

**Baldrian- was gibt es Neues
zur bewährten
natürlichen Einschlafhilfe?**

Apothekerin Kathrin Sichardt
Universität Leipzig, Institut für Pharmazie

✉ sichardt@uni-leipzig.de

☎ 0341/9736986

Warum eigentlich schlafen...?

...wenn man dabei doch soviel verpasst!

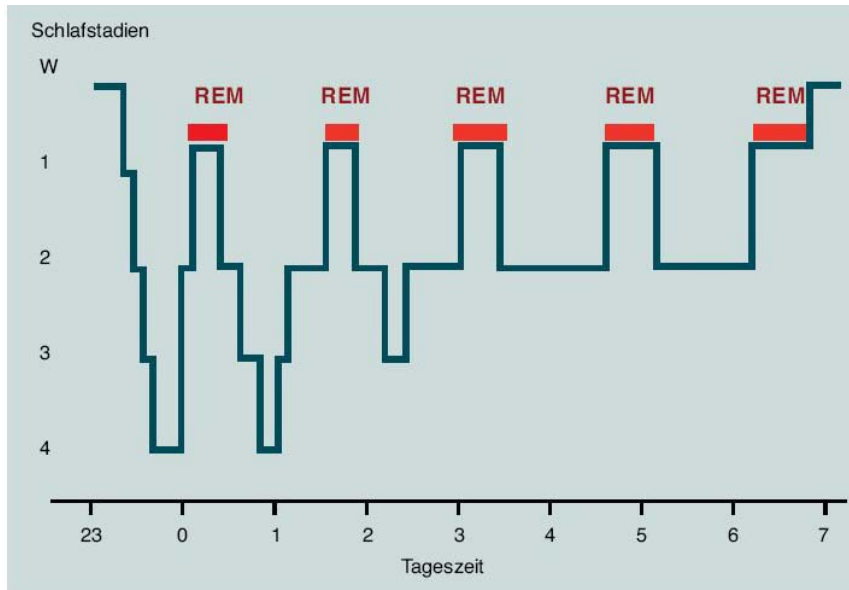
- ein Drittel des Lebens wird durchschnittlich mit Schlafen verbracht
- durchschnittliche Schlafdauer 7.2h
- Zeitspanne einer „bürgerlichen“ Nacht liegt zwischen 23 Uhr bis 7 Uhr
- am besten wird in ländlichen Regionen geschlafen, Großstadtbewohner kämpfen häufiger mit Schlafstörungen
- Schlaf passt sich in den circadianen Rhythmus ein



Warum eigentlich schlafen...?

...wenn man dabei doch soviel verpasst!

- **Sinn und Zweck?! ⇒ Maximum an trophotropen Prozessen**
- **Schlafstadien ⇒ Leichtschlaf, Tiefschlaf, REM (Rapid Eye Movement)**



Schlafstadienverlauf (schematisch) während einer Nacht. Schlafstadium 1 und 2 (Leichtschlaf), Stadium 3 und 4 (Tiefschlaf) und REM (Rapid Eye Movement) – Schlaf. W = Wach.

