



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

„Kritische Betrachtung der Wirkung von Baldrian“

Verfasserin

Elnaz ADAMBAGAN

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, 2012

Studienkennzahl lt. Studienblatt: A 449

Studienrichtung lt. Studienblatt: Diplomstudium Pharmazie

Betreuerin / Betreuer: Univ. Prof. Dr. Steffen Hering

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit unterstützt haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Diplomarbeitsbetreuer, Herrn Univ. Prof. Dr. Steffen Hering, sowie Frau Dr. Sophia Khom, für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern und meiner Schwester für die finanzielle und vor allem moralische Unterstützung und dafür dass sie mir immer tatkräftig zur Seite standen.

Weiters bedanke ich mich bei all meinen Freunden und Kollegen, die immer für mich da waren und mich ermutigt haben!

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die Diplomarbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt und mich auch sonst keiner unerlaubten Hilfe bedient habe.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Ich habe mich bemüht, sämtliche Inhaber der Bildrechte ausfindig zu machen und ihre Zustimmung zur Verwendung der Bilder in dieser Arbeit eingeholt. Sollte dennoch eine Urheberrechtsverletzung bekannt werden, ersuche ich um Meldung bei mir.

Inhalt

1. Traditionelle Verwendung des Baldrians	4
2. Die Pflanze Baldrian: Aussehen und Inhaltstoffe	8
2.1. Das ätherische Öl:	9
2.2. Valerenäsäure	9
2.3. Die Valepotriate	12
2.4. GABA	15
2.5. Phenylpropanderivate und andere Inhaltsstoffe des Baldrians	16
3. Problemstellung.....	21
4. Methoden.....	23
4.1 Literaturrecherchen (Mai bis Juli 2012).....	23
4.2. Verfassen der Arbeit (Juli- September 2012).....	23
5. Ergebnisse	24
5.1 Baldrian <i>in vitro</i>	24
5.1.1. GABA _A -Rezeptoren	24
5.1.2. Serotonin-Rezeptoren:.....	31
5.1.3. Adenosin-Rezeptoren	32
5.1.4. Glutamat-Rezeptoren	36
5.1.5. Die spasmolytische Wirkung	38
5.1.6. Die Toxizität.....	39
5.1.7. Die zytoprotektive Wirkung.....	41
5.1.8. Die entzündungshemmende Wirkung	43
5.1.9. Metabolisierung anderer Pharmaka.....	43
5.2. Baldrian im Tiermodell	43
5.2.1. Sedierende, anxiolytische, antidepressive Wirkung.....	43
5.2.2. Wirkung auf die peripheren Organe.....	53
5.2.3. Die spasmolytische Wirkung	53
5.2.4. Neurologische Wirkung	55
5.2.5. Die Zytotoxizität	58
5.3. Baldrian in klinischen Studien	60
5.3.1. Baldrian als Anxiolytikum	60
5.3.1.1 Baldrian in Monopräparaten.....	60
5.3.1.2 Baldrian in Kombinationspräparaten.....	64
5.3.2 Baldrian als Sedativum.....	66
5.3.2.1 Baldrian in Monopräparaten.....	66
5.3.2.2 Baldrian in Kombinationspräparaten.....	79
5.3.3 Baldrian als Antidepressivum	88
6. Diskussion	91
7. Zusammenfassung.....	95
8. Abstract	96
9. Quellenverzeichnis	97
10. Lebenslauf.....	114

1. Traditionelle Verwendung des Baldrians

Seit jeher besitzt die Phytotherapie einen großen Stellenwert in der Behandlung verschiedenster, neurologischer bzw. psychiatrischer Erkrankungen. Bekannte Vertreter dafür sind beispielsweise Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Gingko (*Gingko biloba*) und Baldrian (*Valeriana officinalis*) (Jarema, 2008).

Valeriana officinalis und seine Unterarten werden als eine Sammelart, *V. officinalis* sensu lato, zusammengefasst (Hänsel et al., 1994). Die Gattung *Valeriana* besitzt über 250 verschiedenen Arten, welche wiederum in mehrere Subspezies gegliedert sind und weltweit Verwendung finden (Circosta et al., 2007). Als Beispiele kann man den indischen Baldrian („Indian Valerian“ auch *Valeriana wallichii*) oder den chinesischen bzw. japanischen Baldrian (*Valeriana angustifolia* oder *V. fauriei*) nennen. Eine weitere Spezies, nämlich *V. jatamansi* wird traditionell in Indien bzw. im Nahen Osten verwendet (Houghton, 1999).

Extrakte vom *Valeriana wallichii* wurden in der indischen Volksmedizin wegen ihrer spasmolytischen Wirkung (Wagner und Jurcic, 1979); *V. capensis* in der traditionellen, afrikanischen Medizin bei der Behandlung von Epilepsie, Hysterie sowie Nervenkrankheiten und *V. fauriei* in der traditionellen, chinesischen und japanischen Medizin wegen seiner spasmolytischen, sedierenden sowie antidepressiven Wirkung verwendet (Murti et al., 2011).

Die Verwendung vom Baldrian als Heilpflanze begann bereits in der Antike (Eadie, 2004). Dioskurides, ein griechischer Arzt und Autor aus dieser Zeit berichtete über Heilwirkungen verschiedener Baldrianarten. Unter anderem wurden die diuretische und die Menstruationsfördernde Wirkung beschrieben, wobei nicht gänzlich geklärt ist, welchen Baldrianarten diese Eigenschaften zugeschrieben wurden (Eadie, 2004).

In Europa ist *Valeriana officinalis*, allgemein bekannt als „Baldrian“ bzw. der „echte Baldrian“ weit verbreitet und kommt therapeutisch zum Einsatz (Circosta et al., 2007).

Zu den früheren Indikationsgebieten gehören unter anderem Epilepsie (Malva et al., 2004), Mund-Rachenentzündungen, Kopfschmerzen, Übelkeit (Eadie, 2004) und Verdauungsstörungen (Pepping, 2000; Eadie, 2004). Außerdem war Baldrian für seine diuretische Wirkung

(Baibado und Cheung, 2011) sowie entzündungshemmende Wirkung bei Vaginalinfektionen, spasmolytische Wirkung bei Magendarmbeschwerden und für seine expektorierende Wirkung bekannt (Eadie, 2004).

Weiters wurde Baldrian als Dekokt bei Erkältungen und Antidot gegen Gift eingesetzt (WHO).

Abgesehen davon fand die getrocknete Baldrianwurzel allein oder in Kombination als natürliches Abwehrmittel gegen Nagetiere, Insekten und Schädlinge Verwendung (Bos et al., 1998). Während des ersten Weltkrieges wurde Baldrian zur Behandlung bzw. Prävention von Kriegsneurosen eingesetzt (Patočka und Jakl, 2010).

Im 16.Jh wurden die Wurzeln auch als Parfum verwendet. Außerdem wird sie als Futter von Schmetterlingen und Motten gefressen (Pakseresht et al., 2011).

Die getrockneten unterirdischen Organe des Baldrians finden auch als Extrakt oder ätherisches Öl zur Selbstmedikation, sowie in der Kosmetik oder Aromatherapie bzw. in der Veterinärmedizin Verwendung (Bos et al., 1998).

In zahlreichen Studien konnte man bereits die sedierende (Houghton, 1999; Malva et al., 2004; Circosta et al, 2007; Wang et al., 2009), hypnotische (Malva et al., 2004), spasmolytische (Circosta et al., 2007; Wang et al., 2009), anxiolytische (Houghton, 1999; Circosta et al., 2007; Wang et al., 2009) und antidepressive (Wang et al., 2009) Wirkung des Baldrians nachweisen. Heute werden vorwiegend wässrige oder ethanolische Baldrianextrakte in Form von Kapseln, Tropfen, Tabletten oder Tee (EMA), als mildes Sedativum und Anxiolytikum (Houghton, 1999; Wang et al., 2009) zur Behandlung vom psychischen Stress (Morazzoni und Bombardelli, 1995; Houghton, 1999; Wang et al., 2009), leicht nervösen Spannungszuständen (Pepping, 2000) und Insomnie (Morazzoni und Bombardelli, 1995) und als Spasmodikum, (Morazzoni und Bombardelli, 1995; Circosta et al., 2007; Wang et al., 2009) zur Behandlung von respiratorischen und kardiovaskulären Störungen bei Hypertension, Angina Pectoris, Palpitationen, Bronchialasthma, hepatischen Koliken, menstruellen Krämpfen bzw. gastrointestinalen Spasmen eingesetzt (Circosta et al., 2007).

Valeriana officinalis wird nicht nur als Monopräparat, sondern auch in Kombination mit anderen Phytopharmaka eingesetzt, um die Wirkung zu verbessern (Koetter et al., 2007; Salter und Brownie, 2010). Zu diesen gehören insbesondere:

Kava-Kava / Kava (Extrakt aus den Wurzeln von *Piper methysticum*) stammt von pazifischen Inseln, wo sie als Zutat in einem zeremoniellen Trank verwendet wird (Antoniades et al., 2012). Es wird angenommen, dass diese Pflanze neben einer anxiolytischen (Volz und Kieser, 1997; Pittler und Ernst, 2000), sedierenden (Antoniades et al., 2012) und Schlafqualität verbesserten Eigenschaft (Shinomiya et al., 2005b), auch einen aphrodisierenden und stimulierenden Effekt (Wheatley, Sept. 2001), sowie bei hoher Dosierung, muskelrelaxierende und mild-antikonvulsive Wirkungen besitzt (Copley et al., 2002). Allerdings führten mehrere Berichte über die Hepatotoxizität dieser Pflanze zu einem Verbot von Kava in den meisten Ländern weltweit (Wheatley, 2005).

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) ist seit mehr als 2000 Jahren bekannt. Sie ist ein beliebtes pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Angstzuständen (Spinella, 2002), Insomnie sowie depressiven Störungen und findet vor allem in Form von Kräutertee, Tabletten oder als Tinktur Anwendung (Antoniades et al., 2012). Insbesondere Hyperforin, aber auch Hypericin werden für die antidepressive Wirkung dieser Pflanze verantwortlich gemacht (Güzelcan et al., 2001; Barnes et al., 2001).

Zitronenmelisse (*Melissa officinalis*) wurde traditionell wegen ihrer sedierenden (Antoniades et al., 2012) und schlaffördernden Effekte (Kennedy et al., 2002) verwendet. Sie scheint daneben jedoch auch eine carminative, antipyretische, antispasmolytische, hypotensive, diaphoretische Wirkung zu besitzen und könnte neben Schlaf-, auch bei Angststörungen und Depressionen eingesetzt werden. In USA ist diese Pflanze als GRAS („generally recognized as safe“) eingestuft (Gardiner, 2000).

Passionsblume (*Passiflora incarnata*) ist wegen ihrer sedierenden und hypnotischen (Capasso und Sorrentino, 2005) sowie anxiolytischen Wirkung bekannt. Sie besitzt an Menschen vermutlich die gleiche anxiolytische Wirksamkeit wie Oxazepam, jedoch ohne dessen unerwünschten Nebenwirkungen auszulösen (Akhondzadeh et al., 2001), und wird oft als Monopräparat oder in Kombination zur Behandlung von Angstzuständen und Insomnie verschrieben (Carrasco et al., 2009).

Hopfen (*Humulus lupulus*) wird traditionell bei Insomnie (Koetter et al., 2007; Brattström, 2007), Angstzuständen und Nervosität eingesetzt (Brattström, 2009). Ze 91019 ist beispiels-

weise ein fixes Baldrian-Hopfen-Kombinationspräparat (Verhältnis 25:6) (Müller et al., 2002), das in Europa und den USA bei Schlafstörungen eingesetzt wird (Abourashed et al., 2004). Wegen den spärlichen Nebenwirkungen ist sie heute als GRAS eingestuft (Ulbricht et al., 2012).

Wenn ein Kombinationsprodukt auf den Markt kommt, müssen nicht nur die einzelnen Inhaltsstoffe, sondern auch das Kombinationsprodukt die klinische Wirksamkeit bewiesen haben (Koetter et al., 2007).

2. Die Pflanze Baldrian : Aussehen und Inhaltstoffe

Valeriana officinalis ist eine mehrjährige, bis zu 2 Meter große Staude, die aus ihrem Rhizom und Wurzelsystem als einziger Stamm wächst. Der Stamm trägt gegenständige dunkelgrün gezackte Blätter sowie kleine, weißlich bis rosafarbene Blüten.

Die Pflanze besitzt ein vertikales Rhizom mit hoher Anzahl an Würzelchen und ein bis mehrere horizontale Ausläufer. Ihr Rhizom ist ungefähr 2 bis 5 Zentimeter lang, 1 bis 3 Zentimeter dick und besitzt eine gelblich braun bis dunkelbraune Farbe (Eadie, 2004; Patocka und Jakl, 2010; Baibado und Cheung, 2011; WHO-Monographie).

Diese Pflanze blüht in der nördlichen Hemisphäre von Juni bis September (Pakseresht et al., 2011).

Die unterirdischen Organe (Rhizom, Wurzel, Ausläufer) werden bei Temperaturen unter 40 Grad getrocknet und zur Herstellung von wässrigen bzw. ethanolischen Extrakten eingesetzt (Eadie, 2004; Damnjanovic et al., 2010).

Wenn die Pflanze getrocknet ist entwickelt sie einen sehr unangenehmen, jedoch charakteristischen Geruch ähnlich dem von verschwitzten Socken (Eadie, 2004).



Abbildung 1 *Valeriana officinalis* (Murti et al., 2011)

Valeriana officinalis ist in Europa und Asien heimisch und in Amerika bereits eingebürgert (Wichtl et al., 2008). Für den medizinischen Einsatz wird Baldrian besonders in England, Osteuropa und Belgien kultiviert (Fintelmann und Weiss, 2006).

Die chemische Zusammensetzung der Baldrianwurzel variiert stark je nach Wachstumsbedingungen der Pflanze bzw. Art und Alter der Pflanze sowie des Extraktes. Zwei Bestandteile vom Baldrian nämlich das ätherische Öl und die Valepotriate (*Valeriana*-epoxy-triester) zählen bisher zu den wirksamsten Komponenten dieser Pflanze, welche für die Wirkung verantwortlich sind (Circosta et al., 2007; WHO-Monographie).

2.1. Das ätherische Öl:

Das ätherische Öl, welches sich in der Rinde und Hypodermis von Rhizom und Wurzel befindet (Hänsel et al., 1994), kommt in Konzentrationen von 0.2 % bis 2.8% in der Pflanze vor (Eadie, 2004). Die Zusammensetzung dieses stark und unangenehm riechenden Öls variiert je nach Spezies, Umweltfaktoren und geografischer Lage (Houghton, 1999; Pepping, 2000).

Sogar bei den Subspezies der einzelnen Arten gibt es Unterschiede in der Zusammensetzung des ätherischen Öls. Beispielsweise beträgt der Bornylacetatgehalt laut Eadie in *Valeriana officinalis* ssp. *pratensis* im Durchschnitt 35%, in *Valeriana officinalis* ssp. *illyrica* jedoch nur 0.45% (Eadie, 2004).

Bisher konnte man über 150 verschiedene Komponenten identifizieren (Wichtl et al., 2008; Patočka und Jakl, 2010). Die wichtigsten Komponenten des ätherischen Öls sind C10-Einheiten (Monoterpenen) und C15-Einheiten (Sesquiterpene).

Zu den wichtigsten flüchtigen Monoterpenen gehören Bornylacetat (Houghton, 1999; Eadie, 2004; Letchamo et al., 2004), Borneol (Pepping, 2000), Bornylisovalerat (Eadie, 2004) und Camphen (Letchamo et al., 2004).

2.2. Valerensäure

Zu den flüchtigen Sesquiterpenen gehört Valerensäure (z.T im ätherischen Öl enthalten) (Houghton, 1999; Pepping, 2000; Eadie, 2004; Wudeneh Letchamo et al., 2004; Circosta et al., 2007), wobei man den höchsten Gehalt in *Valeriana officinalis* und den niedrigsten in *Valeriana sitchensis* messen konnte, sowie Isovalerensäure (Groppo et al., 2008). Die unter-

schiedlichen Mengen an Valerensäure sind somit charakteristisch für die einzelnen Spezies (Navarrete et al., 2006).

Weiters gehören unter anderem zu den flüchtigen Sesquiterpenen, Valerenon (Hazelhoff et al., 1979; Pepping, 2000; Eadie 2004; Circosta et al, 2007), Valerenal (Anderson et al., 2010), Acetoxyvaleren- sowie Hydroxyvalerensäure (Hazelhoff, 1979; Eadie 2004; Letchamo et al., 2004; Venkataramanan et al., 2006; Circosta et al., 2007) und β - Caryophyllen (Eadie, 2004).

Valerensäure, in Kombination mit Valerenal, kommt nur beim echten Baldrian vor und ermöglicht so die Unterscheidung von den anderen Arten wie beispielsweise *Valeriana edulis* und *waliichii*.

Diese Säure ist somit ein Hauptbestandteil der *Valeriana officinalis* (Benke et al., 2009) und wird häufig als Marker für die qualitativen sowie quantitativen Analysen von Baldrianpräparaten verwendet (Anderson et al., 2010).

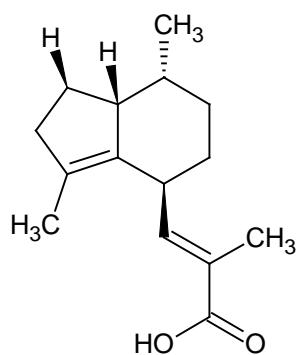


Abbildung 2 Strukturformel der Valerensäure

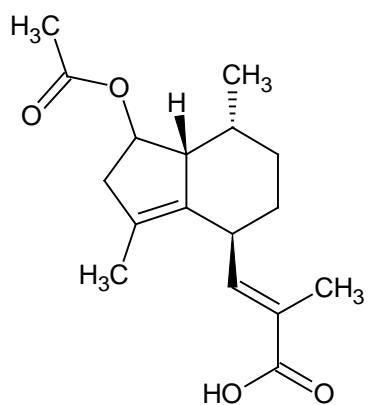


Abbildung 3 Strukturformel Acetoxyvalerensäure

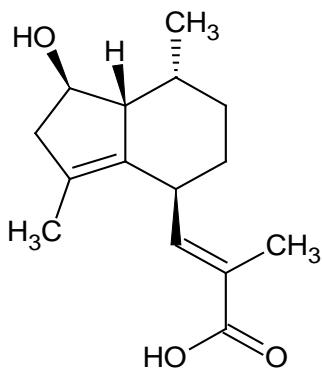


Abbildung 4 Strukturformel Hydroxyvalerensäure

Die Ausbeute der Valerensäure, Acetoxy- Valerensäure und Hydroxy- Valerensäure- Extraktion aus den getrockneten unterirdischen Organen der *Valeriana officinalis* kann durch die Erhöhung der Extraktionstemperaturen erhöht werden, wobei allerdings dadurch vermehrt Valerensäure-Abbauprodukte entstehen (Boyadzhiev et al., 2004).

Valerensäure kommt nur in *Valeriana officinalis*- Arten vor (Bos et al., 2002) und kann unter anderem durch Glucuronidation metabolisiert werden (Venkataraman et al., 2006).

Nach einer Verabreichung von 20 mM Valerensäure konnte die Bildung von 2 Valerensäure-Glucuroniden, vier Glucuroniden hydroxylierter Valerensäure und ein Glucuronid von hydroxylierter Dehydro-Valerensäure in der Leber und der Galle per HPLC quantifiziert werden. Valerensäure besitzt außerdem eine geringe Bioverfügbarkeit nach peroraler Gabe und durchläuft umfangreiche Biotransformation (eine hohe hepatische Clearance), da nur niedrige Serumkonzentrationen des unkonjugierten Inhaltsstoffes nach einer peroralen Verabreichung zu beobachten ist. Die biliäre Ausscheidung der Valerensäure und seiner Metaboliten wird fast ausschließlich über MRP 2 vermittelt. MRP 2 (multidrug resistance protein 2) ist an der biliären Ausscheidung von klinisch wichtigen anionischen Arzneimitteln beteiligt (Maier-Salamon et al., 2009).

Valerensäure erreicht ihren maximalen Spiegel im humanen Serum nach 1-2 Stunden und ist bis zu 5 Stunden nach der Applikation noch im Serum messbar. Sie besitzt eine Halbwertszeit von ungefähr 1.1 Stunden. Aus der Zeit des Auftretens von C max im Serum kann man schließen, dass die Einnahme des Baldrians bis zu zwei Stunden vor dem Schlaf sinnvoll ist (Anderson 2005).

C_{max} , Halbwertszeit (HWZ) und Clearance der Valerensäure korrelieren mit dem Körpergewicht. Dies deutet darauf hin, dass Standard-Dosen von Baldrian (300 mg) nicht für jeden Patienten geeignet sind und dass Personen mit erhöhtem Körpergewicht höhere Dosen für die Auslösung einer Wirkung benötigen (Anderson et al., 2010).

Die Valerensäure macht bis zu 2% des gesamten Baldrianextraktes aus und kommt in Kapseln bis zu 6.3 mg/g vor (Benke et al., 2009).

2.3. Die Valepotriate

Weitere, wichtige Inhaltsstoffe dieser Pflanze sind die nicht- flüchtigen Iridoide, nämlich die Valepotriate (Hazelhoff et al., 1979; Bos et al., 1998; Houghton, 1999; Pepping 2000; Eadie, 2004; Navarrete et al., 2006; Circosta et al., 2007; WHO-Monographie), welche in Konzentrationen von 0,05% bis 0,67% in *Valeriana officinalis* vorkommen (Eadie, 2004).

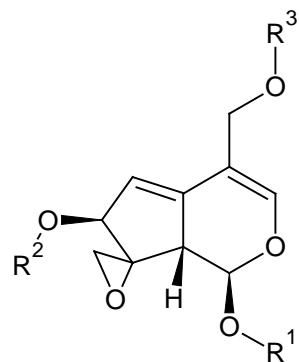
Iridoide kommen in diversen Pflanzenfamilien, insbesondere in der Familie der Valerianaceae, meist in Form von Glykosiden vor (Bos et al., 2002). Hohen Anteil an Valepotriaten findet man vor allem in *Valeriana edulis* (8- 12%) und *Valeriana wallichii* (1.8- 3.5%) (Bos et al., 2002).

Valepotriate (*Valeriana*-Epoxy-Triester), hydrophobe Inhaltsstoffe aus *Valeriana sp.* (Gao und Björk, 2000) besitzen eine Cyclopentan(c)Pyranoid- Grundstruktur, einen Epoxy-Ring sowie drei Esterverbindungen, jedoch keine glykosidische Verbindung. Die Abbauprodukte dieser Inhaltsstoffe – Valtroxal, 8,9-didehydro-7-hydroxy-dolichodial, 11- Ethoxyviburtinal und Baldrinale könnten ebenfalls in der pharmakologischen Wirkung der Valepotriate eine Rolle spielen (Maurmann et al., 2011).

Zu den hydrophoben Valepotriaten gehören vor allem Valtrat, Didrovaltrat, Acevaltrat sowie Isovaleryl-hydroxy-didrovaltrat (Hazelhoff et al., 1979; Eadie 2004; Circosta et al., 2007). Die Valtrat und die Isovaltrat können bis zu 90% des gesamten Valepotriatgehaltes ausmachen (de Almeida et al., 2011). Weiters ist der Valepotriatgehalt in den einzelnen Spezies sehr unterschiedlich (Patočka und Jakl, 2010). Der Valepotriatgehalt ist in den unterirdischen Organen diverser *Valeriana*-Arten eindeutig höher als in den oberirdischen Anteilen (Chen et al., 2002).

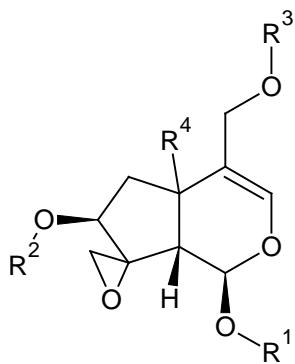
Während Valerensäure charakteristisch für *Valeriana officinalis* ist, kommen die Valepotriate in den meisten *Valeriana* Spezies vor (Bos et al., 1998).

In den 1960er Jahren wurden die Valepotriate zum ersten Mal von Thies et al., aus den unterirdischen Teilen der *Valeriana wallichii* isoliert. Hinsichtlich ihrer chemischen Struktur können Valepotriate in vier großen Gruppen, nämlich Dientyp, Monoen-Typ, der Valtrat-Hydrin-Typ und Desoxy-Monoterpen-Typ Valepotriate eingeteilt werden. Es existiert jedoch zusätzlich auch eine kleine Gruppe der Valepotriate, welche nicht diesen vier genannten Gruppen angehören (Bos et al., 2002).



R1	R2	R3	
Iv (Isovaleryl)	Iv	Ac	Valtrat
Iv	Ac	Iv	Isovaltrat
Aiv (Acetoxy-Iv)	Iv	Ac	Acevaltrat
Iv	Ac	Ac	Diavaltrat
Iv	Aiv	Ac	Homoacevaltrat
Miv (Methyl-Iv)	Iv	Ac	1-Homovaltrat
Iv	Ac	Miv	7-Homovaltrat
Iv	Ac	Aiv	11-Acevaltrat
Iv	Hiv (Hydroxy-Iv)	Ac	Hydroxyvaltrat
Cr (3-Methyl-Crotonyl)	Iv	Ac	Isohomoacevaltrat
Iv	H	Iv	Deacetylisovaltrat

Abbildung 5 Strukturformel der Valepotriate vom Dien-Typ



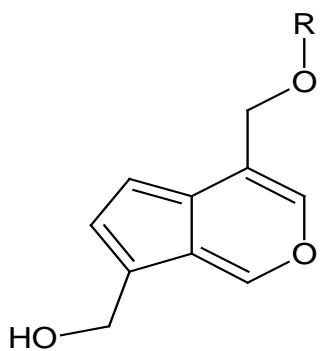
R1	R2	R3	R4	
Iv	Ac	Iv	H	Didrovaltrat
Iv	Iv	Ac	H	Isodidrovaltrat
Iv	Ac	Liv	OH	IVHD Valtrat
Miv	Ac	Iv	H	Homodidrovaltrat
Ac	Iv	Aiv	H	AHD Valtrat

Abbildung 6 Strukturformel der Valepotriate vom Monoen-Typ

Im Vergleich zu den Monoen-Valepotriaten (Didrovaltrat, Isovaleroxyhydroxydidrovaltrat), besitzen die Dien-Valepotriate (Valtrat, Isovaltrat, Acevaltrat) eine 2-3-mal höhere Toxizität (Bos et al., 1998).

Diese nicht-glycosidischen, bizyklischen Iridoidepoxyester sind wegen ihrer Epoxy- Gruppierung äußerst instabil und zerfallen bei der Lagerung bzw. Verarbeitung. Das Hauptzersetzungprodukt von Valepotriaten sind die gelblich-gefärbten Baldrinale sowie Homobaldrinale (Houghton, 1999; Circosta et al., 2007).

Sie sind thermolabil und zerfallen rasch unter sauren sowie alkalischen Bedingungen in wässrigen sowie alkoholischen Lösungen. In Methanol-anhydrid oder bei einer Lagertemperatur von 20 °C scheinen jedoch die Dien-Valepotriate relativ stabil zu sein. Gelöst in Methanol oder Ethanol mit einem kleinen Anteil an Wasser und bei Raumtemperatur, zerfallen sie bis zu 90 % innerhalb wenigen Wochen (Houghton, 1999; Bos et al., 2002; Circosta et al., 2007). Außerdem entsteht als Zersetzungprodukt der Valepotriate die Isovaleriansäure, welche für den charakteristischen Geruch vom Baldrian verantwortlich ist (Eadie, 2004).



R	
Ac	Baldrinal
Iv	Homobaldrinal
H	Deacylbaldrinal

Abbildung 7 Zersetzungprodukte der Valepotriate (Bos et al., 2002)

Die Zersetzungprodukte des Valtrat- und Isovaltrates inkludieren Baldrinal sowie Homobaldrinal, wohingegen die Abbauprodukte von Dihydrovaltrat keine baldrinalähnliche Metaboliten beinhalten (von der Hude et al., 1986).

Eine Untersuchung diverser australischer Präparate zeigte, dass Valepotriate zwar in niedrigen Konzentrationen in manchen Tees (unter 1.0 mg/g) aber nicht in Fertigpräparaten vorkommen (Shohet et al., 2001).

Phytotherapeutika die auf einem bestimmten Valepotriatgehalt standardisiert sind, sind meist Zubereitungen aus *Valeriana wallichii* oder *Valeriana edulis ssp. procera*, da diese Spezies einen hohen Valepotriatgehalt besitzen (Bos et al., 1998).

2.4. GABA

Mehrere Studien konnten im wässrigen Auszug der Wurzeln die im Zentralnervensystem (ZNS) inhibitorisch wirkende Aminosäure, nämlich die γ -Aminobuttersäure (GABA), nachweisen. Da diese Aminosäure jedoch in sehr geringen Mengen in der Pflanze enthalten ist (Houghton, 1999) und GABA nur schwer die Bluthirnschranke passieren kann (Cavadas et al., 1995; Rosenstein, 1996), ist die Bioverfügbarkeit für ausreichende Wirkung fraglich.

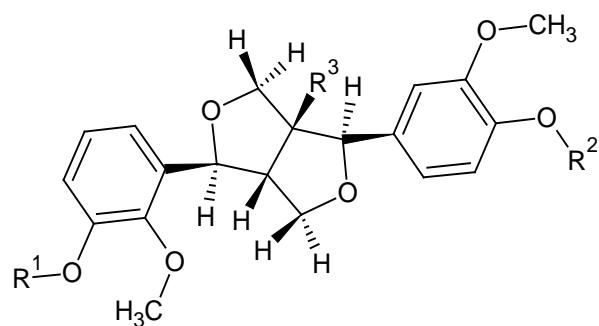
2.5. Phenylpropanderivate und andere Inhaltsstoffe des Baldrians

Zu den weiteren Inhaltstoffen des Baldrians zählen die dimeren Phenylpropane (Lignane) (Circosta et al., 2007; Wang et al., 2009) wie zum Beispiel Hydroxy-Pinoresinol, (Houghton, 1999) oder Olivil- Lignane (Schumacher et al., 2002).

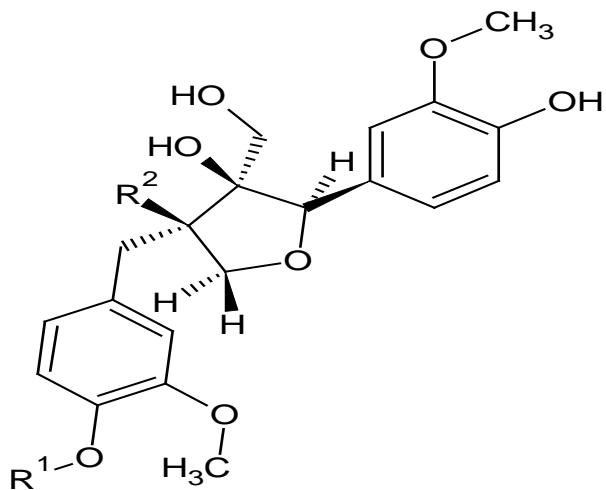
Desweiteren findet man in Radix Valeriana Flavonoidglykoside wie zum Beispiel 6-Methylapigenin und Hesperidin (Marder et al., 2003), Triterpene, geringe Mengen an Alkaloiden (Circosta et al., 2007; Wang et al., 2009) sowie Chlorogensäure (Navarrete et al., 2006). Der Alkaloidgehalt im Baldrian beträgt zwischen 0.01- 0.05%. Actinidin ist ein Monoterpen-Pyridin-Alkaloid und kommt im ätherischen Öl des Baldrians vor (Patočka und Jakl, 2010). Der Baldrian besitzt wie bereits erwähnt über 150 verschiedene Inhaltstoffe, darunter auch die Lignane (de Oliveria et al., 2009).

Diese Lignane besitzen diverse biologische Aktivitäten, unter anderem antitumorale, antivirale, leberprotektive Wirkung (Han und Zhou, 2005), sowie antioxidative Eigenschaften (Han und Zhou, 2005; de Oliveria et al., 2009) und eine gefäßrelaxierende Wirkung (de Oliveria et al., 2009).

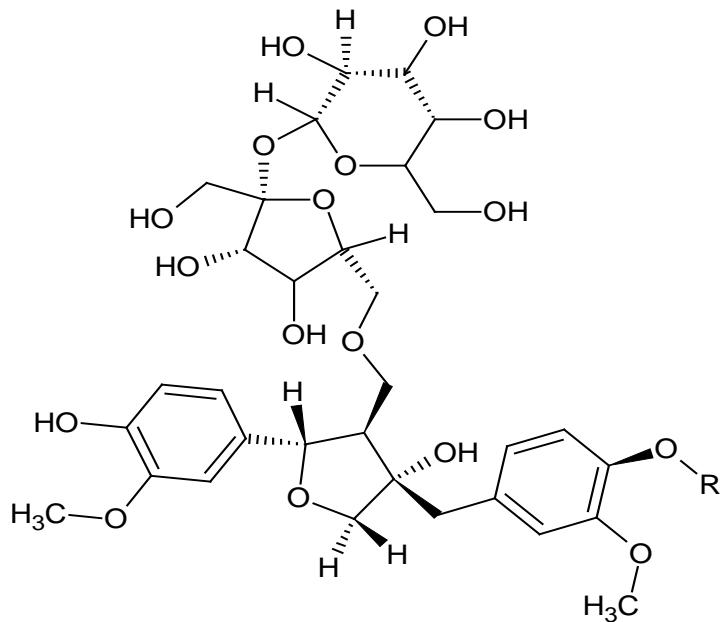
Schumacher und Mitarbeiter versuchten weitere Lignane aus polaren (methanolischen) Extrakten dieser Pflanze zu isolieren: Neben 8- Hydroxy Pinoresinol und Pinoresinol 4-O- β -D Glukoside wurden 6 weitere Lignane isoliert:



	R1	R2	R3
8-OH-Pinoresinol	H	H	OH
Pinoresinol-4-O- β -D-Glucoside	H	β -D-Glukose	H
Pinoresinol-4,4'-di-O- β -D-Glukosid	β -D-Glukose	β -D-Glukose	H
8-OH-Pinoresinol-4-O- β -D Glukosid	β -D-Glukose	OH	OH
8-OH-Pinoresinol-4'-O- β -D Glukosid	H	β -D-Glukose	OH



	R1	R2
Massoniresinol-4'-O- β -D-Glukosid	β -D-Glukose	OH
Berchemol-4'-O- β -D-Glukosid	β -D-Glukose	H



4'-O- β -D Glukosyl-9-O-(6“-Deoxysaccharosyl) Olivil β -D-Glukose

Abbildung 8 Isolierte Lignane aus *Valeriana officinalis*

Weiters besitzt das Aglykon 8-Hydroxy- Pinoresinol starke antioxidative und vasorelaxierende Eigenschaften (Piccinelli et al., 2004).

Kürzlich konnten 2 neue Sesquiterpene (Valerol A und Kessyl 3-acetate) zusammen mit Valeracetate, Anisamol, Orientalol, Spatulenol, 4 α ,10 α - Epoxyaromadendrene in *Valeriana officinalis* nachgewiesen werden. Außerdem wurden 2 neue Sesquiterpenlactone aus *Valeriana officinalis var. latifolia*, eine Spezies, die vor allem in China Verwendung findet, Volvale-relactone A und B nachgewiesen (Wang et al., Juni 2011; Wang et al., Oktober 2011).

Den maximalen Gehalt vom ätherischen Öl aus Radix Valerianae kann man in September mit 1,2% bis 2,1% des Trockengewichtes und den maximale Gehalt von Valerenäsäure, deren Derivaten und Valepotriaten im Februar / März nachweisen (Bos et al., 1998).

Die Chromosomenzahl verschiedener *Valeriana*- Arten schwankt zwischen 2n=14 bis 2n=56, wobei die Arten mit 2n=16 am häufigsten vorkommen (Weiss et al., 2002). *Valeriana officinalis* selbst besitzt einen Chromosomensatz von 2n=14 (Hänsel et al., 1994).

Heute besitzt *Valeriana officinalis* eine Monographie in verschiedenen Pharmakopöen, wie im deutschen, britischen, französischen, japanischen, chinesischen und europäischen Arzneibuch (Komori et al., 2006).

Bisher konnte man in den Wurzeln des Baldrians bereits viele, pharmakologisch aktive Bestandteile nachweisen, wobei aber die Wirkung des Baldrians vermutlich nicht auf einen einzigen Bestandteil zurückzuführen ist. Vor der Entdeckung der Valepotriate durch Thies im Jahr 1966 wurden vor allem die Komponenten des ätherischen Öls, wie Bornylacetat und Isovalerat für die mild sedierende Wirkung des Baldrians verantwortlich gemacht. Danach jedoch konzentrierten sich die Forscher vermehrt auf die Wirkung der Valepotriate (Hendriks et al., 1985), und nachfolgend auf die Valerenäsäure und die Lignane.

Es ist bisher unklar, welche Komponenten genau für die pharmakologische Aktivität dieser Pflanze verantwortlich sind (Bos et al., 2002).

Man geht von einem Zusammenspiel mehrerer Inhaltstoffgruppen aus. Laut momentaner Studienlage können weder die Valepotriate noch das ätherische Öl, die Lignane oder andere Mono- bzw. Sesquiterpene allein für die sedierende Wirkung dieser Pflanze verantwortlich sein (Patocka und Jakl 2010; WHO- Monographien).

Das europäische Arzneibuch verlangt einen nachweisbaren Gehalt von Valerenäsäure und Valepotriaten in den Zubereitungen (Gao und Björk, 2000).

