

Eine Baldrian-Melisse-Kombination verbessert den Schlaf

Ergebnisse einer plazebokontrollierten Doppelblindstudie

Eines der vielen falschen Dogmen der Medizin ist die Vorstellung, pflanzliche Schlafmittel seien nur sehr beschränkt wirksam und «echte» Schlafprobleme bedürften «echt wirksamer», sprich synthetischer Wirkstoffe. Die in der Folge vorgestellte Studie beweist das Gegenteil. Sie ist zwar schon 1996 durchgeführt worden, weist aber ein, auch den heutigen Ansprüchen entsprechendes Design aus.¹

Christoph Bachmann

Einleitung

Eine der ICD-10 entsprechende Definition von Schlafstörungen sind die Kriterien gemäss DSM-III-R. Diese beschreiben Schlafstörungen als:

a) Schwierigkeiten einzuschlafen und durchzuschlafen oder nach dem Schlaf

nicht ausgeruht zu sein trotz einer adäquaten Schlafdauer;

b) Diese Störungen zeigen sich mindestens dreimal pro Woche im Verlauf eines Monats. Sie sind so ausgeprägt, dass sich ein Patient entweder über erhebliche Abgeschlagenheit während des Tages beklagt oder Symptome wie Reizbarkeit oder unzureichende Leistungsfähigkeit auf eine bestehende Schlafstörung hinweisen.

c) Diese Beschwerden finden nicht nur während einer Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus oder einer Parasomnie statt.

Wegen der Problematik der Benzodiazepine oder Benzodiazepinrezeptoragonisten wie Zolpidem ist das Interesse an pflanzlichen Präparaten zur Behandlung von Schlafstörungen wieder gewachsen. Dabei stehen Baldrianpräparate oder Kombinationen mit Baldrian im Vordergrund.

Studiendesign

In diese plazebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Multizenterstudie wurden 68 Patienten aufgenommen, die:

- ◆ mindestens 18 Jahre alt waren;
- ◆ den DSM-III-R-Kriterien von Schlafstörungen entsprachen, also eine Schlaflatenzzeit von mindestens 30 Minuten aufwiesen;
- ◆ eine nächtliche Schlafdauer von weniger als 6 Stunden hatten;
- ◆ und/oder mindestens dreimal pro Nacht aufwachten.

Ausschlusskriterien, die verschiedene psychische und physische Krankheiten umfassten, wurden genau definiert.

Die Untersuchung dauerte 28 Tage und wurde in drei Phasen eingeteilt:

7 Tage: einfachblinde Plazebo-Run-in-Phase;
14 Tage: Doppelblindphase;

- ◆ Verumgruppe (n = 34): Einnahme des Studienpräparates (vgl. *Kasten*) 2-mal täglich 2 Tabletten;
- ◆ Plazebogruppe: Einnahme des Plazebopräparates, 2-mal täglich 2 Tabletten; 7 Tage: einfachblinde Plazebophase.

Die 7 Tage einfachblinde Plazebophase dienten zur abschliessenden Beobachtung. Zwischen den beiden Studiengruppen bestanden in Bezug auf ihre demografischen Daten keine signifikanten Unterschiede.

Primäre Zielvariablen waren:

- ◆ Schlafqualität und
- ◆ entweder die Befindlichkeit tagsüber oder der klinische Gesamteindruck.

Die beiden ersten Parameter wurden jeweils am Morgen beziehungsweise am Abend mit Visual-analog-Scales erhoben. Der klinische Gesamteindruck (CGI) wurde von Prüfern bei den wöchentlich stattfindenden Visiten festgestellt.

Als sekundäre Zielvariable wurde ein Schlaftagebuch geführt, in dem verschiedene Parameter wie biografische Daten, neuropsychologische Aspekte während des Schlafes, Schlafqualität, Erholungsgrad nach dem Schlaf und so weiter erhoben wurden.

Kasten:

Das Studienpräparat:

Beim Studienpräparat handelte es sich um ein Handelspräparat, bei dem jede zuckerüberzogene Tablette

- ◆ 160 mg Baldrianwurzelextrakt (DEV 4,5 : 1)
- ◆ und 80 mg Melissenblattextrakt (DEV 5,5 : 1) enthielt.

¹ Originalpublikation: Dressing H., Köhler S. and Müller E.: Improvement of Sleep quality with a High Dose/Valerian/Lemon Balm Preparation.

Resultate

Von den 68 rekrutierten Probanden schieden in der Run-in-Phase 2 aus. So konnten die Daten von 66 Probanden ausgewertet werden. Alle ermittelten Resultate wurden statistisch ausgewertet.

Schlafqualität

Die Schlafqualität während der zwei Wochen Behandlung verbesserte sich sowohl in der Placebo- wie auch in der Verumgruppe beträchtlich. Die Verbesserung in der Verumgruppe war aber signifikant grösser als in der Placebogruppe ($p = 0,02$). In der abschliessenden Placebophase wurde für die Verumgruppe weiterhin ein tendenzieller Vorteil ($p = 0,1$) gegenüber Placebo ermittelt.

