

**WIRKUNGEN VON BALDRIAN, TRYPTOPHAN UND MIDAZOLAM
AUF OBJEKTIVE UND SUBJEKTIVE SCHLAFPARAMETER
UND AUF DIE SCHLAFMOTORIK**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften

der

**EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZUERICH**

vorgelegt von

GISELA YOUMBI-BALDERER

eidg. dipl. Apothekerin ETH
geboren am 23.8.1957
von Opfikon ZH

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. P. G. Waser, Referent
Prof. Dr. A. A. Borbély, Korreferent

Maus-Offsetdruck

Zürich 1987

7. Zusammenfassung

Untersuchung von Baldrian

In dieser ersten Studie wurde die Wirkung eines wässrigen Auszuges aus Baldrianwurzeln auf den Schlaf an zwei Gruppen junger, gesunder Versuchspersonen untersucht. Eine Gruppe (N=10) schlief zu Hause, die zweite Gruppe (N=8) schlief im Schlaflabor. Anhand von Fragebogen, Selbsteinschätzungsskalen und nächtlicher motorischer Aktivität wurde die Schlafqualität ermittelt. Im Schlaflabor wurde zusätzlich das Schlaf-EEG abgeleitet und polygraphisch und spektralanalytisch ausgewertet. In der zu Hause durchgeführten Untersuchung kam es nach beiden Dosierungen von Baldrian (450 und 900 mg) zu einer Verkürzung der subjektiven Schlaflatenz und einer Reduktion der Wachzeit nach Schlafbeginn. Die Schlafmotorik war im zweiten Drittel der Nacht erhöht und im dritten Drittel der Nacht vermindert. Die Mittelwerte lassen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen. In der Untersuchung im Schlaflabor wurde nur die höhere Dosis von 900 mg Baldrian verabreicht. Diese bewirkte wiederum eine Verkürzung der subjektiven und objektiven Schlaflatenz und eine Reduktion der Wachzeit nach Schlafbeginn, wobei jedoch das Signifikanzniveau nicht erreicht wurde. Weiter kam es zu einer ähnlichen, wiederum nicht statistisch signifikanten Umverteilung der nächtlichen motorischen Aktivität, wie in der in gewohnter Umgebung durchgeführten Studie. Weder die konventionelle Schlafstadienverteilung, noch die Spektralanalyse des EEG lieferten

Hinweise auf eine Veränderung des Schlafes. Die vorliegenden Resultate, sowie frühere Untersuchungen (Leathwood et al. 1982; Leathwood und Chauffard 1983, 1985) bestätigen eine milde, hypnotische Wirkung des wässrigen Baldrian-Auszuges.

Da im untersuchten Extrakt Valepotriate höchstens in Spuren vorhanden waren (Leathwood und Chauffard, 1985) müssen andere Substanzen für die schlaffördernde Wirkung vorhanden sein.

Untersuchung von Tryptophan

Es wurde die Wirkung von Tryptophan auf den Schlaf an zwei Gruppen junger, gesunder Probanden (Studie I: N=12; Studie II N=26) untersucht. Die Versuchspersonen schliefen zu Hause. Um die Resorption des therapeutisch applizierten Tryptophans zu begünstigen, wurde ein kohlenhydratreicher Imbiss mitverabreicht. Anhand von Fragebogen, Selbsteinschätzungsskalen und nächtlicher motorischer Aktivität wurde die Schlafqualität ermittelt. Auch in dieser Kombination zeigten die untersuchten Dosierungen von 0.5 und 1.0 g Tryptophan keine Verbesserung der Schlafqualität im Vergleich zu Placebo.

Anhand der Literaturübersicht (Borbély und Youmbi-Balderer 1986, 1987) entsteht kein einheitliches Bild der Wirkung von Tryptophan auf den Schlaf des Menschen. Mit der Nahrung wird Tryptophan in Mengen von 1 - 1,5 g pro Tag aufgenommen, was den Tagesbedarf bei weitem deckt. Eine höhere Dosis (> 3 g) der Reinsubstanz bewirkt tagsüber eingenommen eine Sedation, abends eingenommen eine Verkürzung der Schlaflatenz. Die Wirkungsdauer ist kurz (2-4 Std.). Es handelt sich indessen nicht um eine robuste hypnotische Wirkung, da sogar nach Dosen von 6 g signifikante Veränderungen ausbleiben können (Nicholson und Stone 1979). Eine Dosis-Wirkungsbeziehung wurde nicht eindeutig nachgewiesen. Es ist auch unklar, ob eine alters- oder geschlechtsspezifische Sensitivität auf die hypnogene Wirkung von Tryptophan vorhanden ist, und ob eine bestimmte Gruppe von Schlafgestörten besonders anspricht.