entnommen aus Pharmazie unserer Zeit 3/2007

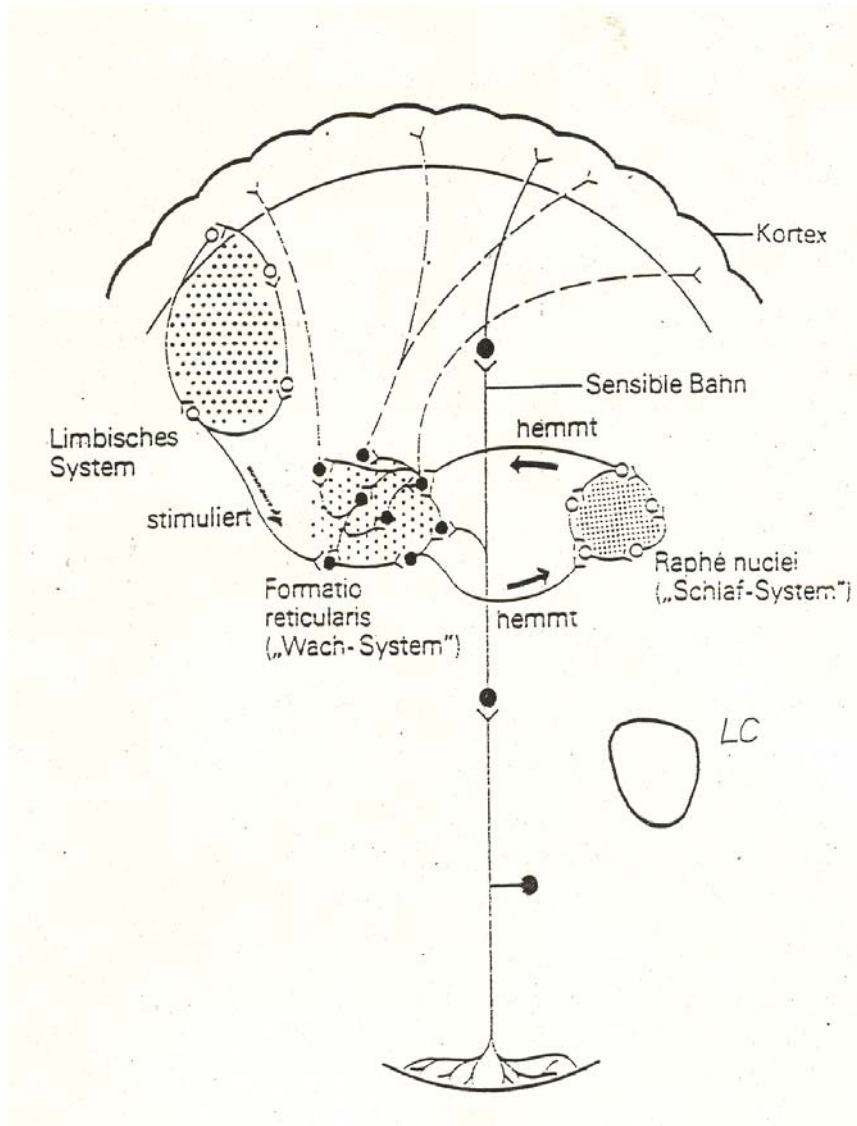
Tiefschlaf

- körperliche Regeneration

REM

- Verarbeitung und Vergessen von Erlebnissen

Regulation von Schlaf & Wachheit



**Kommunikation zwischen
Wach- und Schlaf-System**

Melatonin

Orexin

Schlafstörungen

- **Schlafqualität versus Schlafquantität**
⇒ Schlafbedürfnis in Korrelation zum Alter einschätzen

