



Baldrian, Hopfen, Baldrian und Hopfen – pflanzliche Beruhigungsmittel

Irmgard van Rensen

Die Verwendung von Baldrian als Schlafmittel hat Eingang in die Kinderbuchliteratur gefunden: »Oder du nimmst ein Schlafmittel. Hast Du nicht Baldriantropfen im Küchenschrank?« schlägt Kasperl seiner Großmutter vor, als sie nicht schlafen kann (28). Die Rote Liste führt allein 14 Mono- und über 40 Kombinationspräparate auf, die Baldrian enthalten und bei Schlafstörungen eingesetzt werden. Gerne wird Baldrian mit Hopfen kombiniert. Hier soll ein Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand zu Baldrian, Hopfen und ihrer Kombination gegeben werden.

Baldrianwurzel besteht aus den getrockneten, unterirdischen Teilen von *Valeriana officinalis* L. s.l. (Ph. Eur. 6.8) (Abb. 1). Offiziell sind auch Baldriantinktur, ethanolische, methanolische oder wässrige Trockenextrakte. In der Droge wurde eine Vielzahl von Naturstoffen nachgewiesen, darunter ätherisches Öl mit Mono- und Sesquiterpenen, schwer flüchtige Sesquiterpensäuren wie Valerensäure, Lignane, Fla-

vonioide, aber auch geringe Mengen an Esteroiden (Valepotriaten), Monoterpenalkaloiden und freien Aminosäuren (u.a. GABA) (19). Die HMPC-Monografie führt ethanolische Extrakte in der Kategorie »well-established use« zur Linderung bei nervöser Anspannung und Schlafstörungen. Die Droge und weitere Zubereitungen wie Tinktur oder Presssaft erhielten die Kategorie »traditional use« (9).

Hopfenzapfen sind die getrockneten, weiblichen Blütenstände von *Humulus lupulus* L. (Ph. Eur. 6.8) (Abb. 2). Sie enthalten Hopfenbitterstoffe, charakteristische, prenylierte Phloroglucinderivate (Humulongruppe: α -Säuren, Lupulongruppe: β -Säuren), daneben ätherisches Öl mit meist nicht oxidierten Mono- und Sesquiterpenen sowie Phenole (Xanthohumol). Da die Inhaltsstoffe während der Lagerung und auch in wasserhaltigen Extrakten schnell abgebaut werden, wird die Extraktion mit überkritischem CO_2 empfohlen (19). Die HMPC-Monografie gibt die traditionelle

Verwendung bei leichter psychischer Belastung und als Schlafmittel an, bezieht sich jedoch nicht auf CO_2 -Extrakte (8).

2010 wurden auch Fixkombinationen aus Baldrianwurzel und Hopfenzapfen für die Anwendung zur Linderung von Schlafstörungen monografiert. Dabei wurden nur kombinierte Trockenextrakte mit methanolischen Hopfenextrakten der Kategorie »well-established use« zugeordnet (10).

Pharmakologie

> Baldrian

In-vitro-Untersuchungen

In Rezeptorbindungsstudien standen Wechselwirkungen mit dem GABA_A -Rezeptor im Fokus, da zentral dämpfende Wirkungen vielfach über diesen Rezeptor vermittelt werden. 6-Methylapigenin band an der Benzodiazepin-Bindungsstelle. Die Leitsubstanz Valerensäure wirkte agonistisch an einer weiteren, bisher nicht bekannten Bindungsstelle des GABA_A -Rezeptors (3). Wässrige, wässrig-ethanolische und ethanolische Baldrianextrakte zeigten Wechselwirkungen mit GABA_A -Rezeptoren sowie mit GABA-Freisetzung und -wiederaufnahme (7).

Auch die Aktivierung von Adenosinrezeptoren übt einen dämpfenden Effekt auf das Gehirn aus. Ein glykosidiertes Olivilderivat (Lignan) erwies sich als potenter, partieller Agonist an A_1 -Adenosinrezeptoren (33). Entsprechend zeigte ein wässrig-methanolischer Baldrianextrakt partiell agonistische Wirkung an A_1 -Adenosinrezeptoren (26). Ein weiteres Lignan band mit hoher

ZUSAMMENFASSUNG

Baldrian und Baldrian-Hopfen-Kombinationen werden häufig bei Schlafstörungen angewandt. Baldrianextrakte und einzelne Inhaltsstoffe zeigen in Tierversuchen anxiolytische und leicht sedierende Wirkungen. Einzelne wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoffe sind für Baldrian noch nicht bekannt. Hopfenzapfen wirken im Tierversuch sedierend, was auf die Kombination von Bittersäuren und ätherischem Öl zurückzuführen sein könnte. In klinischen Studien scheinen Baldrianpräparate die Schlaflatenz und kreisende Gedanken zu vermindern. In Kombinationspräparaten mit Hopfen kann eine leichte sedierende Wirkung festgestellt werden. Bis auf gastrointestinale Beschwerden sind Zubereitungen aus beiden Arzneipflanzen gut verträglich.

