laborkontrollen erfolgten vor Beginn der Behandlung sowie täglich während der Behandlung (mit Ausnahme des 7. Studientages). Wegen möglicher durch die in der Teedroge enthaltenen Furocumarine hervorgerufener Schäden am Auge wurde allen Patienten vor Behandlungsbeginn eine UV-A-Schutzbrille verordnet. Vor Beginn der Behandlung wurde bei allen Patientinnen ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen gebilligt.

### **Visuell evozierte Potentiale (VEP)**

Die VEPs wurden mit einem Medelec/TECA Sapphire-Gerät abgeleitet. Es erfolgte eine Ganzfeldreizung mit einem Schachbrett-Umkehrmuster (Kontrastniveau 100%), die Reizfrequenz betrug 1 Hz. Es wurden je zwei Reizserien für das rechte und das linke Auge appliziert. Bei jeder Reizserie wurden mindestens 128 Reizantworten abgeleitet, gefiltert (untere Grenzfrequenz 3 Hz, obere Grenzfrequenz 200 Hz) und gemittelt. Die VEP-Antworten wurden mit Oberflächen Elektroden abgeleitet, die aktive Elektrode wurde über Oz' (5 cm über dem Inion), die Referenzelektrode über Fz plaziert. Für das rechte und linke Auge wurde jeweils die Latenz des ersten positiven Peaks (P100) bestimmt, für den Vergleich wurde die jeweils kürzere Latenz der Doppelbestimmungen herangezogen.

### **Statische Posturografie**

Die Messungen wurden wie für die erste Dosisfindungsstudie beschrieben durchgeführt (vgl. S. 246 ff.).

## Messung des Quadriceps-Dehnungsreflexes

EMG-Antworten auf definierte Dehnungsreize des M. quadriceps femoris wurden mittels Oberflächen-EMG (EMG-Verstärker der Firma Biovision, Weinheim/Taunus) abgeleitet. Die Beugung des Beines im Kniegelenk erfolgte mit Hilfe eines leistungsstarken Drehstromservomotors (SMR 56 M-2.000, Firma Seidel, Düsseldorf, Steuerung Simatic S 5-135 U, Siemens, Erlangen).

Die Messung erfolgte in sitzender Position, wobei der Unterschenkel der untersuchten Seite an der Schwinge des Gerätes mit Hilfe einer der Beinform angepaßten Kunststoffschale und Klettverschlüssen fixiert wurde. Der Drehpunkt des Kniegelenks wurde vor Beginn der Messungen mit dem Drehpunkt des Gerätes in Übereinstimmung gebracht. Die Beugung des Unterschenkels im Kniegelenk erfolgte aus einer Ausgangsstellung von 50° Beugung mit einer Amplitude von 30° mit fünf verschiedenen definierten Geschwindigkeiten (alle Angaben Durchschnittsgeschwindigkeiten, in Klammern die entsprechende Spitzengeschwindigkeiten, annähernd glockenförmig symmetrische Geschwindigkeitsprofile): 152°/s (272°/s), 120°/s (217°/s), 101°/s (186°/s), 74°/s (137°/s), 62°/s (112°/s).

Bei Patientin 1 mußte in der ersten Studienphase wegen ausgeprägter Spastik auf die schnellste Auslenkung verzichtet werden, statt dessen wurde eine zusätzliche langsame Auslenkung von 49°/s (92°/s) eingesetzt.

Es wurden je zehn Dehnungsreize der verschiedenen Geschwindigkeiten in randomisierter Reihenfolge appliziert. Zwischen jeder Auslenkung lag ein Intervall von mindestens acht Sekunden. Die Probanden wurden instruiert, während der Untersuchung entspannt zu bleiben und den Auslenkungen keinen Widerstand entgegenzusetzen. Die EMG-Aktivität vom M. quadriceps femoris wurde kontinuierlich abgeleitet und online am Monitor dargestellt, um das Fehlen jeder Willküraktivität/völlige Entspannung sicherzustellen. Die Ableitung des Oberflächen-EMGs erfolgte mit konventionellen EKG-Klebelektroden, welche über dem M. vastus medialis oder dem M. rectus femoris im Abstand von 5 bis 8 cm angebracht wurden, wobei die Elektrodenposition bei jedem Patienten markiert und während der seriellen Messungen in den einzelnen Studienphasen konstant gehalten wurde. Die EMG-Antworten (Filterung mit einfachem RC-Filter, untere Grenzfrequenz 10 Hz, obere Grenzfrequenz 700Hz, -3 Db, zusätzlich digitale Hochpaßfilterung mit einer unteren Grenzfrequenz von 20 Hz zur Elimination störender niedrigfrequenter Grundliniendrifts) wurden zusammen mit dem Positionssignal (Absolutencoder CE 65 M, Firma F&T Elektronik, Trossingen, Deutschland, Meßgenauigkeit  $\cong$  0,01 Grad) zum

AD-Wandlerboard (DAP-Karte, Firma Datalog, Mönchengladbach) des Meß-PC's geleitet und mit einer Abtastrate von 1000 Hz gespeichert. Die EMG-Signale wurden gleichgerichtet und für jedes Geschwindigkeitsprofil gemittelt. Es wurden dann das Integral der evozierten EMG-Antwort (Gesamtantwort) berechnet und gegen die fünf verschiedenen Muskeldehnungsgeschwindigkeiten graphisch aufgetragen. Anschließend wurde die Regressionsgerade zwischen Auslenkungsgeschwindigkeit und EMG-Antwort berechnet.

Das Ausmaß der EMG-Aktivität korrelierte im Falle einer Spastik signifikant mit der Geschwindigkeit der Muskeldehnung. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Spastik wurde die Steigung der Regressionsgeraden zwischen Auslenkungsgeschwindigkeit und EMG-Antwort gewählt. Die Steigung der Regressionsgeraden entspricht dem „reflex gain“ (response per unit input) und kann als Maß der Reflexkomponente der Spastik (unter passiven Bedingungen, d.h. in Ruhe ohne Voraktivierung des Muskels) angenommen werden (Lance 1980, Thilmann et al. 1991).

## **Beurteilung**

Primärer Endpunkt waren Verbesserungen des neurologischen Befundes, Veränderungen des EDSS-Scores oder des Scores einzelner Funktionssysteme der EDSS und Verbesserungen bei den einzelnen apparativen Zusatzuntersuchungen (VEP, statische Posturografie, Messung muskeldehnungsevozierter EMG-Antworten des M. quadriceps femoris). Als Verbesserung wurde bei den VEP's eine Latenzverkürzung der P100 um mindestens 10 ms definiert (Hacke 1985, Altenmüller et al. 1996). Sekundärer Endpunkt war die Erfassung von Nebenwirkungen und Verträglichkeit des Studienmedikamentes. Die Auswertung erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl deskriptiv und nicht-konfirmatorisch.

## Studienmedikation

Verum-Tee: Rutae herba 98% und Erdbeeraromagränulat 2%.

Der Tee wurde als Infus (Wassermenge 250 ml) mit Abkühlen aus 10 Gramm Ruta graveolens zubereitet, die Extraktionsdauer betrug 20 Minuten. Die folgende Tabelle zeigt den Inhaltsstoffgehalt des Tees:

Tab. 4 Inhaltsstoffgehalt eines Infus aus 10 Gramm Rutae herba  
(alle Angaben in mg)

Dosis	Bergapten	FC gesamt	Kokusaginin	FQ gesamt	FC + FQ
10 g	2,9–3,4	8,3–9,3	1,2–1,5	2,3–2,7	10,6–12,0

(FC=Furocumarine [Psoralene], FQ=Furokinolinalkaloide)

Der Placebo-Tee bestand aus Fargariae folium conc. 95%, Gentianae Radix pulv. 2% und 3% Erdbeeraromagränulat. Die Äquivalenz des Geschmacks von Verum- und Placebo-Tee wurde von mehreren Personen vor Studienbeginn erprobt.

Die Dosis betrug 10 g Verum- oder Placebo-Tee, die Randomisierung erfolgte am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung in Tübingen.

## Vorzeitige Beendigung der Studie

Mögliche Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren ein während der Behandlungsphase auftretender Schub, schwere Verstöße gegen das Studienprotokoll, mangelnde Compliance oder schwere Nebenwirkungen. Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen aus der Studie ausscheiden.

## Ergebnisse

### Patienten

Fünf Frauen und ein Mann im Alter von 31 bis 54 Jahren (Median 42,5 Jahre) wurden in die Studie aufgenommen. Die Erkrankungsdauer lag zwischen 11 und 28 Jahren (Median 11,5 Jahre, im Mittel 15 Jahre). Der Krankheitsverlauf war bei 3 Patienten schubförmig-remittierend, bei je einem Patienten sekundär-chronisch-progredient, primär-chronisch-progredient und primär-chronisch-progredient mit Schüben im Verlauf (progre-

dient-schubförmig). Der Behinderungsgrad auf der Kurtzke-Skala (EDSS) betrug je einmal 3,5, 4,0, 6,5 und 7,5 und zweimal 4,5. Vier Patienten waren basierend auf anamnestischen Angaben temperatursensitiv (d.h. Verschlechterung eines oder mehrerer Symptome bei Temperaturerhöhung).

### **Studienabbrüche/Protokollverletzungen**

Patient 6 brach die Studie auf eigenen Wunsch aus beruflichen Gründen nach Abschluß der Placebophase ab. Die Daten der Abschlußuntersuchung (U4) der Patientin 3 in der Verumphase konnten nicht bewertet werden, da an diesem Tag eine Verwechslung der Studienmedikation (Gabe von Placebo anstelle von Verum) bei der Verabreichung durch die Hilfsperson wahrscheinlich war. Da Patientin 4 an diesem Tag zu Beginn der zweiten Studienphase Verum statt Placebo bekam, wurde diese Studienphase abgebrochen und die gesamte zweite Phase einen Monat später wiederholt, so daß hier sämtliche Daten ausgewertet werden konnten.

### **Effektivität**

#### ***1. Neurologischer Befund***

Bei einer Patientin (P1) kam es unter der Verumbehandlung zu leichten Veränderungen des neurologischen Befundes (geringere Spastik [M. quadriceps femoris links -2 Grad auf der modifizierten Ashworth-Skala, Bohannon et al 1987], teilweise weniger lebhaftes Reflexniveau). Diese Veränderungen waren jedoch noch während der Placebophase vier bis fünf Wochen nach Abschluß der Verumbehandlung weitgehend erhalten.

Eine weitere Patientin (P3) gab unter Verumbehandlung eine etwas geringere Ausdehnung von Oberflächensensibilitätsstörungen im Bereich beider Beine an. Dies muß jedoch mit Vorsicht bewertet werden, da die Patientin selbst anamnestisch über leichte Fluktuationen der Sensibilitätsstörungen berichtete und auch bereits zu Beginn der Verumphase eine im Vergleich zur Placebophase etwas geringere Ausdehnung der Sensibilitätsstörungen an den Händen festzustellen war. Zudem war auch bei P6 unter der Placebobehandlung eine leichte Minderung bestehender Sensibilitätsstörungen zu beobachten.

Bei den übrigen Patienten kam es entweder zu keinen Veränderungen (P4) oder zu in beiden Behandlungsphasen vergleichbaren geringen Veränderungen des neurologischen Befundes (P4, P5). In der Übersicht stellt sich dies folgendermaßen dar:

P1 (A.S.)	Unter Verum ab U3 Abnahme der Spastik [M. quadriceps femoris links -2 Grad auf der modifizierten Ashworth-Skala] und teilweise geringeres Reflexniveau, Veränderungen noch zu Beginn und während der Placebophase weitgehend erhalten
P2 (B.K.)	In beiden Behandlungsphasen geringe Fluktuationen des neurologischen Befundes ohne erkennbaren Trend
P3 (C.Z.)	Minimale Fluktuationen im Bereich Muskelkraft in beiden Phasen. Sensibel unter Verumbehandlung etwas weiter distal angegebene Grenzen der Sensibilitätsstörungen an den Beinen, jedoch anamnestic leichte Fluktuationen bekannt und zu Beginn der Verumphase an den Händen weniger ausgedehnte Sensibilitätsstörungen als in der Placebophase
P4 (C.H.)	Keine Veränderungen
P5 (B.G.)	Sensibilität: unter Verum- (U3 und U4) und Placebobehandlung (U4) etwas geringer angegebene Begrenzung der Sensibilitätsstörungen an der rechten Hand Spastik: Fluktuationen teilweise während der gleichen Untersuchung bis 1 Grad auf der modifizierten Ashworth-Skala. Am Ende der Placebo- und Verumphase Kniestrecker links -1 Grad mod. Ashworth-Skala Muskelkraft: in beiden Phasen leichte Fluktuationen bereits zwischen den beiden Basismessungen
P6 (C.L.)	Während der Placebophase bereits bei der 2. Baselineuntersuchung (U2) minimal gebesserte Sensibilität der linken Hand, U3 und U4 weitere diskrete Besserung der Sensibilitätsstörungen an beiden Händen. Minimale Fluktuationen der Kraft einzelner Muskelgruppen

## 2. Subjektive Verbesserungen

Geringe subjektive Verbesserungen ausschließlich in der Verumphase wurden von zwei Patientinnen berichtet (P2 und P4). P4 zog die Verum- der Placebobehandlung vor, P2 hatte keine Präferenz. Zwei weitere Patientinnen bemerkten leichte subjektive Verbesserungen sowohl unter der Placebo- als auch unter der Verumbehandlung (P3 und P5), P5 konnte keine Präferenz einer Studienphase angeben, P3 zog die Verumphase der Placebophase vor. P1 bemerkte in keiner Behandlungsphase subjektive Verbesserungen. P6 verspürte unter der Placebobehandlung leichte Besserungen, der Patient brach die Studie nach Beendigung der Placebophase ab. Die von P2, P3 und P4 bemerkten subjektiven Verbesserungen unter Verumbehandlung konnten vom Untersucher nicht nachvollzogen werden. In der Übersicht stellt sich dies folgendermaßen dar:

P1:	Keine subjektiven Verbesserungen. Keine Präferenz einer Studienphase
-----	--



- P2: Unter Verumbehandlung etwas bessere Beweglichkeit des linken Beines mit geringerem Spannungsgefühl, nicht reversibel (noch in der Placebophase angegeben). In der Placebophase (2. Studienphase) am 3.–7. Behandlungstag etwas unsicherer beim Laufen. Keine Präferenz einer Studienphase
- P3: Unter der Placebobehandlung Besserung der Mißempfindungen an der linken Hand, weniger Steifheitsgefühl im linken Bein, weniger Nachschleifen des linken Beines bei längerer Gehstrecke. In der Verumbehandlung weniger Unsicherheit beim Laufen, die subjektiven Verbesserungen der Placebophase blieben erhalten. Präferenz der Verumphase
- P4: Unter Verumbehandlung subjektiv etwas sicherer beim Gehen, noch etwa 3 Tage nach Abschluß der Verumphase anhaltend. Auch während der Auswaschphase (hier 9 Wochen) subjektiv leichte Fluktuationen der Gangunsicherheit, abhängig von Streßsituationen. Vor Beginn der Placebophase Gang subjektiv etwas sicherer als zu Beginn der Verumphase. Am Ende der Placebophase Schweregefühl in den Beinen eher etwas stärker. Verstärkte Depressionen während der Placebophase aus studienunabhängigen Gründen. Präferenz der Verumphase
- P5: Sowohl unter der Verum- als auch unter der Placebobehandlung leichte Besserung der Sensibilitätsstörungen im Bereich der rechten Hand. Keine Präferenz einer Studienphase
- P6: Unter Placebobehandlung seit U3 (nach der 4. Dosis) Kribbelparästhesien im Bereich der Hände und Beine besser (deutlicher als die gewohnten Spontanschwankungen). Ausdauernder beim Treppensteigen (4 Stockwerke, vorher Pause nach einem Stockwerk). Könnte sicherer auf dem rechten Bein stehen. Verumbehandlung wegen vorzeitigem Studienabbruch nicht durchgeführt.

### ***3. Statische Posturografie***

Die Ergebnisse sind in Abb. 2 a–c für die drei Testbedingungen „geöffnete Augen“ (EO), „geschlossene Augen“ (EC) und „bewegtes visuelles Umfeld“ (SV) (jeweils Mittelwert aus drei Messungen) getrennt nach der Reihenfolge der beiden Studienphasen für die Gruppen Verum/Placebo und Placebo/Verum dargestellt (die durchgehende Linie entspricht der oberen Normgrenze).

