

# Phytosedativa – Schlaftherapie ohne Risiko?

18. April 2012, PresseClub München

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Martin E. Keck

Zentrum für Neurowissenschaften Zürich - ZNZ



**ZNZ ETH**

Clienia Privatlinik Schlössli

-

Privatlinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

# Rationale Phytotherapie

- seit ca. 20 Jahren: wissenschaftliche Integration der Komplementärmedizin und Naturheilkunde
- beruht auf traditionellen Überlieferungen

## **ABER:**

- klar definierte **Indikationen**
- standardisiert auf bestimmte Inhaltsstoffe
- Forschung nach Wirkmechanismen
- evidenzbasierte Medizin: kontrollierte Studien (Placebo, Vergleichsstudien)
- immer Swissmedic-registriert
  
- neue Sicht: Vielstoffgemisch

# Rationale Phytotherapie: sehr gute Studienqualität



Journal of Clinical Epidemiology 60 (2007) 787–794

**Journal of  
Clinical  
Epidemiology**

Matched-pair study showed higher quality of placebo-controlled trials in Western phytotherapy than conventional medicine

Linda Nartey<sup>a</sup>, Karin Huwiler-Müntener<sup>a</sup>, Aijing Shang<sup>a</sup>, Katharina Liewald<sup>a</sup>,  
Peter Jüni<sup>a</sup>, Matthias Egger<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Berne, Switzerland

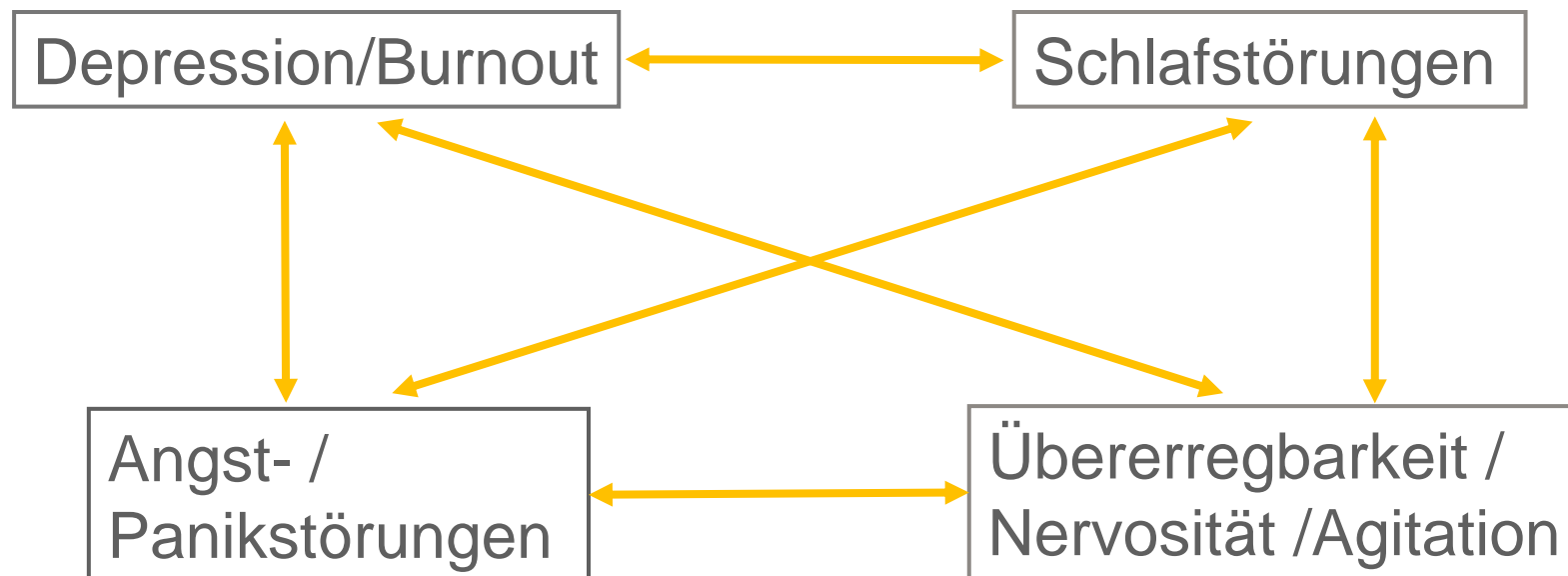
<sup>b</sup>MRC Health Services Research Collaboration, Department of Social Medicine, University of Bristol, United Kingdom

Accepted 2 November 2006

- 89 Studien Phytotherapie vs. synthetische Pharmaka
- publication bias: Studien mit phytotherapeutischen Präparaten seltener auf englisch publiziert

## Einsatzgebiete von Sedativa

*Wann werden Beruhigungsmittel/Sedativa eingesetzt?*



## Arzneipflanzen für Depression, Angst- und Schlafstörungen

Pflanze	deutscher Name	Anwendung
<i>Bacopa monnieri</i>	Brahmi	Depression, <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<i>Centella asiatica</i>	Indischer Wassernabel	Depression, <b>Angst</b>
<i>Crocus sativus</i>	Safran	<b>Depression</b> , <b>Angst</b>
<i>Ginkgo biloba</i>	Ginkgo	Depression, <b>Angst</b>
<i>Hypericum perforatum</i>	Johanniskraut	<b>Depression</b> , <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<b><i>Humulus lupulus</i></b>	<b>Hopfen</b>	<b>Schlaf</b>
<i>Lavandula spp</i>	Lavendel	<b>Depression</b> , <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<i>Matricaria recutita</i>	Kamille	<b>Angststörungen</b>
<b><i>Melissa officinalis</i></b>	<b>Melisse</b>	Depression, <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
Panax ginseng	Ginseng	Depression, <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<b><i>Passiflora incarnata</i></b>	<b>Passionsblume</b>	<b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<i>Piper mysticum</i>	Kawa-Kawa	<b>Depression</b> , <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<i>Rhodiola rosea</i>	Rosenwurz	<b>Depression</b> , <b>Angst</b> , Erschöpfung
<i>Eschscholzia californica</i>	Kalifornischer Mohn	<b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<b><i>Valeriana spp.</i></b>	<b>Baldrian</b>	Depression, <b>Angst</b> , <b>Schlaf</b>
<i>Vitex agnus castus</i>	Mönchspfeffer	( <b>menstruelle</b> ) <b>Dysphorie</b> , <b>Schlaf</b>
<i>Whithania somnifera</i>	Schlafbeere	<b>Angst</b> , <b>Schlaf</b> , Nervöse Erschöpfung