Schlüsselwörter

Valeriana officinalis L. s.l., *Humulus lupulus* L., Übersicht



© naturganznah.de

Abb. 1: *Valeriana officinalis* L., Valerianaceae.

Affinität an 5-HT_{1A}-Rezeptoren. Agonisten werden als Anxiolytika eingesetzt, die Wirkqualität des Lignans wurde jedoch nicht getestet (7).

Wässrige und hydroethanolische Baldrian-extrakte verringerten die Bindung des erregenden Neurotransmitters Glutamat an verschiedene Ionenkanal-Rezeptoren. Ob dies die neuronale Aktivität verminderte, wurde nicht untersucht (14).

Tierversuche

In früheren Studien wurden nach intraperitonealer Applikation isolierter Substanzen (Valerensäure, Hesperidin, Linarin) sowie wässriger oder ethanolischer Trockenextrakte leichte sedative Effekte anhand veringertes Motilität oder Verlängerung der Thiopental-Narkose nachgewiesen (7). Eine jüngere Untersuchung erbrachte keinen sedierenden Effekt: Ethanolische und methanolische Extrakte beeinflussten nach oraler Applikation weder Spontanmotilität noch Dauer einer Ethernarkose (20). Eine weitere Arbeitsgruppe wies mit telemetrischer Messung der Fortbewegung nach der oralen Gabe eines ethanolischen Extraktes (1000 mg/kg) bei männlichen Mäusen nur eine kurzfristige Sedierung nach, die später in erhöhte Aktivität umschlug (5).

Ein ethanolischer Extrakt (5, 25 und 100 mg/kg) wirkte nach oraler Applikation bei Ratten im Elevated-plus-maze-Test anxiolytisch. Bei subchronischer Applikation

(5 Tage) war ein anxiolytischer Effekt nur bei der niedrigsten Dosis nachweisbar (1 mg/kg) (7). Dieses Ergebnis wurde mit einem wässrig-ethanolischen Baldrianextrakt bestätigt (27). In einer weiteren Arbeit an Mäusen wirkten alle polaren Extrakte (100–500 mg/kg) anxiolytisch, während ein ethanolischer Extrakt (bis 250 mg/kg) wirkungslos blieb (20). Daher sollten hydrophile Substanzen angstlösend wirken. Andere Daten sprachen für eine Beteiligung der lipophileren Valerensäure an der anxiolytischen Wirkung: Oral (10 mg/kg) oder intraperitoneal (1, 3 und 5 mg/kg) appliziert wirkte sie auf Mäuse angstlösend. Dieser Effekt wurde über GABA_A-Rezeptoren vermittelt (3). Auch 6-Methylapigenin (1 mg/kg, i.p.) wirkte im Tierversuch angstlösend (7).

Für einen hydrophilen Spezialextrakt wurde nach 16-tägiger Behandlung (2 × 125 mg/kg) im Forced-swimming-Test eine antidepressive Wirkung bei Ratten festgestellt (20). In hohen Dosen (800 mg/kg, i.p.) wirkte ein wässriger Extrakt antikonvulsiv im Rattenmodell für Epilepsie. A₁-Adenosinrezeptorantagonisten unterdrückten diesen Effekt. Der Petroletherextrakt wirkte dagegen konvulsiv (29).

Fazit

Trotz jahrelanger, intensiver Suche konnte keine Substanz oder Substanzgruppe als wirksamkeitsbestimmender Inhaltsstoff gefunden werden. Synergistische Wirkun-

gen von Einzelsubstanzen aus Baldrian wurden dagegen immer wieder nachgewiesen: Verlängerung der Thiopentalnarkose bei Kombination von Linarin und Valerensäure oder verstärkte Anxiolyse bei Kombination von Valerensäure und GABA (7, 27). Daher ist Baldrian weiterhin ein Beispiel für das parallele Vorhandensein mehrerer Wirkprinzipien unterschiedlicher Polarität, die sich synergistisch ergänzen (19). Tierversuche zeigten neben einer leichten und kurzfristigen Sedierung vor allem eine anxiolytische Wirkung.