Die neurochemischen Grundlagen der hypnotischen Wirkung sind noch ungeklärt. Tryptophaneinnahme bewirkt eine Erhöhung der Konzentration dieser Aminosäure im Plasma, die wiederum zu einer Erhöhung der Konzentration im Gehirn und zur vermehrten Bildung von Tryptophanmetaboliten führen kann. Obwohl die nach höheren Dosen beobachtete hypnogene Wirkung, sowie die vermehrte Hormonsekretion, zweifellos Folgen veränderter Hirnfunktionen sind, bleiben die genauen Wirkungsmechanismen unklar. Es ist fraglich, ob das Serotoninsystem durch exogenes Tryptophan funktionell beeinflussbar ist.

Eine therapeutisch günstige Beeinflussung von Schlafstörungen durch die Langzeitmedikation mit Tryptophan ist nicht genügend belegt. Obwohl die Möglichkeit einer Langzeitwirkung nicht ausgeschlossen werden kann, wird eine solche Annahme zur Zeit weder durch die verfügbaren Daten noch durch theoretische Erwägungen unterstützt. Bei längerdauernder, hoher Dosierung muss jedoch mit der Möglichkeit unerwünschter Nebenwirkungen gerechnet werden.

Der Begriff "natürliches oder biologisches Schlafmittel" ist insofern irreführend, als diese Aminosäure in "unnatürlich" hoher Dosis eingenommen wird, da es keine Anhaltspunkte gibt, dass Tryptophan die Schlafregulation auf physiologische Weise beeinflusst, und mit den empfohlenen Dosen von 0,5-2 g höchstens eine marginale Schlafmittelwirkung erzielt werden kann.

Untersuchung von Midazolam

Die Resultate bestätigen die schlafinduzierende Wirkung einer einmaligen, abendlichen Dosis von 15 mg Midazolam an einer Gruppe (N=8) von gesunden, jungen Erwachsenen. Unabhängig von der Schlafdauer (7h, 4h) wurde die subjektive Schlafqualität signifikant verbessert, ohne dass am nächsten Morgen Nebenwirkungen auftraten. Die motorische Aktivität wurde in dieser Laboruntersuchung nicht signifikant reduziert, im Gegensatz zu einer früheren, zu Hause durchgeführten Studie (Borbély et al. 1984a). Der Einfluss auf die Schlafstadienverteilung war marginal. Lediglich die Wachzeit war signifikant vermindert. Im Gegensatz zur konventionellen Stadieneinteilung erwies sich die EEG-Spektralanalyse als empfindlichere Methode zur Erfassung der Hypnotikum-Wirkung. Die für Benzodiazepine charakteristischen spektralen Leistungsdihteveränderungen (verminderte Delta-Aktivität, erhöhte Spindel-Aktivität, erhöhte Aktivität in den höheren Frequenzbereichen) waren auch nach der Verabreichung von Midazolam zu beobachten. In den einzelnen Schlafstadien waren die erwähnten Veränderungen mehr oder weniger ausgeprägt. Nur im Stadium REM zeigte sich im Gegensatz zu den bisher untersuchten Benzodiazepin-Hypnotika (Borbély et al. 1985b) keine Erniedrigung im Delta-Bereich. Im Verlaufe der Nacht kam es zu einer Abschwächung der Veränderungen im Delta- und Spindelbereich, was mit der kurzen Halbwertszeit der Substanz im Einklang steht.

Eine weitere dieser Studie zugrundeliegende Fragestellung war, ob eine einmalige Dosis von 15 mg Midazolam zur Bettzeit die Schlafbereitschaft und die psychomotorische Leistungsfähigkeit am nächsten Tag zu verändern vermag. Die Medikation zeigte weder nach normaler (7h), noch nach verkürzter Schlafdauer (4h) einen signifikanten Einfluss auf die subjektive und objektive Schlafbereitschaft. Der "physiologische Grad" der Schláfrigkeit wurde also durch Midazolam nicht erhöht. Das weist einerseits darauf hin, dass die Erholungsfunktion des Schlafes durch das Medikament nicht beeinträchtigt wurde, obwohl signifikante Veränderungen der EEG-Leistungsdichte auftraten. Andererseits kann aufgrund der vorliegenden Daten die Annahme, dass Midazolam den physiologischen Schlaf intensivieren und so dessen Erholungsfunktion verbessern könne, nicht bestätigt werden.

