

ALLUNA® - Evidenzbasierte Phytotherapie bei Insomnie



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der Mensch benötigt täglich seinen Schlaf, sonst kann er seine Leistungen – körperlich wie geistig – nicht vollständig abrufen. Der Mensch benötigt seinen Schlaf, um gesund zu bleiben. Schlafstörungen betreffen viele Senioren, berufstätige Erwachsene und immer mehr Jugendliche und Kinder.

Die Gründe sind vielfältig: Zum einen liegt es an mangelnder Schlafhygiene, zum anderen ist es oft auch Alltagsstress, der uns nicht zur Ruhe kommen lässt. Aber auch körperliche oder psychische Erkrankungen können den Schlafstörungen zugrunde liegen.

An erster Stelle der Therapie stehen deshalb auch naturheilkundliche Selbsthilfestrategien, Lebensstilmodifikation oder verhaltenstherapeutische Maßnahmen. Bringen diese allein nicht den erwarteten Erfolg, können vorübergehend chemisch-synthetische Medikamente indiziert sein. Sie sind jedoch mit Nebenwirkungen und einem Interaktionsrisiko verbunden. Zudem können sie zur Abhängigkeit führen und verursachen nicht selten einen Hang-over-Effekt am nächsten Tag. Sie können daher nur eine kurzfristige Lösung darstellen.

Schonender sind hingegen pflanzliche Arzneimittel einzustufen, die nachhaltig bei Einschlafstörungen unterstützen können – allen voran Baldrian und Hopfen. Sie enthalten Inhaltsstoffe, die ähnlich wie die körpereigenen Schlaförderer Adenosin und Melatonin wirken und die körpereigenen Schlafprozesse so natürlich unterstützen. Doch auch hier gibt es gravierende Unterschiede: Pflanzenextrakt ist nicht gleich Pflanzenextrakt. Auf das Extraktionsverfahren kommt es an – nachweislich!

Eine aufschlussreiche Lektüre wünscht Ihnen



Prof. Dr. med. Jost Langhorst
Chefarzt Klinik für Integrative Medizin und Naturheilkunde,
Klinikum am Bruderwald, Bamberg

	Inhalt
1. Physiologie des Schlafs	4
1.1 Die Bedeutung des Schlafs	4
1.2 Die unterschiedlichen Schlafphasen und die Schlafarchitektur	5
1.3 Das Adenosin-Melatonin-Schlafmodell: Die physiologische Schlafsteuerung	6
2. Schlafstörungen richtig diagnostizieren und behandeln	8
2.1 Insomnie: Ursachen, Symptome und Folgen	8
2.2 Diagnose der Insomnie	9
2.3 Nicht-medikamentöse Therapien der Insomnie	10
2.4 Medikamentöse Therapien der Insomnie im Überblick	12
2.5 Baldrian und Hopfen – zwei Pflanzen gegen Einschlafstörungen	13
2.6 ALLUNA® – Der Spezialextrakt Ze 91019	15
3. Studienreferenzen und Pflichtangaben	21

1. Physiologie des Schlafs

Etwa ein Drittel der Lebenszeit verbringt der Mensch durchschnittlich im Schlaf. Bei einem 80-jährigen Menschen sind das beachtliche 26 Jahre. Im Schlaf sind Mensch und Tier äußerlich völlig ruhig und entspannt: Die Augen sind geschlossen, die Häufigkeit des Pulsschlags verringert sich, die Atemfrequenz wird herabgesetzt, der Blutdruck ist niedriger und die Körpertemperatur vermindert. Der Geist hat scheinbar keine Kontrolle mehr über den Körper. Außerdem ist die Aktivität des Gehirns während des Schlafs charakteristisch verändert.

Tatsächlich ist Schlafen aber kein passiver Prozess, auch wenn wir das so wahrnehmen. Vielmehr ist Schlafen sogar dynamisch und vielschichtig.

1.1 Die Bedeutung des Schlafs

Ein gesunder und ausreichender Schlaf ist unabdingbar für Gesundheit und Wohlbefinden. Der Schlaf dient u. a. der Regeneration des Immunsystems, führt zur Ausschüttung von Wachstumshormonen und zur Regulierung des Stoffwechsels.

Auch die psychische Erholung ist eine wesentliche Funktion des Schlafs: Im Schlaf werden Tageseindrücke verarbeitet und Informationen gespeichert und damit das Lernen erst ermöglicht. Außerdem werden die Eindrücke der vorangegangenen Wachphase geordnet und überflüssige Informationen gelöscht.

Die Schlafdauer variiert individuell. Kurzschläfern reichen bereits fünf bis sechs Stunden aus, Langschläfer benötigen zehn Stunden und mehr. Außerdem verändert sich die Schlafdauer mit zunehmendem Lebensalter. Da der größte Teil der Erholung in den ersten Stunden des Schlafens erreicht wird, kann auch eine kurze Schlafdauer von z. B. vier Stunden ausreichend sein. Allerdings sollte das kein Dauerzustand sein. Entscheidend für die persönlich optimale „Schlafdauer“ ist das subjektive Gefühl des „Ausgeschlafens“. Neben der Schlafdauer ist die Schlafqualität von entscheidender Bedeutung. Denn äußere Einflüsse und Schlafstörungen können die Qualität erheblich beeinflussen.

1.2 Die unterschiedlichen Schlafphasen und die Schlafarchitektur

Der gesunde Schlaf verläuft in ca. vier bis sechs Zyklen, die jeweils etwa 90 Minuten andauern. In jedem Zyklus treten unterschiedliche Schlaf-Phasen auf. Dabei wechseln sich Tiefschlaf-Phasen mit Leichtschlaf-Phasen ab. Bei der Betrachtung des gesamten Schlafablaufs, der so genannten Schlafarchitektur, fällt auf, dass die Phasen zum Ende der Nachtruhe immer kürzer werden (s. Abbildung 1).