➤ Hopfen

In-vitro-Untersuchungen

Xanthohumol verstärkte die Bindung eines fluoreszenzmarkierten GABA_A-Rezeptoragonisten und veränderte die laterale Mobilität der Rezeptoren in ähnlicher Weise wie ein Benzodiazepinagonist, ohne selbst mit dem Benzodiazepinrezeptor zu interagieren. Daneben wurden muskelrelaxierende Effekte und die Blockade von Ca-Kanälen gezeigt (11). Ein wässrig-methanolischer Hopfenextrakt wies Affinität zu A₁-Adenosinrezeptoren auf, aber keine agonistische Wirkung (26). Der gleiche Extrakt band auch mit hoher Affinität an 5-HT₆- und ML₁-Melatoninrezeptoren (1).

Um die Bioverfügbarkeit verschiedener Inhaltsstoffe zu klären, wurde die Permeabilität an CaCo-2-Zellschichten geprüft. 8-Prenylnaringenin und die α-Säuren durchdrangen die Membran schnell, β-Säuren wurden langsamer aufgenommen, während Xanthohumol weniger gut bioverfügbar erschien (4, 11).

Tierversuche

Hopfen ergab in Tierversuchen sedierende und östrogene Wirkungen. Während die östrogene Wirkung auf 8-Prenylnaringenin zurückzuführen ist, bleibt unbekannt, welche Inhaltsstoffe für die sedierende Wirkung verantwortlich sein sollen. Das während der Lagerung gebildete, sedierend wirkende Methylbutenol ist in zu geringer Konzentration in Droge und Extrakten vorhanden. Eine Bildung während der Metabolisierung der α-Bittersäuren in vivo wurde postuliert, bisher aber nicht nachgewiesen.

Intraperitoneal appliziert wirkte ein ethanolischer Hopfenextrakt (96%) bei Mäusen sedativ, hypnotisch und in höheren Dosen auch antikonvulsiv und hypothermisch. Oral appliziert senkte ein methanolischer Extrakt (250 mg/kg) die Körpertemperatur bei Mäusen über agonistische Effekte an Melatoninrezeptoren. Für diese Wirkung spielten weder α - noch β -Säuren noch das ätherische Öl eine Rolle. Da der Schlaf-Wach-Rhythmus über Melatonin gesteuert wird, könnte die Stimulation der Melatoninrezeptoren zur schlaffördernden Wirkung von Hopfen beitragen (11, 19).

Zwei aktuelle Studien ergaben nach oraler Applikation verschiedener Hopfenextrakte sedierende Effekte an Mäusen: Die lokomotorische Aktivität wurde dosisabhängig signifikant verringert (CO_2 -Extrakt, 100 und 200 mg/kg), die Narkotika-induzierte Schlafzeit verlängert (CO_2 -Extrakt, 100 mg/kg). In der zweiten Studie verlängerte sich die Ketamin-induzierte Schlafzeit schon ab einer Dosis von 10 mg/kg. Dabei waren die α - und β -Säuren sowie das ätherische Öl besonders wirksam. Anxiolytische Effekte wurden nicht beobachtet, aber eine gewisse antidepressive Wirkung im Forced-swimming-Test (11, 31).

Fazit

Die sedierende Wirkung von Hopfen könnte auf eine Kombination von Bittersäuren und ätherischem Öl zurückzuführen sein. Möglicherweise hat die Stimulation der Melatoninrezeptoren einen günstigen Einfluss auf den Schlaf-Wach-Rhythmus.

➤ Baldrian-Hopfen-Kombinationen

Trotz zahlreicher zugelassener Präparate gibt es nur wenige pharmakologische Untersuchungen zur Kombination von Baldrian- und Hopfenextrakten. Ein hydro-methanolischer Spezialextrakt aus Baldrian und Hopfen (ZE 91019) zeigte Affinität zu 5-HT_6 -Rezeptoren ($\text{IC}_{50} = 180 \mu\text{g/ml}$) und zu ML_1 -Melatoninrezeptoren ($\text{IC}_{50} = 97 \mu\text{g/ml}$). Dabei wurde die Affinität im Vergleich zu den Einzelextrakten nicht synergistisch verstärkt. Die Wirkqualität wurde nicht weiter untersucht (1). Der gleiche Extrakt wirkte partiell agonistisch an A_1 -Adenosinrezeptoren (26). Nur in

Kombination hemmten ein ethanolischer Baldrianextrakt (77 mg/kg) und ein Hopfenextrakt (18,8 mg/kg) die lokomotorische Aktivität von Mäusen sehr deutlich und langfristig, während die Extrakte einzeln unwirksam waren (31).