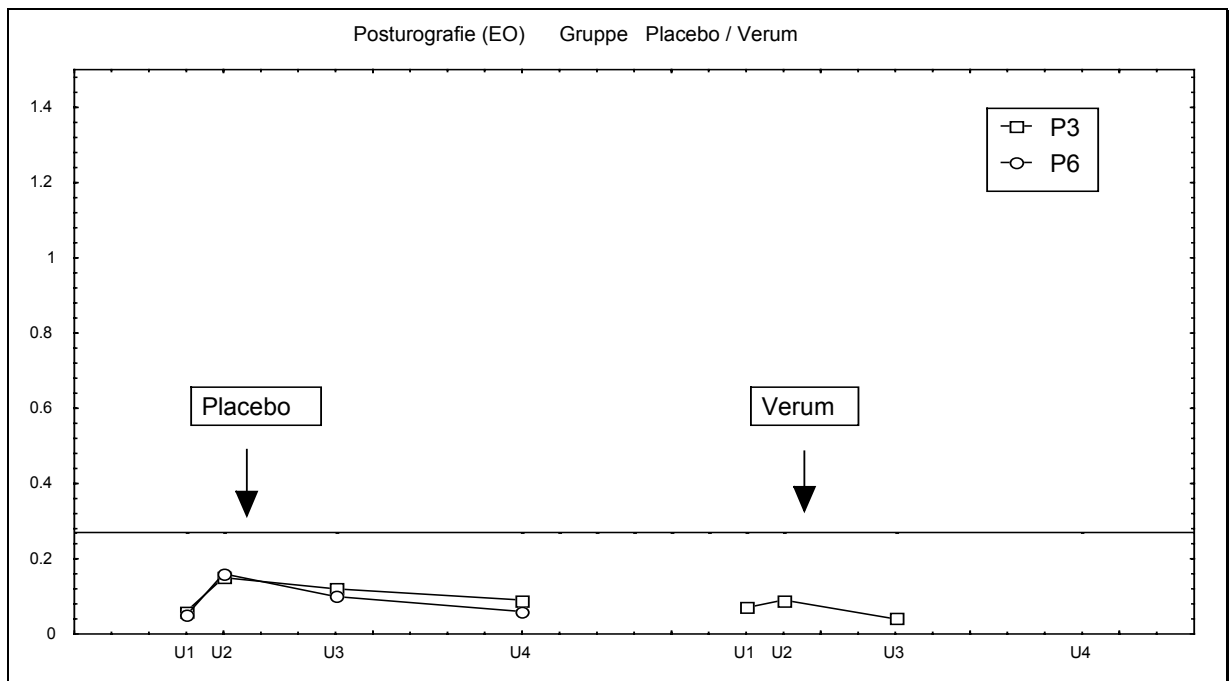
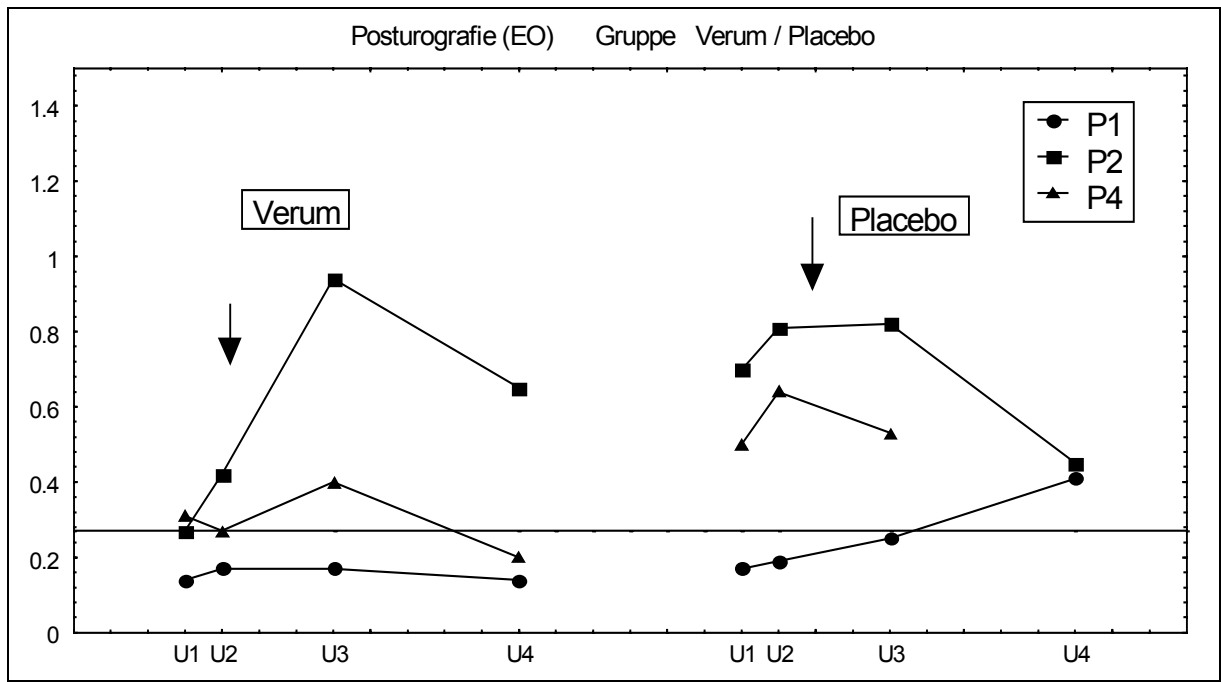


Abb. 2a Posturografie, geöffnete Augen (EO):  
 sway area (in % Limits of stability [LOS])  
 (die durchgehende Linie entspricht der oberen Normgrenze)

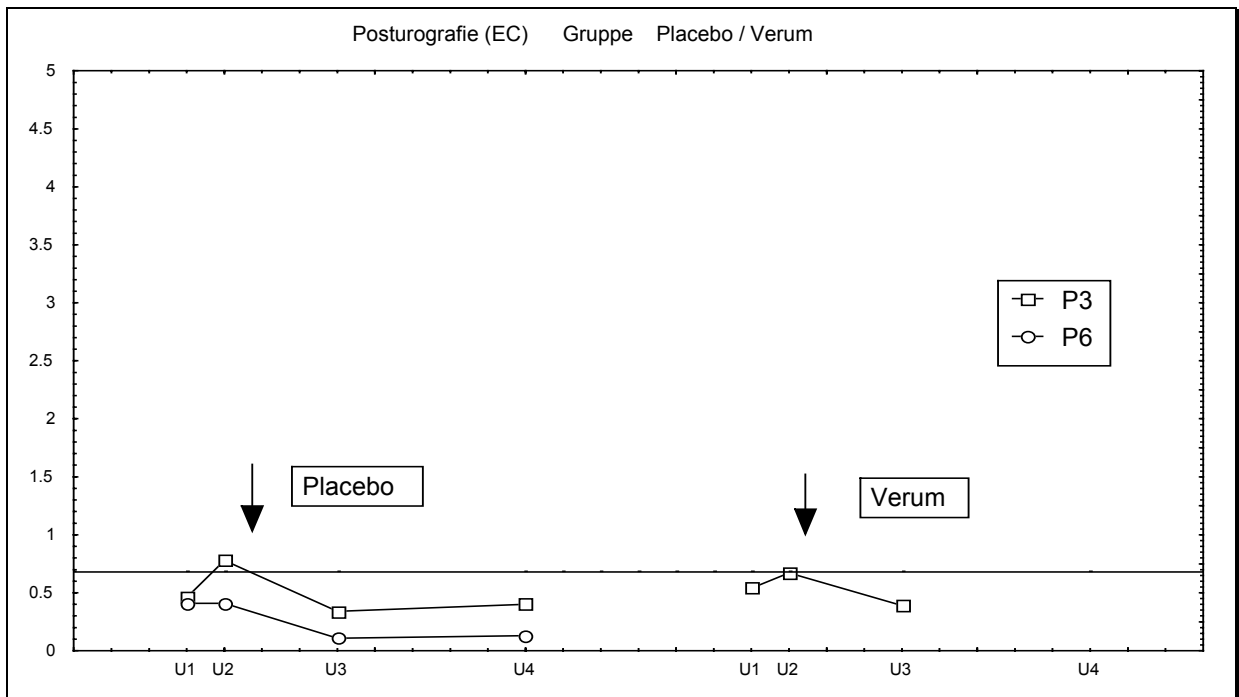
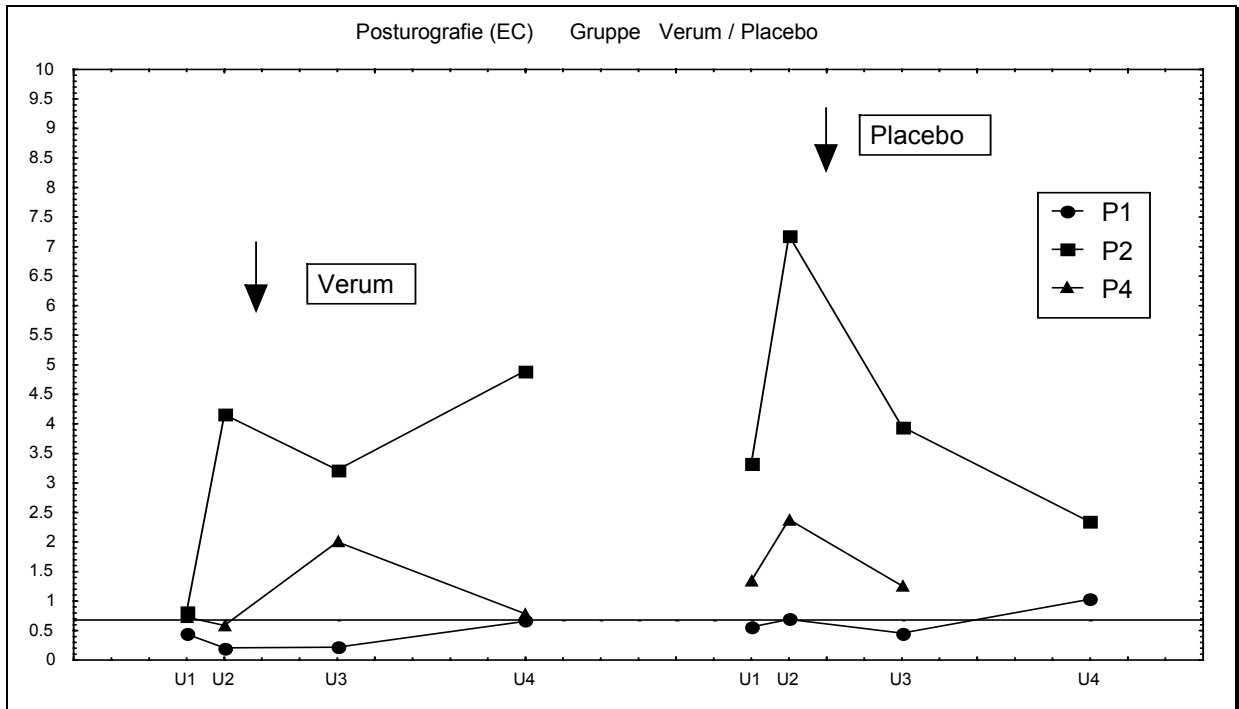


Abb. 2b Posturografie bei geschlossenen Augen (EC):  
sway area (in % Limits of stability [LOS])

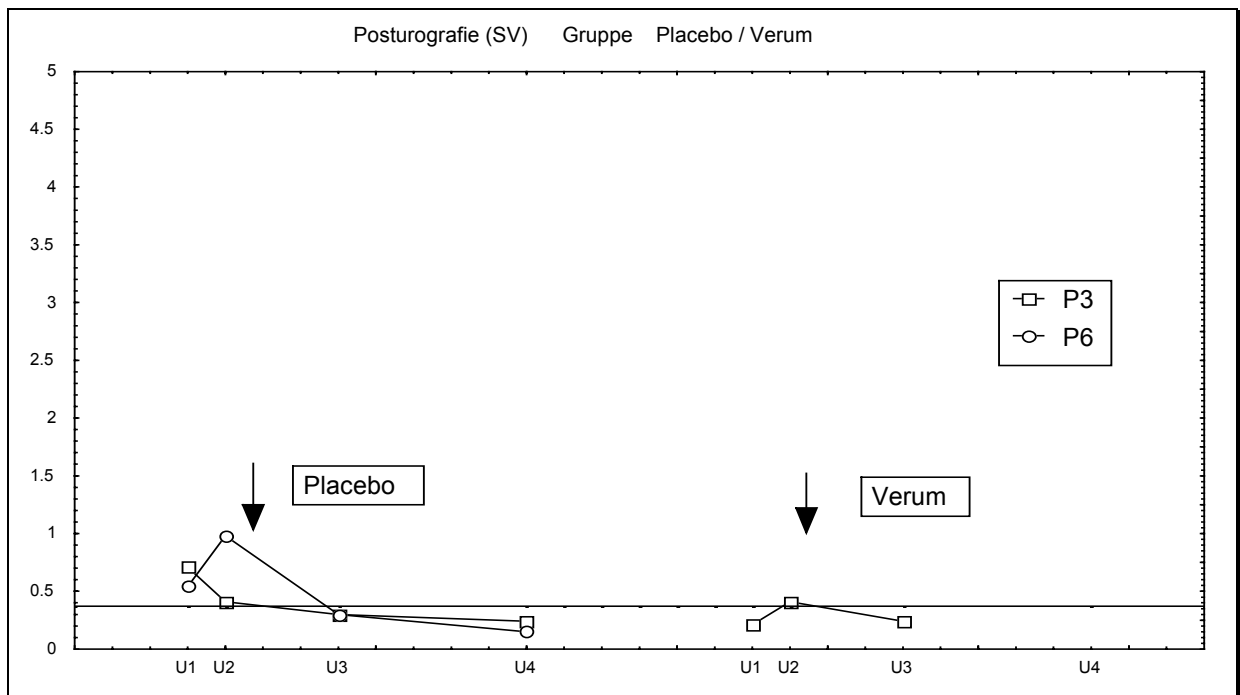
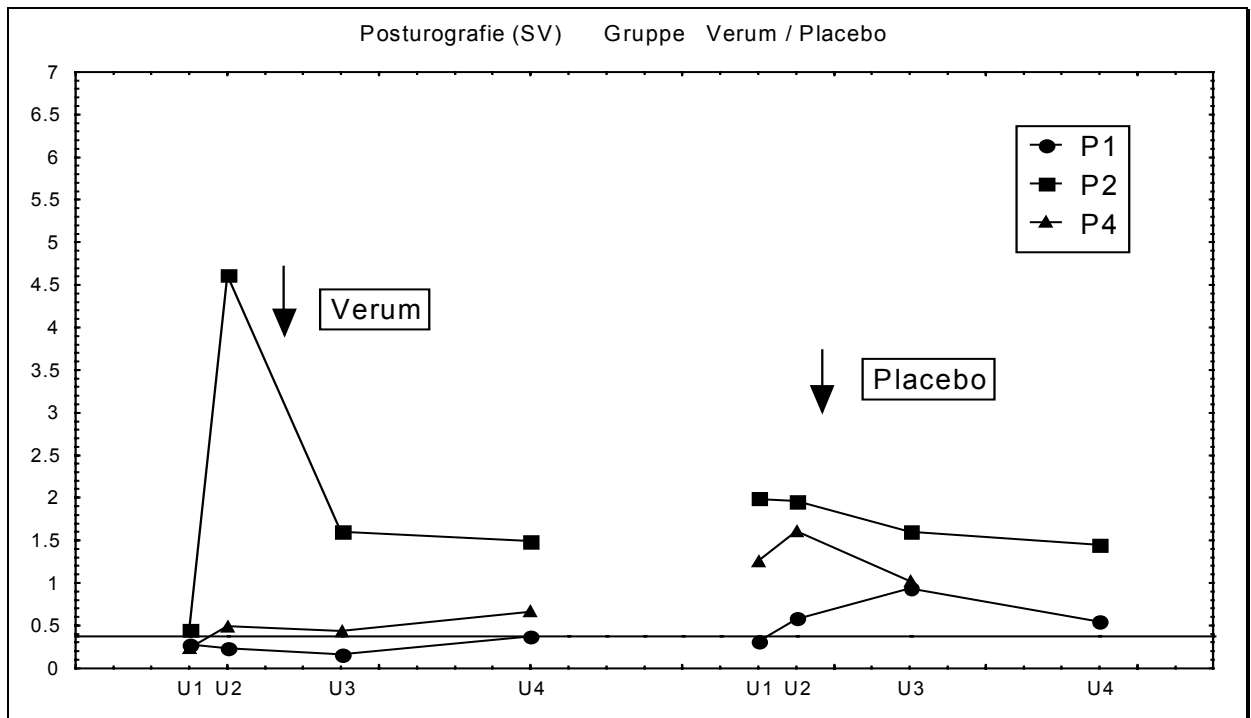


Abb. 2c Posturografie bei bewegtem visuellen Umfeld (SV):  
sway area (in % Limits of stability [LOS])

In der Übersicht stellt sich dies folgendermaßen dar:

P1:	Posturografisch weder unter Verum noch unter Placebo positiver Trend. Unter Placebo eher negativer Trend. Alle Basismessungen (noch) im Normbereich
P2:	Erhebliche Variabilität der Meßwerte bereits zwischen den Basismessungen, vor allem unter den Bedingungen „geschlossene Augen“ und „bewegtes visuelles Umfeld“. Kein Hinweis auf positiven Effekt des Ruta-Tees. Unter der Testbedingung „geöffnete Augen“ eher negativer Trend unter Verum. Alle Basiswerte mit einer Ausnahme pathologisch
P3:	Unter Verum kein Hinweis auf eine über die Variabilität der Baselinemessungen deutlich hinausgehende Besserung zum Zeitpunkt U3 (4. Behandlungstag). Insgesamt noch normwertige oder allenfalls grenzwertig pathologische Werte unter allen drei Testbedingungen
P4:	Unter keiner Testbedingung Hinweise auf einen positiven Effekt des Verum-Tees. Unter der Testbedingung EO zum Zeitpunkt U4 zwar leichte Besserung, jedoch zum Zeitpunkt U3 (nach der 4. Dosis) Verschlechterung vergleichbaren Ausmaßes. Baselinewerte bis auf zwei Werte pathologisch

Zusammenfassend ergab sich posturografisch bei keinem der vier beurteilbaren Patienten ein Hinweis auf einen positiven Effekt des Ruta-Tees. Bei einer schwer behinderten Patientin (P5) konnte die Messung nicht durchgeführt werden, für P6 liegen nur die Daten der Placebophase vor. Dabei lagen fast alle Werte noch im Normbereich. Bemerkenswert ist der positive Trend unter der Testbedingung SV, geringer auch unter EC zum Untersuchungszeitpunkt U3 und U4. Neben einem Placeboeffekt müssen hier auch Lerneffekte berücksichtigt werden.

