

Diplomarbeit

**Phytotherapie und Psychiatrie:
Stellenwert rationaler Phytotherapeutika in der
Behandlung psychischer Erkrankungen**

eingereicht von

Konstanze Katharina Hütter

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

**Universitätsklinikum für Psychiatrie und
Psychotherapeutische Medizin**

unter der Anleitung von

Assoz.Prof. Priv.-Doz. Mag.rer.nat. Dr.med.univ. Andreas Baranyi und

Univ.-Prof. Dr.med. Dr.scient.med. Hans-Bernd Rothenhäusler, MSc

Graz, am 15.11.2021

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 15.11.2021

Konstanze Katharina Hütter eh.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iv
Zusammenfassung	v
Abstract	vii
1 Einleitung	1
1.1. Begriffsdefinitionen	1
1.2. Wirkung von Pflanzen auf die Psyche	2
1.3. Relevanz und Popularität	3
1.4. Tradition und Geschichte der Phytotherapie	4
1.5. Rechtliche Rahmenbedingungen	5
1.6. Pflanzenmonographien	7
1.7. Verschreibungs- und Erstattungsfähigkeit	8
1.8. Pharmakologische Aspekte	9
1.9. Qualitätssicherung	10
1.10. Wirkung und Wirksamkeit	11
2 Methoden	13
3 Ergebnisse	14
3.1. Phytotherapeutika zur Behandlung von affektiven Störungen	14
3.1.1. Ausgewähltes Phytotherapeutikum: Johanniskraut	16
3.1.2. Weitere Phytotherapeutika bei Depression	19
3.2. Phytotherapeutika zur Behandlung von Angst- und Unruhe	23
3.3. Phytotherapeutika zur Behandlung von Schlafstörungen	35
3.4. Phytotherapeutika zur Behandlung von Demenz	44
4 Diskussion	50
Literaturverzeichnis	53

Abkürzungsverzeichnis

AChE-Hemmer	Acetylcholinesterase-Hemmer
AMG	Arzneimittelgesetz
APA	American Psychiatric Association
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BZD	Benzodiazepin
DSM	Diagnostisches und Statistisches Handbuch Psychischer Störungen (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
EMA	European Medicines Agency
EKO	Erstattungskodex
ESCOP	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
HMPC	Herbal Medicinal Product Committee
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe
NREM-Phase	Non-Rapid-Eye-Movement-Phase
ÖGPHYT	Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
REM-Phase	Rapid-Eye-Movement-Phase
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer)
SSRI	Serotonin-Reuptake-Inhibitor (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
WHO	World Health Organization, dt. Weltgesundheitsorganisation

Zusammenfassung

Einleitung: Der Einsatz rationaler Phytotherapeutika erfreut sich besonders im deutschsprachigen Raum einer historisch gewachsenen großen Beliebtheit. Besonders zur Behandlung psychischer Symptome wie Verstimmung, Ängstlichkeit, Schlaflosigkeit oder Konzentrationsstörungen werden diese Präparate aufgrund ihrer niederschweligen Verfügbarkeit gerne eingesetzt. Es wird folgende Forschungsfrage formuliert: „Welchen Stellenwert haben Phytopharmaka in der Therapie psychischer Erkrankungen?“

Methoden: Diese Diplomarbeit wurde als narrative Literaturrecherche verfasst. Die Methodik stellt die Sichtung der verfügbaren Primärliteratur und eine internetbasierte Recherche mithilfe von PubMed und Google Scholar dar. Soweit öffentlich verfügbar, wurden alle Pflanzenmonographien der unterschiedlichen Fachgesellschaften (Herbal Medicinal Product Committee [HMPC], European Scientific Cooperative on Phytotherapy [ESCOP], World Health Organization [WHO] und Kommission E, einer Zulassungskommission für pflanzliche Arzneimittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland) eingesehen. Es werden vier große psychische Krankheitsbilder dargestellt, bei denen Phytopharmaka besonders häufig zur Anwendung kommen: affektive Störungen, Angststörungen, Schlafstörungen und das dementielle Zustandsbild. Anschließend an jedes Kapitel werden die für die jeweiligen psychischen Erkrankungen relevantesten Phytopharmaka genauer beleuchtet. Es wird dabei möglichst auf Indikationen, Wirkweise, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen eingegangen.

Ergebnisse: Beantwortung der Forschungsfrage „Welchen Stellenwert haben Phytopharmaka in der Therapie psychischer Erkrankungen?“: Phytopharmaka werden bei unterschiedlichen psychiatrischen Indikationen verwendet, vor allem bei depressiven Störungen, Angststörungen, Schlafstörungen und dementiellem Zustandsbildern. Besonders im deutschsprachigen Raum wird eine häufige Selbstmedikation und ärztliche Verordnung beschrieben. Die wissenschaftliche Evidenz unterscheidet sich je nach Wirkstoff. Phytopharmaka, die in der Therapie psychischer Erkrankungen eingesetzt werden, sind vor allem Johanniskraut,

Lavendel, Baldrian, Melisse und Ginkgo. Der Einsatz von Phytopharmaka in der Therapie psychischer Erkrankungen ist nicht ohne Risiken: Es werden Nebenwirkungen, Wechselwirkungen bis hin zu Toxizität beschrieben. Durch rechtliche und pharmazeutische Vorgaben soll eine standardisierte Anwendung ermöglicht werden.