Insomnien

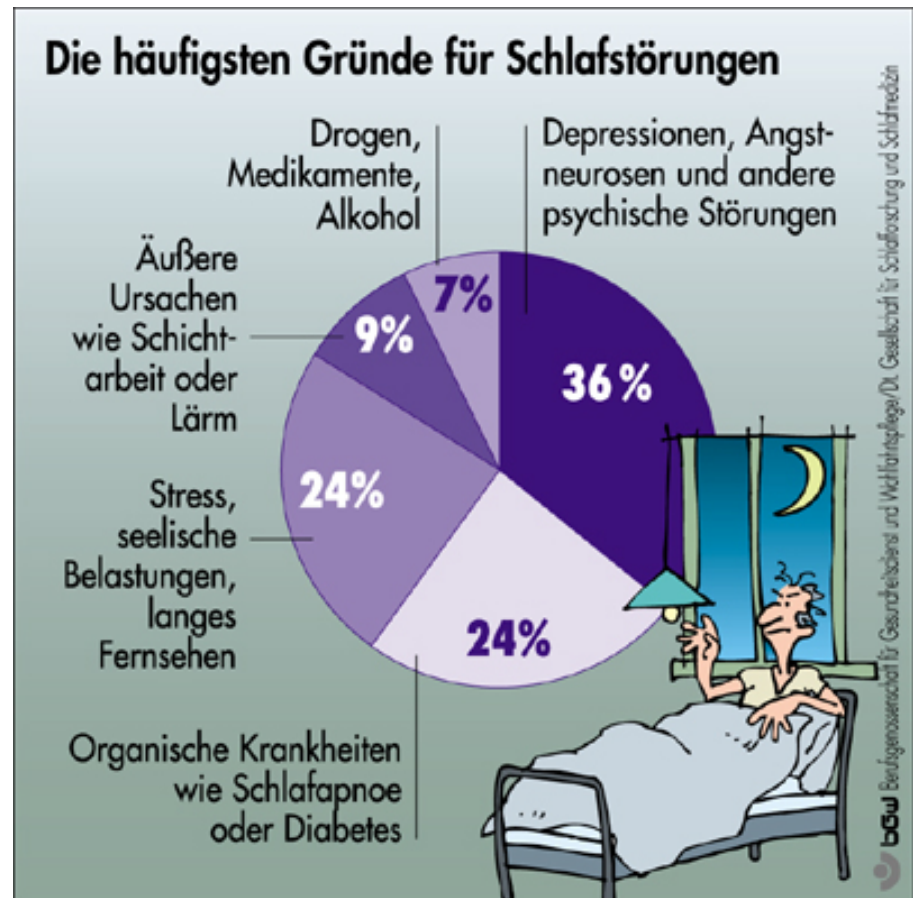
Parasomnien

Hypersomnien

Atmungsstörungen

Circadiane Störungen

Bewegungsstörungen



Insomnien

Behandlungsoptionen

Antihistaminika

- Gewöhnung
- Hang-over
- Veränderung der Schlafarchitektur
- Interaktionen

Benzodiazepine

- Toleranz und Abhängigkeit
- Wirkdauer
- Wirkspektrum

Antidepressiva/Neuroleptika

- Physiologisches Schlafmuster
- Interaktionen

Melatonin/L-Tryptophan

- Chronobiotika
- In Deutschland nur im Rahmen klinischer Studien

Phytopharmaka

Baldrian

Hopfenzapfen
Melissenblätter
Passionsblumenkraut
Lavendelblüten

- nebenwirkungsarm
- physiologisches Schlafmuster

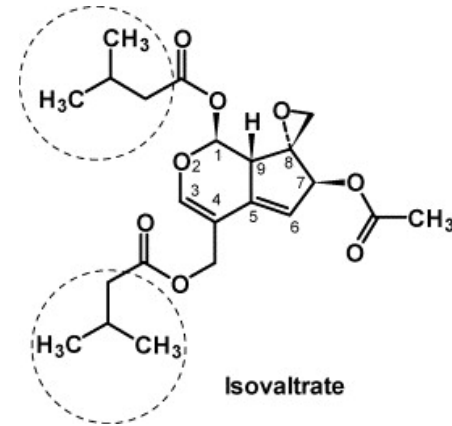
Valeriana officinalis, L. (Valerianaceae)

- Valeriana – valere = kräftig, wert sein
- Synonyme: Arzneibaldrian, Balderbracken, Balderjan, Bullerjan, Gebräuchlicher Baldrian, Gemeiner Baldrian, Katzenkraut, Stinkbaltes
- Monografie: Ph. Eur. 5.0.
- Zubereitungen: Infus, Extraktion durch Mazeration mit verschiedenen Extraktionsmitteln (DEV3-6:1)
⇒ Tinktur, Trockenextrakt in feste Arzneiformen eingearbeitet
- Indikation: Unruhezustände, nervös bedingte Einschlafstörungen bzw. Schmerzen im Magen-Darmbereich

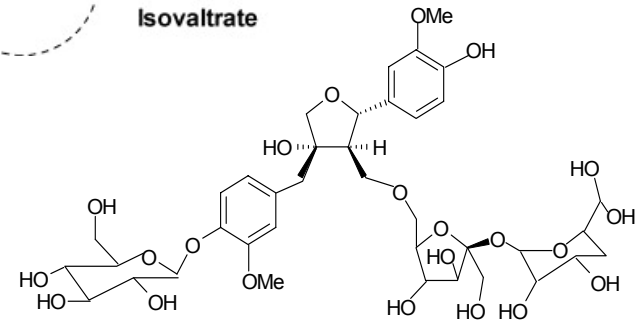


Valeriana officinalis, L. (Valerianaceae)

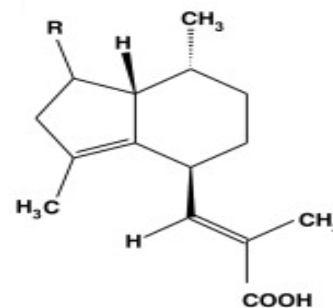