#### **4. Quadricepsdehnungsreflex („Spastikmessung“)**

Die Messungen konnten bei vier Patienten verwertet werden, bei zwei Patienten waren keine für die Auswertung ausreichenden Reflexantworten zu erhalten (P3, P6). Bei P3 war trotz klinisch leicht mittelgradiger Spastik keine für die Errechnung einer Regressionsgeraden zwischen Muskeldehnungsgeschwindigkeit und EMG-Antwort ausreichenden Reflexantworten erhältlich. Bei P6 fand sich auch klinisch keine Spastik unter vorbestehender antispastischer Medikation mit Lioresal. Apparativ waren auch hier kaum Reflexantworten auszulösen.

Die Ergebnisse sind in Abb. 3 getrennt für die Gruppen Verum-/Placebobehandlung und Placebo-/Verumbehandlung dargestellt:

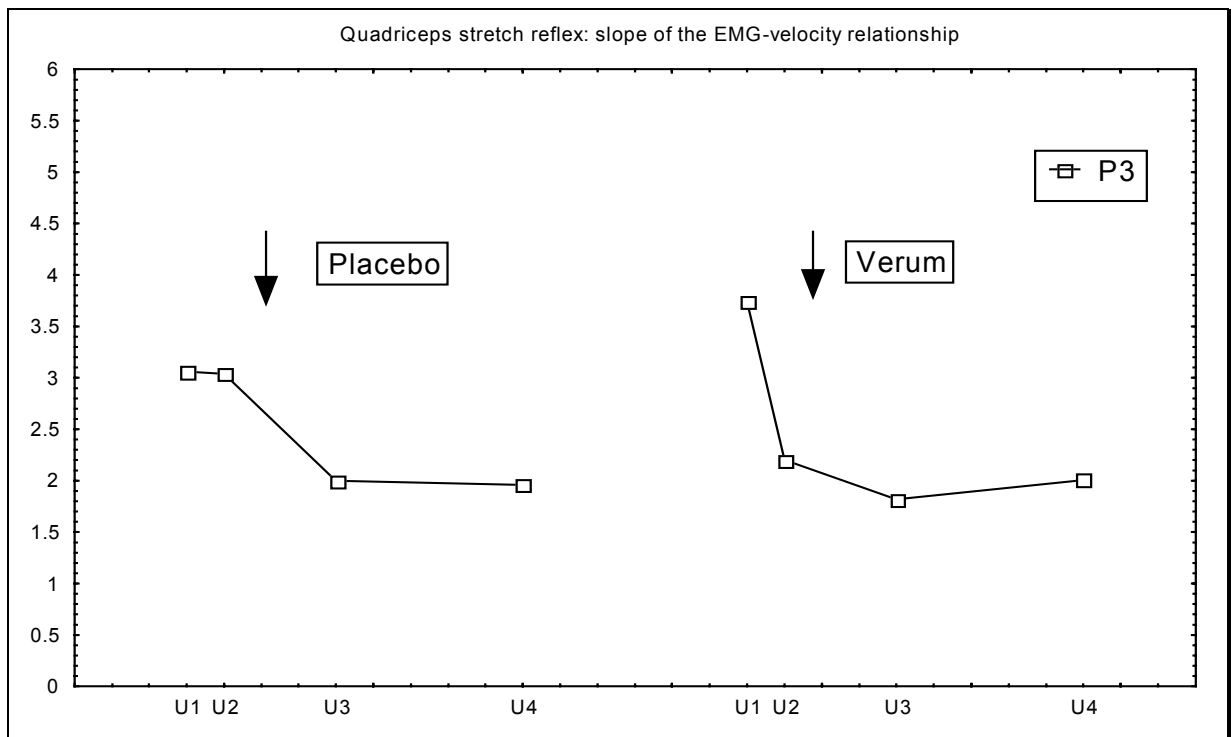
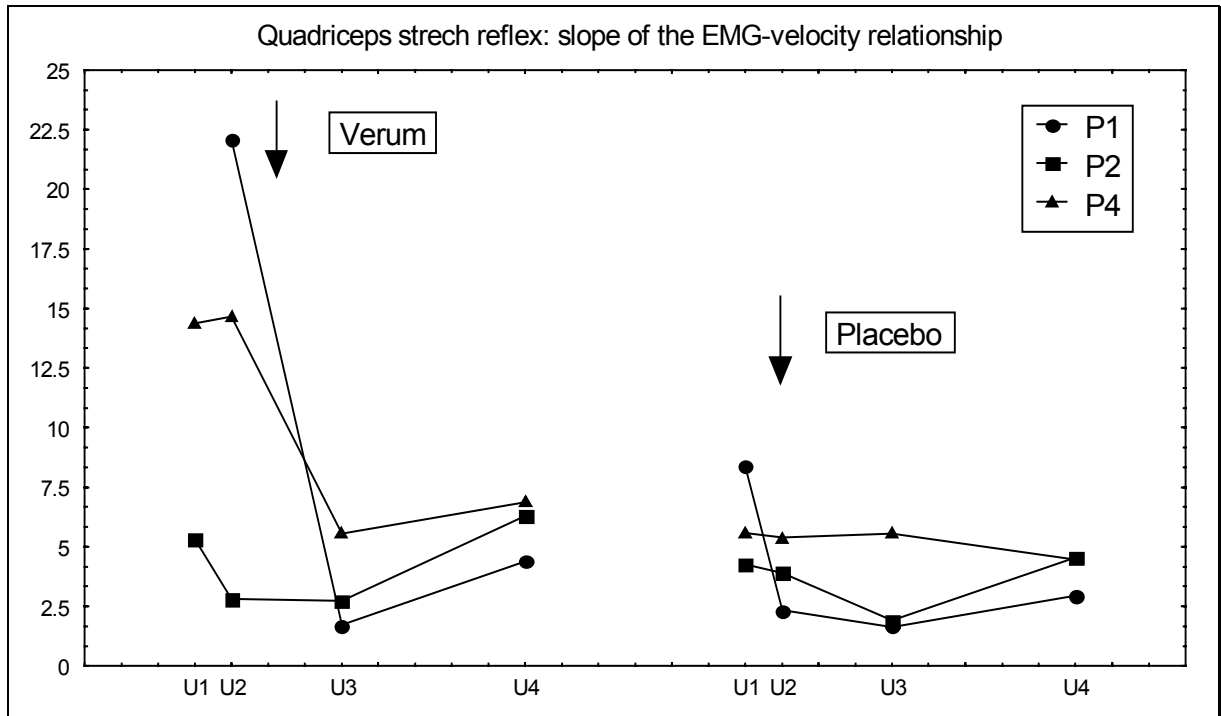


Abb. 3 Quadricepsdehnungsreflex: Steigung der Regressionsgeraden zwischen EMG u. Dehnungsgeschwindigkeit („reflex gain“)

In der Übersicht stellt sich dies folgendermaßen dar:

P1:	Deutliche Reduktion des „reflex gains“ in der Verumphase ab U3, welche allerdings schon ab U2 anzunehmen ist. Zum Zeitpunkt U1 war wegen sehr starker Spastik keine apparative Messung möglich. Auch in der Placebophase war eine Abnahme des reflex gains ab der zweiten Basismessung festzustellen, allerdings geringeren Ausmaßes als in Phase 1 bei im Vergleich zur 1. Phase niedrigerem 1. Baselinewert (Zeitpunkt U1)
P2:	Einschränkend ist zu sagen, daß die Messung zum Zeitpunkt U4 nicht direkt mit den vorangehenden Messungen verglichen werden kann, da die Elektrodenposition aufgrund einer allergischen Hautreaktion verändert werden mußte. Ansonsten zeigte sich in beiden Studienphasen ein weitgehend paralleler Verlauf der Meßwerte
P4:	In der Verumphase deutliche Reduktion des während der Basismessungen errechneten reflex gains. Bei der klinischen Spastikprüfung zeigte sich keine damit einhergehende Reduktion der Spastik. Alle Messungen während der Placebophase lagen auf einem ähnlich niedrigen Niveau wie in der Verumphase nach Beginn der Behandlung (U3 und U4). In diesem Fall lag zwischen beiden Untersuchungsphasen ein Zeitraum von 9 Wochen. Ein über diesen Zeitraum anhaltender (subklinischer) Effekt des Ruta-Tees ist nicht anzunehmen. Wengleich ein subklinischer Effekt des Verum-Tees nicht ausgeschlossen werden kann, ist doch eher an Spontanfluktationen oder an eine Adaptation der Reflexantworten zu denken
P5:	Kein Hinweis auf positiven Effekt des Verum-Tees

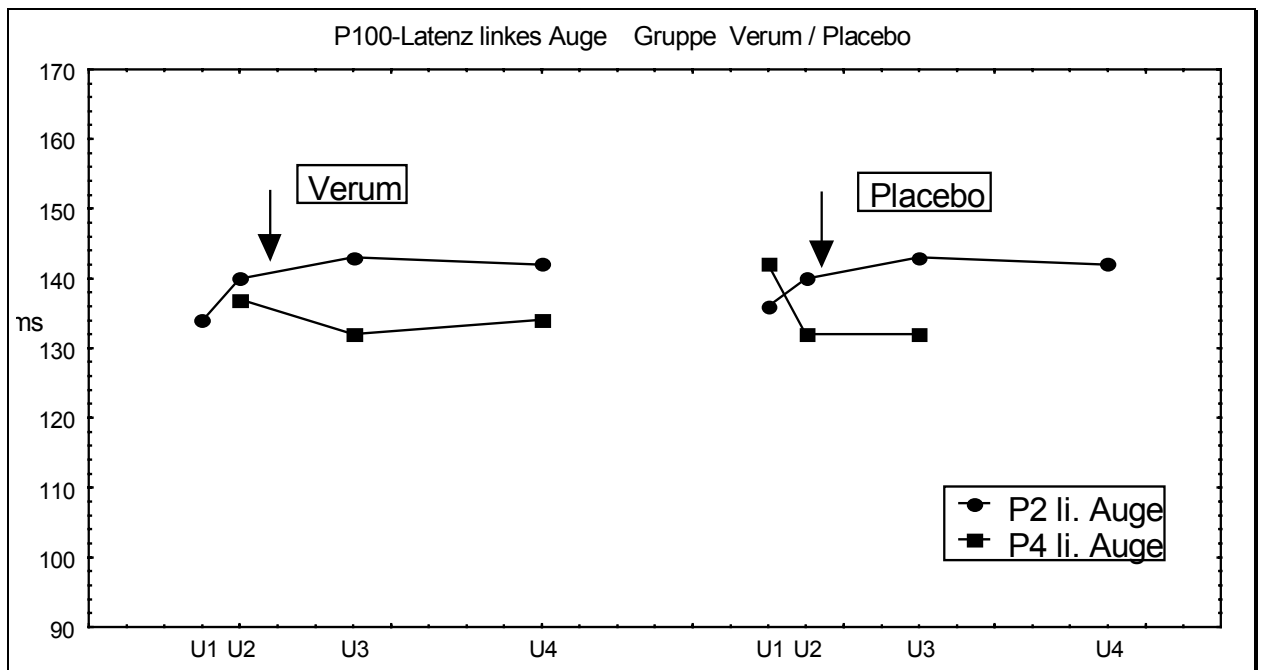
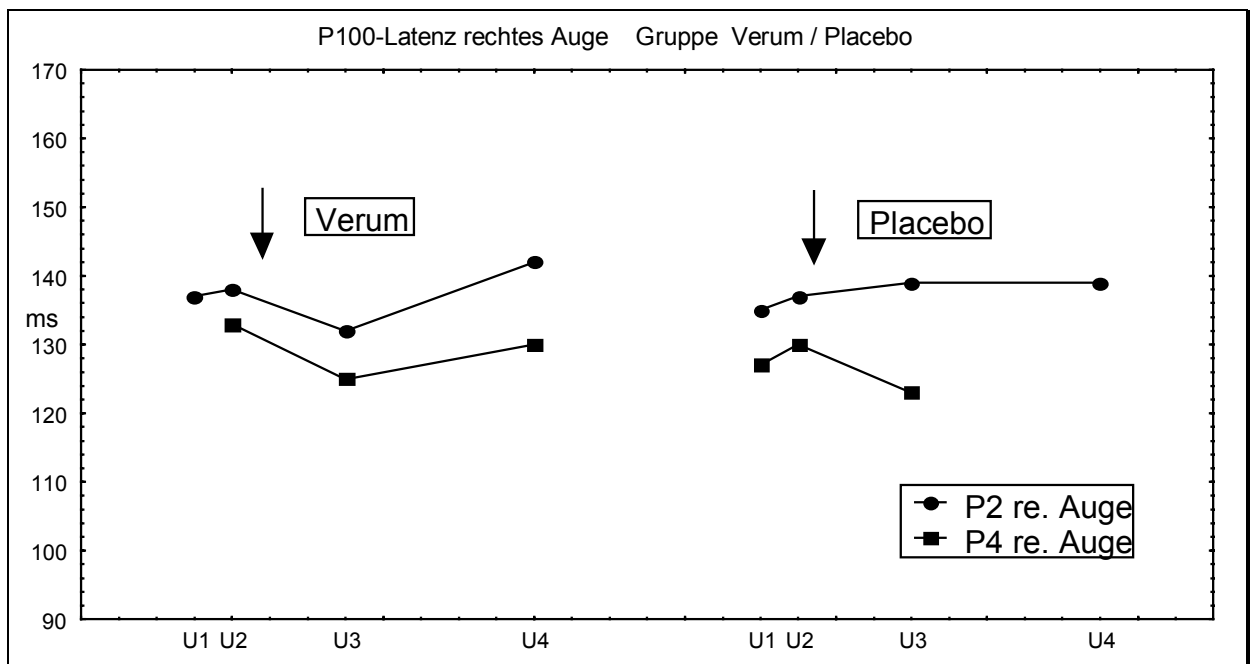
### ***5. Visuell evozierte Potentiale***

Die Messungen waren bei vier Patienten auswertbar. Bei einer Patientin waren sie wegen eines zusätzlich bestehenden Glaukoms nicht verwertbar, bei einer weiteren Patientin waren keine reproduzierbaren Potentiale erhältlich. Bei keinem der übrigen Patienten zeigte sich eine signifikante Veränderung der P100-Latenz ( $> 10$  ms) (Abb. 4).

### **Nebenwirkungen/Verträglichkeit**

Der Verum-Tee wurde gut vertragen, es kam zu keinen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Bemerkenswert war, daß bei P2, bei der es in der ersten Dosisfindungsstudie nach einmaliger Gabe der 20 Gramm-Dosis im EKG zu monotopen VES gekommen war, bei neuntägiger Applikation der 10 Gramm-Dosis keine EKG-Veränderungen beobachtet wurden. In der Placebophase kam es bei einer Patientin (P4) zu einer Verstärkung vorbestehender depressiver Verstimmungen mit selbstverletzendem Verhalten,

welche als reaktiv auf studienunabhängige äußere Ereignisse gedeutet wurde.