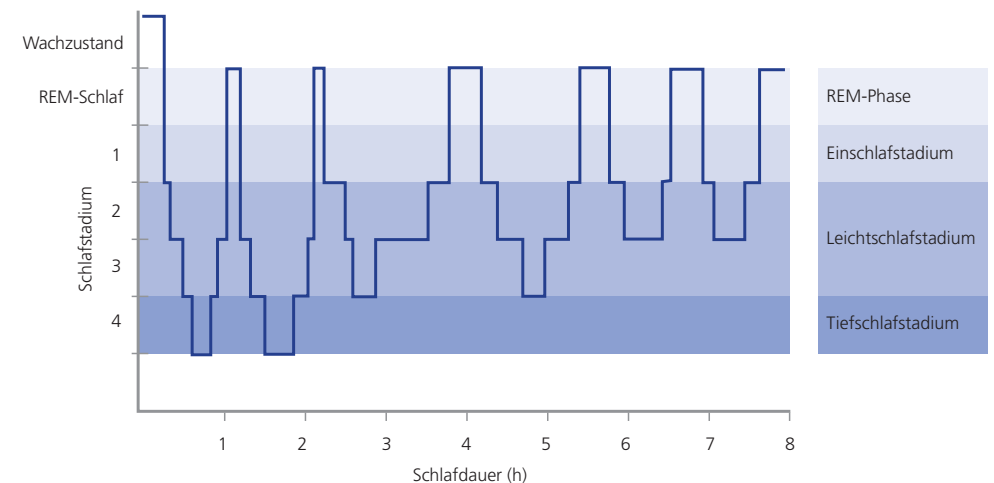


Abbildung 1: Das Schlafprofil eines Schlafgesunden: Die verschiedenen Schlafphasen wechseln sich ab, sodass die typische Schlafarchitektur entsteht. Zu Beginn des Schlafes sind mehr Tiefschlafphasen zu erkennen, die gegen Ende des Schlafes abnehmen und den nun häufigeren REM-Phasen weichen. Der Körper des Schlafenden bereitet sich damit auf das baldige Aufwachen vor.

Normalerweise vergehen fünf bis 30 Minuten bis zum Einschlafen. Dann folgen Leichtschlaf-Phasen ohne Rapid Eye Movement (REM). Diese Non-REM-Phasen sind Übergangsphasen bis zum Tiefschlaf, kommen aber auch zwischen Tiefschlaf und REM-Phase vor, in der es zu den typischen schnellen Augenbewegungen kommt. Außerdem treten sie zwischen Tiefschlaf-Phase und Wachzustand auf, sowie zwischen REM und Tiefschlaf – also bei jedem Übergang von wach zu Tiefschlaf und zurück.

In den **REM-Phasen** ist das Gehirn hochaktiv, der Körper, insbesondere die Muskulatur, jedoch völlig relaxiert. In diesem Schlafzustand werden die Erlebnisse des Tages im Gedächtnis verknüpft. Diese Schlaf-Phase ist eng mit Lernprozessen verbunden. Die Phasen des REM-Schlafs oder auch Traumschlafes werden gegen Ende der Nacht hin immer länger.

In der **Tiefschlaf-Phase** findet vorwiegend die körperliche Regeneration statt. Die Körpertemperatur sinkt, Puls und Atmung verlangsamen sich. In dieser Phase kommt es zu notwendigen Zellreparaturen. Das Immunsystem ist besonders aktiv. Im Gegensatz zur REM-Phase bewegen sich die Augäpfel in dieser Schlaf-Phase nicht.

Übrigens: Physiologisch ist, dass der Schlaf durch eine Reihe von kurzen Aufwach-Phasen unterbrochen wird, an die sich der Schlafende meist nicht erinnern kann.

1.3 Das Adenosin-Melatonin-Schlafmodell: Die physiologische Schlafsteuerung

Das heute gängige Adenosin-Melatonin-Schlafmodell wurde von dem ungarisch-schweizerischen Pharmakologen Alexander A. Borbély 1982 veröffentlicht und 2016 überarbeitet¹. Das Modell basiert auf den synergistischen Effekten von Adenosin und Melatonin. **Adenosin** ist ein Nukleosid, das aus der Nukleinbase Adenin und dem Zucker β -D-Ribose besteht. Es ist u. a. Bestandteil der energiereichen Verbindungen ATP, ADP und AMP (Adenosintri-, -di- und -monophosphat). Verbrauchen die Zellen für die unterschiedlichen biologischen Prozesse das energiereiche ATP, fällt als Abbauprodukt Adenosin an. Adenosin ist ein „Müdemacher“. Denn je höher die Adenosin-Konzentration ansteigt - je mehr Energie die Zellen also verbrauchen - desto mehr nimmt der Schlafdruck zu. Dabei blockiert Adenosin die Ausschüttung aller aktivierenden Neurotransmitter wie zum Beispiel Dopamin, Acetylcholin oder Noradrenalin und regt zudem den Nucleus praeropticus ventrolateralis im Hypothalamus an, der die Weck- sowie Wachzentren des Gehirns hemmt. Beim Schlafen wird Adenosin wieder ab- und ATP aufgebaut. Der Schlafdruck sinkt wieder.

Dieser Kreislauf beginnt am Folgetag von neuem (s. Abbildung 2). Koffein antagonisiert die Adenosin-Wirkung, was seine „Wachmacher“-Eigenschaft erklärt.

Außerdem spielt das Hormon **Melatonin** eine wesentliche Rolle bei der physiologischen Schlafsteuerung. Melatonin wird in der Zirbeldrüse (Epiphyse), einem Teil des Zwischenhirns, produziert und abhängig von den Lichtverhältnissen freigesetzt. Je dunkler es ist, desto mehr Melatonin wird freigesetzt und desto größer wird die Schlafbereitschaft des Organismus. Tageslicht hingegen hemmt die Freisetzung des Hormons (s. Abbildung 2). Melatonin ist der körpereigene Taktgeber, der die zirkadiane Rhythmik bestimmt.