Nach der Schlafdeprivation war die Schlafbereitschaft tagsüber nach Midazolam weniger erhöht als nach Placebo. Wie bereits erwähnt, war es oft schwierig die VP in den ersten 2 h nach der Medikation wachzuhalten. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass diese vorübergehende starke Sedierung einen gewissen "Erholungseffekt" zur Folge hatte. Andererseits könnte diese leichte Reduktion der Schlafbereitschaft auch auf einen rein pharmakologischen Reboundeffekt zurückzuführen sein.

Untersuchung der Schlafmotorik

Aufgrund von verschiedenen Untersuchungen (Mattmann et al. 1982, 1983; Borbély et al. 1983a, 1985a; Balderer und Borbély 1985) wurde festgestellt, dass der Schlaf unter Laborbedingungen ruhiger ist. Um diesen Befund weiter zu untersuchen wurde bei 8 Versuchspersonen die nächtliche motorische Aktivität im Schlaflabor und zu Hause verglichen. Die Resultate bestätigten die vorgängigen Ergebnisse. Unter Laborbedingungen war die Schlafmotorik signifikant vermindert, wobei besonders längere Ruheepisoden (6.625-9.375 Min.) vermehrt auftraten. Die Auswertung nach Nachtdritteln zeigte, dass sich der bewegungshemmende Effekt hauptsächlich auf das letzte Nachtdrittel beschränkte. Daraus ergab sich ein unterschiedlicher Verlauf der Schlafmotorik unter den beiden Versuchsbedingungen. Während zu Hause die Bewegungen gegen den Morgen hin signifikant zunahmen, war dieser Trend unter Laborbedingungen nicht vorhanden.

Die Ursachen des ruhigeren Schlafes unter Laborbedingungen sind noch unklar. Die vorliegenden Resultate liefern jedoch eine mögliche Erklärung für den Befund, dass sich ein milder Schlafmitteleffekt auf die motorische Aktivität im Labor schwerer als zu Hause nachweisen lässt.

Die Auswirkungen von Schlafdeprivation (SD) auf den Schlaf des Menschen sind unter Laborbedingungen gut dokumentiert. Mitunter kommt es zu einer Verlängerung der Schlafzeit und einer Reduktion der Bewegungsaktivität in der Erholungsphase. Wie vorgängig gezeigt werden konnte wird jedoch die Schlafmotorik auch durch die Umgebungsbedingungen beeinflusst. Um nun den Einfluss von SD auch in gewohnter Umgebung zu untersuchen wurde bei 6 VP die Erholungsnacht nach 24 h SD mit einer Kontroll-Nacht verglichen. Die beobachteten Veränderungen stimmen mit jenen unter Laborbedingungen überein. Die Schlafdauer nach SD war signifikant verlängert und es zeigte sich eine deutliche Reduktion der Bewegungsaktivität. Sowohl kurze wie längere Ruheepisoden waren signifikant vermehrt. Für die auf 7 h "normierten Nächte" zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der Schlafmotorik. Bei der Auswertung nach Nachtdritteln zeigte sich ein Unterschied zwischen den beiden Auswertungsmodi. Für die gesamte im Bett verbrachte Zeit beschränkte sich der bewegungshemmende Effekt auf die ersten zwei Drittel der Nacht. Beim Vergleich der "normierten Nachtdritteln" von 140 Min. zeigte sich lediglich im letzten Drittel eine signifikante Reduktion der Schlafmotorik.

Die vorliegenden Untersuchungen dokumentieren einerseits den Einfluss von Umgebungsbedingungen auf die Schlafmotorik und bestätigen andererseits die bewegungshemmende Wirkung von Schlafentzug in gewohnter Umgebung.

Summary

Valerian

The effect of an aqueous extract of valerian root on sleep was studied in two groups of healthy, young subjects (Balderer und Borbély 1985). One group (N=10) slept at home, the other (N=8) in the sleep laboratory. Sleep was evaluated on the basis of questionnaires, self-rating scales and night-time motor activity. In addition, polygraphic sleep recordings and spectral analysis of the sleep EEG was performed in the laboratory group. Under home conditions, both doses of valerian extract (450 and 900 mg) reduced perceived sleep latency and wake time after sleep onset. Night-time motor activity was enhanced in the middle third of the night and reduced in the last third. The data suggest a dose-dependent effect. In the sleep laboratory, where only the higher dose of valerian was tested, no significant differences from placebo were obtained. However, the direction of the change in the subjective and objective measures of sleep latency and wake time after sleep onset, as well as in night-time motor activity, corresponded to that observed under home conditions. There was no evidence for a change in sleep stages and EEG spectra. The results indicate that the aqueous valerian extract exerts a mild hypnotic action.