Es ist bereits bekannt, dass der Gehalt und die Zusammensetzung der aktiven Komponenten in pflanzlichen Zubereitungen stark von verschiedenen Faktoren wie z.B. vom Genotyp, den Erntebedingungen, vom Klima sowie vom Herstellungsprozess beeinflusst werden kann. Gao und Björk untersuchten die Variation der aktiven Komponenten innerhalb verschiedener Spezies und Varietäten. Dabei wurden mittels HPLC der Valerenäsäure sowie Valpotriat-Gehalt aus Rhizomen und Wurzeln verschiedener Pflanzenmaterialien getestet. Der Valerenäsäuregehalt schwankte dabei zwischen 0.15- 11.65 mg/g und der Valepotriatgehalt lag in einem Bereich zwischen 0.03 mg/g und 1.81 mg/g (Gao und Björk, 2000).

Die Sesquiterpensäuren (Valerenäsäure, Acetoxyvalerenäsäure, Hydroxyvalerenäsäure) scheinen eine wichtige Rolle in der biologischen Aktivität dieser Pflanze zu spielen, daher wird auch gemäß europäischem Arzneibuch ein Mindestgehalt von 0.10% für die geschnittene Droge gefordert. Allerdings variieren aufgrund der jahreszeitlichen Schwankungen und der Heterogenität innerhalb der *Valeriana officinalis* Arten meist die chemische Zusammensetzung sowie die Menge der einzelnen Inhaltsstoffe voneinander und erschweren somit die Produktion. In einigen Heilpflanzen kann eine bestimmte Pflanze-Pilz-Symbiose (arbuskuläre Mykorrhiz-

za, AM) den Gehalt an Sekundärstoffen in der Pflanze erhöhen, sowie das Pflanzenwachstum positiv beeinflussen.

In einer Studie von Nell et al., untersuchte man die Auswirkungen drei verschiedener AM-Behandlungen auf zwei unterschiedlichen Genotypen der *Valeriana officinalis* in Hinsicht auf ihre Biomasse sowie die Sesquiterpensäurekonzentration. Die Resultate zeigten, dass zwei von den drei durchgeführten Behandlungen zu einem signifikant höheren Gesamt-Sesquiterpensäuregehalt in den unterirdischen Organen dieser Pflanze führen, während die Proportion der einzelnen Sesquiterpensäuren zueinander gleich bleibt. Allerdings konnte man in beiden Genotypen aufgrund einer Reduzierung des Mykorrhiza-Wachstums, eine Abnahme der Biomassen, und somit keine Zunahme der Ausbeute an Sesquiterpensäure pro Pflanze beobachten (Nell et al., 2010).

3. Problemstellung

Nervosität, Unruhe und Angsterkrankungen sowie Schlafstörungen gehören heute zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen (Hübner et al., 2009, Barton et al., 2011).

Die synthetischen Benzodiazepine gehören zu den am häufigsten eingesetzten Arzneistoffen bei Schlaf-, sowie Angststörungen. Jedoch gehen sie trotz sehr guter Wirksamkeit beinahe immer mit unerwünschten Nebenwirkungen wie beispielsweise Abhängigkeit und Toleranzentwicklung, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Aufmerksamkeitsbeeinträchtigung sowie Einschränkung des Reaktionsvermögens und Gangunsicherheit einher. Bei einer chronischen Anwendung können sogar neurologische Störungen sowie kognitive Leistungsbeeinträchtigungen auftreten (Stewart, 2005; Aktories et al., 2009; Fernandez-San-Martin et al. 2010).

Daher sucht man immer mehr nach Alternativen, die die gleiche Wirksamkeit wie Benzodiazepine aufweisen, allerdings nicht deren Nebenwirkungen auslösen.

Phytopharmaka, beispielsweise, werden seit Jahrhunderten in der Therapie von Depressionen, Angststörungen sowie altersbedingten kognitiven Störungen eingesetzt (Jarema et al., 2008).

Viele Patienten bevorzugen pflanzliche Arzneimittel zur Behandlung von Schlaf-, und Angststörungen, da sie der Meinung sind, dass deren Einnahme im Vergleich zu synthetischen Arzneimittel mit weniger Nebenwirkungen bzw. Wechselwirkungen verbunden sind und als „over the counter“ (OTC)-Produkte, keine ärztliche Verschreibung benötigen (Fernandez-San-Martin et al. 2010).

Einer der bekanntesten Vertreter, welcher bereits seit der Antike bekannt ist, ist *Valeriana officinalis* (Eadie, 2004).

Baldrian findet seit Jahrhunderten als mildes Sedativum und Anxiolytikum (Houghton, 1999; Wang et al., 2009) zur Behandlung vom psychischen Stress (Morazzoni und Bombardelli, 1995; Houghton, 1999; Wang et al., 2009), leicht nervösen Spannungszuständen (Pepping, 2000) und Insomnie (Morazzoni und Bombardelli, 1995) Verwendung.

Im Rahmen dieser Literaturarbeit soll nun versucht werden, die durch *in vitro*, *in vivo* und klinische Studien- belegte Wirksamkeit dieser Pflanze, insbesondere beim Einsatz als Anxiolytikum und Sedativum, hervorzuheben. Dafür sollte eine Literaturrecherche in folgenden Datenbanken: „Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect, Thieme- Verlag“, mit folgenden Suchbegriffen : „valerian, *valeriana officinalis*, valerenic acid, valepotriates, valerian combi-

nation, valerian and, valerian anxiety, valerian sleep, sedatives, lignans, valerian *in vitro*, valerian *in vivo*, valerian kava, valerian St Johns Wort, valerian hops, valerian compounds, valerian insomnia, valerian extracts, valerian gaba, valerian root, valerian toxicity, valerian melissa, valerian passiflora, gaba, gaba receptor“ durchgeführt und die Ergebnisse dieser ausgewertet und interpretiert werden.

4. Methoden

4.1 Literaturrecherchen (Mai bis Juli 2012)

Von Mai bis Juli 2012 wurden im UZA 2 der Universität Wien, sowie aufgrund des erweiterten Zugangs zu den Studien, im Allgemeinen Krankhaus- Wien, verschiedene Datenbanken nach relevanten Studien durchsucht.

Durchsuchte Datenbanken: Pubmed, SpringerLink, ScienceDirect, Thieme-Verlag

Suchbegriffe: valerian, valeriana officinalis, valerenic acid, valepotriates, valerian combination, valerian and, valerian anxiety, valerian sleep, sedatives, lignans, valerian *in vitro*, valerian *in vivo*, valerian kava, valerian St Johns Wort, valerian hops, valerian compounds, valerian insomnia, valerian extracts, valerian gaba, valerian root, valerian toxicity, valerian melissa, valerian passiflora, gaba, gaba receptor

Außerdem wurde in den Literaturverzeichnissen der ausgewählten Studien, nach neuen Quellen gesucht.

Die Studien wurden schlußendlich nach folgenden Kriterien ausgewählt:

1. frei zugängliche Studien (über Uni Wien bzw. MedUni Wien)
2. möglichst aktuelle Studien
3. Studien, die *in vitro*, im Tiermodell oder an Menschen durchgeführt wurden
4. Studien, die möglichst neue Informationen präsentieren konnten

4.2. Verfassen der Arbeit (Juli- September 2012)

Nach umfangreicher Literaturrecherche wurde diese Arbeit anhand der ausgewählten Studien fertig gestellt.

5. Ergebnisse

5.1 Baldrian *in vitro*

Seit Jahren versucht man die genauen molekularen Wirkmechanismen und die dazugehörigen aktiven Komponente herauszufinden (Houghton 1999). Die pharmakologischen Untersuchungen des Baldrians fokussierten bisher vor allem auf die Komponenten des ätherischen Öls- Valerenäsäure, auf die nicht-glykosidischen Iridoide, die Valepotriate, sowie deren Abbauprodukte, die Baldrinale. Weiters wurden ebenfalls die Lignane des Baldrians intensiv untersucht (Tomic et al., 2005).

In *in vitro* Studien konnte bisher die Wirkung von den Inhaltsstoffen des Baldrianextraktes an γ -Aminobuttersäure (GABA) Typ A (GABA_A) Rezeptoren, Adenosinrezeptoren sowie Serotonin-, und Glutamatrezeptoren gezeigt werden.

5.1.1. GABA_A -Rezeptoren

GABA ist der wichtigste, inhibitorische Neurotransmitter im Gehirn (Rudolph und Knoflach, 2011). Man unterscheidet zwischen GABA_A und GABA Typ B (GABA_B) Rezeptoren (Roth und Draguhn, 2012). GABA_A Rezeptoren sind ligandengesteuerte Chloridkanäle, die eine bedeutende Rolle in der Erregbarkeit des Zentralnervensystems spielen (Olsen und Sieghart, 2009). Sie sind der Angriffspunkt vieler verschiedener synthetischer Psychopharmaka wie Benzodiazepine oder Injektionsanästhetika wie Propofol, aber auch der Wirkort vieler Pflanzenextrakte, z.B. Radix Valerianae-Extrakt sowie deren sekundär-Inhaltsstoffe wie beispielsweise Flavonoide und Monoterpene (Mehta und Ticku, 1999; Marder et al., 2003, Priestley et al., 2003, Olsen und Sieghart, 2009; Kopp et al., 2010; Damnjanovic et al., 2010).

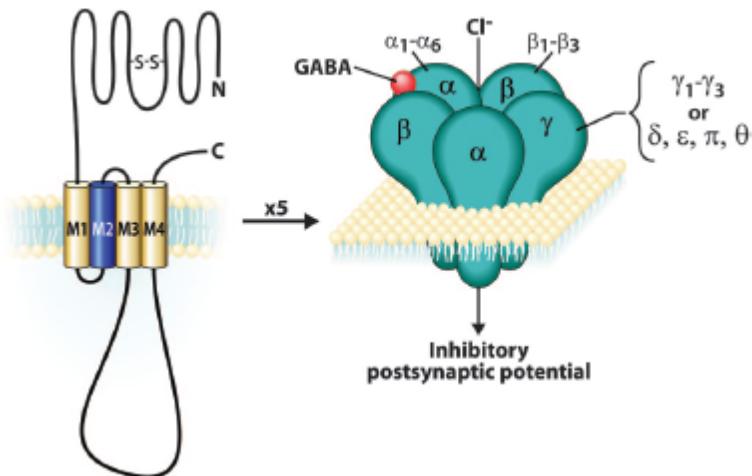


Abbildung 9 GABA_A Rezeptor (Benarroch., 2007)

Die Interaktionen von GABA_A Rezeptoren mit hydroalkoholischen und wässrigen Baldrianextrakten wurden *in vitro* bereits sehr früh bestätigt. Sowohl alkoholische als auch wässrige Extrakte binden an GABA_A Rezeptoren (Mennini et al., 1993). In Synaptosomen, aus dem Cortex von Ratten, hemmten wässrige Baldrianextrakte die Wiederaufnahme von GABA, während die Freisetzung von GABA stimuliert wurde (Santos et al., 1994,a,b).

Außerdem konnte man eine Verdrängung von Muscimol aus ihrer Bindungstasche durch wässrige und ethanolische Baldrianextrakte (Cavadas et al., 1995) bzw. eine Verstärkung der [³H]-Flunitrazepam- Bindung durch ethanolische Extrakte beobachten (Ortiz et al., 1999).

Eine andere Studie konnte ebenfalls eine verstärkte Flunitrazepam-Bindung in Gegenwart von wässrigen Baldrianextrakten feststellen (Simmen et al., 2005).

Weiters hemmt Valerenäsäure die Aktivität der Enzyme, welche für den Abbau der Gamma-Aminobuttersäure zuständig sind, nämlich die 2-Oxoglutarataminotransferase sowie die Succinatsemialdehydoreduktase und führt somit zu einer Erhöhung der GABA Konzentration im synaptischen Spalt (Yuan et al., 2004). Auch laut Riedel et al. kann Valerenäsäure den GABA- Abbau im Gehirn, über Hemmung dieser, Enzyme reduzieren und somit eine Sedierung zu verursachen (Riedel et al., 1982; Houghton, 1999).

Die GABA selbst, welche wie bereits erwähnt in geringen Mengen in dieser Pflanze enthalten ist, kann jedoch die Bluthirnschranke nicht passieren und daher nicht für die sedierende Wirkung verantwortlich gemacht werden (Rosenstein, 1996).

Auch laut Cavadas et. al., ist die sedierende Wirkung durch exogen zugeführte GABA wegen ihrer fehlenden Bluthirnschranken-Gängigkeit fraglich (Cavadas et al., 1995).

Baldrian kann auch die Glutaminsäuredecarboxylase bei einer Dosis von 1mg/ml über 40% stimulieren und somit die GABA-Konzentration erhöhen (Awad et al., 2007). Glutamin kann in Gegensatz zur GABA die Bluthirnschranke passieren und in Nervenendigungen zu GABA umgewandelt werden (De Almeida et al., 2011).

2004 untersuchte eine Arbeitsgruppe *in vitro* die GABAergen Effekte von Valerensäure und einem Baldrianextrakt, welcher auf 0.3% Valerensäure standardisiert war, auf die neuronale Aktivität des Hirnstamm von Ratten. Sowohl der Extrakt als auch Valerensäure verstärkten die Aktivität der GABA_A Rezeptoren (Yuan et al., 2004). Zusätzlich konnte man feststellen, dass Valerensäure und der Baldrianextrakt, im Vergleich zu Muscimol schwächer inhibitorisch wirken und somit vermutlich schwächere GABA_A Agonisten sind. Außerdem konnte in dieser Studie Baldrian die Bindung anderer GABA_A Modulatoren wie beispielweise der Benzodiazepine verstärken und die Ergebnisse der Studie von Ortiz et al. bestätigen, in welcher ein ethanolischer Extrakt zu einer Verstärkung der Flunitrazepam-Bindung führte (Ortiz et al., 1999; Yuan et al., 2004).

Yuan und Mitarbeiter konnten weiters mit einem kompetitiven Rezeptor-Antagonisten, nämlich Bicucullin, sowohl die Bindung von Valerensäure als auch die des Baldrianextraktes abschwächen bzw. aufheben. Dies bestätigt wiederum die Tatsache, dass Baldrian und einige seiner Inhaltsstoffe mit GABA_A Rezeptoren interagieren. Interessant war vor allem auch, dass Applikation von Valerensäure oder des Baldrianextrakts vor Applikation von Muscimol die agonistischen Effekte der Valerensäure deutlich herabsetzte. Diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass der *Valeriana officinalis*- Extrakt neben einer agonistischen auch eine schwach- antagonistische Wirkung besitzt und somit die Rezeptor-Bindung anderer Agonisten verhindern kann (Yuan et al., 2004).

Khom et al. untersuchten den Wirkmechanismus der Valerensäure am GABA_A Rezeptor. Sie fanden heraus, dass Valerensäure ein potenter allosterischer Modulator von GABA_A Rezeptoren ist und dass ausschließlich Chloridkanäle mit einer β₂ bzw. β₃ Untereinheit mit Valerensäure interagieren können. Weil Flumazenil, ein Antagonist der Benzodiazepin Bindungsstelle, die Modulation von GABA-induzierten Chloridströmen (I_{GABA}) von Valerensäure nicht abschwächen konnte, geht man davon aus, dass Valerensäure nicht mit der Benzodiazepin-

bindungstasche am GABA_A Rezeptor interagiert. Da die stimulierende Wirkung der Valeren-säure auf $\alpha_1\beta_2$ -Rezeptoren durch die Punktmutation β_2 N265S (bekannt für die Hemmung der Loreclezol- Aktivität) aufgehoben wurde, geht man davon aus, dass Valeren-säure vermutlich mit der gleichen Bindungsstelle wie Loreclezol interagiert. Bei Hydroxyvaleren-säure konnte man nur eine schwache und bei Acetoxyvaleren-säure keine positiv-allosterische Wirkung an GABA_A Rezeptoren beobachten (Khom et al., 2007).

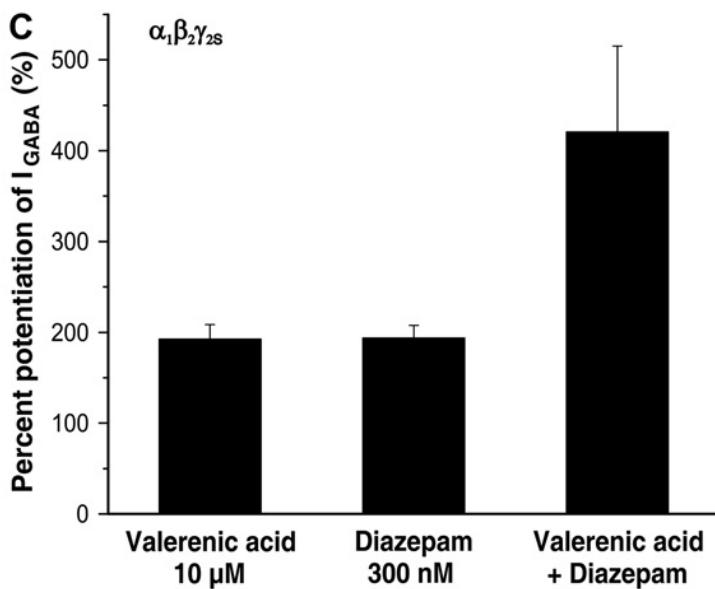


Abbildung 10 Verstärkung des Chloridstroms durch Valeren-säure, Diazepam und nach Applikation von beiden Modulatoren (Khom et al., 2007).

Ethylacetat-Extrakte modulieren ebenfalls GABA_A Rezeptoren (Sichardt et al., 2007). Dies konnte ein Jahr später von Trauner et al. bestätigt werden. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der Modulation von GABA_A Rezeptoren durch Baldrianextrakte unterschiedlicher Polarität bzw. deren Gehalt an Valeren-säure sowie Acetoxyvaleren-säure. Nur apolare Extrakte (Ethylacetat-Auszug) mit einem hohen Gehalt an Valeren-säure, konnte eine signifikante Verstärkung des Chlorideinstromes auslösen.

Dies war wiederum eine Bestätigung dafür, dass die Valeren-säure, bei der Interaktion des Extraktes am GABA_A Rezeptor eine wichtige Rolle spielt (Trauner et al., 2008).

Neben Valeren-säure zeigt auch ihr Aldehyd Valerenal potente Modulation von GABA_A Rezeptoren (Patocka und Jakl, 2010; Kopp et al., 2010).

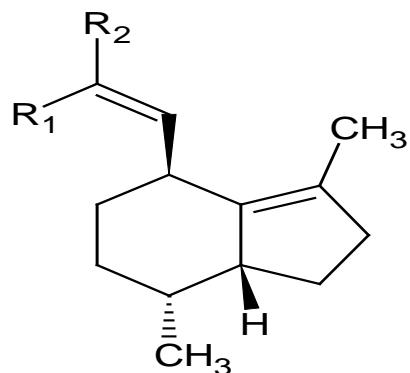
Damit jedoch eine Substanz, in dem Fall die Valerensäure, eine Interaktion mit GABA_A Rezeptoren eingehen kann, muss sie die Bluthirnschranke passieren können (Ohtsuki, 2004; Neuhaus et al., 2008)

Neuhaus et al. untersuchten die Bluthirnschranken-Gängigkeit von Valerensäure sowie Acetoxyvalerensäure und Hydroxyvalerensäure im Vergleich zu Diazepam an einer humanen Zelllinie ECV304. Sowohl Valerensäure als auch Hydroxy-, und Acetoxy-Valerensäure konnten die Bluthirnschranke im Vergleich zu Diazepam signifikant langsamer passieren (Valerensäure passierte die Bluthirnschranke am langsamsten, gefolgt von Hydroxy- und Acetoxyvalerensäure). Daher geht man davon aus, dass die Sesquiterpencarbonsäuren die Bluthirnschranke nicht transzellulär durch passive Diffusion passieren, sondern andere, noch unbekannte Transportsysteme hierbei eine Rolle spielen (Neuhaus et al., 2008).

Nachdem Khom et al. die Valerensäure als einen potenteren Modulator der GABA_A Rezeptoren identifiziert haben, untersuchten sie zehn, neu synthetisierte Valerensäurederivate auf ihre modulierenden Wirkung an GABA_A Rezeptoren. Das kurzkettige Valerensäure-Amid bzw. Methyl- und Ethyl-Amid potenzierten GABA-induzierte Chloridströme durch GABA_A Rezeptoren stärker als die Valerensäure selbst, wobei jedoch diese Potenzierung durch eine weitere Kettenverlängerung signifikant abnahm (Khom et al., 2010). Weiters konnte auch für eines dieser Derivate, nämlich das Valerensäureamid, dieselbe Untereinheiten-Selektivität wie für Valerensäure selbst festgestellt werden (Khom et al., 2010).

Benke et al. (2009) zeigte darüber hinaus, dass die anxiolytische Wirkung der Valerensäure *in vivo* ausschließlich über GABA_A Rezeptoren mit β₃-Untereinheiten vermittelt wird, in dem sie für ihre Untersuchungen eine Mauslinie verwendeten, deren β₃-Untereinheit mutiert war (β₃M265S).

Eine erste Struktur-Wirkungsbeziehung konnte durch eine weitere Studie mit strukturell unterschiedlichen Valerensäurederivatserie erstellt werden:



	R1	R2
Valerensäure	CH ₃	COOH
Valerenol	CH ₃	CH ₂ OH
Tetrazol	CH ₃	Tetrazol-5-yl
Valerenal	CH ₃	CHO
Methyl-Ester	CH ₃	COOCH ₃
Ethyl-Ester	CH ₃	COOC ₂ H ₅

Abbildung 11 Strukturformel der Valerensäure und ihre partialsynthetische Derivate (Kopp et. al, 2010)

Die negativ geladene Carboxyl-Gruppierung stellte keine Voraussetzung für die GABA_A modulatorische Aktivität von Valerensäure dar, während der Verlust der Methylgruppe an R₁ sowie der Doppelbindung in der Seitenkette eine eindeutige Abschwächung der Modulation verursachen konnte. Valerenol und Tetrazol erwiesen sich als die potentesten, positiv-allosterischen GABA_A Modulatoren. Valerenal zeigte eine ähnliche Wirkung wie die Valeren-säure selbst, wohingegen die Ester dieser Säure eine schwächere Aktivität aufweisen konnten (Kopp et. al., 2010).

Die Valerensäure, ein Sesquiterpen und potenter GABA_A-Rezeptor-Modulator, könnte zur Behandlung von diversen ZNS- Funktionsstörungen wie beispielsweise Panikstörungen, Hyperaktivität, schwache motorische Koordination, Lernschwäche, epileptische Anfälle sowie abnormale Gesichtsentwicklung von Bedeutung sein.

Aus diesem Grund führten Ramharter und Mulzer zum ersten Mal erfolgreich eine Totalsynthese dieses Inhaltsstoffes durch. Sie konnten eine Stereo und Regio- kontrollierte Synthese von Valerensäure in racemischer (8 Schritte; 26 % der Gesamtausbeute) und optisch reiner Form (13 Schritte, ausgehend von (R)- Glycidol 8% der Gesamtausbeute) durchführen (Ramharter und Mulzer, 2009).

Ebenso können die Flavonoide Hesperidin und 6-Methylapigenin mit GABA_A Rezeptoren interagieren. 6-Methylapigenin wirkt dabei als positiv-allosterischer, kompetitiver Ligand an der Benzodiazepin-Bindungsstelle am GABA_A Rezeptor, wohingegen Hesperidin nicht an der Benzodiazepin-Bindungstasche angreift. Die Bindungsstelle von Hesperidin an GABA_A Rezeptor ist nicht bekannt (Wasowski et al., 2002; Fernandez et al., 2005).

(+)-Borneol, ein bizyklisches Monoterpen, wird wegen seiner analgetischen und anästhesierenden Wirkung in der traditionellen chinesischen und japanischen Medizin angewendet (Granger et al., 2005).

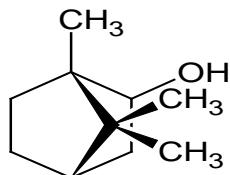


Abbildung 12 Strukturformel von Borneol

Borneol kommt im ätherischen Öl vieler Pflanzen, unter anderem auch im ätherischen Öl des Baldrians vor. (+)-Borneol potenziert ebenfalls wie sein Enantiomer (-)-Borneol Chloridströme durch GABA_A Rezeptoren. Dieser Effekt konnte nicht durch Flumazenil antagnoisiert werden, weswegen man annimmt, das (+)-Borneol sowie (-)-Borneol nicht an der klassischen Benzodiazepin-Bindungsstelle angreifen.

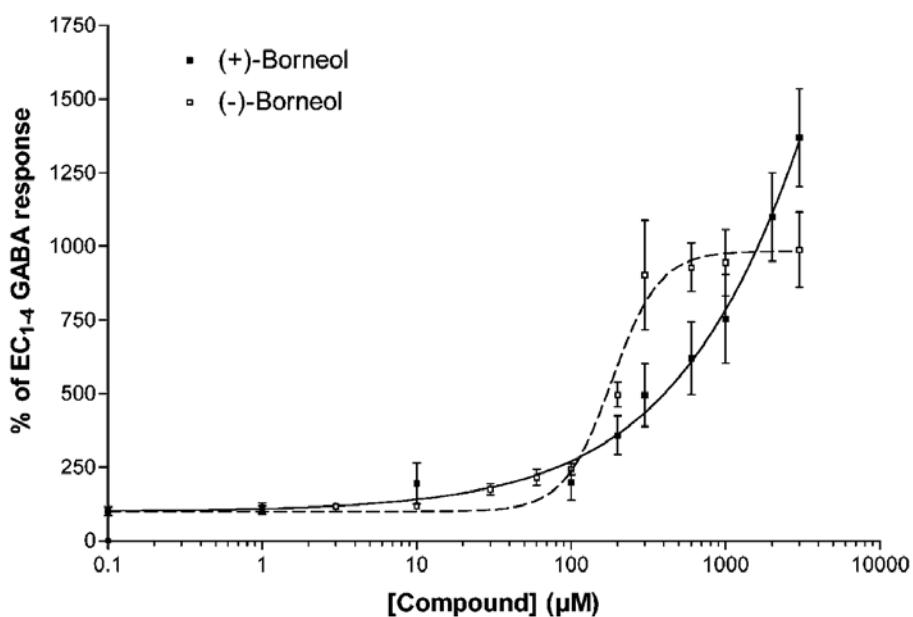


Abbildung 13 Konzentrationswirkungskurven von Borneol an GABA_A Rezeptoren, bestehend aus $\alpha_1\beta_2\gamma_2\text{L}$ Untereinheiten (Granger et al., 2005).

Bei hohen Konzentrationen (über 1.5 mM) konnte man eine direkte Aktivierung von GABA_A Rezeptoren beobachten, welche 89% bzw. 84% der maximalen GABA Wirkung induzieren konnte (Granger et al., 2005).

Ebenso greift Actinidin, ein psychoaktives Alkaloid aus Radix Valerianae, in das GABAerge System ein. Es zeigt eine allosterische Modulation der GABA_A Rezeptoren (Patocka und Jakl, 2010).

5.1.2. Serotonin-Rezeptoren:

Die modulierende Wirkung von Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) auf den Schlaf-Wachrhythmus bzw. Angst und Depression ist hinlänglich bekannt (Bagdy, 1998; Chaouloff et al., 1999; Jouvet, 1999; Kroeze et al., 2012). Serotonin führt zu einer Förderung des Wachzustandes und zu einer Inhibition des Schlafzustandes. Die serotoninergen Neuronen sezernieren mit einer konstanten Rate während des Wachzustandes Serotonin, verringern ihre Abgabe während des slow-wave-Schlafs (SWS) und sind während des REM- (Rapid Eye Movement) Schlafes praktisch nicht mehr aktiv (Monti und Jantos, 2008).

Bereits 1997 fanden Bodensheim und Hölzl heraus, dass das Lignan 8- Hydroxypinoresinol an 5HT_{1A} Rezeptoren, inhibitorischen Autorezeptoren, welche die Serotoninfreisetzung hemmen (Pithadia und Jain, 2009), binden (Bodesheim und Hölzl 1997).

Dietz et al. konnten erstmals eine partiell agonistische Aktivität von Baldrian und der Valerenäure auf Serotonin Rezeptor Subtyp 5A feststellen. Sie untersuchten die Effekte von Baldrianextrakte mit unterschiedlicher Polarität (Methanol-, Dichlormethan- und Petrolether-Extrakte) auf acht verschiedene Serotoninrezeptor-Subtypen (5-HT_{1A}, 1B, 2C,b 3, 5a, 6, 7).

Hohe Affinität zu 5HT_{5A} Rezeptoren konnte sowohl Petrolether- und Dichlormethanextrakte als auch Valerenäure beobachtet werden. Die Interaktion mit 5HT_{5A} stellt somit einen weiteren möglichen Wirkmechanismus des Baldrians dar (Dietz et al., 2005; Patocka und Jakl, 2010).

Der Serotonin Rezeptor Subtyp 5HT_{5A} scheint eine wichtige Rolle bei Angstzuständen, Schlaf- Wachrhythmus und explorativem Verhalten zu spielen (Duncan et al., 2000, Geurts et

al., 2004). Er gehört zu den Gi-Protein gekoppelten Transmembranproteinen und hemmt die Adenlyatcyclaseaktivität (Nelson, 2004, Dietz et al., 2005). Während Agonisten an diesem Rezeptor die Bindung von Guanosintriphosphat (GTP) an G-Proteinen stimulieren und Antagonisten keinen Effekt auslösen, sind inverse Agonisten im Stande die GTP-Bindung zu reduzieren (Dietz et al., 2005).

Die pharmakologischen Effekte der Lignane auf Säugetierzellen wurden von Do und Mitarbeiter untersucht. Pinoresinol- 4,4'-di-O- β -D Glukoside konnten zu einer Aktivierung von Lysophosphatidsäure (LPA, Lysophosphatidic acid)- Rezeptor- Subtypen führen. Man nimmt an, dass dieses Lignan ein Ligand für die LPA- Rezeptoren ist. Diese sind Gi- gekoppelte Rezeptoren, welche die serotoninerge neuronale Aktivität und den 5HT Efflux modulieren. Bereits Roberts et al., (2005) konnten zeigen, dass eine Reduktion der LPA-Rezeptoren in Mäusen mit einer Verringerung der Serotonin-Efflux assoziiert ist. Laut Do und Mitarbeiter stellt die Modulation von LPA_{1,3} -Rezeptoren durch Pinoresinol-D-Glykoside einen weiteren Wirkmechanismus dieser Pflanze dar (Do et al., 2009).

5.1.3. Adenosin-Rezeptoren

Adenosin wurde in vielen Studien als ein endogener Schlaffaktor beschrieben, dessen Gehalt im Gehirn während des Schlafzustandes deutlich abnimmt und im Wachzustand wieder ansteigt (Huston et al., 1996; Porkka-Heiskanen et al., 2000). Im Wachzustand verbraucht das Gehirn vermehrt Adenosintriphosphat (ATP). Als Abspaltprodukte entstehen dabei Adenosindiphosphat (ADP) sowie Adenosinmonophosphat (AMP). Somit akkumuliert Adenosin im Wachzustand im Gehirn und könnte sowohl über Adenosin Typ 1 Rezeptoren (A₁-Rezeptoren) als auch über A_{2A} Rezeptoren einen sedierenden und schlafinduzierenden Effekt auslösen (Lacher et al., 2007; Chikahisa und Séi, 2011). Im Schlaf ist dieser Effekt hingegen weniger stark ausgeprägt (Chikahisa und Séi, 2011).

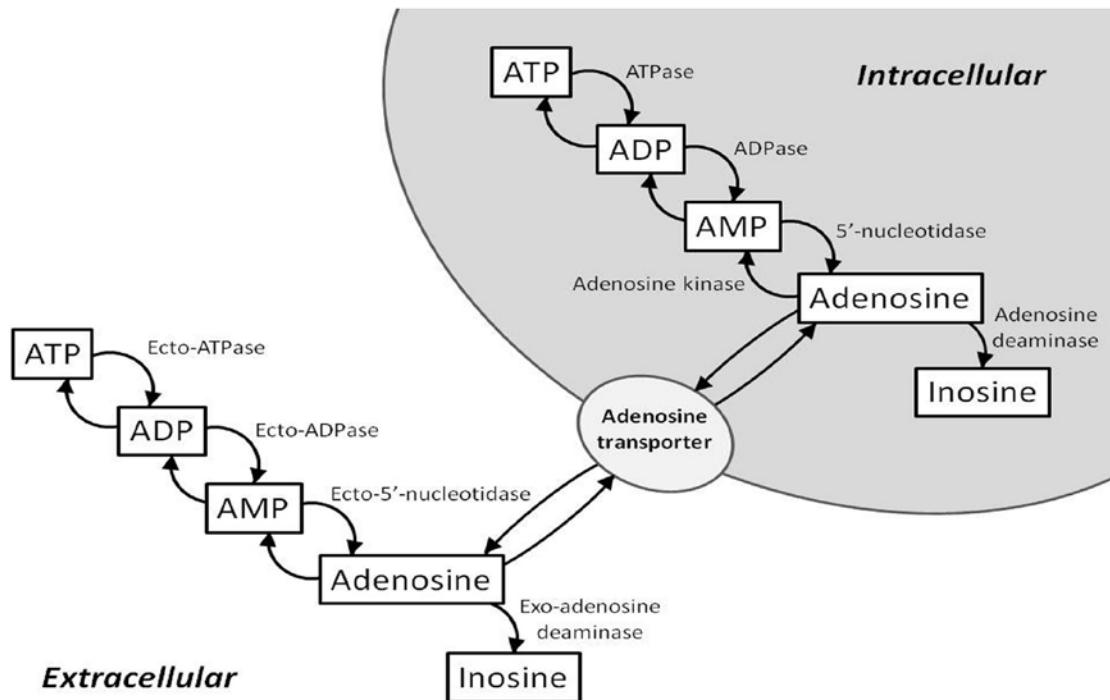


Abbildung 14 Darstellung des intra- und extrazellulären Metabolismus der ATP/ Adenosin-kaskade (Chikahisa und Séi, 2011).

Adenosin Rezeptoren sind G-Protein gekoppelte Rezeptoren, wovon vier Subtypen (A_1 , A_2A , A_{2B} und A_3) identifiziert wurden (Fredholm et al., 2001), wobei die A_1 -Rezeptoren, die sich vor allem in hoher Dichte im Gehirn, aber auch in peripheren Organen wie Herz, Leber, Lunge und Darm befinden (Dixon et al., 1996), eine wichtige Rolle im Schlaf-Wachrhythmus zu spielen scheinen (Benington et al., 1995).

A_1 Rezeptoren können sowohl durch endogenes Adenosin, als auch durch exogen zugeführte, synthetische Liganden aktiviert werden. Eine Aktivierung von A_1 Rezeptoren kann die präsynaptische Glutamatfreisetzung hemmen, wodurch sie eine wichtige Rolle bei der synaptischen Transmission spielen (Brand et al. 2001; Hentschel et al., 2003) und dadurch zu einer Hyperpolarisation des postsynaptischen Membran führen (Chikahisa und Séi, 2011).

A_1 und A_{2A} Agonisten führen zu einer sedierenden und antikonvulsiven Wirkung, während die Antagonisten, wie beispielsweise Coffein oder Theophyllin, einen stimulierenden Effekt besitzen (Müller et al., 2002). Adenosinrezeptoren können daneben durch Flavonoide, aber auch durch Alkaloide moduliert werden (Ji et al., 1996; Damnjanovic et al., 2010).

Mehrere Studien belegen die partial-agonistische Aktivität von isolierten Baldrianlignanen, nämlich das 4'-O- β -D-Glucosyl-9-O-(6"-Deoxysaccharosyl)Olivil-Lignan, sowie der hydro-

philen Baldrianextrakte am Adenosin₁-Rezeptor (Müller et al., 2001,2002; Lacher et a., 2007). Lacher et al. (2007) untersuchten Baldrianextrakte unterschiedlicher Polarität auf ihre Affinität zu A₁ bzw. A_{2A} - Rezeptoren.

Dabei konnte gezeigt werden, dass wässrig-methanolische Baldrianextrakte an A₁- Rezeptoren binden, während die Bindung an den A_{2A}- Rezeptor- Subtyp weniger stark ausgeprägt war. So konnte zusätzlich zum ersten Mal gezeigt werden, dass neben hydrophilen Auszügen des Baldrians auch lipophile Extrakte dieser Pflanze mit A₁ Rezeptoren interagieren können. Lipophile Auszüge besitzen im Gegensatz zum hydrophilen Extrakt jedoch keine partiell agonistische, sondern eine antagonistische bzw. invers- agonistische Aktivität. Um die Art der Interaktion der untersuchten Extrakte (agonistisch, antagonistisch, invers-agonistisch) zu charakterisieren, wurden [³⁵S]GTPγS Bindungsstudien durchgeführt. Rezeptorliganden können allosterisch die Bindung dieses radioaktiv-markierten GTP-Analogons an G-Proteinen modulieren. Während Agonisten die Bindung erhöhen und Antagonisten keine Wirkung diesbezüglich ausüben, können inverse Agonisten hingegen zu einer Abnahme der Bindung führen. Das 4'-O-β-D-Glucosyl-9-O-(6''-Deoxysaccharosyl)Olivil-Lignan) wurde in dieser Studie als partieller Agonist identifiziert. Außerdem fand man heraus, dass Isovalrat, ein bekannter lipophiler Bestandteil, antagonistisch bzw. invers-agonistisch wirkt, und somit die in der Signalkaskade folgende Hyperpolarisation der postsynaptischen Membran durch A₁-Rezeptor Agonisten verhindert. Daher sollte man im Hinblick auf die Modulation von A₁-Rezeptoren für die Behandlung von Schlafstörungen nur polare, hydrophile Auszüge einsetzen (Lacher et a., 2007).