- ätherisches Öl (0.5-2.0%)
- **Valepotriate** (0.8-1.7%)
- **Lignane**
- Flavonoide
- Phenolcarbonsäuren
- **Aminosäuren**
- Fettsäuren
- Kohlenhydrate
- Alkaloide
- **schwer flüchtige Sesquiterpencarbonsäuren**



Isovaltrate

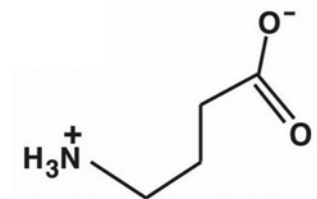


4'-O- β -D-Glucosyl-9-O-(6''-deoxysaccharosyl)olivil



Valerenic acid

(R = H)



GABA

Valeriana officinalis, L. (Valerianaceae)

**Inhaltsstoffe
Baldrianwurzel**

**Purinerges
system**

**Serotonerges
system**

**GABAerges
system**



Valeriana officinalis-Purinergeres System

- **Adenosin – physiologischer Schlaffaktor**

⇒ Konzentrationsanstieg während der Wachphase

⇒ Konzentrationsabnahme während der Schlafphase

⇒ Inhibition der neuronalen Aktivität



via Adenosinrezeptoren – A₁R Subtyp

- **N-Typ Ca²⁺ Kanäle ↓**
- **cAMP ↓**
- **K⁺ Kanäle ↓**

**neuronale
Erregbarkeit ↓
&
synaptische
Transmission ↓**

Valeriana officinalis-Purinergeres System

- **Untersuchungen auf Rezeptorebene, in vitro und in vivo**

Rezeptor

- A₁R Agonismus
- A₁R Antagonismus
- A_{2A}R Partialantagonismus

Radioligandbindungsstudien & Funktionsassays

Gewebe

- A₁R Agonismus
- A₁R Antagonismus

Elektrophysiologie: intrazelluläre Ableitungen

Organismus - A₁R Agonismus

Verdrängungsstudie unter EEG Kontrolle
Anwendungsbeobachtung
In Kombination mit Theophyllin