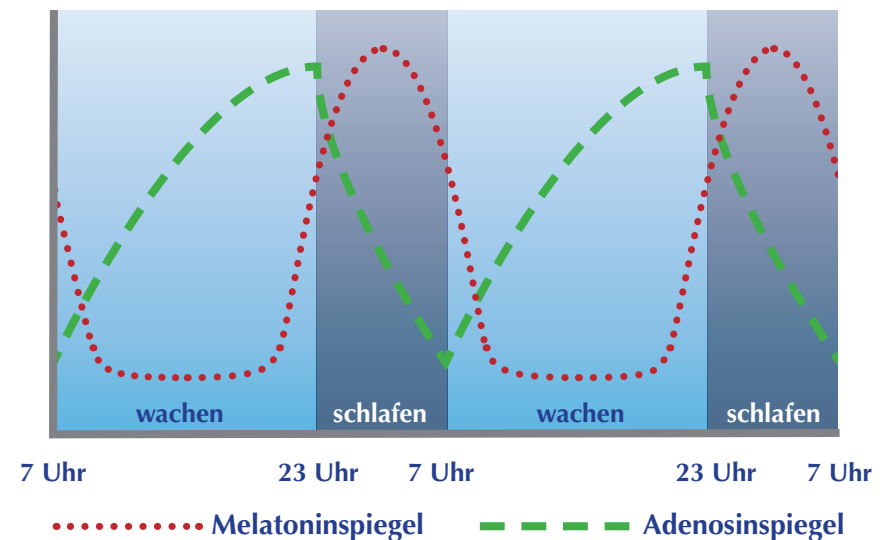


Abbildung 2: Zwei Prozesse steuern unseren Schlaf: Die Zyklen des Adenosins und des Melatonins ergänzen sich, wenn es um die Förderung der Schlafbereitschaft geht. Zu Beginn der Nacht ist die Konzentration von Adenosin am größten und der Schlafdruck entsprechend hoch. Die Konzentration des Melatonins steigt mit zunehmender Dunkelheit und damit steigt auch die Schlafbereitschaft.

2. Schlafstörungen richtig diagnostizieren und behandeln

Ein gestörter Schlaf steht in enger Verbindung mit vielen internistischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Dabei nimmt die Prävalenz von Schlafstörungen immer mehr zu. Einer Studie der Krankenkasse DAK-Gesundheit² zufolge sind in Deutschland knapp 80 % der berufstätigen Erwachsenen im Alter von 35 bis 64 Jahren von zeitweiligen oder ständigen Schlafstörungen betroffen. Das sind etwa 34 Mio. Menschen. Fast jeder Zehnte leidet dabei an einer schweren Schlafstörung. Der Anteil der 15- bis 19-Jährigen mit Schlafstörungen ohne körperliche Ursache hat sich laut Kaufmännischer Krankenkasse³ von 2006 bis 2016 mehr als verdoppelt. Und selbst 23 % der 11- bis 13-Jährigen beklagen Schlafprobleme. Unter Schlafstörungen werden verschiedenartige Krankheitsbilder zusammengefasst, für die es physische oder psychische Gründe gibt.

2.1 Insomnie: Ursachen, Symptome und Folgen

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme für Schlafstörungen. Nach der heute gebräuchlichen ICSD (International Classification of Sleep Disorders) werden acht Gruppen mit insgesamt ca. 80 verschiedenen Schlafstörungen unterschieden – u. a. die Insomnien (Ein- und Durchschlafstörungen) als häufigste Schlafstörungen. Zu den Ursachen für Schlafstörungen gehören beispielsweise abendliches bzw. nächtliches Grübeln, Belastungssituationen, Drogen- und Alkoholkonsum, Hormonschwankungen (z. B. im Klimakterium), Medikamente, inadäquate Schlafhygiene und ein ungünstiges Medien-Konsumverhalten. Hinzu kommen organische bzw. psychische Erkrankungen, Schichtdienst (v. a. Nachtschichten), psychosozialer Stress und das Gefühl ständig erreichbar sein zu müssen. Die meisten Störungen des Schlafs entstehen durch Problemsituationen im beruflichen, persönlichen oder familiären Bereich.

Die akute (situativ oder reaktiv bedingte) Insomnie tritt als unmittelbare Folge einer akuten äußeren psychischen oder physischen Belastung auf. Zu den häufigsten chronischen Insomnien zählt die psychophysiologische Insomnie. Dieser „konditionierten Insomnie“ liegt keine organische oder psychische Erkrankung zugrunde. Dysfunktionale Verhaltensweisen und Kognitionen tragen u. a. zur Chronifizierung bei. Dabei entsteht häufig ein Teufelskreis aus Erwartungsangst und schlechtem Schlaf in der Nacht.

Ist der Schlaf gestört, schmälert das die Erholungsfunktion von Körper und Geist: Schlafmangel führt langfristig zu Beeinträchtigungen des Wohlbefindens, der Leistungsfähigkeit und der Gesundheit - mit teils erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität. Insofern sind Insomnien auf jeden Fall behandlungsbedürftig.

Konkret kommt es zu Tagesmüdigkeit bis hin zu Erschöpfung, Konzentrationsmangel und einem nachlassenden Gedächtnis. Betroffene sind schnell gereizt und fühlen sich überfordert. Die Unfallgefahr steigt. Zudem nehmen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus und Adipositas zu. Der Immunstatus verschlechtert sich. Unbehandelt steigt das Risiko für Depressionen und andere psychische Erkrankungen. Diese wiederum können selbst den Schlaf negativ beeinflussen.

2.2 Diagnose der Insomnie

Als Insomnie gilt eine Schlafstörung, die seit einem Monat oder länger besteht und bei der es mindestens dreimal pro Woche zu einer Ein- oder Durchschlafstörung gekommen ist. Patienten, die sich dadurch tagsüber häufig müde fühlen und Leistungsabfall beklagen, sollten einer gezielten Diagnostik zugeführt werden.