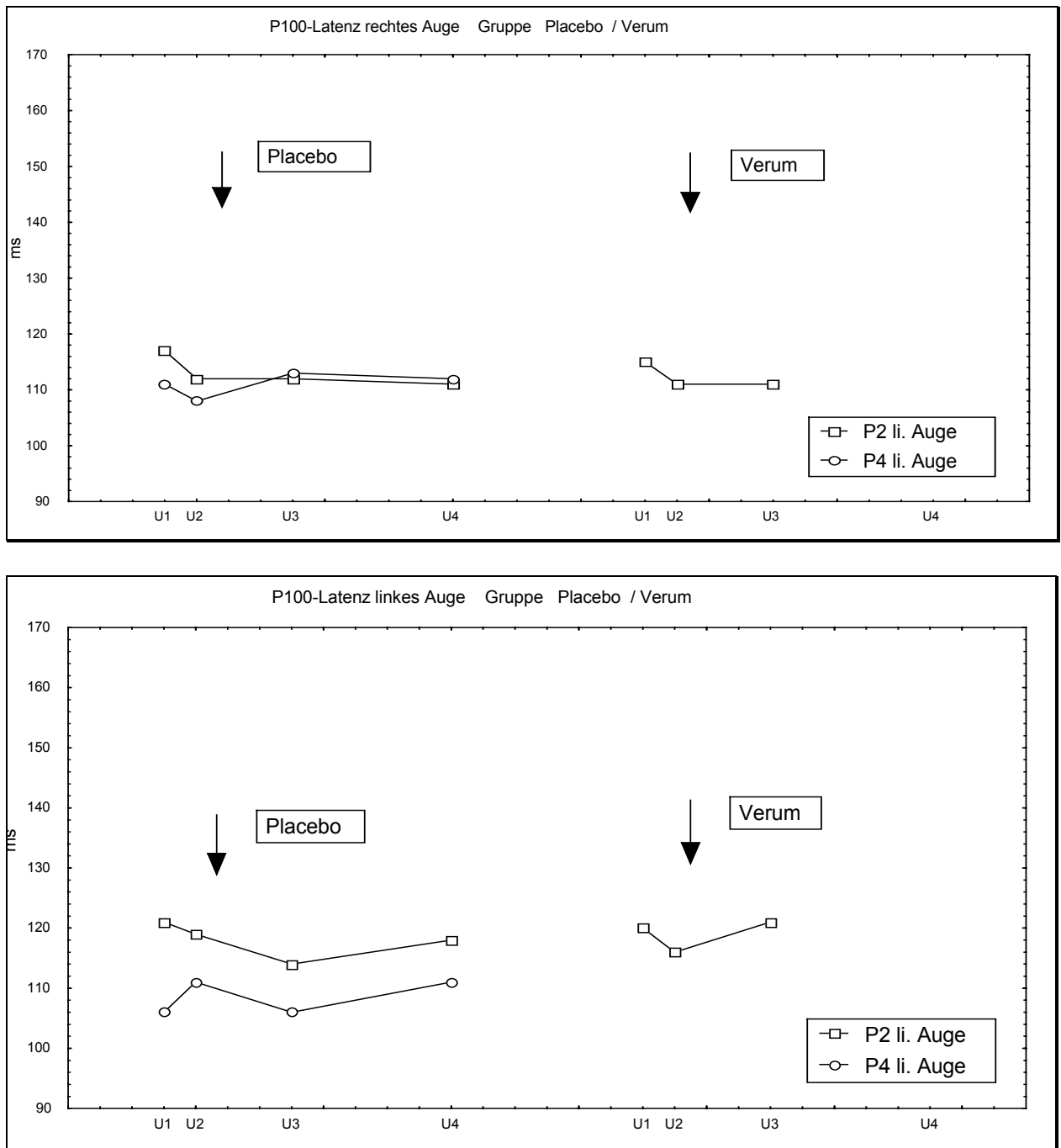


Abb. 4 VEP: P 100-Latenzen

### Zusammenfassende Beurteilung

Unter der Behandlung mit einem Infus aus 10 Gramm *Ruta graveolens* täglich über neun Tage ergab sich bei der klinisch-neurologischen Untersuchung bei vier Patientinnen kein Hinweis auf eine Effektivität des Tees.

Bei Patientin 1 zeigten sich unter der Verumbehandlung geringe Veränderungen des neurologischen Befundes (Reduktion der Spastik, teilweise etwas weniger lebhaftes Reflexniveau), allerdings waren diese

etwas weniger lebhaftes Reflexniveau), allerdings waren diese Veränderungen noch während der Placebophase weitgehend erhalten. Da eine Wirkung des Ruta-Tees aufgrund der kurzen Halbwertszeit der potentiellen Wirkstoffe (Angaben zur Halbwertszeit von 5-MOP in der Literatur zwischen einer Stunde und zwei bis drei Stunden [Stolk et al. 1988, Sullivan et al. 1986, Nitsche et al. 1982], Elimination von 5-MOP aus dem Serum 8 Stunden nach oraler Applikation [Tanew et al. 1988]) über eine Dauer von 4,5 Wochen nicht anzunehmen war, erschien die Annahme von Spontanfluktuationen wahrscheinlicher. Die Patientin selbst berichtete bei ansonsten konstanter Symptomatik über vermehrte Spastik in der Zeit vor Beginn der Studie, Fluktuationen der Muskelspasmen waren ihr auch von früher bekannt.

Bei einem weiteren Patienten (P6) lagen nur die Daten der Placebophase vor, da der Patient aus beruflichen Gründen vorzeitig auf eigenen Wunsch aus der Studie ausschied. Neurologisch zeigten sich bei diesem Patienten eine diskrete Besserung in Form einer geringeren Ausdehnung bestehender Sensibilitätsstörungen im Bereich der Hände, welche allerdings gering schon bei der zweiten Baselinemessung einsetzte. Dieser Patient verspürte subjektiv unter Placebobehandlung eine Besserung von Mißempfindungen an Armen und Beinen, welche nach seiner Einschätzung über das Ausmaß der ihm bekannten leichten Fluktuationen hinausging.

Subjektiv bemerkte eine weitere Patientin (P1) trotz leichter Veränderungen des neurologischen Befundes keine Verbesserungen. Zwei Patientinnen bemerkten eine leichte Verbesserung ausschließlich in der Verumphase (weniger Spannungsgefühl in den Beinen, nicht reversibel (P2), leichte Besserung der Gangunsicherheit, reversibel [P4]), in beiden Fällen konnten diese Veränderungen vom Untersucher nicht nachvollzogen werden. Zwei weitere Patientinnen (P3, P5) bemerkten in beiden Behandlungsphasen leichte Verbesserungen. P3 verspürte unter Placebo eine Besserung der Mißempfindungen an der linken Hand, weniger Steifheitsgefühl im linken Bein, weniger Nachschleifen des linken Beines bei längerer Gehstrecke und in der Verumphase weniger Unsicherheit beim Laufen. P5 empfand eine Besserung der Sensibilitätsstörungen im Bereich der rechten Hand unter Verum und Placebo. Im Falle der Patientin 5 zeigten sich im neurologischen Befund in beiden Behandlungsphasen geringe Fluktuationen des neurologischen Befundes, die subjektiv von P3 empfundenen Verbesserungen konnten vom Untersucher dagegen nicht nachvollzogen werden.

Zwei Patientinnen (P3 und P4) zogen die Verumphase der Placebo-phase vor. Die anderen drei Patientinnen konnten keine Präferenz einer Studienphase angeben.

Bei den apparativen Untersuchungen erbrachte die statische Posturografie (n=4) und die visuell evozierten Potentiale (VEP) (n=3) keinen Hinweis auf einen (subklinischen) Effekt des Ruta-Tees in der genannten Dosierung und Behandlungsdauer. Die Messung des Quadricepsdehnungsreflexes konnte bei vier Patientinnen verwertet werden. In zwei Fällen (P2 und P5) zeigte sich kein Hinweis auf einen positiven Effekt des Ruta-Tees, bei zwei weiteren Patientinnen zeigte sich unter Verum (jeweils erste Behandlungsphase) eine Reduktion des sog. „reflex gains“, der nur im Falle der Patientin 1 mit einer klinischen Reduktion der Spastik einherging. Bei beiden Patientinnen hielten diese Veränderungen bis zum Beginn der zweiten Studienphase nach 4,5 beziehungsweise 9,5 Wochen weitgehend (P1) oder vollständig (P4) an, so daß auch hier ein Effekt des Studienmedikamentes nicht wahrscheinlich erschien. Die Behandlung erwies sich bei allen Patientinnen als gut verträglich, Nebenwirkungen traten nicht auf. Es fanden sich keine pathologischen Veränderungen der Laborwerte und des EKG's.

Die Aussagekraft der Studie war aufgrund der sehr geringen Fallzahl eingeschränkt, zudem war in einem Fall (P3) nur eine Auswertung der Daten zum Untersuchungszeitpunkt U3 (4. Behandlungstag) möglich. Als weitere Kritikpunkte mußten bei der apparativen Messung des Quadricepsdehnungsreflexes die unzureichende Evaluation dieser neuen Meßmethode und die teilweise schwierige und zeitaufwendige Durchführung der Messungen gelten. Bei der statischen Posturografie war eine teilweise erhebliche Variabilität der Meßwerte bemerkenswert. Problematisch war weiterhin, daß einige Patienten trotz geringer klinischer Auffälligkeiten posturografisch noch Werte im Normbereich hatten, was Zweifel an der Sensitivität der Methode zumindest unter den gewählten Meßbedingungen aufkommen ließ. Bei einer Patientin konnten wegen zu starker Behinderung posturografische Messungen nicht durchgeführt werden.

Aus den erhaltenen Daten ergaben sich folgende Schlußfolgerungen:

- Bei den fünf behandelten Patientinnen traten nach 10 Gramm Ruta-Tee über neun Tage noch keine klinisch deutlichen bzw. relevanten Effekte auf.

- Die apparativen Messungen zeigten entweder keinen oder nicht konsistente Hinweise auf einen Effekt des Ruta-Tees (VEP, Posturografie) und zeigten teilweise eine hohe Variabilität der Meßwerte bereits während der Basisuntersuchungen. Ihre Bedeutung für die weiteren Studien blieb unklar.
- Die apparative Methode der Spastikmessung mittels Messung des Quadricepsdehnungsreflexes war zum Zeitpunkt der klinischen Studie hinsichtlich Validität und Reliabilität noch nicht ausreichend evaluiert, ihre Bedeutung für künftige Medikamentenstudien war vorerst noch unklar. Zudem wäre eine Vereinfachung der Testdurchführung nötig, um eine zu große Belastung der Probanden zu vermeiden.
- Eine tägliche Dosis von 10 Gramm Ruta-Infus erwies sich bei fünf Patientinnen als gut verträglich und praktikabel. Für weitere Studien war eine Behandlung mit dieser Dosis über einen längeren Studienzeitraum und/oder die Aufteilung der Dosis in zwei bis 3 Einzeldosen pro Tag denkbar. Bei einer längeren Anwendung erschien eine ophthalmologische Kontrolle aufgrund potentieller phototoxischer Wirkungen von Ruta-Inhaltsstoffen (Furocumarine) am Auge zwingend erforderlich.

Hinsichtlich des weiteren Vorgehens wurden folgende Fragen diskutiert:

1. Kurzzeitbehandlung oder Behandlung über einen längeren Zeitraum? Für die Untersuchung kurzfristiger Effekte sprach neben dem vermuteten Wirkprinzip, welches einen kurzfristigen Effekt bereits nach Stunden erwarten ließ, eine relativ kurze Studiendauer. Für eine längerfristige Behandlung sprach, daß in einer größeren Studie zur Wirksamkeit von 4-AP (van Diemen et al. 1992) deutlich größere Effekte gefunden wurden als bei kurzzeitiger Applikation von 4-AP. Möglicherweise kommt es auch unter Behandlung mit Ruta graveolens erst bei längerfristiger Behandlung zu klinisch relevanten Veränderungen. Zudem sind kleinere Effekte methodisch schwieriger zu erfassen.
2. Wahl der Zielparameter entsprechend der erwarteten Größe positiver Effekte: Im Falle einer gewünschten Messung kleinerer Effekte wäre vorab eine weitere Evaluation der apparativen Meßmethoden nötig. Weiterhin wäre eine zur Erfassung kleinerer Effekte geeignete klinische Skala einzusetzen, die dafür zur Verfügung stehenden Skalen sind jedoch im Vergleich zur sehr insensitiven EDSS nach Kurtzke weniger gut evaluiert und weniger anerkannt. Eine auf Messung klei-

nerer Effekte angelegte Studie müßte in jedem Fall angesichts der bekannten Spontanfluktuationen placebokontrolliert sein. Im Falle einer rein klinischen Beurteilung größerer Veränderungen könnte die EDSS nach Kurtzke eingesetzt werden, die trotz vieler Schwächen anerkannterweise klinisch relevante Veränderungen mißt. Diese Skala wurde auch in der holländischen 4-AP-Studie als Hauptzielparameter gewählt. In dieser Studie wurden bei 16% der behandelten Patienten signifikante Verbesserungen gemessen. Nachteil wäre allerdings, daß die EDSS insensitiv für kleinere Veränderungen ist, welche jedoch durchaus für einzelne Patienten alltagsrelevant sein könnten. Apparative Messungen oder der Einsatz klinisch sensitiverer Skalen wurden nur im Falle einer Placebokontrolle als sinnvoll erachtet.

Auf der Basis der oben aufgeführten Überlegungen entschied sich die Arbeitsgruppe, zunächst eine offene Beobachtungsstudie über einen längeren Behandlungszeitraum mit rein klinischen Zielparametern durchzuführen. Abhängig von den Ergebnissen sollten dann die Vorbereitung einer größeren placebokontrollierten Doppelblindstudie vorbereitet werden oder die klinischen Untersuchungen abgebrochen werden. Es wurde beschlossen, die Ergebnisse der Beobachtungsstudie mit den Ergebnissen der holländischen 4-AP-Studie (van Diemen et al. 1992) zu vergleichen und nur im Falle eines mindestens in der Größenordnung der Ergebnisse dieser Studie liegenden eigenen Ergebnisses die klinischen Untersuchungen zur Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei MS fortzuführen. Eine randomisierte, placebokontrollierte Crossoverstudie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer längerfristigen Behandlung mit *Ruta graveolens* mit klinischen und neurophysiologischen Zielparametern wäre in jedem Fall die optimale Studienform gewesen. Der damit verbundene Aufwand und die zur Erreichung einer geeigneten Fallzahl wohl notwendige Einbeziehung eines zweiten Studienzentrums wäre nur bei entsprechenden Hinweisen auf einen deutlichen Effekt zumindest bei einem Teil der Patienten zu rechtfertigen.

## **Offene, unkontrollierte Beobachtungsstudie zur symptomatischen Wirksamkeit und zur Verträglichkeit von *Ruta graveolens* bei Multipler Sklerose**

**Studienzeitraum (mit Screeninguntersuchungen): 11/95 bis Ende 7/96**

(S. Schober, A. Friedel, A. Jünemann\*, R. Lüdke, B. Neundörfer,)

\* Augenklinik mit Poliklinik der Universität Erlangen

### **Einleitung**

Ausgehend von den dargestellten Ergebnissen der ersten Dosisfindungsstudien (gute Verträglichkeit, unsichere Wirksamkeit) galt unser Interesse der Verträglichkeit und Wirksamkeit einer längerfristigen Behandlung mit *Ruta graveolens* bei Multipler Sklerose. Hintergrund waren die Ergebnisse der Studie von vanDiemen et al. (1992), die gezeigt hatten, daß sich bei einer zwölfwöchigen Behandlung mit dem Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin (4-AP) bei einem Teil der Patienten deutlich stärkere Effekte zeigten als bei einer kurzfristigen Therapie (Gabe einer Einmaldosis oder Behandlung über mehrere Tage).

Um Erfahrungen über die Verträglichkeit und das Ausmaß möglicher Therapieeffekte von *Ruta graveolens* bei längerer Behandlung zu gewinnen, planten wir deshalb eine offene unkontrollierte Studie mit mindestens 30 Patienten und einer Behandlungsdauer von 3 Monaten. Wir entschlossen uns, bei der Beurteilung des klinischen Effektes ausschließlich signifikante Verbesserung des EDSS-Punktwertes (und damit relevante klinisch-neurologische Verbesserungen) zugrunde zu legen und verzichteten auf apparative Zusatzuntersuchungen, da sich bei den ersten Studien eine teilweise erhebliche Variabilität der Meßwerte bereits zwischen den Baseline-Messungen zeigte und sich auch Zweifel an der Validität und Reliabilität einzelner Meßmethoden (z.B. Quadricepsdehnungsreflex) ergaben.

Bei der Planung unserer Studie orientierten wir uns vor allem an der holländischen placebokontrollierten Studie über eine 12-wöchige Therapie mit 4-AP (van Diemen et al. 1992). Hauptzielparameter der holländischen Studie war eine signifikante Veränderung des EDSS-Punktwertes um mindestens 1 Punkt, sekundäre Zielparameter waren die subjektive Einschätzung des Behandlungserfolges durch die Patienten, die Funktionellen Systeme der Kurtzke-Skala, neurophysiologische Messungen (VEP, Augenbewegungsanalysen) und die Zahl der Schübe (vanDiemen et al. 1992). Als sog. „responder“ wurden von den Autoren Patienten mit einer Abnahme des EDSS-Scores um mindestens einen Punkt oder einer subjektiven Beur-

teilung des Behandlungserfolges als signifikant definiert. Als signifikant wurde dabei eine Veränderung definiert, welche die Aktivitäten des normalen täglichen Lebens signifikant beeinflusste. Nach dreimonatiger Behandlung mit 4-AP wurde bei 10 Patienten (16,4%) eine Verbesserung des EDSS-Scores um einen Punkt oder mehr festgestellt. Eine signifikante subjektive Verbesserung wurde von 18 Patienten (29,5%) angegeben (van Diemen et al. 1992).

Die Ergebnisse unserer unkontrollierten Studie (signifikante EDSS-Veränderungen [Hauptzielparameter] oder signifikante subjektive Verbesserung des Gesamtbefindens [Nebenzielparameter]) sollten mit den Ergebnissen der holländischen Studie verglichen werden. Im Falle einer mindestens in der Größenordnung der Ergebnisse der holländischen Studie liegenden geschätzten Effektivität der Ruta-Therapie sollte eine größere doppelblinde, placebokontrollierte Crossoverstudie zur Effektivität und Verträglichkeit von *Ruta graveolens* bei Multipler Sklerose vorbereitet werden. Im Falle einer im Vergleich mit den Ergebnissen der holländischen Studie geringeren geschätzten Effektivität der Ruta-Therapie wurde eine Weiterverfolgung der klinischen Prüfungen als nicht lohnenswert erachtet.

## **Patienten und Methoden**

### **Patientenauswahl**

**Einschlußkriterien** waren eine klinisch oder laborunterstützt sichere MS nach den Poser-Kriterien (Poser et al. 1983), Alter zwischen 20 und 70 Jahre, EDSS-Score 3,0 bis 8,0, verschiedene Verlaufsformen (schubförmig-remittierend, sekundär chronisch-progredient, primär chronisch-progredient, progredient-schubförmig) mit stabiler neurologischer Symptomatik seit mindestens drei Monaten vor Studienbeginn, Einwilligungsfähigkeit und schriftliche Einwilligung des Patienten.