Diskussion: Der Einsatz von rationalen Phytopharmaka in der Behandlung psychischer Erkrankungen ist durch Hinweise auf Wirksamkeit und Anwendungssicherheit gerechtfertigt. Trotz der Popularität bei von psychischen Erkrankungen Betroffenen sollte der Einsatz von Phytotherapeutika nach pharmakotherapeutischen Gesichtspunkten sowie nach Nutzen-Risiko-Abwägungen erfolgen. Der unreflektierte Einsatz kann durch unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, Wechselwirkungen oder wegen Toxizität Gefahr für die Behandelten bergen. Weitere Forschung auf dem Gebiet der Phytopharmaka ist aufgrund der volksmedizinischen Beliebtheit dieser Präparate indiziert.

Abstract

Introduction: Historically, the use of rational phytopharmaceuticals is especially popular in the German-speaking area. Particularly used for treatment of mental symptoms like depressive mood, anxiety, sleeplessness or concentration disorders, these preparations are easily accessible and therefore used often. The following research question is formulated: “What significance do phytopharmaceuticals hold in the treatment of mental disorders?”

Methods: This diploma thesis constitutes a narrative literature review. The methods are composed of the review of the available primary literature as well as online databases using PubMed and Google Scholar. As far as publicly available, all plant monographies of the different societies (the Herbal Medicinal Product Committee [HMPC], European Scientific Cooperative on Phytotherapy [ESCOP], World Health Organization [WHO] and Kommission E, which is an approval commission of the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices) were reviewed. The four main mental disorders, for which phytopharmaceuticals are commonly used, are specified: the depressive affective disorder, anxiety disorders, sleep disorders and dementia. Following each chapter, the respective phytopharmaceuticals most relevant for each mental disorder are illuminated. Indications, mechanisms of action, side effects, interactions and contraindications are expanded on as possible.

Results: The research question “What significance do phytopharmaceuticals hold in the treatment of mental disorders?” is answered: Phytopharmaceuticals are used for various psychiatric indications, most notably for depressive disorders, anxiety disorders, sleep disorders and dementia. Especially in the German-speaking area, a frequent use of self-medication and prescription are recorded. The scientific evidence differs depending on the active ingredients used. Most notably, the phytopharmaceuticals used in the treatment of mental disorders are St. John’s wort, lavender, valerian, melissa, and ginkgo. The use of phytopharmaceuticals in the treatment of mental disorders is not without risk: adverse events, interactions and potential toxicity have been recorded. Through

legal and pharmaceutic specifications, a standardized used is to be made possible.

Discussion: The use of rational phytopharmaceuticals in the treatment of mental disorders is justified through indicators of efficacy and user safety. Despite the popularity among practitioners and those affected by mental disorders, the use of phytopharmaceuticals should ensue under pharmacotherapeutic aspects like benefit-risk-assessments. The undertheorized usage can yield adverse events, interactions or toxicity and therefore danger to the patients. More research in this area is warranted due to the medical popularity of these preparations.

1 Einleitung

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll dargestellt werden, welchen Stellenwert der Einsatz von *Phytotherapeutika*, *respektive Phytopharmaka* (aus dem Griechischen: *phytón* = „Pflanze“, *phármakon* = „Arznei“) (1, 2), in der Therapie von psychischen Symptomen und Erkrankungen aktuell einnimmt. Dazu sollen einleitend die Begrifflichkeiten, die bei der Diskussion von pflanzlichen Arzneimitteln häufig vorkommen, beschrieben werden.

1.1. Begriffsdefinitionen

Die Österreichische Gesellschaft für Phytotherapie (ÖGPHYT; Internet-Quelle o.D.) definiert den Begriff „Phytotherapie“ als „jene medizinische Therapierichtung, die zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen Arzneimittel pflanzlicher Herkunft (Phytopharmaka = Phytotherapeutika) anwendet, dabei jedoch ausschließlich nach medizinisch-naturwissenschaftlichen Grundsätzen vorgeht.“ (3) Diese Definition wird entsprechend dem Lexikon der Psychotherapie und Psychopharmakotherapie (Peterman et al., 2016, S. 627) unter Phytopharmaka „Arzneimittel aus Pflanzen“ verstanden. Als Beispiele werden Johanniskrautextrakte zur Behandlung der Depression und Angst, Kava-Kava bei Angstzuständen, die Ginkgo-Extrakte bei dementiellen Syndromen und die Baldrian-Extrakte bei Schlafstörungen genannt. (4) Phytopharmaka werden auch als Arzneimittel beschrieben, die ohne chemisch synthetisierte Substanzen auskommen und nur aus Pflanzen und Pflanzenteilen zubereitet werden. (5) Diese zuvor angeführte Definition des Begriffs des „Phytopharmakons“ stimmt mit jener der Vereinigung pharmazeutischer Unternehmen überein, die im Jahr 2001 das „Kleine Wörterbuch der Pflanzenmedizin“ in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmakognosie der Universität Wien herausgegeben haben. (6) Als Pharmakognosie wird jene Form der Wissenschaft bezeichnet, die sich mit der Untersuchung von Heilpflanzen beschäftigt. Pharmakognosie wird in Österreich vor allem an pharmazeutischen Instituten gelehrt. (6)

