

Die AKA informiert über Wirksamkeit und Wirkeintritt von Baldrian

Baldrian als pflanzliches Sedativum

Chantal Schlatter

Baldrian hat eine Jahrhunderte lange Tradition in der Behandlung von nervösen Unruhezuständen und Schlafstörungen. Aber kann seine Anwendung auch rational begründet werden? Der folgende Artikel berichtet über neue Erkenntnisse zu möglichen Wirkmechanismen und die aktuelle Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Wirkeintritt.

Insomnie ist charakterisiert durch Ein- und Durchschlafstörungen, mehrmaliges Aufwachen in der Nacht, frühmorgendliches Erwachen oder ungenügende Schlafentiefe. Zweifellos sind Schlafstörungen ein weitverbreitetes Phänomen. Nicht ausschliesslich, aber besonders häufig betroffen ist die ältere Bevölkerung, wobei es im Alter auch zur physiologischen Abnahme der Schlafdauer kommt.

Eine zu kurze Schlafdauer führt zur Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten und der Psychomotorik und zu Stimmungsschwankungen. Auch das Immunsystem leidet unter zu wenig Schlaf. Die am häufigsten angewandten synthetischen Schlafmittel (Benzodiazepine) wirken agonistisch am GABA-Rezeptorkomplex und besitzen sowohl eine Schlaf-induzierende als auch eine Schlaf-erhaltende Wirkung. Allerdings reduzieren sie den Traumschlaf (REM-Schlaf) und zeigen im Elektroenzephalogramm (EEG) eine Zunahme des leichten Schlafes sowie eine Unterdrückung des Slow-Wave-Schlafes (SWS), also des Tiefenschlafes, welcher für die Regenerationsprozesse entscheidend ist. [1] Bei längerfristiger Einnahme von Benzodiazepinen besteht das Risiko zur Entwicklung einer Abhängigkeit.

Hohe Erwartungen an Phytopharmaka

Pflanzliche Arzneimittel erfreuen sich wachsender Beliebtheit. Man erhofft sich von ihnen dieselbe Wirksamkeit wie von synthetischen Pharmaka aber ohne die entsprechenden Nebenwirkungen. Idealerweise sollten pflanzliche Sedativa weder das Schlafmuster negativ beeinflussen noch zur Abhängigkeit führen. Ausserdem sollte die Nebenwirkungsrate tief und die therapeutische Breite gross sein, was in der Selbstbehandlung besonders wichtig ist.

Evolutionsbiologisch betrachtet, synthetisieren Pflanzen ihre sekundären Inhaltsstoffe nicht zum Wohle des Menschen, sondern zur Abwehr von Fressfeinden. Und dennoch hat sich die Menschheit die Wirkung der Pflanzen seit jeher nutzbar gemacht. Da es sich dabei um biologisch aktive, wirksame Substanzen handelt, muss analog zu den synthetischen Arzneistoffen damit gerechnet werden, dass auch unerwünschte Wirkungen und Interaktionen auftreten. Die pauschale Annahme, dass es sich um natürliche und damit grundsätzlich ungefährliche Substanzen handelt, ist falsch. Als Beispiel seien die Hepatotoxizität von Kava-Kava oder das Interaktionspotenzial von Johanniskraut-Inhaltsstoffen zu nennen.

Alte Tradition – junge Erkenntnisse

Baldrian kann auf eine über 300 Jahre alte Tradition zur Behandlung von nervösen Unruhezuständen und Schlafstörungen zurückblicken, und dennoch sind die Erkenntnisse über seine Wirkweise relativ jung und unvollständig. Erste Studien zur Wirksamkeit beim Menschen wurden in den 1980er Jahren durchgeführt. Die Veröffentlichung systematischer Reviews und Meta-Analysen zur Wirksamkeit und

Sicherheit liegt nur ein paar Jahre zurück [2–5]. Und wenn man die neusten Erfolge bei der Identifizierung der wirksamen Inhaltsstoffe betrachtet, stehen wir gerade erst am Anfang. [1,6]

Als Arzneidroge werden die Wurzeln des in Europa und Asien heimischen Arznei-Baldrians verwendet (*Valeriana officinalis*). Zu den Inhaltsstoffen zählen Valepotriate, leichtflüchtige Sesquiterpene wie Valerensäure, Lignane, Fettsäuren, Alkaloide und Aminosäuren wie GABA. Der charakteristische Geruch entsteht durch die Zersetzung der Valepotriate. Valepotriate haben mutagene Eigenschaften in vitro, weshalb die besonders valepotriatreichen Sorten wie *Valeriana edulis* und *Valeriana wallichii* heute nicht mehr zur Herstellung von Arzneidrogen verwendet werden. [1,7] Zudem sind Valepotriate sehr thermo- und chemolabil und daher in Extrakten und Teezubereitungen kaum mehr enthalten.