**Ausschlußkriterien** waren Schwangerschaft oder Stillzeit, andere neurologische Erkrankungen, internistische Begleiterkrankungen (ausgenommen medikamentös gut eingestellte Stoffwechselerkrankungen ohne Organkomplikationen wie z.B. Hyperurikämie, Hypothyreose oder medikamentös stabil eingestellte arterielle Hypertonie ohne Organkomplikationen), klinisch relevante pathologische Laborparameter, psychiatrische Erkrankungen, psychologische oder Verhaltensprobleme, die sich auf die Teilnahmefähigkeit der Patienten auswirken könnten sowie die gleichzeitige Teilnahme an einer anderen Studie. Alle Patienten gaben nach Aufklärung

über den Studienablauf ihr schriftliches Einverständnis. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen gebilligt.

## **Untersuchungen**

Alle Patienten wurden ambulant behandelt und untersucht. Eine neurologische Untersuchung sowie eine allgemeine körperliche Untersuchung erfolgte am Tag vor Beginn der Behandlung, nach fünf Wochen sowie nach 12 Wochen Behandlung (letzter Tag der Medikamentengabe), wobei die einzelnen Patienten angesichts der bekannten Interrater-Variabilität (Goodkin et al. 1992, Noseworthy et al. 1990) jeweils vom gleichen Arzt (S. Sch., A. F.) untersucht wurden. Die Erfassung des EDSS-Scores, der Punktwerte der Funktionellen Systeme sowie des Hauser Ambulation Index (AI) erfolgte zu Beginn und am Ende der Behandlungsphase. Die EDSS- und Funktionssystem-Scores wurden entsprechend den Angaben von Kurtzke (1983) erfaßt. Die Funktionssysteme umfassen folgende Bereiche: visuelle, pyramidale, zerebelläre, Hirnstamm-, sensorische, Blasen- und Darm- sowie zerebrale (mentale) Funktionen. Die EDSS umfaßt 20 Punkte von 0 (normal) bis 10 (Tod infolge MS), abgestuft in einem Ganzpunkt-Schritt von 0 bis 1 und ab 1,0 in Halbpunkt-Schritten ansteigend. Die Skala basiert auf einer Kombination von Funktionssystem-Scores und dem Grad der Gehfähigkeit des Patienten, der Notwendigkeit von Gehhilfen oder der Hilfe durch andere Personen im täglichen Leben. Der Hauser Ambulation-Index (Hauser et al. 1983) mißt die Gehfähigkeit des Patienten auf einer 10 Punkte-Skala von 0 (asymptomatisch, voll aktiv) bis 9 (rollstuhlpflichtig, unfähig, selbst zu transferieren).

Laboruntersuchungen (Blutbild mit Differentialblutbild, Natrium, Kalium, Calcium, alkalische Phosphatase, alpha-Amylase, Gesamtbilirubin, SGOT, SGPT, Gamma-Glutamyltransferase, LDH, Gesamt-Creatinkinase, Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Blutzucker, Gerinnungsparameter [Quickwert, PTT und TZ], Harnstatus) und EKG-Kontrollen wurden vor Beginn der Studie sowie nach fünf und 12 Wochen durchgeführt. Zusätzlich wurden nach der zweiten Behandlungswoche das EKG und die Blutgerinnungswerte durch den Hausarzt der Patienten kontrolliert.

Um mögliche Augenschädigungen durch phototoxische Inhaltsstoffe von *Ruta graveolens* (Furocumarine) (Cloud et al. 1960 und 1961, Backman 1982) zu erfassen, wurden alle Patienten vor Beginn und am Ende der Behandlung augenärztlich untersucht. Alle Patienten wurden vor Beginn



der Studie angehalten, ausgedehnte UV-A-Expositionen (Sonnenbäder, Solarien) zu meiden. Zum Schutz vor möglichen phototoxischen Effekten am Auge wurde jedem Patienten vor Beginn der Studie eine Brille mit UV-A-Schutzgläsern verordnet.

Zur Erfassung der subjektiven Gesamteinschätzung der Patienten verwendeten wir in Anlehnung an van Diemen et al. (1992) eine 5-Punkt-Nominal-Skala. Die Patienten wurden gebeten, ihr Gesamtbefinden mit 0 (unverändert), + oder - (leichte Verbesserung oder leichte Verschlechterung) und ++ oder -- (bedeutsame Verbesserung beziehungsweise bedeutsame Verschlechterung) zu beurteilen. Eine bedeutsame Verbesserung oder Verschlechterung wurde definiert als eine Verbesserung oder Verschlechterung, welche die Aktivitäten des täglichen Lebens signifikant beeinflusste. Entsprechend sollten die Patienten nach fünf und nach 12 Wochen Veränderungen in einzelnen Teilbereichen mit unverändert (0), leicht verbessert oder verschlechtert (+ oder -) oder deutlich verbessert beziehungsweise verschlechtert (++) oder (--) einschätzen. Die subjektive Beurteilung umfaßte die Bereiche Gehfähigkeit, Spastik, Sensibilitätsstörungen, Sehfähigkeit, Blasenfunktion, Sexualität, Ermüdbarkeit, Stimmung und Konzentration.

### **Zielparameter**

Primärer Zielparameter war eine signifikante Veränderung des EDSS-Scores. Sekundäre Zielparameter waren die Zahl der Patienten mit signifikanten Veränderungen mindestens eines Funktionellen Systems der EDSS, einer subjektiven Einschätzung des Gesamterfolges als bedeutsam (++) , eine signifikante Veränderung des Hauser Ambulation Index (AI) um mindestens 2 Punkte (Noseworthy et al. 1989) sowie die Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Medikation. Als signifikante Veränderung wurde in Übereinstimmung mit der Literatur eine Veränderung des EDSS-Scores um mindestens einen ganzen Punkt sowie mindestens eines Funktionellen Systems um mindestens 2 Punkte betrachtet (Noseworthy et al. 1989, Goodkin et al. 1992). Als „responder“ auf Ruta wurden alle Patienten mit einer signifikanten Veränderung des EDSS-Scores und/oder der subjektiven Beurteilung des Behandlungserfolges („Gesamtbefindens“) als bedeutsam (++) definiert (vgl. van Diemen et al. 1992).

Die eigenen Ergebnisse sollten mit den Ergebnissen der Amsterdamer Studie über eine dreimonatige Behandlung mit 4-AP (van Diemen et al. 1992) verglichen werden.

Die statistische Auswertung wird am Biomedizinischen Zentrum Erfahrungsmedizin in Tübingen vom zuständigen Biometriker durchgeführt. Dort wird ein biometrischer Abschlußbericht erstellt. Hauptzielparameter ist der Grad der Behinderung gemessen mit der Kurtzke-Skala. Als relevante Veränderung gilt eine Veränderung des Gesamtscores um mindestens einen Punkt oder Veränderung in einem Funktionssystem um mindestens zwei Punkte. Es erfolgt die Bestimmung des 95%-Konfidenzintervalles über die Pearson-Clopper-Werte. Auswertungen werden durchgeführt für alle Patienten (intention-to-treat) und für die Untergruppe der Patienten, die über die gesamten drei Monate den Tee eingenommen haben (per protocol). Bei schweren Protokollverletzungen, die die Validität der Studienergebnisse beeinflussen und nicht in Zusammenhang mit der Therapie stehen, werden die Daten der entsprechenden Patienten nicht in die Auswertung einbezogen.

### **Behandlung, Studienmedikation und Inhaltsstoffanalyse**

Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von 12 Wochen ambulant mit *Ruta graveolens* behandelt, die ersten fünf Patienten initial mit einem Ruta-Dekokt, die übrigen 26 Patienten von Beginn an mit einem Infus aus *Ruta graveolens*. Bei der Wahl der Dosis wurden zum einen die Erfahrungen der Dosisfindungsstudien berücksichtigt, zum anderen die Ergebnisse eines zwischenzeitlich vorliegenden Vergleiches des Inhaltsstoffgehaltes unterschiedlich hoher Dosen eines Infuses und von Dekoktzubereitungen. Dabei hatten sich deutliche Sättigungseffekte bei sukzessiver Dosissteigerung und einer Wassermenge von 250 Gramm für das Infus gezeigt, d.h. je höher die Dosis bei gleichbleibender Wassermenge, desto geringer die Freisetzungsraten der Inhaltsstoffe. Zum anderen hatte sich eine temperaturabhängige Steigerung der Extraktionsrate gezeigt, wobei eine Abkochung (Dekokt) die besten Freisetzungsraten ergab. Als optimal hinsichtlich der Inhaltsstoffextraktion erwies sich eine Dosis von 15 Gramm *Ruta* in 500 ml Wasser als Dekokt mit einer Extraktionsdauer von 20 Minuten (Amend 1998). Ausgehend von der bisher guten Verträglichkeit des Ruta-Tees sollte für die dreimonatige Studie ein möglichst hoher Wirkstoffgehalt erzielt werden, wobei die tägliche Gesamtmenge jedoch auf zwei oder drei Ein-

zeldosen verteilt werden sollte. Dies schien sinnvoll angesichts der kurzen Halbwertszeit der potentiellen Wirkstoffe (z.B. für 5-MOP nach Angaben in der Literatur zwischen einer und drei Stunden, Nitsche et al. 1982, Stolk et al. 1988, Sullivan et al. 1986) und um zu hohe Spitzenserumkonzentrationen zu vermeiden. Bei der Festlegung der Dosis wurden auch die zwischenzeitlich von Koppenhöfer vorgelegten Einzelfallberichte über eine Behandlung mit dem Ruta-Inhaltsstoff 5-Methoxypsoralen (Bergapten) in einer Dosierung von 0,15–0,3 mg/KG Körpergewicht täglich berücksichtigt (Koppenhöfer et al. 1995, Koppenhöfer 1995). Für die Dosierung von Ruta waren dabei allerdings auch die anderen potentiell wirksamen und potentiell toxischen Inhaltsstoffe zu berücksichtigen.

Die ersten fünf Patienten wurden mit einer Dosis von 2 x 7,5 Gramm Ruta-Dekokt täglich (Zubereitung: 15 Gramm Ruta in 500 ml Wasser 20 Minuten kochen und in einer Thermoskanne warmstellen) behandelt. Die Inhaltsstoffanalyse und Standardisierung der Teedroge nach dem Inhaltsstoffgehalt erfolgte im Institut für Pharmazeutische Biologie der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. O. Schimmer, S. Amend). Der Inhaltsstoffgehalt von 15 Gramm Ruta-Dekokt ist Tab. 5 zu entnehmen.

Tab. 5 Inhaltsstoffgehalt eines 15 Gramm Dekokts und 5 Gramm Infus aus Ruta graveolens (alle Angaben in mg)

a) 15 Gramm Dekokt (500 ml Wasser, Extraktionsdauer 20 Minuten)

Dosis	Bergapten	FC gesamt	Kokusaginin	FQ gesamt	FC + FQ
15 Gramm	10,1	26,0	4,2	8,1	34,1

b) 5 Gramm Infus (250 ml Wasser, Extraktionsdauer 20 Minuten)

Dosis	Bergapten	FC gesamt	Kokusaginin	FQ gesamt	FC + FQ
5 Gramm	2,3–2,5	6,0–6,4	1,1–1,2	2,2–2,3	8,2–8,7
3 x 5 Gramm	6,9–7,5	18,0–19,2	3,3–3,6	6,6–6,9	24,6–26,1

Wegen schlechter Magenverträglichkeit des Dekokts wurden die übrigen 26 Patienten von Anfang an mit Ruta-Infus (Zubereitung: je 5 Gramm Ruta mit 250 ml siedendem Wasser übergießen und 20 Minuten ziehen lassen) behandelt. Drei der zunächst mit Dekokt behandelten Patienten wurden nach drei bis fünf Wochen auf Infus umgestellt, die anderen zwei mit Dekokt behandelten Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus.

## **Vorzeitige Beendigung der Studie**

Mögliche Gründe für einen vorzeitigen Studienabbruch waren ein während der Behandlungsphase auftretender akuter Schub, der nach den üblichen Regeln behandelt werden sollte, schwere Verstöße gegen das Studienprotokoll, mangelnde Compliance oder schwere Nebenwirkungen beziehungsweise unerwünschte Ereignisse. Die Patienten konnten zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen aus der Studie ausscheiden. Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausscheiden sollten nicht ersetzt werden.

## **Ergebnisse**

### **Patientenstichprobe**

31 Patienten, 24 Frauen (77,4%) und 7 Männer (22,6%), wurden in die Studie aufgenommen. Ihr Alter reichte von 26 bis 66 Jahre (Mittelwert 44,5 Jahre, Median 45 Jahre). Die Erkrankungsdauer lag zwischen fünf und 38 Jahren (Mittelwert 13 Jahre [SD 6,6], Median 13 Jahre). 14 Patienten (45,2%) litten an einer sekundär chronisch-progredienten Form der MS, neun Patienten (29%) an einer schubförmig-remittierenden Form. Bei acht Patienten (25,8%) war der Erkrankungsverlauf primär chronisch-progredient, von diesen hatten zwei Patienten (6,5%) im weiteren Krankheitsverlauf auch Schübe erlitten (progredient-schubförmiger Verlauf). Ausgehend von anamnestischen Angaben waren 25 Patienten (80,6%) temperaturempfindlich, drei (9,7%) waren nicht temperatursensitiv, bei drei Patienten war dies unklar (9,7%). Der Behinderungsgrad auf der EDSS lag zwischen 3,5 und 8,0 (Median 5,5). Wie Tab. 6 zu entnehmen ist, waren die Charakteristika der Patientenpopulation unserer Studie mit denen der zum Vergleich gewählten holländischen 4-AP-Studie bis auf die in unserer Studie etwa doppelt so lange Erkrankungsdauer ähnlich.

Tab. 6 Patientenpopulation im Vergleich zur 4-AP-Studie von van Diemen et al. 1992

	<b>Ruta-Studie</b>	<b>van Diemen et al. 1992</b>
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>70</b>
weiblich / männlich	77,4% / 22,6%	61,4% / 38,6%
Altersmedian	45 (26–66)	41 (23–68)
Erkrankungsdauer mean median	5–38 Jahre 13 Jahre 13 Jahre	2 Mo.–25 Jahre 7,2 Jahre 6 Jahre
EDSS median	3,5–8,0 5,5	keine Angaben 5,5
Verlauf schubförmig-rem. sekund.-chron.-progred. primär-chron.-progred.	29% 45,2% 25,8%	25,7% 74,3% (chron.-progred. insgesamt)
Temperatursensitivität ja nein unklar	80,6% 9,7% 9,7%	67% 23% 10%

### **Medikation / Compliance**

Fünf Patienten wurden zunächst mit 2 x 7,5 Gramm Ruta-Dekokt behandelt. Wegen Magenunverträglichkeit (4 von 5 Patienten) erfolgte bei drei Patienten die Umstellung auf 3 x 5 Gramm Infus nach 4, 5 und 6 Wochen, bei zwei dieser Patienten wurde vorher die Dosis des Dekokts auf 2 x 5 Gramm oder 1 x 7,5 Gramm reduziert. Zwei der mit dem Dekokt behandelten Patienten schieden vorzeitig aus der Studie aus, in einem Fall wegen Unverträglichkeit und subjektiver Verschlechterung der neurologischen Symptomatik zu Beginn der Behandlung, im zweiten Fall wegen schubförmiger Verschlechterung in der sechsten Behandlungswoche. Die anderen 26 Patienten wurden mit einer Dosis von 3 x 5 Gramm Infus täglich behandelt. 18 Patienten (58,1%) nahmen nach eigenen Angaben die Medikation über den gesamten Behandlungszeitraum regelmäßig in dieser Dosierung ein. Bei zwei Patienten mußte die Dosis dauerhaft auf 2 x 5 Gramm Infus reduziert werden, in einem Fall ab der siebten Behandlungswoche wegen Magenunverträglichkeit, in dem anderen Fall ab der fünften Behandlungswoche wegen verstärkter Parästhesien, welche sich nach Dosisreduktion besserten. Eine weitere Patientin nahm 2–3 x 5 Gramm täglich ein. In fünf Fällen wurden Therapiepausen für einen, zwei, drei, fünf und zweimal sieben Tage wegen Unverträglichkeit, verstärkter Parästhesien oder grippalem Infekt eingelegt. Insgesamt vier Patienten reduzierten an

einem Tag, an sechs Tagen und in zwei Fällen an sieben Tagen die Dosis auf 1–2 x 5 Gramm-Infus täglich.