Laut herrschender Lehrmeinung sind die Begriffe „Phytotherapie“ und „Pflanzenheilkunde“ miteinander gleichzusetzen. Davon grenzt sich jedoch die

„Naturheilkunde“ ab, die im Wörterbuch „Duden“ (Dudenredaktion, o.D.) definiert wird als „Heilkunde, die Therapien mit natürlichen Mitteln, [weitgehend] ohne pharmazeutische Arzneimittel vertritt“. (7) Unter dem Begriff „Naturheilverfahren“ werden allgemein Praktiken zusammengefasst, die prophylaktisch, kurativ oder palliativ bei Krankheiten eingesetzt werden und einen zumindest partiellen nicht näher definierten „natürlichen“ Ursprung gemeinsam haben. (8) Die fünf Säulen der „klassischen“ Naturheilverfahren werden auf den bayrischen Geistlichen Sebastian Kneipp (1821-1897) zurückgeführt, und auf deren Basis das im deutschsprachigen Raum übliche Kurwesen steht: Hydrotherapie, Phytopharmaka, Ernährungstherapie, Bewegungslehre und Ordnungstherapie. (9)

Präparate aus der Homöopathie oder Bach-Blüten-Zubereitungen werden nicht zu den Phytotherapeutika gezählt. (6) Sie werden mit den „antiempirischen Therapiesystemen“ assoziiert, da ihre Anwendung nicht naturwissenschaftlich begründet ist. (10) Ebenso wenig werden manche aus Pflanzen isolierte Wirkstoffe, wie zum Beispiel das Digoxin aus der Digitalis-Pflanze, hierzu gezählt, sondern mit chemisch-synthetischen Substanzen gleichgestellt. (11) Eine weitere Abgrenzung erfahren Phytotherapeutika zu den pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln („Botanicals“), die nicht wie Phytotherapeutika der Heilung, Linderung, Verhütung bzw. Diagnose von Krankheiten dienen, sondern einem Ernährungszweck und der allgemeinen Gesunderhaltung dienen. (12)

1.2. Wirkung von Pflanzen auf die Psyche

Im Allgemeinen ist die Wirkung von einzelnen Pflanzen auf die Psyche des Menschen sehr weitreichend und bisher in unterschiedlichem Ausmaß erforscht. Die weltweit geläufigste psychoaktive Substanz ist Koffein, das unter anderem in Kaffee enthalten ist und auf den Wachheitszustand und das Schlafverhalten Einfluss nimmt. (13) Auch pflanzliche Inhaltsstoffe der Schokolade dürften stimmungsbeeinflussende Qualitäten besitzen, die auch bereits psychopharmakologisch untersucht wurden. (14, 15) So bestehen Kakaobohnen aus unterschiedlichen chemischen Verbindungen, von denen die Flavanole von besonderem wissenschaftlichem Interesse sind, da es Hinweise auf ihre neuromodulierende Eigenschaft gibt. (16) Die Hanfpflanze (*Cannabis sativa*)

besitzt als psychoaktive Komponente Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC). (17, 18) Damit eine Pflanze eine Wirkung auf die menschliche Psyche ausüben kann, muss sie jedoch nicht zwingend enteral oder parenteral konsumiert werden: ein zunehmend populärer Begriff der letzten Jahre ist das „Waldbaden“ (japanisch: „shinrin-yoku“), das dem alleinigen Aufenthalt in einem Wald gesundheitsfördernde Attribute zuschreibt. (19, 20) Es gibt Untersuchungen, dass sich Grünflächen in Nachbarschaften positiv auf die mentale Gesundheit auswirken könnten. (21) So wurde in einer Studie festgestellt, dass eine geringe Dichte der Straßenbegrünung durch Bäume mit einer häufigeren Verschreibung von antidepressiven Medikamenten korrelieren dürfte und das Wohnen in der Nähe von Bäumen das depressive Risiko reduzieren könnte. (22)

1.3. Relevanz und Popularität

Affektive Erkrankungen und Angststörungen zählen laut Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) zu den häufigsten psychischen Erkrankungen weltweit. (23) Durch die Wahl von Johanniskraut (als Antidepressivum) zur „Heilpflanze des Jahres 2019“ (durch die Fachjury des Naturheilvereins Theophrastus) und Lavendel (als Anxiolytikum) zur „Arzneipflanze des Jahres 2020“ (durch den Studienkreis Entwicklungsgeschichte der Arzneipflanzenkunde in Deutschland bzw. in Österreich durch die Herbal Medicinal Products Platform Austria, bestehend aus Expert*innen der pharmazeutischen Institute der Universitäten Graz, Innsbruck und Wien, die jährlich die Arzneipflanze des Jahres in Österreich küren) wird auf die Bedeutung von einigen Phytopharmaka in der Behandlung psychischer Erkrankungen hingewiesen. (24-26)

Der Einsatz von Phytotherapeutika erfreut sich besonders in deutschsprachigen Ländern großer Beliebtheit. (27, 28) So gaben etwa ein Drittel der österreichischen Krebserkrankten in einer Studie die Inanspruchnahme mindestens einer Form von Komplementär- oder Alternativmedizin an, wobei etwa die Hälfte der eingesetzten Phytopharmaka durch die hausärztliche Praxis verschrieben wurde. Vier von zehn Betroffene nutzen Phytopharmaka als Selbstmedikation. (29) Umgangssprachlich als „natürliche“ Pharmaka bezeichnet würden bei 60% der Patient*innen