Valeriana officinalis-Purinergeres System

- **Wirkqualität - Extraktionsmittelabhängigkeit**

methanolischer Auszug

- A₁R Agonismus
- A_{2A}R Partialantagonismus

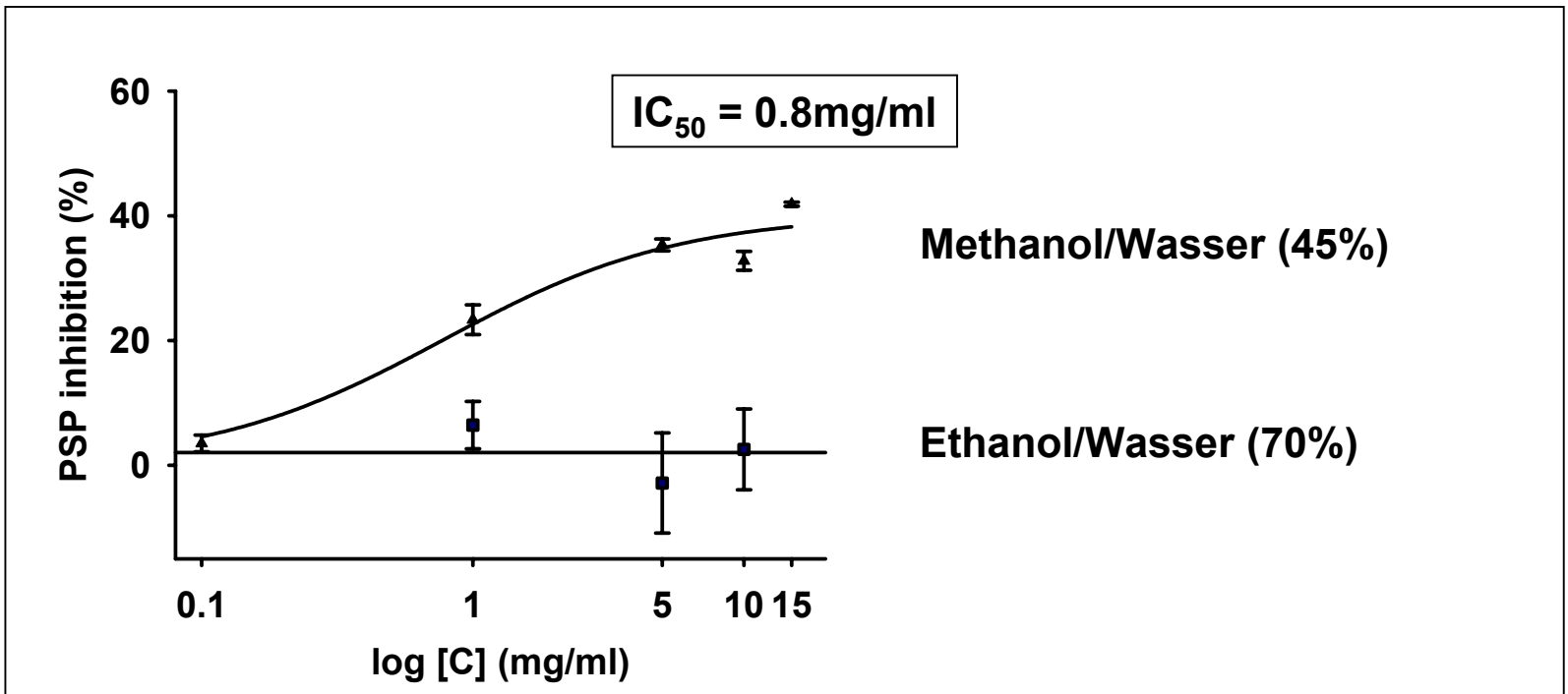
ethanolischer Auszug

- kein Effekt

Isovaltrat als Reinsubstanz

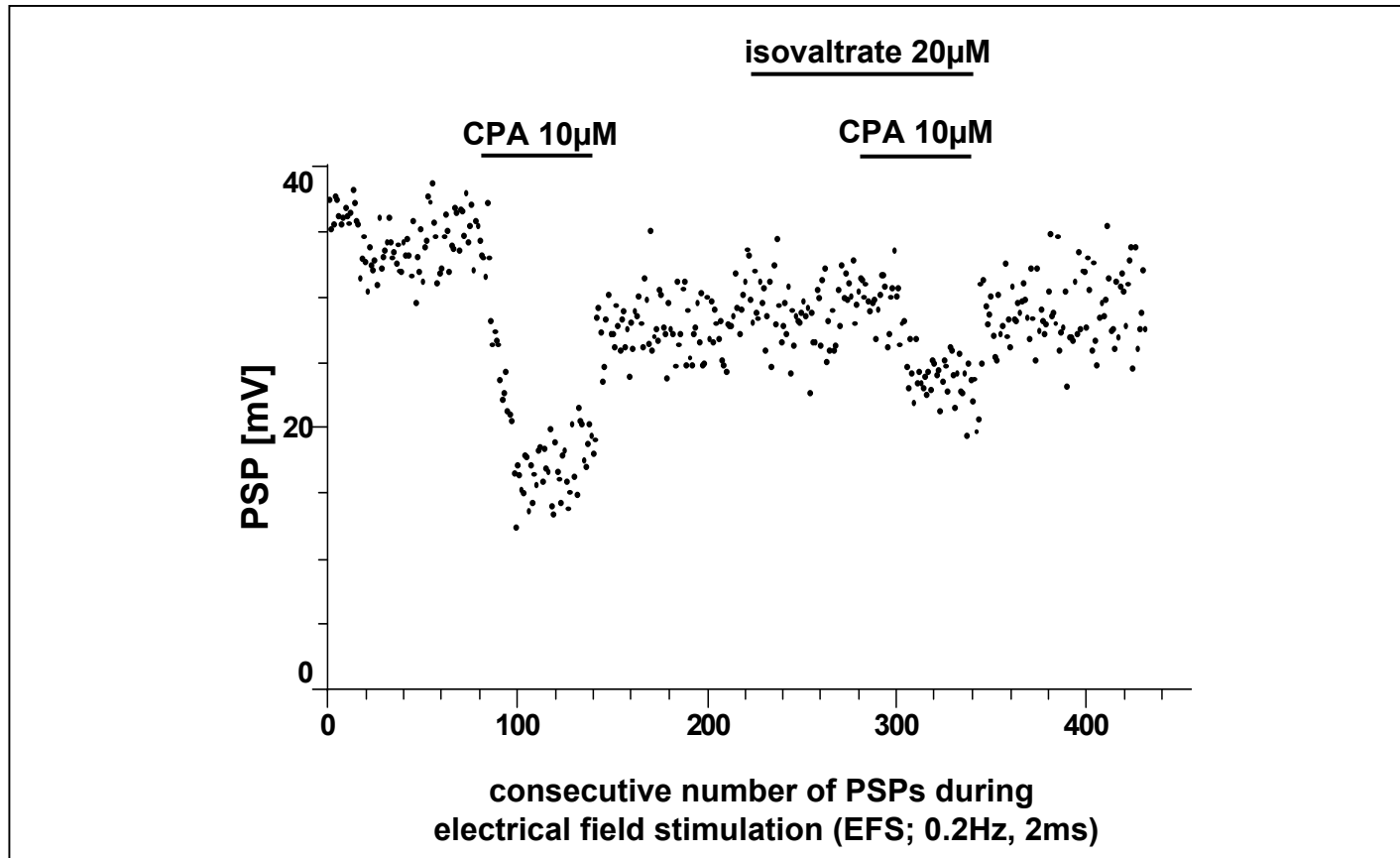
- A₁R Antagonismus

Methanolischer vs. ethanolischer Auszug



Sichardt K, Vissienon Z, Koetter U, Brattstrom A, Nieber K. Modulation of postsynaptic potentials in rat cortical neurons by valerian extracts macerated with different alcohols: Involvement of Adenosine A₁- and GABA_A-Receptors *Phytotherapy Res* 2007;21:932-37.