Wichtig ist es vor allem, die Beschwerden des Patienten ernst zu nehmen und sorgfältig anamnestisch zu erfassen. Schlafverhalten und Lebensumstände sowie die Einnahme schlafstörender Substanzen sollten im ausführlichen Gespräch mit dem Patienten abgeklärt werden. Gegebenenfalls ist die Überweisung zum Somnologen bzw. in ein Schlaflabor angezeigt. Eine Liste der von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) akkreditierten Schlaflabore ist auf der Webseite der DGSM (www.dgsm.de) unter dem Menüpunkt „Schlaflabore“ zu finden. Die im Schlaflabor mögliche Messung der Gehirnströme, Herzfrequenz, Augenbewegungen, Muskelaktivität und Sauerstoffsättigung lassen gute Rückschlüsse auf die Ursache der Schlafstörung zu. Ist keine körperliche oder seelische Erkrankung feststellbar, die als Ursache infrage kommt, kann ein Schlaftagebuch dabei helfen, die Schlafstörung besser zu verstehen und zu behandeln. Eine Vorlage für Patienten zum Download ist unter www.alluna-schlaf.de zu finden.



2.3 Nicht-medikamentöse Therapien der Insomnie

Die grundlegende Voraussetzung um den Schlaf zu verbessern, ist die richtige Schlafhygiene. Dazu gehören ein geregelter Tagesablauf, regelmäßige Entspannung und eine passende Schlafumgebung. Der Schlafrum sollte nicht zu hell und gut durchlüftet sein. Manchmal spielt auch die Matratze eine wichtige Rolle. Fachgeschäfte für Betten bieten häufig eine Schlafberatung an. Wenn sich diese nicht nur auf die Matratze, sondern auf die gesamte Schlafhygiene bezieht, ist das ein guter Tipp für Patienten. Wichtig sind nicht-pharmakologische Interventionen wie naturheilkundliche Selbsthilfestrategien oder Lebensstilmodifikation.

Die wichtigsten schlafhygienischen Maßnahmen auf einen Blick

- ▶ Auf geregelte Schlafzeiten achten.
- ▶ Nicht länger als nötig im Bett liegen bleiben, denn Schlafprobleme können durch zu langes Liegenbleiben verstärkt werden.
- ▶ Generell nur bei Müdigkeit ins Bett gehen.
- ▶ Der Schlafrum sollte ruhig, abgedunkelt und weder zu kalt noch zu warm sein (ca. 15-18°C).
- ▶ Die Schlafumgebung angenehm und schlaffördernd gestalten (z. B. durch beruhigende Farben / Bilder).
- ▶ Sich ein angenehmes „Zu-Bett-Geh-Ritual“ überlegen – z. B. Revue passieren lassen: „Welches waren die schönen Momente heute?“
- ▶ Kaffee und schwarzen Tee nicht mehr am späten Nachmittag trinken, ab ca. 3 Stunden vor dem Schlafengehen keinen Alkohol mehr trinken.
- ▶ Wer generell nicht auf Zigaretten verzichten kann, sollte dennoch nach 19 Uhr nicht mehr rauchen.
- ▶ Abends nicht zu schwer essen, sonst kann der Körper nicht entspannen, sondern ist zu sehr mit der Verdauung beschäftigt.
- ▶ Mediennutzung im Bett und kurz vor dem Zubettgehen vermeiden.
- ▶ Wer nachts wach wird, sollte helles Licht meiden, um die innere Uhr nicht zu verstellen.

Hilfreich sind außerdem evidenzbasierte komplementäre Verfahren, z. B. meditative Bewegungsformen wie Yoga oder Tai Chi als Selbsthilfestrategien. Sind körperliche Erkrankungen als Ursache ausgeschlossen, kann eine Verhaltenstherapie helfen, langfristig zurück zu einem erholsamen Schlaf zu finden. Sie wird auch von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) in der S3 Leitlinie⁴ „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Insomnie bei Erwachsenen“ empfohlen. Mit einem kognitiv-behavioralen Therapieprogramm lassen sich zum einen sowohl das Symptom Schlaflosigkeit als auch zu Grunde liegende nichtorganische Ursachen (z. B. Ängste) behandeln. Diese Therapieform benötigt Zeit und verlangt ein relevantes Maß an Geduld und Durchhaltewillen vom Patienten. Oftmals sind unterstützend Medikamente nötig, um den Kreislauf des schlechten Schlafens möglichst rasch zu unterbrechen.

2.4 Medikamentöse Therapien der Insomnie im Überblick

Die Anforderungen an ein „ideales“ Schlafmittel sind hoch - es sollte möglichst wenig Nebenwirkungen aufweisen und nachweislich wirksam sein. Neben synthetischen Schlafmitteln, die wegen ihrer Risiken nur kurzzeitig, nämlich maximal vier Wochen⁴, eingenommen werden sollen, können pflanzliche Schlafmittel eine natürliche, risikoarme Behandlungsalternative bei Einschlafstörungen sein, wenn andere organische Ursachen oder andere Erkrankungen ausgeschlossen wurden.

Zur kurzfristigen Therapie mit synthetischen Schlafmitteln kommen häufig Substanzen aus der Klasse der Benzodiazepine, Z-Substanzen, Antidepressiva, Neuroleptika, Antihistaminika und Melatonin oder Melatonin-Agonisten zum Einsatz. Mit der Einnahme dieser Schlafmittel können jedoch nicht zu unterschätzende Nebenwirkungen verbunden sein. So kann es am folgenden Tag zu Tagesmüdigkeit mit einer herabgesetzten Aufmerksamkeit und Verwirrtheit, dem so genannten „Hang-over“, kommen. Viele chemisch-synthetische Schlafmittel können abhängig machen. Sie sollten daher nach einer maximal vierwöchigen Einnahme langsam abgesetzt werden. Zudem ist das Interaktionsrisiko bei Co-Medikation zu beachten, was insbesondere bei multimorbiden, älteren Patienten eine Rolle spielt.