Phytopharmaka die erste Wahl darstellen. Ca. 10% der verordneten Pharmaka sind Phytopharmaka. Diese positive Einstellung in der Allgemeinbevölkerung fördert einerseits die Compliance und damit die Erfolgswahrscheinlichkeit, andererseits auch den Hang zur Selbstmedikation. (30) Die wirtschaftliche Bedeutung der Selbstmedikation mit Phytopharmaka wird mit rund einem Fünftel der Ausgaben für rezeptfreie Arzneimittel in deutschen Apotheken im Jahr 2013 angegeben, dazu kommt eine nicht erfasste Zahl an nicht-apothekenpflichtigen Phytopharmaka, die in Reformhäusern oder Drogerien vertrieben werden. (31) Phytopharmaka erfreuen sich in der Anwendung zur Selbstmedikation großer Beliebtheit, unter anderem da in der Werbung häufig versprochen wird, dass die therapeutische Wirkung ohne unerwünschte Wirkungen zu erreichen sei. Dem steht jedoch gegenüber, dass manche Phytopharmaka zum Teil erhebliche unerwünschte Wirkungen, wie z.B. schwere allergische Reaktionen oder Leberschädigungen, hervorrufen können. (10)

1.4. Tradition und Geschichte der Phytotherapie

Pflanzen als Phytotherapeutika wurden seit frühester Zeit von Menschen aller Kulturen zunächst in erster Linie durch Versuch und Irrtum angewendet. Die ersten Menschen, die die Verwendung von Arzneipflanzen schriftlich festhielten, beschrieben diese gegen Ende des 3. Jahrtausends v. Chr. auf sumerischen Tontafeln. Weitere tausende Jahre alte Schriften findet man in China, Indien, Ägypten, dem antiken Griechenland, in der arabischen Welt, und durch beginnende Völkerwanderungen schließlich auch später in Europa. (32)

In altertümlichen Kulturen war die Verwendung von Pflanzen als Heilkräuter oftmals religiös-spirituell besetzt. In Europa erlebte die Phytotherapie ab dem Mittelalter einen Aufschwung, als die Klostermedizin Kräutergärten in Klöstern und Aufzeichnungen über die Heilwirkung von Pflanzen etablierte. (6) Einen hohen Stellenwert hat in diesem Zusammenhang Hildegard von Bingen (1098-1179), Äbtissin eines Benediktinerinnenklosters, erreicht, die durch ihre natur- und heilkundlichen Werke Bekanntheit erlangte und die die vorher nur Kundigen vorbehaltenen Texte durch ihre Schriften in deutscher Sprache zur „Volksmedizin“ machte. (32)

Der Arzt Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), auch als Paracelsus bekannt, war einer der frühesten Vertreter von ärztlich angewandter Pflanzenheilkunde. (6, 32) Mit den Herbalisten des 15. und 16. Jahrhunderts wurden zudem viele bedeutende „Kräuterwerke“ über die in Europa heimischen Pflanzen verfasst, wie z.B. durch den Arzt Otto Brunfels (1488-1534, „Contrafayt Kreüterbuch“ 1532). (31) Brunfels zeichnete sich durch seine detaillierten Darstellungen von komplizierten Blüten aus. (33) Er wird in der Literatur als einer der „Deutschen Väter der Botanik“ erwähnt, neben Leonhart Fuchs (1501-1566) und Hieronymus Bock (1489-1554). (34) Im 19. Jahrhundert wuchs die Betrachtungsweise von Heilpflanzen zu jener wissenschaftlichen, wie sie heute besteht. Reinsubstanzen wurden aus Pflanzen isoliert, wie zum Beispiel Atropin aus der Tollkirsche. (6)

Es soll erwähnt werden, dass vermutlich ein Teil des mittelalterlichen Wissens über die Verwendung und die Potenz von Heilpflanzen durch die damals religiös motivierte Verfolgung von sogenannten „weisen Frauen“, die oftmals als Hebammen tätig waren, verloren gegangen sein könnte. (32) Während diese Frauen häufig als „Hexen“ diffamiert wurden und aufgrund ihrer Pflanzenkenntnis Gefahr liefen, dem Scheiterhaufen zum Opfer zu fallen, wurde die Natur- und Heilkunde vor allem von gelehrten christlichen Mönchen überliefert. (6)

1.5. Rechtliche Rahmenbedingungen

Der Weg der pharmazeutischen Entwicklung eines Phytopharmakons ist durch unterschiedliche Meilensteine gekennzeichnet; von der Entdeckung, Isolation, bis hin zur genauen Untersuchung und rechtlich gesicherten Zulassung als Phytopharmakon. (35) Arzneimittel und Lebensmittel werden semantisch und vor allem rechtlich voneinander abgegrenzt. Je nach Herstellungsart und Konzentration kann ein und dieselbe Substanz in Arzneimitteln und Lebensmitteln vorhanden sein. (31)

Der Gebrauch von pflanzlichen Arzneimitteln ist im Österreichischen Arzneimittelgesetz festgelegt, welches pflanzliche Arzneimittel nach § 1, Absatz 23, AMG definiert:

„Pflanzliche Arzneimittel“ sind alle Arzneimittel, die als Wirkstoffe ausschließlich einen oder mehrere pflanzliche Stoffe oder einen oder mehrere pflanzliche Zubereitungen oder einen oder mehrere solcher pflanzlichen Stoffe in Kombination mit einer oder mehreren solcher pflanzlichen Zubereitungen enthalten.“