Natürlich hat es nicht an Studien zur Untersuchung des aktiven Wirkprinzips von Baldrian gemangelt. Der Extrakt selbst ist reich an γ -Amino Buttersäure (GABA). Da GABA die Blut-Hirn-Schranke jedoch nicht durchdringen kann, ist eine Bindung an die zentralen GABA-Rezeptoren in vivo eher unwahrscheinlich. [1] Allerdings sind weitere Stoffe wie die Flavonderivate 6-Methylapigenin und Biapigenin entdeckt worden, welche ebenfalls eine hohe Affinität zur Benzodiazepinbindungsstelle des GABA-Rezeptors aufweisen. Höchstwahrscheinlich werden diese Substanzen jedoch im Magen-Darm-Trakt und in der Leber enzymatisch verändert, sodass ihre Bioverfügbarkeit vermutlich gering ist. Es ist aber auch denkbar, dass die Metaboliten dieser Flavonoide eine stärker sedierende Wirkung entfalten als die Ausgangssubstanzen selbst. [1]

Eine weitere Entdeckung ist das hydrophile Lignan Olivil, welches mit hoher Affinität an Adenosin-A1-Rezeptoren bindet. [6] Im menschlichen Organismus besitzt Adenosin eine Schlaf fördernde Wirkung, welche über Rezeptoren-Bindung zustande kommt. Bei anhaltend



Valeriana officinalis (Baldrian)

6 hoher Aktivität des Gehirns akkumuliert Adenosin, wirkt sedierend und schützt so das Gehirn vor Überlastung. Dieser Adenosin-A1-Rezeptor vermittelte Effekt von Baldrian steht als Wirkmechanismus zurzeit im Vordergrund.

Die Kommission E* empfiehlt eine Extraktdosis entsprechend zwei bis drei Gramm Droge einmal bis mehrmals täglich. Diese Menge entspricht ca. 600 mg Baldrianextrakt pro Tag. Bei apothekenüblichen Baldrianpräparaten wird diese Dosis in der Regel durch die Einnahme von ein bis zwei Tabletten bzw. Dragées erreicht. Zur Behandlung von Einschlafstörungen wird gemäss Fachinformationen empfohlen, die Präparate ungefähr eine Stunde vor dem Zubettgehen einzunehmen.

Es befinden sich auch Kombinationspräparate mit Hopfen und Melisse im Handel.

Wirkt es oder wirkt es nicht?

In einer Studie bei älteren Patienten mit Schlafproblemen wurde bei 63 Prozent eine subjektive Verbesserung der Schlafqualität festgestellt. Allerdings wurde eine Verbesserung auch bei 43 Prozent in der Placebo-Gruppe beobachtet, der Unterschied war statistisch nicht signifikant. [8] Eine Studie bei gesunden Patienten ohne Schlafprobleme, die sowohl subjektive als auch objektive Prüfparameter einsetzte (Schlafpolygrafie mit EEG zur Überwachung der Schlafqualität und Aktigrafie zur Messung der Bewegungsaktivität im Schlaf), zeigte ebenfalls eine Verbesserung der subjektiven Empfindung, jedoch keine Veränderung der objektiven Parameter. [9] Eine zweite Aktigrafie-basierte Studie fand in Patienten mit Insomnie eine statistisch signifikante Verkürzung der Einschlafzeit, allerdings war die hohe Dosis von 900 mg mit Morgenmüdigkeit assoziiert. [10] Bei einer kleinen Studie mit Insomnie-Patienten von über 60 Jahren fand sich keine Veränderung nach der ersten Dosis, jedoch eine Abnahme des leichten Schlafes hin zu einer Zunahme des Tiefschlafes nach achttägiger Therapie. [11] Im Gegensatz dazu kam es in einer nächsten Studie nach vierwöchiger Therapie zu einer Ab-