Abhängig von der Schwere der Symptome können pflanzliche Schlafmittel eine natürliche, risikoarme Behandlungsalternative bei Einschlafstörungen bieten. Häufig verwendet werden Baldrian, Hopfen, Melisse, Passionsblume, Lavendel und Johanniskraut. Ein Kritikpunkt bei pflanzlichen Schlafhilfen ist jedoch oft die mangelnde wissenschaftliche Evidenz. Die Wirkung des in ALLUNA® enthaltenen Spezialextrakts Ze 91019 aus Baldrian und Hopfen (beide methanolisch extrahiert) ist hingegen nachweislich gut untersucht.

2.5 Baldrian und Hopfen – zwei Pflanzen gegen Einschlafstörungen

Schon in der Antike wurde die heilende Wirkung des echten **Baldrians** (*Valeriana officinalis*) genutzt – damals allerdings noch für ganz andere Leiden. Seine schlaffördernde und beruhigende Wirkung entdeckte die Medizin erst im 18. Jahrhundert. Arzneilich wirksam sind die Wurzeln der Pflanze. Sie enthalten eine Vielzahl von Inhaltsstoffen, u. a. ätherisches Öl (*Valerianae aetheroleum*) und sekundäre Pflanzenstoffe wie Valepotriate, Sesquiterpene, Lignane (Olivilverbindungen) und Flavonoide. Welche davon für die schlaffördernde Wirkung verantwortlich sind, ist Gegenstand laufender Untersuchungen. Wahrscheinlich ist das Zusammenspiel mehrerer Substanzen ausschlaggebend. Ein Inhaltsstoff des Baldrians sticht jedoch in der neueren wissenschaftlichen Forschung hervor – die so genannten „Schlaflignane“. Sie zeigen eine Affinität zu den Adenosin-Rezeptoren im Gehirn^{5,6,7} (s. Kapitel „Das Adenosin-Melatonin-Schlafmodell: Die physiologische Schlafsteuerung“). Es wird davon ausgegangen, dass die Schlaflignane ähnlich wie Adenosin den Schlafdruck erhöhen.



Obwohl **Hopfen** bereits seit dem Mittelalter als Arzneipflanze genutzt wird, wird der echte Hopfen (*Humulus lupulus*) – ähnlich wie der Baldrian – erst seit dem 18. Jahrhundert wegen seiner schlaffördernden und beruhigenden Wirkung eingesetzt. Der Hopfen ist eine Pflanze aus der Familie der Hanfgewächse (*Cannabaceae*). Eine Besonderheit bei den Hopfenpflanzen ist, dass männliche von weiblichen Blüten unterschieden werden können. Für die Arzneimittelherstellung werden ausschließlich die getrockneten Blütenstände der weiblichen Hopfenpflanze verarbeitet. Diese enthalten die wirkungsrelevanten Bestandteile wie das Harz mit den Hopfenbittersäuren (Humulone und Lupulone), sowie sekundäre Pflanzenstoffe (u. a. Flavonoide), Gerbstoffe und Xanthohumol. Hopfen zeigt ähnliche Wirkung wie das schlafinduzierende Melatonin (s. Kapitel „Das Adenosin-Melatonin-Schlafmodell: Die physiologische Schlafsteuerung“). In Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass Hopfenbestandteile an den Melatonin-Rezeptoren binden⁸ und ebenso die Körpertemperatur herabsenken können wie Melatonin⁹.



Werden Hopfen und Baldrian wie in ALLUNA® als Kombinationsextrakt eingesetzt, kann dadurch das natürliche Adenosin-Melatonin-Schlafregulationssystem stimuliert und nachhaltig natürlich unterstützt werden (s. Abbildungen 3, 4).

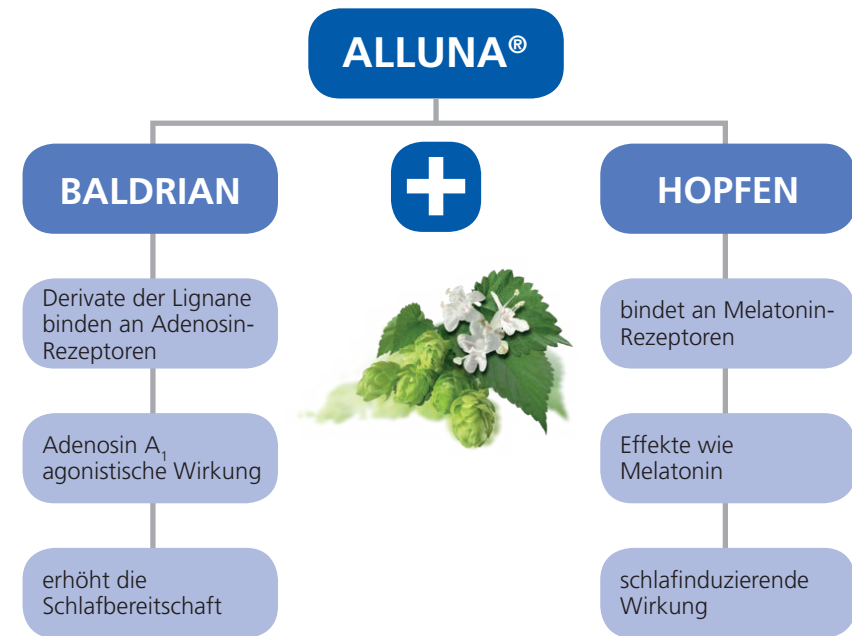


Abbildung 3: Baldrian & Hopfen – eine Kombination mit synergistischer Wirkung: Baldrian erhöht die Schlafbereitschaft durch die Effekte der Schlaflignane an den Adenosin-Rezeptoren. Ergänzend dazu fördert Hopfen ähnlich wie das körpereigene Melatonin das Schlafbedürfnis durch Agonismus an den Melatonin-Rezeptoren.

2.6 ALLUNA® – Der Spezialextrakt Ze 91019

Der spezielle Baldrian-Hopfen-Extrakt Ze 91019, der in ALLUNA® eingesetzt wird, wurde 1991 von den Phytopharmaka-Experten des Schweizer Unternehmens Max Zeller Söhne AG entwickelt. Bis heute wird ALLUNA® exklusiv unter GACP- (Good Agricultural and Collection Practice) und GMP- (Good Manufacturing Practice) Bedingungen produziert. In Deutschland wird das fertige Arzneimittel unter dem Namen ALLUNA® seit 2019 angeboten.