Tryptophan

Although L-tryptophan is presently available as a hypnotic in various countries, it is still difficult to form a clear picture of its effects (Borbély und Youmbi-Balderer 1986, 1987). The daily amount of the essential amino acid L-tryptophan (1 - 1.5 g) ingested with food by far exceeds the daily minimal requirement (0.25 g). A large dose (>3 g) of L-tryptophan induces drowsiness when taken during daytime, and reduces sleep latency when taken before bedtime. The duration of the hypnotic action is short (2-4 h), its neurochemical mechanism largely unknown. A clear dose-response relationship has not been documented. It is also unclear whether the sensitivity to the hypnotic action of tryptophan is dependent of age, sex or the presence of a certain type of insomnia. In two groups (N=12; N=26) of healthy, young subjects tryptophan (500 and 1000 mg) was administered in combination with a carbohydrate rich snack, to enhance its transport into the brain. Even in this combination tryptophan failed to improve subjective sleep quality in comparison to placebo.

Caution should be exercised with the prolonged administration of high doses. A beneficial therapeutic effect on insomnia by the long-term administration of tryptophan has not been documented. The designation of tryptophan as a "biological hypnotic" is inappropriate, because there is no evidence that tryptophan has a physiological effect on sleep regulation, and because the recommended doses of 0.5 - 2.0 g have at best a marginal hypnotic action.

Midazolam

The effect of a single oral dose of the benzodiazepine hypnotic midazolam 15 mg (Ro 21-3981, Dormicum^R) on sleep was investigated in eight healthy, young subjects. Sleep was evaluated on the basis of questionnaires, self-rating scales and night-time motor activity, polygraphic sleep recordings and spectral analysis of the sleep EEG. Subjective sleep quality significantly improved (7 h, 4 h sleep) without any sign of side effects the next morning. Night-time motor activity was not affected. In comparison to the placebo night (7 h sleep) there was no change in sleep stage distribution. The drug significantly reduced wake time. All-night spectral analysis of the EEG showed a reduction of low-frequency activity (1 - 7 Hz) in stages 1, 2, 3+4. Activity in the spindle frequency range (10 - 14 Hz) was enhanced, particularly in stage 2, 3+4 and REM. Activity in the higher frequency range (14 - 25 Hz) was increased in stage 1, 2 and REM. In the first third of the night, the depression of low frequency in stage 2 was most prominent and decreased gradually throughout the night. The results demonstrate that midazolam, like other benzodiazepine hypnotics, induces specific changes in the EEG spectra which reflect the drug effect more sensitively than conventional sleep scores.

The combined effect of midazolam and sleep deprivation on day-time sleep propensity was also investigated. The oral administration was either followed by a sleep period of 7 h or 4 h, or by no sleep at all. Sleep propensity was recorded at 2-h intervals throughout the following day by the multiple sleep latency test and self ratings of tiredness. Performance was assessed in the morning and afternoon by a psychomotor test. Partial and total sleep deprivation caused a marked and significant increase of day-time sleep propensity. However, there was no significant difference between the midazolam and placebo conditions after 7 h or 4 h of sleep. After total sleep deprivation, sleep propensity was higher after placebo than after midazolam. The results show that a bedtime dose of midazolam followed by normal sleep does not significantly affect day-time alertness nor does it intensify the normal sleep process.

Night-time motor activity

Recently, midazolam and triazolam, two rapidly eliminated benzodiazepine hypnotics, and valerian, a widely used sedative of plant origin, were studied under both home conditions and in the sleep laboratory (Mattmann et al. 1982, 1983; Borbély et al. 1983a, 1985a; Balderer und Borbély 1985). The various compounds caused consistently a significant reduction of the percentage of night-time activity periods under home conditions, whereas no significant effects were obtained in the sleep laboratory. To investigate the influence of the recording conditions on night-time motor activity, we compared in eight healthy male subjects the activity level in the sleep laboratory (placebo night restricted to 7 hours) with the activity level at home. The results confirm a lower level of motor activity under laboratory conditions. For a time base of 15 min both the mean night-time activity and the percentage of activity periods were significantly lower in the sleep laboratory than at home. For the 1.875 min time base a significant difference was obtained when the criterion of 3 to 5 consecutive immobility periods (5.625-9.375 min) was applied. The results indicate that sleep in the laboratory is more quiet and shows longer immobility periods than at home.

This result may account for the observation that mild hypnotic effects on motor activity can be better documented under home conditions than in the sleep laboratory.

The effects of sleep deprivation (SD) on human sleep in the sleep laboratory is well documented. During recovery sleep total sleep time is increased and night-time motor activity is reduced. As has been shown previously motor activity is influenced by the recording conditions. To investigate the effect of SD under home conditions, the activity level after 24 h SD was compared with the activity level of a control night in six healthy male subjects. Total sleep time significantly increased and motor activity was reduced after 24 h sleep deprivation.