In der Literatur wird von „rationalen“ Phytopharmaka gesprochen, wenn sie drei Voraussetzungen erfüllen: 1.) nachgewiesene pharmazeutische Qualität, 2.) therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit und 3.) ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis. (30) Rationale Phytotherapie grenzt sich von transkultureller Phytotherapie, wie sie in der traditionell indischen Ayurveda-Medizin oder Traditionelle Chinesischen Medizin (TCM) Anwendung findet, ab. Arzneimittel aus diesen Traditionen führen in der Regel keine Zulassung als Arzneimittel. (36)

In Österreich übernimmt das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) die Aufgabe, Arzneimittel nach dem Österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG) zuzulassen. Allgemein gibt es drei Möglichkeiten, Phytopharmaka in Österreich zuzulassen, die folglich beschrieben werden sollen.

Erstens, durch Registrierung als traditionelles pflanzliches Arzneimittel. Dazu erläutert § 12, Absatz 2, Satz 1 AMG die Voraussetzungen für die Registrierung als „traditionelles Arzneimittel“: „Die Anwendungsgebiete entsprechen ausschließlich denen traditioneller pflanzlicher Arzneimittel, die nach ihrer Zusammensetzung und ihrem Verwendungszweck dazu bestimmt sind, ohne Verschreibung angewendet zu werden.“ Somit sind jene Arzneimittel, die nicht den Qualitätskriterien mit Augenmerk auf klinisch geprüfte Wirksamkeit entsprechen, lediglich als „traditionelles Arzneimittel“ zugelassen. (11) Diese Einteilung wurde 2004 europaweit anhand der Richtlinie 2004/24/EG bestärkt. Die Registrierung umfasst jene pflanzlichen Arzneimittel, die aufgrund von Tradition lange und sicher in ihrer Verwendung sind, ohne dass deren Wirksamkeit aber nach klinischen

Anforderungen belegbar ist. Als „traditionelle Arzneimittel“ werden somit jene bezeichnet, die seit mehr als 30 Jahren (davon mindestens seit 15 Jahren in der europäischen Gemeinschaft) Gebrauch finden. (37)

Eine weitere Zulassungsmöglichkeit betrifft rationale Phytopharmaka, bei denen jedoch durch wissenschaftlich fundierte Studien der Nachweis der Wirksamkeit erbracht werden muss.

Diese Zulassungsmöglichkeit basiert in Folge auf einer anerkannten medizinischen Wirkung und akzeptierten Unbedenklichkeit („well-established use“). Hierbei müssen zusätzlich zur langjährigen Verwendung publizierte klinische und nicht-klinische Daten vorliegen. Es muss dabei darauf geachtet werden, dass jene pflanzliche Zubereitung, auf deren langjährige Verwendung verwiesen wird, mit dem zur Zulassung beantragten Wirkstoff identisch ist: Es muss die gleiche Stammpflanze sein, der gleiche Pflanzenteil verwendet werden, das gleiche Auszugsmittel genutzt werden und das gleiche Droge-Extrakt-Verhältnis erreicht werden. (38)

Als dritte Zulassungsmöglichkeit zählt die Vollzulassung, die neben den zuvor genannten Voraussetzungen umfangreichere Daten zur klinischen und nichtklinischen Forschung verlangt. Ein Beispiel hierfür ist z.B. der Ginkgo-Spezialextrakt EGb 761. (38)

Den drei möglichen Zulassungsformen gemeinsam sind erforderliche Angaben zur Unbedenklichkeit. (38)

1.6. Pflanzenmonographien

Als wichtige Referenz für die Zulassung von Phytopharmaka braucht es Fachgesellschaften, die alle verfügbaren wissenschaftlichen Daten von potentiellen oder traditionellen Arzneipflanzen in Monographien darstellen. Nachfolgend sollen die bedeutendsten in Kürze zusammengefasst werden.

Die Kommission E ist ein Sachverständigenrat für das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, und war in den Jahren 1978-1995 zusätzlich in der Zulassungskommission tätig. In dieser Zeit wurden alle verfügbaren Daten zu 378 Drogen und Drogenzubereitungen in Monographien niedergelegt und mit positiver oder negativer Bewertung versehen. (30) Die gültigen Monographie-Fassungen inkl. Berichtigungen sind im Internet auffindbar. (39)

Seit der Gründung im Jahr 1989 arbeitet die European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) als Dachorganisation für nationale Fachgesellschaften für Phytotherapie, darunter fällt auch die Österreichische Gesellschaft für Phytotherapie (ÖGPHYT), mit dem Ziel einer Harmonisierung des Zulassungsstatus in Europa. (36) Nachdem über 100 Monographien veröffentlicht wurden, werden neue und aktualisierte Inhalte online zur Verfügung gestellt. (30)

Im Gegensatz zur ESCOP stellt das Herbal Medicinal Product Committee (HMPC) einen behördlichen Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel dar. Da es sich um ein Gremium der Europäischen Zulassungsbehörde (engl. European Medicines Agency, EMA) handelt, ist jeder EU-Mitgliedsstaat vertreten. Die erstellten Monographien sollen verbindlich für die Zulassungsbehörden aller EU-Staaten gelten. (36)