ALLUNA® im Überblick

- ▶ ALLUNA® enthält einen methanolischen Spezialextrakt aus Baldrianwurzel und Hopfenzapfen (Extraktname: Ze 91019).
- ▶ ALLUNA® wird zur Behandlung von Unruhezuständen und nervös bedingten Einschlafstörungen eingesetzt.
- ▶ ALLUNA® unterstützt dabei schneller einzuschlafen^{10, 11, 12}, besser durchzuschlafen^{11,13} und sorgt so für ein erholtetes Aufwachen am nächsten Tag – ganz ohne Tagesmüdigkeit („Hang-over“)^{11,14,18}.
- ▶ ALLUNA® hilft nach dem Aufstehen die Anforderungen des Tages gelassen und entspannt zu meistern.
- ▶ Zur Dosierung von ALLUNA® wird empfohlen, dass Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren 1-2 Tabletten vor dem Schlafen gehen einnehmen. Da ALLUNA® schonend in die Schlafregulation eingreift, stellt sich die Wirkung nach und nach ein. Erste spürbare Verbesserungen treten bereits in den ersten Tagen der Therapie auf. Die volle Wirksamkeit entfaltet sich nach ca. 1 bis 2 Wochen.
- ▶ ALLUNA® ist nur in der Apotheke erhältlich.

Das Spezielle des in ALLUNA® enthaltenen Pflanzenextrakts Ze 91019: Er wird durch das Lösungsmittel Methanol aus Baldrianwurzeln und Hopfenzapfen gewonnen. In einer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass nur methanolisch gelöster Baldrianextrakt besonders reich an den zur Schlafförderung wichtigen Schlaflignanen ist^{15,19} und dadurch die Adenosin-ähnliche schlaffördernde Wirkung vermitteln kann^{5,6,7}. Festgestellt wurde auch, dass Baldrian die Koffein-Wirkung antagonisiert¹⁶. Koffein wirkt antagonistisch am Adenosin A₁-Rezeptor. Auch die Wirkrationale des Hopfenextraktes in ALLUNA® konnte in wissenschaftlichen Untersuchungen nachgewiesen werden: So bindet Hopfen nachweislich an Melatonin-Rezeptoren³ und senkt ebenso die Körpertemperatur wie Melatonin⁹ (s. Abbildung 4). So kann auf natürliche Weise der physiologische Schlafprozess durch die adenosin- und melatonin-ähnliche Wirkung von Baldrian und Hopfen unterstützt werden.

Neben den Studien zum Wirkmechanismus wurde das pflanzliche Schlafmittel in einer Reihe von klinischen Untersuchungen und Therapiebeobachtungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht. Nachweislich verkürzt ALLUNA® die Schlaflatenz, d. h. die Zeit, die bis zum tatsächlichen Einschlafen vergeht^{10,11,12}, fördert das Durchschlafen und verbessert die natürliche Schlafarchitektur^{11,13} (s. Kapitel „Die unterschiedlichen Schlafphasen und die Schlafarchitektur“). ALLUNA® verursacht weder Tagesmüdigkeit („Hang-over“)¹⁴, noch führt es zu Abhängigkeit^{11,18}. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Auch liegen erste Erkenntnisse vor, dass ALLUNA® den Entzug von Benzodiazepinen positiv unterstützen kann¹⁷.

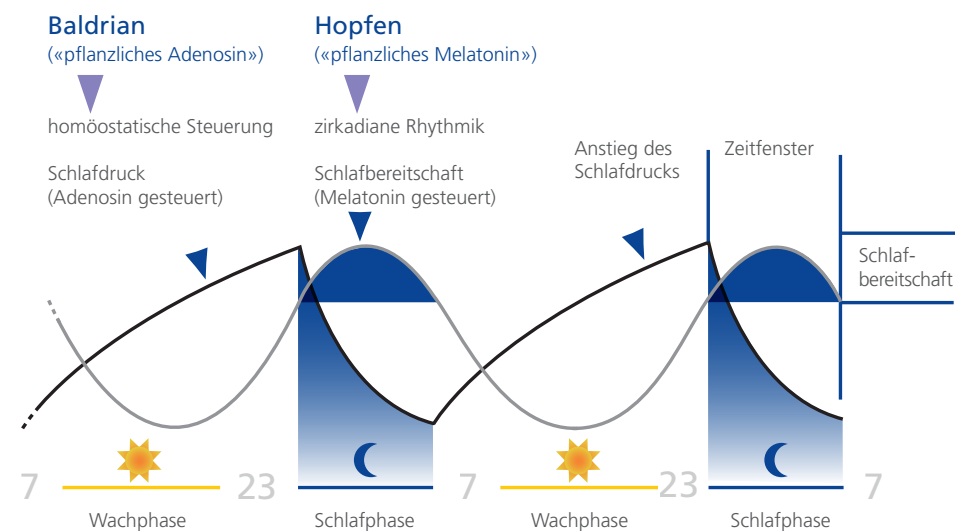
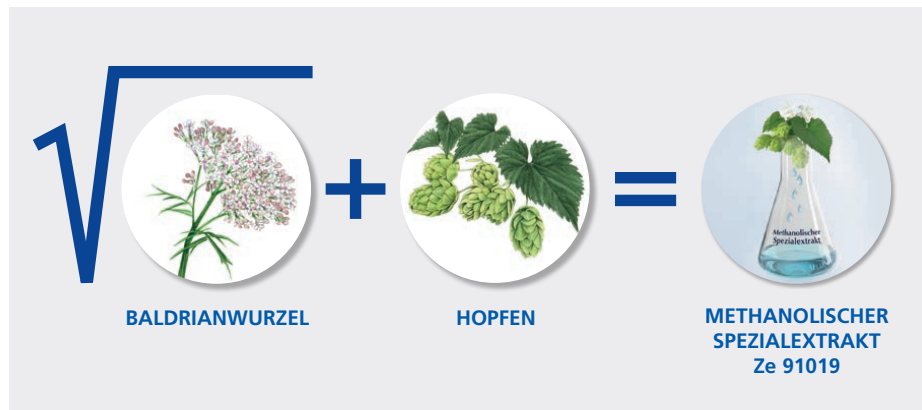