**fett** = Humanstudien (nach Sarris et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011)

# Unerwünschte Wirkungen synthetischer Sedativa / Beruhigungsmittel

<b>Benzodiazepine</b>
Müdigkeit
Gangunsicherheit/Ataxie
Erhöhte Sturzneigung
Kognitive Einschränkungen (Gedächtnisstörungen, Amnesie)
Toleranz
Abhängigkeit !
Entzugssymptome
Paradoxe Wirkungen

<b>H<sub>1</sub> - Antihistaminika **)</b>
Müdigkeit, Benommenheit
<b>Gelegtl:</b> Kopfschmerzen
Anticholinerge Symptome (Seh-, Miktionsstörungen, Mundtrockenheit, Obstipation)
CV-Störungen: Hypotonie, Hypertonie, Arrhythmien
<b>Selten:</b> Blutbildveränd., Hypersensitivitätsreakt., Photosensibilität
Paradoxe Wirkungen (Kinder, ältere Patienten)

\*\*) Diphenhydramin

# Ursachen für Schlafstörungen

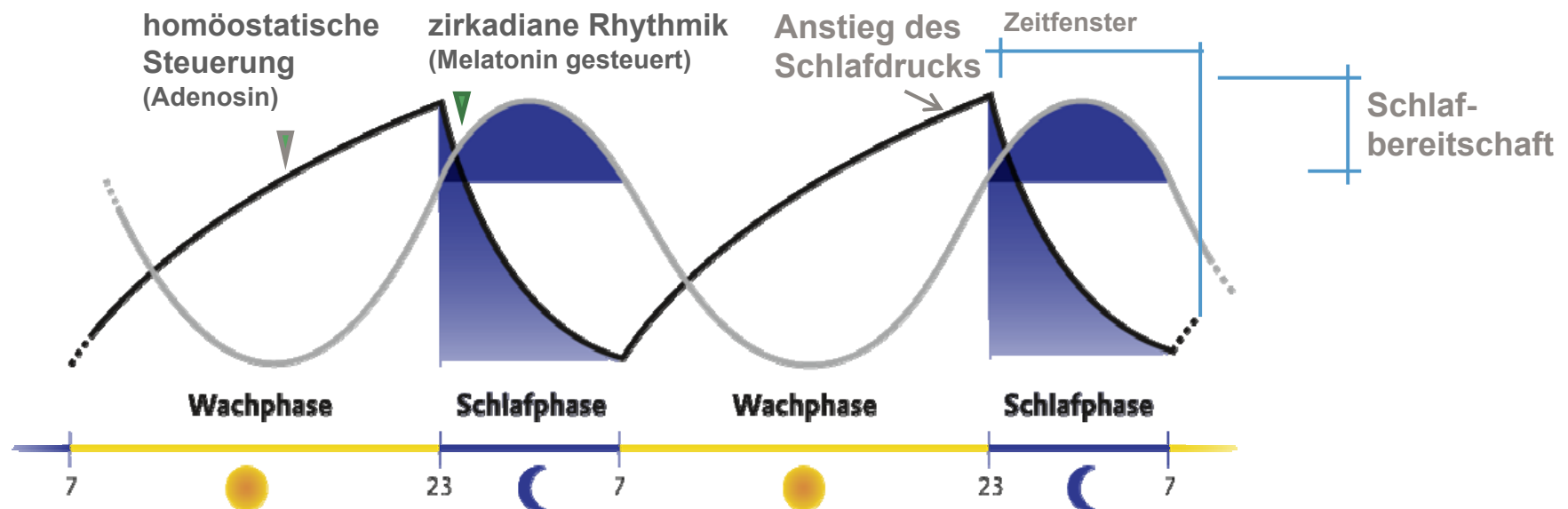
## Begleitsymptom von

- **psychiatrischen** (ca. 80% bei Depression)/ neurologischen/ internistischen Erkrankungen  
(z.B. Depression / Burnout / Restless Legs Syndrom, Hyperthyreose etc.)
- **chronischem Stress**
- Traumata
- Schichtarbeit (bis 95%; bis 80% bei ehemaligen Schichtarbeitern)
- Lichtverhältnisse (z.B. zu früh hell im Sommer)
- Lärm
- nicht angemessener Temperatur
- Jetlag (Transatlantikflüge); spürbar ab ca. drei Zeitzonen
- Sommer-/Winterzeit als kollektiver Mini-Jetlag

## Homöostatische und zirkadiane Steuerung des Schlafs

**Adenosin:** steigt mit der Dauer des Wachseins: Schlafdruck steigt mit Länge der Wachdauer = Schlafbereitschaft

**Melatonin:** nächtliche Freisetzung setzt das Zeitfenster des Schlafs (innere Uhr)



Ideal ist die Kombination von:

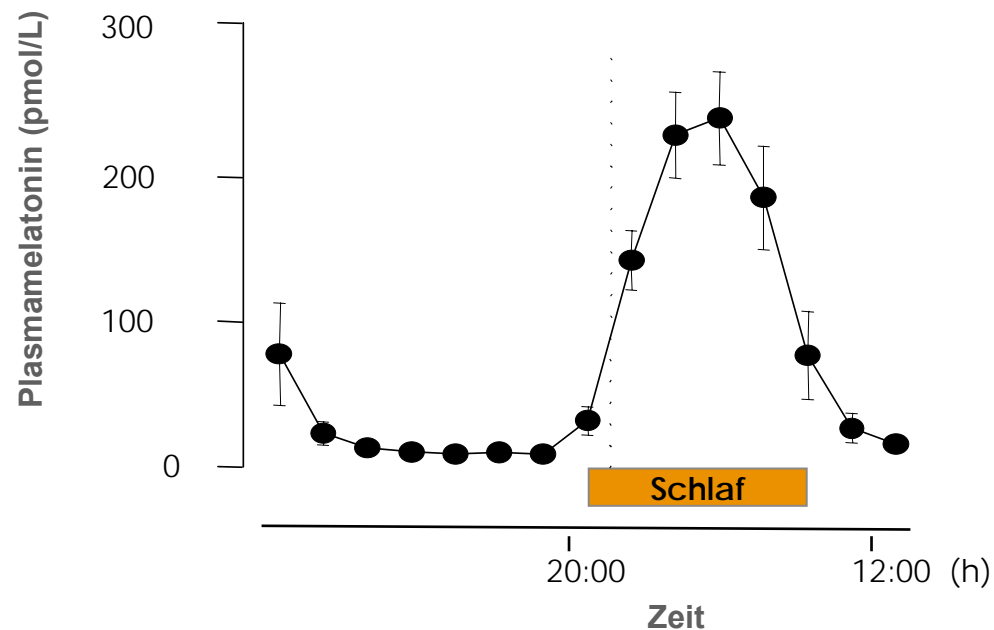
**Baldrian** („pflanzliches Adenosin“) → homöostatische Steuerung