Auch laut Schumacher und Mitarbeiter, besitzt das Olivilderivat 4'-O-β-D-Glucopyranosyl-9-O-(6''-Deoxysaccharosyl), eine Affinität zu A₁ Rezeptoren. Sie bestätigten somit die Beobachtung von Müller et al., 2002 und Lacher et al., 2007 (Schumacher et al., 2002).

Die Lignane aus den Wurzeln der *Valeriana officinalis* wurden auch in anderen Studien, als partielle Agonisten an A₁ Rezeptoren, für die Interaktion dieses Extraktes an Adenosinrezeptoren verantwortlich gemacht (Damnjanovic et al., 2010).

In einer weiteren Studie untersuchte man die Wirkung des Baldrianextrakts Ze911, auf A₁ Rezeptoren in Pyramidal-Zellen. In Gegenwart von A_{2A}-Rezeptor-Antagonisten konnte man eine konzentrationsabhängige Inhibition von postsynaptischem Potential, welche durch Adenosin₁- Rezeptor Antagonisten blockiert werden konnte, erfassen. Die Ergebnisse wurden

dahingehend interpretiert, dass die Aktivierung der A₁-Rezeptoren in der pharmakologischen Wirkung des Baldrians eine bedeutende Rolle spielt (Vissiennon et al., 2006).

Dimpfel et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls die Bindung von Baldrian auf A₁ Rezeptoren zeigen (Dimpfel et al., 2006).

Wie bereits erwähnt, greifen sowohl polare als auch apolare Extrakte A₁ Rezeptoren an, wobei vor allem methanolische Extrakte die A₁ Rezeptoren aktivieren. Eine Aktivierung von präsynaptischen A₁ Rezeptoren hemmt das postsynaptische Potential durch Inhibierung der Glutamatfreisetzung, Die ethanolische Extrakte jedoch, konnten keine Wirkung auf A₁-Rezeptoren ausüben und somit das postsynaptische Potential nicht hemmen. Die lipophilen Extrakte (Ethyacetat- Extrakt), zeigten sogar eine reversible Erhöhung des postsynaptischen Potentials, welche jedoch in Gegenwart von Picrotoxin (GABA_A Antagonist) nicht zu beobachten war.

Dies ist ein schönes Beispiel wie wichtig die Polarität des Menstrums und somit auch die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe im Extrakt für Bindung ist. Das Olivil-Lignan-Derivat, 4'-O-β-D-Glucopyranosyl-9-O-(6''-Deoxysaccharosyl), das sich hauptsächlich im methanolischen und nicht im ethanolischen Extrakt befindet, wurde für die Aktivierung der A₁ Rezeptoren verantwortlich gemacht. Der ethanolische Extrakt, der eine geringere Polarität als Methanol besitzt, und daher weniger Olivil- Derivate enthielt konnte hingegen keine signifikante Wirkung zeigen. Es blieb hier allerdings unklar, ob die Erhöhung des PSP durch direkte Interaktion mit dem GABA_A Rezeptor und somit durch die Inhibition des inhibitorisch postsynaptischen Potentials (iPSP) zustande kommt oder ob sie indirekt zu einer Erhöhung der GABA Konzentration führen (Sichardt et al., 2007).

Eine Aktivierung der A₁ Rezeptoren führt zusätzlich zu einer sedierenden Wirkung, auch zu einer antikonvulsiven, analgetischen antidiuretischen, negativ-inotropen und antiarrhythmischen Wirkung (Yan et al., 2003).

Neben der Aktivierung von A₁-Rezeptoren, hemmt Baldrian auch die Wiederaufnahme von Adenosin aus dem synaptischen Spalt und führen dadurch zu einer verlängerten Wirkung (Phillis und O'Regan, 1988).

5.1.4. Glutamat-Rezeptoren

Glutamat, die wichtigste, exzitatorische Neurotransmitter, kann seine Wirkung über zwei verschiedene Rezeptortypen ausüben, nämlich die ionotropen (iGluR) bzw. metabotropen (mGluR) Rezeptoren. Zu den ionotropen Rezeptoren gehören AMPA (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure), NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) und Kainat-Rezeptoren. Metabotrope Glutamatrezeptoren werden ebenfalls in drei Gruppen (1-3) unterteilt.

Eine abnehmende exzitatorische Neurotransmission im Zentralnervensystem durch Inhibition der iGluR und mGluR könnte ebenfalls eine ZNS-dämpfende Wirkung und somit eine anxiolytische und sedierende Wirkung hervorrufen (Del Valle-Mojica et al., 2011b). Sie spielen somit eine wichtige Rolle bei Angststörungen (Bergink et al., 2004). Neben ionotropen spielen auch metabotrope Glutamatrezeptoren eine wichtige Rolle bei Angststörungen (Sporen et al., 2000; Swanson et al., 2005; Palucha und Pilc, 2007; Fell et al., 2008).

Im Rahmen von Malva et al. durchgeführten Studie konnte man einen AMPA-vermittelten neuroprotektiven Effekt von Baldrian feststellen (Malva et al., 2004).

Ebenso binden wässrige Baldrianextrakte an NMDA Rezeptoren (Ortiz et al., 2006).

iGluR

Del Valle-Mojica et al. zeigten, dass sowohl wässrige als auch hydroalkoholische Extrakte mit ionotropen Glutamat Rezeptoren interagieren. Beide Extrakte verfügten jedoch über unterschiedliche Selektivität zu den Rezeptoren. Beide konnten die Bindung von [3 H]Glutamat in Gegenwart von NMDA, AMPA und Kainat reduzieren und die Effekte von KA (Kaininsäure), AMPA und NMDA abschwächen. Der hydroalkoholische Extrakt interagierte in Gegensatz zum wässrigen Extrakt mit Quisqualinsäure (QA, Quisqualic acid), einem metabotropen Glutamatrezeptor 1- Liganden und verstärkte seine Wirkung. Auch die Stabilität von den Extrakten spielte bei der Bindung eine Rolle. Frisch zubereitete wässrige, Extrakte konnten bis zu 60% die Bindung von [3 H]Fluorowillardine, einem selektiven AMPA Agonisten, am AMPA Rezeptor hemmen, wohingegen ein zehn Tage alter wässriger Extrakt eine Hemmung von bis zu 85% zeigen konnte. Der hydroalkoholische Extrakt jedoch, konnte die Fluorowillardinbindung am AMPA-Rezeptor um 200% verstärken. Faktoren wie das Menstrum und damit die chemische Zusammensetzung des Extraktes sowie die Stabilität, spielen für die Se-

lektivität bzw. Wirkung auf Glutamat Rezeptoren eine wichtige Rolle (Del Valle-Mojica et al., 2011a).

Im selben Jahr wurde eine andere Studie zur Identifikation der an iGluR und mGluR aktiven Inhaltsstoffe durchgeführt.

Anhand der Untersuchungen auf iGluR konnte gezeigt werden, dass wässrige Baldrianextrakte die [³H]Glutamatbindung bei einer Dosis von 0.05 mg/ml und bei Anwesenheit von Kaininsäure (KA) (nicht aber in Anwesenheit von NMDA oder AMPA), signifikant reduzieren kann. Eine Reduktion der Glutamatbindung findet man in Anwesenheit von NMDA erst bei deutlich höheren Konzentrationen (10 mg/ml). In diesem Konzentrationsbereich hatten dagegen weder AMPA noch KA einen Einfluss auf die Glutamatbindung.

Interessant ist auch, dass Valerensäure (0.008 mg/ml) die Glutamatbindung nicht beeinflusste, während Isoborneol (0.0008 mg/ml) in Gegenwart von NMDA die Glutamatbindung reduzieren konnte. Bei höheren Konzentrationen (1 mg/ml Isoborneol) konnte man auch eine Abnahme der Glutamatbindung in Gegenwart von AMPA und Kainat beobachten (Del Valle-Mojica et al., 2011b).

mGluR

Bei niedrigen Baldrianextraktkonzentrationen (0.05 mg/ml) konnte man in Gegenwart vom (2S,1S,2S)-2-Carboxycyclopropyl- Glycin (LCCG-I, einem Gruppe 2 metabotropen Glutamat Rezeptor Agonisten), als auch bei hohen Konzentrationen (10 mg/ml) in Gegenwart von QA oder LCCG-I, eine signifikante Abschwächung der Glutamatbindung beobachten. Auch mit anderen Gruppe 2 Glutamatrezeptoragonisten konnte man bereits bei sehr geringen Baldriankonzentrationen (0.001 mg/ml) eine Reduktion der Glutamatbindung beobachten. Valeren-säure konnte jedoch in Gegenwart von QA zu einer verstärkten Glutamatbindung führen. Isoborneol, führte ebenso zu einer verstärkten [³H]Glutamat-Bindung. Allerdings konnte sie in Gegenwart von mGluR- Liganden QA, die Glutamatbindung abschwächen Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass polare *Valeriana officinalis*- Extrakt, die Bestandteile Valerensäure und Isoborneol mit GluR, welche für die anxiolytische Wirkung von Bedeutung sind (Chojnacka-Wojcik et al., 2001; Palucha und Pilc, 2007) interagieren und somit einen weiteren möglichen Wirkmechanismus dieser Pflanze darstellen (Del Valle-Mojica et al., 2011a,b.).

Valepotriate könnten auch an Dopaminrezeptoren binden. Dies könnte wiederum die stimulatorischen Effekte des endogenen Dopamins im ZNS verhindern (Houghton, 1999).

5.1.5. Die spasmolytische Wirkung

Valeriana officinalis wurde traditionell auch wegen seiner spasmolytischen Wirkung vor allem bei gastrointestinalen Beschwerden eingesetzt (Houghton, 1988). Die spasmolytische Wirkung von Baldrian wird vorwiegend von den Valepotriaten verursacht:

Die spasmolytische Wirkung von Valtrat und Didrovaltrat konnte erstmals durch Wagner und Jurcic im Jahr 1979 festgestellt werden (Wagner und Jurcic, 1979).

3 Jahre später berichteten Hazelhoff und Mitarbeiter über die spasmolytische Wirkung der Valepotriate, Isovaltrat, und Valtrat und des Valerenons (ein ätherischer Ölbestandteil der Baldrianwurzel) auf Meerschweinchendarm *in vitro*. Diese Substanzen und zusätzlich das Didrovaltrat führten zu einer Relaxation des Meerschweinchenileums. Ebenso konnte eine Relaxation der glatten Muskelzellen beobachtet werden (Hazelhoff et al., 1982).

Zahlreiche Studien bestätigten die spasmolytische Wirkung der Valepotriate selbst. Zusätzlich konnte jedoch auch gezeigt werden, dass ein Metabolit der Valepotriate, Homobaldrial, ebenfalls, über Hemmung intrazellulären Calciumfreisetzung in der Zelle, spasmolytisch wirkt (Occhiuto et al., 2009).

Occhiuto et al., zeigten weiters, dass sowohl wässrige als auch ethanolische Baldrianextrakte, sowie Valepotriate allein, konzentrationsabhängig Uteruskontraktionen hemmen. Jedoch war die Effektivität des ethanolischen Extraktes im Vergleich zum wässrigen Auszug eindeutig höher. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Valepotriatkonzentration im ethanolischen Auszug im Gegensatz zum wässrigen Extrakt eindeutig höher ist (Occhiuto et al., 2009).

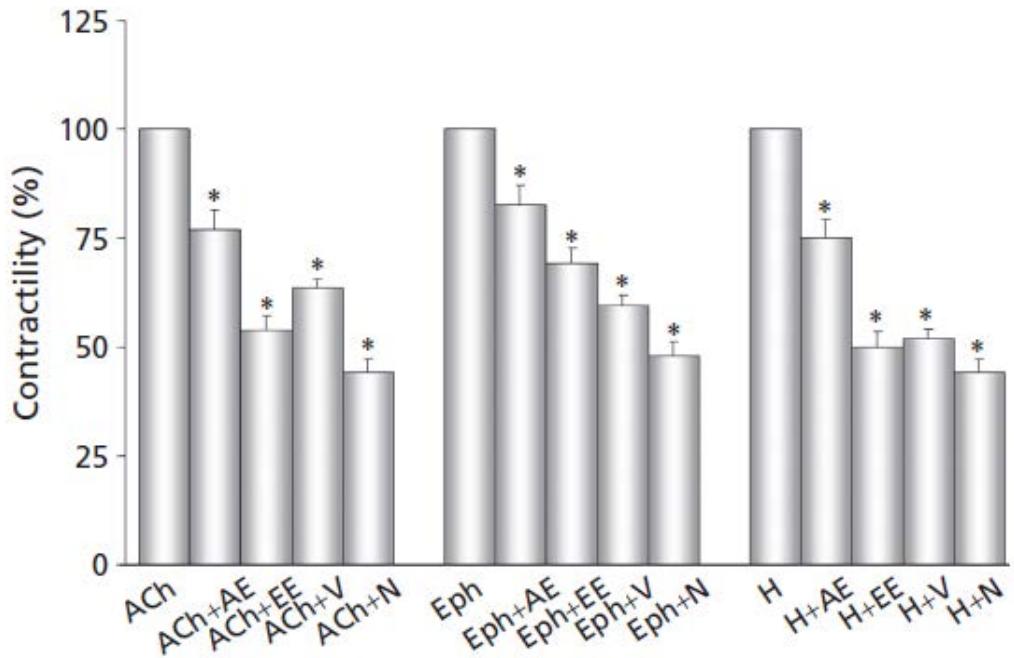


Abbildung 15 Einfluss der wässrigen sowie ethanolischen Baldrianextrakte sowie Nifedipin auf die Kontraktion von humanem Myometrium (Occhiuto et al., 2009).

Ebenso besitzen Valtrat und Valerenon die Fähigkeit, eine spasmolytische Wirkung auf glatte Muskulatur des Dünndarms der Meerschweinchen, auszulösen (Damnjanovic et al., 2010).

Auch verschiedene *in vivo* Studien konnten bereits die relaxierende Wirkung des Baldrians auf Koronar,- Bronchial und Darmmuskulatur feststellen (Hazelhoff et al., 1982; Circosta et al., 2007; Murti et al., 2011).

5.1.6. Die Toxizität

Valtrat, führt ab Konzentrationen $\geq 10 \mu\text{M}$ nach 24stündigen Kontakt mit Leberzellen, zu Apoptose. Die Valepotriate, insbesondere das Valtrat, führen zu einer Hemmung der DNA- sowie Proteinsynthese. Dafür verantwortlich ist die Doppelbindung zwischen C5 und C6 Position in der Valtratstruktur, da Didyrovalrat beispielsweise, welches nicht über diese Doppelbindung verfügt, eindeutig eine schwächere Toxizität besitzt (Bounthanh et al., 1983).

Seitdem Bounthanh und Mitarbeiter (1981) von der zytotoxischen Wirkung der Valepotriate berichtet haben, verlangt die Behörde Produkte mit einem hohen Gehalt an Valerenäure, jedoch einen niedrigen Valepotriatgehalt (Gao und Björk, 2000).

Tortarolo et al. zeigten *in vitro* eine stark zytotoxische Wirkung auf hämatopoetischen Zellen (Tortarolo et al. 1982).

Daneben wirkten die Valepotriate (Valtrat, Isovaltrat), Dihydrovaltrat, Baldrial und Homobaldrial mutagen auf *Salmonella typhimurium* und *Escherichia Coli* auf (Von der Hude et al., 1985, 1986).

Allerdings besitzen sie weder bei einer intravenösen, noch bei einer per oralen Applikation eine antitumorale Aktivität auf autochthone Tumoren (Berger et al., 1986).

Auch laut Bos et al., besitzen Valepotriate alkylierende Eigenschaften, die auf ihre Epoxid-Gruppierungen zurückzuführen ist. Man nimmt an, dass die Valepotriate mit Thiol- enthaltenen Enzyme interagieren, da die Gabe von Substanzen mit freien Thiolgruppen (wie Cystein oder Glutathion) der Zytotoxizität der Valepotriate entgegenwirken konnte (Bos et al., 1998).

Trotz Fehlens der Epoxydgruppierung in C8-C11, zeigte allerdings deoxido- Didrovaltrat eine ähnliche Zytotoxizität wie Didrovaltrat, wobei beide Substanzen eine geringere Zytotoxizität als die Valrat selbst aufweist (Bounthanh et al., 1983).

Laut Houghton (1999) könnte die C5-C6 Doppelbindung ebenfalls eine wichtige Rolle in der Toxizität dieses Inhaltsstoffes spielen.

Auch Keochanthala-Bounthanh et al., berichteten über eine cytotoxische Wirkung der Valepotriate in kultivierten Leberzellen (Keochanthala-Bounthanh et al., 1990).

Laut Bos et al., besitzen die Valepotriate *in vitro* einen zytotoxischen, mutagenen sowie karzinogenen Effekt. Jedoch zerfallen sie rasch vor ihrer Absorption im Gastrointestinaltrakt (Bos et al., 2002).

Ein Dichlormethanextrakt vom Baldrian zeigte erst ab Konzentrationen $\geq 40 \mu\text{g}/\text{ml}$ eine moderate Zerstörung der DNA. Dies wird durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS) vermittelt und kann durch Antioxidantien, wie beispielsweise Vitamin E und Vitamin C, signifikant reduziert bzw. aufgehoben werden (Hui- lian et al., 2003).

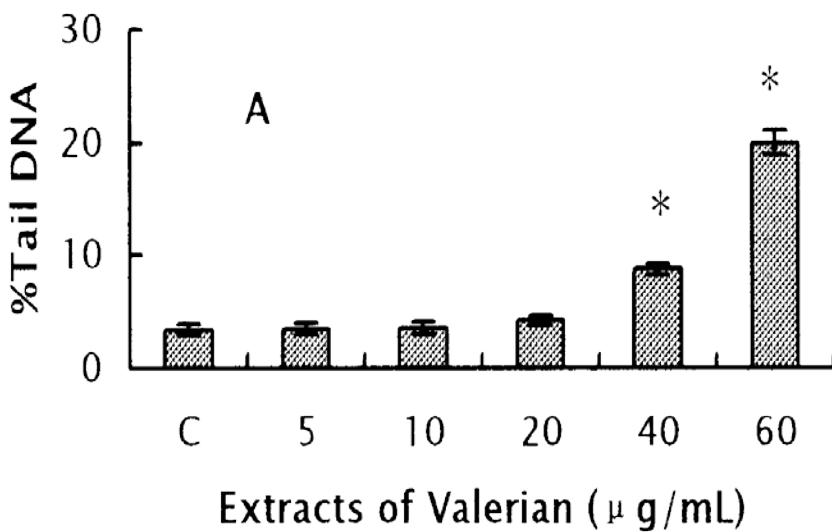


Abbildung 16 DNA Zerstörung unter Baldrianbehandlung (Hui- lian et al., 2003).

Ebenso kann die Inkubation von humanen Leberzellen mit hohen Baldriandosen (20 mg /ml), eine Apoptose herbeiführen (Vo et al., 2003).

Al Majed et al. untersuchten die durch *Valeriana officinalis* induzierte DNA- Zerstörung, die Zytotoxizität auf ECV 304 Zellen und Leberzellen von Ratten, sowie die mutagene Wirkung von verschiedenen *Valeriana* Bestandteilen (Valtrat/Isovaltrat, Dihydrovaltrat, Baldrial, Homobaldrial) auf Salmonella und E.Coli Stämmen. Man konnte eindeutig einen gentoxischen Effekt des Baldrians feststellen. Die Gen- und Zytotoxizität auf somatische Zellen und Keimzellen scheint auch laut dieser Studie über ROS Radikale vermittelt zu sein. Dies steht jedoch in Widerspruch mit der antioxidativen Wirkung der Lignane oder Flavonoiode, die ebenfalls in Baldrianextrakten zu finden sind (Al-Majed et al., 2006).

Die Zytotoxizität von Baldrianextrakten konnte bisher jedoch nur *in vitro* nachgewiesen werden.

5.1.7. Die zytoprotektive Wirkung

Im Gegensatz zu vielen Studien, die *in vitro* einen zytotoxischen Effekt des Baldrians beschrieben haben, wurden bisher auch viele Studien durchgeführt, die das Gegenteil zeigten. In einer Studie wurde die protektive Wirkung von Baldriantinktur auf die Lipidperoxidation, welche durch verschiedene Peroxidantien wie 3-Nitropropionsäure (3-NPA), Chinolinsäure (QA), Nitroprusside (SNP), Eisensulfat (FeSO_4) und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)

induziert wurde, untersucht. Außerdem wurde die Wirkung auf den Desoxyribose-Abbau und auf die Produktion reaktiver Sauerstoff Radikale (ROS) im Gehirn untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Baldriantinktur antioxidativ auf hippocampale Neuronen wirkt und somit oxidative Schädigungen des Gehirns, induziert durch die oben genannten Peroxidantien, verhindert. Ebenso konnten die durch QA-induzierten reaktiven Sauerstoff-Radikale (ROS) deutlich reduziert werden.

Laut Sudati und Mitarbeiter kann Schlafmangel die Abwehr beeinträchtigen, welches oxidative Schäden im Gehirn verursachen könnte.

Daher nimmt man an, dass eine Verwendung dieser Tinktur als Antioxidans bei durch Schlaflosigkeit induzierte Komplikationen in Verbindung mit oxidativem Stress vorteilhaft wäre (Sudati et al., 2009).

Diese Ergebnisse stimmen mit einer zuvor durchgeführten Studie überein, die zeigte, dass *Valeriana officinalis* hippocampalen Neuronen vor Eisen/Ascorbat- induzierte Lipidperoxidation und Neurotoxizität schützt (Malva et al., 2004).

De Oliveria et al, beurteilten die zytoprotektive Wirkung des *V. off.*-Extraktes in einem *in vitro*-Modell für Morbus Parkinson. Morbus Parkinson ist eine sehr komplexe, neurodegenerative Erkrankung, die mit einem Verlust von dopaminergen Neuronen in der Substantia nigra einhergeht und sowohl psychische als auch motorische Störungen, wie beispielsweise Tremor (Zittern), Rigor (Starrheit); Bewegungsarmut, Depressionen sowie Schlafstörungen zur Folge hat (Dolga et al., 2011). Da oxidative Prozesse vermutlich eine bedeutende Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielen, versuchte man die antioxidative Wirkung von Baldrianextrakten gegen die Apoptose von Zellen bei der Morbus Parkinson auszunutzen. Dabei wurde gezeigt, dass wässrige Baldrianextrakte durch eine Hemmung der Rotenon-induzierte Apoptose zytoprotektiv wirken (de Oliveria et al., 2009).

Man nimmt an, dass die Extrakte diese Wirkung durch Interaktionen mit Dopamin- Rezeptoren Typ 1 und 2 (D_2/D_3 Rezeptoren) ausüben können (Chen et al., 2008; de Oliveria et al., 2009).

In Rahmen einer weiteren Studie versuchte man die möglichen antitumoralen Effekte der Iridoide auf Tumorzelllinien zu erfassen. Diese Inhaltsstoffe führten zu einer dosisabhängigen Reduktion des Tumorzellwachstums (Zhang et al., 2008).

5.1.8. Die entzündungshemmende Wirkung

In Europa fand *Valeriana officinalis* unter anderem auch Anwendung als Antiphlogistikum. Um diese Wirkung zu beweisen untersuchte Jacobo-Herrera et al. den Effekt eines Ethylacetat-Extraktes von Radix Valerianae auf NfkB Signalkaskade in Hela-Zellen.

Ethylacetat-Extrakte reduzierten signifikant die NfkB Aktivität in Hela-Zellen. Für die antiinflammatorische Wirkung wurden unter anderem Acetylvalerenolsäure (Synonym für Acetoxyvalerenäsäure) und Valerenäsäure selbst verantwortlich gemacht, wobei Valerenäsäure die NfkB-Aktivität bei einer Dosis von 100 µg/ml auf 25% und Acetylvalerenolsäure auf 4% reduzieren konnte (Jacobo-Herrera et al., 2006).

5.1.9. Metabolisierung anderer Pharmaka

Während sowohl Badrianextrakte als auch die Valerenäsäure die Glucuronidierung von Endo- und Xenobiotika wie Estradiol, Morphin und Acetominophen hemmen, wird die Metabolisierung von Testosteron nur von Baldrianextrakten gehemmt (Alkharfy und Frye, 2007).

Die Baldrianwurzel besitzt *in vitro* einen inhibitorischen Effekt auf CYP 450-3A (Lefebvre et al., 2004). Jedoch konnte man diesen Effekt *in vivo* nicht feststellen (Gurley et al., 2005).

5.2. Baldrian im Tiermodell

5.2.1. Sedierende, anxiolytische, antidepressive Wirkung

Angststörungen und Depressionen gehören zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Zahlreiche Erwachsene sind im Laufe des Lebens davon betroffen (Mora et al. 2006).

Angst geht oft auch mit physischen Beschwerden wie Tachykardie, Dyspnoe und Sensibilitätsverlust einher (Hadjikhani, 2009).

Benzodiazepine sind weltweit die am häufigsten eingesetzte Anxiolytika (Rex et al., 2002) und werden daneben bei Schlafstörungen eingesetzt. Trotz ihrer unangenehmen Nebenwirkungen wie Abhängigkeit, Rebound-Insomnie, Amnesie und Muskelrelaxation (Ashton,

1994; Freeman, 1996) sind sie für eine kurzzeitige Behandlung bei Angststörungen gut geeignet (Donath et al., 2000; Rex et al., 2002).

Heute gewinnen jedoch traditionell verwendete Phytopharmaka, wie beispielsweise der Baldrian, welcher keine der oben genannten Nebenwirkungen besitzt (Willey et al., 1995) zur Behandlung von Angst- und Schlafstörungen zunehmend an Bedeutung (Hadjikhani, 2009).

Die sedierenden, anxiolytischen Effekte von Baldrian wurden sehr früh in einigen Studien bewiesen (Wagner et al., 1980).

Bereits 1984 wurde die sedierende sowie anxiolytische Wirkung bei Mäusen festgestellt, wobei die Valepotriate, insbesondere Didrovaltrat für dieses Ergebnis verantwortlich gemacht wurden (Hazelhoff, 1984).

1985 wurde eine Studie durchgeführt, um die Aktivität der Valerenäsäure auf die ZNS- Aktivität von Mäusen zu untersuchen. Neben Valerenon und Valerenal besitzt auch die Valerenäsäure eine ZNS- dämpfende, barbituratähnliche Wirkung. Valerenäsäure (50 und 100 mg/kg) war imstande den Pentobarbital- (60 mg) induzierten Schlaf zu verlängern. Außerdem verursachte Valerenäsäure in Kombination mit Pentobarbital, in Mäusen, sog. Hang-over, welcher jedoch nicht bei einer Applikation von 60 mg/kg Pentobarbital beobachtet werden konnte (Hendriks et al., 1985).

Auch Sakamoto et al. verglichen die schlafverlängernde Wirkung vom Baldrian sowie Diazepam bei mit Hexobarbital behandelten Mäuse und konnten eine schlafverlängernde Wirkung in beiden untersuchten Gruppen feststellen (Sakamoto et al., 1992).

Eine Verstärkung der Barbituratwirkung und somit ein sedierungsverstärkender Effekt konnte bisher auch im Rahmen anderer Studien bewiesen werden (Leuschner et al., 1993; Hiller und Zetler, 1996).

1993 wurde die zentraldämpfende Wirkung von Valdispert® (ein Baldrianwurzelextraktpräparat) bei Mäusen untersucht. Dieser Extrakt konnte neben einer Reduktion der Aktivität auch zu einer Verlängerung des Thiopental-induzierten Schlafes führen, verglichen mit Diazepam oder Chlorpromazin eine moderat sedierende Wirkung aufweisen und somit einen milden ZNS-dämpfenden Effekt hervorrufen (Leuschner et al. 1993).

In einer weiteren Studie beobachtete man die Verhaltensänderung bei Mäusen unter Einwirkung vom ethanolischen Baldrianextrakt, verglichen mit Diazepam und Haloperidol. Interessanterweise konnte hier, in Gegensatz zu der von Leuschner et al. durchgeführten Studie, keine Veränderung bezüglich der Aktivität festgestellt werden. Weiters wurde aber auch hier eine Verlängerung der anästhetischen Wirkung von Thiopental beobachtet (Hiller und Zetler, 1996).

2009 wurde der anxiolytische Effekt eines Dichlormethanextrakts an männlichen Ratten, untersucht. Bereits nach einmaliger Applikation konnte man eine anxiolytische Wirkung nachweisen. Allerdings konnten wie bereits durch Hiller und Zetler erwähnt, keine Veränderungen bezüglich motorischer Aktivität festgestellt werden (Hadjikhani, 2009), welche aber in der Studie von Fachinetto durchaus zu beobachten war. Diese konnten nämlich sowohl unter einer Behandlung mit Haloperidol als auch Baldrian eine Abnahme der motorischen Aktivität beobachten (Fachinetto et al., 2007). Auch laut Houghton werden Valepotriate zu Homobaldinalen umgewandelt, welche die spontane Aktivität in Mäusen herabsetzten (Houghton, 1999).

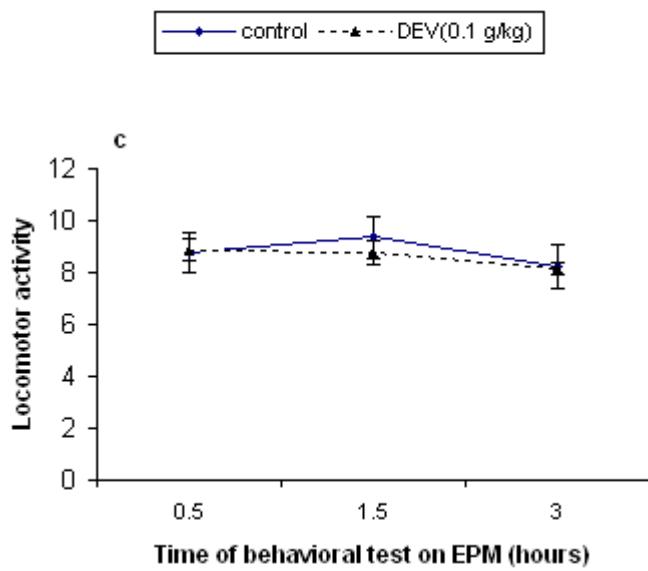


Abbildung 17 Einfluss des Baldrians auf die motorische Aktivität (Hadjikhani, 2009)

Die anxiolytische Wirkung der Valepotriate wurde 2006 durch eine weitere Studie *in vivo* postuliert. Man konnte in dieser Studie nach der einmaligen per oralen Applikation von Valpotriatenin Dosen von 0.1 und 0.2 g/kg Körpergewicht einen anxiolytischen Effekt beobachtet (Solati und Sanaguye-Motlagh, 2008).

Der Effekt der Baldrian auf den Schlaf- Wach Rhythmus in Ratten, wurde durch eine andere Studie untersucht. Eine Baldrianinhalaion kann die durch Pentobarbital induzierte Schlafzeit verlängern. Auch eine Abnahme der Schlaflatenz konnte beobachtet werden (Komori et al., 2006).

Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte die Effekte von Baldrian auf die Anflutung von Isofluran bei Ratten. Isofluran allein wurde mit einer Kombination aus Isofluran / Baldrian, Isofluran / Midazolam sowie mit einer Dreierkombination aus Isofluran/ Baldrian / Midazolam verglichen. In allen Kombinationsgruppen konnte eine schnellere Anflutung der Isofluran-Wirkung beobachtet werden, wobei dieser Effekt in der Dreierkombination gefolgt von Isofluran / Midazolam am stärksten ausgeprägt war. Es wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen der Isofluran und der Isofluran /Baldrian Gruppe beobachtet. Man geht davon aus, dass Baldrian nur in Kombination mit anderen sedierenden Substanzen zu einer rascheren Wirkungseintritt von Anästhetika führen kann (Chaplin et al., 2007).

Mehrere Studien schreiben den Valepotriaten einen ZNS-dämpfenden Effekt zu und bestätigen somit die Aussage von Hazelhoff (1984).

Valepotriate wirken sedierend in Mäusen. Nennenswert ist auch die Tatsache, dass das Homobaldrin, ein Isovalrat-Abbauprodukt eine noch stärkere Wirkung als Isovalrat selbst aufweist. Darüberhinaus ist die Wirkung der Valepotriate biphasisch d.h. dass die Dosissteigerung nicht automatisch mit einer Wirkungssteigerung, sondern mit einer Wirkungsabnahme verbunden ist (Wagner et al., 1980).

De Almeida et al. untersuchten die Wirkung des Baldrianextraktes und der Valepotriate (Valtrat, Didrovaltrat, Isovaltrat und Valerosidat) in Mäusen. Intraperitoneale Applikation des Extrakts bzw. der Valepotriate induzierte anxiolytische und hypnotische Effekte, jedoch keine antikonvulsive Wirkung. Dabei war die intraperitoneale Applikation effektiver als eine perorale Gabe dieser Substanzen (De Almeida et al., 2011).

Laut Maurmann et al. können Valepotriate ebenfalls eine sedierende, anxiolytische Wirkung aufweisen. Darüber hinaus führen sie zu einer Beeinträchtigung des Wiedererkennungsgedächtnisses (Maurmann et al., 2011).

In einer, weiteren Studie konnte der anxiolytische Effekt von Valtrat an Ratten gezeigt werden. Interessant ist auch, dass Valtrat den Corticosterongehalt im Plasma dieser Ratten signifikant reduzieren konnte. Dieser anxiolytische Effekt kommt vermutlich unter anderem über eine Modulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse zustande (Wang et al., 2011).

Auch andere Inhaltsstoffe des Baldrians wie Borneol, die Lignane oder Flavonoide (z.B. Hesperidin und 6-Methylapigenin) besitzen zentraldämpfende Wirkung (Wasowski et al., 2002; Schumacher et al., 2002; Marder et al., 2003; Fernandez et al., 2004; Granger et al., 2005).

Weiters wurde auch die Valerensäure durch einige Studien für den sedierenden, anxiolytischen Effekt verantwortlich gemacht (Benke et al., 2009; Murphy et al., 2010; Khom et al., 2010). Diese unterstützen somit die Aussage von Hendriks et al. (1985).

2010 wurde die anxiolytische Wirkung vom Baldrianextrakt, Valerensäure bzw. einer Kombination von Valerensäure und GABA, verglichen mit Diazepam, bei Mäusen untersucht, um herauszufinden, welche Konzentration der jeweiligen Substanzen für eine anxiolytische Wirkung notwendig ist. Die Verumgruppe wies eindeutig eine höhere anxiolytische Wirkung im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Man konnte jedoch keine signifikanten Unterschiede innerhalb einzelner Gruppen beobachten.

Reine Valerensäure konnte den höchsten anxiolytischen Effekt hervorrufen. Überraschenderweise konnte man mit einer Kombination von Valerensäure in niedrigerer Dosis, zusammen mit GABA, dieselbe Wirksamkeit beobachten, obwohl viele Studien bisher die Bluthirnschrankengängigkeit von GABA ausgeschlossen haben. Es wird spekuliert, dass Valerensäure in Kombination mit GABA die Bluthirnschrankengängigkeit von GABA erleichtert bzw. die exogen zugeführte γ -Amminobuttersäure andere anxiolytische Wirkmechanismen anregen (Murphy et al., 2010).

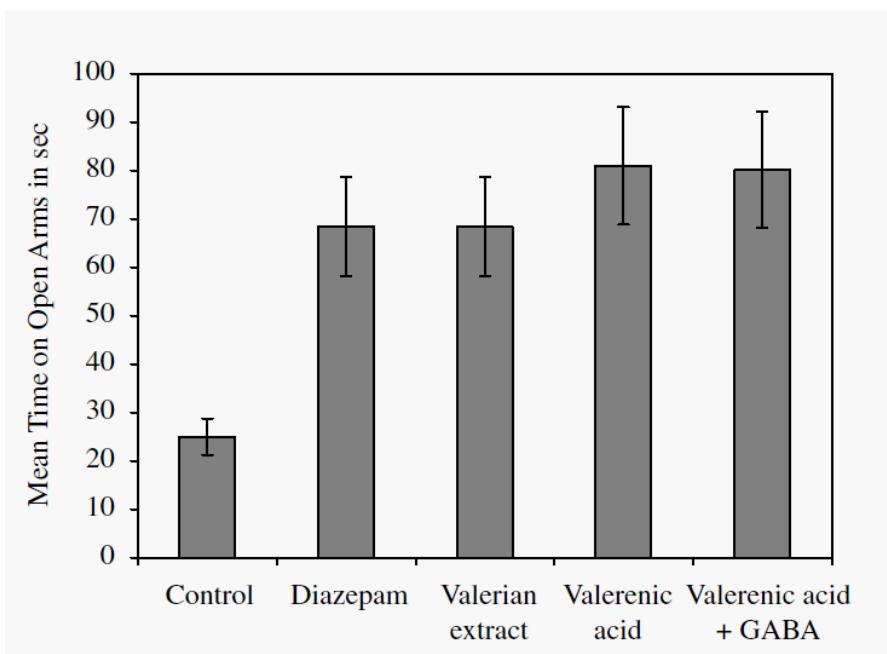


Abbildung 18 Der anxiolytische Effekt von Diazepam, Baldrianextrakt, Valerenensäure, sowie einer Kombination von Valerenensäure und GABA in Mäusen (Murphy et al., 2010).