Toxikologie

Auch wenn die Datenlage lückenhaft ist, da insbesondere Daten zur Genotoxizität für beide Drogen fehlen, wird aufgrund der langen Verwendung davon ausgegangen, dass weder Baldrian noch Hopfen toxisch sind oder schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen (6, 7, 11).

Wechselwirkungen

Bis zur Erstellung der HMPC-Monografie für Baldrian gab es keine als klinisch relevant angesehenen pharmakokinetischen Interaktionen mit Arzneistoffen, die über CYP 2D6, CPY 3A4/5, CYP 1A2 oder CYP 2E1 metabolisiert werden (7). Seither wurde nachgewiesen, dass CYP 2C19 schwach induziert (21) und UGT 1A1 geringfügig gehemmt wird (24). Die Autoren maßen diesen Interaktionen keine klinische Relevanz bei.

Nach gemeinsamer Applikation eines ethanolischen Hopfenextrakts mit Paracetamol wurden bei Mäusen veränderte Leberwer-

te festgestellt. Die Autoren vermuteten einen verlangsamten Abbau von Paracetamol und Anzeichen von Leberschäden (22).

Pharmakologische und klinische Studien

➤ Baldrian

Die Schlafstruktur wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit EEG-Daten untersucht. Baldrian verbesserte die Schlafstruktur allmählich im Zuge einer mehrwöchigen Therapie, ohne allgemein sedierend zu wirken. Nach einmaliger Einnahme wurde die subjektive Einschätzung der Schlafqualität besser bewertet, die polysomnografisch bestimmte Schlaftiefe war tendenziell verbessert. Weitere Studien ergaben erste Hinweise auf eine anxiolytische Wirkung von Baldrian bei Probanden in Stresssituationen (7, 16, 19).

Insgesamt waren die Ergebnisse klinischer Studien an Patienten nicht konsistent (18, 34). Gerade für wässrige Baldrianextrakte konnte die Wirksamkeit bei Schlaflosigkeit nicht schlüssig nachgewiesen werden (7). Aber auch hydroethanolische Extrakte und die Droge führten nicht zu einer sofortigen Sedierung. In der Regel trat eine Besserung erst nach einer Behandlungsdauer von 2–4 Wochen ein. Nach 4–6 Wochen war die schlafinduzierende Wirkung jedoch nicht schlechter als mit Oxazepam, in der



Abb. 2: *Humulus lupulus* L., Cannabaceae, im Klostersgarten Seligenstadt.

© Irmgard van Rensen

Baldriangruppe waren Therapieversager jedoch häufiger (Tab. 1). In vielen Studien besserte sich v.a. die Tagesbefindlichkeit (19).

Dies wurde durch die Ergebnisse der qualitativ hochwertigen Studie von Cuellar (13) untermauert: Während sich nach 8-wöchi-

ger Therapie bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) die Schlafqualität gegenüber Placebo nicht signifikant änderte, besserten sich die RLS-Symptome. Patienten, die zuvor besonders unter Tagesmüdigkeit gelitten hatten, fühlten sich ausgehulter (Tab. 1).

Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit

Blutspiegel der Leitsubstanz Valerensäure wurden an 16 älteren Patientinnen nach einmaliger sowie nach 14-tägiger Gabe von 300 mg Baldrianextrakt (1569 µg Valerensäure, 1341 µg Acetoxyvalerensäure, 240 µg Hydroxyvalerensäure) untersucht.

Tab. 1: Kontrollierte Doppelblindstudien für Baldrian und Hopfen.