**Hopfen** („pflanzliches Melatonin“) → zirkadiane Steuerung

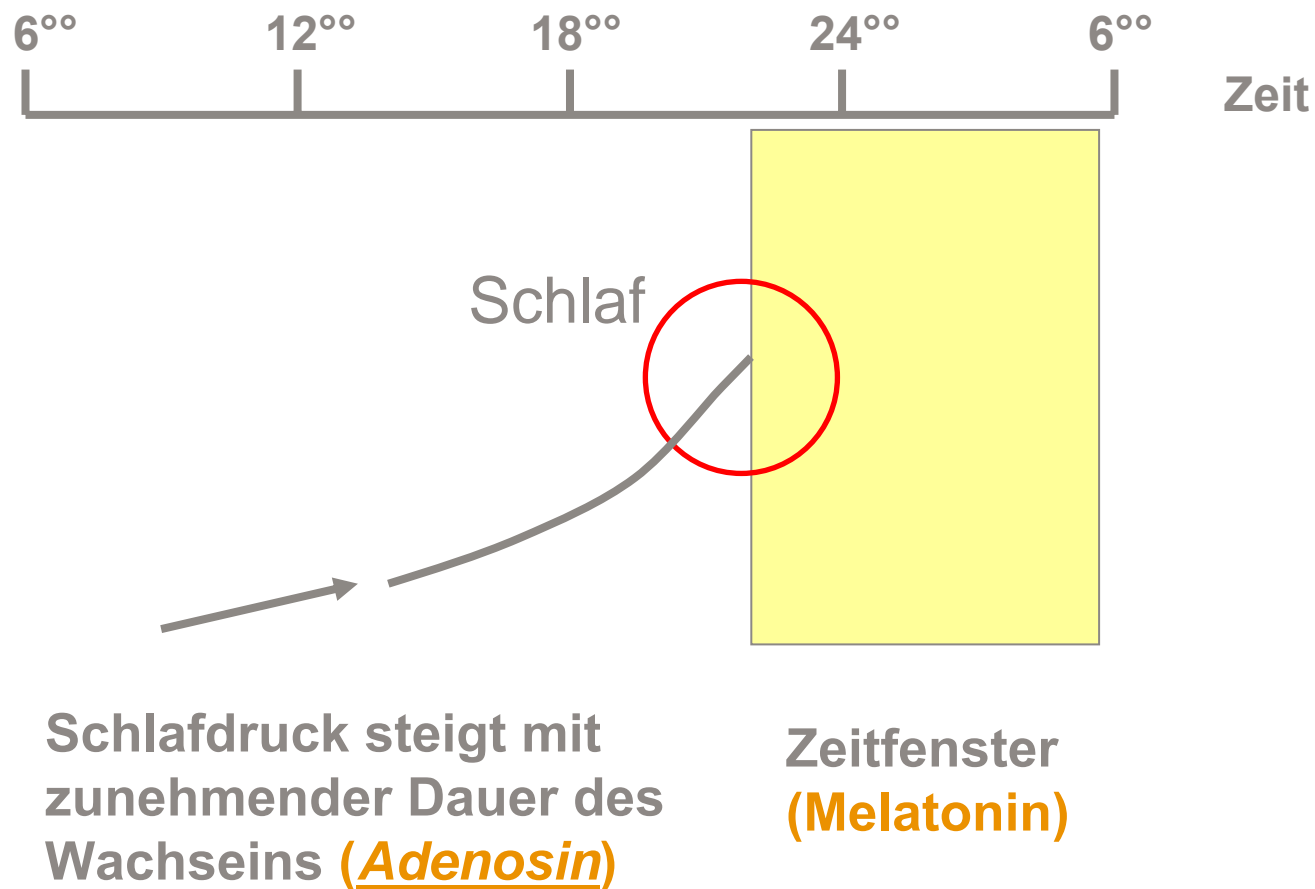


## Melatonin – Zeitgeber-Signal für Dunkelheit

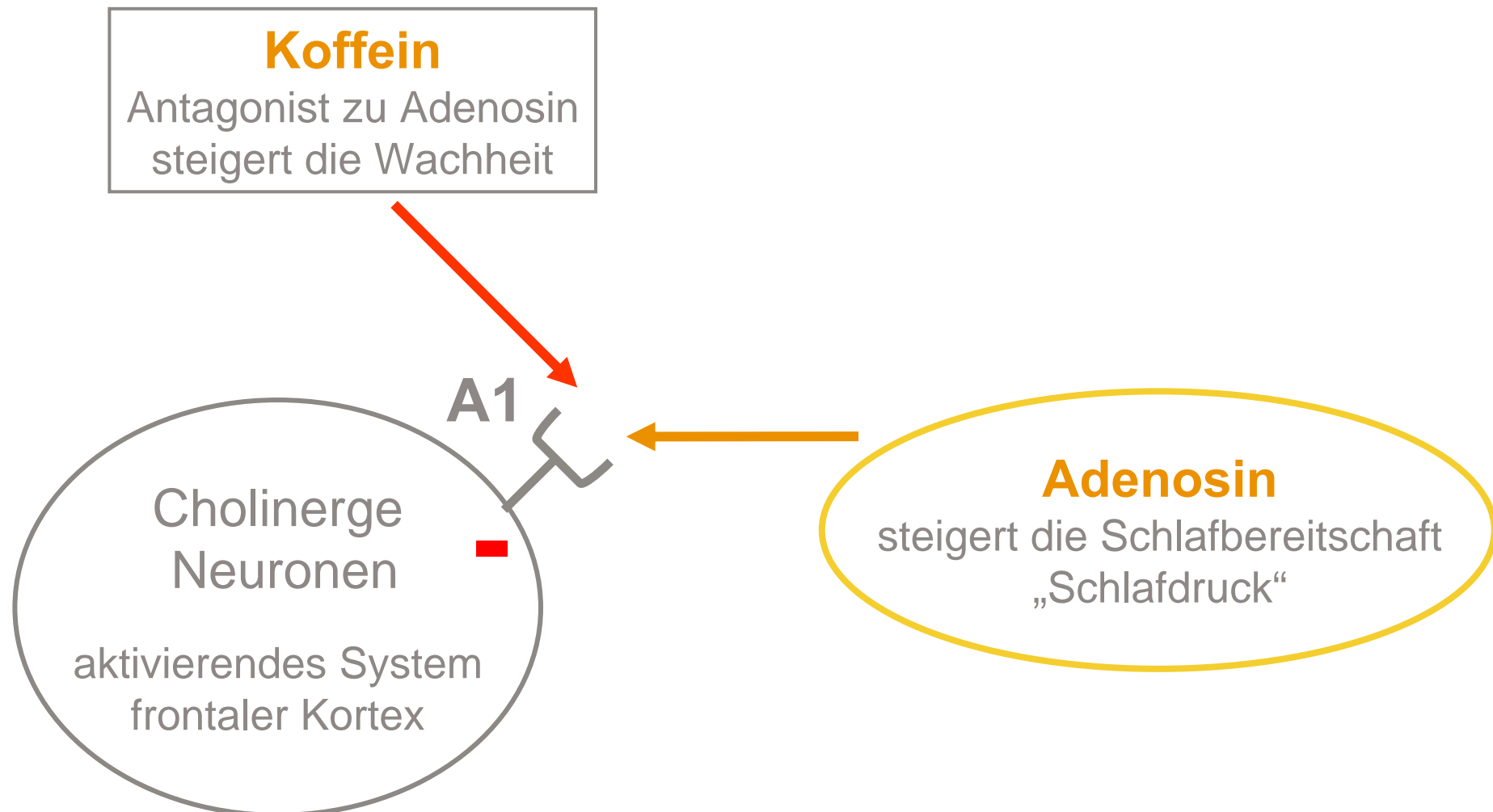
- Wechsel hell/dunkel steuert den Takt der inneren Uhr und setzt das Zeitfenster
- Pinealorgan (Epiphyse) synthetisiert Melatonin während der Dunkelheit (Marker der Zirkadianik)
- Licht synchronisiert die innere Uhr u.a. über Unterdrückung der Melatoninproduktion
- Amplitudenreduktion im Alter können Schlafstörungen verursachen!