Intraperitoneale Applikation von Valeranal, Valeriansäure, Valerenensäure und Baldrianextrakt bei Mäusen induziert Sedierung, Ataxie und antikonvulsive Wirkung. Sogar der Baldriangruch ist imstande eine Sedierung in Mäusen hervorzurufen (Damnjanovic et al., 2010; Murti et al., 2011).

Wie Valerenensäure wirkt auch Valerenol anxiolytisch in Mäusen (Patočka und Jakl, 2010).

Weiters führt Baldrian dosisabhängig zu einer Erhöhung der Schlafbereitschaft, hat jedoch keinen Einfluss auf die totale Wachzeit, non-REM bzw. REM Schlaf. Allerdings stellte man ebenfalls eine Erhöhung der Delta- Aktivität fest.

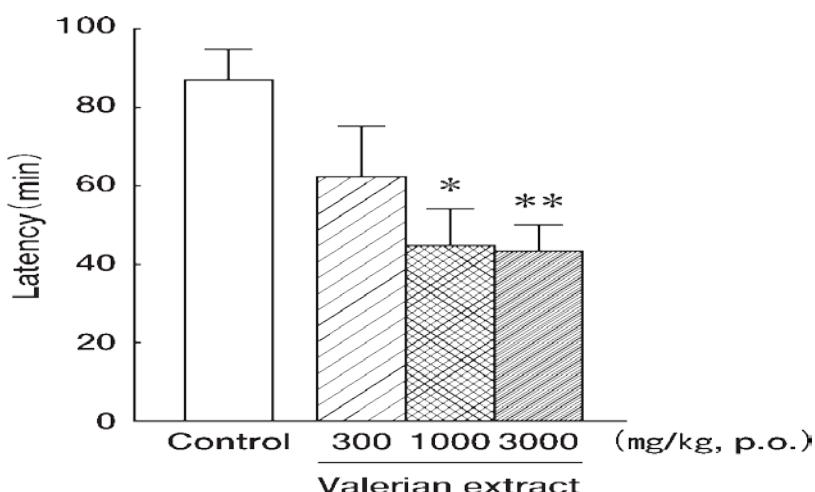


Abbildung 19 Änderung der Schlaflatenz unter Baldrianbehandlung (Shinomiya et al., 2005a).

Diese Wirkung konnte von mehreren Studien auch für GABA_A Rezeptoragonisten Muscimol und 4,5,6,7 Tetrahydroisooxazolo(5,4-c)pyridin-3-ol belegt werden (Lancel et al., 1996; Faulhaber et al., 1997).

Daher nimmt man an, dass die mild-hypnotische sowie die Delta- aktivitätsteigernde Wirkung, durch Aktivität der GABA_A Rezeptoren erfolgt. Somit besitzt Baldrian neben schlafinduzierenden Effekten auch die Fähigkeit die Schlafqualität deutlich zu verbessern (Shinomiya et al., 2005a).

Der Baldrianextrakt ist im Stande bei einer Dosis von 1000mg/kg die Schlafbereitschaft deutlich zu erhöhen, ohne signifikant die REM bzw. non-REM Phase sowie die totale Wachzeit zu beeinflussen (Tokunaga et al., 2007).

Im Gegensatz dazu konnten Chow et al. lediglich milde Kurzzeitsedierung gekennzeichnet durch reduzierte motorische Aktivität 3 Stunden nach Applikation von 1 g/kg des Baldrianextrakts (extrahiert mit 70% Ethanol; DEV: 3-6:1) feststellen. Niedrigere Dosen zeigten keine Wirkung.

Interessanterweise führten nur Linarin bzw. Apigenin zu einer Kurzzeitsedierung, wohingegen man keine sedierende Wirkung von Valerenäsäure, bei einer Konzentration von bis zu 5 mg/kg, feststellen konnte. Diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass Baldrian erst bei hohen Konzentrationen eine kurz andauernde sedierende Wirkung besitzt (Chow et al., 2011).

Ebenso konnte man nach einer 19tägigen, peroralen Gabe verschiedener Baldrianpräparate, keine Effekte auf die motorische Aktivität und somit keine sedierende Wirkung feststellen (Hattesohl et al., 2008).

Auch Fernandez et al. konnten im Rahmen ihrer Studie ähnliche Ergebnisse wie Hattesohl und Chow et al., erzielen (Fernandez et al., 2004).

Benke et al. untersuchten die Bindung und Effektivität des Baldrianextraktes und deren Inhaltstoffe *in vivo* am GABA_A Rezeptoren. Es besteht eine spezifische hochaffine Bindungstasche am GABA_A Rezeptor mit einer Affinität für Valerenäsäure und Valerenol, zwei wichtige Bestandteile aus der Wurzel des Baldrians. Eine Mutation in der β 2 bzw. β 3 Untereinheit am rekombinanten Rezeptor führte, wie auch vom Khom et al. berichtet (Khom et al., 2007),

zu einer starken Reduzierung der Effektivität und somit der anxiolytischen Wirkung der Valerenäsäure. Die anxiolytische Wirkung von Diazepam hingegen blieb erhalten, da sie über die α 2 Untereinheit ihre Wirkung an GABA_A Rezeptoren ausüben. Zusätzlich konnten GABA, Benzodiazepine, Barbiturate, Picrotoxin und Lorecrezol die Valerenäsäurebindung am GABA Rezeptor nicht beeinflussen. Allerdings konnte man mit Mefenaminsäure, einem Antiphlogistikum, die eine strukturelle Ähnlichkeit zu Lorecrazol besitzt, die Valerenäsäurebindung hemmen. Dies lässt vermuten, dass Valerenäsäure an einer noch unbekannten Bindungstasche am GABA_A Rezeptor bindet, welche allosterisch durch Substanzen wie Mefenaminsäure beeinflusst werden kann (Benke et al., 2009).

Der Effekt von *Valeriana officinalis* Extrakt und Amitriptylin, auf mit Reserpin-behandelten Ratten, wurde in einer weiteren Studie untersucht, wobei Baldrian eine mit Amitriptylin vergleichbare, antidepressive Wirkung zeigte (Jafari und Gharahbaghi, 2001).

Ebenso wurde der positive Einfluss der Valepotriate auf die Benzodiazepinentzugssymptomatik bei Ratten gezeigt (Andreatini und Leite, 1994).

Schließlich zeigten Sharifzadeh et al (2006) die dosisabhängige Verbesserung Naloxon-induzierter Entzugsymptomatik morphinabhängiger Mäuse nach intraperitonealer Applikation wässriger-, methanolischer- und Chloroform-Extrakte der Rhizome bzw. wässriger, oder methanolischer Auszüge der oberirdischen Anteile dieser Pflanze.

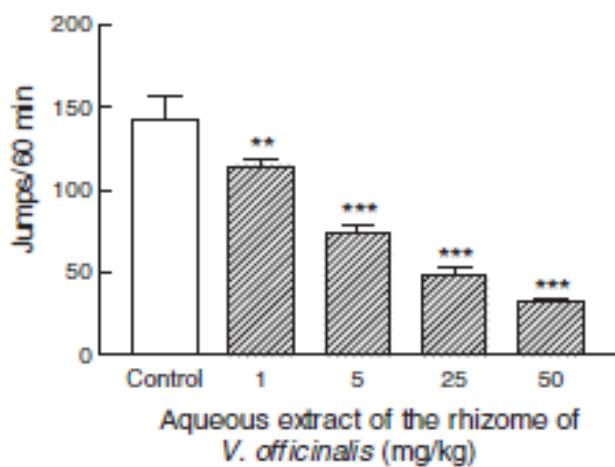


Abbildung 20 Einfluss des wässrigen Baldrianextraktes auf das Morphin-Entzugssymptom (Sharifzadeh et al., 2006)

Man nimmt an, dass die Extrakte von Baldrian eventuell durch eine Interaktion mit dem inhibitorischen Neurotransmitter (GABA) im Nervensystem diesen Effekt auslösen und somit die Morphinentzugssymptome beeinflussen können (Sharifzadeh et al., 2006).

In einer weiteren *in vivo* Studie konnte die anxiolytische Wirkung an Mäusen der Kombination eines hydroalkoholischen Baldrian/Passiflora (auf 0.02% Valerensäure und 0.13 % Flavonoide (Apigenin) standardisiert) nach einer 15 tägigen Behandlung (20 mg/kg) zeigen, während keine akut anxiolytischen Effekte zu beobachten waren (Otobone et al., 2005).

Darüberhinaus zeigte eine ähnliche Studie mit einem hydroalkoholischen Baldrian/Passiflora Extrakt (Standardisierung auf 0.044% Valerensäure und 0.1062% Vitexin), dass die Baldrian/Passiflora ähnliche anxiolytische Eigenschaften, nicht aber amnestische Eigenschaften wie Diazepam (Positivkontrolle 1.0 und 2.5 mg/kg) aufweist (Slomp Junior et al., 2010).

Tabach und Mitarbeiter analysierten die zentralen Effekte einer Kombination verschiedener Pflanzentrockenextrakte, nämlich *Crataegus oxyacantha* (0.8 kg d.h. 26.7% des Extraktes), *Passiflora incarnata* (1.0 kg d.h. 33.3%) sowie von *Valeriana officinalis* (1.2 kg d.h. 40%), in Ratten. Diesen wurde peroral entweder 430 sowie 860 mg/kg dieser Kombination oder nur Wasser als Kontrolle verabreicht. Beide Dosen führten zu Anxiolyse in Ratten. Außerdem konnte man bei diesen Dosen –anders als in der vorher erwähnten Studie- tendenziell amnestische Effekte beobachten, der jedoch verglichen mit Diazepam (1.5 mg/kg) eindeutig schwächer ausgeprägt war (Tabach et al., 2009).

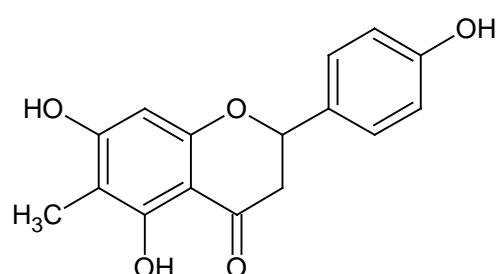


Abbildung 21 Strukturformel von 6-Methylapigenin

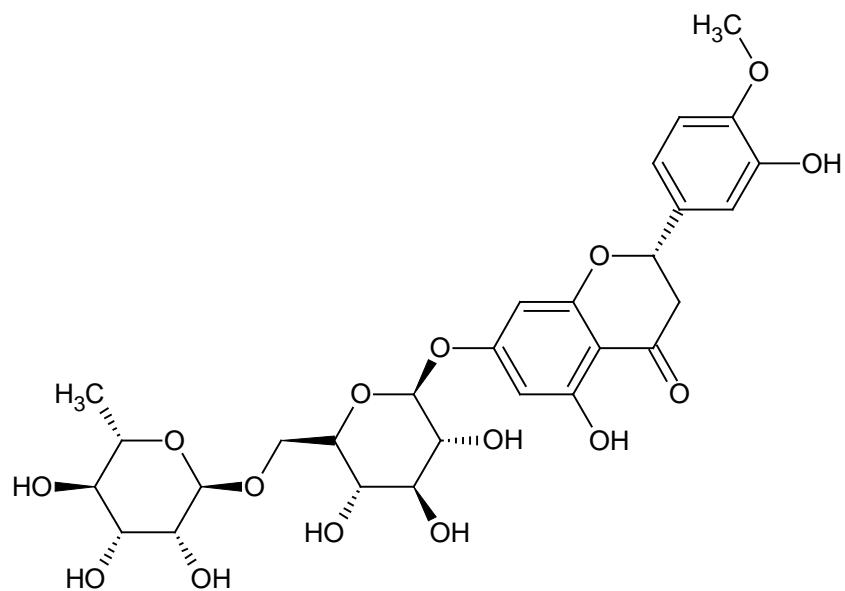


Abbildung 22 Strukturformel von 2S (-) Hesperidin

6- Methylapigenin wurde als ein Ligand für die Benzodiazepin- Bindungstasche identifiziert. Sowohl 6- Methylapigenin als auch 2 S(-)Hesperidin sind somit natürliche Flavonoide mit einer ZNS- Aktivität (Marder et al., 2003), welche in *Valeriana officinalis* vorkommen (Fernandez et al., 2004).

2-S(-)- Hesperidin ist nicht ein Ligand für die Benzodiazepinbindungstasche; das Zustandekommen der sedierenden und schlaffördernden Wirkung dieses Inhaltsstoffes ist noch unklar (Marder et al., 2003).

Das Flavon 6- Methylapigenin besitzt eine anxiolytische Eigenschaft, während das Flavonolosid 2-S(-)- Hesperidin eine sedierende, schlaffördernde Wirkung besitzt. Außerdem besitzt 6- Methylapigenin die Fähigkeit, die schlaffördernde Wirkung des 2-S(-)- Hesperidins zu verstärken (Fernandez et al., 2004). 2-S(-)- Hesperidin kommt neben Baldrian auch in Zitrusgewächsen vor, wobei sie allerdings eine mildere sedierende und schlaffördernde Wirkung besitzen (Marder et al., 2003).

Ein anderes Flavonolosid aus dieser Pflanze, nämlich das Linarin besitzt, ähnlich dem 2-S (-)- Hesperidin eine sedierende, schlaffördernde Wirksamkeit, welche durch zusätzliche Applikation von Valerenäure verstärkt werden kann (Fernandez et al., 2004).

5.2.2. Wirkung auf die peripheren Organe

Baldrian wurde wie bereits erwähnt traditionell unter anderem auch bei kardialen Arrhythmien angewendet. Bereits 1989 konnte gezeigt werden, dass Baldrian kardiale Arrhythmien, welche durch Chloroform- Adrenalin bzw. Aconitin induziert wurden, signifikant um 74% bzw. 68% reduziert werden konnte. Intravenöse Applikation von Baldrianextrakten in Ratten bewirkte somit einen negativ chronotropen und negativ dromotropen Effekt, welcher einer ventrikulären Fibrillation entgegenwirkt und somit die Sterberate deutlich senken könnte (Yuan et al., 1989).

Durch eine weitere Studie konnte gezeigt werden, dass Baldrian Herzfrequenz und den arteriellen, weniger aber den diastolischen Blutdruck senken (Zhou et al., 2009).

5.2.3. Die spasmolytische Wirkung

Traditionell wurde Baldrian wegen seinem bitteren Geschmack auch bei gastrointestinalen Beschwerden und Appetitlosigkeit eingesetzt (Damnjanovic et al., 2010; Circosta et al., 2007).

Wagner und Jurcic schrieben den Valepotriaten (Valtrat und Dihydrovaltrat) eine spasmolytische Wirkung zu (Wagner und Jurcic, 1979). *In vitro* konnte ein spasmolytischer Effekt von Isovaltrat, Valtrat und Valeronon am Meerschweinchendarm gezeigt werden (Hazelhoff et al., 1982).

Sowohl die wässrigen als auch die ethanolischen Baldrianauszüge zeigen in anästhesierten Schweinen eine spasmolytische Wirkung. Im Rahmen einer Studie wurden Koronararterienspasmen durch Gabe von Pitressin induziert, während Bronchospasmen durch die Gabe von Antigenen bzw. Histamin herbeigeführt wurden. Eine orale Gabe von Baldrianextrakt reduzierte das Auftreten von Koronararterienspasmen, aber auch eine antihypertensive Wirkung konnte ebenfalls belegt werden. Diese Wirkungen waren vergleichbar mit dem Calciumantagonisten Nifedipin. Die perorale Gabe vom ethanolischen Baldrianextrakt reduzierte den inspiratorischen Druck und führte zur Bronchodilatation. Mit einem wässrigen Extrakt konnte

man eine ähnliche Wirkung, wie die des ethanolischen Extraktes, erzielen. Allerdings war die Wirkungsdauer geringer. Histamin induzierte Effekte auf dem pulmonalen Ventilationdruck konnten um 62% (ethanolischer Auszug) und um 44% (wässriger Auszug) inhibiert werden. Auch bei antigeninduzierte Bronchospasmen erzielte man eine Abschwächung vom pulmonalen Ventilationsdruck. Diese protektive Wirkung wurde am stärksten beim ethanolischen Extrakts, gefolgt vom Nifedipin und wässrigen Baldrianauszug beobachtet (Circosta et al., 2007). Zusammenfassend kann man sagen, dass Baldrian eine koronar,- bzw. bronchospasmolytische Wirkung besitzt. Da bei Bronchospasmen die intrazelluläre freie Calciumkonzentration steigt und Koronarspasmen auch direkt vom Calcium vermittelt werden, geht man davon aus, dass Baldrian die hypotensive, koronardilatatorische,- bronchodilatatorische Wirkung durch Hemmung von Calciumüberladung in der Zelle erzielen kann. Somit konnte man die traditionelle Anwendung dieser Pflanze zur Behandlung von kardiovaskulären und respiratorischen Erkrankungen rechtfertigen (Circosta et al., 2007).

Effects of aqueous and ethanolic extracts from *Valeriana officinalis* roots on the pitressin-induced electrocardiographic and pressor alterations in guinea-pigs

Treatment	Dose (mg/kg)	% Animals with coronary spasm	ST, maximum height (mm)	ST, duration (s)	PA ^a (%)	% Animals with arrhythmias
Control	-	100	4.0 ± 1.00	24.0 ± 4.20	40.0 ± 2.50	100
	50	80	3.2 ± 0.30	24.0 ± 2.70	35.2 ± 5.20**	80
	100	60	2.8 ± 0.45*	21.5 ± 4.50	29.5 ± 3.00**	60
	200	40	2.5 ± 0.20*	19.3 ± 2.40*	20.8 ± 4.30	40
Aqueous extract	50	60	2.2 ± 0.10*	19.0 ± 2.70*	27.4 ± 3.15**	60
	100	60	2.1 ± 0.15*	15.4 ± 3.10*	17.0 ± 2.35	60
	200	40	1.5 ± 0.12*	15.0 ± 2.50*	14.0 ± 3.40	40
Nifedipine	10	20	0.9 ± 0.13*	8.2 ± 2.00*	9.5 ± 2.15	20

Abbildung 23 Effekte von wässrigen, ethanolischen Baldrianextrakt sowie Nifedipin auf durch Pitressin-induzierte Koronarspasmen (Circosta et al., 2007).

In einer weiteren von Murti et al. durchgeführten Studie konnten koronardilatatorische, antiarrhythmische Effekte der Baldrianextrakte in Ratten, Mäusen und Katzen gezeigt werden. Dosen von 400 mg/kg waren bereits letal (Murti et al., 2011).

Laut Damnjanovic et al. führen Baldrianextrakte ebenfalls zu einer Koronardilatation und zur Abschwächung Vasopressin-induzierter Arrhythmien. Man stellte eine positiv inotrope und eine negativ chronotrope Wirkung fest (Damnjanovic et al., 2010).

In einer weiteren Studie konnte Baldrian als potenter Dilatator der glatten Muskulatur (Lunge) von Katzen identifiziert werden. Ähnliche Effekte konnte auch durch den GABA_A Rezeptor Agonisten Muscimol beobachtet werden (Fields et al., 2003).

Auch laut einer anderen *in vivo* Studie hängen die vasodilatatorische Effekte der Baldrianextrakte zum Teil mit der Fähigkeit Chloridkanäle zu öffnen zusammen (French et al., 1989).

5.2.4. Neurologische Wirkung

Neuroprotektive Wirkung

Tang et al untersuchten die Effekte vom Baldrian auf Serotonininhalt, Zellproliferation und Neuronenzahl in zerebralen Hippocampus in einem Rattenmodell für Depressionen, welche durch Stress induziert waren. Verglichen mit der Kontrollgruppe führte die Applikation von Baldrian zu einer signifikanten Erhöhung des Serotonininspiegels. Auch die Zellproliferation im Hippocampus von depressiven Ratten konnte angeregt werden (Tang et al., 2008).

Außerdem konnte man die Hemmung von C-Fos und C-Jun erfassen, welcher zu einer Abschwächung der Neurodegeneration und somit zu einer gehirnprotektiven Wirkung führt (Yunfu et al., 2004).

Antikonvulsive Wirkung

Epilepsie ist eine chronische Erkrankung, die mit mehreren charakteristischen Störungen wie motorische-, sensorische-, vegetative-, und psychische Störungen, sowie Veränderungen des Bewusstseins einhergeht und durch Krampfanfälle gekennzeichnet ist (Nouri und Abad, 2011). Wie bereits erwähnt, war Baldrian traditionell unter anderem auch für seine antiepileptische Wirkung bekannt. Man nimmt an, dass diese Wirkung unter anderem auf die Isovaleriansäure, ein Bestandteil des Baldrians, welche ein Analogon zur Valproinsäure darstellt, zurückzuführen ist (Rezvani et al. 2010).

Auch Valdispert® zeigt schwach-antikonvulsive Wirkung (Leuschner et al. 1993).

In einer Studie von Nouri und Abad in der Epilepsie bei Mäusen durch Pentylenetetrazol induziert wurde, versuchte man *in vivo* die antiepileptische Wirkung des Baldrians zu erfassen. Durch Applikation eines wässrigen Baldrianextrakts konnte das Auftreten von Krampfanfällen signifikant reduziert werden. Dieser Effekt wurde durch Diazepam noch zusätzlich verstärkt (Nouri und Abad, 2011).

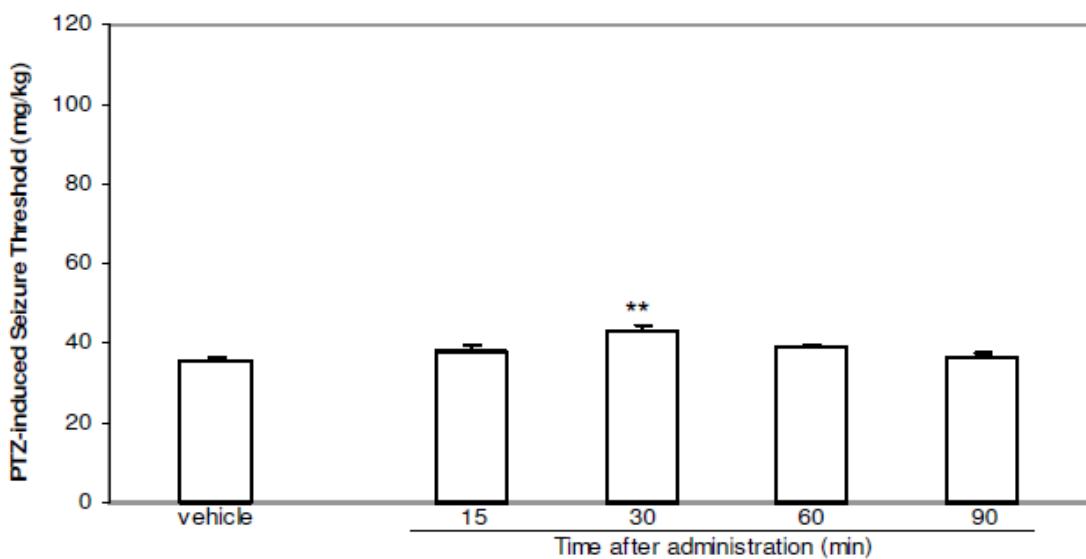


Abbildung 24 Effekt vom Baldrianextrakt (0.25 g/kg Körpergewicht) auf PTZ induzierte epileptische Anfälle in Mäusen (Nouri und Abad, 2011).

Eadie berichtete ebenfalls von einer verstärkten Wirkung von Antikonvulsiva durch eine Vorbehandlung mit Baldrian (Eadie, 2004). Flumazenil, der kompetitive Benzodiazepin-Antagonist, reduzierte interessanterweise die antikonvulsive Wirkung des Baldrianextraktes, führte sogar zu einer Verstärkung der Pentylenetetrazol- induzierten, epileptischen Krämpfe (Nouri und Abad, 2011).

Interessant ist auch, dass Isovaltrat, welches ebenfalls strukturelle Ähnlichkeit zu Valproinsäure aufweist, sowohl *in vivo* als auch in klinischen Studien eine antikonvulsive Wirkung zeigen konnte (Isoherranen et al. 2003).

Laut Murti et al., besitzt Baldrian im Vergleich zu Diazepam oder Chlorpromazin, eine geringe antikonvulsive Wirkung bei Mäusen (Murti et al., 2011).

In einer anderen Studie untersuchte man die antikonvulsive Wirkung wässriger Baldrianextrakte bei Ratten. Hier konnte die prokonvulsive Wirkung von Petrolethers durch die Baldriangabe deutlich abgeschwächt werden. Interessant war auch, dass die Applikation von einem selektiven Adenosin-1 Rezeptorantagonisten die antikonvulsive Wirkung des Baldrians herabsetzen konnte. Daraus wurde geschlossen, dass die antikonvulsive Wirkung dieser Pflanze auch durch eine Aktivierung der A₁ Rezeptoren zustande kommen könnte (Rezvani et al., 2010).

Eine chronische Behandlung mit älteren „klassischen“ Neuroleptika kann zu Spätdyskinesien führen. Eine Arbeitsgruppe untersuchte die Wirkung von *Valeriana officinalis* bei Ratten mit orofazialen Dyskinesien, welche durch eine Langzeitbehandlung mit Haloperidol verursacht wurde. Eine 12-wöchige Behandlung mit Haloperidol führte bei 40% der Ratten zu orofazialen Dyskinesien, welche aber durch Applikation von Baldrian reduziert werden konnte (Fachinetto et al., 2007).

Manche Studien deuten auf einen oxidativen Stress als Ursache dieser Erkrankung hin (Burger et al., 2003; Naidu et al., 2004). Jedoch spielen laut mehreren Studien (Fibiger und Lloyd, 1984; Dekeyser, 1991; Andreassen und Jorgensen, 2000) GABAerge, dopaminerige und die glutamaterge Neurotransmission ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung dieser Symptomatik. (Pereira et al., 2011).

In einer weiteren Studie wurde der Effekt des ätherischen Öls des Baldrians auf die GABA bzw. Glutamat-Konzentration im Hippocampus der epileptischen Ratten untersucht. Der Glutamat-Gehalt sank unter Behandlung des ätherischen Öls (ÄÖ) von Baldrian, wohingegen der GABA-Gehalt signifikant anstieg. Somit könnte das ÄÖ dieser Pflanze die Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmitter regulieren und eventuell dadurch eine antiepileptische Wirkung ausüben (Wu et al., 2008).

In einer weiteren Studie untersuchte man die Wirkung des Baldrians an Ratten, welche durch die Gabe von Pentylenetetrazol Epilepsie entwickelt hatten. Auch in dieser Untersuchung führte Baldrian zu einer dosisabhängigen, antikonvulsiven Wirkung (Guojun et al., 2005).

Heidari und Razban untersuchten den Einfluss von den methanolischen Baldrianextrakten auf Mäuse, welche durch Picrotoxin Krampfanfälle entwickelt hatten. Der Beginn der tonischen Krampfanfälle wurde durch die Gabe von Baldrian vor einer Picrotoxinapplikation deutlich verzögert. Die Häufigkeit von klonischen Anfällen und die Mortalität konnte dabei ebenfalls

gesenkt werden. Baldrian besitzt somit eine protektive Wirkung bei generalisierten und tonisch-klonischen Anfällen. Bereits eine Dosis von 50 mg/kg sind für die antikonvulsive Wirkung ausreichend (Heidari und Razban, 2004).

Auch eine andere Arbeitsgruppe untersuchte die antikonvulsive Wirkung hydroalkoholischer Baldrianextrakte bei Mäusen, in welchen Krampfanfälle durch Pentylenetetrazol induziert wurden. Auch diese Studie konnte Baldrian zur Behandlung von Petit- Mal Anfällen empfehlen (Karimi et al., 2003).

5.2.5. Die Zytotoxizität

Die Zytotoxizität von Baldrianextrakten konnte bisher nur *in vitro*, nicht aber endgültig *in vivo* nachgewiesen werden. Die Abbauprodukte der Valepotriate, die Baldrinale sind zwar *in vitro* weniger toxisch als die Valepotriate selbst, *in vivo* besitzen sie jedoch eine stärkere Zytotoxizität, da sie stärker aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert werden (Wagner et al., 1980; Braun, 1982).

1994 untersuchte man die Effekte einer 30 Tage anhaltenden, oralen Gabe von Valepotriaten bei Ratten und deren Jungen. Bei beiden Dosen 12 sowie 24 mg/kg/Tag konnte man keine Fetotoxizität nachweisen (Tufik et al. 1994).

2007 wurde eine *in vivo* Studie durchgeführt, um mehr über die Effekte vom Baldrian auf die Spermatogenese, Gentoxizität, Reproduzierbarkeit und biochemische Veränderungen in Keimzellen zu erfahren. Baldrian konnte zwar keinen Effekt auf die Spermatozoenmorphologie und Reproduktion bei Mäusen zeigen, jedoch konnte man eine erhöhte Chromosomenabberation beobachten. Die Behandlung mit Baldrian führte zu einer Erhöhung der Spermienanzahl, jedoch wurde die Spermienmotilität nicht beeinflusst und die Häufigkeit von Trächtigkeit blieb unverändert. Interessant war in diesem Zusammenhang auch eine Reduktion des DNA und RNA -Gehaltes in Zellen. Diese Studie konnte somit wie z.B. von Hui-lian et al. (2003) durchgeführte Studie, die eine DNA Zerstörung in humanen Endothelzellen feststellen konnte, bestätigen.

Allerdings widersprechen die Berichte von (Harper et al., 1999; Osswald et al., 2000; Malva et al., 2004) über Baldrianextrakt und deren Inhaltstoffe wie Terpene, Flavonoide und Lignane, die Gentoxizität und Karzinogenität dieser Substanzen.

Diese Unterschiede könnten mit der Dauer und Dosis der Behandlung sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen zwischen den verschiedenen Inhaltstoffen und deren Metabolite zusammenhängen (Al- Majed, 2007).

Die Wirkung eines Baldrianextraktes (45% Ethanol als Auszugsmittel; Medi Herb) auf weiblichen Ratten, wurde mittels einer weiteren Studie erfasst. Diesen wurde am 1. bis 8. bzw. am 8. - 15. Gestationstag täglich Baldrianextrakt appliziert; am 20. Tag wurden die Plazenta, das Ovar sowie der Fetus entnommen und untersucht. Eine Applikation von dem untersuchten Baldrianextrakt konnte keine Effekte auf die Nachkommen hervorrufen (Yao et al., 2007).

Effect of valerian on embryonic development (day 10.5–11.5)									
Valerian conc. (μ l/ml)	No. of embryos	Yolk-sac vessels (%)	Fully dorsally convex (%)	Heartbeat (%)	Crown-rump length (mm)	Somites (no.)	Branchial arches (%)	Brain (%)	Forelimb bud (%)
0 ^a	19	100	100	100	3.47 \pm 0.17	26.8 \pm 0.92	100	100	100
4	10	100	100	100	3.45 \pm 0.19	26.5 \pm 1.27	100	100	100
6	10	100	100	100	2.94 \pm 2.70 ^b	23.9 \pm 0.99 ^b	100	60 ^b	100

Values are mean \pm S.D.

^a 6 μ l/ml of 45% ethanol.

^b $p < 0.05$.

Abbildung 25 Einfluss des Baldrians auf die embryonale Entwicklung (Yao et al., 2007).

5.3. Baldrian in klinischen Studien

Valeriana officinalis ist eine der wichtigsten und beliebtesten Phytopharmaka zur Behandlung von Insomnie und Angstzuständen (Murphy et al., 2010). Sie gehört zu den acht häufigst verwendeten pflanzlichen Arzneimittel weltweit und wird als Monopräparat oder in Kombination mit anderen sedierenden Phytopharmaka eingesetzt (Oxman et al., 2007).

5.3.1. Baldrian als Anxiolytikum

5.3.1.1 Baldrian in Monopräparaten

2009 wurde eine prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie in 49 deutschen Praxen durchgeführt. Die Teilnehmer bekamen entweder das homöopathische Präparat Neurexan (insgesamt 571 Patienten; Neurexan besteht aus verschiedenen Komponenten, nämlich *Passiflora incarnata*, *Avena sativa*, *Coffea arabica* und *Zincum isovalerianicum* und wird bei Unruhe und leichten Schlafstörungen eingesetzt; Waldschütz und Klein, 2008) oder eine Kombination aus verschiedenen am Markt befindlichen Baldrianpräparaten (ingesamt 224 Patienten).

Die Patienten unter der Neurexanbehandlung neigten zu einer Reduktion der milderer Nervosität und Unruhe im Vergleich zu den reinen Baldrianpräparaten. Während Neurexan die Nervosität sowie Unruhe um 11.5% senken konnte, wurde unter reiner Baldrianbehandlung eine Reduktion von 9.0% beobachtet. In beiden Gruppen wurde eine gute Verträglichkeit berichtet. Die Number needed to treat (NNT) -Berechnung ergibt einen Wert von 40 (Hübner et al., 2009).

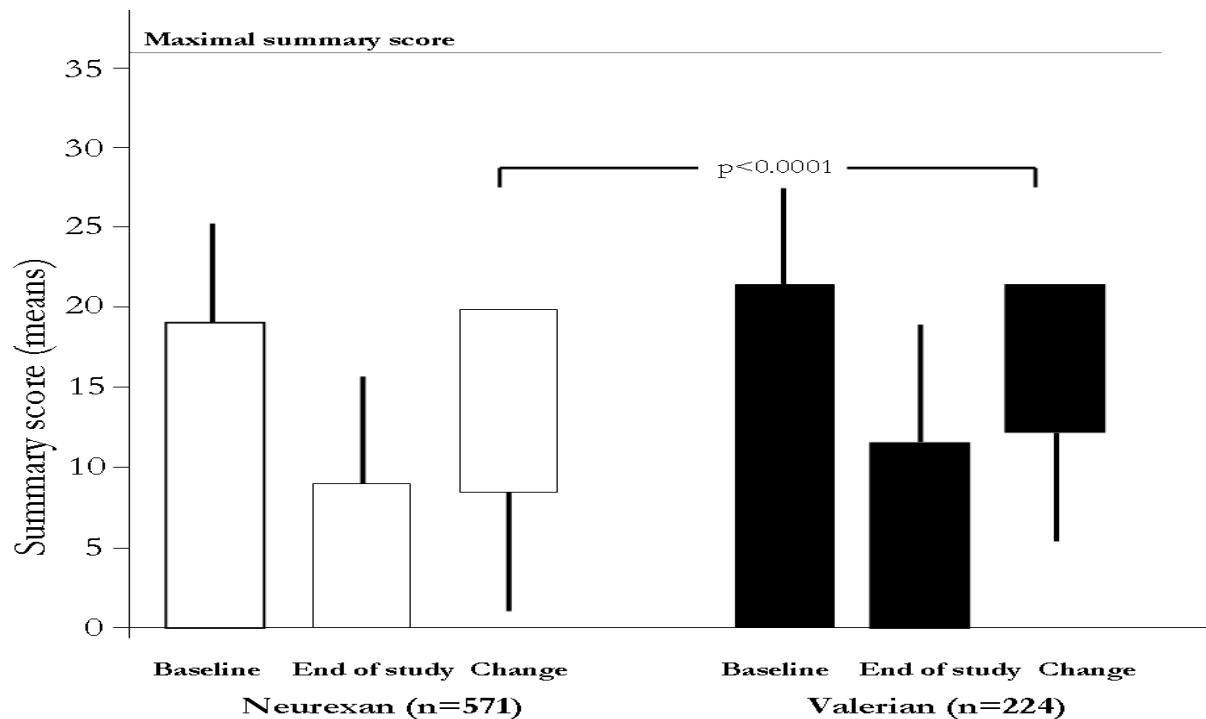


Abbildung 26 Neurexan, verglichen mit Baldrian bei der Behandlung von Nervosität und Unruhe (Hübner et al., 2009)

Eine weitere, randomisierte klinische Studie an gesunden Probanden (36 Studienteilnehmer) mit dem Präparat LI 156 wurde durchgeführt, um herauszufinden ob Baldrian (600 mg, 2 Tabletten; Lichtwer Pharma) die psychologische sowie psychomotorische Reaktivität abschwächen bzw. beeinträchtigen kann. Dabei wurde in diesen Teilnehmer akuter, mentaler Stress unter Laborbedingungen induziert. Während 18 Probanden über 7 Tage mit Baldrian behandelt wurden, erhielten die anderen Studienteilnehmer keine Medikation und agierten somit als Kontrollgruppe; Parameter wie Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach der Behandlung wurden ermittelt. Unter Baldrianbehandlung konnte so eine signifikante Senkung des systolischen Blutdrucks, jedoch nicht des diastolischen beobachtet werden. Auch die Herzfrequenz-Reaktion auf mentalem Stress konnte unter Baldrianbehandlung wieder reduziert werden.

In der Kontrollgruppe hingegen, waren diesbezüglich keine Änderungen vor und nach der Behandlung festzustellen. Eine Behandlung mit Baldrian reduziert somit die physiologische Reaktivität bei stressigen Situationen (Cropley et al., 2002).

Das Ziel von Andreatini und seine Mitarbeiter war mittels Durchführung einer placebokontrollierten doppelblinden Studie die angstlösende Wirkung von Valepotriaten zu erforschen. Sechsunddreißig Patienten mit einer generalisierten Angststörung wurden randomisiert und einer der drei 3 Gruppen, nämlich Verumgruppen für entweder Valepotriatbehandlung (eine Mischung aus 80% Dihydrovalrat, 15% Valrat und 5% Acevalrat; mittlere Tagesdosis: 81,3 mg) bzw. Diazepamkontrollgruppe (mittlere Tagesdosis: 6,5 mg) oder Placebo, für 4 Wochen zugeteilt. In allen 3 Gruppen LI 156 kam es zu einer Verbesserung der subjektiven Befindlichkeit (Reduktion der HAM-A - „Hamilton Anxiety Scale“-Werte), jedoch konnte man innerhalb dieser Gruppen keinen signifikanten Unterschiede feststellen (Andreatini et al., 2002).

