

Eine Baldrian-Hopfen-Kombination (Ze 91019) beim Einsatz als Schlaf- anstossendes Arzneimittel

Wissenschaftliche Belege für die Überlegenheit gegenüber Plazebo und einem Monopräparat

Was auf den ersten Blick wie eine eher zufällige Verbindung von zwei sedativen Pflanzenextrakten aussieht, weist beim näheren Hinsehen auf eine höchst sinnvolle pflanzliche Kombination hin, bei der beide Pflanzenextrakte wichtige Elemente des Schlafs und des Schlaf-Wach-Rhythmus steuern.

Uwe Koetter, Axel Brattström

Zusammenfassung

Baldrian und Hopfen werden in der Kombination seit langem als Schlaf anstossendes Mittel eingesetzt. Nach neuesten Erkenntnissen beruhen die Wirkungsweisen der beiden pflanzlichen Wirkstoffe auf unterschiedlichen Mechanismen. Bei der Bereitschaft zum Schlafen spielt die Freisetzung von körpereigenem Adenosin im fronto-basalen Cortexbereich eine Rolle. Baldrian wirkt vergleichbar und kann so körpereigene Funktionen unterstützen. Die Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus ist eng mit der Ausschüttung von körpereigenem Melatonin verbunden. Melatonin-ähnliche Effekte können mit Hopfen erzeugt werden. Die Kombination der beiden Wirkstoffe Baldrian und Hopfen führt nach theoretischen Überlegungen und auch in der Praxis mit Patienten, die an Einschlafstörungen leiden (ICD 10, F 51.0–51.2), zum verbesserten Einschlafen im Vergleich zu Plazebo und zur Monosubstanz Baldrian. In einem Pilotversuch wird der Nachweis über objektive Schlafparameter geführt und unter-

stützt die Sinnhaftigkeit der Baldrian-Hopfen-Kombination.

Der Schlaf und die mögliche Rolle von Baldrian und Hopfen

Uns wird bewusst, wenn er fehlt, doch haben wir ihn, merken wir es nicht.

Der gute Schlaf ist ein Phänomen, welches durch ungestörten Nachtschlaf und daraus resultierende gute Tagesbefindlichkeit, verbunden mit uneingeschränkter Leistungsfähigkeit, charakterisiert ist. Im Tiefschlaf befindet sich der Mensch in einem Zustand, der mit dem Wachzustand nicht verbunden ist. Vom Traumschlaf können selten nur Bruchstücke mit in den Tag hineingenommen werden. Generell entzieht sich der Schlaf unserem Bewusstsein. Störungen des Schlafes – die lange Zeit, die es braucht bis zum Einschlafen oder häufiges Aufwachen in der Nacht – werden reflektiert und das Erlebte mit Adjektiven wie «nicht erholsam» oder «unruhig» beschrieben. So ist es nicht verwunderlich, dass die Güte von Schlaf objektiv nur von Dritten bewertet werden kann, wozu Hirnströme, Augenbewegungen, spontane Muskelaktivität und Messungen vegetativer Parameter genutzt werden. Dafür werden spezielle Aufzeichnungsgeräte eingesetzt, die mit Elektroden an der Haut, den Lidern und über eine spezielle Kappe mit dem Kopf verbunden sind. Solche Untersuchungen werden in speziellen Schlaflabors unternommen. Dies wiederum bringt Probleme mit sich, beispielsweise in welchem Umfang das erhaltene Ergebnis durch die ungewohnte Umgebung und die notwendige Verkabelung bestimmt ist.

Schlafprofil

Für einfache Aufzeichnungen stehen heute mobile Aufzeichnungsgeräte zur Verfügung, welche zu Hause in der ge-

wohnten Umgebung eingesetzt werden können. Ein solches Gerät (QUISI[®]) registriert die Hirnströme durch lediglich drei Elektroden, die an der Stirn angebracht werden, sodass die Beeinträchtigung gering ist. Mit dieser ein-kanaligen Messung werden Hypnogramme generiert, die das Schlafprofil der Testperson gut wiedergeben. In mehreren Arbeiten wurde das Verfahren mit der Bewertung entsprechend dem Manual von Rechtschaffen und Kales, die ein Standardverfahren zur visuellen Analyse der Elektroenzephalogramm-Muster (EEG-Muster) im Schlaf etablierten, verglichen, und es wurde eine hinreichende Übereinstimmung gefunden (1).