### **Vorzeitiger Studienabbruch / Protokollverletzungen/ andere Behandlungen während der Studie**

Eine Patientin schied wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen (Magen-schmerzen, Übelkeit, Appetitabnahme) und subjektiver Verschlechterung der neurologischen Symptomatik nach drei Versuchen mit einer Dosis von 2 x 7,5 Gramm-Dekokt über fünf Tage, 3 x 5 Gramm-Infus über vier Tage und 1 x 5 Gramm-Infus für einen Tag aus der Studie aus. Eine weitere Patientin beendete wegen erheblich verstärkter Menses die Studie vorzeitig nach der achten Behandlungswoche. Bei Ihrer Entscheidung spielte außerdem eine nach zwei Wochen Behandlung aufgetretene ausgeprägte Dranginkontinenz und erhöhte Miktionsfrequenz, welche möglicherweise durch einen nicht erkannten Harnwegsinfekt verursacht oder verstärkt wurden, eine Rolle. Zwei Patienten schieden wegen schubförmiger Verschlechterung nach 13 beziehungsweise 40 Tagen aus der Studie aus. Eine Patientin wurde wegen in einer Phase erhöhter körperlicher und psychischer Belastung und im Anschluß an einen Harnwegsinfekt aufgetretener Mißempfindungen am rechten Fuß ohne Rücksprache vom Hausarzt 12 Tage lang mit einem niedrig dosierten oralen Cortison-Präparat behandelt (Woche 9 und 10). Diese Patientin wurde nicht aus der Studie ausgeschlossen, da nicht auszuschließen war, daß es sich bei der subjektiven leichten Verschlechterung um einen Pseudoschub handelte und die kurzfristig niedrig dosierte Cortisontherapie auch durch die Angst der Patientin vor einer weiteren Verschlechterung mitbedingt war. Eine weitere Patientin wurde während der Studie aufgrund einer leichten Eisenmangelanämie von ihrem Hausarzt mit einem Eisenpräparat behandelt, was zu einem Erythrozytenanstieg und einer deutlichen subjektiven Verbesserung der bestehenden Ermüdbarkeit führte. Die Daten dieser Patientin wurden in die Bewertung einbezogen. Ein Patient setzte zu Beginn der Studie ohne Rücksprache die seit drei Monaten vorbestehende Medikation mit Lioresal 3 x 15 mg wegen fehlender Wirksamkeit ab und ersetzte sie nach vier Tagen durch Sirdalud 4-2-4 mg (erst 4-44, dann 4-0-4, dann 4-2-4 mg). Ein weiterer Patient erhöhte wegen verstärkter Harnentleerungsstörungen in der ersten Behandlungsphase die Dibenzzyran-Dosis um eine Tablette täglich. 27 Patienten schlossen die Studie wie vorgesehen nach 12 Wochen ab.

## Nebenwirkungen

Die EKG-Kontrollen nach zwei, fünf und 12 Wochen zeigten bei keinem Patienten pathologische Veränderungen im Vergleich zum Befund vor Behandlungsbeginn. Laborchemisch zeigten sich während der Behandlung mit *Ruta graveolens* leichte GOT-Erhöhungen (n=2), leichte bis mäßige GPT-Erhöhungen (n=3), leichte bis mäßige  $\gamma$ -GT-Erhöhungen (n=5), leichte Erhöhungen der  $\alpha$ -Amylase (n=4), der alkalischen Phosphatase (n=2) und der CK (n=2).

### 1. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Eine Patientin mit bekannter Cholelithiasis und „empfindlichem Magen“ berichtete über Übelkeit, Appetitreduktion, Völlegefühl unter 2 x 7,5 Gramm-Dekokt. Nach Umstellung auf Infus 3 x 5 Gramm ab der dritten Behandlungswoche kam es in der sechsten Behandlungswoche nach einer fettreichen Mahlzeit zu kolikartigen Bauchschmerzen, welche sie zu einer einwöchigen Therapiepause zwangen. Diese Patientin berichtete auch nach der daraufhin erfolgten Umstellung auf 2 x 5 Gramm-Infus über anhaltendes leichtes Unwohlsein und Appetitreduktion.

Bei einer Patientin kam es nach 2 x 7,5 Gramm-Dekokt zu starker Übelkeit, Magenschmerzen und Appetitlosigkeit, verbunden mit subjektiver Verschlechterung der neurologischen Symptomatik (verstärkter Gangunsicherheit und Spastik) sowie verstärkten Depressionen, so daß die Behandlung nach fünf Tagen abgebrochen werden mußte. Zwei erneute Versuche mit je 3 x 5 Gramm und 1 x 5 Gramm *Ruta*-Infus/d wurden wegen ähnlicher Nebenwirkungen nach vier Tagen bzw. einem Tag abgebrochen und die Studie nach insgesamt neun Behandlungstagen abgebrochen. Eine weitere Patientin litt während der ersten vier Behandlungswochen mit dem Dekokt insgesamt zwei Wochen unter Übelkeit, Magenschmerzen, Blähungen, häufigem Aufstoßen, an einem Tag auch unter Diarrhöe. Dies erzwang zunächst drei Tage Therapiepause, dann Dosisreduktion auf 1 x 7,5 Gramm Dekokt/d und schließlich Umstellung auf 3 x 5 Gramm *Ruta*-Infus/d ab der fünften Woche. In der 11. Behandlungswoche kam es erneut an einem Tag zu Übelkeit und zweimaligem Erbrechen.

Eine Patientin litt vier Wochen nach Beginn der Therapie unter Oberbauchschmerzen für die Dauer von vier Wochen, welche sich unter Antra und Maalox besserten, bei der Laborkontrolle nach der fünften Behandlungswoche viel eine grenzwertig erhöhte  $\alpha$ -Amylase auf.

Vorübergehende Übelkeit zu Beginn der Therapie, in einem Fall verbunden mit Appetitlosigkeit, für die Dauer von zwei bis drei Tagen wurde von zwei Patienten berichtet (einmal Behandlung mit dem Dekokt 2 x 7,5 Gramm/d, einmal mit Infus 3 x 5 Gramm/d), Unwohlsein und gelegentliches Sodbrennen traten bei einer weiteren Patientin am Beginn der Behandlung mit Dekokt auf. Eine weitere Patientin berichtete über häufige Diarrhöen in der zweiten bis fünften Behandlungswoche mit Ruta-Infus.

Zusammenfassend kam es bei 8 von 31 (25,8%) Patienten zu milden bis mäßigen gastrointestinalen Beschwerden, welche als wahrscheinliche Nebenwirkungen der Ruta-Therapie eingestuft wurden. Diese Nebenwirkungen traten bei vier der fünf anfangs mit dem hochdosierten Dekokt behandelten Patienten auf, in zwei Fällen führten sie zu einer Dosisreduktion bzw. Umstellung auf Infus und in einem Fall zum Studienabbruch. Anamnestisch hatten drei der acht betroffenen Patienten bereits früher unter „Magenbeschwerden“ gelitten, bei einer Patientin waren in der Vorgeschichte eine Cholelithiasis mit zweimaligen Koliken und Fettunverträglichkeit bekannt.

Gastrointestinale Nebenwirkungen traten also häufig bei der Behandlung mit dem Ruta-Dekokt (4 von 5 behandelten Patienten), seltener bei Behandlung mit dem Ruta-Infus (5/30 Patienten) auf.

Vier Patienten berichteten über eine leicht abführende Wirkung, drei Patienten über eine obstipierende Wirkung des Tees.

Obwohl acht Patienten den schlechten Geschmack des Medikaments beklagten, wurde die Einnahme in der Regel gut toleriert.

## **2. Müdigkeit**

14 von 31 Patienten (45,2%) klagten über stärkere Müdigkeit oder Ermüdbarkeit, sieben (22,6%) während der gesamten Behandlungszeit, fünf (16,3%) phasenweise für mehrere Wochen und zwei (6,5%) verstärkt nach körperlicher Belastung.

## **3. Hautveränderungen**

Sieben von 31 Patienten (22,3%) berichteten über Hautveränderungen während der Behandlung mit *Rutae herba*. Eine Patientin berichtete über eine deutlich vermehrte Hautpigmentierung im Gesichtsbereich, welche zwei bis drei Monate nach Ende der Behandlung anhielt (in diesem Fall insgesamt vier Monate, da die Patientin auf eigene Verantwortung den Tee aus der Apotheke für weitere vier Wochen einnahm). Die gleiche Wirkung



war von ihr bei einem früheren Eigenbehandlungsversuch über sechs Monate mit 5 Gramm Ruta täglich beobachtet worden. Eine weitere Patientin bemerkte bei Sonnenexposition Hautrötung und Juckreiz an den Armen. Weiterhin trat bei dieser Patientin ein juckendes Erythem am rechten Arm für die Dauer von zwei Wochen auf, welches sich nach zwei Wochen ohne spezifische Therapie zurückbildete (keine ärztliche Konsultation). Eine dritte Patientin berichtete über eine einmalig aufgetretene juckende Hautrötung an den Armen für die Dauer von zwei Stunden nach Sonnenexposition. Zwei weitere Patienten wurden während der Ruta-Behandlung wegen einer Hautmykose behandelt. P1 klagte in den letzten beiden Behandlungswochen über eine juckende Hautrötung an den Armen und Oberschenkeln, welche sich nach Studienende unter lokaler Cortison-Behandlung zurückbildeten. In der Vorgeschichte waren multiple Hautallergien bekannt, welche sich ähnlich manifestiert hatten. Im 7. Fall (P 20) wurde von der Patientin eine fleckförmige Hautrötung am Bauch und im Oberschenkelbereich bemerkt, welche sich nach fünf Tagen ohne spezifische Therapie zurückbildete (ab dem 20. Behandlungstag, keine ärztliche Konsultation). In drei der beschriebenen Fälle wurde ein Zusammenhang der Hautveränderungen mit Sonnenexposition berichtet.

#### **4. Menses**

Fünf der 23 Patientinnen (21,8%) bemerkten während der Behandlung mindestens einmal eine teilweise erheblich verstärkte Menstruationsblutung. Dies führte bei einer Patientin letztlich zum Studienabbruch. Bei einer dieser Patientinnen, die seit einigen Jahren wegen Zyklusanomalien mit einem Östrogenpräparat behandelt wurde und seither keine Blutungen mehr gehabt hatte, trat zudem in der ersten Behandlungsphase eine vierwöchige Schmierblutung auf, die nach Erhöhung der Hormondosis sistierte. Eine Patientin berichtete über eine um zwei Tage verlängerte, jedoch nicht verstärkte Menses in der zweiten Studienphase. Lediglich eine Patientin berichtete über eine Besserung dysmenorrhoeischer Beschwerden (weniger Schmerzen, weniger starke Blutung).

#### **5. Blasenfunktion**

Eine Verschlechterung der Blasenfunktion wurde von neun Patienten (29%) bemerkt. Bei einer Patientin kam es nach der zweiten Behandlungswoche zu einer deutlich erhöhten Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz, die sich erst nach Absetzen der Medikation mit Ruta wieder normalisierte.

Hier war ein nicht erkannter Harnwegsinfekt als Ursache nicht auszuschließen. Fünf Patienten berichteten über eine Erhöhung der Miktionsfrequenz an den meisten Behandlungstagen, die von vier Patienten nicht als störend empfunden wurde (und subjektiv nicht als Verschlechterung der Blasenfunktion eingestuft wurde) und nur bei einem Patienten während der ersten Behandlungsphase vormittags sehr stark ausgeprägt war und als sehr einschränkend empfunden wurde. Drei Patienten bemerkten eine verstärkte Blasenentleerungsstörung, und zwar in je einem Fall während der ersten vier Behandlungswochen (bei diesem Patienten Besserung nach Erhöhung der Dibenzylran-Dosis um 1 Tablette), während der gesamten Behandlungsdauer und für vier Tage in der neunten Behandlungswoche.

## **6. Augen**

Die folgenden Daten verdanken wir Herrn Dr. A. Jünemann, Augenklinik der Universität Erlangen. Bei der ophthalmologischen Kontrolle nach 12 Wochen wurde bei einer Patientin eine Keratitis superficialis punctata am rechten Auge mit Visusreduktion von 1,0 auf 0,6 diagnostiziert, bei einer Kontrolluntersuchung war der Visus wieder auf 1,0 angestiegen ohne Nachweis einer Hornhautveränderung. Bei keinem Patienten konnten neu aufgetretene Linsentrübungen nachgewiesen werden. Die Beurteilung der äquatorialen Linsenanteile war durch die Tatsache eingeschränkt, daß nicht bei allen Patienten eine Untersuchung in Mydriasis durchgeführt wurde. Eine subjektiv von den Patienten nicht bemerkte Visusverschlechterung lag bei drei Patienten vor. Bei zwei Patienten lag am linken Auge eine akute Retrobulbärneuritis mit Visusabfall von 0,8 auf 0,3 bzw. 0,2 mit neu aufgetretener relativer afferenter Pupillenstörung vor. Im anderen Fall war die oben erwähnte Keratitis superficialis punctata Grund der Visusreduktion.

## **7. Neurologisch**

Über vorübergehende oder anhaltende Verschlechterungen berichteten 16 Patienten. Ein Zusammenhang mit der Ruta-Medikation erschien in den meisten Fällen nicht wahrscheinlich und eher Ausdruck des Spontanverlaufs der Erkrankung oder durch erhöhte Temperatur bedingt zu sein. In zwei Fällen erscheint ein Zusammenhang mit der Studienmedikation möglich: Ein temperatursensitiver Patient berichtete über kurz dauernde reversible Sehstörungen bzw. Gangverschlechterungen unmittelbar nach dem Genuß von „zu heißem Tee“. Eine weitere Patientin berichtete zweimal

über eine Verstärkung von Kribbelparästhesien, welche sich jeweils nach kurzzeitigem Aussetzen der Medikation und anschließender Dosisreduktion wieder besserten.

Selten wurde über folgende unerwünschten Ereignisse berichtet: Aufgeputschtsein wie nach übermäßigem Kaffeegenuß (n=3), anhaltende Mundtrockenheit (n=2), intermittierende Durchschlafstörungen (n=2), verstärkte Lichtempfindlichkeit der Augen nach Tee-Einnahme (n=1), verstärkter Nachtschweiß und Schweißausbrüche nach Tee-Einnahme (n=1), abendliche Knöchelödeme in der zweiten Behandlungsphase (n=1), episodische Kopfschmerzen (n=1), Augenlidzittern (n=1), häufigere nächtliche Wadenkrämpfe (n=1) und verstärkte Beinschmerzen (n=2). An weiteren unerwünschten Ereignissen traten während der Behandlungsphase interkurrente grippale Infekte (n=4), ein interkurrenter Harnwegsinfekt (n=1), Sinusitis (n=1), Schluckbeschwerden bei Schilddrüsenvergrößerung (n=1), und Rückenschmerzen muskulärer Genese (n=1) auf.

## **Effektivität**

Nach 12 Wochen Behandlung mit einem Infus aus *Ruta graveolens* 3 x 5 Gramm täglich zeigte sich bei keinem Patienten eine signifikante Besserung auf der EDSS (95%-Konfidenzintervall 0,0 bis 12,8% auf der Basis der per-protocol-Population, 0,0 bis 11,2% auf der Basis der intention-to-treat-Population). Bei 25 Patienten blieb der EDSS-Score unverändert, in je einem Fall kam es zu einer Erhöhung um 1,0 und 0,5 Punkte. Bei den einzelnen Funktionellen Systemen (FS) zeigte sich im System Blasen- und Mastdarmfunktion bei einer Patientin eine Verbesserung um 2 Punkte (95%-Konfidenzintervall 0,0 bis 19% auf der Basis der per-protocol-Population 0,0 bis 16,7% auf der Basis der intention-to-treat-Population), im System Visuelle Funktionen zeigte sich bei zwei Patientinnen eine Verschlechterung um 2 Punkte, bei einer Patientin um 3 Punkte. In den übrigen Funktionellen Systemen zeigten sich keine signifikanten Veränderungen (definiert als Veränderung um mindestens 2 Punkte, Tab. 7).

Vom Untersucher wurden je zwei Patienten in den Funktionssystemen Kleinhirn, Sensibilität und Blasenfunktion und eine Patientin im Bereich zerebrale Funktionen als um einen Punkt verbessert eingeschätzt. Um einen Punkt verschlechterten sich je zwei Patientinnen im FS Blasen- und Mastdarmfunktion sowie visuelle Funktion und ein Patient im Funktionssystem Hirnstamm. Der Hauser-Ambulation-Index blieb nach 12-wöchiger

Behandlung bei 26 Patienten unverändert, bei einem Patienten nahm er um einen Punktwert zu, zu einer Abnahme (d.h. Verbesserung) kam es bei keinem Patienten.