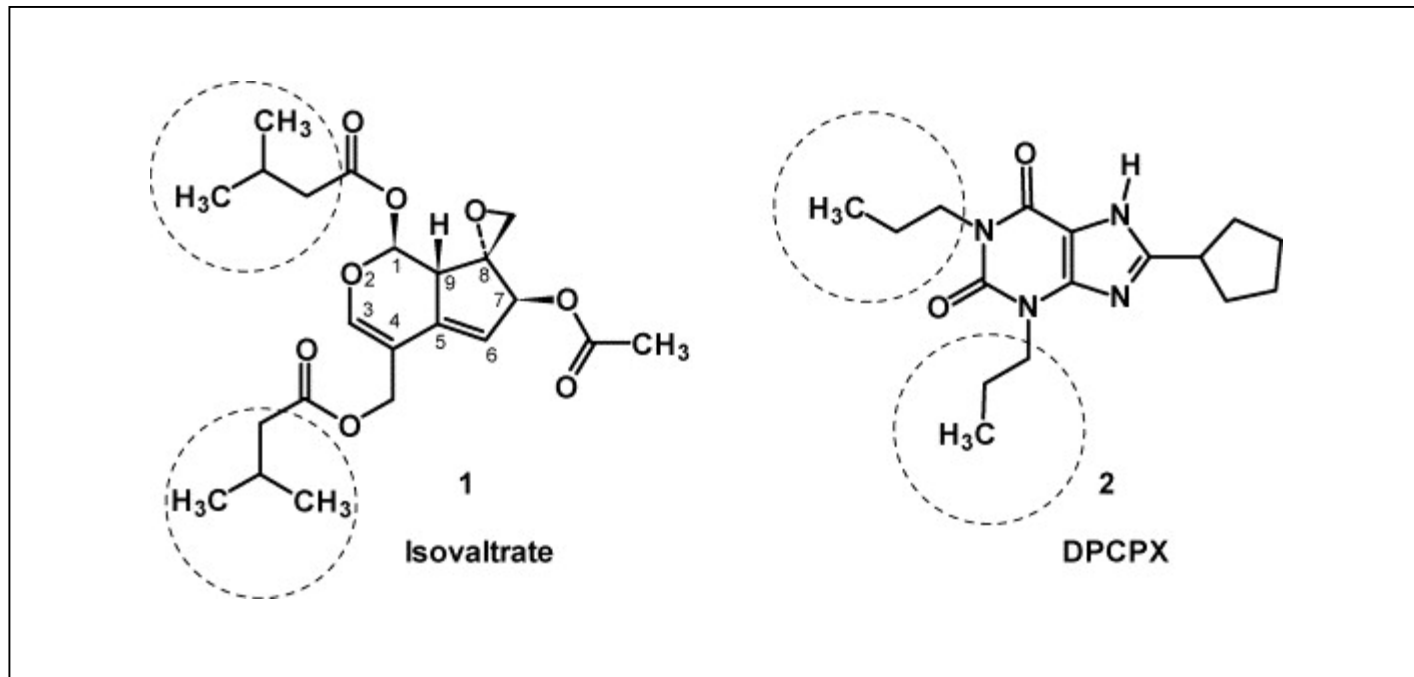
Isovaltrat – Antagonismus an A₁R



Lacher SK, Mayer R, Sichardt K, Nieber K, Müller CE. Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A₁ receptors. *Biochem Pharmacol* 2007; 73(2):248-58.

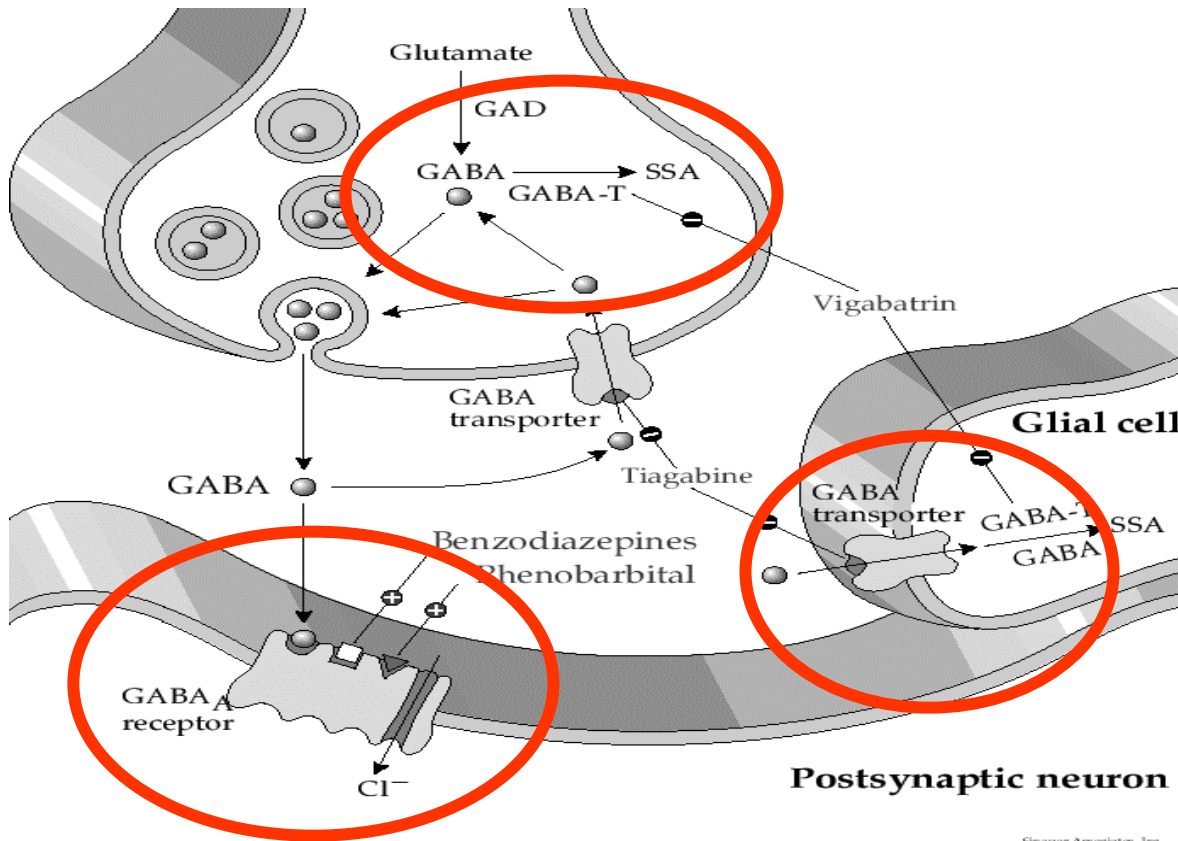
Isovaltrat – Antagonismus an A₁R

- **struktureller Vergleich:**



Valeriana officinalis- GABAerges System

• vorstellbare Wirkmechanismen:



GABA_A Rezeptor

Modulation von
Öffnungswahrscheinlichkeit
& -dauer

GABA synaptischer Spalt ↑

Erhöhung des extrazellulären
GABA-Angebots

GABA Presynapse ↑

Erhöhung des intrazellulären
GABA-Angebots

Valeriana officinalis- GABAerges System

• Modulatorischer Einfluss am GABA_A Rezeptor:

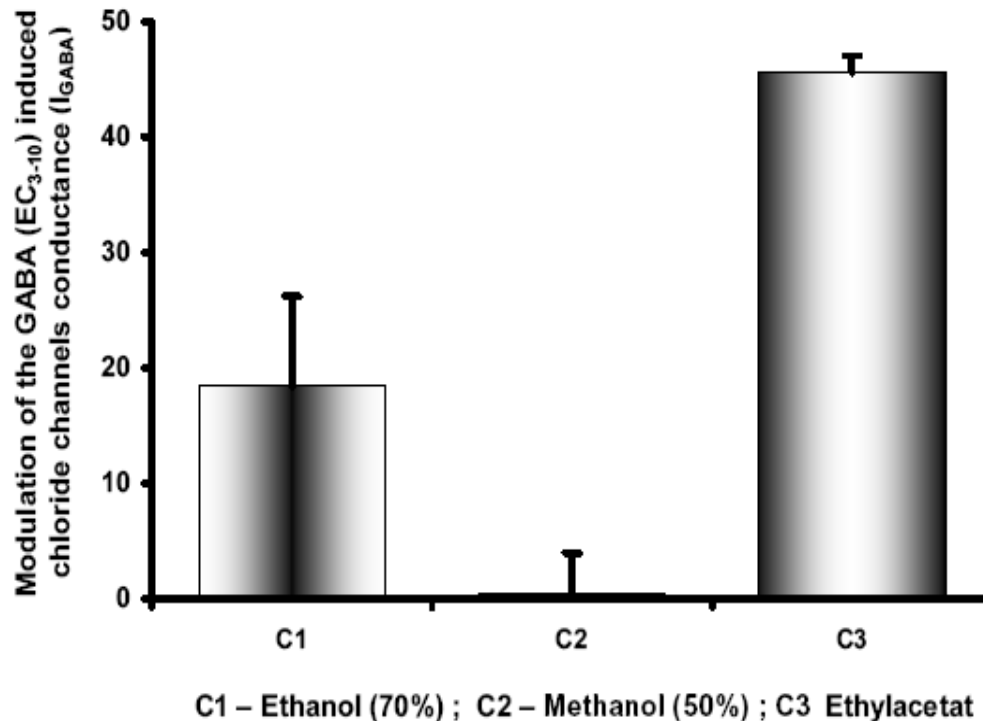


Fig. 2. Modulation of the GABA-induced chloride channels conductance by valerian tracts (note: the response is due to the polarity of the solvents)