Pflanzen, die nicht nur in Europa vorkommen oder verwendet werden, können in den fünf seit 1999 veröffentlichten Monographie-Bänden der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) gefunden werden. Unter Zuhilfenahme dieser haben nationale Behörden Referenzen, um über die Zulassung bestimmter Präparate zu entscheiden. Die WHO-Monographien wurden als gebundene Werke veröffentlicht, sind allerdings auch über das Internet einsehbar. (31)

1.7. Verschreibungs- und Erstattungsfähigkeit

Gemäß § 30b, Abs. 1, Z 4, Allgemeines Sozialversicherungsgesetz (ASVG) veröffentlicht der Dachverband der österreichischen Sozialversicherungen den sogenannten Erstattungskodex (EKO), anhand dessen die Abgabe von

Arzneimitteln auf Kosten der sozialen Krankenversicherung ersichtlich ist. Es werden jene Arzneyspezialitäten aufgenommen, die in Österreich zugelassen, erstattungsfähig und gesichert lieferbar sind und nach dem nationalen und internationalen Stand der Wissenschaft eine für Anwendende sichere und wirkungsvolle Krankenbehandlung bieten. In der Druckversion des Jahres 2021 werden zum Beispiel Ginkgoblatt-Präparate als verfügbare Antidementiva gelistet (S. 344), oder eine Kombination aus Baldrianwurzel, Hopfenzapfen, Passionsblumenkraut, Johanniskraut, Mistelkraut und Melissenblättern als Teezubereitung für menopausale Beschwerden (S. 334). (40) Das bedeutet, dass alle übrigen (phytotherapeutischen) Arzneimittel nicht kassenfrei erhältlich sind, jedoch vom chefärztlichen Dienst bewilligt werden können.

Ohne zugehörige Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit wird eine Anwendung von Phytopharmaka bei Kindern, Schwangeren oder Stillenden kritisch betrachtet bzw. aus Sicherheitserwägungen nicht geraten. (36) Auf die Anwendungsrisiken der einzelnen Phytotherapeutika in der Schwangerschaft und Stillzeit wird in den jeweiligen Kapiteln je nach Datenlage explizit eingegangen. Bezüglich Phytotherapie bei Kindern soll unter anderem darauf geachtet werden, dass keine alkoholischen Tinkturen verwendet werden. Ebenso ist unter einem Alter von zwölf Jahren abhängig von Alter und Körpergewicht eine andere Dosis von Teezubereitungen oder Fertigpräparaten notwendig. (27)

1.8. Pharmakologische Aspekte

Pflanzliche Arzneimittel haben in der Pharmakotherapie eine große Bedeutung, etwa durch die Isolation von Pflanzenwirkstoff. Die Übergänge zwischen der Behandlung mit einem Rohextrakt und synthetisch hergestellten „reinen“ Inhaltsstoffen sind dabei fließend. (41)

Phytopharmaka können in ihre Inhaltsstoffe unterteilt werden, um eine pharmazeutische Standardisierung zu ermöglichen. Man unterscheidet Hauptwirkstoffe (sog. Effektoren), die für die klinische Wirksamkeit allein ursächlich sind. Daneben gibt es wirksamkeitsmitbestimmende Stoffe sowie Begleitstoffe (sog. Koeffektoren), die die Pharmakokinetik beeinflussen. Weiter

gibt es Gerüststoffe, die vor allem aus Cellulose bestehen und durch die die Pflanze ihre Stabilität und ihren Aufbau behält. (36)

Da der Wirkstoffgehalt einer pflanzlichen Droge je nach Standort, Alter und Verarbeitung schwanken kann, ist eine Standardisierung von Vorteil. (5) Um naturbedingte Unterschiede – etwa durch klimatische Faktoren – zwischen verwendeten Pflanzenteilen auszugleichen, werden Referenzmuster erstellt, die die Möglichkeit einer Vergleichsmessung bieten. (30) In den vorhandenen Pflanzenmonographien werden Vorgaben für die jeweilige Arzneidroge definiert und das zu wählende Droge-Extrakt-Verhältnis angegeben. (31)

Der Gewinn von pflanzlichen Drogen erfolgt entweder durch Wildsammlung oder durch Arzneipflanzenanbau, wobei letzterer zu einer qualitativ hochwertigeren Droge mit gleichmäßigerer Zusammensetzung führt. (42) Durch Trocknung und Stabilisierung wird aus der Frischpflanze die getrocknete Form – die Droge – gewonnen, die aufgrund einfacherer Handhabung meist in zerkleinerter Form auf den Markt kommt. In dieser Form ist sie eine Ausgangsdroge für alle weiteren Verarbeitungsschritte, zu denen die Extrakte, Öl-Mazerate oder wässrige Tee-Zubereitungen gehören. (30) In der letztendlichen Darreichungsform pflanzlicher Arzneimittel gibt es eine große Bandbreite, die unter anderem Teemischungen, Trocken- und Flüssigextrakte, Salben oder Fertigarzneimittel beinhaltet. Zu letzteren gehören die Tabletten, Dragees, Kapseln, Tropfen, Ampullen und die Sirupform. (43)

1.9. Qualitätssicherung

Qualitätskriterien in der Phytotherapie dienen der Sicherstellung der klinischen Wirksamkeit. Phytopharmaka müssen dabei den gleichen Anforderungen wie chemisch-synthetische Pharmaka gerecht werden können. (38) Die Qualitätskriterien werden in Tabelle 1 zusammengefasst.