		Placebo	Diazepam	Valepotriates
Mean dose (mg)		–	6.5 ± 1.7	81.3 ± 37.2
Dose range		–	2.5–7.5	50.0–150.0
Mean number of capsules		2.5 ± 0.5	2.6 ± 1.0	1.6 ± 0.5
<i>Hamilton Anxiety Scale</i>				
Total score	Baseline	25.1 ± 7.5	25.2 ± 4.5	22.8 ± 7.6
	Final	16.0 ± 6.1 ^a	14.2 ± 6.4 ^a	14.6 ± 9.8 ^a
Somatic factor	Baseline	10.2 ± 4.4	9.8 ± 2.0	8.2 ± 4.4
	Final	4.5 ± 4.5 ^a	5.1 ± 2.2 ^a	4.9 ± 4.3 ^a
Psychic factor	Baseline	15.0 ± 3.8	15.4 ± 3.6	14.6 ± 4.3
	Final	11.5 ± 5.0	9.1 ± 5.0 ^a	9.7 ± 6.0 ^a
<i>STAI-trait</i>	Baseline	57.2 ± 6.2	54.7 ± 6.1	53.6 ± 8.9
	Final	52.0 ± 10.9	41.3 ± 6.9 ^a	52.7 ± 15.3

^a p < 0.05 in comparison with baseline, Wilcoxon test.

Abbildung 27 Effekte von Valepotriate, Diazepam und Placebo auf Angstskala HAM-A und STAI-Trait (Andreatini et al., 2002).

Arushanian et al., untersuchten die anxiolytische Wirkung des Baldrians verglichen mit Tofisopam (Grandaxin^R). Eine mehrmalige Applikation von Tofisopam führte bei jungen Frauen und Männern zu reduzierten Angstzuständen und zu einer Verbesserung des visuellen und verbalen Kurzzeitgedächtnisses, wobei diese Wirkung tagesabhängig war und man geschlechtsspezifische Unterschiede beobachten konnte. Unter Baldrianbehandlung hingegen, konnte man gar keine Wirkung diesbezüglich feststellen (Arushanian et al., 2004).

Laut Kirova und Lalabonova sollen die Extrakte dieser Pflanze sogar gegen Dentalphobie wirksam sein (Kirova und Lalabonova, 2009).

In einer nicht randomisierten, nicht placebokontrollierten Studie versuchte man den Einfluss des Baldrians auf stressinduzierter Insomnie, verglichen mit Kava-Kava (Li 150) bzw. einer Kava-Baldrian Kombination zu erfassen. Die Patienten (n=24) erhielten über 6 Wochen 120

mg Kava-Kava. 19 der Teilnehmer wurden zusätzlich für weitere 6 Wochen nach einer 2 wöchigen „wash-out- Periode“ täglich mit 600 mg Baldrian (Li 156) behandelt. Nach einer weiteren wash-out-Periode wurde die Kombination dieser Präparate für weitere 6 Wochen verabreicht. Dabei konnte wie in Abbildung 30 gezeigt, der Stress unter 600 mg/Tag Baldrianbehandlung signifikant reduziert werden; ebenso kam es zu einer Verbesserung der Schlafstörungen (Wheatley, September 2001).

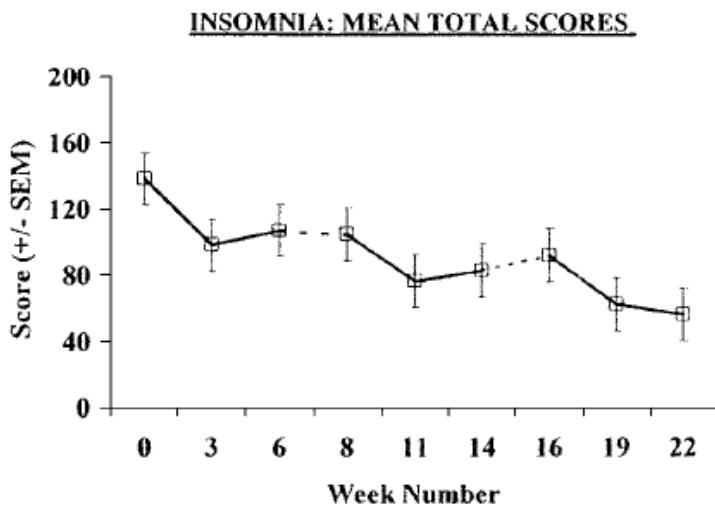


Abbildung 28 Einfluss von Kava-Kava (bis Woche 6), Baldrian (Woche 9-14) sowie deren Kombination (Woche 17-22) auf die Schlaflosigkeit (Wheatley, September 2001).

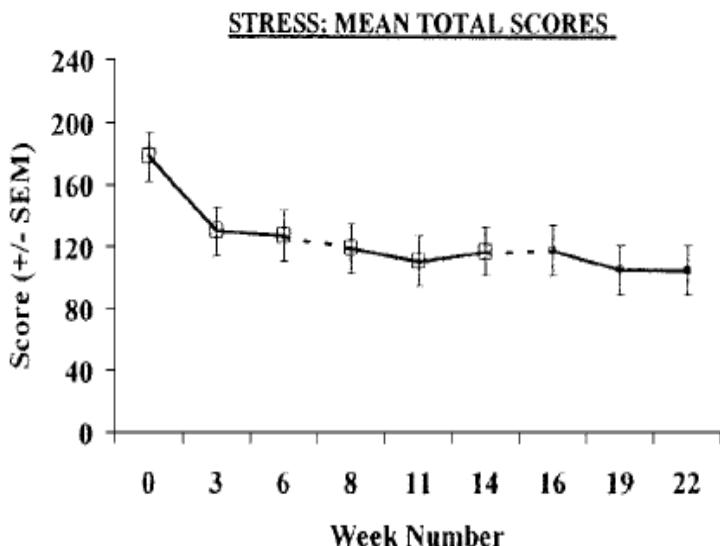


Abbildung 29 Einfluss von Kava-Kava (bis Woche 6), Baldrian (Woche 9-14) sowie deren Kombination (Woche 17-22) auf die Stresshäufigkeit (Wheatley, September 2001).

Obwohl Baldrian oft als Anxiolytikum Verwendung findet, können nur wenige klinische Studien diese Wirkung tatsächlich nachweisen. Zurzeit bestehen daher noch keine eindeutigen klinischen Anzeichen einer anxiolytischen Wirkung dieser Pflanze (Saeed et al., 2007).

5.3.1.2 Baldrian in Kombinationspräparaten

Ebenso wie Baldrian ist auch die Melisse, oft auch in Kombination miteinander eingesetzt, heute als mildes Sedativum, Hypnotikum sowie Anxiolytikum in Verwendung. In einer doppelblind durchgeführten, randomisierten Crossover-Studie untersuchte man den Effekt einer Melisse/Baldrian- Kombination (120 mg *Valeriana off.* Extrakt mit einer DEV 4.5:1; 80 mg *Melissa off.* Extrakt mit einer DEV 5:1- „Songha Night™“) im Vergleich zu Placebo auf die Ängstlichkeit, Stimmung und kognitiver Leistungsfähigkeit. Insgesamt 24 Probanden erhielten, nachdem sie künstlich- induziertem Stress ausgesetzt waren 600, 1200 oder 1800mg dieser Kombination bzw. Placebo. Man konnte bei einer Dosis von 600 mg eine Abschwächung der „Ängstlichkeit“ beobachten, wohingegen die höchste Dosis jedoch wiederum eine Verstärkung zeigte. Darüber hinaus führten alle drei Dosen zu einer verringerten Leistungsfähigkeit (ausgedrückt mittels Stroop-„Farb-Wort- Aufgabe“- Modul) (Kennedy et al., 2006).

In einer weiteren placebokontrollierten, doppelblind und multizentrisch durchgeführten Studie überprüfte man die Wirksamkeit eines Kombinationspräparates (Euphytose^R, EUP) zur Behandlung der Patienten mit einer Anpassungsstörung bzw. ängstlicher Stimmung. Euphytose ist ein Mischpräparat aus diversen Extrakten, nämlich *Passiflora incarnata* (40 mg), *Valeriana officinalis* (50 mg), *Crataegus oxyacantha* (10 mg), *Ballota foetida* (10 mg), welches einen milden sedierenden Effekt besitzt sowie aus Pulvern von *Paullinia cupana* (15 mg) und *Cola nitida* (15 mg), welche milde Stimulanten darstellen. Die Patienten (insgesamt 182, 91 Placebo, 91 Baldrian) erhielten über 28 Tage 3-mal täglich, 2 Tabletten Euphytose oder Placebo. EUP^R besitzt im Vergleich zu Placebo, bei erwachsenen, ambulanten Patienten mit einer Anpassungsstörung und ängstlicher Stimmung, eine bessere Wirksamkeit (Bourin et al., 1997).

Table I. Quantitative analysis of principal judgement criterion (HAM-A).

	<i>Plant extracts (n = 91)</i>	<i>Placebo (n = 91)</i>
HAM-A D0	26.12 ± 4.0	26.27 ± 4.5
HAM-A D7	19.65 ± 5.7	21.37 ± 5.6 *
HAM-A D14	15.36 ± 5.7	17.48 ± 6.7 *
HAM-A D28	12.63 ± 7.3	15.20 ± 8.1 *

* Analysis of contrasts, significant difference on day (D) 7, D14 and D28, $P \leq 0.05$.

Abbildung 30 Effekte des Baldrians verglichen mit Placebo auf die Angst (dargestellt durch Änderungen in HAM-A Skala) (Bourin et al., 1997).

Table II. Comparison of scores for psychic and somatic anxiety on the HAM-A scale.

	<i>Plant extracts (n = 91)</i>	<i>Placebo (n = 91)</i>	<i>Student's</i>
Psychic anxiety D0	13.7 ± 0.3	14.1 ± 0.3	NS
Psychic anxiety D28	6.9 ± 0.04	8.1 ± 0.4	$P = 0.025$
Somatic anxiety D0	12.4 ± 0.3	12.1 ± 0.3	NS
Somatic anxiety D28	5.7 ± 0.4	7.0 ± 0.4	$P = 0.011$

NS: not significant.

Abbildung 31 Vergleich der psychisch- sowie somatischen Angstzustände, unter Baldrianbehandlung, verglichen mit Placebo (Bourin et al., 1997).

Sowohl Baldrian als auch Kava-Kava scheinen eine anxiolytische Eigenschaft zu besitzen, ohne eine Abhängigkeit oder ernste Nebenwirkungen zu verursachen (Wheatley, Sept. 2001).

In einer anderen randomisierten, placebokontrollierten, doppelblind durchgeföhrten Studie untersuchte man den Effekt von Baldrian in niedrigen Dosen (100 mg) in Kombination mit einem β -Blocker (Propranolol, 20 mg), auf die Pulsfrequenz, Stimmung und Leistungsfähigkeit der Probanden (24 männlich sowie 24 weibliche Teilnehmer zwischen 19-29 Jahren), welche sozialem Stress ausgesetzt waren. Propranolol konnte allein oder in Kombination mit Baldrian, sowohl die normale physiologische als auch die psychische Aktivierung in Stresssi-

tuationen reduzieren. Bei den Probanden aus der Kombinationsgruppe wurde dabei eine stärkere Leistungsbeeinträchtigung im Konzentrationstest im Vergleich zu anderen Gruppen festgestellt. Baldrian allein und in Kombination führte zu weniger intensiven subjektiven Empfindungen der somatischen Erregung. Hinsichtlich der "Angst" und "Müdigkeit" wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Verum und Placebo erfasst (Kohnen und Oswald, 1988).

5.3.2 Baldrian als Sedativum

5.3.2.1 Baldrian in Monopräparaten

Kuhlmann und Mitarbeiter untersuchten in einer randomisierten, doppelblind durchgeführten Studie, den Effekt eines wässrigen Baldrianextrakt auf die Reaktionszeit, Konzentrationsfähigkeit und Wachsamkeit bei weiblichen und männlichen gesunden Probanden. Diese Effekte wurden nach einer einmaligen morgendlichen Applikation von 600 mg *Valeriana officinalis*-Extrakt (Li 156) an 33 Teilnehmer, mit 1mg Flunitrazepam (32 Teilnehmer) und Placebo (34 Teilnehmer) verglichen. Ebenso wurden nach einer 7 tägigen wash-out- Periode die Effekte nach 2 Wochen nächtlicher Gabe von 600 mg Li 156 (n= 47) vs. Placebo (n= 44) erfasst. Die Wirkungen bezüglich der Sicherheit, der mittleren Reaktionszeit und Wachsamkeit, sowie die Schlafqualität und Konzentration wurden erfasst. Bei einer einmaligen Dosierung konnte man unter der Baldrianbehandlung keine Änderung der Parameter beobachten. Auch nach einer 14 tägigen Gabe wurden keine Unterschiede im Vergleich zu Placebo erfasst. Die Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass Baldrian (600 mg) weder nach einer einmaligen noch bei einer chronischen Dosierung zu einer Einschränkung psychomotorischer- kognitiver Funktionen am Morgen nach der Einnahme führt (Kuhlmann et al., 1999).

In einer anderen doppelblind durchgeführten Crossover- Studie, versuchte man ebenfalls die psychomotorischen und kognitiven Effekte von *Valeriana officinalis* mit Triazolam sowie Placebo zu vergleichen.

Triazolam besitzt laut Roehrs et al. (1994) eine Halbwertszeit von bis zu 5 Stunden und führt zu einer Beeinträchtigung der psychomotorischen und kognitiven Funktionen (Rush und Grif-

fiths, 1996), welche aber nach etwa acht Stunden kaum mehr zu beobachten ist (Greenblatt et al., 1994).

Die Probanden (insgesamt 9) erhielten entweder 500 mg, 1000 mg Baldrian (4:1 Extrakt; Auszugsmittel: 70% Ethanol / Wasser mit einer Valeriansäurekonzentration von 0.25%) oder 0.25 mg Triazolam bzw. Placebo. Bei einer akuten Dosierung von Baldrian wurde kein Einfluss auf kognitive und psychomotorische Funktion sowie Gedächtnisleistung festgestellt. Sie bestätigen somit die Aussage von Kuhlmann et al. (1999). In der Triazolamgruppe konnten jedoch die bereits genannten Effekte beobachtet werden. Somit wurde Baldrian als eine im Vergleich zu Benzodiazepinen weniger problematische Alternative bei Behandlung von Insomnie eingestuft. Die Autoren schließen dennoch die Auslösung dieser Effekte bei höheren Baldriandosen nicht aus (Hallam et al., 2003).

Bereits 1982 wurde eine klinische Studie durchgeführt um den Effekt von einem wässrigen *Valeriana officinalis* Extrakt auf dem Schlaf von 128 Teilnehmern zu erfassen. Unter der Baldrianbehandlung konnte man eine reduzierte Schlaflatenz und eine verbesserte Schlafqualität aufweisen. Letzteres wurde insbesondere bei Personen, die sich selbst als „poor-sleeper“ bezeichneten bzw. Teilnehmer mit einer erhöhten Schlaflatenz, sowie Raucher beobachtet. Nächtliches Aufwachen, Somnolenz in der Früh und Traumerinnerung blieben hingegen unbeeinflusst (Leathwood et al., 1982).

Anhand eines EEG konnte man in einer weiteren Studie keinen Effekt des Baldrians auf Schlafparameter an gesunden Probanden, trotz geringer Tendenz zu einer verbesserten Schlaflatenz und reduziertem WASO (Wake After Sleep Onset, Aufwachen nach Einsetzen des Schlafes) feststellen (Balderer und Borbely, 1985).

Auch Schulz et al. führten eine Studie durch, um anhand einer Polysomnographie den Effekt von Valdispert Forte (Baldrianextrakt, 405 mg) auf Schlafverhalten älterer Patienten (n= 14), welche unter Schlafstörung litten, mit Placebo zu vergleichen. Unter Valdispert-Behandlung konnte man eine Erhöhung der NREM-Phase Stadium 3 und 4 (Non Rapid Eye Movement Phase; Tiefschlafphase, auch bezeichnet als „langsamwelliger Schlaf“, SWS- „Slow Wave Sleep“) und eine Abnahme der Schlafstadium 1 beobachten. Die Schlaflatenz und die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen (WASO), sowie die REM (Rapid Eye Movement)-Phase, blieben jedoch unbeeinflusst. Auch die Schlafqualität blieb unverändert (Schulz et al., 1994).

Laut Taibi et al. ist Baldrian in den meisten Fällen nicht effektiver als Placebo (Taibi et al., 2007). Bent et al. konnten ebenfalls keine signifikante Verbesserung von Schlafqualität unter Baldrianbehandlung berichten (Bent et al., 2006).

Fernandez et al. konnten in ihrer Metaanalyse zwar von keiner Effektivität des Baldrians bei Schlafstörungen berichten, sie empfehlen jedoch weitere Untersuchungen um diesbezüglich Klarheit zu schaffen (Fernandez-San-Martin et al. 2010).

Eine andere randomisierte, trippel-blind und placebokontrollierte Studie, untersuchte die Wirkung von Baldrianextrakt (standardisiert auf 58 mg Valerenäsäure pro 400 mg Kapsel) auf das Schlafverhalten und die Symptome von insgesamt 48 Patienten mit RLS (Restless-Legs-Syndrom), wobei 24 Patienten Placebo und weitere 24 Verum erhielten. RLS ist eine neurologische Erkrankung, welche mit Gefühlsstörungen und Bewegungsdrang an den Beinen assoziiert ist. Diese Symptome, welche häufig abends auftreten, führen oft zu Einschlafstörungen und verminderter Schlafqualität, woraus Depressionen und Angstzustände resultieren können. Die Einnahme von 800 mg Baldrian für acht Wochen konnte die Symptome des RLS signifikant senken. Weiters konnte man bei diesen Patienten eine Verlängerung des Schlafes feststellen. Baldrian kann somit zur Behandlung von Symptomen des RLS eingesetzt werden und die Schlafqualität dieser Patienten verbessern (Cuellar und Radcliffe, 2009).

Das Ziel einer weiteren doppelblind durchgeführten, randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studie war es zu untersuchen, ob Baldrian Schlafstörungen bei Patienten mit einer Arthritis reduzieren kann. Die Teilnehmer wurden 8 Tage lang entweder mit 600 mg Baldri-anwurzel-Extrakt oder 600 mg Placebo behandelt. Dabei wurden die objektiven Parameter; die Schlafeffizienz, die Anzahl der Schlafunterbrechungen sowie die Schlaflatenz bzw. die subjektiven Outcomes, nämlich die Schlafqualität und die geschätzte Schlaflatenz erfasst. Baldrian konnte keine signifikanten Auswirkungen auf die Schlafeffizienz, das Erwachen, auf die subjektive Schlaflatenz sowie die Schlafqualität hervorrufen. Interessant ist, dass signifikante Unterschiede im Laufe der Zeit bezüglich der objektiven Schlaflatenz festgestellt werden konnten, wobei aber die Latenz in der Baldriangruppe höher war. Die Untersuchungen unterstützen ebenso die Sicherheit des Baldrians in der Anwendung; die Nebenwirkungen waren selten und mild. Diese Erkenntnisse konnten zwar nicht nachweisen, dass Baldrian die Schlafstörungen bei Arthritispatienten reduzieren kann; dennoch wird die Effektivität dieser Pflanze zur Behandlung von Schlafstörungen nicht ausgeschlossen (Taibi, 2005).

4 Jahre später versuchte man erneut, durch eine andere randomisierte, placebokontrollierten klinischen Studie, die Wirksamkeit des Baldrians auf Arthritisbezogenen Schlafstörungen durch Aktigraphie und täglichen persönlichen Bucheintragungen sowie Befragungen bezüglich Nebenwirkungen zu untersuchen. Jeder Patient wurde entweder mit Placebo (n= 8) oder mit 600 mg „Nature’s Resource“ Baldrianwurzelextrakt (*Valeriana officinalis* extrahiert mit 70% Ethanol; 0.8% Valerenäsäure) (n=7) für 5 Nächte behandelt. Auch hier zeigten die Resultate keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Dies ist dennoch mit Vorsicht zu bewerten, da die Behandlungsdauer kürzer als 2 Wochen und die Anzahl der Teilnehmer (insgesamt 15) äußerst gering war (Taibi et al., 2009a).

	Total Sleep Time (min)	Sleep Latency (min)	WASO (% of Sleep Period)	Sleep Efficiency (%)	Sleep Quality (0–10)
Self-report sleep outcomes					
Placebo					
Baseline	380.0 ± 49.4	13.9 ± 8.5	5.8 ± 5.1	85.9 ± 6.3	5.3 ± 1.1
Intervention	419.3 ± 67.3	11.3 ± 14.1	2.8 ± 2.7	90.2 ± 3.1	5.8 ± 1.4
Valerian					
Baseline	408.5 ± 87.7	31.1 ± 17.7	6.1 ± 4.3	83.9 ± 9.7	5.3 ± 1.1
Intervention	406.9 ± 131.1	24.8 ± 11.8	4.6 ± 2.9	83.2 ± 12.6	6.1 ± 1.9
Actigraphic sleep outcomes					
Placebo					
Baseline	399.5 ± 77.5	9.1 ± 3.9	9.8 ± 8.5	87.5 ± 8.4	NA
Intervention	403.2 ± 87.1	9.3 ± 9.5	9.6 ± 8.2	87.3 ± 9.1	NA
Valerian					
Baseline	455.1 ± 52.5	7.7 ± 6.6	7.6 ± 6.4	90.3 ± 6.6	NA
Intervention	453.8 ± 98.5	11.4 ± 11.7	9.2 ± 7.2	87.3 ± 9.6	NA

Abbildung 32 Effekt des Baldrianpräparates verglichen mit Placebo auf die gesamt-Schlafdauer, Schlaflatenz, Wachzeit nach dem Einschlafen, Schlafeffizienz sowie die Schlafqualität (Taibi et al., 2009a).

Kinder mit psychischen Störungen leiden häufig auch an Schlafstörungen. Francis und Dempster führten eine klinische Studie durch, um die Effektivität des Baldrians, verglichen mit Placebo, auf diese Kinder zu erfassen. Insgesamt 5 Kinder im Alter von 7-14 Jahren wurden für 8 Wochen entweder mit Placebo oder mit einem Baldrianpräparat (standardisiert auf 5.52 mg Valtrat/Isovaltrat; 500 mg getrocknete Baldrianwurzel pro Tablette) behandelt. Baldrian führte zu einer signifikanten Senkung der Schlaflatenz und eine Reduktion des nächtlichen Aufwachens. Außerdem konnte man eine Verlängerung der Schlafzeit, sowie eine Verbesserung der Schlafqualität beobachten. Die Behandlung war insbesondere bei geistig behinderten Kindern mit Hyperaktivität erfolgreich (Francis und Dempster, 2002).

Sleep parameter	Baseline		Placebo		Valerian		Significance	
	M	SD	M	SD	M	SD	Baseln. vs. placebo	Baseln. vs. valerian
Latency (min.)	41.14	20.99	39.14	34.68	23.49	13.42	.87	.05*
Time awake (min.)	17.92	8.21	8.38	9.07	6.85	7.16	.06	.02*
Total sleep time (hrs)	9.93	0.56	9.94	0.70	10.28	0.43	.89	<.01*
Sleep quality	5.34	1.49	6.71	1.29	7.54	1.47	.04*	<.01*

*Statistically significant

Abbildung 33 Diverse Änderungen der Schlafparameter unter einer Behandlung mit Baldrian im Vergleich zu Placebo (Francis und Dempster, 2002).

Baldrian kann außerdem die Delta-Phase (NREM-Schlaf) von Patienten mit einer Schlafstörung eindeutig verlängern (Herrera-Arellano et al., 2001).

Auch Vonderheid et al. berichteten, dass eine Baldrian-Hopfen-Kombination die Delta-Frequenz erhöhen kann (Vonderheid-Guth et al., 2000).

Über 50% der postmenopausalen Frauen haben mit Schlafstörungen zu kämpfen. Eine randomisierte, trippelblind-durchgeführte klinische Studie, erfasste die Wirkung des Baldrians auf die Schlafqualität postmenopausaler Frauen zwischen 50 und 60 Jahren. Diese erhielten 4 Wochen lang 2 mal täglich eine Dosis Baldrian bzw. Placebo. Eine Behandlung von 530 mg Baldrian bewirkte eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität (Taavoni et al., 2011).

Auch Patienten, die an Krebs leiden, sind sehr häufig mit Schlaflosigkeit konfrontiert. Zwischen 23-61% dieser Patienten sind davon betroffen, wobei rund 40% von diesen, aufgrund ihrer Beschwerden, zusätzlich zu der angesetzten Therapie, Benzodiazepine bzw. nicht-Benzodiazepine einnehmen. 2011 wurde eine randomisierte, Placebo kontrollierte doppelblind durchgeführte klinische Studie durchgeführt, um die Effektivität des Baldrians auf das Schlafverhalten dieser Patienten zu überprüfen. Insgesamt 62 Patienten, wurden über 8 Wochen mit 450 mg standardisierter Baldriankapsel (0.8% Valerenäure) oder Placebo (n= 57) behandelt. Unter der Baldrianbehandlung konnten keine signifikanten Verbesserungen bezüglich der Schlafqualität und Schlafdauer erfasst werden. Laut Barton et al. ist Baldrian somit in der Behandlung von Schlafstörungen krebskranker Patienten nicht empfehlenswert (Barton et al. 2011).

2007 wurde eine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie durchgeführt um den Effekt des Baldrians (Valerina Forte- Tabletten 200 mg Extract/ Tablette) auf das Schlafverhalten zu testen. Insgesamt 405 Patienten im Alter von 18-75 Jahren, nahmen an dieser Studie teil. Bezuglich Schlaufdauer und nächtlichem Aufwachen, konnten in beiden Gruppen ähnliche Effekte beobachtet werden. Auch hinsichtlich der Schlafqualität konnte man keine signifikanten Unterschiede zwischen Baldrian und Placebo (28.7% vs. 21.2 %) feststellen. Dennoch kam es unter Baldrianbehandlung zu einer mäßig ausgeprägten, subjektiven Verbesserung der Schlafqualität. Weiters kam es auch zu keiner Verkürzung der Schlaflatlentz (Oxman et al., 2007).

Donath und Mitarbeiter führten eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind- Cross over Studie durch, mit dem Ziel die Kurz-, sowie Langzeiteffekte des Baldrians (Sedonium, enthält 300 mg Trockenextrakt von Radix Valeriana, Drogen-Extraktverhältnis 5:1; zwei mal täglich) auf Patienten mit Schlauflosigkeit zu erfassen. 16 Patienten (4 männliche und 12 weibliche Patienten) im Alter von 22 bis 56, nahmen an dieser Studie teil. Nach einer einmaligen Gabe von Baldrianextrakt konnte keine Veränderung bezüglich des Schlafverhaltens festgestellt werden. Nach mehrmaliger Applikation hingegen konnte man sowohl unter Baldrian als auch nach der Placebo-Gabe eine Erhöhung der Schlafeffizienz beobachten wie auch eine reduzierte Schlaflatlentz, unter einer Langzeitbehandlung mit Baldrian, betrachtet werden. In beiden Gruppen kam es weiters zu einer Erhöhung des REM und eine Senkung der NREM 1-Phase. Nennenswert ist auch die Tatsache, dass in der Verumgruppe signifikant weniger unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo aufgetreten sind (3 vs. 18) (Donath et al., 2000).

Eine randomisierte, doppelblind durchgeführte, Placebokontrollierte Cross-over klinische Studie über 6 Wochen wurde durchgeführt, um die Effektivität von Baldrian bei chronischer Insomnie zu erfassen. Jede Baldriantablette enthielt dabei 225 mg Extrakt *Valeriana officinalis* (Mediherb) und war auf 2.94 mg Valerenäsäure, sowie 0.46 mg Valerenal und 1.23 mg Valtrat standardisiert. Unter Baldrianbehandlung konnte man keine signifikante Verbesserung bezüglich des Schlafverhaltens, im Vergleich zu Placebo, feststellen. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl, Verteilung oder des Ausmaßes von unerwünschten Nebenwirkungen zwischen Baldrian und Placebogruppe (Coxeter et al., 2003).

Eine weitere multizentrische, doppelblind durchgeführte, randomisierte klinische Vergleichsstudie verglich die Wirkung und die Verträglichkeit von 600 mg Baldrianextrakt LI 156 (Sedonium) mit 10 mg Oxazepam bei täglicher Einnahme über 6 Wochen, auf 24 Patienten mit einer primärer Insomnie. Baldrian-Extrakt LI 156 war mindestens so wirksam wie eine Behandlung mit 10 mg Oxazepam. Beide Behandlungen konnten deutlich die Schlafqualität im Vergleich zum Ausgangswert erhöhen. Auch im Hinblick auf anderen Outcomes, wie Gefühl der Erfrischung nach dem Schlaf, nächtliche psychische Stabilität, psychische Abgeschlagenheit am Abend, psychosomatische Symptome in der Schlafphase, Traumerinnerung sowie Dauer des Schlafes konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. In keiner der beiden Gruppen wurden ernste Nebenwirkungen beobachtet (Ziegler et al., 2002).

Eine klinische Studie wurde durchgeführt, um die Effekte des Baldrians auf die Benzodiazepin- Entzugssymptome zu analysieren. Die Autoren erfassten das Schlafverhalten schlafgestörter Patienten (insgesamt 19), welche trotz chronischer Benzodiazepinbehandlung unter Schlaflosigkeit litten. Unter Baldrianbehandlung konnte eine signifikant bessere subjektive Schlafqualität nach Benzodiazepin-Entzug, im Vergleich zu Placebo, festgestellt werden. Ebenso führte Baldrian zu einer Reduktion der Wachzeit nach dem Einschlafen (WASO, Wake After Sleep Onset).

Nichtsdestotrotz konnte man bei Patienten, die mit Baldrian behandelt wurden, eine längere Schlaflatenz und längere α -Phase im Vergleich zur Placebogruppe feststellen. Dabei könnte eine Erhöhung von WASO mit dem mild-anxiolytischen Effekt des Baldrians zusammenhängen und somit auch eine verbesserte Schlafqualität herbeiführen. Obwohl durch Baldrian die α -Phase nicht gesenkt und die Schlaflatenz nicht reduziert werden konnte, könnte Baldrian laut Poyares et al. einen positiven Effekt auf das Schlafverhalten bei Benzodiazepin-Entzug haben (Poyares et al., 2002).

Sleep stages and sleep EEG parameters obtained after BDZ withdrawal and treatment with valeren compared to a normal control group				
Sleep parameters	Night 1, control (n=18)	Night 2, placebo group (n=9)	Night 2, valeren group (n=10)	F and P values
Sleep latency (min)	8.9±16.2	5.6±5.5*	30.8±31.8*	4.83; P=.0142
Total sleep time (min)	418.0±36.5	361.2±59.7*	356.2±67.7*	6.04; P=.006
WASO (%)	12.3±15.9	19.3±6.9	12.6±6.5	1.09; n.s.
Sleep efficiency (%)	89.6±6.8	79.2±6.8*	81.4±8.0*	7.90; P=.002
REM latency (min)	70.8±33.0	123.6±136.5	125.4±74.2	2.09; n.s.
Stage 2 (%)	52.5±7.0	54.7±12.3	50.7±9.4	0.47; n.s.
Stages 3 and 4 (%)	19.3±7.9	18.3±10.4	23.9±8.4	1.23; n.s.
REM sleep (%)	21.3±4.4	20.7±9.6	19.9±5.3	0.16; n.s.
Alpha count Stage 3	1.5±1.2	3.3±1.6*	4.5±1.8*	13.77; P<.0001
Alpha count Stage 4	0.8±1.0	3.0±1.7*	3.8±1.7*	17.39; P<.0001

The values are presented as mean±S.D.

Abbildung 34 Effekte des Baldrians verglichen mit Placebo auf diverse Schlafparameter nach Benzodiazepinentzug. Gruppe 1: gesunde Teilnehmer als Kontrolle; Gruppe 2 und 3: Placebo sowie Baldriangruppe (Poyares et al., 2002).

Die Effektivität des Baldrianpräparates (Nature's Way 470 mg / Kapsel) als Hypnotikum auf Patienten, die eine psychiatrische Versorgung in Anspruch nahmen, wurde in einer weiteren Studie erfasst. In der ersten Woche bekamen die Patienten eine Kapsel pro Nacht, ab der zweiten Woche konnten sie allerdings die Dosis auf maximal drei Kapseln erhöhen. Von insgesamt 20 Patienten, welche diese Studie beendet haben, beschrieben bereits nach der ersten Woche, 16 Patienten deren Schlaflosigkeit als „mäßig“ verbessert. Nach der zweiten Woche konnte man bei 15 dieser Patienten eine starke Verbesserung des Schlafes beobachten. Laut dieser Studie ist somit die Wirkung des Baldrians Zeit und Dosis abhängig und kann bei Schlaflosigkeit eingesetzt werden (Dominguez et al., 2000).

Taibi et al. führten eine randomisierte placebokontrollierte Crossover Studie an 16 älteren Frauen (Durchschnittsalter: 69.4 Jahren) durch, um die Wirkung von einer Einmalgabe bzw. einer zweiwöchigen Behandlung von Baldrian mit Placebo zu vergleichen. In dieser Studie wurde ein standardisiertes Baldrianpräparat (0,8% Valerenäsäure pro 100 mg Extrakt) verwendet. Dabei wurden Outcomes bezüglich des Schlaferhaltes, Schlafeffizienz, Schlaflatenz und der Schlafqualität mittels Selbstberichte, Aktigrafie und PSG (Polysomnografie) erfasst. Es konnte weder nach einer einmaligen Gabe, noch nach einer zweiwöchigen Behandlung mit Baldrian eine Verbesserung in den einzelnen untersuchten Bereichen beobachtet werden (Taibi et al., 2009b).

Signifikante Ergebnisse bezüglich einer Verbesserung des Schlafverhaltens unter Baldrianbehandlung konnten auch in anderen Studien nicht erfasst werden (Coxeter et al., 2003; Morin et al., 2005; Jacobs et al., 2005; Brattström, 2007).

Die Ergebnisse der Studie von Taibi und Mitarbeiter waren zum Teil nicht einheitlich; verglichen mit den Selbstberichten im Schlaflabor zeigten die zuhause durchgeführten Schlafprotokolle eine längere Schlaflatenz, eine längere nächtliche Schlaflosigkeit sowie niedrigere Schlafeffizienz bei gleichbleibender Schlafqualität. Die Ergebnisse der Aktigraphie stimmten mit den zuhause durchgeführten Selbstberichten überein. Im Labor jedoch wurden gegenteilige Effekte beobachtet. Hier zeigten die Ergebnisse der PSG eine Erhöhung der Wachzeit nach dem ersten Einschlafen und somit eine Reduzierung von Schlafeffizienz. Diese Widersprüchlichkeiten könnten damit zusammenhängen, dass ältere Patienten sich bereits an ihren seit Jahren bestehenden Schlafstörungen gewöhnt haben (Taibi et al., 2009).

Vitiello et al. und Polo-Kantola et al. konnten ähnliche Ergebnisse beobachten. Sie sind der Ansicht, dass ältere Frauen den Schweregrad ihre Schlafstörung oft unterschätzen. Vitiello et al. konnten anhand einer PSG moderate Schlafstörungen bei älteren Frauen erfassen, welche nach eigenen Angaben keine Schlafstörungen hatten. Dieses Ergebnis wurde jedoch nicht bei den untersuchten Männern beobachtet (Polo-Kantola et al., 2001; Vitiello et al., 2004).

Auch wenn diese Studie keine Verbesserung des Schlafverhaltens unter Baldrianbehandlung erfassen konnte, könnte der Baldrian bei Einschlafstörungen, jedoch nicht bei Durchschlaf Schwierigkeiten, eingesetzt werden, da Valerenäure bereits vier Stunden nach der Applikation (Anderson et al., 2005) nicht mehr im Serum nachweisbar ist (Taibi et al., 2009).

Um die Pharmakokinetik von Valerenäure, eine wichtige Komponente von *Valeriana officinalis*, welche für die Bindung an GABA_A Rezeptoren essentiell ist (Khom et al., 2007) zu untersuchen, wurde eine klinische Studie an älteren Patienten durchgeführt. Eine einmalige Gabe von Valerenäure unterschied sich dabei nicht hinsichtlich der C_{max}, T_{max}, AUC, HWZ und der peroralen Clearance von einer mehrmaligen Gabe. Dabei sind C_{max} und AUC mit steigendem Körpergewicht gesunken, während die HWZ erhöht wurde (Anderson et al., 2010).

Eine andere placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte, randomisierte Crossover- Studie überprüfte den Effekt eines Baldrianpräparates (Li 156; Sedonium; DEV 3-6:1; Auszugsmittel Ethanol 70% V/V) auf das Schlafverhalten älterer Patienten (5 Männer und 11 Frauen) zwischen 50-64 Jahren mit Insomnie. Zusätzlich wurden die Wirkungen dieses Präparates auf die psychomotorische sowie kognitive Funktion dieser Patienten erfasst. Die Studiendauer betrug 3 Wochen, wobei jeder Patient alle 3 Testobjekte (300 mg oder 600 mg Baldrian bzw. Placebo) unter einer 6 tägigen Auswaschperiode für eine Nacht bekam. Man konnte dennoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen feststellen (Diaper und Hindmarch, 2004).

In einer randomisierten, doppelblind durchgeführten, klinischen Vergleichsstudie, untersuchte man die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baldrian im Vergleich zu Oxazepam zur Behandlung von Insomnie ungeklärter Genese. Die Patienten erhielten dabei über 28 Tage entweder 600 mg Extractum Valeriana Radix Siccum- Dragees (Li 156) bzw. 10 mg Oxazepam. Das Wohlergehen der Teilnehmer, die Schlafqualität, das Auftreten von Angstzuständen, sowie die Sicherheit und die Verträglichkeit der Präparate wurden erfasst. Eine Verbesserung der Schlafqualität konnte in beiden Gruppen, ohne einen signifikanten Unterschied zueinander, beobachtet werden. Weiters wurden in keiner der Gruppen ernste unerwünschte Nebenwirkungen berichtet; jedoch traten eindeutig mehr Nebenwirkungen in der Oxazepamgruppe, im Vergleich zum Baldrian, auf (Dorn, 2000).

Eine weitere klinische Studie verglich die Wirkung des homöopathischen Präparates Neurexan (n= 156) mit anderen Baldrianpräparaten (n= 164).

Die Dosierung des Baldrians lag im Bereich von 441,45 mg (Baldriparan®Stark Kapseln) bis 600 mg (Sedonium 2 × 300- mg Kapseln). Weiters wurden im Rahmen dieser Studie weitere Präparate- BALDRIAN-ratiopharm® (450- mg Kapseln) und Euvegal®Balance (500-mg Kapseln) eingesetzt. Eine kleine Gruppe von Probanden bekam Baldrian-Dispert 2 × 125-mg Kapseln. Im Rahmen dieser Studie wurden Schlafdauer und Schlaflatenz nach 14 Tagen und die Schlafqualität nach 28 Tagen erfasst. Am 14. Tag berichteten beide Gruppen eine Verbesserung der Schlaflatenz und eine Erhöhung der Schlafdauer, wobei unter der Neurexan- Behandlung signifikant bessere Ergebnisse bezüglich der Schlafdauer erreicht werden konnte. Am Tag 28 konnte eine verbesserte Schlafqualität, jedoch ohne einen signifikanten Unterschied in den beiden untersuchten Gruppen, erfasst werden.

Zusätzlich wurde unter Neurexan Behandlung deutlich weniger Tagesmüdigkeit beobachtet. Baldrian ist zwar eine Komponente von Neurexan; dies kann allerdings nicht der einzige Grund für die ähnliche Effektivität in beiden Gruppen sein.

Sowohl Neurexan als auch die untersuchten Baldrianpräparate wurden von den Probanden gleich gut vertragen. Aufgrund der Verlängerung der Schlafdauer und Reduzierung der Tagesmüdigkeit kann Neurexan laut dieser Studie als eine mögliche Alternative zu Baldrianpräparaten verwendet werden (Waldschütz und Klein, 2008).

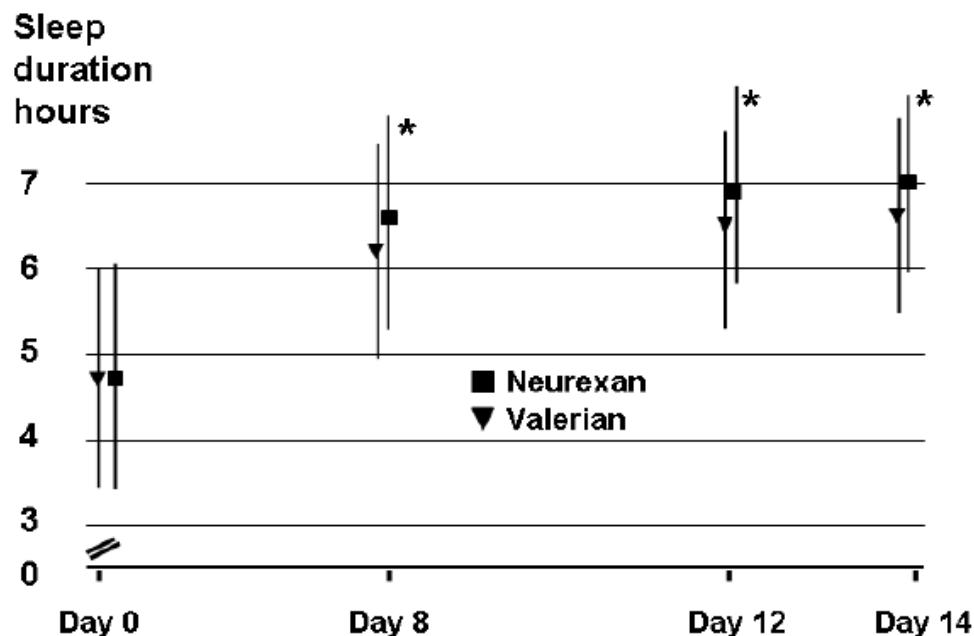


Abbildung 35 Änderungen der Schlafdauer unter Baldrian/Neurexan-Behandlung (Waldschütz und Klein, 2008).

Gerhard und Mitarbeiter führten eine klinische Studie durch, um mehr über die sedierenden sowie vigilanzvermindernden Effekte zweier pflanzlicher Schlafmittel, nämlich Hopfen und Baldrian, zu erfahren. Den Probanden wurde entweder eine Baldrian-Hopfen Kombination als Tablette bzw. Baldrian in Form von Sirup oder Flunitrazepam bzw. Placebo als Vergleich verabreicht. Die sedierenden Effekte, Hang-over sowie die Verträglichkeit in diesen Gruppen wurden erfasst. Nur Flunitrazepam konnte eine Leistungsbeeinträchtigung am Morgen nach der Medikation auslösen. Außerdem wurden signifikant mehr unerwünschte Nebenwirkungen unter der Flunitrazepambehandlung berichtet, als in den anderen Gruppen. Eine gesteigerte Schlafqualität konnte in allen drei Verumgruppen im Vergleich zu Placebo beobachtet werden (Gerhard et al., 1996).

2004 wurde eine weitere placebokontrollierte, klinische Studie durchgeführt, um die subjektiven, sowie psychomotorisch- kognitiven Effekte von einem standardisierten Baldrian Extrakt (Lichtwer Pharma, 600, 1200, oder 1800 mg), verglichen mit Diazepam (10 mg) als positive Kontrolle und Placebo an insgesamt 10 jungen gesunden Probanden zu erfassen. Die subjektiven Effekte umfassten die sedierende- und tranquilizierende Wirkung, physisches Wohlbefinden, Fröhlichkeit und Abhängigkeit. Akute Dosen von Baldrian bis 1800 mg, konnten keine subjektiven Effekte oder psychomotorisch-kognitive Beeinträchtigungen verursachen. Diazepam jedoch, führte neben einer Einschränkung psychomotorischer und kognitiver Funktion auch zu einer Induktion subjektiver Effekte.

Laut Autoren dieser Studie wäre Baldrian unter einer chronischen Behandlung auch fähig diese Effekte auszulösen (Gutierrez et al., 2004). Es ist nämlich eine 2-4 wöchige Behandlung mit Baldrian notwendig, um die sedierenden Effekte dieser Pflanze auszulösen (Schulz et al., 1997; Houghton 1999).

Auch laut Donath und Mitarbeiter (2000) kann die Schlafqualität und die Schlafstruktur unter einer zweiwöchigen Baldrianbehandlung deutlich gebessert werden, während eine einmalige Applikation diesbezüglich keine Effekte verursachen konnte. Ebenso berichtete Houghton (1999) in seinem Review, dass mindestens eine zweiwöchige Behandlung für das Auftreten der Wirkungen nötig ist.

Die Effekte des Baldrians sind auf Patienten mit einer bestehenden Schlafstörung stärker ausgeprägt als auf gesunden Probanden. Auch die zeitliche Verabreichung könnte bei der Effektivität eine Rolle spielen. Während in den meisten Studien die Verabreichung durch nächtliche Gabe (im Normalfall 1 Stunde vorm Schlafengehen) erfolgt, wurden sie in dieser Studie morgens verabreicht. Daher kann man daraus schließen, dass eine akute morgendliche Gabe des Baldrians bis 1800 mg keine psychomotorisch-, kognitiven Wirkungen oder Stimmungsänderungen an gesunden Probanden induzieren kann (Gutierrez et al., 2004).

Ähnliche Ergebnisse konnte man bereits zuvor in der Studie von Glass et al. (2003) beobachten. Sie versuchten durch eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind durchgeführte Cross-over Studie, den Effekt von einer Einzeldosis Temazepam (15 und 30 mg), Diphenhydramin (50 and 75 mg), sowie Baldrian (400 und 800 mg) an älteren gesunden Probanden im Alter von 65-89 Jahren zu erfassen. Temazepam (30 mg) zeigte dosisabhängige Effekte auf Sedierung, sowie Beeinträchtigung psychomotorischer Fähigkeiten. Auch unter Diphenhydraminbehandlung konnte man eine signifikante Sedierung im Vergleich zu Placebo beobach-

ten. Man konnte jedoch, weder eine sedierende, noch zu subjektiver Beeinträchtigung führenden Effekte des Baldrians an älteren, gesunden Probanden feststellen.

In einer anderen, randomisierten, placebokontrolliert und doppelblind durchgeführten Studie versuchte man herauszufinden, ob Baldrian bzw. Kava-Kava imstande sind die Schlafqualität zu verbessern, sowie die Angstzustände zu reduzieren. 121 Patienten erhielten Kava-Kava, 135 Teilnehmer bekamen Baldrian und weitere 135 wurden, über einen Zeitraum von 8 Wochen, mit Placebo behandelt. Die Teilnehmer mussten dabei an Ein-, und Durchschlafstörungen bzw. unter Angstzuständen leiden. Unter Placebo konnte man sowohl eine Reduktion der Angstsymptome, als auch eine Verbesserung der Schlafstörungen beobachten. Weder Baldrian noch Kava wiesen dabei eine stärkere Effektivität im Vergleich zu Placebo auf (Jacobs et al., 2005).

Eine weitere randomisierte, doppelblind durchgeführte, placebokontrollierte Studie wurde durchgeführt, um die Effektivität des wässrigen Baldrianextraktes auf 128 Patienten, im Alter von 33-59 Jahren, welche unter Insomnie litten, zu untersuchen. Jeder Patient erhielt dabei 450 mg, 900 mg Baldrianextrakt, bzw. Placebo. Die Schlaflatenz wurde subjektiv, sowie aufgrund von Befragungen (objektiv) gemessen. Eine Behandlung mit 450 mg wässrigem Baldrianextrakt war imstande die Einschlaflatenz deutlich zu verkürzen, während bei einer höheren Dosis (900 mg) keine weiteren Verbesserungen mehr zu beobachten waren. Baldrian zeigte zwar keinen signifikanten Effekt auf die Gesamtschlafdauer, jedoch wurde unter der Baldrianbehandlung ein stabilerer Schlaf im ersten Viertel der Nacht, verglichen mit Placebo, festgestellt. Auch die objektiven Messungen (Befragungen) zeigten ähnliche Ergebnisse wie die subjektiven Messungen, jedoch konnte man aufgrund der niedrigeren Empfindlichkeit und Genauigkeit der objektiven Messungen eine geringe statistische Signifikanz beobachten. Die Patienten berichteten bei den Befragungen im Vergleich zu Placebo über erhöhte Schläfrigkeit am Tag nach der Einnahme von 900 mg wässrigem Baldrianextrakt.

Die Autoren sind der Ansicht, dass Baldrian mindestens genauso effektiv ist wie Benzodiazepinen, jedoch auch, dass er bei hohen Dosen zu „Hang-over“, ähnlich den Benzodiazepinen, führen könnte (Leathwood und Chauffard, 1985).

Die Auswirkungen von 60 und 120 mg eines Baldrianpräparates (Harmonicum Much®) auf dem Schlaf von 6 männlich- und 5 weiblichen gesunden Probanden wurden in einer anderen randomisierten, placebokontrollierten, klinischen Studie, durch Computeranalysen der

Schlafstadien sowie psychometrische Methoden (Fragebögen), untersucht. Beide Dosierungen zeigten eine Abnahme von Schlafstadium 4 und eine leichte Verringerung des REM Schlafes, wohingegen bei Schlafstadium 1-3 ein leichter Anstieg zu beobachten war. Außerdem konnte eine stärker hypnotische Wirkung bei 120 mg Harmonicum Much® im Vergleich zu 60 mg dieses Präparates erfasst werden, wobei die stärkste Wirkung 2-3 Stunden nach der Applikation zu beobachten war (Gessner und Klasser, 1984).

In einer doppelblind- Studie, in der man die Wirkung des Präparates „Valeriana Natt®“ (beinhaltet hauptsächlich Sesquiterpene) mit Placebo verglich, konnte man zeigen, dass Sesquiterpene einen positiven Effekt auf Insomnie aufweisen. 44% der Teilnehmer berichteten von einem perfekten Schlaf und 89% aller Teilnehmer berichteten von einem verbesserten Schlaf ohne Auftreten von Nebenwirkungen (Lindahl und Lindwall, 1989).

Anhand der bisher durchgeführten Studien scheint Baldrian eine schlaffördernde Wirkung zu besitzen, die jedoch nicht in allen Studien bewiesen werden konnte. Diese Unstimmigkeiten könnten wie bereits in mehreren Reviews erwähnt, mit dem Studiendesign aber auch mit der verwendeten Dosis, Art des Präparates sowie der zeitlichen Einnahme zusammenhängen (Antoniades et al., 2012).

Laut Bent und Mitarbeiter (2006) kann Baldrian sowohl als Monopräparat als auch in Kombination eine schlafqualitätverbessernde Wirkung haben, wohingegen Taibi et al. (2007) in ihrem Review einen Nutzen des Einsatzes bei Schlafstörungen nicht beweisen konnte.

Nach Antoniades et al. (2012) ist der Beweis für den therapeutischen Nutzen des Baldrians in der Behandlung von Schlafstörungen nicht schlüssig.

5.3.2.2 Baldrian in Kombinationspräparaten

Baldrian/Hopfen- Kombinationen werden sehr oft in der Selbstmedikation bei Schlafstörungen eingesetzt (Koetter et al., 2007; Dimpfel und Suter, 2008).

In einer randomisierten, doppelblind durchgeführten, placebokontrollierten klinischen Studie versuchte man durch EEG-Aufnahmen (15 Minuten nach der Gabe) an insgesamt 44 Teil-

nehmern, herauszufinden ob eine einmalige Applikation eines Baldrian/Hopfen- Fluidextraktes in der Behandlung von Schlafstörungen eingesetzt werden kann. Unter den Teilnehmern in der Verumgruppe konnte man, verglichen mit Placebo, eine signifikante Schlafverlängerung feststellen. Auch eine Verlängerung der Tiefschlafphase und eine verbesserte Schlafqualität konnte in der Kombinationsgruppe beobachtet werden. Ein Baldrian/Hopfen Fluidextrakt kann somit akut (bei einmaliger Applikation) gegen Schlafstörungen eingesetzt werden (Dimpfel und Suter, 2008).

2007 wurde in einer anderen randomisierten, doppelblind durchgeführten, prospektiven klinischen Studie die Effektivität des Baldrian/Hopfen Kombinationspräparates (Ze 91019), im Vergleich zu Placebo, untersucht. Die Patienten, welche an nicht organischen Schlafstörungen litten, wurden für vier Wochen entweder mit 500 mg Baldriantrockenextrakt (Ze 911, n=10) oder mit einem Baldrian/Hopfen- Kombinationspräparat Ze 91019 (120 mg Hopfen und 500 mg Baldriantrockenextrakt, n=10) bzw. Placebo (n=10) behandelt. Beide Extrakte wurden mit 45% Methanol (m/m) mit einer $DEV_{Baldrian}$ von 5.3:1 und DEV_{Hopfen} von 6.6:1 extrahiert. Die Kombination dieser Pflanzen löste eine signifikante Abnahme der Schlaflatenz verglichen mit Placebo aus, während Baldrian als Monopräparat keinen Effekt diesbezüglich aufweisen konnte. Dies unterstreicht die Plausibilität für eine Kombination dieser zwei Pflanzen (Koetter et al., 2007).

Ze 91019 besitzt eine partial-agonistische Aktivität an Adenosin 1 Rezeptoren, welche eine Rolle in der schlaffördernden Wirkung dieser Pflanze spielen könnte (Müller et al., 2002).

In einer weiteren Studie untersuchte man anhand einer Polysomnographie, die Wirkung von einem Baldrian-Hopfen-Kombinationspräparat (Ze91019) auf die Schlafpolygraphie von insgesamt 30 Patienten mit einer mild bis moderaten Insomnie. Die Teilnehmer erhielten über einen Behandlungszeitraum von zwei Wochen, nächtlich 2 Tabletten des Kombinationspräparates, wobei eine Tablette 250 mg Baldrianextrakt und 60 mg Hopfenextrakt enthielt. Nach der Behandlung konnte man eindeutig einen Rückgang hinsichtlich der Schlaflatenz und Wachzeit, und eine Erhöhung der Schlafeffizienz feststellen. NREM 1 wurde reduziert, wohingegen der langsamwelliger (SWS)-Schlaf erhöht wurde. Darüber hinaus konnten keine Nebenwirkungen beobachtet werden (Füssel et al., 2000).

Eine andere randomisierte, placebokontrollierte, multizentrisch durchgeführte klinische Studie evaluierte die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Baldrian-Hopfen-Kombinationspräparates sowie Diphenhydramin zur Behandlung milder Insomnie.

Die Patienten erhielten entweder zweimal/Nacht einen standardisierten Baldrianextrakt (187 mg nativer Extrakt, DEV 5-8:1, LM: Methanol 45% (m/m)) in Kombination mit Hopfen (41.9 mg nativer Extrakt, DEV 7-10:1, LM: Methanol 45% (m/m) n=59 Patienten) bzw. Placebo (n=65) für 28 Tage oder zweimal täglich 25 mg Diphenhydramin (n=60) für 14 Tage gefolgt von 14 Tagen Placebo. Die Änderungen der Schlafparameter wurden durch tägliche Eintragungen bzw. PSG (Polysomnographie) beurteilt. Sowohl in der Kombination als auch in der Diphenhydramingruppe konnte man leichte Verbesserungen der subjektiven Schlafparameter (Schlaflatlant-, Effizienz, Gesamtschlafdauer) beobachten. In der Kombinationsgruppe konnte man stärkere, jedoch nicht signifikante Reduktion der Schlaflatlant am 14. und vor allem am 28. Tag, verglichen mit Placebo oder Diphenhydramin, feststellen. Weiters wurde anhand der PSG kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Schlafkontinuität beobachtet. Außerdem konnte in keiner Gruppe eine Veränderung der Schlafstruktur (NREM 3,4 und REM Phase) erfasst werden. In den beiden Verumgruppen berichteten die Patienten weniger häufig von Schlafstörungen, als unter Placebo. Die Lebensqualität wurde ebenso in der Kombinationsgruppe im Vergleich zu Placebo verbessert. Zusätzlich wurde in keiner Gruppe ernste unerwünschte Nebenwirkungen oder Rebound-Insomnie beobachtet. Diese Resultate wurden dahingehend interpretiert, dass sowohl eine Baldrian-Hopfen-Kombination als auch Diphenhydramin zur Behandlung milder Insomnie eingesetzt werden kann. Als Gründe für das Fehlen der Signifikanz hinsichtlich Verbesserungen der Schlaflatlant, wurde unter anderem eine Inhomogenität der Patienten bei Studienbeginn, Empfindlichkeitsmangel der PSG oder eine ungenügend starke Schlafstörung der Patienten angenommen (Morin et al., 2005).

Table 2—Sleep Variables

Variable	Valerian-Hops	Placebo	Diphenhydramine
Sleep Latency, min			
Sleep diary			
Baseline	35.07 (25.79) 59	27.88 (20.96) 65	25.69 (13.73) 60
Week 2	27.54 (25.02)	23.77 (21.49)	21.62 (12.87)
Week 4	25.89 (28.10)	23.71 (21.19)	22.11 (13.83)
Week 6	25.71 (25.48)	24.50 (17.90)	20.70 (13.80)
Polysomnography			
Baseline	19.48 (21.61) 22	36.04 (43.30) 26	17.77 (19.40) 26
Week 1	15.94 (17.69)	19.50 (29.25)	15.65 (22.64)
Week 2	9.06 (4.95)	18.35 (22.82)	10.46 (9.57)
Sleep Efficiency, %			
Sleep diary			
Baseline	81.32 (8.84) 58	80.13 (9.81) 65	82.59 (7.30) 58
Week 2	84.32 (9.68)	82.57 (11.53)	87.17 (6.55)
Week 4	86.37 (10.17)	83.38 (10.14)	85.62 (8.30)
Week 6	85.00 (10.48)	82.92 (9.67)	86.96 (6.90)
Polysomnography			
Baseline	76.33 (20.39) 22	75.76 (14.62) 26	77.34 (17.77) 26
Week 1	84.97 (13.13)	80.83 (15.84)	84.30 (9.01)
Week 2	84.68 (10.54)	83.72 (10.56)	86.31 (10.94)
Total Sleep Time (min)			
Sleep diary			
Baseline	392.91 (67.66) 58	384.46 (74.71) 65	389.99 (74.95) 58
Week 2	404.88 (67.14)	401.76 (78.35)	419.59 (60.62)
Week 4	418.82 (66.49)	405.75 (71.07)	399.96 (77.04)
Week 6	411.06 (73.62)	399.17 (76.74)	412.85 (82.10)
Polysomnography			
Baseline	340.69 (98.29) 22	335.02 (61.17) 26	347.93 (82.73) 26
Week 1	373.73 (65.01)	362.69 (74.80)	375.21 (41.09)
Week 2	381.36 (65.95)	370.40 (45.49)	382.77 (49.21)

Data are presented as mean (SD). Sleep diary data are based on 1 week of self-monitoring at each assessment phase. Polysomnographic data are based 1 night at baseline, 1 night after 1 week of treatment, and 1 night after 2 weeks of treatment. Numbers following parentheses indicate the number of subjects in the group.

	Valerian-Hops	Placebo	Diphenhydramine
Insomnia Severity Index			
Baseline	15.28 (4.39) 58	15.03 (4.38) 65	15.05 (4.31) 58
Week 2	10.51 (4.94)	11.63 (4.02)	9.39 (4.43)
Week 4	9.44 (5.25)	9.84 (5.11)	10.02 (4.78)
Week 6	10.75 (5.31)	10.34 (5.22)	9.84 (5.07)

Abbildung 36 Effekte der Baldrian/Hopfen- Kombination, verglichen mit Placebo und Dipheyhydramin auf diverse Schlafparamater (Morin et al., 2005).

In einer von Rodenbeck et al., durchgeführten doppelblind und randomisierten Vergleichsstudie überprüfte man die Wirkung eines Baldrian-Hopfen Mischpräparates (Ivel®- Schlafdra-gee; bestehend aus 500 mg Baldrian sowie 120 mg Hopfen- Trockenextrakt, DEV 6:1; zweimal/Nacht) auf die Schlafstadienstruktur der Patienten mit einer psychophysiologischen Insomnie. Insgesamt 15 Patienten erhielten über vier Wochen das Kombinationspräparat bzw. ein Placebo. Eine signifikante Reduktion des Tiefschlafanteils (slow-wave Schlaf, SWS), bei gleichzeitiger Zunahme des Schlafstadiums 2, konnte erfasst werden.

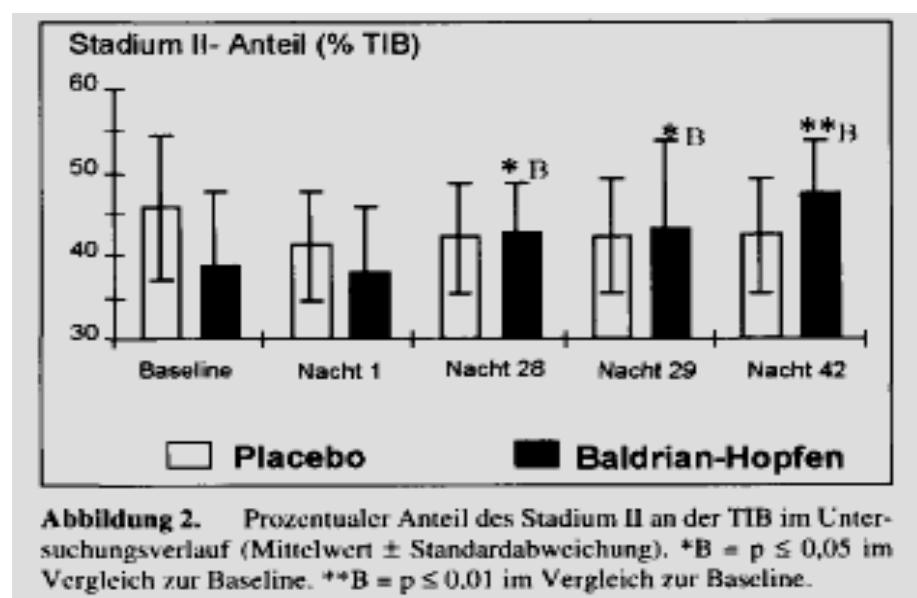


Abbildung 2. Prozentualer Anteil des Stadium II an der TIB im Untersuchungsverlauf (Mittelwert \pm Standardabweichung). *B = $p \leq 0,05$ im Vergleich zur Baseline. **B = $p \leq 0,01$ im Vergleich zur Baseline.

Abbildung 37 Anteil des Schlafstadiums 2 unter Baldrian sowie Placebobehandlung (Rodenbeck et al., 1998).

Die Effektivität eines Baldrian-Hopfen-Kombinationspräparates auf Patienten mit Ein-, und Durchschlafstörungen wurde in einer randomisierten, doppelblind durchgeführten klinischen Studie, mit Benzodiazepinen verglichen. In Hinsicht auf die Schlafqualität, Fitness sowie die Lebensqualität, konnte man keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachten. Der Gesundheitszustand verbesserte sich in beiden Gruppen, wobei wiederum eine Verschlechterung nach Absetzen der Therapie in beiden Gruppen festzustellen war. Sämtliche Entzugssymptome wurden allerdings nur unter der Benzodiazepinbehandlung berichtet. Somit könnte Baldrian, in Kombination mit Hopfen, eine vernünftige Alternative zu Benzodiazepinen in der Behandlung von nicht chronischen, nicht psychiatrischen Schlafstörungen sein (Schmitz und Jackel, 1998).

Die Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus ist mit Melatoninfreisetzung assoziiert. Hopfen wirkt ähnlich wie Melatonin und kann somit den circadianen Rhythmus beeinflussen. Auf diese Art versuchte man die Wirksamkeit dieser Baldrian-Hopfen Kombination bei Schlafstörungen zu erklären (Brattström, 2007).

Das Baldrian-Hopfen-Mischpräparat, Ze 91019, greift an Melatonin-1 und -2 Rezeptoren und 5HT_{4e}, 5HT₆ sowie 5HT₇ Rezeptoren an (Abourashed et al., 2004). Müller et al. (2002) schreiben diesem Kombinationspräparat eine partiell agonistische Aktivität an Adenosin-1-Rezeptoren zu.

In einer weiteren, klinischen Studie versuchte man mittels EEG partiell agonistische Aktivität von Ze 91019 und antagonistische Aktivität von Coffein an Adenosinrezeptoren zu erfassen. Alle Probanden (16 in jeder Gruppe) erhielten 200 mg Coffein gefolgt von 6 Tabletten Baldrian-Hopfen Kombination (Ze 91019); 2 Tabletten Baldrian-Hopfen Kombination (Ze 91019) mit 4 Tabletten Placebo oder 6 Tabletten Placebo. Das Kombinationspräparat konnte 60 Minuten nach der peroralen Applikation, die durch Coffein induzierten stimulierenden und erregenden Effekte deutlich reduzieren (2 Tabl.) oder beheben (6 Tabl.). Dieses Präparat wirkt unter anderem, durch Unterdrückung der Erregung, über zentrale Adenosin-vermittelte Mechanismen, ähnlich einem Schlafmittel (Schellenberg et al., 2004).

Unter Dyssomnie bei Kindern versteht man die Schwierigkeit einzuschlafen (Dyskoimesie) sowie Durchschlafstörungen (Dysphylaxie), Pavor nocturnus und Schlafwandeln. Diese Symptome treten mit einer Häufigkeit von 30% bei Kindern auf.

In einer multizentrischen klinischen Studie wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit eines Baldrian-Melisse-Kombinationspräparates Euvegal forte® (Maximum 2x2 Tabletten täglich) an insgesamt 918 Kinder unter 12 Jahren, welche an Unruhe und Schlafstörungen litten, untersucht. Eine Tablette Euvegal forte besteht aus 160 mg Baldrianwurzel-Trockenextrakt mit einem Drogen-extrakt-Verhältnis (DEV) 4-5:1 (Extraktionslösungsmittel Ethanol 62% V/V) und 80 mg Zitronenmelisse-Trockenextrakt mit einem DEV von 4-6:1 (Extraktions-Lösungsmittel Ethanol 30% V/V). Die Symptome konnten durch die Kombinationsbehandlung eindeutig reduziert werden; Unruhe und Dyssomnie wurden in den meisten Fällen von „moderat-schwer“ zu „mild“ reduziert oder sogar vollkommen beseitigt. In 80.9% der Fälle konnte man eine Verbesserung der Dyssomnie und bei 70.4% der Patienten mit Unruhe, konnte man eindeutige Verbesserungen der Symptome beobachten. Euvegal forte ist in der Behandlung von Unruhe und Dyssomnie effektiv und sehr gut verträglich (Müller und Klement, 2006).

Symptom	Restlessness				Dyssomnia			
	First visit		Second visit		First visit		Second visit	
	Pat.	%	Pat.	%	Pat.	%	Pat.	%
No data	8	0.9	8	0.9	4	0.4	6	0.6
Absent	100	10.9	272	29.6	57	6.2	273	29.7
Mild	166	18.1	418	45.5	92	10.0	430	46.8
Moderate	347	37.8	169	18.4	327	35.6	170	18.5
Severe	258	28.1	41	4.5	381	41.5	33	3.6
Very severe	39	4.3	10	1.1	57	6.21	6	0.7
Total	918	100	918	100	918	100	918	100

Abbildung 38 Einfluss von Euvegal forte® auf die Unruhe und Schlafstörungen bei Kindern (Müller und Klement, 2006).

Table 2. Investigators' assessment of the tolerability of the valerian/lemon balm combination

Tolerability	Patient numbers	Percentage
Very good (1)	571	62.2
Good (2)	317	34.5
Satisfactory (3)	18	1.9
Adequate (4)	3	0.3
Poor (5)	1	0.1
No data	8	0.9
Total	918	100.00

Abbildung 39 Die Verträglichkeit von Euvegal forte® (Müller und Klement, 2006).

Eine multizentrische, doppelblind durchgeführte klinische Studie verglich die Effektivität sowie die Verträglichkeit eines Baldrian-Zitronenmelisse- Kombinationspräparates mit Placebo, in der Behandlung von leichten Schlafstörungen. Insgesamt 98 Probanden erhielten über 30 Tage das Mischpräparat Songha Night® (besteht aus 120 mg Baldrianextrakt DEV 4.5:1 und 80 mg Zitronenmelissenblattextrakt DEV 5:1) dreimal täglich (n= 66) bzw. ein Placebo (n= 32). Das Kombinationspräparat wurde im Allgemeinen als sicher eingestuft. Man konnte keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen, sowie keine ernsten unerwünschten Effekte beobachten. Hinsichtlich der Schlafparameter wurde als

einzig signifikanter Unterschied eine Verbesserung der Schlafqualität (33%), im Vergleich zu Placebo (9%), bei gesunden Probanden festgestellt (Cerny und Schmid, 1999).

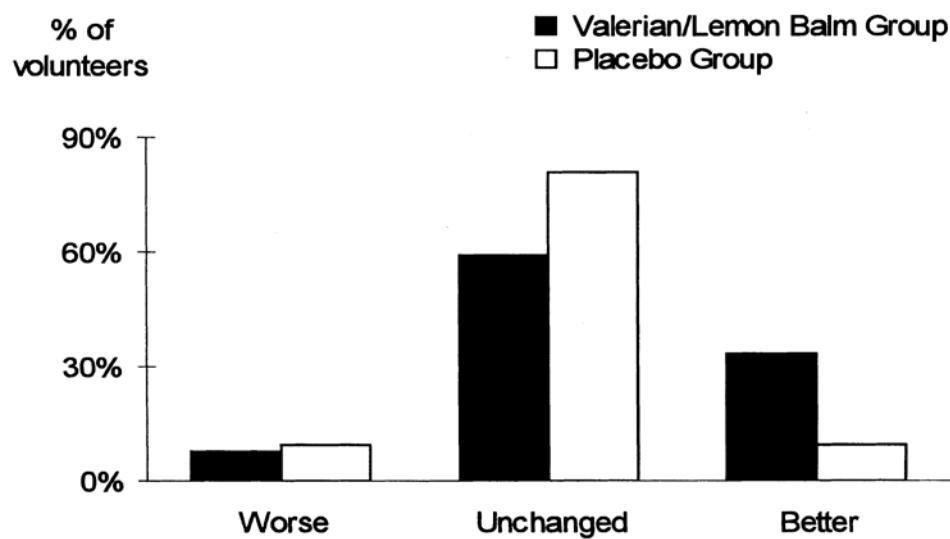


Abbildung 40 Verbesserungen der Schlafqualität nach einer 30 tägigen Behandlung mit „Songha Night®“ verglichen mit Placebo (Cerny und Schmid, 1999).

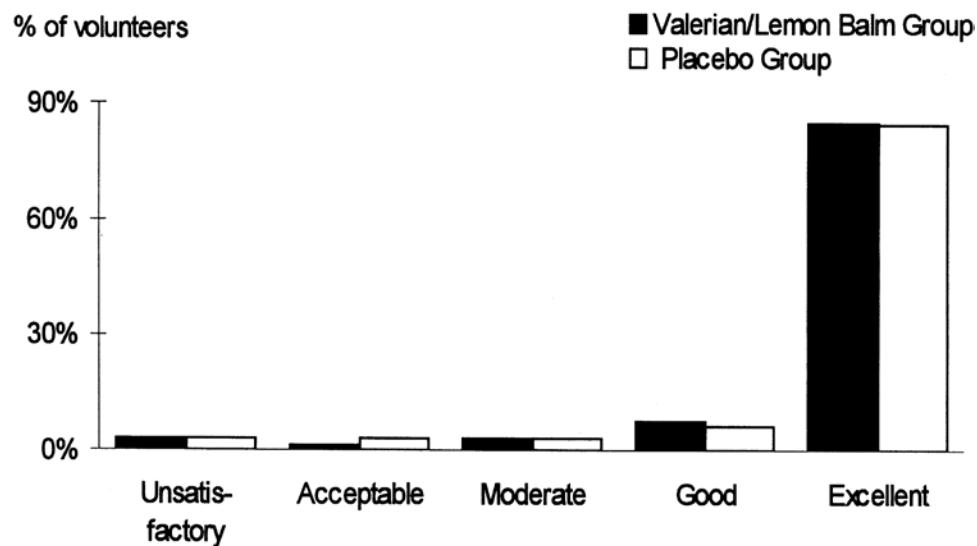


Abbildung 41 Verträglichkeit von „Songha Night®“ verglichen mit Placebo (Cerny und Schmid, 1999).

Eine andere Beobachtungsstudie hatte das Ziel, die Effekte von Kypta-Sedativum® Tabletten (ein Hopfen-Baldrian-Passionsblume-Mischpräparat) während und nach einer Benzodiazepinbehandlung an insgesamt 107 Patienten zu erfassen. Eine Erhöhung der Schlafqualität konnte man unter Kypta-Sedativum® Gabe sowohl während (5.2%), als auch nach der Benzodiazepinbehandlung (31.4%) feststellen (Wähling et al., 2009).

In einer doppelblind durchgeführten, klinischen Studie untersuchte man die entspannende Wirkung und die systemische Verträglichkeit einer oralen Einzeldosis von Valverde® Entspannungs-Dragees, verglichen mit 3 mg Bromazepam sowie Placebo, an insgesamt 20 männlichen, gesunden Probanden. Valverde® ist ein Kombinationsprodukt aus Baldrian, Melisse, Passionsblume sowie Pestwurz. Es wurde eine Leistungsbeeinträchtigung durch die Behandlung mit Valverde® erwartet, die allerdings schwächer ausgeprägt sein sollte als in der Bromazepamgruppe. Überraschenderweise konnte man in keinen der Gruppen eine Nebenwirkung oder eine Leistungsbeeinträchtigung beobachten (Gerhard et al., 1991).

Eine neue Klasse von Getränken, genannt „Entspannungsgetränke“, werben im Gegensatz zu „Energy-drinks“ für eine beruhigende Wirkung und einen einfach Weg bei stressigen Situationen sich zu entspannen. Diese Getränke enthalten Kombinationen aus Inhaltsstoffen wie Melatonin, Baldrian, Kava und andere Produkte, die eine sedierende Wirkung besitzen bzw. eine Rolle in der neurokognitiven Funktion spielen. Als Beispiele für diese Getränke kann man „Bula“ (Kava 100 mg, Hagebutten 20 mg, Baldrianwurzel 20 mg); „Drank“ (Melatonin 1mg, Hagebutten 10 mg, Baldrian 10 mg), „Marley Mellow Mood“ (Kamille 20 mg, Hopfen 13.3 mg, Zitronenmelisse 20 mg, Melatonin 2 mg, Passionsblume 6.6 mg, Baldrian 20 mg) oder „iChill“ (Melatonin 5 mg, Hagebutten 10 mg, Baldrian 10 mg) nennen. Ein moderater Konsum dieser Getränke durch gesunde Personen ist zwar sicher, wobei jedoch festzuhalten ist, dass eine objektive Stressreduktion unwahrscheinlich und die damit verbundenen Nebenwirkungen, vor allem bei jungen Verbrauchern, möglich sind. Bei jüngeren Verbrauchern ist nämlich die Wahrscheinlichkeit eines exzessiven Konsums, mit dem Ziel größere Wirkungen zu erzielen, eindeutig höher (Stacy, 2011).

NEBENWIRKUNGEN

Die Anwendung von Baldrian ist im Vergleich zu den Benzodiazepinen mit weniger Nebenwirkungen verbunden (Gerhard et al., 1996; Dorn, 2000). Auch laut Stevinson und Ernst besitzt Baldrian keine akuten Nebenwirkungen (Stevinson und Ernst, 2000).

Unerwünschte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, kardiale Störungen wurden erst bei hohen Dosen beobachtet (Cropley et al., 2002).

5.3.3 Baldrian als Antidepressivum

Depression ist eine häufig auftretende Erkrankung, die meist nicht erkannt oder falsch behandelt wird. Sie tritt häufig in Komorbidität mit diversen Angststörungen auf und repräsentiert ein diagnostisches und therapeutisches Problem.

2003 wurde eine praxisorientierte, klinische Studie durchgeführt, um den Einfluss einer Johanniskraut-Baldrian- Kombination (Neuroplant® und Euvegal ®) bei Patienten mit einer moderat bis schweren Depression und Angst-Komorbidität zu erfassen. Neuroplant® enthält einen hydroalkoholischen Extrakt aus Herba Hyperici (Auszugsmittel Ethanol 60% (m/m); Drogen-Extrakt-Verhältnis von 2,5 bis 5:1) mit standardisierten Gehalten von 3% bis 6% Hyperforin und 0,1% bis 0,3% Hypericin. Jede Tablette enthält 600 mg des Extraktes.

Euvegal® Balance enthält einen Auszug aus Baldrianwurzel (Auszugsmittel: Ethanol 60% (m/m); Drogen-Extrakt-Verhältnis von 3 bis 6: 1). Jede Tablette enthält 500 mg des Extrakts. Zusammenfassend kann man sagen, dass eine Kombinationstherapie mit Baldrian und Johanniskraut im Vergleich zu Johanniskraut- Monotherapie die Symptome in Zusammenhang mit Angst deutlich schneller reduzieren kann. Außerdem wurde die Kombinationstherapie im Allgemeinen gut vertragen (Müller et al., 2003).

Symptoms	Average values								
	1 st doctor's visit			2 nd doctor's visit			3 rd doctor's visit		
	2+1	1+1	both Groups	2+1	1+1	both Groups	2+1	1+1	both Groups
Depressed mood	2.30	2.08	2.21	1.50	1.34	1.43	0.78	0.68	0.74
Loss of interest/cheerlessness	2.14	1.91	2.05	1.36	1.18	1.29	0.64	0.55	0.61
Lack of drive/Exhaustion	2.22	2.07	2.16	1.45	1.27	1.37	0.73	0.66	0.70
Tension/Dysphoria	2.36	2.13	2.27	1.47	1.25	1.38	0.76	0.65	0.72
Anxiety/Nervousness	2.31	2.04	2.20	1.40	1.17	1.31	0.72	0.60	0.67
Sleep disorders	2.38	2.07	2.25	1.34	1.13	1.25	0.67	0.57	0.63
Lack of concentration/attention	1.91	1.69	1.82	1.15	0.96	1.07	0.53	0.47	0.51
Low self-esteem	1.69	1.46	1.60	0.98	0.81	0.91	0.47	0.38	0.44
Feeling of guilt/self-accusation	1.33	1.10	1.24	0.77	0.60	0.70	0.34	0.25	0.31
Hopelessness/Despair	1.60	1.33	1.49	0.92	0.71	0.84	0.39	0.30	0.35
Awaking early	1.64	1.37	1.53	0.92	0.77	0.86	0.44	0.36	0.41
Morning low	1.83	1.56	1.72	1.04	0.85	0.96	0.50	0.41	0.46
Lack of appetite	1.22	1.03	1.14	0.57	0.45	0.52	0.22	0.18	0.20
Weight loss	0.80	0.63	0.73	0.37	0.24	0.32	0.13	0.24	0.11
Fit of perspiration	1.15	0.90	1.05	0.56	0.42	0.50	0.27	0.42	0.24
Physical symptoms with no organic findings	1.59	1.30	1.47	0.93	0.68	0.82	0.49	0.68	0.44
Average of all symptoms	1.78	1.54	1.68	1.04	0.86	0.97	0.51	0.42	0.47

Abbildung 44 Einfluss von Neuroplant® und Euvegal® auf diverse Symptome der Patienten (Müller et al., 2003).

In einer weiteren randomisierten, doppelblind durchgeführten, klinischen Studie untersuchte man die Effektivität und die Verträglichkeit von Neurapas®; eine Kombination aus Baldrian-Johanniskraut und Passionsblume-Trockenextrakt (Dimpfel et al., 2011), in der Behandlung einer moderat bis schweren Depression. 30 Patienten bekamen für acht Wochen Neurapas, während weitere 30 als Vergleich Placebo erhielten. Unter Neurapas-Behandlung konnte man beträchtliche Verbesserungen der Depressions-Symptome beobachten. Placebo konnte ebenfalls zu einer Verbesserung führen, welche allerdings im Vergleich nicht so stark ausgeprägt war. Auch hier wurden keine ernsten Nebenwirkungen festgestellt; sowohl der Blutdruck, der Puls als auch andere Laborparameter blieben unbeeinflusst. Somit kann Neurapas zur Behandlung von moderat bis schwerer Depression eingesetzt werden (Ditzier et al., 1994).

UNERWÜNSCHTE NEBENWIKUNGEN / INTERAKTIONEN

Nur wenige Patienten treffen die Entscheidung zur Einnahme eines Phytopharmakons durch eine Beratung mit dem Arzt/Apotheker (Bliwise und Ansari, 2007).

Lorazepam und andere Benzodiazepine können, wie bereits erwähnt, unerwünschte Nebenwirkungen wie Tremor auslösen. Baldrian, welcher wegen seiner vermeintlich spärlichen Nebenwirkungen eine beliebte Alternative zu den Benzodiazepinen darstellt, kann ebenfalls bei höherer Konzentration (20x höher als therapeutische Dosen von 2-3 g) zu Intoxikationen (Händezittern, Müdigkeit, abdominale Krämpfe, Engegefühl in der Brust, Verwirrtheit sowie Mydriasis) führen, welche jedoch nach 24 Stunden wieder verschwinden. Carrasco und Mitarbeiter versuchten durch einen klinischen Fallbericht die Wichtigkeit von einer sicheren Anwendung von pflanzlichen Heilmitteln wieder hervorzuheben. Sie berichteten von einem Mann, welcher zusätzlich zu seiner Lorazepambehandlung, ein Baldrian/Passionsblumen Präparat eingenommen hatte. Händezittern, Verwirrtheit, Muskelerschöpfung waren die Folgen. Da diese Symptome nach dem Absetzen nicht mehr zu beobachten waren, nimmt man stark an, dass diese Symptome durch eine Interaktion zwischen Baldrian/Passionsblume und Lorazepam, somit durch den synergistischen Effekt im ZNS, vermutlich durch eine gemeinsame Interaktion am GABA_A Rezeptor, zustande gekommen sind. Die Verwendung von Phytopharmaka sollte daher unter Rücksichtnahme von möglichen Interaktionen und vorliegenden Erkrankungen vorsichtiger erfolgen (Carrasco et al., 2009).

In einem anderen Fallbericht, wurde von einer jungen 23 jährigen Frau, welche durch Einnahme hoher Dosen „Valdispert Balans“ (eine Kombination aus Baldrian und Hypericin) akute Manie und Psychosen entwickelt hatte, berichtet, wobei ein Therapieabbruch wieder zu einer kompletten Genesung führte (Güzelcan et al., 2001).

6. Diskussion

Diese Literaturübersicht wurde verfasst um den Einsatz des Baldrians, deren pharmakologischen Wirkungen, sowie die Wirkmechanismen dieser Pflanze, anhand bisher durchgeföhrter Studien sowohl an Zellkulturen, heterolog exprimierter Rezeptoren, Kanäle, isolierten Neuronen im Tiermodell und zuletzt am Menschen zu veranschaulichen.

Eine chronische Therapie mit Benzodiazepinen zur Behandlung von Schlaf- und Angststörungen, führt neben Abhängigkeit und Toleranzentwicklung, auch zu Störungen des Langzeitgedächtnisses (Poyares et al., 2002) und einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Kripke et al., 1998). Andere geeignete Arzneimittel zur Behandlung von Schlafstörungen sind Antidepressiva, Antihistaminika und schwache Neuroleptika mit einer sedierenden Wirkkomponente, welche ebenfalls mit Nebenwirkungen verbunden sind. Daher werden natürliche Arzneimittel von vielen Patienten bevorzugt (Donath et al., 2000).

Valeriana officinalis besitzt über 150 verschiedene Inhaltsstoffe (Wichtl et al., 2008; Patocka und Jakl, 2010) und ist vor allem wegen seiner sedierenden, schlaffördernden und anxiolytischen Wirkung bekannt (Houghton, 1999; Malva et al., 2004; Circosta et al., 2007; Wang et al., 2009). Bislang ist der Wirkmechanismus nicht bekannt bzw. die klinische Wirksamkeit kontrovers diskutiert.

Anhand von bisher durchgeföhrten *in vitro* Studien wurden zahlreiche Wirkmechanismen verschiedener Baldrianextrakte postuliert, welche eine Rolle in der Wirksamkeit dieser Pflanze spielen könnten. Dazu gehören die Modulation von GABA_A Rezeptoren durch apolare Extrakte bzw. der Valerenäsäure, Hesperidin, 6 Methylapigenin und des Borneols (Ortiz et al., 1999; Wasowski et al., 2002; Yuan et al., 2004; Granger et al., 2005; Khom et al., 2007), welche eindeutig anhand zahlreicher Studien bestätigt werden konnte, eine partial-agonistische Wirkung an 5HT_{5A} Rezeptoren unter anderem durch Valerenäsäure und Lignane (Dietz et al., 2005; Patocka und Jakl, 2010). Außerdem besitzen die hydrophile Auszüge des Baldrians bzw. deren Lignane (4'-O-β-D-Glucosyl-9-O-(6"-Deoxysaccharosyl)Olivil) eine aktivierende Wirkung auf A₁ Adenosinrezeptoren (Dimpfel et al., 2006; Lacher et al., 2007). Ebenso hemmen die polaren Extrakte dieser Pflanze die Glutamatbindung an ihre Rezeptoren (Del-Valle-Mojica et al., 2011a, b). Die durchgeföhrten *in vitro* Studien sind kaum kontrovers und

belegen die *in vitro* Wirkung des Baldrians bzw. einzelner Inhaltsstoffe und schlagen eventuell synergistische Effekte dieser Heilpflanze vor.

In Tiermodellen konnten sowohl die anxiolytische, als auch die sedierende, benzodiazepinähnliche, schlaffördernde Wirkung des Baldrians nachgewiesen werden (Hendriks et al., 1985; Leuschner et al., 1993; Murphy et al., 2010; Wang et al., 2011; Murti et al., 2011). Hier gibt es nur wenige Studien, in denen Baldrian keine Aktivität zeigte.

Des Weiteren konnte eine Dosisabhängigkeit der sedierenden Wirkung gezeigt werden:

Chow et al. (2011) beispielsweise, konnten bereits 3 Stunden nach der Applikation keine signifikanten Effekte dieser Heilpflanze feststellen. Eine Dosis von 1 g/kg konnte nur eine äußerst milde Kurzzeitssedierung auslösen.

Auch in der Studie von Hattesohl et al. (2008) konnte man nach einer 19tägigen peroralen Applikation verschiedener Baldrianpräparate keine signifikant sedierenden Effekte feststellen. Die Ursachen dieser Diskrepanzen sind nicht bekannt; dies könnte jedoch unter Umständen daran liegen, dass in den einzelnen Studien unterschiedliche Präparate (d.h. verschiedene Hersteller, unterschiedliche Zusammensetzung aufgrund unterschiedlichen Extraktionsmittel demzufolge auch unterschiedliches Wirkstoffspektrum) verwendet wurden. Verschiedene Extrakte dieser Pflanze sind im Stande unterschiedliche Wirkungen auszulösen. Während Drogen, die mit Wasser oder Alkohol extrahiert werden, dazu tendieren einen schlaffördernden, sedierenden Effekt auszulösen, enthalten Extrakte, welche mit verdünntem Alkohol extrahiert wurden, einen höheren Valepotriatgehalt und neigen zu einer anxiolytischen Wirkung ohne Schläfrigkeit auszulösen (Houghton 1999). Interessant ist, dass in mehreren Studien die Art des Extraktes (polar/apolar) gar nicht genannt wurde, bzw. aufgrund des fehlenden Zuganges zu den Studien, aus den zugänglichen Zusammenfassungen der verwendete Extrakt nicht erfassbar war, welches wiederum einen Vergleich der einzelnen Studien zusätzlich erschwert.

Da die Untersuchungen, welche eine sedierende, anxiolytische Wirkung des Baldrians bei Tieren bestätigen deutlich überwiegen, kann man davon ausgehen, dass diese Pflanze *in vivo* (im Tiermodell) eine sedierende und angstlösende Eigenschaften besitzt.

Die anxiolytische Wirkung des Baldrians in den klinischen Studien ist hingegen äußerst kontrovers diskutiert (Kohnen und Oswald, 1988, Andreatini et al., 2002; Arushanian et al., 2004 Del Valle Mojica et al., 2011). Die Gründe für diese Unstimmigkeiten könnten unter anderem Unterschiede im Studiendesign, (Salter und Brownie, 2010) in der Art der Einnahme, der Art des Präparates und den unterschiedlichen Konzentrationen innerhalb der durchgeführten kli-

nischen Studien sein (Antoniades et al., 2012). Darüberhinaus entsprechen nicht alle Studien qualitativ den Anforderungen der EBM („evidence based medicine“). In zahlreichen Studien nahmen zu wenige Patienten/Probanden an der Studie teil; auch die unterschiedlichen Endpunkte in den jeweiligen Studien erschweren eine aussagekräftige Interpretation.

Es sind eindeutig mehr Studien, mit einem ausreichend großen Patientenkollektiv, standardisierten Extrakten, längerer Studiendauer und einheitlichen Outcomes notwendig, um eine Aussage über die Wirkung verschiedener Baldrianpräparate in der Behandlung von Angstzuständen und Insomnie an Menschen treffen zu können (Miyasaka et al., 2006).

Die Studienlage zur sedierenden Wirkung ist verglichen mit der Studienlage zur anxiolytischen Wirkung wesentlich besser.

Man konnte bisher durch zahlreiche klinische Studien, die sedierende, schlaffördernde sowie die benzodiazepinähnlich- und benzodiazepinverstärkende Wirkung feststellen (Leathwood et al., 1982; Schulz et al., 1994; Francis und Dempster, 2002; Cuellar und Radcliffe, 2009). Nur wenige Studien zeigen konträre Ergebnisse (Taibi, 2005; Taibi et al. 2009; Barton et al., 2011). Dies kann darin begründet sein, dass Baldrian zu niedrig dosiert, zu kurz angewendet und an zu wenigen Probanden getestet wurde.

Die Effekte von Baldrian auf das Schlafverhalten sind nach Ansicht mehrerer Autoren zwar vielversprechend, jedoch bisher nicht überzeugend (Stevinson und Ernst, 2000; Bent et al., 2006).

Im Rahmen vieler Übersichtsarbeiten wurden klinische Studien miteinander verglichen ohne jedoch Rücksicht auf die Art des Extraktes (wässrig/ethanolisch) oder die Art der Pflanze zu nehmen. *Valeriana officinalis* wird zwar am häufigsten verwendet, jedoch werden auch *Valeriana edulis* sowie *Valeriana wallichii* therapeutisch bei Insomnie eingesetzt. Die Inhaltstoffe der unterirdischen Organe werden aus der getrockneten Droge im Normalfall durch Wasser bzw. Ethanol/Wassermischung extrahiert. Während man für die Valerenäsäure nur 30%igen Ethanol braucht, ist für die Extraktion der Valepotriate 70%iger Ethanol nötig. Dies wurde bisher in vielen Übersichtsarbeiten nicht berücksichtigt. Aus diesem Grund wurde 2007 ein Review durchgeführt, welches jedoch die genauen Arten der Baldrianpräparate in den einzelnen Studien berücksichtigt. Laut diesem Review ist Baldrian als Schlafmittel zwar sicher in der Anwendung, jedoch nicht ausreichend effektiv (Taibi et al., 2007).

Mehrere Autoren versuchten durch Auswertung und Vergleich von 16 randomisierten placebokontrollierten Studien, die Wirkung des Baldrians zu resümieren. Auch hier war es wie in den anderen Reviews schwierig durch die Analyse verschiedener klinischen Studien Schluss-

folgerungen zu ziehen. Da die Dosis, die Dauer der Behandlung und die Art des Extraktes sowie ausgewählte Studiendesigns innerhalb der analysierten Studien variieren, sollte die Bewertung dieser Übersichtsarbeiten im Allgemeinen mit Vorsicht erfolgen.

Dieser von Bent et al. erhobene Review beispielsweise beinhaltete 16 Studien mit Baldrianextraktdosen zwischen 225 mg und 1215 mg und nur in zwei von diesen Studien waren die Extrakte auf einen bestimmten Valerenäuregehalt, welche für die Wirkung bekanntlich eine bedeutende Rolle spielt, standardisiert. Basierend auf diesen Daten kann Baldrian die Schlafqualität verbessern ohne unerwünschte Nebenwirkungen zu verursachen (Bent et al., 2006). Für die Behandlung von Insomnie ist eine Dosierung zwischen 300 bis 600 mg ausreichend (Hadley und Petry, 2003; Waldschütz und Klein, 2008), da in manchen Studien bei höheren Dosen keine bessere Effektivität erreicht werden konnte (Leathwood und Chauffard, 1985).

Bemerkenswert ist jedoch, dass Baldrian im Gegensatz zu den Benzodiazepinen, zu keiner Beeinträchtigung der psychomotorischen Funktionen führt (Kuhlmann et al., 1999; Hallam et al., 2003).

Daneben wird Baldrian weltweit, als Monopräparat oder in Kombination mit anderen ähnlich wirkenden Phytopharmaka, vor allem zur Behandlung von Insomnie sowie Angstzuständen eingesetzt (Oxman et al., 2007; Murphy et al., 2010).

Eine Kombination des Baldrians mit anderen Phytopharmaka scheint sinnvoll zu sein und einen synergistischen Effekt auszulösen.

Nennenswert ist auch, dass in manchen Studien *in vitro* eine zytotoxische Wirkung des Baldrians beobachtet wurde (Tortarolo et al., 1982; Keochanthala- Bounthanh et al., 1990; Al-Majed et al., 2006), wohingegen laut Sudati et al. (2009) oder de Oliveria et al. (2009) diese Pflanze sogar eine zytoprotektive und antioxidative Eigenschaft besitzt.

Diese Unstimmigkeiten könnten eventuell mit dem Gehalt bzw. Stabilität einzelner Baldrian Inhaltsstoffe, Art der untersuchten Zellen sowie Dauer der „Aussetzung“ zusammenhängen (Al-Majed et al., 2006).

Baldrian besitzt *in vivo* vermutlich wegen der Instabilität der Valepotriate und der geringen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt diesbezüglich keine toxische Wirkung (Tufik et al., 1994; Yao et al., 2007).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Wirkung des Baldrians vermutlich durch mehrere Inhaltsstoffe (vor allem aber durch die Valerenäure, die Valepotriate oder die Lignane) über die in dieser Arbeit beschriebenen Wirkmechanismen ihre Wirkung ausüben.

7. Zusammenfassung

Valeriana officinalis (Baldrian) ist eine traditionell verwendete Heilpflanze, die bereits seit der Antike bekannt ist. Heute werden die Wurzeln (*Radix Valerianae*) als wässriger oder ethanolischer Extrakt, in Form von Kapseln, Tropfen, Tabletten oder Kräutertee verwendet. Die chemische Zusammensetzung der Wurzeln variiert stark; zu den wirksamsten Komponenten gehören Mono- und Sesquiterpene (Borneol, Valerenäsäure, Hydroxy- und Acetoxyvalerenäsäure), Iridoide (Valepotriate = Valeriana-Epoxy-Triester) und deren Abbauprodukte, sowie die Lignane.

Baldrianpräparate werden häufig in der Selbstmedikation bei leichten Schlafstörungen bzw. Angststörungen eingesetzt.

Im Rahmen meiner Diplomarbeit sollte ich anhand der aktuellen Studienlage die Effektivität von Baldrian bzw. ausgewählter Inhaltsstoffe als Sedativum, Hypnotikum und Anxiolytikum beleuchten. Dafür wurde eine Literaturrecherche durchgeführt und die dabei gefundenen Arbeiten ausgewertet und interpretiert. Neben der Modulation des GABAergen Systems durch Valerenäsäure und apolare Baldrianextrakte sowie Hesperidin, 6- Methylapigenin und des Borneols, wird die partial-agonistische Aktivität an 5HT_{5A} Serotoninrezeptoren durch Valerenäsäure sowie Lignane, eine Adenosin-1-Rezeptor- aktivierende sowie Adenosinwiederaufnahme- hemmende Wirkung durch hydrophile Baldrianextrakte und Lignane und auch die Hemmung der Glutamatbindung durch polare Baldrianextrakte beschrieben.

Auch *in vivo* kann durch zahlreiche Studien die anxiolytische, sedierende, antikonvulsive und spasmolytische Wirkung gezeigt werden.

Im Gegensatz dazu wird die klinische Wirksamkeit des Baldrians trotz zahlreicher Studien sehr kontrovers diskutiert. Gründe dafür können unter anderem geringe Teilnehmerzahl in den Studien, kurze Behandlungsdauer, variierendes Studiendesign sowie uneinheitliche Outcomes und zuletzt unterschiedliche Zusammensetzung in den jeweiligen Extrakten und schwankende Dosierung sein.

Es sollten somit weitere klinische Studien mit einem großen Patientenkollektiv, standardisiertem Extrakt, längerer Studiendauer, einheitliche Outcomes und Dosierung durchgeführt werden, um eine Aussage über die Wirkung verschiedener Baldrianpräparate in der Behandlung von Angstzuständen und Insomnie an Menschen treffen zu können.

8. Abstract

Valeriana officinalis (Valerian) is a traditionally used medicinal plant that has been known since ancient times. Nowadays, the roots (*Radix Valerianae*) are used primarily as aqueous or ethanolic extract, in form of capsules, drops, tablets or herbal tea.

The chemical composition of the roots varies greatly; the most effective components include mono- and sesquiterpenes, namely valepotriates (Valeriana-epoxy triesters) and their degradation products, the valerenic acid and its derivatives and the lignans.

Valerian preparations are frequently applied in the treatment of mild insomnia and anxiety disorders.

In my diploma thesis I should review the effectiveness of Valerian and their main components as sedatives, hypnotics and anxiolytics. For this purpose a broad literature research was carried out and the main results were analysed.

Next to the modulation of the GABAergic system by valerenic acid, apolar valerian extracts, hesperidin, 6-methylapigenin and borneol, valerenic acid and lignans displaying partial agonist activity at 5HT_{5A} receptors, adenosine-1 receptor activating and adenosine reuptake inhibiting effect by hydrophilic valerian extracts and lignans and also the inhibition of glutamate binding by polar valerian extracts are described. The anticonvulsant, anxiolytic, sedative and the spasmolytic effect were also confirmed *in vivo* by numerous studies. However, there is currently no sufficient data on the efficacy of valerian preparations in clinical trials. The reasons may be amongst others, too small number of participants in the studies, varying study-design, a short treatment-duration, different outcomes, and finally varying composition in the extracts and inconsistent dosing. Therefore further clinical studies with a large patient-number, standardized extract, longer study-duration, uniform dosage and outcomes should be developed in order to make a statement about the effect of different valerian preparations in the treatment of anxiety and insomnia in humans.

9. Quellenverzeichnis

- Abourashed EA, Koetter U, Brattstroem A. 2004. In vitro binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors. *Phytomedicine* 11: 633-8
- Aidelsburger P, Schauer S, Grabein K, Wasem J. 2012. Alternative methods for the treatment of postmenopausal troubles. *GMS Health Technol Assess* 8: Doc03
- Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. 2001. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 26: 363-7
- Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke. 2005. Allgemeine und spezielle pharmacology und Toxikologie. 9.Auflage, ISBN-13:978-3-437-444 90-6; ISBN-10:3-437-444 90-5
- Alkharfy KM, Frye RF. 2007. Effect of valerian, valerian/hops extracts, and valerenic acid on glucuronidation in vitro. *Xenobiotica* 37: 113-23
- Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Al-Bekairi AM, Al-Shabanah OA, Qureshi S. 2006. Studies on the cytological and biochemical effects of valerian in somatic and germ cells of Swiss albino mice. *Food Chem Toxicol* 44: 1830-7
- Al- Majed AA. 2007. Effect of valerian on spermatogenic, genotoxic, reproductive and biochemical changes in sex cells after chronic treatment in male Swiss albino mice *J. Med. Sci.*, 7(2): 276-283
- Anderson GD, Elmer GW, Kantor ED, Templeton IE, Vitiello MV. 2005. Pharmacokinetics of valerenic acid after administration of valerian in healthy subjects. *Phytother Res* 19: 801-3
- Anderson GD, Elmer GW, Taibi DM, Vitiello MV, Kantor E, et al. 2010. Pharmacokinetics of valerenic acid after single and multiple doses of valerian in older women. *Phytother Res* 24: 1442-6
- Andreassen OA, Jorgensen HA. 2000. Neurotoxicity associated with neuroleptic-induced oral dyskinesias in rats. Implications for tardive dyskinesia? *Prog Neurobiol* 61: 525-41
- Andreatini R, Leite JR. 1994. Effect of valepotriates on the behavior of rats in the elevated plus-maze during diazepam withdrawal. *Eur J Pharmacol* 260: 233-5
- Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. 2002. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 16: 650-4
- Antoniades J, Jones K, Hassed C, Piterman L. 2012. Sleep Naturally: A Review of the Efficacy of Herbal Remedies for Managing Insomnia. *Alternative and Complementary Therapies* 18(3): 136-140. doi:10.1089/act.2012.18310
- Arushanian B, Mastiagina OA, Popova AP. 2004. Peculiarities in the effect of tofisopam and valerian extract on short-term memory and anxiety states in healthy humans. *Eksp Klin Farmakol* 67: 23-5
- Ashton H. 1994. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs* 48: 25-40
- Awad R, Levac D, Cybulski P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. 2007. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Can J Physiol Pharmacol* 85: 933-42
- Bagdy G. 1998. Serotonin, Anxiety, and Stress Hormones: Focus on 5-HT Receptor Subtypes, Species and Gender Differences. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 851: 357–363. doi: 10.1111/j.1749-

6632.1998.tb09009.x

- Baibado JT, Cheung HY .2011. Mini-Review on Neuropsychiatric Properties of the Root Extract of Valerian (*Valeriana officinalis*, L.). *HKPJ*18(2): 70-81
- Balderer G, Borbely AA. 1985. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 87: 406-9
- Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. 2001. St John's wort (*Hypericum perforatum* L.): a review of its chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 53: 583-600
- Barton DL, Atherton PJ, Bauer BA, Moore DF, Jr., Mattar BI, et al. 2011. The use of *Valeriana officinalis* (Valerian) in improving sleep in patients who are undergoing treatment for cancer: a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study (NCCTG Trial, N01C5). *J Support Oncol* 9: 24-31
- Benarroch EE. 2007. GABA_A receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy. *Neurology* 68: 612-4
- Benington JH, Kodali SK, Heller HC. 1995. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res* 692: 79-85
- Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann KH, Schubiger M, et al. 2009. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 56: 174-81
- Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. 2006. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 119: 1005-12
- Berger M R, Garzon F, Schmähl D. 1986 Nov. The tumor inhibitory effect of valepotriates on transplanted and chemically induced autochthonous tumors in the rat *Arzneimittel-Forschung* Volume:36, ISSN: 0004-4172
- Bergink V, van Megen HJ, Westenberg HG. 2004. Glutamate and anxiety. *Eur Neuropsychopharmacol* 14: 175-83
- Bliwise DL, Ansari FP. 2007. Insomnia associated with valerian and melatonin usage in the 2002 National Health Interview Survey. *Sleep* 30: 881-4
- Bodesheim U, Holzl J. 1997. Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from *Valeriana officinalis* L. *Pharmazie* 52: 386-91
- Bos R, Woerdenbag HJ, Pras N. 2002. Determination of valepotriates. *J Chromatogr A* 967: 131-46
- Bounthanh C, Bergmann C, Beck JP, Haag-Berrurier M, Anton R. 1981. Valepotriates, a new class of cytotoxic and antitumor agents. *Planta Med* 41: 21-8
- Bounthanh C, Richert L, Beck JP, Haag-Berrurier M, Anton R. 1983. The action of valepotriates on the synthesis of DNA and proteins of cultured hepatoma cells. *Planta Med* 49: 138-42
- Bos R, Woerdenbag H J, Hendriks H, Zwaving J H, De Smet AGM P, Tittel G, Wikström H V, Scheffer J J C. 1998a. Analytical Aspects of Phytotherapeutic Valerian Preparations. *Phytochem Anal* 7(3):143-151
- Bos R, Hendriks H, Scheffer C, Woerdenbag H. 1998b. Cytotoxic potential of valerian constituents and valerian tinctures. *Phytomedicine*, Vol. 5(3), pp. 219-225
- Bourin M, Bougerol T, Guittot B, Broutin E. 1997. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: controlled study versus placebo. *Fundam Clin Pharmacol* 11: 127-32
- Boyadzhiev L, Kancheva D, Gourdon C, Metcheva D. 2004. Extraction of valerenic acids from valerian (Valeriana officinalis L.). *Planta Med* 70(10): 931-3

- ana officinalis L.) rhizomes. *Pharmazie* 59: 727-8
- Brand A, Vissiennon Z, Eschke D, Nieber K. 2001. Adenosine A(1) and A(3) receptors mediate inhibition of synaptic transmission in rat cortical neurons. *Neuropharmacology* 40: 85-95
- Brattström A. 2007. Scientific evidence for a fixed extract combination (Ze 91019) from valerian and hops traditionally used as a sleep-inducing aid. *Wien Med Wochenschr* 157: 367-70
- Brattström A. 2009. Humulus Lupulus (Hops), Is there any evidence for central nervous effects related to sleep?. *ISHS Acta Horticulturae* 848: II International Humulus Symposium
- Braun R. 1982. Valepotriates with an epoxide structure-oxygenating alkylating agents. *Planta medica*, 41:21–28.
- Burger ME, Alves A, Callegari L, Athayde FR, Nogueira CW, et al. 2003. Ebselen attenuates reserpine-induced orofacial dyskinesia and oxidative stress in rat striatum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27: 135-40
- Capasso A, Sorrentino L. 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora extracts combination. *Phytomedicine* 12: 39-45
- Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martin MA, Altimiras J. 2009. Interactions of Valeriana officinalis L. and Passiflora incarnata L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res* 23: 1795-6
- Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, Amaral T, Cunha AP, et al. 1995. In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABA_A receptor in rat brain. *Arzneimittelforschung* 45: 753-5
- Cerny A, Schmid K. 1999. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study) *Fitoterapia* 70 221- 228
- Chaouloff F, Berton O, Mormede P. 1999. Serotonin and stress. *Neuropsychopharmacology* 21: 28S-32S
- Chaplin RL, Jr., Jedynak J, Johnson D, Heiter D, Shovelton L, Garrett N. 2007. The effects of valerian on the time course of emergence from general anesthesia in Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*). *Aana J* 75: 431-5
- Chen L, Qin L, Zheng H, Nian H, Guo C, Zhang C. 2002. Interspecific and intraspecific comparison of valepotriates contents in three Valeriana plants. *Zhong Yao Cai* 25: 237-8
- Chen S, Zhang X, Yang D, Du Y, Li L, et al. 2008. D2/D3 receptor agonist ropinirole protects dopaminergic cell line against rotenone-induced apoptosis through inhibition of caspase- and JNK-dependent pathways. *FEBS Lett* 582: 603-10
- Chikahisa S, Sei H. 2011. The role of ATP in sleep regulation. *Front Neurol* 2: 87
- Chojnacka-Wojcik E, Kłodzinska A, Pilc A. 2001. Glutamate receptor ligands as anxiolytics, *Current Opinion in Investigational Drugs*, vol. 2, no. 8, pp. 1112–1119,
- Chow NK, Fretz M, Hamburger M, Butterweck V. 2011. Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice. *Planta Med* 77: 795-803
- Circosta C, De Pasquale R, Samperi S, Pino A, Occhiuto F. 2007. Biological and analytical characterization of two extracts from Valeriana officinalis. *J Ethnopharmacol* 112: 361-7
- Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP. 2003. Valerian does not appear to reduce

- symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complement Ther Med* 11: 215-22
- Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW. 2002. Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 16: 23-7
- Cuellar NG, Ratcliffe SJ. 2009. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? *Altern Ther Health Med* 15: 22-8
- Damjanović I, Kitić D, Zlatković-Guberinić S, Milosavljević J, Conić I. 2010. Contemporary aspects of using valeriana officinalis Review- article. *Acta Medica Medianae*, Vol.49(3)
- De Almeida E R , Xavier H S , Da Silva A R , Chaves T M , Aragão-Neto A C. 2011. Evaluation potential of valerian roots extract and valepotriates on behavioral tests in mice. *International research Journal of pharmacy* 2(5) 164-170
- Dekeyser J .1991. Excitotoxic mechanisms may be involved in the pathophysiology of tardive-dyskinesia. *Clin Neuropharmacol* 14:562–565
- De Oliveria DM, Barreto G, De Andrade DV, Saraceno E, Aon-Bertolino L, et al. 2009. Cytoprotective effect of Valeriana officinalis extract on an in vitro experimental model of Parkinson disease. *Neurochem Res* 34: 215-20
- Del Valle-Mojica LM, Cordero-Hernandez JM, Gonzalez-Medina G, Ramos-Velez I, Berrios-Cartagena N, et al. 2011 a. Aqueous and Ethanolic Valeriana officinalis Extracts Change the Binding of Ligands to Glutamate Receptors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 891819
- Del Valle-Mojica LM, Ayala-Marin YM, Ortiz-Sanchez CM, Torres-Hernandez BA, Abdalla-Mukhaimer S, Ortiz JG. 2011 b. Selective Interactions of Valeriana officinalis Extracts and Valerenic Acid with [H]Glutamate Binding to Rat Synaptic Membranes. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011: 403591
- Diaper A, Hindmarch I. 2004. 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* 18: 831-6
- Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. 2005. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5A} receptor in vitro. *Brain Res Mol Brain Res* 138: 191-7
- Dimpfel W, Brattstrom A, Koetter U. 2006. Central action of a fixed Valerian-hops extract combination (Ze 91019) in freely moving rats. *Eur J Med Res* 11: 496-500
- Dimpfel W, Koch K, Weiss G. 2011. Early effect of NEURAPAS(R) balance on current source density (CSD) of human EEG. *BMC Psychiatry* 11: 123
- Dimpfel W, Suter A. 2008. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract - a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res* 13: 200-4
- Ditzier K, Gessner B, Schatton W F H. 1994. Clinical trial on Neurapas® versus placebo in Patients with mild to moderate depressive symptoms: a placebo-controlled, randomised double-blind study Phase IV: Clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine* Volume 2, Issue 1 , Pages 5-13
- Dixon AK, Gubitz AK, Sirinathsinghji DJ, Richardson PJ, Freeman TC. 1996. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *Br J Pharmacol* 118: 1461-8

- Do KH, Choi YW, Kim EK, Yun SJ, Kim MS, et al. 2009. Pinoresinol-4,4'-di-O-beta-D-glucoside from Valeriana officinalis root stimulates calcium mobilization and chemotactic migration of mouse embryo fibroblasts. *Phytomedicine* 16: 530-7
- Dolga AM, Culmsee C, de Lau L, Winter Y, Oertel WH, et al. 2011. Statins--increasing or reducing the risk of Parkinson's disease? *Exp Neurol* 228: 1-4
- Dominguez RA, Bravo-Valverde RL, Kaplowitz BR, Cott JM. 2000. Valerian as a hypnotic for Hispanic patients. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol* 6: 84-92
- Donath F, Quispe S, Diefenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. 2000. Critical evaluation of the effect of valeren extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 33: 47-53
- Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Wang JS, Gibson BB, et al. 2004. Multiple night-time doses of valerian (Valeriana officinalis) had minimal effects on CYP3A4 activity and no effect on CYP2D6 activity in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos* 32: 1333-6
- Dorn M. 2000. Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs: a randomised, double-blind, clinical, comparative study. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 7: 79-84
- Duncan MJ, Jennes L, Jefferson JB, Brownfield MS. 2000. Localization of serotonin(5A) receptors in discrete regions of the circadian timing system in the Syrian hamster. *Brain Res* 869: 178-85
- Eadie MJ. 2004. Could valerian have been the first anticonvulsant? *Epilepsia* 45: 1338-43
- EMA /HMPC/575871/2007 . Ausschluss für pflanzliche Arzneimittel (HMPC) valeriana officinalis L. , Radix – Baldrianwurzel, Zitat von 6.07.2012
 Link:http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2010/03/WC500075791.pdf
- Ernst E. 2006. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine* 13: 205-8
- Fachinetto R, Villarinho JG, Wagner C, Pereira RP, Avila DS, et al. 2007. Valeriana officinalis does not alter the orofacial dyskinesia induced by haloperidol in rats: role of dopamine transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 1478-86
- Faulhaber J, Steiger A, Lancel M. 1997. The GABA A agonist THIP produces slow wave sleep and reduces spindling activity in NREM sleep in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 130: 285-91
- Fell MJ, Svensson KA, Johnson BG, Schoepp DD. 2008. Evidence for the role of metabotropic glutamate (mGlu)2 not mGlu3 receptors in the preclinical antipsychotic pharmacology of the mGlu2/3 receptor agonist(-)-(1R,4S,5S,6S) -4-amino-2-sulfonylbicyclo[3.1.0]hexane -4,6-dicarboxylic acid (LY404039). *J Pharmacol Exp Ther* 326: 209-17
- Fernandez S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. 2004. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from Valeriana officinalis. *Pharmacol Biochem Behav* 77: 399-404
- Fernandez SP, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. 2005. Synergistic interaction between hesperidin, a natural flavonoid, and diazepam. *Eur J Pharmacol* 512: 189-98
- Fernandez-San-Martin MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gomez P, Calbo-Caldentey C, Flores-Mateo G. 2010. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 11: 505-11

- Fibiger HC, Lloyd KG (1984) Neurobiological substrates of tardive dyskinesia—the GABA hypothesis. *Trends Neurosci* 7:462–464
- Fields AM, Richards TA, Felton JA, Felton SK, Bayer EZ, et al. 2003. Analysis of responses to valerian root extract in the feline pulmonary vascular bed. *J Altern Complement Med* 9: 909-18
- Fintelmann V, Weiss R F. 2006. Lehrbuch der Phytotherapie Hippokrates Verlag Stuttgart ISBN 3-8304-5345-0
- Francis AJ, Dempster RJ. 2002. Effect of valerian, Valeriana edulis, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomised trial. *Phytomedicine* 9: 273-9
- Fredholm BB, AP IJ, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. 2001. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 53: 527-52
- Freeman HL. 1996. Is there a need for a pure hypnotic? Approaches to the co-diagnosis of insomnia and anxiety. *J Drug Dev Clin Pract* 7: 289-302
- French JF, Rapoport RM, Matlib MA. 1989. Possible mechanism of benzodiazepine-induced relaxation of vascular smooth muscle. *J Cardiovasc Pharmacol* 14: 405-11
- Füssel A, Wolf A, Brattstrom A. 2000. 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* 5: 385-90
- Gao XQ, Bjork L. 2000. Valerenic acid derivatives and valepotriates among individuals, varieties and species of Valeriana. *Fitoterapia* 71: 19-24
- Gardiner P, MD. 2000. Lemon Balm (*Melissa officinalis*) *Longwood Herbal Task Force*: May 10,
- Gerhard U, Hobi V, Kocher R, Konig C. 1991. Acute sedative effect of a herbal relaxation tablet as compared to that of bromazepam. *Schweiz Rundsch Med Prax* 80: 1481-6
- Gerhard U, Linnenbrink N, Georghiadou C, Hobi V. 1996. Vigilance-decreasing effects of 2 plant-derived sedatives. *Praxis (Bern 1994)* 85: 473-81
- Gessner B, Klasser M. 1984. Studies on the effect of Harmonicum Much on sleep using polygraphic EEG recordings. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 15: 45-51
- Geurts F J, De Sutter E, Timmermans J P. 2004. Localization of 5-HT2a, 5- HT3 receptor, 5-HT5a receptor , 5-HT5a receptor-like immunoreactivity in the rat cerebellum, *J. Chem Neuroanat.* 24 65–74.
- Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Streiner D, Busto UE. 2003. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J Clin Psychopharmacol* 23: 260-8
- Granger RE, Campbell EL, Johnston GA. 2005. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant alpha1beta2gamma2L GABA(A) receptors. *Biochem Pharmacol* 69: 1101-11
- Greenblatt DJ, Harmatz JS, Gouthro TA, Locke J, Shader RI. 1994. Distinguishing a benzodiazepine agonist (triazolam) from a nonagonist anxiolytic (buspirone) by electroencephalography: kinetic-dynamic studies. *Clin Pharmacol Ther* 56: 100-11
- Groppi FC, Bergamaschi Cde C, Cogo K, Franz-Montan M, Motta RH, de Andrade ED. 2008. Use of phytotherapy in dentistry. *Phytother Res* 22: 993-8
- Guojun L, Guohou H, Yunfu W. 2005. Effect of Valeriana officinalis var. latifolia extract on mossy fiber-sprouting in hippocampus in epileptic rats induced by pentylenetetrazole *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica* 2005-04
- Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, et al. 2005. In vivo effects of goldenseal, kava

kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes.