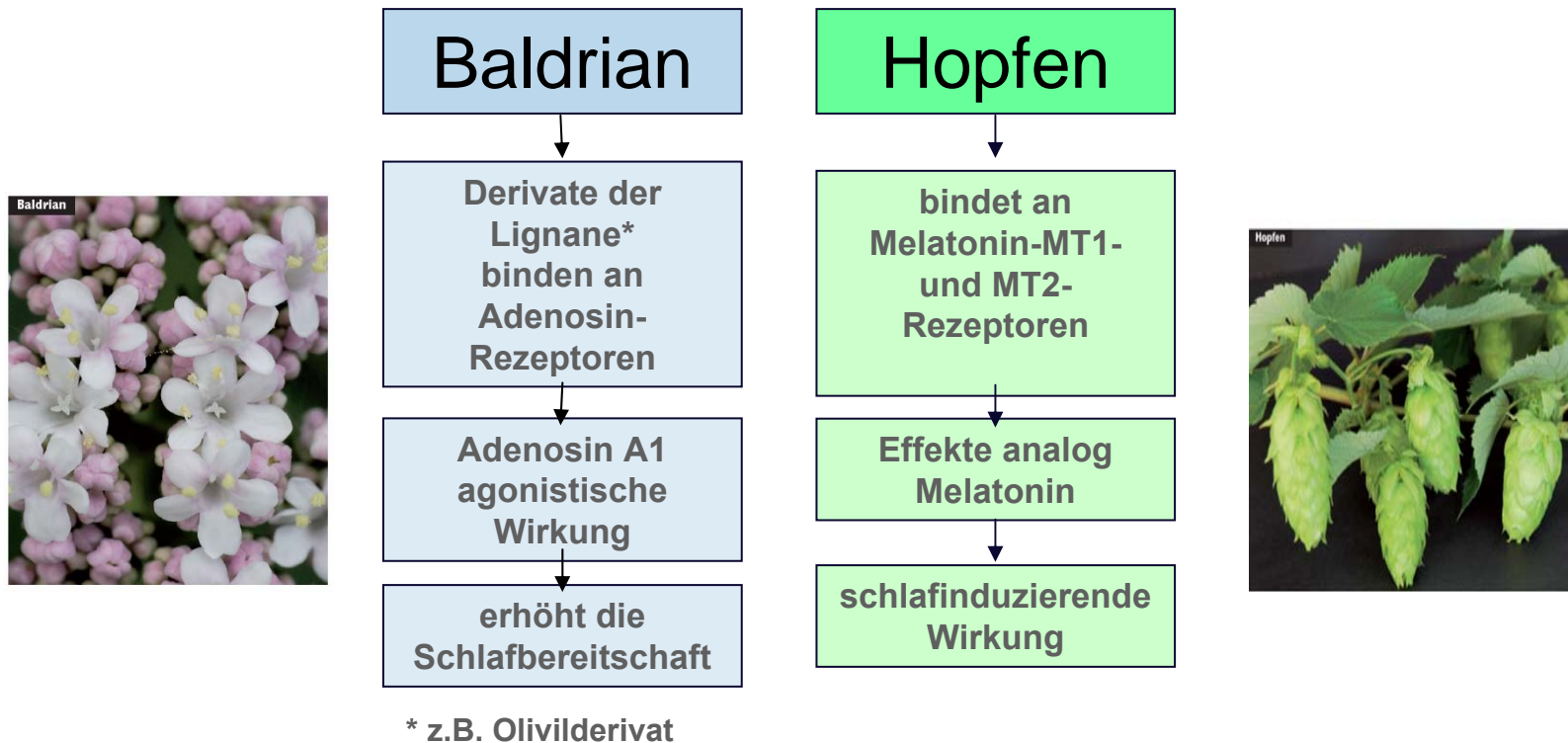
# Die körpereigene Schlafsteuerung



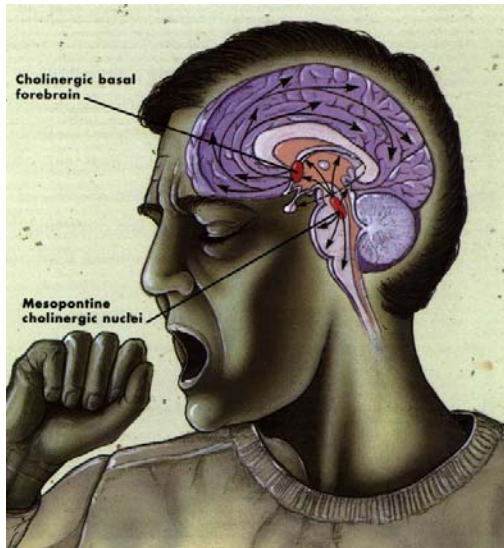
# Rezeptormechanismen: Regulation Wachheit - Schlaf