Qualitätskriterium	Voraussetzungen
<i>Nachgewiesene pharmazeutische Qualität</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pflanzenauswahl durch Selektion und Züchtung • Konstante Anbaubedingungen (Samenmaterial, Bodenbeschaffenheit, Standort, Erntezeit) • Herstellungsverfahren und Extraktionsmittel mit Spezifikation der Extraktionsqualität • Galenische Form des standardisierten Extrakts als Tablette, Dragee, Kapsel oder Lösung
<i>Chemisch-analytische Qualitätskontrolle</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC): sichert Homogenität der pflanzlichen Extrakt-Wirkstoffe
<i>Therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Experimentelle und klinische Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit • nachvollziehbare Indikationsangaben • Pharmakologisch-toxikologische Prüfung der akuten und chronischen Toxizität
<i>Günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Prüfungen und therapeutische Erfahrung

Tabelle 1: Zusammenfassung von Qualitätskriterien für Phytotherapeutika (30, 43, 44)

Hierbei ist zu bedenken, dass die rechtliche Einordnung in rationale oder traditionelle Arzneimittel nicht von der verwendeten Droge, sondern von der Erfüllung der Qualitätskriterien abhängig ist. So kann ein und dieselbe Droge zu unterschiedlichen Präparaten verarbeitet werden, die sich im Evidenzgrad unterscheiden und daher nicht wahllos untereinander ausgetauscht werden können. (11)

1.10. Wirkung und Wirksamkeit

Es gibt Lehrmeinungen, dass sich die Wirkung der Phytotherapie auf die Psyche nicht allein nur auf pharmakologische Prinzipien stützt, sondern auch auf die Wirkebene der Zuwendung, sowie auf die Stärkung der Eigeninitiative als salutogenetische Wirkung. (27) Unter Salutogenese versteht man nach Antonovsky (1923-1994) ein Modell der Gesundheitsentstehung sowie -erhaltung, das den Fokus auf die Gesundheit (komplementär zum Fokus auf Krankheit bei

der Pathogenese) legt. Als ein wichtiger Faktor zur Gesundheitsentstehung dient hier das Gefühl einer Handhabbarkeit; also die Möglichkeit, durch eigene Ressourcen oder Handlungen Herausforderungen zu bewältigen. (45, 46) Anhand von Selbstwirksamkeitserfahrungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, Gesundheitsverhalten auszuüben. (47) So wird etwa der Effekt der phytotherapeutischen Zubereitungen zur Therapie von Schlafstörungen nicht etwa zwingend nur einer naturwissenschaftlich nachweisbaren Wirkung zugeschrieben, sondern es wird der Effekt der Zubereitung mit dem Effekt eines Schlafrituals verglichen. (48) Es dürfte auch die Wirksamkeit des Placeboeffekts für die Wertschätzung der Phytopharmaka in der Bevölkerung mitverantwortlich sein. (49)

Da die Phytotherapie vorrangig nach pharmakologischen Prinzipien arbeitet, sind auch pharmakologische Neben- und Wechselwirkungen möglich bzw. zu erwarten. (27) Hier sind etwa Interaktionen der CYP-Enzyme zu nennen, durch die der Metabolismus von anderen Arzneistoffen verändert werden kann. Relevante Beispiele sind hyperforinreiche Johanniskrautextrakte sowie Ginkgo-biloba-Extrakte; beide finden Anwendung in der Psychiatrie. (36)

Das Besondere an der Phytotherapie wäre die Breite des Indikationsbereiches vieler Präparate. Diese nimmt mit der Anzahl der Wirkstoffe, die ein Phytotherapeutikum enthält, zu. Es wird postuliert, dass sich die Wirkung nicht nur auf die Verwendung chemisch-definierter Einzelstoffe stützt, sondern oft auf die Verwendung von Vielstoffgemischen. (43) In diesem Zusammenhang wird auch gelegentlich argumentiert, dass die Verwendung einer ganzen Pflanze gegenüber den einzelnen extrahierten Wirkstoffen manchmal überlegen ist. (50) Diese „Multi-Target-Therapie“, die sich auf der Synergie der Einzelbestandteile beruft, wird kontrovers diskutiert. (9)

Eine Wirksamkeit kann Nutzenden von Phytotherapie generell nur dann garantiert werden, wenn bei der Gewinnung der Pflanze auf die Verwendung von definierten Arzneibuchdrogen, im Gegensatz zu wild gesammelten oder eigen angebaute Pflanzen, geachtet wird. (36)

2 Methoden

Diese Diplomarbeit stellt eine narrative Literaturrecherche dar, um den Stellenwert der rationalen Phytotherapie bei häufigen psychischen Erkrankungen zu beschreiben. Zu Beginn erfolgt eine Begriffsdefinition durch Einbeziehen verfügbarer Enzyklopädien und wissenschaftliche Fachliteratur.

Zur Orientierung über den Umfang des Themas wurde auch die Internetpräsenz der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie genutzt. Es folgte die systematische Sichtung verfügbarer Primärliteratur. Zur Recherche der Literatur wurden Literaturdatenbanken (in erster Linie PubMed, Google Scholar) herangezogen. Soweit öffentlich verfügbar, wurden alle Pflanzenmonographien der unterschiedlichen Gesellschaften Herbal Medicinal Product Committee (HMPC), European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP), World Health Organization (WHO) und Kommission E, einer Zulassungskommission für pflanzliche Arzneimittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland, eingesehen.