nahme des Tiefschlafes und zu einer Zunahme der Leichtschlafphasen [12], was eher der ungünstigen Beeinträchtigung der Schlafqualität von Benzodiazepinen entspricht, immerhin aber eine GABA-erge Wirkung bestätigen würde. Eine weitere Studie zeigte nach zweiwöchiger Therapie eine Abnahme der Einschlafzeit in der Schlafpolygrafie, aber keine allgemeine Verbesserung der Schlafqualität. [13] Baldrian wurde auch als Therapeutikum nach Benzodiazepin-Entzug geprüft. Es zeigte eine leichte Verbesserung der Schlafqualität, die Zeit bis zum Einschlafen wurde jedoch nicht positiv beeinflusst. [14] Ausserdem wurde die Wirkung von Baldrian mit derjenigen des Benzodiazepins Oxazepam verglichen. Nach sechs Behandlungswochen erwies sich Baldrian als ebenso wirksam wie Oxazepam. [15] Leider wurden nur subjektive Prüfparameter eingesetzt, auch ein zusätzlicher Vergleich mit Placebo wäre interessant gewesen. In den erwähnten Studien wurden entweder Monopräparate oder Kombinationen von Baldrian-/Hopfenextrakt untersucht. Die Extrakte waren entweder wässrige (heute nicht mehr relevant) oder äthanolische bzw. methanolische Auszüge.

Dieser Überblick soll veranschaulichen, wie heterogen sich die Studien und die Ergebnisse zur Wirksamkeit präsentieren. Wie die meisten pflanzlichen Arzneistoffe – Johanniskraut einmal ausgenommen – leidet auch Baldrian an einem Mangel an qualitativ hochwertigen klinischen Studien. Die Studien unterscheiden sich stark bezüglich Patientenkollektiv, Prüfparameter, Extrakteigenschaften, Anwendung und Einnahmedauer, sodass die Ergebnisse nur schwer verglichen und eingeordnet werden können. Das widerspiegelt sich auch in der Schlussfolgerung entsprechender Reviews und reicht von «unwirksam» [3] über «nicht konklusive Evidenz» [4] bis zu «mögliche Wirkung». [2,5]

Baldrian scheint ein gutes Sicherheitsprofil aufzuweisen, nur selten sind gastrointestinale Beschwerden oder Hautreaktionen zu beobachten.

Trotz allem gilt zu bedenken: «Absence of Evidence is not Evidence of Absence», wie es selbst Cochrane-Autoren, die Hüter der Evidenz basierten Medizin, schon formuliert haben. Der Wirksamkeitsnachweis von Phytopharmaka stellt eine ganz besondere Herausforderung dar. Es ist durchaus möglich, dass Baldri-

an bei Schlafstörungen nicht nur subjektiv, sondern auch (auch) objektiv wirkt, der definitive Beweis aber bisher aus verschiedensten Gründen noch nicht erbracht werden konnte. Auch möglich ist, dass der Effekt durch Phytopharmaka wie Baldrian und Hopfen vielleicht nicht mit denselben Parametern zu erfassen ist, wie wir uns das von den klassischen Hypnotika gewöhnt sind. Höchstwahrscheinlich lässt sich mit Phytopharmaka im Gegensatz zu den synthetischen Hypnotika kein Schlaf erzwingen, sondern vielmehr durch eine Verminderung der nervösen Anspannung die Schlafbereitschaft fördern. [1] Auch hier stehen wir erst am Anfang der Geschichte: Neue, bessere und grössere Studien werden mit Spannung erwartet.

Akut- oder Langzeittherapie?

Traditionell wird angenommen, dass die Wirkung von Baldrian sich erst allmählich aufbaut und die maximale Wirkung erst nach zwei bis vier Wochen erwartet werden kann. Allerdings wurde die Zeit bis zum Wirkeintritt in Studien nicht systematisch untersucht, sondern indirekt abgeleitet. Es gibt jedoch vereinzelt Studien, die eine erste schlafpolygrafische Untersuchung bereits nach der ersten Dosis ansetzten. In diesen Studien konnten nach einer Einzeldosierung keine Veränderungen beobachtet werden. [9,11,16] Auf der anderen Seite gibt es auch Hinweise, dass unmittelbare zentralnervöse Effekte möglich sind. So wurden in einer Studie mit einer sehr hohen Dosierung eines Baldrianextraktes (1500 mg) bereits vier Stunden nach der ersten Einnahme Veränderungen im EEG aufgezeichnet. [17] Ebenfalls interessant ist diesbezüglich eine Studie im Zusammenhang mit dem Lignan Olivivil, das an zentrale Adenosin-A1-Rezeptoren bindet. Den Patienten wurde zuerst eine hohe Dosis des zentral stimulierenden Adenosin-Antagonisten Koffein verabreicht. Die Einnahme eines kombinierten Baldrian-/Hopfenextraktes hob die stimulierende Wirkung des Koffeins am Adenosinrezeptor bereits 60 Minuten später auf. [6] Diese Beobachtung stimmt damit überein, dass Rezeptor vermittelte Effekte in der Regel sofort eintreten. Allerdings nur, wenn die Konzentration am Rezeptor genügend hoch ist. Dass in der Literatur dennoch die Hinweise überwiegen, dass eine klinisch signifikante Verbesserung des Schlafes mit