Tab. 7 Veränderungen der EDSS und einzelner funktioneller Systeme (FS) am Ende der dreimonatigen Behandlung mit Ruta-Infus im Vergleich zur Basisuntersuchung

Score Differenz	-2	-1	0	+1	+2	+3	gesamt
EDSS	0	0	25	1	1	0	27
Hauser-AI	0	0	26	1	0	0	27
FS Pyr.	0	0	27	0	0	0	27
FS Kleinhirn	0	2	25	0	0	0	27
FS HS	0	0	26	1	0	0	27
FS Sens.	0	2	25	0	0	0	27
FS Blasenfkt.	1	2	22	2	0	0	27
FS visuell	0	0	22	2	2	1	27
FS zerebr. Fkt.	0	1	26	0	0	0	27

Hauser-AI = Ambulation-Index nach Hauser (+ = Verschlechterung, - = Verbesserung, FS Pyr = Funktionssystem Pyramidenbahn, FS HS = Funktionssystem Hirnstamm, FS Sens = Funktionssystem Sensibilität, FS Blasenfkt. = Funktionssystem Blasen- und Mastdarmfunktionen, FS zerebr. Fkt = Funktionssystem zerebrale Funktionen. Eine Zunahme des Scores der EDSS oder einzelner FS bedeutet Verschlechterung, eine Abnahme Verbesserung

Subjektiv empfanden zwei Patientinnen (6,5% intention-to-treat, 7,4% per-protocol) ihren Gesamtzustand nach 12-wöchiger Ruta-Therapie deutlich gebessert (++) (95%-Konfidenzintervall 0,8 bis 21,4% intention-to-treat, 0,9 bis 24,3% per-protocol). Eine Patientin empfand ihren Gesamtzustand unter Ruta-Therapie deutlich verschlechtert, acht Patienten fanden ihn leicht verbessert, drei Patienten leicht verschlechtert, die übrigen 13 Patienten unverändert. Folgende Gründe für die subjektive Beurteilung des Gesamtbefindens als deutlich (alltagsrelevant) gebessert wurden von den beiden Patientinnen angeführt: P1 fand ihre Gehfähigkeit deutlich besser, sicherer, generell und insbesondere beim Laufen fühlte sie sich weniger ermüdbar. Ihre vor Studienbeginn ängstlich-depressive Stimmung hätte sich deutlich gebessert. Ein telefonisches Follow-up ergab, daß die Patientin nach Beendigung der Studie auf eigene Verantwortung noch etwa sechs Monate lang 3 x 5 Gramm Ruta-Tee aus der Apotheke eingenommen hatte. Auch nach dem Absetzen des Medikaments hätten alle von ihr empfundenen Verbesserungen angehalten, zum Zeitpunkt des letzten Telefonkontak-

tes waren dies etwa 17 Monate nach Therapieende. P10 beurteilte eine leichte Besserung der Spastik, eine Besserung dysmenorrhöischer Beschwerden, eine deutliche Stimmungsbesserung, die es ihr ermöglicht habe, mit den alltäglichen Belastungen besser zurechtzukommen sowie eine deutliche Libidosteigerung als insgesamt deutliche Besserung ihres Gesamtbefindens. Ein telefonisches Follow-up ergab, daß die Patientin nach Absetzen von Ruta wieder eine Verschlechterung verspürte, so daß sie nach Studienende noch etwa 4 Wochen lang Ruta-Tee in einer Dosierung von 3 x 5 Gramm täglich einnahm, was jedoch zu keinem positiven Effekten geführt habe.

Tab. 8 Subjektive Einschätzung des Gesamtbefindens und einzelner Funktionsbereiche am Ende der dreimonatigen Behandlung mit Ruta graveolens

	--	-	0	+	++
<b>Gesamtbefinden</b>	<b>1</b>	3	13	8	<b>2</b>
Gehfähigkeit	<b>1</b>	6	13	6	<b>1</b>
Spastik	<b>1</b>	1	16	9	0
Sensibilität	0	1	23	2	<b>1</b>
Sehkraft	0	1	26	0	0
Blasenfunktion	0	3	15	6	<b>3</b>
Sexualität	0	0	25	1	<b>1</b>
Ermüdbarkeit	0	7	14	4	<b>2*</b>
Konzentration	0	1	23	3	0
Stimmung	<b>1</b>	2	18	2	<b>4</b>

\* in einem Fall auf Besserung einer leichten Anämie durch Eisensubstitution zurückzuführen

Bei der subjektiven Beurteilung einzelner Teilbereiche nach 12-wöchiger Ruta-Therapie fand nur je eine Patientin ihre Gehfähigkeit deutlich verbessert oder verschlechtert, die Spastik wurde von keinem Patienten als deutlich verbessert, von einer Patientin als deutlich verschlechtert empfunden. Sensibilitätsstörungen wurden von einer Patientin, die Blasenfunktion von drei Patienten als deutlich gebessert empfunden. Vier Patienten empfanden ihre Stimmung als deutlich verbessert, eine Patientin gab eine deutliche Stimmungsverschlechterung an. Zwei Patienten waren subjektiv deutlich weniger ermüdbar, was in einem Fall jedoch auf die im Studienzeitraum begonnene Behandlung einer vorbestehenden leichten Eisenmangelanämie zurückzuführen war. Im Bereich Sexualität berichtete lediglich eine Patientin am Ende der Behandlung eine deutliche Besserung, in den Bereichen

Sehkraft und Konzentrationsfähigkeit kam es zu keinen deutlichen subjektiven Verbesserungen oder Verschlechterungen.

Hinsichtlich leichtgradiger subjektiver Veränderungen (+ oder -) nach 12 Wochen Behandlung mit Ruta-Tee gaben neun Patienten eine leichte Besserung der Spastik an. Dies konnte in drei Fällen vom Untersucher in Form einer leicht verminderten spastischen Tonuserhöhung in einzelnen Muskelgruppen nachvollzogen werden (minus 1 Grad auf der Ashworth-Skala). Das Ausmaß dieser Veränderungen war jedoch meist sehr gering. Lediglich bei einer Patientin kam es vor allem in der ersten Untersuchungsphase zu einer ausgeprägten Abnahme der spastischen Muskeltonuserhöhung in den Beinen. Trotz teilweiser Reduktion der begleitenden Medikation mit Lioresal 3 x 5 Gramm und Sirdalud 3 x 4 Gramm kam es nach Angaben der Patientin zu ausgeprägten Fluktuationen der Spastik ohne regelhaften Bezug zur Einnahme des Ruta-Infuses. Eine Patientin fand die Spastik leicht verschlechtert. Eine leichte Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung ihrer Gehfähigkeit empfanden jeweils sechs Patienten. Zwei Patienten fanden ihre Sensibilitätsstörungen leicht gebessert, ein Patient leicht verschlechtert.

Die Sehkraft fand nur eine Patientin leicht verschlechtert, alle übrigen Patienten unverändert. Eine leichte Besserung der Blasenfunktion gaben sechs Patienten an, eine leichte Verschlechterung drei Patienten. Im Bereich Sexualität verspürte eine Patientin eine leichte Verbesserung. Etwas ermüdbarer fühlten sich sieben Patienten, etwas weniger ermüdbar vier Patienten. Eine leichte Besserung ihres Konzentrationsvermögens berichteten drei Patienten, eine leichte Verschlechterung gab ein Patient an. Eine leichte Stimmungsverschlechterung oder -verbesserung gaben je zwei Patienten an.

## Diskussion

Bei 12-wöchiger Behandlung mit einem Infus aus *Ruta graveolens* in der Dosierung von 3 x 5 Gramm täglich kam es bei keinem der behandelten Patienten zu einer signifikanten Verbesserung auf der EDSS (95%-Konfidenzintervall bis 0 bis 11,2% bzw. 12,8%, intention-to-treat bzw. per-protocol-Analyse). Zwei Patienten (6,5% bzw. 7,4% bei intention-to-treat-Analyse bzw. per-protocol-Analyse, 95%-Vertrauensbereich 0,8–21,3% bzw. 0,9–24,3%) beurteilten ihren Zustand nach 12 Wochen Behandlung insgesamt als deutlich gebessert („subjektive Responder“). Bei einer Patientin kam es

zu einer signifikanten Verbesserung im Funktionellen System Blasen- und Mastdarmfunktion. Es ergab sich damit kein Hinweis auf einen im Größenbereich der Ergebnisse der Amsterdamer 4-AP-Studie (van Diemen et al. 1992) oder darüber liegenden möglichen Therapieeffekt des Ruta-Infuses in der genannten Dosierung (in der holländischen Studie signifikante Verbesserungen auf der EDSS bei 16,4%, signifikante subjektive Verbesserungen bei 29,5% der behandelten Patienten). Der beschriebene weitere Verlauf der beiden „subjektiven Responder“ mit über viele Monate nach Therapieende anhaltender Besserung in einem Fall (P1) und fehlender Reproduzierbarkeit der subjektiv im Studienzeitraum empfundenen positiven Veränderungen bei anschließender Selbstmedikation in gleicher Dosierung bei der anderen Patientin (P10) sprechen zudem gegen einen echten Medikamenteneffekt und für einen Placeboeffekt. Einschränkend muß erwähnt werden, daß sich über den Inhaltsstoffgehalt des von P10 nach Studienende aus einer Apotheke bezogenen Ruta-Tees keine Angaben machen lassen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden während der 12-wöchigen Behandlung mit *Ruta graveolens* nicht beobachtet. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten dosisabhängig vor allem bei der anfangs gewählten Applikationsform des Dekokts auf. Hierfür dürften im Vergleich zum Infus verstärkt extrahierte magenreizende Bitterstoffe verantwortlich sein. Immerhin hatten auch fünf der 30 mit dem Infus behandelten Patienten zumindest zeitweise gastrointestinale Nebenwirkungen. Die wegen der optimalen Inhaltsstoffextraktion theoretisch zu bevorzugende Zubereitungsform des Dekokts erwies sich aufgrund der schlechten Magenverträglichkeit als nicht praktikabel.

Häufig wurde über eine zumindest zeitweise erhöhte Müdigkeit berichtet (45,2% der Patienten). Dies ist in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur zu Nebenwirkungen von *Ruta graveolens* (Bundesgesundheitsamt Kommission E 1989, Klosa et al. 1987). Es muß offen bleiben, ob dabei einer möglichen Beeinflussung des Melatoninstoffwechsels und des Melatonin-Tagesrhythmus durch 5-MOP eine ursächliche Rolle zukommt. Es ist bekannt, daß 5-MOP und 8-MOP die Konzentration von Melatonin im Serum erhöhen können. Im Falle von 5-MOP wird eine Stimulation der Melatoninsekretion in der Epiphyse vermutet (Souetre et al. 1990), im Falle von 8-MOP eine Inhibition des Melatoninmetabolismus (Garde et al. 1994). Eine durch 5-MOP induzierte erhöhte Schläfrigkeit wurde beschrieben, welche möglicherweise durch eine durch 5-MOP erhöhte Melatoninsekretion verursacht wird (Souetre 1989b). Auch Dollins

et al. (1994) berichteten über erhöhte Schläfrigkeit und Ermüdbarkeit sowie Erniedrigung der oralen Temperatur durch niedrige untertags verabreichte Melatonin-Dosen. Andererseits gibt es Hinweise auf einen durch Melatoninstimulation bewirkten antidepressiven Effekt von 5-MOP bei depressiven Patienten (Souetre et al. 1988), und es stellt sich die Frage, ob die von einigen Patienten angegebene Stimmungsaufhellung durch einen derartigen Mechanismus bedingt sein könnte. Jedenfalls muß eine mögliche Beeinflussung der Melatoninkonzentration im Serum als Ursache biologischer Effekte von Ruta-Applikationen bedacht werden, und es wäre interessant zu wissen, ob Ruta-Tee den Hormonstoffwechsel beeinflusst.

Hautveränderungen an lichtexponierter Haut wurden von drei Patientinnen beobachtet, bei einer dieser Patientinnen in Form verstärkter Pigmentierungen im Gesichtsbereich, welche noch zwei bis drei Monate nach Ende der Behandlung anhielten. Derartige eventuell über Monate andauernde Hyperpigmentierungen der Haut werden auch in der Monographie des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes zu *Ruta graveolens* beschrieben (Bundesgesundheitsamt Kommission E 1989). Bei den übrigen fünf während der Behandlungszeit aufgetretenen Hautveränderungen konnte kein Zusammenhang mit Lichtexposition wahrscheinlich gemacht werden, genauere Daten liegen allerdings nicht vor, da in der Regel keine ärztliche Konsultation erfolgte.

Eine verstärkte Menstruationsblutung berichteten fünf (21,8%) der behandelten Patientinnen. Eine derartige Wirkung wird *Ruta graveolens* bereits in historischen Beschreibungen zugeschrieben (Klosa et al. 1987).

Eine Keratitis superficialis punctata trat nur bei einer Patientin auf, ein ursächlicher Zusammenhang mit der Ruta-Medikation ist wahrscheinlich. Backman (1982) beschrieb bei fast 50% der Patienten nach PUVA-Therapie eine Keratokonjunktivitis mit passagerer Reduktion der Tränenaufrißzeit. Im Falle einer Ruta-Therapie scheint es sich zwar um eine seltene Nebenwirkung zu handeln, die Notwendigkeit augenärztlicher Kontrollen wird jedoch dadurch bestätigt.

Eine von einem Patienten berichtete vermehrte Lichtempfindlichkeit der Augen nach Einnahme des Ruta-Tees ist vor dem Hintergrund der von Souetre et al. (1989a) berichteten Erhöhung der Lichtsensitivität der Retina durch 5-MOP interessant.

*Welche Gründe – außer einer Unwirksamkeit des Studienmedikaments – könnten für den negativen Ausgang unserer Studie hinsichtlich einer klinisch relevanten Effektivität des Ruta-Tees bei MS verantwortlich sein?*



Neben einer zu geringen Fallzahl ist vor allem an eine zu geringe Dosierung der potentiellen Wirkstoffe zu denken, insbesondere des nach den Untersuchungen der Arbeitsgruppe um E. Koppenhöfer (Bohuslavizki et al. 1994, Wulff et al. 1998) den Anforderungen an einen möglichst potenten und selektiven Kaliumkanalblocker am besten entsprechenden 5-MOP (Bergapten). Von Wulff et al. (1998) werden positive Effekte von 5-MOP in einer Dosierung von 0,30 mg/KG Körpergewicht täglich berichtet. Eine 5-MOP Dosis unter 20 mg/d sei unwirksam. Bei der von uns eingesetzten Dosis von 3 x 5 Gramm *Ruta graveolens* lag die Dosis von 5-MOP nur bei 6,9–7,5 mg täglich. Es müssen jedoch noch die anderen potentiell kaliumkanalblockierenden Inhaltsstoffe (8-MOP, Skimmianin und Kokusaginin, vgl. Bautz 1994) berücksichtigt werden, die, wenngleich in relativ geringer Konzentration im Tee enthalten, doch additiv zu 5-MOP wirken könnten. Weiterhin ist die unterschiedliche Applikationsform zu berücksichtigen. Angesichts der für 8-MOP gezeigten deutlichen Abhängigkeit der Resorption des 8-MOP von der Darreichungsform (vollständigste und schnellste Resorption nach Gabe einer Lösung, gefolgt von einer Weichgelatine kapsel-Zubereitung mit amorphem Pulver, am schlechtesten für kristallines Pulver in einer Hartgelatine kapsel, Sullivan et al. 1986) kann ein Tee aus *Ruta graveolens* als die für die Resorption der potentiellen Wirkstoffe optimale Darreichungsform bewertet werden (Amend 1998). Von der Gruppe um E. Koppenhöfer wurden bei der Behandlung mit 5-MOP Psoraderm-Tabletten eingesetzt. Aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsform können die genannten Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen werden. Eine Messung der Serumkonzentration von 5-MOP wurde nicht durchgeführt, wodurch die Aussagekraft der Studie weiter limitiert wird. Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit einzelner Inhaltsstoffe bei Applikation des komplexen Substanzgemisches *Ruta graveolens* existieren nicht. Eine wesentlich höhere Dosierung von 5-MOP erscheint uns bei Applikation eines Tees aus *Ruta graveolens* nicht möglich. Hinsichtlich der von uns gewählten Dosis des Infuses dürften wir uns im für diese Applikationsform oberen Dosisbereich bewegt haben. Eine für eine weitere Erhöhung der potentiellen Wirkstoffe notwendige Steigerung der Flüssigkeitsmenge (Amend 1998) erscheint nicht praktikabel. Ebenso wenig ist, wie gezeigt, eine Dekokt applikation praktikabel. Hinzu kommt der bereits in der eingesetzten Dosierung relativ hohe Gehalt an potentiell toxischen Inhaltsstoffen wie zum Beispiel den Furocumarinen und Furochinolinen.

Neben der geringen Fallzahl unserer Studie und der möglicherweise zu geringen Dosis des potentiellen Wirkstoffes beziehungsweise der poten-

tiellen Wirkstoffe muß zur Methode kritisch angemerkt werden, daß signifikante Veränderungen auf der EDSS zwar anerkannterweise klinisch relevanten Veränderungen entsprechen, diese Skala jedoch sehr insensitiv ist (Schwid et al. 1997a), so daß Therapieeffekte geringeren, jedoch eventuell für den einzelnen Patienten relevanten Ausmaßes übersehen werden können. Schwid et al. (1997b) erwähnen eine bislang nicht publizierte multizentrische doppelblinde placebokontrollierte Parallelgruppenstudie aus dem Jahr 1994 zur Wirksamkeit einer sechswöchigen Behandlung mit einem slow-release 4-Aminopyridin-Präparat bei 161 MS-Patienten, bei der ebenfalls Veränderungen der EDSS als Hauptzielparameter gewählt wurden. In dieser Studie konnte kein positiver Effekt von 4-AP verglichen mit Placebo hinsichtlich des Hauptzielparameters gefunden werden (sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe verbesserten sich 22% der Patienten auf der EDSS, unveröffentlichte Daten). Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die EDSS aufgrund ihrer Insensitivität sowie Intra- und Interrater-Variabilität möglicherweise ein inadäquater Zielparameter war. Andererseits muß hervorgehoben werden, daß in unserer nicht placebokontrollierten Studie nur zwei von 31 (27) Patienten ihr Gesamtbefinden nach dreimonatiger Behandlung subjektiv als deutlich gebessert beurteilten, wobei selbst in diesen beiden Fällen der weitere Verlauf zumindest bei einer Patientin gegen einen echten Medikamenteneffekt sprach.