Wirkqualität von Extraktionsmittel abhängig



modulatorischer Einfluss steigt mit abnehmender Polarität



Wirksame Komponente im Drogenmaterial ≠ GABA

Valeriana officinalis- GABAerges System

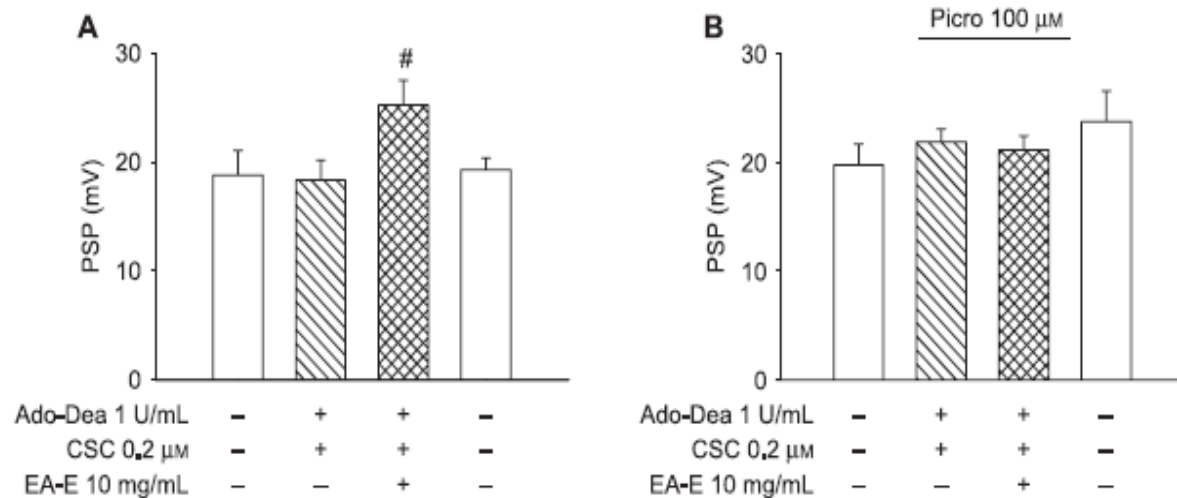


Figure 4. Effects of the ethylacetate extract (EA-E) on the PSPs evoked by electrical stimulation in pyramidal cells of the rat cingulate cortex. (A) EA-E (10 mg/mL) increased the PSPs in the presence of adenosine deaminase (Ado-Dea, 1 U/mL) and the A_{2A} receptor antagonist CSC (0.2 μ M). The superfusion time of each substance was 5 min before application of the next. The period of washout was 10 min. Mean \pm SEM of three experiments. # $p < 0.05$, significant vs Ado-Dea and CSC. (B) Effect of EA-E (10 mg/mL) in the presence of picrotoxin (Picro, 100 μ M). Mean \pm SEM of three experiments similar to the experiment shown in (A).

Sichardt K, Vissiennon Z, Koetter U, Brattstrom A, Nieber K. Modulation of postsynaptic potentials in rat cortical neurons by valerian extracts macerated with different alcohols: Involvement of Adenosine A_1 - and $GABA_A$ -Receptors *Phytotherapy Res* 2007;21:932-37.

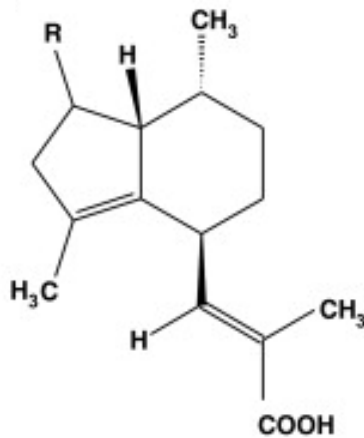


Bestätigung eines Einflusses auf das GABAerge System

Valeriana officinalis- GABAerges System

Wenn nicht GABA, welche Drogenkomponente dann?

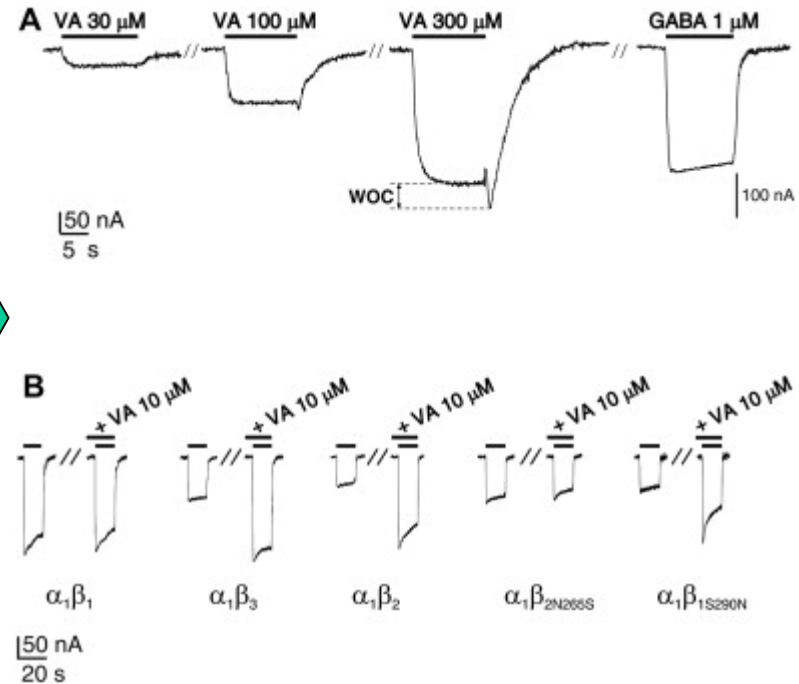
Reinsubstanzen



- Valerenic acid (R = H)
- Hydroxyvalerenic acid (R = OH)
- Acetoxyvalerenic acid (R = OAc)

Valerensäure

Eigene & potenzierende Effekte



Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, Hering S. Valerenic acid potentiates and inhibits GABA_A receptors: Molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*; 53(1):178-87.

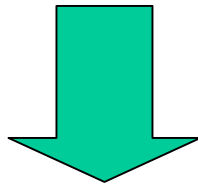
Valeriana officinalis- serotonerges System

- **Serotonin**

„Glückshormon“

physiologischer Schlafauslöser

antidepressiv wirksam



Baldrianextrakt und Valerensäure agieren als partielle Agonisten am 5-HT_{5α} Receptor in vitro