* wissenschaftliche Kommission für Phytotherapie des deutschen Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

Baldrian nicht unmittelbar erreicht wird, könnte auch an einer zu tiefen (initialen) Dosierung der Baldrianpräparate liegen. Gemäss aktueller Datenlage ist ein Wirkeintritt (jedoch) vermutlich frühestens nach ein bis zwei Wochen regelmässiger Einnahme zu erwarten. Dies bestätigte auch eine Anwendungsbeobachtung bei Patienten, die während vier Wochen jeweils abends ein bis zwei Dosen des Prüfpräparats einnahmen. Bei 40,3 Prozent der Patienten trat eine Wirkung bereits innerhalb der ersten fünf Behandlungstage ein, bei 26,4 Prozent erst zwischen dem fünften und dem zehnten Tag, bei 14,6 Prozent nach dem zehnten Tag und bei 18,8 Prozent trat auch nach vier Wochen Behandlung keine Wirkung ein. [18]

Fazit

Auf molekularer Ebene wurden verschiedene Wirkmechanismen postuliert, wobei die Wirkung als Adenosin-A1-Rezeptor-Agonist am vielversprechendsten scheint. Diese Studien sprechen für eine pharmakologische Wirkung von Baldrian bei Schlafstörungen, für eine objektive klinische Wirkung konnten bisher jedoch keine «harten Beweise» gemäss den Kriterien der «Evidence based Medicine» erbracht werden.

Aufgrund der guten Sicherheit von Baldrianpräparaten kann ein Therapiever such empfohlen werden. Die Präparate sollten allerdings über einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen regelmässig eingenommen werden, Einzelanwendungen «on demand» scheinen – zumindest in den heute zugelassenen Dosierungen – keine sofortige Wirkung zu haben. Dafür eignet sich Baldrian im Gegensatz zu den Benzodiazepinen unter Umständen auch für eine längerfristige Therapie.

Wenn nach zwei Wochen regelmässiger Einnahme eines Baldrianextraktes oder eines kombinierten Phytopharmakons keine Besserung eingetreten ist, sollte der Patient einen Arzt konsultieren.

Korrespondenzadresse

Arzneimittelkommission der Schweizer Apotheker AKA
Postfach 5247, 3001 Bern
Tel. 044 994 75 63
Fax 044 994 75 64
E-Mail: mail@aka.ch

Literatur

- [1] Unger M. Pflanzliche Sedativa. *Pharm Unserer Zeit* 2007; 36: 206–12.
- [2] Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehlhing W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 1005–12.
- [3] Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007; 11: 209–30.
- [4] Werneke U, Turner T, Priebe S. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 109–21.
- [5] Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 414–21.
- [6] Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattstrom A. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004; 70: 594–7.
- [7] Gooneratne NS. Complementary and alternative medicine for sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 121–38, viii.
- [8] Leathwood PD, Chauffard F. Quantifying the effects of mild sedatives. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 115–22.
- [9] Balderer G, Borbely AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 1985; 87: 406–9.
- [10] Leathwood PD, Chauffard F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med* 1985; 144–8.
- [11] Schulz H, Stolz C, Muller J. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 147–51.
- [12] Rodenbeck A, Simen S, Cohrs S, et al. Veränderte Schlafstadienstruktur als Hinweis auf die GABAerge Wirkung eines Baldrian-Hopfen-Präparates bei Patienten mit psychophysiologischer Insomnie. *Somnologie* 1998; 2: 26–31.
- [13] Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 47–53.
- [14] Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 539–45.
- [15] Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia—a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 7: 480–6.
- [16] Diaper A, Hindmarch I. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother Res* 2004; 18: 831–6.
- [17] Vonderheid-Guth B, Todorova A, Brattström A, Dimpfel W. Pharmacodynamic effects of valerian and hops extract combination (Ze 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. *Eur J Med Res* 2000; 5: 139–44.
- [18] Notter D, Brattström A, Morandell D, Polasek W. Wirksamkeit und Sicherheit eines Baldrian-Hopfen-Kombinationspräparates bei verschiedenen Schlafstörungen. Eine Therapiebeobachtung. *Phytotherapie* 2003; 3: 2–5.

Dieser Artikel wurde im Auftrag der AKA verfasst von Dr. Chantal Schlatter, Apothekerin, Basel.

Wir danken Prof. Ueli Honegger, Wohlen b. Bern, für die Durchsicht des Manuskripts.