Weiterhin muß gefragt werden, ob die Auswahl der Patienten für das negative Studienergebnis verantwortlich sein könnte. Der Vergleich mit den Ergebnissen der von uns zum Vergleich gewählten holländischen 4-AP-Studie (van Diemen et al. 1992) ist aufgrund der in unserer Studie deutlich längeren Erkrankungsdauer nur eingeschränkt möglich. Theoretisch sollte eine kürzere Erkrankungsdauer mit einem besseren Ansprechen auf eine symptomatische Therapie mit kaliumkanalblockierenden Substanzen einhergehen, da mit einem höheren Anteil funktionell labiler (partiell) demyelinisierter Axone zu rechnen sein dürfte, während bei längerer Erkrankungsdauer zunehmend irreversibel Funktionsverluste durch axonale Schädigung und Gliose anzunehmen sind. Im Widerspruch zu dieser theoretischen Annahme profitierten allerdings in der holländischen Studie (neben temperatursensitiven Patienten) gerade Patienten mit längerer Erkrankungsdauer und progressivem Stadium der Erkrankung von der Therapie mit 4-AP. In der Studie von Schwid et al. (1997b) konnte bei einer mit unserer Studie vergleichbaren langen Erkrankungsdauer von 13,5 Jahren (+/- 9,1 Jahre) bei der Mehrzahl der zehn untersuchten Patienten ein positiver Effekt von sustained release 4-AP auf motorische Funktionen gezeigt wer-

den. Auch bei den von E. Koppenhöfer et al. (1995) mit 5-MOP behandelten neun Patienten lag der Median der Erkrankungsdauer bei 12 Jahren (7–15 Jahre), von den Autoren wurde ein positiver Effekt bei sieben der neun behandelten Patienten berichtet. Weiterhin bleibt unklar, ob die potentiellen Wirkstoffe überhaupt an den Wirkort gelangen, was durch schlechte/fehlende Passage der Blut-/Hirnschranke oder durch Glianarben verhindert werden könnte (vgl. Bautz et al. 1990).

Aufgrund der diskutierten methodischen Einschränkungen, der geringen Fallzahl und des unkontrollierten Charakters der Studie kann die Frage einer Wirksamkeit von *Ruta graveolens* auf Symptome der MS zwar letztlich nicht beantwortet werden. Wir halten jedoch aufgrund der fehlenden Hinweise auf eine klinisch relevante Wirksamkeit eine groß angelegte multizentrische placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit von *Ruta graveolens* derzeit nicht für ausreichend begründet. Unsere insgesamt negative Einschätzung von *Ruta* impliziert keine Aussage zur Wirksamkeit eventuell höherdosierter einzelner Inhaltsstoffe wie des 5-MOP. Aus theoretischer Sicht scheint das 5-MOP den Anforderungen an eine über eine Kaliumkanalblockade an demyelinisierten Nerven wirksame Substanz von den bisher am Modell des isolierten Froschnerven mittels potential-clamp-Technik getesteten *Ruta*-Inhaltsstoffen am besten zu entsprechen (Bohuslavizki et al. 1994, Wulff et al. 1998). Für das weitere Vorgehen sind unserer Meinung nach zwei Wege sinnvoll. Zum einen sollten die am Froschmodell gefundenen Effekte von *Ruta* und einzelnen *Ruta*-Inhaltsstoffen an einem näher an der MS-Pathologie liegenden Tiermodell, z.B. künstlich entmarkten Warmblüternerven (vgl. Bostock et al. 1981, Targ et al. 1985) überprüft werden. Positive Einzelfallberichte über 5-MOP (Koppenhöfer et al. 1995, Wulff et al. 1998) sollten in einer placebokontrollierten Studie überprüft werden, die sich methodisch an den „preliminary studies“ zu 4-Aminopyridin orientiert. Dies scheint umso notwendiger, als diese Behandlung inzwischen mehrfach propagiert wurde und über einzelne Patienten berichtet wurde, die 5-MOP über Jahre eingenommen haben.

Nach ersten Mitteilungen über mögliche symptomatische Effekte von *Ruta graveolens* Ende der 80iger Jahre haben viele MS-Patienten eine Selbstbehandlung mit *Ruta*-Tee durchgeführt. Es ist darauf hinzuweisen, daß es sich bei *Ruta graveolens* hinsichtlich ihres möglichen Nebenwirkungsprofils keineswegs um ein unproblematisches Phytotherapeutikum handelt, selbst wenn in unserer Studie bei dreimonatiger Behandlung mit 3 x 5 Gramm/d keine gravierenden Nebenwirkungen beobachtet wurden. Besonders bei längerer Behandlungsdauer ist das phototoxische Potential an

Haut und Augen sowie das gentoxische Potential einzelner Inhaltsstoffe zu berücksichtigen. Problematisch ist weiterhin der bekannte abortive Effekt sowie mögliche Auswirkungen auf das Blutgerinnungssystem. Hingewiesen werden muß auch auf die von einigen der behandelten Patientinnen berichteten verstärkten Menstruationsblutungen. Völlig ungeklärt ist vorerst auch die Frage von Interaktionen von Ruta-Tee mit anderen Pharmaka. Derartige Interaktionen sind aufgrund des bekannten Einflusses von Furocumarinen auf Cytochrom P-450 sehr gut vorstellbar und wahrscheinlich (Bickers et al. 1982, Fouin-Fortunet et al 1986, Letteron et al. 1986, Mays et al. 1987, Koenigs und Trager 1998). Andere Pharmaka könnten durch Ruta-Tee sowohl in ihrer Wirkung gesteigert wie auch abgeschwächt werden. In jüngster Zeit ist von Interaktionen von Grapefruitsaft mit zahlreichen Medikamenten, für die eine hohe Metabolisierungsrate bzw. ein hoher First-pass-Effekt bekannt ist, hingewiesen worden und von einer gleichzeitigen Einnahme abgeraten worden (Fuhr 1998). Interessanterweise wurden in Grapefruitsaft enthaltene Furocumarine für diese Interaktionen verantwortlich gemacht (ebd.).

Wegen der bislang nicht überzeugenden Hinweise auf eine Wirksamkeit und der gerade bei längerer Behandlung möglichen Nebenwirkungen ist eine Anwendung von *Ruta graveolens* zur symptomatischen Therapie der MS derzeit nicht zu befürworten.

## Literatur

- Altenmüller E, Ruether K, Dichgans J (1996) Visuell evozierte Potentiale (VEP) und Elektroretinogramm (ERG). In: Stöhr M, Dichgans J, Buettner UW, Hess ChW, Altenmüller E (Hrsg.) *Evozierte Potentiale*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 289–399
- Amend SA (1998) *Inhaltsstoffe der Gartenraute (Rutae herba) – Grundlagen für eine klinische Studie zu MS*. KVC Verlag, Essen
- Backman HA (1982) The effects of PUVA on the eye. *Am J Optom Physiol Opt* 59: 86–89
- Bautz CH, Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E, Möller WD (1989a) Über neurogene Wirkungen von *Ruta graveolens*. In Albrecht H, Franz E (Hrsg.) *Naturheilverfahren – Zum Stand der aktuellen Forschung*. Springer, Berlin, 87–114
- Bautz CH, Hänsel W. (1989b) Eine alte Heilpflanze im Lichte aktueller Forschung. *Ruta graveolens, die Gartenraute*. *Therapeutikon* 3: 295–299
- Bautz CH (1994) Kaliumkanalblockierende Substanzen in *Ruta graveolens* L. und *Ruta chalepensis* L. Dissertation, Math.-Nat. Fakultät, Universität Kiel
- Bethge EW, Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E (1991) Effects of some potassium channel blockers on the ionic currents in myelinated nerve. *Gen Physiol Biophys* 10: 225–244
- Bever CT (1994) The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 36: 118–121
- Bickers DR, Mukhtar H, Molisa SJ, Pathak MA (1982) The effect of psoralens on hepatic and cutaneous drug metabolizing enzymes and cytochrome P-450. *J Invest Dermatol* 79: 201–205
- Bohannon RW, Smith MB (1987) Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67: 206–207
- Bohuslavizki KH, Koppenhöfer E, Hänsel W, Möller WD (1988) A new approach for the treatment of demyelinating diseases? *J Neuroimmunol* 20: 251–252
- Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E (1992) Potassium channel blockers from *Ruta* – a new approach for the treatment of multiple sclerosis. *Gen Physiol Biophys* 11: 507–512
- Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E, Reimers A, Sanmann K (1993) Blocking of potassium channels in ranvier nodes by 4,5,6,7-substituted benzofurans and its significance on demyelinating diseases. *Gen Physiol Biophys* 12: 293–301
- Bohuslavizki KH, Hänsel W, Kneip A, Koppenhöfer E, Niemöller E, Sanmann K (1994) Mode of action of psoralens, benzofurans, acridinons and coumarins on the ionic currents in intact myelinated nerve fibers and its significance in demyelinating diseases. *Gen Physiol Biophys* 13: 309–328
- Bohuslavizki KH, Hinck-Kneip C, Kneip A, Koppenhöfer E, Reimers A (1993) Reduction of MS-related scotomata by a new class of potassium channel blockers from *Ruta graveolens*. *Neuroophthalmology* 13: 191–198

- Bostock H, Sears TA, Sherratt RM (1981) The effects of 4-Aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibers. *J Physiol* 313: 301–315
- Bundesgesundheitsamt Kommission E (1989) Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln; Aufbereitungsmonographien für Arzneimittel der phytotherapeutischen Therapierichtung. *Bundesanzeiger* 43 vom 02.03.1989
- Cloud T, Hakim R, Griffin AC (1960) Photosensitization of the eye with methoxalen: I. Acute effects. *Arch Ophthalmol* 64: 346–351
- Cloud T, Hakim R, Griffin AC (1961) Photosensitization of the eye with methoxalen: II. Chronic effects. *Arch Ophthalmol* 66: 689–694
- Dollins AB, Zhdanova JR, Wurtmann JR, Lynch HJ, Deng MH (1994) Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature and performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 1824–1828
- Fouin-Fortunet H, Tinel M, Descatoire V, Letteron P, Larrey D, Geneve J, Pessayre D (1986) Inactivation of cytochrome P-450 by the drug methoxalen. *J Pharmacol Exp Ther* 236: 237–247
- Fuhr U (1998) Drug interactions of grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Saf* 18: 251–272
- Fünfgeld EW (1992) Klinische Pilotstudie zur Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei MS. In: Karl und Veronica Carstens-Stiftung (Hrsg.) 10 Jahre Karl und Veronica Carstens-Stiftung. Essen, 37–41
- Fünfgeld EW (o.J.) Beobachtungen über neurophysiologische und klinische Reaktionen im Zusammenhang mit der Medikation von *Ruta graveolens*. Unveröffentlichtes Manuskript.
- Garde E, Micic S, Knudsen K, Angelo HR, Wulf HC (1994) 8-methoxypsoralen increases daytime plasma melatonin levels in humans through inhibition of metabolism. *Photochem Photobiol* 60: 475–480
- Goodkin DE, Cookfair D, Wende K, Bourdette D, Pullisino P, Scherokman B, Whitham R and the Multiple Sclerosis Research Group (1992) Inter- and intrarater scoring agreement using grades 1.0 to 3.5 of the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 42: 859–863
- Hacke W (1985) Visuell evozierte Potentiale unter testtheroretischen Aspekten. *Z EEG EMG* 16:158–161
- Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR, Beal MF, Kevy SV, Weiner HL (1983) Immunosuppression and plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Design of a clinical trial. *Arch Neurol* 40: 687–690
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (1986): 5-Methoxypsoralen. In: IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol 40: Some naturally occurring and synthetic food components, furocoumarins and ultraviolet radiation. IARC, Lyon, France
- Klosa R, Zänglein A (1987) *Ruta graveolens* – die Gartenraute. *Zeitschrift für Phytotherapie* 8: 202–206
- Koenigs LL, Trager WF (1998) Mechanism based inactivation of P450 2A6 by furocoumarins. *Biochemistry* 37: 10047–61

- Koppenhöfer E, Hänsel W (1990) Neurotrophe Wirksamkeit von Rutaceen, insbesondere von *Ruta graveolens*, ihren Zubereitungen und Inhaltsstoffen. Zum Stand der Forschung. Unveröffentlichtes Manuskript.
- Koppenhöfer E (1995) Kaliumkanalblocker – ein neuer Ansatz zur symptomatischen Therapie der multiplen Sklerose. *DMW* 30: 1061–1062
- Koppenhöfer E, Ditzen G, Gerst F, Reimers A (1995) Kaliumkanalblocker in der Neurologie. *TW Neurologie Psychiatrie* 9: 585–591
- Kurtzke JF (1983) Rating neurological impairment in multiple sclerosis – an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33: 1444–1452
- Lance JW (1980) Pathophysiology of spasticity and clinical experience with baclofen. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP (eds) *Spasticity: Disordered motor control*. Year Book Medical Publishers, Chicago, London, 185–203
- Letteron P, Descatoire V, Larrey D, Tinel M, Geneve J, Pessayre D (1986) Inactivation and induction of cytochrome P-450 by various psoralen derivatives in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 238: 685–692
- Mays DC, Camisa C, Cheney P, Pacula C, Nawoot S, Gerber N (1987) Methoxalen is a potent inhibitor of the metabolism of caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 42: 621–626
- Meiser BM, Kur F, Reichenspurner H, Wagner F, Boos KS, Vielhauer S, Weiss M, Rohrbach H, Kreuzer E, Überfuhr B, Reichart B (1994) Reduction of the incidence of rejection by adjunct immunosuppression with photochemotherapy after heart transplantation. *Transplantation* 57: 563–568
- Nitsche V, Mascher H (1982) 5-Methoxypsoralen: Bioverfügbarkeit und Pharmakokinetik. *Arzneim Forsch/Drug Res* 32: 1338–1341
- Noseworthy JH, Vandervoort MK, Wong CJ, Ebers GC and the Canadian Cooperative MS Study Group (1990) Interrater variability with the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and Functional Systems (FS) in a multiple sclerosis clinical trial. *Neurology* 40: 971–975
- Noseworthy JH, Vandervoort MK, Hopkins M, Ebers GC (1989) A referendum on clinical trial research in multiple sclerosis: the opinion of the participants at the Jekyll Island workshop. *Neurology* 39: 977–981
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald QI, Davies FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellote WW (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227–231
- Schauf CL, Davies FA (1974) Impulse conduction in multiple sclerosis: a theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 37: 152–161
- Schimmer O (1988) Gentoxisches Potential pflanzlicher Arzneimittel. *Therapeutikon* 4: 217–220
- Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH, Mihai C, Donohoe KM, Petrie MD, Scheid EA, Dudman JT, McDermott MO (1997a) The measurement of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 49: 1419–1424
- Schwid SR, Petrie MD, McDermott, Tierney DS, Mason DH, Goodman AD (1997b) Quantitative assessment of sustained release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 48: 817–821

- Souetre EJ, Salvati E, Belugou JL, Robert P, Brunet G, Darcourt G (1988) Antidepressant effect of 5-methoxypsoralen: a preliminary report. *Psychopharmacology* 95: 430–431
- Souetre EJ, De Galeani B, Gastaud P, Salvati E, Darcourt G (1989a) 5-Methoxypsoralen increases the sensitivity of the retina to light in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 36: 59–61
- Souetre EJ, Salvati E, Belugou JL, Krebs B, Darcourt G (1989b) 5-Methoxypsoralen increases evening sleepiness in humans: possible involvement of the melatonin secretion. *Eur J Clin Pharmacol* 36: 91–92
- Souetre EJ, Salvati E, Belugou JL, Krebs B, Darcourt G (1990) 5-Methoxypsoralen as a specific stimulating agent of melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 670–674
- Stolk LML, Siddiqui AH (1988) Biopharmaceutics, pharmacokinetics and pharmacology of psoralens. *Gen Pharmac* 19: 649–653
- Sullivan TJ, Walter JL, Kouba RF, Maiwald DC (1986) Bioavailability of a new oral methoxalen formulation. *Arch Dermatol* 122: 768–771
- Tanew A, Orel B, Rapperberger K, Honingsmann H (1988) 5-Methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 18: 333–336
- Targ EF, Kocsis JD (1985) 4-Aminopyridine leads to restoration of conduction in demyelinated rat sciatic nerve. *Brain Research* 328: 358–361
- Thillmann AF, Fellows SJ, Garms E (1991) The mechanism of spastic muscle hypertonus. Variation in reflex gain over the time course of spasticity. *Brain* 114: 233–244
- van Diemen HAM, Polman CH, van Dongen TMMM, van Loenen AC, Nauta JJP, Taphoorn MJB, van Walbeek, HK, Koetsier JC (1992) The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, cross-over study. *Ann Neurol* 32: 123–130
- Veit C, Claus D, Grehl H, Neundörfer B (1992) Zur klinischen Wirksamkeit von *Ruta graveolens* bei Patienten mit Multipler Sklerose. Unveröffentlichtes Manuskript
- Waxman SG (1982) Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 306: 1529–1533
- Waxman SG, Utzschneider DA, Kocsis JD (1994) Encancement of action potential conduction following demyelination: experimental approaches to restoration of function in multiple sclerosis and spinal cord injury. In: Bloom F (ed) *Progress in brain research*, Vol 100. Elsevier Science B.V., Amsterdam, pp 233–243
- Wulff H, Koppenhöfer E, Hänsel W (1998) Potassium channel blocking psoralens, benzofurans, acridones and coumarins for the treatment of multiple sclerosis and related diseases. *Current Research in Ion Channel Modulators* 3: 207–212

Dr. Stefan Schober und Prof. Dr. Bernhardd Neundörfer  
Neurologische Klinike der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg  
Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen