

# Phytotherapie bei Schlafstörungen

**Heilpflanzenpräparate gegen Schlafstörungen sind sehr gut verträglich und bergen keine Abhängigkeitsgefahr (1, 5). Die Nachfrage nach pflanzlichen Alternativen ist dementsprechend in den letzten Jahren stark gestiegen. Allerdings sind Phytotherapeutika nicht schlaferzwingend und wirken nicht sofort. Das muss der Patient wissen.**

### Corinne Invernizzi



**S**chlaffördernde pflanzliche Arzneimittel geniessen aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und ihrer ausgezeichneten Langzeitverträglichkeit eine hohe Compliance beim Arzt und bei Patienten (1, 5, 7). Berichte über Toleranzentwicklung oder die Entwicklung einer Abhängigkeit sind im Gegensatz zur synthetischen Konkurrenz bis anhin keine bekannt (1). Hang-over oder kognitive Beeinträchtigungen, wie sie bei vielen synthetischen Präparaten schon unter Normaldosierung auftreten können, sind in der Literatur

bei pflanzlichen Arzneimitteln ebenfalls nicht beschrieben (1, 5, 16).

Die Nachfrage nach pflanzlichen Alternativen ist aus den genannten Gründen in den letzten Jahren stark gestiegen und mit ihr auch die von der Swissmedic an die Phytopharmaindustrie gestellten Anforderungen an neu registrierte Produkte und deren zu erbringende Studien, woraus Produkte mit einer hohen Qualität und Wirksamkeit sowie gutem Sicherheitsprofil resultierten (2, 5). Es erstaunt deshalb nicht, dass die rationalen, evidenzbasierten pflanzlichen Arzneimittel eine stolze Zuwachsrate – kumuliert über die letzten 12 Monate –

#### Kasten 1:

**Pflanzliche Arzneimittel, die bei Schlafstörungen, psychischen und psychosomatischen Störungen Verwendung finden (1, 4, 5)**

Arzneidroge	Indikation	Wirkung	SL-Präparate
<b>Baldrianwurzel</b> (Valerianae radix)	Ein- und Durchschlafstörungen sowie unruhiger Schlaf	beruhigend, schlaffördernd (Adenosin-Rezeptor-Agonist [8])	Derzeit sind in der Schweiz nur Baldrian-Hopfen-Kombipräparate SL-registriert (Redormin®, Hova®).
<b>Hopfenzapfen</b> (Lupuli strobili)	Ein- und Durchschlafstörungen sowie unruhiger Schlaf	beruhigend, schlaffördernd (Melatonin-Rezeptor-Agonist [9])	siehe Baldrianwurzel
<b>Lavendelblüten</b> (Lavandulae flos)	Einschlafstörungen, nervöse Unruhezustände	anxiolytisch	Derzeit ist noch kein Präparat in der Schweiz registriert.
<b>Melissenblätter</b> (Melissae folium)	Einschlafstörungen	spasmolytisch, anxiolytisch (cholinerge Rezeptor - Bindungs-Aktivität, [1])	Derzeit ist in der Schweiz nur ein Kombipräparat aus Baldrian, Melisse, Passionsblume und Pestwurz SL-registriert (relaxane®).
<b>Passionsblumenkraut</b> (Passiflorae herba)	Nervöse Unruhezustände	spasmolytisch, anxiolytisch (GABAa-Rezeptor vermittelt [1])	siehe Melissenblätter
<b>Johanniskraut</b> (Hypericum perforatum)	Angststörungen, Depressionen und Verstimmungszustände mit damit einhergehenden Ein- und Durchschlafstörungen	stimmungsaufhellend	SL-registrierte Produkte sind u.a.: Jarsin®, Deprivita®, rebalance®, Solevita® forte, Hyperiplant®, Hypericum Mepha®, Lucilium®, Hyperimed®.

Kasten 2:

**Interaktionen synthetischer Substanzen (5)**

Arzneigruppen	Interaktion
Barbiturate	Barbiturate sind potente Enzyminduktoren, etwa diverser CYP, z.B. CYP3A4, weiter kommt es zur Verstärkung der Wirkung durch Einnahme anderer Medikamente, die das ZNS dämpfen (vergleiche Benzodiazepine).
Benzodiazepine	CYP-450-Inhibitoren und -Induktoren können die Wirkung gewisser Benzodiazepine verändern (Bsp. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol). Interaktionen mit Medikamenten, die das ZNS dämpfen: z.B. Alkohol, Antipsychotika, Neuroleptika, Hypnotika, Anxiolytika, Sedativa, Antidepressiva, Opiate/Opioide, narkotische Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika, zentral wirkende Antihypertensiva, sedierende H1-Antihistaminika.
Benzodiazepin-ähnliche Stoffe	CYP-450-Inhibitoren und -Induktoren können die Wirkung von Benzodiazepin-ähnlichen Stoffen verändern (Bsp. Rifampicil, Ketokonazol). Interaktionen mit Medikamenten, die das ZNS dämpfen (vergleiche Benzodiazepine).
Antihistaminika der 1. Generation	Interaktionen mit Medikamenten, die das ZNS dämpfen (vergleiche Benzodiazepine). Interaktionen mit MAO-Hemmern.

von bis zu 20 Prozent vorweisen können. Der Marktanteil aller Phytopräparate (inkl. Tee und Tinkturen) am Gesamtmarkt der Hypnotika und Sedativa beträgt beachtliche 30 Prozent und wächst mit 1,2 Prozent pro Jahr rund dreimal stärker als der Gesamtmarkt, der lediglich ein Wachstum von 0,4 Prozent aufweist (3).

**Therapeutische Bedeutung pflanzlicher Arzneimittel**

Pflanzliche Arzneimittel haben sich nicht nur in der Therapie von nervös bedingten Einschlafstörungen und unruhigem Schlaf bewährt, sondern mit der Entwicklung moderner Baldrian-Hopfen-Kombipräparate auch in der Therapie von sich manifestierenden Durchschlafstörungen (Kasten 1) (4–6).

Unter Ausschluss von exogenen, organischen, psychiatrischen und psychosozialen Ursachen eignen sich pflanzliche Arzneimittel vor allem bei (4, 7, 17):

- Patienten mit psychoreaktiven Störungen
- Patienten mit leichteren Schlafstörungen
- älteren sowie multimorbiden und/oder polymedizierten Patienten
- Patienten mit Schlaflosigkeit, die durch andere Arzneimittel induziert werden (Bsp. Kortikoid- oder Theophyllinmedikation bei Asthmatikern)
- einem Benzodiazepinentzug-Versuch: Laut einer Studie konnten 55 Prozent vollständig auf ein Hopfen-Baldrian-Kombipräparat umgestellt werden, und bei 18 Prozent gelang ein Teilentzug.
- der Langzeittherapie, das heisst bei Patienten, deren Schlafstörungen über einen längeren Zeitraum (≥ 2–4 Wochen) behandelt werden müssen.

**Wirkungseintritt und Dosierung**

In der Indikation Schlafstörungen können bei pflanzlichen Arzneimitteln im Gegensatz zu den synthetischen Schlafmitteln keine Sofortwirkungen innerhalb weniger Minuten erzielt werden. Es ist deshalb wichtig, dass der Patient weiss, dass unter der Behandlung mit einem pflanzlichen Heilmittel eine Verbesserung der Symptomatik frühestens nach zwei Wochen erwartet

werden kann (4). Der Erfolg hängt weiter von einer ausreichenden Dosierung ab. Laut klinischen Studien ist eine Tagesdosierung zum Beispiel bei ethanologisch-respektive methanolisch-wässrigen Baldrianwurzel-Trockenextrakten von 500 bis 1000 mg notwendig, wobei zu beachten ist, dass das Medikament eine halbe bis eine Stunde vor dem Schlafengehen eingenommen wird (1, 5).

**Interaktionen**

Über Interaktionen mit Phytopharmaka ist im Gegensatz zur synthetischen Konkurrenz (Kasten 2) nur wenig bekannt (1, 5). Gut untersucht ist in diesem Zusammenhang das im Johanniskraut vorkommende Hyperforin. Dieses ist verantwortlich für die Interaktionen mit Medikamenten, welche über das Isoenzym CYP3A4 des Zytochrom-P-450-Systems in der Leber metabolisiert werden. Abhängig von der Dosis ist Hyperforin in der Lage, den Pregnan-X-Rezeptor (PXR) zu aktivieren, was eine verstärkte Bildung von CYP3A4 zur Folge hat (10, 11). Über den Induktionseffekt von Hyperforin kommt es zu einem deutlichen Wirkstoffabfall im Plasmaspiegel und zu einer verminderten Wirkung des eingenommenen Medikaments. Von Relevanz ist, dass die Induktion dosisabhängig ist vom Hyperforingehalt. Beruhend auf dieser Tatsache sollte deshalb ein Johanniskrautextrakt gewählt werden, der einen möglichst tiefen Hyperforingehalt aufweist. In der Schweiz ist derzeit nur ein Extrakt (Ze 117 → SL-Präparate: rebalance® und Hypericum Mepha®) registriert, der diesen Anforderungen gerecht wird und laut Studien im Vergleich zu Extrakten mit höherem Hyperforingehalt ein deutlich geringeres Interaktionspotenzial aufweist (12–14).

**Wirkmechanismen**

Pflanzliche Schlafmedikamente erhöhen die Schlafbereitschaft, senken die Einschlaflatenz sowie die nächtlichen Wachphasen und stellen die physiologische Schlafarchitektur mit den für den erholsamen Schlaf essenziell wichtigen REM- und Tiefschlafphasen wieder

her (6, 15). Im Gegensatz dazu werden die REM-Phasen bei vielen synthetischen Schlafmitteln unterdrückt und nehmen die Tiefschlafphasen ab. Die Unterdrückung der REM-Phasen gipfelt im Phänomen des «REM-Rebounds», der sich in Schlafstörungen nach dem Absetzen äussert. Der REM-Rebound scheint massgeblich daran Schuld zu tragen, dass es zur Manifestation einer Abhängigkeit kommt (16). Hang-over sind ebenfalls bei den synthetischen Schlafmitteln bestens bekannt, nicht aber bei den pflanzlichen Vertretern, da diese keinerlei narkotische Effekte haben (5, 16).

### Hopfen-Baldrian-Kombipräparate

Besonders bewährt haben sich Baldrian-Hopfen-Kombipräparate in der Behandlung von chronischen Ein- und Durchschlafstörungen sowie unruhigem Schlaf (17). Laut wissenschaftlichen Erkenntnissen ergänzt sich die Wirkung von Baldrian und Hopfen geradezu ideal (6). Drehscheibe des Schlaf-Wach-Rhythmus bilden die beiden körpereigenen Hormone Adenosin und Melatonin. Wird die Bildung eines dieser Hormone beeinträchtigt, zum Beispiel bei Depression, Alter, Jetlag, Schichtarbeit und so weiter, können sich Schlafstörungen manifestieren (4, 18, 19).

Adenosintriphosphat (ATP) ist der zelluläre Energiespeicher. Durch Abspaltung von Adenosin wird die in ATP gespeicherte Energie frei. Freies Adenosin bindet an die Adenosin-A1-Rezeptoren, welche die Funktion eines «Müde-Schalters» übernehmen (20). Mit steigender Konzentration von Adenosin im Gehirn gewinnt der Schlafdruck an Intensität. Bei Erreichen eines Adenosin-Schwellenwerts wird die Wachheit im frontobasalen Kortexbereich so stark inhibiert, dass es zur Auslösung des Schlafs kommt. Während der Dauer des Schlafs wird Adenosin wieder zu ATP aufgebaut und der Körper mit sinkendem Adenosinspiegel regeneriert (20). Anhand von Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Baldrian als «natürlicher Adenosin-Rezeptor-Agonist» fungiert und die eben beschriebene homöostatische Steuerung bei vorliegenden Schlafstörungen günstig beeinflusst (8).

Der zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus wird über das körpereigene Hormon Melatonin gesteuert (5). In Studien konnte belegt werden, dass Hopfen als Melatonin-Rezeptor-Agonist (ML1 und ML2) fungiert und als «natürliches Melatonin» die Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus positiv koordiniert (11).

Korrespondenzadresse:

Dr. Corinne Invernizzi

Medical Journalist

E-Mail: [cinvernizzi@sunrise.ch](mailto:cinvernizzi@sunrise.ch)

#### Referenzen:

1. ESCOP Monographs, Second Edition 2003 und 2009.
2. Ph. Helv.: Swissmedic. Anforderungen an die Erarbeitung von Monographien über pflanzliche Stoffe und Zubereitungen. 2010; 01.
3. IMS Health. Pharma Panel, 2010.
4. Schilter H et al.: Leitfaden Phytotherapie. Psychische und psychosomatische Erkrankungen 11: 822–23.
5. Arzneimittelkompendium der Schweiz.
6. Koetter U. et al.: A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21(9): 847–51.
7. Pallenbach E.: Ambulanter Entzug bei benzodiazepinabhängigen Patienten in Zusammenarbeit von Apotheker und Hausarzt. *Suchttherapie* 2006; 7: 1–10.
8. Schellenberg R. et al.: The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004; 70(7): 594–97.
9. Abourashed EA.: In vitro binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors. *Phytomedicine* 2004; 11(7–8): 633–38.
10. Drewe J.: Johanniskraut: Neubewertung der klinischen Sicherheit von Johanniskraut-Präparaten. *Phytotherapie* 2007; 2: 12–14.
11. Moore LB. et al.: St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 20; 97(13): 7500–02.
12. Brattström A. et al.: Der Johanniskrautextrakt Ze 117 – Wirksamkeit und Sicherheit. *Dtsch Apotheker Ztg* 2002; 142: 97–10.
13. Mai I. et al.: Hyperforin content determines the magnitude of the St. John's wort-cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 330–40.
14. Whitten DL. et al.: The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systemic review of prospective clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 512–26.
15. Füssel A. et al.: Effect of a fixed valerian Hop extract combination (Ze 91019) on sleep polygraphy in patients with non-organic insomnia: a pilot study. *Eur J Med Res* 2000; 5(9): 385–90.
16. Soyka M.: Drogen- und Medikamentenabhängigkeit. Stuttgart, Wiss. Verl.-Ges. 1998: 81–86.
17. Kubisch U. et al.: Themenheft pflanzliche Sedativa. Therapie von Schlafstörungen mit einem Baldrian-Hopfen-Extrakt. Wirksame Alternative zu Benzodiazepinen. *Zeitschrift für Phytotherapie* 2003; 24: 63–69.
18. Schmid DA. et al.: Changes of Sleep Architecture, Spectral Composition of Sleep EEG, the Nocturnal Secretion of Cortisol, ACTH, GH, Prolactin, Melatonin, Ghrelin, and Leptin, and the DEX-CRH Test in Depressed Patients during Treatment with Mirtazapine. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31(4): 832–44.
19. Herxheimer A. et al.: Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD001520.
20. Brattström A.: Neue wissenschaftliche Erkenntnis zum Wirkmechanismus von Baldrian. *Phytosymposium: Biogenic Drugs and the Central Nervous System*. Holland, 2004.
21. Cajochen C. et al.: Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003; 15(4): 432–37.