Clin Pharmacol Ther 77: 415-26

Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, Zacny JP. 2004. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 78: 57-64

Güzelcan Y, Scholte WF, Assies J, Becker HE. 2001. Mania during the use of a combination preparation with St. John's wort (*Hypericum perforatum*). *Ned Tijdschr Geneeskd* 145: 1943-5

Hadjikhani R. 2009. Anxiolytic-like Effects of Dichloromethane Extracts of Valerian (DEV) in Adult Male Wistar Rats. *World Academy of Science, Engineering and Technology* 55

Hadley S, Petry JJ. 2003. Valerian. *Am Fam Physician* 67: 1755-8

Hänsel R, Keller K, Rimpler H.: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis; Band 6

Drogen P-Z; Springer Verlag; ISBN 3-540-52639-0

Hallam KT, Olver JS, McGrath C, Norman TR. 2003. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 18: 619-25

Han GP, Zhou HF. 2005. Current pharmacology research advances of lignans

Journal of Shaanxi Normal University (Natural Science Edition) 2005-S1

Harper A, Kerr DJ, Gescher A, Chipman JK. 1999. Antioxidant effects of isoflavonoids and lignans, and protection against DNA oxidation. *Free Radic Res* 31: 149-60

Hattesohl M, Feistel B, Sievers H, Lehnfeld R, Hegger M, Winterhoff H. 2008. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 15: 2-15

Hazelhoff B, Smith D, Malingré Th M, Hendriks H. 1979. The essential oil of *Valeriana officinalis* L.s.l. *Pharmacy World & Science* Volume 1, Number 1, 443-449, DOI: 10.1007/BF02293248

Hazelhoff B, Malingré TM, Meijer DK. 1982. Antispasmodic effects of valeriana compounds: an in-vivo and in-vitro study on the guinea-pig ileum. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 257: 274-87

Hazelhoff B. 1984. Phytochemical and pharmacological aspects of valerian compounds with special reference to valepotriates. In: PhD thesis. University of Groningen

Heidari M R, Razban F. 2004 Spring. Effects of *valeriana officinalis* extract on the seizure induced by picrotoxin in mice. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*; 11(2):100-108

Hendriks H, Bos R, Allersma DP, Malingré TM, Koster AS. 1981. Pharmacological screening of valerenal and some other components of essential oil of *Valeriana officinalis*. *Planta Med* 42: 62-8

Hendriks H, Bos R, Woerdenbag HJ, Koster AS. 1985. Central nervous depressant activity of valerenic Acid in the mouse. *Planta Med* 51: 28-31

Hentschel S, Lewerenz A, Nieber K. 2003. Activation of A(3) receptors by endogenous adenosine inhibits synaptic transmission during hypoxia in rat cortical neurons. *Restor Neurol Neurosci* 21: 55-63

Herrera-Arellano A, Luna-Villegas G, Cuevas-Uriostegui ML, Alvarez L, Vargas-Pineda G, et al. 2001. Poly-somnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. *Planta Med* 67: 695-9

- Hiller KO, Zetler G. 1996. Neuropharmacological studies on ethanol extracts of Valeriana officinalis l: behavioural and anticonvulsant properties. *Phytother Res*; 10: 145–151
- Houghton PJ. 1988. The biological activity of Valerian and related plants. *J Ethnopharmacol* 22: 121-42
- Houghton PJ. 1999. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol* 51: 505-12
- Hübner R, van Haselen R, Klein P. 2009. Effectiveness of the homeopathic preparation Neurexan compared with that of commonly used valeren-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness - an observational study. *ScientificWorldJournal* 9: 733-45
- Hui-lian W, Dong-fang Z, Zhao-feng L, Yang L, Qian-rong L, Yu-zhen W. 2003. In vitro study on the genotoxicity of dichloromethane extracts of valerian (DEV) in human endothelial ECV304 cells and the effect of vitamins E and C in attenuating the DEV-induced DNA damages. *Toxicol Appl Pharmacol* 188: 36-41
- Huston JP, Haas HL, Boix F, Pfister M, Decking U, et al. 1996. Extracellular adenosine levels in neostriatum and hippocampus during rest and activity periods of rats. *Neuroscience* 73: 99-107
- Isoherranan N, Yagen B, Bialer M. 2003. New CNS-active drugs which are second-generation valproic acid: can they lead to the development of a magic bullet? *Curr Opin Neurol* 16: 203-11
- Jacobo-Herrera NJ, Vartiainen N, Bremner P, Gibbons S, Koistinaho J, Heinrich M. 2006. NF-kappaB modulators from Valeriana officinalis. *Phytother Res* 20: 917-9
- Jacobs BP, Bent S, Tice JA, Blackwell T, Cummings SR. 2005. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine (Baltimore)* 84: 197-207
- Jafari H, Gharahbaghi R. 2001. The effect of valeriana officinalis and Amitriptyline on Reserpinated Rats. *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences* ; (16):3-6.
- Jarema M. 2008. Herbal drug treatment. *Neuro Endocrinol Lett* 29 Suppl 1: 93-104
- Ji XD, Melman N, Jacobson KA. 1996. Interactions of flavonoids and other phytochemicals with adenosine receptors. *J Med Chem* 39: 781-8
- Jouvet M. 1999. Sleep and serotonin: an unfinished story. *Neuropsychopharmacology* 21: 24S-7S
- Karimi Gh, Hosseinzadeh H, Bakhtiari H. 2003 Sept. Study of anticonvulsant activity of valeriana Officinalis roots and rhizomes hydroalcoholic extract in mice and relation to nitric oxide. *Journal of medicinal plants*; 2(7):43-48.
- Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. 2006. Anxiolytic effects of a combination of Melissa officinalis and Valeriana officinalis during laboratory induced stress. *Phytother Res* 20: 96-102
- Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. 2002. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav* 72: 953-64
- Keochanthala-Bounthanh C, Haag-Berrurier M, Beck JP, Anton R. 1990. Effects of thiol compounds versus the cytotoxicity of valepotriates on cultured hepatoma cells. *Planta Med* 56: 190-2
- Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, et al. 2007. Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology* 53: 178-87
- Khom S, Strommer B, Ramharter J, Schwarz T, Schwarzer C, et al. 2010. Valerenic acid derivatives as novel subunit-selective GABAA receptor ligands - in vitro and in vivo characterization. *Br J Pharmacol* 161: 65-78
- Kirova D, Lalabonova Hr. 2009. Use of valerian drug preparations in dental practice. *Journal of IMAB* -

Annual Proceeding (Scientific Papers) 2009, book 2

- Koetter U, Schrader E, Kaufeler R, Brattstrom A. 2007. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerenic hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 21: 847-51
- Kohnen R, Oswald WD. 1988. The effects of valerian, propranolol, and their combination on activation, performance, and mood of healthy volunteers under social stress conditions. *Pharmacopsychiatry* 21: 447-8
- Komori T, Matsumoto T, Motomura E, Shiroyama T. 2006. The sleep-enhancing effect of valerian inhalation and sleep-shortening effect of lemon inhalation. *Chem Senses* 31: 731-7
- Kopp S, Baur R, Sigel E, Mohler H, Altmann KH. 2010. Highly potent modulation of GABA(A) receptors by valerenic acid derivatives. *ChemMedChem* 5: 678-81
- Kripke DF, Klauber MR, Wingard DL, Fell RL, Assmus JD, Garfinkel L. 1998. Mortality hazard associated with prescription hypnotics. *Biol Psychiatry* 43: 687-93
- Kroeze Y, Zhou H, Homberg J. 2012. The genetics of selective serotonin reuptake inhibitors.
Pharmacology and Therapeutics doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.08.015
- Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U. 1999. The influence of valerian treatment on "reaction time, alertness and concentration" in volunteers. *Pharmacopsychiatry* 32: 235-41
- Lacher SK, Mayer R, Sichardt K, Nieber K, Müller CE. 2007. Interaction of valerenic acids with adenosine receptors: identification of isovalerenic acid as an inverse agonist at A1 receptors. *Biochem Pharmacol* 73: 248-58
- Lancel M, Cronlein TA, Faulhaber J. 1996. Role of GABAA receptors in sleep regulation. Differential effects of muscimol and midazolam on sleep in rats. *Neuropsychopharmacology* 15: 63-74
- Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. 1982. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 17: 65-71
- Leathwood PD, Chauffard F. 1985. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta Med*: 144-8
- Lefebvre T, Foster BC, Drouin CE, Krantis A, Livesey JF, Jordan SA. 2004. In vitro activity of commercial valerenic acids against human cytochrome P450 3A4. *J Pharm Pharm Sci* 7: 265-73
- Letchamo W, Ward W, Heard B, Heard D. 2004. Essential oil of *Valeriana officinalis* L. cultivars and their antimicrobial activity as influenced by harvesting time under commercial organic cultivation. *J Agric Food Chem* 52: 3915-9
- Leuschner J, Müller J, Rudmann M. 1993. Characterisation of the central nervous depressant activity of a commercially available valerenic acid. *Arzneimittelforschung* 43: 638-41
- Lindahl O, Lindwall L. 1989. Double blind study of a valerenic acid preparation. *Pharmacol Biochem Behav* 32: 1065-6
- Maier-Salamon A, Trauner G, Hiltscher R, Reznicek G, Kopp B, et al. 2009. Hepatic metabolism and biliary excretion of valerenic acids in isolated perfused rat livers: role of Mrp2 (Abcc2). *J Pharm Sci* 98: 3839-49
- Malva JO, Santos S, Macedo T. 2004. Neuroprotective properties of *Valeriana officinalis* extracts. *Neurotox Res* 6: 131-40
- Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernandez S, Medina JH, Paladini AC. 2003. 6-methylapigenin and hesperidin

- din: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol Biochem Behav* 75: 537-45
- Maurmann N, Kellermann Reolon G, Beatriz Rech S, Germano Fett-Neto A, Roesler R. 2011. A Valepotriate Fraction of Valeriana glechomifolia Shows Sedative and Anxiolytic Properties and Impairs Recognition But Not AversiveMemory in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume*, 720853, 7 pages doi:10.1093/ecam/nep232
- Mehta A K., Ticku M K. 1999. An update on GABA_A receptors. *Brain Research Review* 29(2-3), 196–217
- Mennini T, Bernasconi P., Bombardelli E., Morazzoni P. 1993. In vitro study on the interaction of extracts and pure compounds from Valeriana officinalis roots with GABA, benzodiazepine and barbiturate receptors in rat brain. *Fitoterapia* Volume 64, Issue 4, , Pages 291-300
- Mirabi P, Dolatian M, Mojab F, Majd HA. 2011. Effects of valerian on the severity and systemic manifestations of dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 115: 285-8
- Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. 2006. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004515
- Mkrtychyan A, Panosyan V, Panossian A, Wikman G, Wagner H. 2005. A phase I clinical study of Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang versus ginseng and valerian on the semen quality of healthy male subjects. *Phytomedicine* 12: 403-9
- Monti JM, Jantos H. 2008. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. *Prog Brain Res* 172: 625-46
- Mora S, Millan R, Lungenstrass H, Diaz-Veliz G, Moran JA, et al. 2006. The hydroalcoholic extract of Salvia elegans induces anxiolytic- and antidepressant-like effects in rats. *J Ethnopharmacol* 106: 76-81
- Morazzoni P., Bombardelli E. 1995. Valeriana officinalis: traditional used and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* , vol. 66, n°2, pp. 99-112 (67 ref.) Elsevier, ISSN 0367-326X
- Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. 2005. Valeren-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 28: 1465-71
- Müller CE. 2001. A1 adenosine receptors and their ligands: overview and recent developments. *Farmaco* 56: 77-80
- Müller CE, Schumacher B, Brattstrom A, Abourashed EA, Koetter U. 2002. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 71: 1939-49
- Müller D, Pfeil T, von den Driesch V. 2003. Treating depression comorbid with anxiety--results of an open, practice-oriented study with St John's wort WS 5572 and valerian extract in high doses. *Phytomedicine* 10 Suppl 4: 25-30
- Müller SF, Klement S. 2006. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine* 13: 383-7
- Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. 2010. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 17: 674-8
- Murti K, Kaushik M, Sangwan Y, Kaushik A. 2011. Pharmacological properties of valeriana officinalis – a Review. *Pharmacologyonline* 3: 641-646
- Naidu PS, Singh A, Kulkarni SK. 2004. Reversal of reserpine-induced orofacial dyskinesia and cognitive dysfunction by quercetin. *Pharmacology* 70: 59-67
- Navarrete A, Avula B, Choi YW, Khan IA. 2006. Chemical fingerprinting of valeriana species: simultaneous

- determination of valerenic acids, flavonoids, and phenylpropanoids using liquid chromatography with ultraviolet detection. *J AOAC Int* 89: 8-15
- Nell M, Wawrosch C, Steinkellner S, Vierheilig H, Kopp B, et al. 2010. Root colonization by symbiotic arbuscular mycorrhizal fungi increases sesquiterpenic acid concentrations in *Valeriana officinalis* L. *Planta Med* 76: 393-8
- Nelson DL. 2004. 5-HT₅ receptors. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 3: 53-8
- Neuhaus W, Trauner G, Gruber D, Oelzant S, Klepal W, et al. 2008. Transport of a GABA_A receptor modulator and its derivatives from *Valeriana officinalis* L. s. l. across an in vitro cell culture model of the blood-brain barrier. *Planta Med* 74: 1338-44
- Nouri M H K, Abad AN AA. 2011. Gabaergic system role in aqueous extract of *Valeriana officinalis* L. root on PTZ-induced clonic seizure threshold in mice *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* Vol. 5(9), pp. 1212-1217
- Occhiuto F, Pino A, Palumbo DR, Samperi S, De Pasquale R, et al. 2009. Relaxing effects of *Valeriana officinalis* extracts on isolated human non-pregnant uterine muscle. *J Pharm Pharmacol* 61: 251-6
- Ohtsuki S. 2004. New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biol Pharm Bull.* 27(10):1489-96.
- Olsen RW, Sieghart W. 2009. GABA_A receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 56: 141-8
- Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. 1999. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on [³H]flunitrazepam binding, synaptosomal [³H]GABA uptake, and hippocampal [³H]GABA release. *Neurochem Res* 24: 1373-8
- Ortiz JG, Rassi N, Maldonado PM, Gonzalez-Cabrera S, Ramos I. 2006. Commercial valerian interactions with [³H]Flunitrazepam and [³H]MK-801 binding to rat synaptic membranes. *Phytother Res* 20: 794-8
- Osswald K, Becker TW, Grimm M, Jahreis G, Pool-Zobel BL. 2000. Inter- and intra-individual variation of faecal water - genotoxicity in human colon cells. *Mutat Res* 472: 59-70
- Otobone F J, Colombo Martins J V, Trombelli M A, Andreatini R, Aparecida Audi E. 2005. Anxiolytic and sedative effects of a combined extract of *Passiflora alata* Dryander and *Valeriana officinalis* L. in rats. *Acta Sci. Health Sci. Maringá*, v. 27, n. 2, p. 145-150,
- Oxman AD, Flottorp S, Havelsrud K, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, et al. 2007. A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia. *PLoS One* 2: e1040
- Pakseresht S, Boostani H, Sayyah M. 2011. Extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) vs. placebo in treatment of obsessive-compulsive disorder: a randomized double-blind study. *J Complement Integr Med* 8
- Palucha A, Pilc A. 2007. Metabotropic glutamate receptor ligands as possible anxiolytic and antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 115: 116-47
- Patočka J, Jakl J. 2010. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana Officinalis* Review *J Appl Biomed* 8:11-18
- Pepping J. 2000. Valerian: *Valerina officinalis*. *Am J Health Syst Pharm.*; 57:328-328, 333-333, 335-335.
- Pereira RP, Fachinetto R, de Souza Prestes A, Wagner C, Sudati JH, et al. 2011. *Valeriana officinalis* ameliorates vacuous chewing movements induced by reserpine in rats. *J Neural Transm* 118: 1547-57

- Phillis JW, O'Regan MH. 1988. The role of adenosine in the central actions of the benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 12: 389-404
- Piccinelli AL, Arana S, Caceres A, di Villa Bianca R, Sorrentino R, Rastrelli L. 2004. New lignans from the roots of Valeriana prionophylla with antioxidative and vasorelaxant activities. *J Nat Prod* 67: 1135-40
- Pithadia AB, Jain SM. 2009. 5-Hydroxytryptamine Receptor Subtypes and their Modulators with Therapeutic Potentials. *J Clin Med Res* 1: 72-80
- Pittler MH, Ernst E. 2000. Efficacy of kava extract for treating anxiety: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 20: 84-9
- Polo-Kantola P, Saaresranta T, Polo O. 2001. Aetiology and treatment of sleep disturbances during perimenopause and postmenopause. *CNS Drugs* 15: 445-52
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. 2000. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* 99: 507-17
- Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. 2002. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 539-45
- Priestley CM, Williamson EM, Wafford KA, Sattelle DB. 2003. Thymol, a constituent of thyme essential oil, is a positive allosteric modulator of human GABA(A) receptors and a homooligomeric GABA receptor from *Drosophila melanogaster*. *Br J Pharmacol.* Dec;140(8):1363-72
- Ramharter J, Mulzer J. 2009. Total synthesis of valerenic acid, a potent GABAA receptor modulator. *Org Lett* 11: 1151-3
- Rex A, Morgenstern E, Fink H. 2002. Anxiolytic-like effects of kava-kava in the elevated plus maze test—a comparison with diazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26: 855-60
- Rezvani ME, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M, Shamsizadeh A. 2010. Anticonvulsant effect of aqueous extract of *Valeriana officinalis* in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. *J Ethnopharmacol* 127: 313-8
- Riedel E, Hansel R, Ehrke G. 1982. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerenic acid derivatives. *Planta Med* 46: 219-20
- Roberts C, Winter P, Shilliam CS, Hughes ZA, Langmead C, et al. 2005. Neurochemical changes in LPA1 receptor deficient mice—a putative model of schizophrenia. *Neurochem Res* 30: 371-7
- Rodenbeck A, Simen S, Cohrs S, Jordan W, Kinkelbur J, Staedt J, Hajak G. 1998. Alterations of the Sleep Stage Structure as a Feature for GABAergic Effects of a Valeren-Hop Preparation in Patients with Psychophysiological Insomnia. *Somnologie* 2, 26-31
- Roehrs T, Merlotti L, Zorick F, Roth T. 1994. Sedative, memory, and performance effects of hypnotics. *Psychopharmacology (Berl)* 116: 130-4
- Rosenstein JM. 1996. Permeability of the blood-brain barrier to protein and [³H]GABA in intraparenchymal fetal CNS tissue grafts. *Exp Neurol* 142: 66-79
- Roth FC, Draguhn A. 2012. GABA metabolism and transport: effects on synaptic efficacy. *Neural Plast.* :805830. Epub 2012 Feb 23.
- Rudolph U, Knoflach F. 2011. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes. *Nat Rev Drug Discov.* 29;10(9):685-97. doi: 10.1038/nrd3502

- Rush CR, Griffiths RR. 1996. Zolpidem, triazolam, and temazepam: behavioral and subject-rated effects in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 16: 146-57
- Saeed SA, Bloch RM, Antonacci DJ. 2007. Herbal and dietary supplements for treatment of anxiety disorders. *Am Fam Physician* 76: 549-56
- Sakamoto T, Mitani Y, Nakajima K. 1992. Psychotropic effects of Japanese valerian root extract. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 40: 758-61
- Salter S, Brownie S. 2010. Treating primary insomnia - the efficacy of valerian and hops. *Aust Fam Physician* 39: 433-7
- Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Macedo T. 1994a. An aqueous extract of valerian influences the transport of GABA in synaptosomes. *Planta Med* 60: 278-9
- Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carvalho AP, Ribeiro CF, Macedo T. 1994b. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract--involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 327: 220-31
- Santos MS, Ferreira F, Faro C, Pires E, Carvalho AP, et al. 1994c. The amount of GABA present in aqueous extracts of valerian is sufficient to account for [³H]GABA release in synaptosomes. *Planta Med* 60: 475-6
- Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattstrom A. 2004. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 70: 594-7
- Schmitz M, Jackel M. 1998. [Comparative study for assessing quality of life of patients with exogenous sleep disorders (temporary sleep onset and sleep interruption disorders) treated with a hops-valerian preparation and a benzodiazepine drug]. *Wien Med Wochenschr* 148: 291-8
- Schulz H, Stoltz C, Müller J. 1994. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers: a pilot study. *Pharmacopsychiatry* 27: 147-51
- Schulz V, Hübner W-D, Ploch M. 1997. Clinical trials with phyto-psychopharmacological agents. *Phytomedicine* 4: 379-387.
- Schumacher B, Scholle S, Holzl J, Khudeir N, Hess S, Müller CE. 2002. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A(1) adenosine receptors. *J Nat Prod* 65: 1479-85
- Sharifzadeh M, Hadjiakhoondi A, Khanavi M, Susanabadi M. 2006. Effects of aqueous, methanolic and chloroform extracts of rhizome and aerial parts of Valeriana officinalis L. on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Addict Biol* 11: 145-51
- Shinomiya K, Fujimura K, Kim Y, Kamei C. 2005a. Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Acta Med Okayama* 59: 89-92
- Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, et al. 2005b. Effects of kava-kava extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Psychopharmacology (Berl)* 180: 564-9
- Shohet D, Wills RB, Stuart DL. 2001. Valepotriates and valerenic acids in commercial preparations of valerian available in Australia. *Pharmazie* 56: 860-3
- Sichardt K, Vissiennon Z, Koetter U, Brattstrom A, Nieber K. 2007. Modulation of postsynaptic potentials in rat cortical neurons by valerian extracts macerated with different alcohols: involvement of adenosine A(1)- and GABA(A)-receptors. *Phytother Res* 21: 932-7
- Simmen U, Saladin C, Kaufmann P, Poddar M, Wallimann C, Schaffner W. 2005. Preserved

pharmacological activity of hepatocytes-treated extracts of valerian and St. John's wort. *Planta Med* 71: 592-8

Slomp Junior H, Seniski G, da Cunha C, Aparecida Audi E, Andreatini R. Nov/Dec 2010. The Combination of Passiflora alata and Valeriana officinalis on Memory Tasks in Mice: Comparison with Diazepam. *Braz. Arch. Biol. Technol.* v.53 n. 6: pp. 1343-1350,

Solati J, Sanagye Motlagh H. 2008. Anxiolytic effects of Valepotriates extracted from Valeriana officinalis L. in rats *The Journal of Qazvin University of Medical Sciences*, Vol. 12, No.3

Spinella M. 2002. The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicines. *Altern Med Rev* 7: 130-7

Spooren WP, Vassout A, Neijt HC, Kuhn R, Gasparini F, et al. 2000. Anxiolytic-like effects of the prototypical metabotropic glutamate receptor 5 antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)pyridine in rodents. *J Pharmacol Exp Ther* 295: 1267-75

Stacy S. 2011. Relaxation drinks and their use in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21: 605-10

Stevinson C, Ernst E. 2000. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med Rev* 1: 91-9

Stewart SA. 2005. The effects of benzodiazepines on cognition. *J Clin Psychiatry* 66 Suppl 2: 9-13

Sudati JH, Fachinetto R, Pereira RP, Boligon AA, Athayde ML, et al. 2009. In vitro antioxidant activity of Valeriana officinalis against different neurotoxic agents. *Neurochem Res* 34: 1372-9

Swanson CJ, Bures M, Johnson MP, Linden AM, Monn JA, Schoepp DD. 2005. Metabotropic glutamate receptors as novel targets for anxiety and stress disorders. *Nat Rev Drug Discov* 4: 131-44

Taavoni S, Ekbatani N, Kashaniyan M, Haghani H. 2011. Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Menopause* 18: 951-5

Tabach R, Rodrigues E, Carlini EA. 2009. Preclinical toxicological assessment of a phytotherapeutic product--CPV (based on dry extracts of Crataegus oxyacantha L., Passiflora incarnata L., and Valeriana officinalis L.). *Phytother Res* 23: 33-40

Taibi D M. 2005. The effects of valerian on sleep disturbances in persons with arthritis.

University of Virginia, Dissertation, 204 pages; Publication Number 3189285

Taibi DM, Landis CA, Petry H, Vitiello MV. 2007. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 11: 209-30

Taibi DM, Bourguignon C, Gill Taylor A. 2009a. A feasibility study of valerian extract for sleep disturbance in person with arthritis. *Biol Res Nurs* 10: 409-17

Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. 2009b. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 10: 319-28

Tang JY, Zeng YS, Chen QG, Qin YJ, Chen SJ, Zhong ZQ. 2008. [Effects of Valerian on the level of 5-hydroxytryptamine, cell proliferation and neurons in cerebral hippocampus of rats with depression induced by chronic mild stress]. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 6: 283-8

Tokunaga S, Takeda Y, Niimoto T, Nishida N, Kubo T, et al. 2007. Effect of valerian extract preparation (BIM) on the sleep-wake cycle in rats. *Biol Pharm Bull* 30: 363-6

Tortarolo M et al. 1982. *In vitro* effects of epoxide-bearing valepotriates on mouse early hematopoietic progeni-

- torcells and human T-lymphocytes. *Archives of toxicology*, 51:37–42.
- Tomić M D., Kundaković M J., Petrović S D. 2005. Pharmacological in vitro screening of the central monoaminergic effects of Valeriana officinalis extracts. *Acta biologica iugoslavica - serija C: Physiologica et pharmacologica acta*, vol. 41, iss. 2, pp. 87-90
- Trauner G, Khom S, Baburin I, Benedek B, Hering S, Kopp B. 2008. Modulation of GABAA receptors by valerenic extracts is related to the content of valerenic acid. *Planta Med* 74: 19-24
- Tufik S, Fujita K, Seabra Mde L, Lobo LL. 1994. Effects of a prolonged administration of valepotriates in rats on the mothers and their offspring. *J Ethnopharmacol* 41: 39-44
- Ulbricht C, Basch E, Basch S, Chao W, Conquer J, Costa D, Culwell S, Dacey C, Guilford J, Hamneress P, Higdon Elizabeth R.B.Isaac R, Lynch M, Orlando Carolyn W, Rusie E, Varghese M, Vora M, Windsor R C.Woods J. April 2012. Hops (*Humulus lupulus*): An Evidence-Based Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration *Alternative and Complementary Therapies.*, Vol. 18, No. 2: 98-108
- Venkataraman R, Komoroski B, Strom S. 2006. In vitro and in vivo assessment of herb drug interactions. *Life Sci* 78: 2105-15
- Vissiennon Z, Sichardt K, Koetter U, Brattstrom A, Nieber K. 2006. Valeren extract Ze 911 inhibits postsynaptic potentials by activation of adenosine A1 receptors in rat cortical neurons. *Planta Med* 72: 579-83
- Vitiello MV, Larsen LH, Moe KE. 2004. Age-related sleep change: Gender and estrogen effects on the subjective-objective sleep quality relationships of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychosom Res* 56: 503-10
- Vo LT, Chan D, King RG. 2003. Investigation of the effects of peppermint oil and valeren on rat liver and cultured human liver cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30: 799-804
- Volz HP, Kieser M. 1997. Kava-kava extract WS 1490 versus placebo in anxiety disorders--a randomized placebo-controlled 25-week outpatient trial. *Pharmacopsychiatry* 30: 1-5
- von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R, Dittmar W. 1985. In vitro mutagenicity of valepotriates. *Arch Toxicol* 56: 267-71
- von der Hude W, Scheutwinkel-Reich M, Braun R. 1986. Bacterial mutagenicity of the tranquilizing constituents of Valerianaceae roots. *Mutat Res* 169: 23-7
- Vonderheid-Guth B, Todorova A, Brattstrom A, Dimpfel W. 2000. Pharmacodynamic effects of valeren and hops extract combination (Ze 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. *Eur J Med Res* 5: 139-44
- Wagner H, Jurcic K. 1979. On the spasmolytic activity of valeriana extracts (author's transl). *Planta Med* 37: 84-6
- Wagner H, Jurcic K, Schaette R. 1980. Comparative studies on the sedative action of Valeriana extracts, valepotriates and their degradation products (author's transl.). *Planta Med* 39: 358-65
- Wähling C, Wegener T, Tschaikin M. 2009. Herbal triple combination: An effective alternative to benzodiazepines. *Zeitschrift für Phytotherapie* Vol. 30 No. 2 pp. 69-72 ISSN 0722-348X
- Waldschütz R, Klein P. 2008. The homeopathic preparation Neurexan vs. valeren for the treatment of insomnia: an observational study. *ScientificWorldJournal* 8: 411-20
- Wang PC, Hu JM, Ran XH, Chen ZQ, Jiang HZ, et al. 2009. Iridoids and sesquiterpenoids from the roots of

Valeriana officinalis. *J Nat Prod* 72: 1682-5

Wang YL , Liu Y, Shi JL, Guo JY, Zheng HZ, Zhai YJ. 2011. Effects of valtrate on anxiety models in rats and its possible mechanisms. *Chinese Pharmacological Bulletin*. 2011-04

Wang PC, Ran XH, Chen R, Luo HR, Ma QY, et al. Okt. 2011. Sesquiterpenoids and lignans from the roots of Valeriana officinalis L. *Chem Biodivers* 8: 1908-13

Wang PC, Ran XH, Luo HR, Hu JM, Chen R, et al. Jun 2011. Volvalerelactones A and B, two new sesquiterpenoid lactones with an unprecedented skeleton from Valeriana officinalis var. latifolia. *Org Lett* 13: 3036-9

Wasowski C, Marder M, Viola H, Medina JH, Paladini AC. 2002. Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain GABA(A) receptors, from Valeriana wallichii. *Planta Med* 68: 934-6

Weiss H, Sun BY, Stuessy T F, Kim C H, Kato H, Wakabayashi M. 2002. Karyology of plant species endemic to Ullung Island (Korea) and selected relatives in peninsular Korea and Japan *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2002, 138, 93–105.

Wheatley D. 2001 Sept. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother Res* 15: 549-51

Wheatley D. 2001Juni. Stress-induced insomnia treated with kava and valerian: singly and in combination. *Hum Psychopharmacol* 16: 353-6

Wheatley D. 2005. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 19: 414-21

WHO Monographs on Selected Medicinal Plants - Volume 1 Radix Valerianae. 1999. (Zitat von 9.07.2012)

Wichtl M. 2008. Teedrogen und Phytopharmaaka: Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage (Hrsg.), 5. neubearb. Aufl., Wiss. Verlagsgesellschaft, Stuttgart ISBN 978-3-8047-2369-6

Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM. 1995. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum Toxicol* 37: 364-5

Wu B, Fu YM, Huang AH, Ma YJ. 2008. Changes of GABA and Glu Content in Hippocampus of PTZ-Induced Epileptic Rats Treated with Volatile Oil of Valeriana *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine* 2008-11

Yan L, Burbiel JC, Maass A, Müller CE. 2003. Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development. *Expert Opin Emerg Drugs* 8: 537-76

Yang GY, Wang W. 1994. Clinical studies on the treatment of coronary heart disease with Valeriana officinalis var latifolia *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*;14(9):540-2.

Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman PD. 2007. A developmental toxicity-screening test of valerian. *J Ethnopharmacol* 113: 204-9

Yuan SH, Zhang BH Wu FJ. 1989. The Effects of the Extract of Valeriana officinalis (V3d) on Cardiac Arrhythmias. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica* 1989-06

Yuan CS, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie JT, Ang-Lee MK. 2004. The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg* 98: 353-8, table of contents

Yunfu W, Jie Y, Shenggang S, Guohou H. 2004. Effects of valeriana officinalis var latifolia Miq on the expression of c-Fos and c-Jun in rats with focal cerebral ischemia. *Journal of Guangxi Medical university* 2004-01

- Zhang SQ, Xue CK, He XB ,Liu ZG. 2008. In Vitro Experimental Study of Tumor Treated With Valeriana Iridoids. *Herald of Medicine*. 2008-01
- Zhou XZ, Kang L, Tang Y, Li L, Xiong S-h. 2009. Effect of Valeriana Officinalis Var Latifolia Miq on Heart Rat and Arterial Blood Pressure of Rabbite. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*. 2009-12
- Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. 2002. 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* 7: 480-6

Lebenslauf

Name: Elnaz ADAMBAGAN

Geburtsdatum: 13.05.1989

Geburtsort: Teheran-Iran

Adresse: Schanzstrasse 15-17, 1140 Wien

Staatbürgerschaft: Österreich

Familienstand: ledig

Email-Adresse: a0804101@unet.univie.ac.at

elnazadambagan89@yahoo.de

Schulische Ausbildung:

Volksschule	Teheran / Iran
Hauptschule (2000-2004)	Langstögergasse, 3400 Klosterneuburg
Gymnasium (2004-2008)	BORG 20, 1200 Wien

Studium:

Oktober 2008- November 2012 Studium der Pharmazie, Wien

Oktober 2008- September 2009 1. Abschnitt

Oktober 2009- Mai 2012 2. Abschnitt

Mai 2012- November 2012 3. Abschnitt