Abbildung 4: Wirkweise des methanolischen Baldrian-/Hopfenextraktes in ALLUNA® (modifiziert nach Borbély AA et al. 1982): Homöostatische Steuerung und zirkadiane Rhythmik der Schlaf- und Wachphasen: Der Schlafdruck steigt im Tagesverlauf mit zunehmendem Adenosin-Spiegel. Die Schlaflignanen im methanolischen Baldrianextrakt erhöhen analog zur Adenosinwirkung den homöostatisch regulierten Schlafdruck am Abend. Das circadian sezernierte Melatonin reguliert den Schlaf-Wachrhythmus und die nächtliche Schlafbereitschaft. Der Hopfenanteil fördert diese, indem er wie Melatonin die circadiane Rhythmizität der Schlafphase unterstützt.

Basierend auf den Studienergebnissen und Untersuchungen mit dem speziellen ALLUNA®-Extrakt Ze 91019 hat das Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), der Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel der europäischen Arzneimittelbehörde, die Kombination aus Baldrian und Hopfen als „well established use“ (= anerkannte medizinische Wirkung und akzeptierte Unbedenklichkeit) bewertet. Für andere Baldrian- und Hopfen-Präparationen liegen keine vergleichbaren präparatespezifischen Daten vor.

ALLUNA® ist somit die einzige Baldrian-Hopfen-Kombination mit so umfassend nachgewiesener Wirkrationale.

Einen Überblick über alle mit Ze 91019 durchgeführten Studien finden Sie nachfolgend.



Übersicht über die Mode of Action-Studien zu Ze 91019

Autor	Studienendpunkt	Methode	Resultat	Publikation
Butterweck V et al.	In vivo proof of concept Studie; Wirkung des Hopfens (aus Ze 91019) auf Melatoninrezeptoren	Hypothermieeffekte in Mäusen	Hopfen (aus Ze 91019) vermittelt wie Melatonin Hypothermieeffekte an Melatonin-Rezeptoren	J of Pharm and Pharmacol 2007; 59:549-552
Sichardt K et al.	Wirkweise des methanolisch gelösten Baldrianextrakts (aus Ze 91019) im Vergleich zu Extrakten, die mittels anderer Lösungsmittel gewonnen wurden	Messung des postsynaptischen Potentials an Neuronen aus dem Rattenhirn	Aktivierung der A ₁ -Rezeptoren nur durch methanolisch gelösten Baldrian	Phytother. Res 2007; 10:932-937
Vissienon Z et al.	Wirkweise des Baldrianextrakts (aus Ze 91019)	Messung des postsynaptischen Potentials an Neuronen aus dem Rattenhirn	Baldrianextrakt wirkt agonistisch zu Adenosin an Adenosin A ₁ -Rezeptoren	Planta Med 2006; 72:1-6
Dimpfel W et al.	In vivo proof of concept Studie Wirkmechanismus des Baldrians aus Ze 91019 auf Adenosin-Rezeptoren	EEG-Messung an Ratten	Nachweis, dass Baldrian in fixer Kombination mit Hopfen (Ze 91019) agonistisch am Adenosin A ₁ -Rezeptor wirkt	Eur J Med Res 2006; 11:1-5
Abourashed EA	Wirkmechanismus von Ze 91019	Radioliganden Bindungstest	Nachweis, dass Hopfen (aus Ze 91019) mit Melatonin- und Serotonin-Rezeptoren reagiert	Phytomed 2004; 11:633-638
Muller CE et al.	Wirkmechanismus von Ze 91019	Rezeptor-Funktion und Bindungstest an Adenosin-Rezeptoren (A ₁ , A ₂)	Baldrian (aus Ze 91019) bindet und wirkt agonistisch (zu Adenosin) am Adenosin A ₁ -Rezeptor	Life Science 2002; 71:1939-49

Übersicht über die gesamten klinischen Studien zu Ze 91019

Autor	Studienendpunkt	Design	Resultat	Publikation
Koetter U et al.	Reduzierung der Schlaflatenz Schlafqualität	Randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, prospektiv	Signifikante Reduktion der Schlaflatenz und Verbesserung der Schlafqualität mit Ze 91019	Phytotherapy research 2007; 21(9):847-851
Morin C et al.	Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ze 91019 vs. Placebo und Diphenhydramin	Randomisiert, placebokontrolliert, Parallelgruppen-Multicenter-Studie	Signifikante Wirksamkeit von Ze 91019 und Diphenhydramin gegen Placebo, Quality of Life-Verbesserung mit Ze 91019	Sleep 2005; 28:1465-1471
Schellenberg R et al.	Zentrale Adenosin-Wirkung von Ze 91019	Randomisiert, placebokontrolliert	Ze 91019 wirkt über den zentralen Adenosinmechanismus und antagonisiert die Koffein-Wirkung	Planta Med 2004; 70:594-597
Notter D et al.	Klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ze 91019	Multizentrische Therapiebeobachtung	Signifikante Reduktion des nächtlichen Erwachens und der Schlaflatenz, sehr gute Verträglichkeit	Phytotherapie 2003; 3:9-13
Füssel A et al.	Änderungen des Schlafprofils	Offene Pilotstudie	Verbesserte Schlafqualität, Reduktion der Schlaflatenz	Eur J Med Res 2000; 5:385-390
Vonderheid-Guth B et al.	Verringerung der ZNS-Aktivität	Single-blind, placebokontrolliert, cross over Design	Signifikante dosisabhängige Wirkung auf ZNS-Aktivität vs. Placebo	Eur J Med Res 2000; 5:139-144
Flesch P	Effekt von Ze 91019 auf das Hypnogramm	Offener Parallelgruppen-Vergleich	Verbesserung des Hypnogramms nach Benzodiazepinabsetzung und Ze 91019-Weiterbehandlung	Geriatric Praxis 1997; 1:21-23
Lataster MJ	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit	Multicenter-Therapiebeobachtung	Signifikante Reduktion des nächtlichen Erwachens und der Schlaflatenz, Verbesserung der Leistungsfähigkeit	Notabene medici 1996; 4:182-185
Kammerer E et al.	Leistungsfähigkeit und Verkehrssicherheit unter Ze 91019	Randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, cross over Design	Keine Interaktion mit Alkohol, kein Einfluss auf die Leistungsfähigkeit und Aufmerksamkeit	Bayerischer Internist 1996; 16:32-36