Erstautor, Jahr	Behandlung	Patienten	Dauer (Tage)	Methoden	Studienerfolg
Baldrian					
Dorn, 2000 (17)	Extrakt: Ethanol (70%) 600 mg/d \pm 2,7 g Droge Oxazepam 10 mg	75	28	SQ-B, CGI, Bf-S, SRA, HAMA	Wirksamkeit vergleichbar, mehr Hang-over bei Oxazepam
Ziegler, 2002 (39)	Extrakt: Ethanol (70%) 600 mg/d \pm 2,7 g Droge Oxazepam 10 mg	186	42	SQ-B, CGI, Bf-S, SRA, HAMA	Wirksamkeit vergleichbar, mehr Therapieversager bei Baldrian, mehr Hang-over bei Oxazepam
Diaper, 2004 (15)	Extrakt: Ethanol (70%) 300 mg \pm 1,35 g Droge, 600 mg \pm 2,7 g Droge Placebo, Cross-over (6 d Auswaschphase)	16	1	EEG psychometrische Tests	keine Unterschiede
Taibi, 2009 (36)	Extrakt? 300 mg/d (0,8% Valerensäure) Placebo, Cross-over (14 d Auswaschphase)	16	1, 14	EEG Fragebogen: SL, WASO, SE	kein Unterschied zu Placebo
Taibi, 2009 (35)	Extrakt: Ethanol (70%) 600 mg/d (0,8% Valerensäure) Placebo	15 (Arthritis)	5	Schlafstagebuch, WASO, Aktigraphie	kein Unterschied zu Placebo
Cuellar, 2009 (13)	800 mg Droge Subgruppenanalyse schläfriger Patienten	37 (RLS)	56	PSQI, ESS Symptome für RLS	Schlafqualität: kein Unterschied zu Placebo RLS-Symptome: bei Verum gebessert Schläfrigkeit bei Subgruppe unter Verum verbessert
Hopfen					
Cornu, 2010 (12)	Extrakt? 50 mg Sojaöl 260 mg, Hanföl 173 mg, Sojalecithin 6 mg Placebo (Olivenöl)	101	30	LESQ, Aktigraphie, Melatonin- Ausscheidung	Schlafqualität und Schlafeffizienz in beiden Gruppen verbessert, kein Unterschied zwischen Verum und Placebo
Baldrian mit Hopfen					
Zusammenfassung s.: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/09/WC500096127.pdf (6)					
SQ-B – Schlaffragebogen nach Görtelmeyer, CGI – Clinical Global Impressions, Bf-S – Befindlichkeitsskala nach Zerssen, SRA – Schlaf-Rating (Arzt), HAMA – Hamilton-Angst-Skala, SL – Schlaflatenz, WASO – Wake After Sleep Onset, SE – Sleep Efficiency, PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index, ESS – Epworth Sleepiness Scale, RLS – Restless-Legs-Syndrom, LESQ – Leeds Sleep Evaluation Questionnaire					

Dabei wurden große individuelle Unterschiede in $C_{\max} = 3,3 \pm 2,3$ (Spannweite: 0,7–9,4) ng/ml, $T_{\max} = 1,7 \pm 0,9$ (0,5–4,0) h und $AUC = 6,54 \pm 2,97$ (1,63–13,63) $\mu\text{g/l}\cdot\text{h}$ beobachtet. Die Bioverfügbarkeit nahm mit dem Körpergewicht ab, die Halbwertszeit zu. Zwischen Einfach- und Mehrfachapplikation gab es keine Unterschiede (2). Wenn die Bioverfügbarkeit anderer Baldrianinhaltsstoffe, die an einer Wirkung beteiligt sind, in vergleichbarem Ausmaß variiert, könnte das ein Grund für die individuellen Unterschiede in der Wirksamkeit von Baldrian sein.

Sicherheit

Verschiedene Sicherheitsstudien ergaben, dass hohe Baldriandosen in den ersten Stunden nach der Einnahme zwar eine leichte Sedierung verursachen konnten, die Aufmerksamkeit am nächsten Morgen aber im Gegensatz zu anderen Hypnotika nicht beeinträchtigten. Im Allgemeinen wurde Baldrian gut vertragen (7). Ein Fall von akuter, möglicherweise durch Baldrian hervorgerufener toxischer Hepatitis, war nicht ausreichend dokumentiert, um andere Ursachen auszuschließen (37).

► Hopfen

In einer älteren, orientierenden Untersuchung an Hopfen konnten an 15 Probanden nach Einnahme von 250 mg eines lipophilen Hopfenextraktes keine sedierenden Effekte nachgewiesen werden (32). Bisher wurde Hopfen nur in Kombination mit Baldrian oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren getestet. In Kombination mit ungesättigten Fettsäuren verbesserte sich die Schlafqualität nach 3 Wochen im Vergleich zu Placebo nicht (Tab. 1).