Befindlichkeit tagsüber

Der Vorteil der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe war in Bezug auf die Befindlichkeit tagsüber noch grösser als bei der Schlafqualität ($p = 0,001$). Dieser Vorteil der Verumgruppe hielt auch in der abschliessenden Beobachtungsphase an ($p = 0,006$), auch weil dort in der Placebophase wieder eine leichte Verschlechterung eintrat. Noch eindrücklicher zeigte sich dies in der Gruppe der 57 Probanden, die sich konsequent an den Behandlungsplan hielten, also keine Verstösse gegen das Studienprotokoll machten.

Klinischer Gesamteindruck

Auch beim klinischen Gesamteindruck zeigte sich in der Verumgruppe eine signifikant grössere Verbesserung als in der Verumgruppe (vgl. *Tabelle*).

Der klinische Gesamteindruck am Ende der Studie zeigte für die Verumgruppe einen nicht signifikanten Vorteil ($p = 0,282$). Nach der zweiten Behandlungswoche war dieser aber für die Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe signifikant.

Sekundäre Zielvariablen

Auch bei den sekundären Zielvariablen konnte in den meisten Fällen ein Vorteil der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe festgestellt werden.

Die Latenzzeit des Einschlafens betrug in der Verumgruppe während der Run-in-Phase 53,4 Minuten, 36,9 Minuten in den zwei Behandlungswochen und 41,5 Minuten in der anschliessenden Beobachtungsphase. Für die Placebogruppe waren die entsprechenden Werte jeweils höher. Die

Unterschiede (Run-in-Phase: $p = 0,89$, Behandlung: $p = 0,08$, Beobachtungsphase: $p = 0,49$) stellten eine Tendenz dar, waren aber nicht signifikant.

Die Schlaflänge während der Behandlung war in beiden Gruppen länger als in der Run-in-Phase, und die Aufwachhäufigkeit war geringer. Aber auch hier waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Die Schlafqualität war in der Verumgruppe während der beiden Behandlungswochen gegenüber der Placebogruppe signifikant besser ($p = 0,005$) und unterschied sich zwischen den beiden Wochen nur marginal. Ein noch deutlicheres Resultat zeigte sich beim Parameter «Zustand der Erholung nach dem Schlaf». Dort war der Vorteil für die Verumgruppe hochsignifikant ($p = 0,0004$) und war nach der Beobachtungsphase immer noch signifikant ($p = 0,03$).

Bei «Psychosomatische Symptome während des Schlafes» wurde auch bei den meisten Punkten ein signifikanter Vorteil für die Verumgruppe ermittelt.

Für die Aspekte «Mentale Ausgeglichenheit am Abend» beziehungsweise «Mentale Erschöpfung am Abend» wurden in der zweiten Behandlungswoche signifikante Vorteile für die Verumgruppe erkannt. Das deutet darauf hin, dass es bei solchen Parametern eine gewisse Behandlungszeit braucht, bis klare Resultate erwartet werden können.

Fragen, die zur Evaluierung eines möglichen Hangovers nach dem Schlaf dienten, zeigten klar, dass keine solchen Symptome feststellbar waren.

Sicherheit

Während der Studie wurden 13 unerwünschte Ereignisse dokumentiert (Verumgruppe: 8; Placebogruppe: 5). 6 davon wurden während der Behandlungsphase gemeldet (Verumgruppe: 5; Placebogruppe: 1). Von den 5 unerwünschten Ereignissen in

der Verumgruppe, die alle harmlos waren, konnte in 2 Fällen kein Zusammenhang mit dem Studienpräparat festgestellt werden. In den andern 3 Fällen blieb der Zusammenhang unklar.

Diskussion

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Baldrian-Melisse-Präparat bei einer 14 Tage dauernden Behandlung von Schlafstörungen Placebo in allen primären Zielvariablen und verschiedenen sekundären Zielvariablen signifikant überlegen ist. Die starke Verbesserung durch Placebo bei verschiedenen Parametern ist ein bei Schlafstörungen bekanntes Phänomen. Besonders hervorzuheben sind die guten Resultate beim Parameter «Subjektives Befinden tagsüber», weil dieser Aspekt nicht nur im subjektiven Empfinden der Patienten eine wichtige Rolle spielt, sondern auch in der objektiven Beurteilung einer Therapie an Bedeutung gewinnt.

Schlussfolgerung

Aufgrund der hier beschriebenen Studie erweist sich die Baldrian-Melissen-Kombination als valable Alternative zu synthetischen Präparaten bei der Behandlung von Schlafstörungen. Sie zeichnet sich neben einer hohen Sicherheit vor allem auch dadurch aus, dass sie nicht zu den tagsüber auftretenden physischen und/oder psychischen Beeinträchtigungen führt, die oft von Patienten berichtet werden, die gegen ihre Schlafstörungen Benzodiazepine einsetzen. ♦

Anschrift des Verfassers
Dr. Christoph Bachmann
 Hirschmattstrasse 46
 6003 Luzern
 c.a.bachmann@bluewin.ch

Tabelle:

Probanden, deren Zustand gemäss CGI «viel besser» oder «sehr viel besser» wurde

Zeitpunkt	Verumgruppe (%)	Placebogruppe (%)	p-Wert
Nach Run-in-Phase	0	0	0
Nach erster Behandlungswoche	9 (28,1)	5 (14,7)	0,056
Nach zweiter Behandlungswoche	19 (59,4)	7 (20,6)	0,005
Am Studienende	13 (43,3)	8 (25,0)	0,282