3. Studienreferenzen und Pflichtangaben

Quellen

- [1] Borbély AA, A Two Process Model of Sleep Regulation. Human Neurobiol 1982; 1:195-204
Borbély, A. A. et al. The Two-Process Model of Sleep Regulation: A Reappraisal. In: J. Sleep Res. 2016; 25:131-143
- [2] <https://www.dak.de/dak/bundes-themen/muedes-deutschland-schlafstoerungen-steigen-deutlich-an-1885310.html>, zuletzt aufgerufen am 18.4.2019
- [3] <https://www.kkh.de/presse/pressemeldungen/smartphones-im-bett--jugendliche-schlafen-immer-schlechter>, zuletzt aufgerufen am 18.04.2019
- [4] S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): <https://www.dgsm.de/downloads/aktuelles/S3%20LL%20Nicht-erholbarer%20Schlaf%20Kap%20Insomnie%20Somnologie%202017.pdf>, zuletzt aufgerufen am 18.04.2019
- [5] Vissienon Z et al. Valerian extract Ze 911 inhibits postsynaptic potential by activation of adenosine A1 receptors in rat cortical neurons. Planta Med 2006; 72:1-6
- [6] Dimpfel W et al. Central action of a fixed Valerian-hops extract combination (Ze 91019) in freely moving rats. Eur J Med Res 2006; 11:1-5
- [7] Müller CE et al. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. Life Sci 2002; 71:1939-1949
- [8] Abourashed EA et al. In vitro binding experiments with a valerian, hops and their fixed combination extract (Ze 91019) to selected nervous system receptors. Phytomedicine 2004; 11:633-638
- [9] Butterweck V et al. Hypothermic effects of hops are antagonized with the competitive melatonin receptor antagonist luzindole in mice. J of Pharmacy and Pharmacology 2007; 59:549-552
- [10] Koetter U et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze 91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. Phytotherapy Research 2007; 9:847-851
- [11] Notter D et al. Efficacy and safety of a valerian-hops combination preparation in different sleep disorders. Phytotherapie 2003; 3:9-13
- [12] Füssel A et al. Effect of a fixed valerian-hop extract combination (Ze 91019) on sleep polygraphy in patients with non-organic insomnia: a pilot study. Eur J Med Res 2000; 5:385-390

- [13] Lataster MJ et al. Treatment of patients with sleep disorder efficacy and safety of valerian-hops coated tablets (translation). *notabene medici* 1996;182-185
- [14] Kammerer E et al. Influence of a hops-valerian combination on performance ability and traffic safety. *Der Bay Int* 1996; 3:32-36
- [15] Sichardt K et al. Modulation of postsynaptic potentials in rat cortical neurons by valerian extracts macerated with different alcohols: involvement of adenosine A1- and GABA-receptors. *Phytotherapy Res* 2007; 10:932-937
- [16] Schellenberg R et al. The fixed combination of valerian and hops (Ze 91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004; 70:1-5
- [17] Flesch P et al. Hops-valerian combination as benzodiazepine substitute? *Geriatric Praxis* 1997; 1:21-23
- [18] Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus lupulus* L., flos. 2010 EMA/HMPC/215214/2008
- [19] Schumacher B et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. *Journal of Natural Products* 2002; 65:1479-1485

Hinweis

Die Broschüre ist das Ergebnis sorgfältiger Recherche. Gleichwohl übernehmen Herausgeber und Autoren keine Gewähr für den Inhalt und die Vollständigkeit der enthaltenen Informationen. Haftungsansprüche, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen oder unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind so weit als rechtlich möglich ausgeschlossen.

Impressum

Herausgeber
 Repha GmbH Biologische Arzneimittel
 Alt-Godshorn 87
 30855 Langenhagen
www.repha.de
info@repha.de

Text und Redaktion
 CGC Cramer-Gesundheits-Consulting GmbH, Eschborn
www.cgc-pr.com

Bildnachweise
 Seite 13-14, 18: Illustrationen © Johann Brandstetter
 Titel, Seite 15, 18: Hopfen © Thomas Wöhrle - stock.adobe.com

Stand: August 2019



ALLUNA®

Anwendungsgebiete: Unruhezustände und nervös bedingte Einschlafstörungen.

Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: 187 mg Trockenextrakt aus Baldrianwurzel (5 - 8:1); Auszugsmittel: Methanol 45% (m/m), 41,88 mg Trockenextrakt aus Hopfenzapfen (7 - 10:1); Auszugsmittel: Methanol 45% (m/m). Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose; Hypromellose; Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132); Macrogol 400; Macrogol 6000; Macrogol 20000; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Maltodextrin; Propylenglycol; Hydriertes Rizinusöl; Hochdisperses Siliciumdioxid; Sojabohnenmehl, entfettet, mit Alkali extrahiert; Titandioxid (E 171); Vanille-Aroma. Enthält Sojabohnenmehl.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nebenwirkungen: Magen-Darm-Beschwerden (z.B. Übelkeit, Bauchkrämpfe) können nach der Einnahme von Baldrianwurzel-Zubereitungen auftreten. Sojabohnenmehl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Pharmazeutischer Unternehmer: Repha GmbH Biologische Arzneimittel, Alt-Godshorn 87, 30855 Langenhagen.



Repha GmbH
Biologische Arzneimittel
Alt-Godshorn 87
30855 Langenhagen
www.repha.de
info@repha.de