► Baldrian-Hopfen-Kombinationen

Die Ergebnisse klinischer Untersuchungen von Baldrian-Hopfen-Kombinationen wurden kürzlich für die HMPC-Monografie zusammengefasst (6): Nach der Einnahme von 1500 mg Baldrian- mit 360 mg Hopfenextrakt (beide Methanol 45%) zeigten sich leichte Veränderungen im EEG gesunder Probanden (38). Coffein-induzierte Veränderungen im EEG konnten durch die

Gabe des kombinierten Extraktes vermindert (500 mg Baldrian, 120 mg Hopfen) oder bei dreifacher Dosis aufgehoben werden (30). Die Autoren führten dies auf die agonistische Wirkung am A_1 -Adenosinrezeptor zurück.

In einer klinischen Studie verbesserte die Kombination nach 4 Wochen Therapie objektive Schlafparameter signifikant stärker als Placebo, während Baldrianextrakt ohne Hopfenzusatz nicht überlegen war (23). Die Kombination war in zwei Vergleichsstudien ebenso wirksam wie Bromazepam (3 mg) oder Diphenhydramin (25 mg) und zeigte milde hypnotische Wirkung (6, 25). Bei wenigen Personen traten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit und Krämpfe auf.

Fazit

In der Therapie von Schlafstörungen scheint Baldrian vor allem schlafraubende Ängste zu nehmen und die Schlaflatenz zu verkürzen. In Kombination mit Hopfen kommt es zu einer milden sedierenden Wirkung. Im Gegensatz zur Therapie mit Benzodiazepinen oder H_1 -Antihistaminika tritt die Wirkung meist nicht akut, sondern erst nach 2–4 Wochen ein. Dagegen muss nicht mit einem »Hang-over« am nächsten Morgen gerechnet werden. Baldrian und Baldrian-Hopfen-Präparate werden in der Regel gut vertragen und haben kein Abhängigkeitspotenzial. Insofern dürfen wir Kasperls Großmutter bei Baldriantropfen zuraten.

Dr. Irmgard van Rensen

Aschaffenburgener Weg 1a
63755 Alzenau

irmgard@van-rensen.de

■ Online
<http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1271326>

■ LITERATUR

1 Abourashed EA, Koetter U, Brattström A. In vitro bindung experiments with a valerian, hops and their fixed combination extract (ZE91019) to selected central nervous system receptors. *Phytomedicine* 2004; 11: 633–638

- 2 Anderson GD, Elmer GW, Taibi DM et al. Pharmacokinetics of valerianic acid after single and multiple doses of valerian in older women. *Phytother Res* 2010; 24: 1442–1446
- 3 Benke D, Barberis A, Kopp S et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 2009; 56: 174–181
- 4 Cattoor K, Bracke M, Deforce D et al. Transport of hop bitter acids across intestinal Caco-2 cell monolayers. *J Agric Food Chem* 2010; 58: 4132–4140
- 5 Chow NK, Fretz M, Hamburger M, Butterweck V. Telemetry as a tool to measure sedative effects of a valerian root extract and its single constituents in mice. *Planta Med* [in press]. DOI: 10.1055/s-0030-1250589
- 6 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus lupulus* L., flos. 2010. EMA/HMPC/215214/2008
- 7 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix. 2007. EMEA/HMPC/167391/2006
- 8 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., Flos. 2008. EMEA/HMPC/513617/2006
- 9 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., Radix. 2006. EMEA/HMPC/3430719/2005
- 10 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus lupulus* L., flos. 2010. EMA/HMPC/585558/2007
- 11 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Humulus lupulus* L., flos Assessment report for the development of community monographs and for inclusion fo herbal substances. 2008. EMEA/HMPC/513618/2006
- 12 Cornu C, Remontet L, Noel-Baron F et al. A dietary supplement to improve the quality of sleep: a randomized placebo controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 29
- 13 Cuellar NG, Ratcliffe SJ. Does valerian improve sleepiness and symptom severity in people with restless legs syndrome? *Altern Ther Health Med* 2009; 15: 22–28
- 14 Del Valle-Mojica LM, Cordero-Hernandez JM, Gonzalez-Medina G et al. Aqueous and ethanolic *Valeriana officinalis* extracts change the binding of ligands to glutamate receptors. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011; 2011: 891819
- 15 Diaper A, Hindmarch I. 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* 2004; 18: 831–836