Ein gutes Schlafmittel versetzt den Patienten in die Situation, dass die im Schlaf autonom ablaufenden Prozesse ohne Einschränkung stattfinden und dass er am nächsten Morgen erholt aufwacht, ohne Nachwirkungen der Medikamente zu spüren. Lange Zeit waren Mittel en vogue, die heute eher in der Narkose oder Narkosevorbereitung einen Platz haben. Andere Substanzen erzeugen einen Zustand, der unmittelbar zum Einschlafen führt. Solche Mittel werden gerne genommen. Diese Mittel beeinträchtigen jedoch das Schlafprofil, vor allem wird die physische Leistungsfähigkeit eingeschränkt (2, 3).

Wirkungsmechanismus noch unbekannt

Baldrian und Hopfen werden seit langem zur Beruhigung und Schlafförderung eingesetzt. Baldrian findet als Monosubstanz Verwendung oder wird mit anderen Pflanzen wie Passionsblume und Melisse kombiniert. In diesen Fällen ist die Anwendung als Beruhigungsmittel üblich. Kombinationen mit Hopfen werden in der Regel als Schlaf fördernde Mittel eingesetzt. Von beiden Pflanzen ist in Bezug auf die me-

dizinische Anwendung der Baldrian die besser untersuchte.

Erste Publikationen über das Wirkprinzip und das Verständnis der Wirkungsweise sind im ausgehenden 19. Jahrhundert erschienen, (4) und seither wächst das Wissen um Baldrian mehr oder weniger regelmässig. Methoden und Erklärungsmodelle entsprechen jeweils dem aktuellen Stand der Wissenschaft (5). Trotz intensiver Bemühungen hat sich der Baldrian einer abschliessenden Erklärung seiner Wirkung bisher entzogen, anders als dies bei anderen Pflanzenextrakten wie zum Beispiel Opium oder Atropa belladonna der Fall ist. Versuche, Analogien zu Barbituraten oder Benzodiazepinen herzustellen, sind nicht gelungen, andererseits ist ein wahrnehmbarer Effekt eindeutig belegt (6), und für seine beruhigende und Schlaf fördernde Wirkung gibt es zahlreiche Daten (7, 8). Vielversprechend ist der kürzlich gewählte Ansatz, die Schlaf fördernde Wirkung über eine Erhöhung der Schlafbereitschaft durch Unterstützung natürlicher physiologischer Prozesse zu erklären, da In-vitro-Daten zu den in der Klinik nachvollziehbaren Ergebnissen führen.

Affinität zu Melatoninrezeptoren

Der Hopfen ist als Zusatzstoff in der Bierindustrie intensiv untersucht, wobei das Augenmerk auf lipophile Extrakte mit seinen Bittersäuren als wichtigste Komponente gelegt wird. Die Anwendung als Arzneipflanze im Bereich Schlafförderung ist auf Kombinationen mit Baldrian beschränkt. Nur vereinzelt wird Hopfen in Schlafkissen als singuläre Komponente eingesetzt. In Untersuchungen werden hypnotische und antidepressive Effekte des Hopfens gezeigt (9, 10), allerdings in Extrakten, die Bittersäuren enthalten. Eine mögliche Erklärung der Wirkung des Hopfens als Schlaf anstossendes Mittel in wässrig alkoholischen Extrakten, wie sie für Arzneimittel typisch sind, zeigen jüngste Untersuchungen. Der untersuchte Hopfen-Extrakt hat eine hohe Affinität zu Melatoninrezeptoren. Damit könnte Hopfen analog zu Melatonin eine Rolle bei der Steuerung des Schlaf-Wach-Rhythmus spielen (11). Dass die In-vitro-Ergebnisse in vivo Relevanz haben, lässt sich über analoge Effekte von Hopfen und Melatonin in vivo nachweisen. Hopfen verursacht analog zu Melatonin eine Senkung der Körperkerntemperatur, die in beiden Fällen mit einem Melatoninreceptor-

Antagonisten aufgehoben werden kann (12).