# Wirkmechanismus Kombinationstherapie

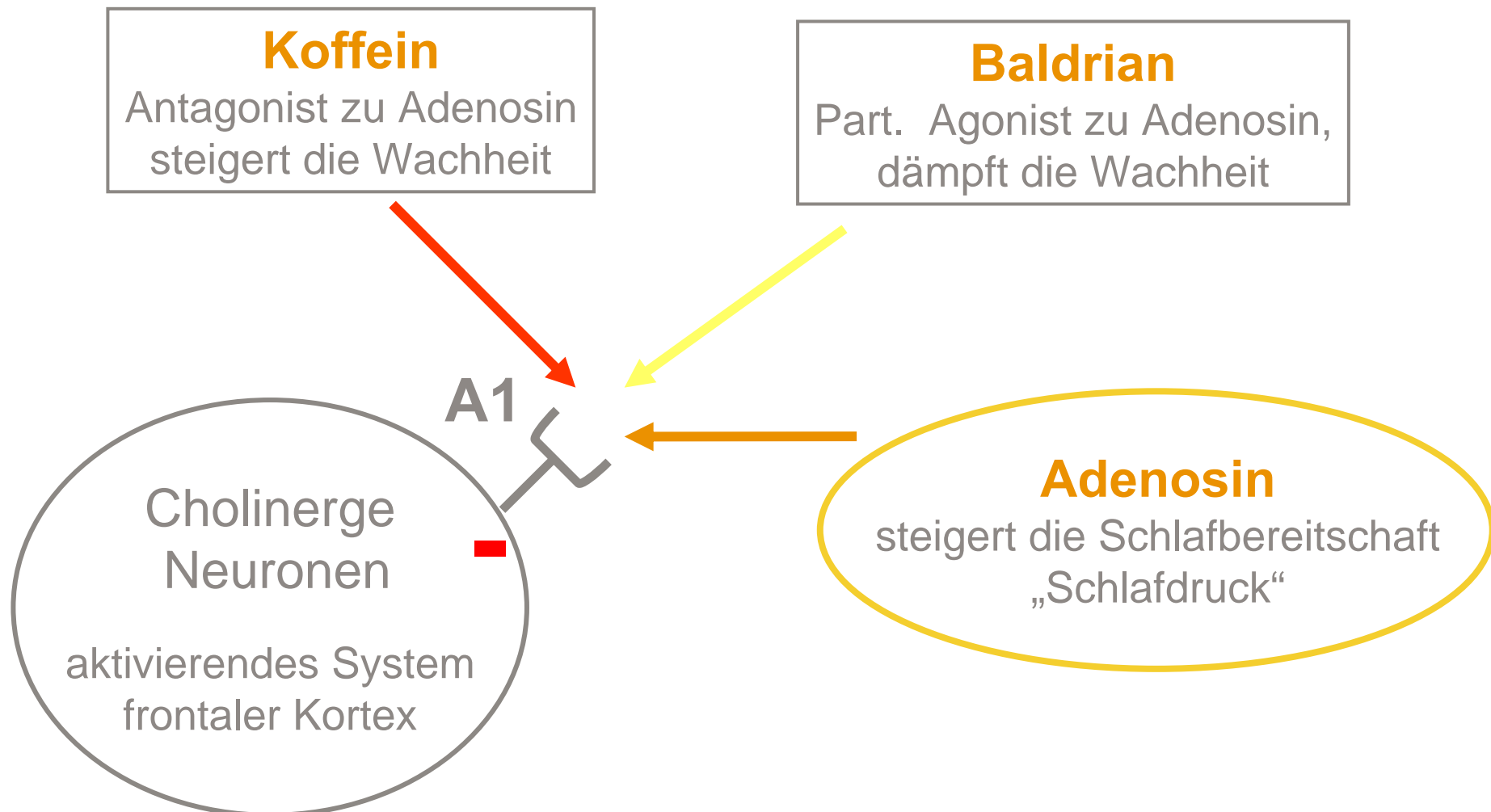


## Schlafregulation - wie wirkt Baldrian?



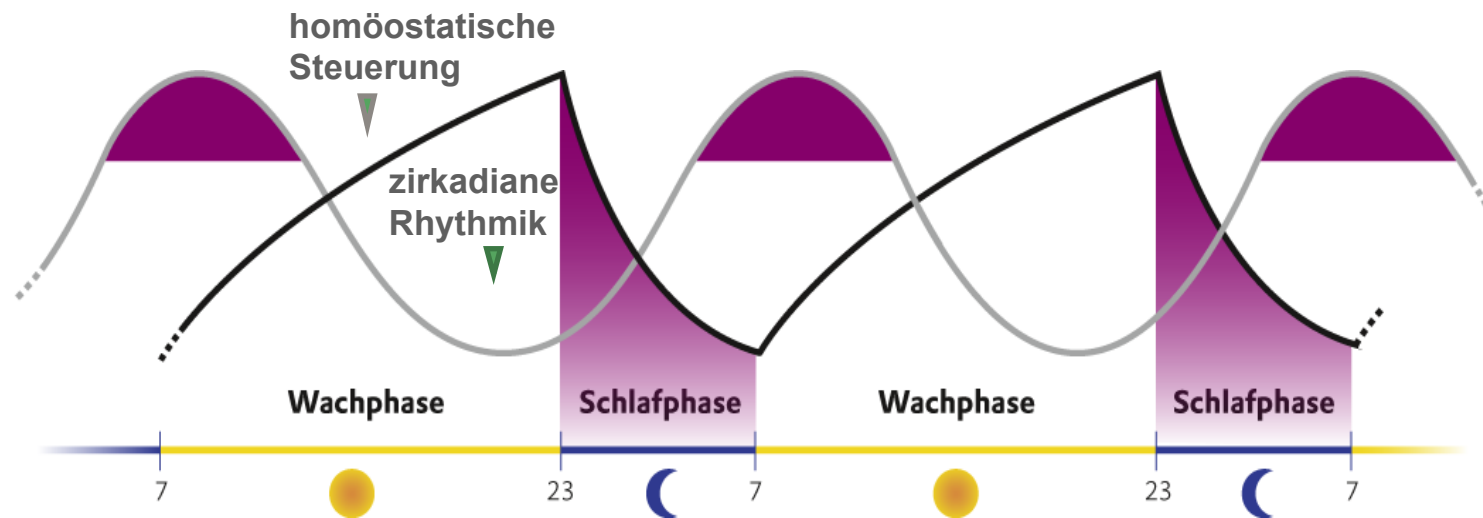
- ✓ cholinerge Neuronen im fronto-basalen Vorderhirn aktivieren den Kortex - Wachheit
- ✓ Die Aktivität des cholinergen Systems wird durch Adenosin gedämpft (über Adenosin-A1 Rezeptor)
- ✓ Je länger die Wachheit dauert, desto mehr Adenosin wird im fronto-basalen Vorderhirn akkumuliert - **Schlafbereitschaft nimmt zu**
- ✓ **Baldrian aktiviert den Adenosin A1-Rezeptor**

# Rezeptormechanismen: Regulation Wachheit - Schlaf



# Desynchronisierter zirkadianer Rhythmus bei Jetlag, Schichtarbeit, Depression etc.

Phasenverschiebung der zirkadianen Steuerung

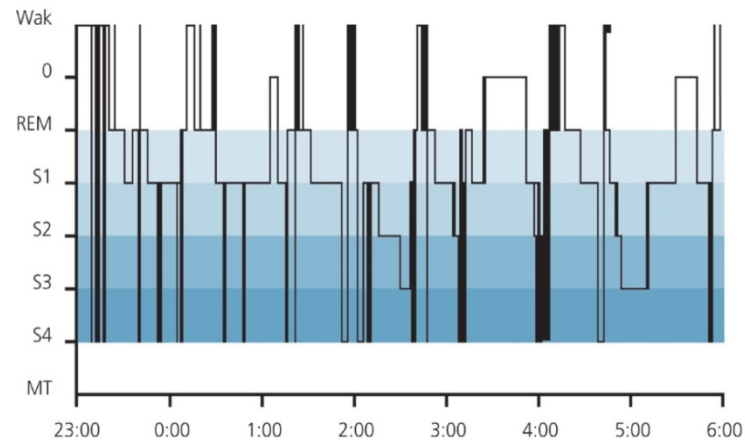


Baldrian/Hopfen Kombination unterstützt die Synchronisation der homöostatischen und zirkadianen Steuerung

(Zwei-Stufen-Modell der Schlafsteuerung; Schulz et al. 2009, Borbély et al. 1992)

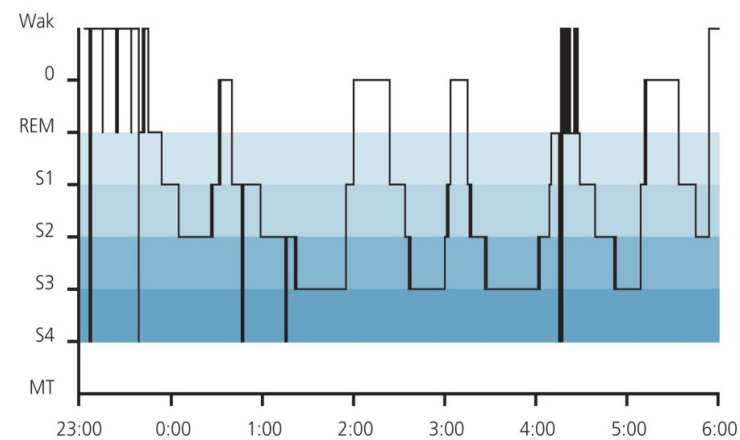
# Normalisierung der Schlafarchitektur

Hypnogramm einer chronischen primären Insomnie



- x sehr häufiges nächtliches Kurz-Erwachen (Arousal)
- x wenige, fragmentierte REM-Phasen (REM: Rapid Eye Movement)
- x praktisch keine Tiefschlafphasen S3 und S4 vorhanden

Hypnogramm nach zwei Wochen Behandlung Baldrian/Hopfen Kombination (Füssel et al. 2000)



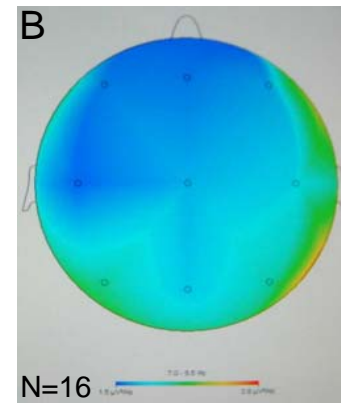
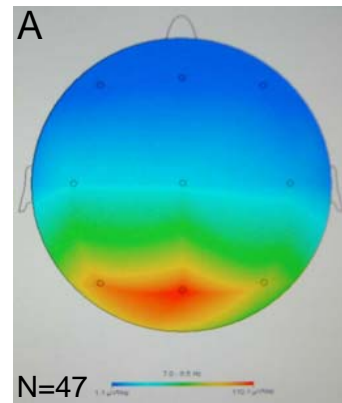
- ✓ weniger häufiges nächtliches Erwachen
- ✓ ausgeprägte REM-Phasen
- ✓ vermehrte Tiefschlafphasen S3 vorhanden



# Quantitatives EEG: Koffeinwirkung wird von Baldrian/Hopfen aufgehoben

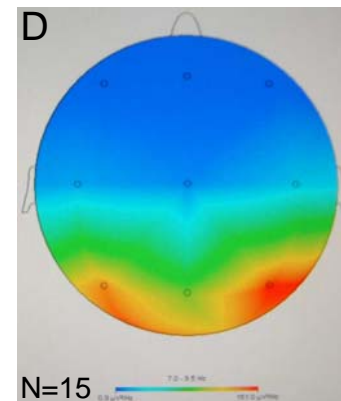
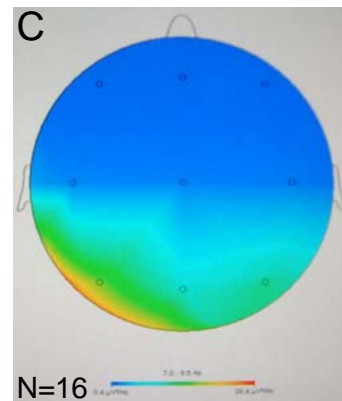
Ausgangswert

qEEG:  
 $\alpha_1$ -Frequenzband,  
post 60 min



**200 mg Koffein**  
(Adenosin-Antagonist)  
→ **Arousal**

**200 mg Koffein**  
+ 2 Ze 91019



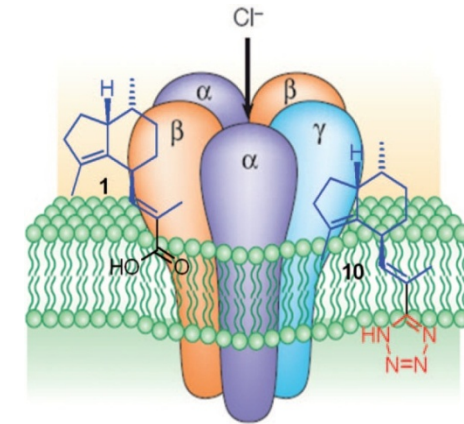
**200 mg Koffein**  
+ 6 Ze 91019

1 Tablette Ze 91019 = 250 mg Baldrian- /60 mg Hopfen-Extrakt

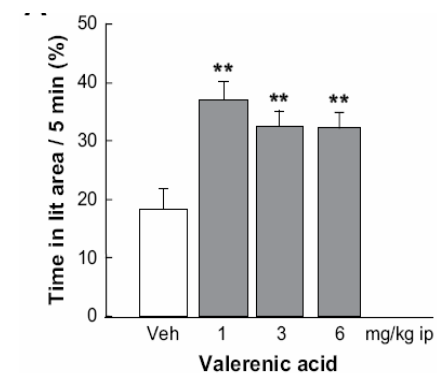
Schellenberg et al. *Planta Medica* 70: 2004

# Baldrian: Wirkung an GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren

Rezeptoren	Wirkungen	Prototypen
$\alpha 1\beta\gamma 2$	Sedation, anterograde Amnesie und teilw. Antikonvulsion	Zolpidem, Zaleplon
$\alpha 1\beta\gamma 2, \alpha 2\beta\gamma 2, \alpha 3\beta\gamma 2, \alpha 5\beta\gamma 2$	Hypnotisch, sedierend, muskelrelaxierend, Abhängigkeit	BZD Diazepam
$\alpha 1$	Abhängigkeit (VTA, dopaminerge Neurone)	
$\alpha 2\beta\gamma 2$	anxiolytisch	L-838,417
$\alpha 3\beta\gamma 2$	analgetisch	
$\alpha 5\beta\gamma 2$	Verbessert Lernen und Gedächtnis	
$\alpha 5\beta\gamma 2$	Lernen und Gedächtnis	
$\alpha 1\beta 2\gamma 2, \alpha 1\beta 3$ und $\alpha 1\beta 1$ $\alpha 1\beta 3 > \alpha 1\beta 2 \gg \alpha 1\beta 1$	<b>Anxiolyse</b>	<b>Valerensäure <sup>1)</sup></b> <b>Valerenol</b>
$\beta 2/3$	<b>Anxiolyse</b> (inhibierende Wirkung auf Cl <sup>-</sup> -Einstrom) Punktmutation in $\beta 3$ – kein anxiolytischer Effekt	<b>Valerensäure <sup>1)</sup></b> <b>Valerenol</b>



Chem Med Chem 2010, 5, 678 – 681



Benke et al. *Neuropharmacol* 2009

Khom et al. *Neuropsychopharmacol* 2007, Khom et al. *Br J Pharmacol* 2011  
Tan et al. *Nature* 2010

## Baldrian ist wirksam - Valeriana spp.

### Meta-Analyse 2006:

- 16 klinische Placebo-kontrollierte Studien (n=1093)
  - Vergleichbare Wirksamkeitsmessungen wurden in **6** Studien vorgenommen:
    - **signifikante Verbesserung des Schlafes**
    - **gute Verträglichkeit (wie Placebo)**

### aber:

- 10 Studien waren kleiner (n<25) und/oder hatten methodische Mängel oder ein **negatives** Studienergebnis



## Evidenz-Niveau C

Bent et al. *American Journal of Medicine* **119**: 1005-1012, 2006

## Baldrian ist wirksam – Vergleich mit Oxazepam

Doppelblinde RCT, bei n=202 ambulanten Patienten mit nicht-organischen Schlafstörungen (F 51.0), Behandlungsdauer: 6 Wochen

- 600 mg/Tag Baldrian-Extrakt (LI156) vs.
- 10 mg **Oxazepam**/Tag

### **Resultate**

- Beide Behandlungen verbesserten **signifikant** die Schlafqualität verglichen mit den Ausgangswerten (SF-B)
- **Vergleichbare Effekte** zwischen den beiden Behandlungen

Ziegler et al. *Eur J Med Res* 7: 480-486, 2002

# Schlafregulation – wie wirkt Hopfen?

## Hopfenzapfenextrakt

- Bindet an Melatonin  $MT_1$ - und  $MT_2$ -Rezeptoren (*in-vitro*)

- **Melatonin** führt dosisabhängig zu einer Verminderung der Körperkerntemperatur

- Melatonin hat (*in-vivo*, klinisch) eine Schlaf-induzierende Wirkung

- **Hopfenzapfenextrakt** führt ebenfalls zu einer dosisabhängigen Senkung der Körperkerntemperatur

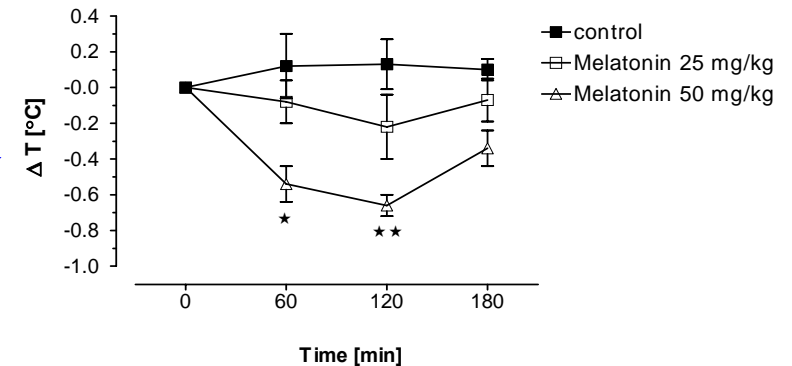
- Beide Effekte werden durch den Melatoninrezeptor-Antagonisten Luzindol antagonisiert

→ **Baldrian- und Hopfenextrakte wirken synergistisch schlaffördernd**

in vivo (Maus)

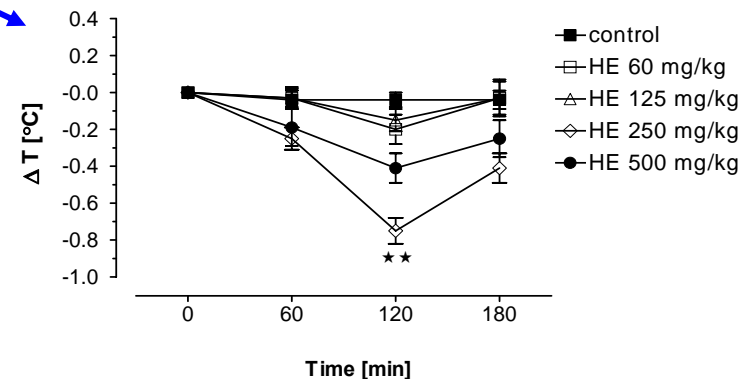
### Melatonin

Fig. 1



### Hopfen-Extrakt

Fig. 2



## Kombination Baldrian/Hopfen ist wirksam und gut verträglich

EMA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products =  
Europäische Arzneimittel-Zulassungstelle):  
HMPC (Herbal Medicinal Product Committee)

Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix and  
*Humulus lupulus* L., flos (6. Mai 2010, EMA/HMPC/585558/2007)

Baldrianwurzel- und Hopfenzapfen-Extrakt Ze 91019 ist positiv  
monographiert worden und hat einen

„well-established use“-Status =

**anerkannte medizinische Wirkung und akzeptierte Unbedenklichkeit**

## Unerwünschte Wirkungen pflanzlicher Sedativa

### **Baldrian**

selten Magen-/Darmbeschwerden,  
sehr selten allergische Hauterscheinungen

### **Baldrianwurzel / Hopfenzapfen**

in sehr seltenen Fällen  
(allergische) Hautreaktionen  
(Hilfsstoffe)

### **Baldrian / Melisse**

„bei bestimmungsgemäsem Gebrauch sind bisher keine Nebenwirkungen beobachtet worden“

# Phytotherapie: Spannungs- und Unruhezustände

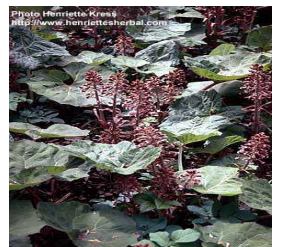
Kombinationspräparat Ze 185

**Baldrian** Adenosin-Rezeptoren,  
Arousal-Aufhebung, Anxiolyse

**Passionsblume** u.U. Chrysin, Anxiolyse

**Melisse** cholinerge und muskarinerge Effekte,  
verbessert Kognition, Anxiolyse

**Pestwurz** induziert emotionales Wohlfühl  
(Muskelrelaxation)





## Zusammenfassung

Der Vergleich der Wirksamkeit- und Verträglichkeitsprofile für Sedativa und Antidepressiva zeigt, dass Phytopharmaka

- eine **evidenzbasierte,**
- **gut verträgliche**
- und von den Patienten gut akzeptierte Alternative für klassische, synthetische Medikamente darstellen

# Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !



#### **Schlössli, Privatlinik für Psychiatrie Detwil**

Akutklinik mit 210 Betten: Akut-, Privat-, Psychotherapie-, Depressions- & Rehabilitations-Stationen (Schul- & Komplementärmedizin) [mehr...](#)



#### **Bergheim, Private Altersklinik Uetikon**

Altersklinik mit 125 Betten: Alzheimer-, Pflege- und Rehabilitationsstationen [mehr...](#)



#### **PZW, Psychiatriezentrum Wetzikon**

Ambulante und teilstationäre Angebote (Spezialsprechstunden und Tageskliniken) in der Erwachsenen- und Alterspsychiatrie [mehr...](#)



#### **PZM, Psychiatriezentrum Männedorf**

Ambulante und teilstationäre Angebote (Spezialsprechstunden und Tageskliniken) in der Erwachsenen- und Alterspsychiatrie [mehr...](#)



#### **ABW, Ambulatorium Wetzikon**

Ambulantes Angebot im Bereich von Sucht- und Drogenfragen [mehr...](#)



#### **PZU, Psychiatriezentrum Uster**

Teilstationäres Angebot (Alterstagesklinik) und Liaison- und Konsiliardienst (somatische Spitäler und Heime) [mehr...](#)

[martin.keck@clenia.ch](mailto:martin.keck@clenia.ch)

[www.clenia.ch](http://www.clenia.ch)