- 16 Dimpfel W. Akute Wirksamkeit eines Baldrianwurzel-Tockenextraktes auf die Schlaftiefe beim Menschen. *Z Phytother* 2007; 28: 7–15
- 17 Dorn M. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Baldrian versus Oxazepam bei nicht-organischen und nichtpsychiatrischen Insomnien: Eine randomisierte, doppelblinde, klinische Vergleichsstudie. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000; 7: 79–84
- 18 Fernandez-San-Martin MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L et al. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med* 2010; 11: 505–511
- 19 Hänsel R, Sticher O, Hrsg. *Pharmakognosie Phytopharmazie*. 9 Aufl. Heidelberg: Springer; 2010: 1451
- 20 Hattesoehl M, Feistel B, Sievers H et al. Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytomedicine* 2008; 15: 2–15
- 21 Hellum BH, Hu Z, Nilsen OG. Trade herbal products and induction of CYP2C19 and CYP2E1 in cultured human hepatocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 105: 58–63
- 22 Jakovljevic V, Popovic M, Raskovic A et al. Effect of aroma and magnum hops extracts and paracetamol on antioxidant liver parameters in mice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 34: 37–41
- 23 Koetter U, Schrader E, Kaufeler R 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. *Phytother Res* 2007; 21: 847–851
- 24 Mohamed MF, Tseng T, Frye RF. Inhibitory effects of commonly used herbal extracts on UGT1A1 enzyme activity. *Xenobiotica* 2010; 40: 663–669
- 25 Morin CM, Koetter U, Bastien C et al. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep* 2005; 28: 1465–1471
- 26 Müller CE, Schumacher B, Brattstrom A et al. Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sci* 2002; 71: 1939–1949
- 27 Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN et al. *Valeriana officinalis* root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine* 2010; 17: 674–678
- 28 Preußler O. *Hotzenplotz 3*. Stuttgart: Thienemann; 1973
- 29 Rezvani ME, Roohbakhsh A, Allahtavakoli M et al. Anticonvulsant effect of aqueous extract of *Valeriana officinalis* in amygdala-kindled rats: possible involvement of adenosine. *J Ethnopharmacol* 2010; 127: 313–318
- 30 Schellenberg R, Sauer S, Abourashed EA et al. The fixed combination of valerian and hops (Ze91019) acts via a central adenosine mechanism. *Planta Med* 2004; 70: 1–5
- 31 Schiller H, Forster A, Vohnhoff C et al. Sedierende Effekte von Extrakten aus *Humulus lupulus* L. *Z Phytother* 2009; 30: 58–64
- 32 Schulz V, Hänsel R. *Rationale Phytotherapie*. 5. Aufl. Heidelberg: Springer; 2004: 125–126
- 33 Schumacher B, Scholle S, Holz J et al. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A(1) adenosine receptors. *J Nat Prod* 2002; 65: 1479–1485
- 34 Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med* 2000; 1: 91–99
- 35 Taibi DM, Bourguignon C, Gill Taylor A. A feasibility study of valerian extract for sleep disturbance in person with arthritis. *Biol Res Nurs* 2009; 10: 409–417
- 36 Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S et al. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med* 2009; 10: 319–328
- 37 Vassiliadis T, Anagnostis P, Patsiaoura K et al. Valeriana hepatotoxicity. *Sleep Med* 2009; 10: 935
- 38 Vonderheid-Guth B, Todorova A, Brattström A et al. Pharmacodynamic effects of valerian and hops extract combination (ZE 91019) on the quantitative-topographical EEG in healthy volunteers. *Eur J Med Res* 2000; 5: 139–144
- 39 Ziegler G, Ploch, Miettinen-Baumann A, Collet W: 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* 2002; 7: 480–486

SUMMARY

Valerian, hops, and valerian hops combinations

Valerian and valerian hops combinations are often applied against insomnia. Valerian extracts and single constituents show anxiolytic and slightly sedative effects in animal studies. The main active constituents have not been identified for valerian. Hop strobiles have a sedative effect in animal studies that might be due to the combination of bitter acids and the essential oil. In clinical studies, valerian root preparations seem to reduce both sleep latency and anxious thoughts. In combination with hops, a mildly sedative effect has been established. Except for gastrointestinal discomforts, preparations from both herbal drugs are generally well tolerated.

Key words

Valeriana officinalis L. s.l., *Humulus lupulus* L., review