Mit der Anwendung einer Baldrian-Hopfen-Kombination sollten Patienten mit Schlafstörungen demnach von den sich ergänzenden Wirkungsmechanismen beider Pflanzenextrakte profitieren. Während Baldrian die Bereitschaft zum Schlafen erhöht, indem es den «Schlafdruck» steigert, unterstützt Hopfen den endogenen Schlaf-Wach-Rhythmus analog der körpereigenen Substanz Melatonin. In einer neuen Untersuchung sollte geprüft werden, ob ein Zusatz von Hopfen zu Baldrian zu einer klinisch nachweisbaren Wirkung führt und damit die Plausibilität der Kombination belegt werden kann.

Aufbau einer Studie zum Nachweis der Überlegenheit einer Baldrian-Hopfen-Kombination

Studiendesign

Für die Pilotstudie wurden Patienten ausgewählt, die an Schlafstörungen ohne körperliche Ursache litten (ICD 10; F 51.0–51.2). Die Patienten mussten älter als 18 Jahre sein. Die Mindestzeit vom Zubettgehen und Lichtausmachen bis zum Einschlafen musste 30 Minuten betragen. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Begleiterkrankungen selbst zu Schlafstörungen führen oder bei denen eine bestehende Arzneimitteltherapie einen Einfluss auf das Schlafverhalten nahelegt. Routineuntersuchungen und Sicherheitschecks gehörten zum Standard vor dem Einschluss in die Studie und wurden zum Abschluss wiederholt.

Eine Besonderheit in dieser Studie war die Verwendung der mobilen Datenrekorder QUISI[®], welche es den Patienten erlaubte, in ihrem vertrauten Umfeld an der Studie teilzunehmen. Der Prüfarzt sorgte für die richtige Anbringung und Einstellung, und die Patienten verbrachten eine Testnacht mit dem Gerät. Die Zeit vom Lichtausmachen bis zum Erreichen des Stadium S2 (Einschlaf latenz SL2) musste länger als 30 Minuten sein, damit ein Patient für die Prüfung berücksichtigt werden konnte. Alle Patienten unterliefen eine zweite Testnacht am gleichen Wochentag ein oder zwei Wochen später, um die verlängerte Einschlaf latenz zu bestätigen. Nur die Patienten, deren Mittelwert zum Erreichen des Schlafstadiums S2 grösser als 30 Minuten war, wurden in die eigentliche Prüfung auf-

genommen und bekamen die Prüfmedikation. Nach vier Wochen Behandlung erfolgte wieder am gleichen Wochentag eine weitere Messung mittels QUISI.

Zielgrösse dieser Pilotstudie war eine Reduktion von SL2, das heisst der Zeit vom Lichtausmachen bis zum Erreichen des Schlafstadiums 2. Als weitere Parameter wurden die Wachphasen in der Nacht erfasst sowie Schlaffeffizienz, der relative Anteil der einzelnen Schlafphasen, die Zeit bis zum Einsetzen der REM-Phasen und der klinische Gesamteindruck (CGI) als subjektive Fremdbewertung. Der Median der Einschlaf latenz (SL2) wurde am Ende der Studie mit den Werten beim Studienstart verglichen.

In der dreiarminigen Studie wurde die zugelassene Baldrian-Hopfen-Kombination Ze 91019 (500 mg Baldrian-Extrakt, 120 mg Hopfen-Extrakt¹) mit Plazebo und einem reinen Baldrian-Präparat (500 mg Baldrian-Extrakt²) verglichen. Die pflanzlichen Extrakte wurden mit Methanol 45 Prozent hergestellt. Das Drogenextrakt-Verhältnis von Baldrian war 5–8:1 und von Hopfen 7–10:1. Die drei Prüfpräparate waren identisch in Grösse und äusserer Erscheinung. Die Studie wurde in einem Zentrum in Deutschland durchgeführt. In jeden Prüfarm wurden 10 Patienten eingeschlossen, die die Prüfmedikation für vier Wochen jeden Abend eine halbe Stunde vor dem Zubettgehen einnahmen.

Von 43 Patienten, die am ersten Screening teilnahmen, erhielten nach dem zweiten Screening 30 die Studienmedikation, wovon 16 Frauen und 14 Männer waren. Das Alter der Patienten lag bei etwa 40 Jahren, das Körpergewicht und die Körpergrösse waren unauffällig. Die Einschlaf latenz SL2 schwankte in den Gruppen zwischen 45 und 65 Minuten. Die gesamte Schlafdauer betrug etwa sieben Stunden.

Ergebnisse

Am Ende der vierwöchigen Behandlungszeit war in der Patientengruppe, die die Baldrian-Hopfen-Kombination (Ze 91019) erhalten hatte, die objektiv gemessene Einschlaf latenz deutlich verkürzt. Die Zeit bis zum Erreichen

1 Entsprechend 374,00 mg nativem Trockenextrakt aus Baldrianwurzel und 83,76 mg nativem Trockenextrakt aus Hopfenzapfen.

2 Entsprechend 374,00 mg nativem Trockenextrakt aus Baldrianwurzel.

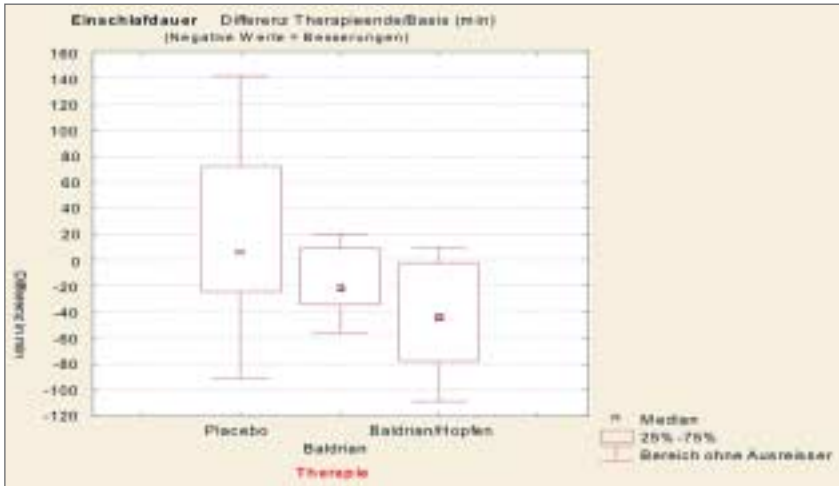


Abbildung 1: Verkürzung der Einschlaflatenz SL2

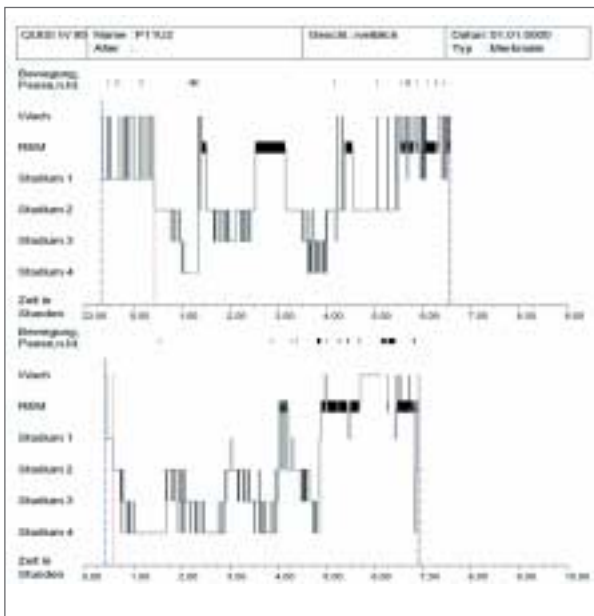


Abbildung 2: Hypnogramm vor der Behandlung (oben) und nach 4 Wochen Therapie (unten)

des Schlafstadiums 2 nahm um 45 Minuten auf 12 Minuten ab ($p = 0,054$). Am Ende der Studie zeigte sich in der Zeit zwischen dem Lichtausmachen und Einschlafen in der Placebogruppe mit einer Zunahme von fünf Minuten kein signifikanter Unterschied. In der Baldrian-Gruppe verbesserte sich die Zeit bis zum Einschlafen um 22 Minuten auf 23 Minuten ($p = 0,19$). Im Vergleich der drei Präparate schnitt die Kombination Baldrian und Hopfen am besten ab, während Baldrian zwar besser als Placebo war, aber nicht die Überlegenheit der Kombination zeigte. Der Plausibilitätsnachweis für den Nutzen von Hopfen in der Baldrian-

wöchiger Therapie dar, während der obere Teil den Ausgangszustand veranschaulicht. Nach der Behandlung sind die Schlafstadien 3 und 4 ausgeprägter und länger. Sie werden wiederholt in gleicher Dauer durchlaufen. Gegen Morgen wird die Schlaf-tiefe flacher und Traumphasen treten vermehrt auf. Damit entspricht dieses Schlafprofil dem eines guten Schlafers. Die gesamte Schlafzeit in diesem Beispiel ist kurz aber nicht auffällig, denn die Unterschiede im Schlafbedarf zwischen den Individuen sind gross (Abbildung 2).

Die Zahl der Personen, die auf die Therapie ansprachen – Verkürzung der

Hopfen Kombination Ze 91019, gemessen an der Einschlafzeit SL2, konnte damit bestätigt werden (13) (Abbildung 1).

Für die Baldrian-Hopfen-Kombination konnte auch gezeigt werden, dass sich der prozentuale Anteil der Tiefschlafphasen erhöht. Der Anteil der Schlafstadien S3 und S4 nahm zu. Dies bestätigt Ergebnisse, die in einer offenen Studie mit der fixen Extraktkombination Ze 91019 gefunden wurden (14). Abbildung 2 veranschaulicht dieses Ergebnis eindrücklich. Das untere Hypnogramm stellt den Schlaf einer Patientin nach vier-

Einschlafzeit um mehr als 25 Prozent – betrug 67 Prozent.

Diskussion

Zu dem Erfolg der Studie hat sicherlich der hohe Wert bei der Einschlafzeit beim Start beigetragen, da nur auf diese Weise bei der hohen Streuung der Werte zwischen den Patienten, aber auch innerhalb eines Individuums, eine Abnahme sicher festgestellt werden kann. Das Alter der Patienten lag mit etwa 40 Jahren in einem Bereich, in dem bereits vermehrt Schlafprobleme einsetzen, diese aber in der Regel noch nicht chronifiziert beziehungsweise organischer Natur sind.

Während bei Studien der Frauenanteil oft bei etwa 65 Prozent liegt, war hier der höhere Männeranteil mit 47 Prozent bemerkenswert. Eine mögliche Erklärung für diesen Umstand ist, dass den Patienten nach der ersten Nacht das Hypnogramm als Ausdruck vorgelegt wurde. So kam es auf der einen Seite zu einer Motivation der Patienten, an der Studie teilzunehmen, da diese interessiert waren, wie ihr Hypnogramm aussieht und wie es sich verändert, auf der anderen Seite hat die damit einsetzende Propaganda im privaten Umfeld der Patienten zu neuen Probanden geführt. Anscheinend waren darunter mehr Männer als sonst daran interessiert, an der Studie teilzunehmen.

Baldrian und Hopfen scheinen nach neuester Erkenntnis körpereigene Prozesse, die zu natürlichem Schlaf führen, zu unterstützen. Adenosin reichert sich kontinuierlich während der Wachphasen in den fronto-basalen Regionen des Cortex an. Je höher die lokale Konzentration von Adenosin in dieser Region wird, umso geringer wird die Aktivität der cholinergen frontalen Innervation, welche Alertness vermittelt. Umgekehrt ausgedrückt heisst dies, dass mit steigender Dauer der Wachphase die Bereitschaft zum Schlafen, der Schlafdruck, erhöht wird (15). Im Baldrian wurde mit dem Lignanderivat Olivil ein Stoff gefunden, der in vitro partiell agonistische Aktivitäten am Adenosin-A1-Rezeptor aufweist (16, 17). Diese Ergebnisse konnten ex vivo bestätigt werden, indem die agonistische Aktivität durch spezifische Adenosin-A1-Rezeptor-Antagonisten aufgehoben werden konnte (18).

Hopfen hat in vitro Melatonin-analoge Aktivität gezeigt (19). Im Tiermo-

dell konnte eine Melatonin-analoge Wirkung bestätigt werden. Typisch für Melatonin im Tier wie im Mensch ist die Ausschüttung während der Dunkelheit, also in einem Zeitbereich, wenn Schlafbereitschaft hergestellt werden soll. Mit der Ausschüttung von Melatonin geht eine Körpertemperatursenkung einher. Dieser Effekt kann auch durch die Gabe von Hopfen erzeugt werden und lässt sich mit einem Melatoninanalogin aufheben. Hopfen könnte somit analog zu Melatonin die Schlafbereitschaft zur richtigen Zeit verbessern und eine dem Melatonin analoge Schlaf anstossende Wirkung (20, 21) haben.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelsubstanzen auf die Kombination wurde im Tiermodell gezeigt, bei der die Kombination von Baldrian und Hopfen in dosisabhängiger Weise zu einer Steigerung von Gehirnwellen führt, die einen beruhigten Zustand anzeigen (22). Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen wurde ebenfalls nachgewiesen. Im klinischen Modell mit Koffein als Adenosin antagonist und damit Modellsubstanz für Unruhe und Anspannung werden unter Baldrian-Therapie typische Wellen im EEG, die für erhöhte Hirnleistung stehen, dosisbezogen partiell reduziert oder sogar komplett aufgehoben (23). Analog zu Adenosin erhöht der Baldrian-Anteil in der Kombination auch die langwelligen EEG-Frequenzen im frontalen Bereich des Cortex, wodurch eine zuneh-

mende Entspannung und somit Bereitschaft zum Schlafen angezeigt wird. Der Zustand der Entspannung ist notwendig für ein natürliches, schnelles Einschlafen.

Schlussfolgerung

Baldrian und Hopfen unterstützen unterschiedliche körpereigene Prozesse, die zum Schlaf führen. Die Kombination Ze 91019 ist Placebo überlegen. Das Ergebnis unterstützt die Vermutung des positiven Zusammenspiels der beiden Wirkstoffe. Für den Einsatz von Baldrian als Schlaf anstossendes Mittel bringt der Zusatz von Hopfen einen Vorteil, der sich in dieser Studie in einer kürzeren Einschlafzeit und einem ausgeglicheneren Schlafprofil bemerkbar macht. Interessant wäre nun, in einer grösseren Studie das Ergebnis zu bestätigen, in der auch der Hopfen als Monosubstanz mitgeführt wird. ■

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. med. Axel Brattstroem

(Korrespondenzadresse)

Dr. Uwe Koetter

Max Zeller Söhne AG

Seeblickstr. 4

8590 Romanshorn

axel.brattstroem@zellerag.ch

Literaturreferenzen:

- Ehlerl I, Danker-Hopfe H, Höller L, v. Rickenbach P, Baumgart-Schmitt R, Hermann WM (1998) A comparison between EEG-recording and scoring by QUIIS version 1.0 and standard PSG with visual scoring. *Somnologie* 2: 104–116.
- Mittler MM (2000) Nonselective and Selective Benzodiazepine Receptor Agonists – Where Are We Today? *Sleep* 23: S39–S47.
- Vignola A, Lamoureux C, Bastien CH, Morin CM (2000) Effects of Chronic Insomnia and Use of Benzodiazepines on Daytime Performance in Older Adults. *Journal of Gerontology* 55B: P54–P62.
- Macht DI, Ting GC (1921) Experimental Inquiry into the Sedative Properties of Some Aromatic Drugs and Fumes. *J Pharmacol Exp Ther* 18: 361–372.
- Schrottenbach H (1931) Nachprüfung einer pharmakologischen Wertbestimmung von Baldrian-Disperst am Menschen. *Med Klin* 27: 926–927.
- Wheatley D (2005) Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol* 19: 414–21.
- Morin CM, Koetter U, Bastien CH, Ware JC, Wooten V (2005) Valerian-Hops Combination and Diphenhydramine for Treating Insomnia: a Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Sleep* 28: 1307–1313.
- 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.

9. Schiller H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H (2006) Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine* 13: 535–541.

10. Zanoli P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Baldi M (2005) New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol* 102: 102–106.

11. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice (2003) Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep; *J Neuroendocrinology* 15: 432–437.

12. Butterweck V, Brattstroem A, Grundmann O, Koetter U (2007) Hypothermic effects of hops are antagonized with the competitive melatonin receptor antagonist luzindole in mice. *J Pharmacy Pharmacol* 59: 549–52.

13. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A (2007) A randomized, double blind, placebo controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 21 (in press).

14. Füssel A, Wolf A, Brattström A (2000) Effect of a fixed valerian hop extract combination (Ze 91019) on sleep polygraphia in patients with non-organic insomnia: a pilot study. *Eur J Med Res* 5: 385–390.

15. Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D (2002) Adenosine and sleep; *Sleep Med Rev* 6: 321–332.

16. Müller CE, Schuhmacher B, Brattström A, Abourashed EA, Koetter U (2002) Interaction of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 71: 1939–1949.

17. Schuhmacher B, Scholle S, Hölzl 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 A1 adenosine receptor. *J Nat Prod* 65: 1479–1485.

18. Vissienon Z, Sichardt K, Koetter U, Brattström A, Nieber K (2006) Valerian extract Ze 911 inhibits postsynaptic potentials by activation of adenosine A1 receptors in rat cortical neurons. *Planta Med* 72: 579–583.

19. Abourashed EA, Koetter U, Brattström A (2004) In vitro binding experiments with valerian, hops and their fixed combination extract (Ze 91019) to selected central nervous receptors. *Phytomedicine* 11: 633–638.

20. Wyatt JK, Dijk DJ, De Cecco AR, Ronda JM, Czeisler CA (2006) Sleep-facilitating effect of exogenous melatonin in healthy young men and women is circadianphase dependent. *Sleep* 29: 609–618.

21. Stone BM, Turner C, Mils SL, Nicholson AN (2000) Hypnotic activity of melatonin. *Sleep* 23: 663–669.

22. Dimpfel W, Brattström 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.

23. Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA, Koetter U, Brattström A (2004) The fixed combination of valerian and hops (Ze 91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 70: 594–597.

Angaben zum im Artikel beschriebenen Präparat:

Markenname in der Schweiz:
ReDormin®

Vertrieb in der Schweiz:
Zeller Medical AG

Mittlere Tagestherapie-Kosten:
Fr. 0.95–1.41
(wirtschaftlichste Packung)

Krankenkassenkategorie: SL

SL = Spezialitätenliste
C = Komplementärliste/
Zusatzversicherung
N = Negativliste
H = keiner Kategorie zugeordnet

Kontaktadresse für weitere Informationen über das Produkt:
Zeller Medical AG
Seestrasse 4
8590 Romanshorn
www.zellerag.ch