Ziel ist die Beantwortung folgender Forschungsfrage: „Welchen Stellenwert haben Phytopharmaka in der Therapie psychischer Erkrankungen?“ Dazu wird zunächst auf die häufigsten psychiatrischen Indikationen eingegangen, bei deren Therapie Phytopharmaka eingesetzt werden: affektive Störungen, Angststörungen, Schlafstörungen und das dementielle Zustandsbild. Anschließend an jedes Kapitel werden die für die jeweiligen psychischen Erkrankungen relevantesten Phytopharmaka genauer beleuchtet. Es wird dabei möglichst auf Indikationen, Wirkweise, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen eingegangen. Anschließend folgt eine Beschreibung jener Phytopharmaka, für die eine (vorläufige) Evidenz vorliegt.

3 Ergebnisse

3.1. Phytotherapeutika zur Behandlung von affektiven Störungen

Als affektive Störungen fasst man eine Gruppe von Erkrankungen zusammen, denen eine Störung der Affektivität gemeinsam und charakteristisch ist. (51) In der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) herausgegeben 10. Ausgabe der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10) werden diese im Kapitel „F3“ beschrieben. (52) Grundsätzlich werden zwei Pole eines Spektrums unterschieden, anhand derer affektive Erkrankungen eingeteilt werden können: der depressive Pol und der manische Pol. Je nach Auslenkung der Erkrankung unterscheidet man daher unipolare und bipolare (in beide Richtungen gelenkte, sprich hypomanisch-manische und depressive bzw. gemischte) affektive Störungen. (51)

Die Art und Weise der Klassifikation und Einteilung hat sich über die Jahre verändert; ehemalige Unterscheidungen (etwa in endogene, neurotische und reaktive Depression) wurden in neuen Auflagen der üblichen Klassifikationen nicht übernommen. (53) Neben der Einteilung nach Polarität können affektive Störungen auch nach dem zeitlichen Verlauf beschrieben werden: monophasisch (als einmalige Episoden) oder mit rezidivierenden oder chronischen Verläufen. Ebenso erfolgt eine Einteilung nach Schweregrad: leicht, mittel oder schwer. Bei einer leichten- oder mittelschweren Episode können zusätzlich somatische Beschwerden vorliegen; eine schwere depressive Episode kann hingegen mit oder ohne psychotische Symptome auftreten. (54)

Die Lebenszeitprävalenz ist mit 17% (für beide Geschlechter) für die unipolare depressive Störung hoch, weswegen sie neben den Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen zählt. Die Diagnose wird bei Frauen häufiger als bei Männern gestellt. (54) Es gibt Berechnungen zur sogenannten globalen Krankheitslast, die versucht anhand epidemiologischer Daten den Stellenwert von Erkrankungen in der Bevölkerung zu quantifizieren. Depressive Störungen sind dabei für die größte globale Krankheitslast („Global Burden of Disease“) verantwortlich, mit einer steigenden Tendenz. (55) Es existiert eine

hohe Komorbidität der depressiven Störung mit anderen psychischen Erkrankungen. (56) Aus epidemiologischer Sicht verursacht die depressive Störung einerseits eine hohe persönliche biopsychosoziale Belastung, andererseits auf makroskopischer Ebene auch eine große ökonomische Belastung, verursacht durch die reduzierte Belastbarkeit und Produktivität. (57)

Es wird von einer multifaktoriellen Genese der unipolaren affektiven Störungen ausgegangen. (54, 58) Einerseits ist der ätiopathogenetische Einfluss genetischer Faktoren anhand von Zwillingsstudien evident, andererseits werden neuroendokrinologische, chronobiologische, somatische psychosoziale Faktoren, sowie Persönlichkeitsfaktoren diskutiert. (58) Diese multifaktorielle Genese entspricht dem Verständnis des biopsychosozialen Krankheitsmodells. Diese unterschiedlichen Entstehungsfaktoren können in Folge als potentielle Ansatzpunkte für die Therapie dienen. (59, 60)

Das zeitliche Kriterium für die Diagnose einer Depression beträgt zwei Wochen. Die Hauptsymptome der Depression sind eine gedrückte Stimmung, Interessens- und Freudeverlust, sowie ein verminderter Antrieb bzw. eine gesteigerte Ermüdbarkeit. Weitere Symptome können ein Verlust des Selbstwertgefühls sein, Schuldgefühle, Suizidalität, Grübelneigung, Unkonzentriertheit und psychomotorische Agitiertheit bzw. Hemmung, Schlafstörungen jeder Art sowie Veränderungen in Appetit und Gewicht. (52) Die Diagnose wird primär klinisch gestellt, indem ein psychopathologischer Befund erhoben wird, eine gezielte Anamnese durchgeführt wird und nach auslösenden Faktoren wie Konflikten, Erkrankungen oder Familienanamnese gefragt wird. (61) Es gibt unterschiedliche Screening-Fragen, die zur orientierenden Abschätzung des seelischen Wohlbefindens herangezogen werden können. Ebenso ist die Exploration von Suizidalität bei Menschen mit Depressionen von besonderer Wichtigkeit. (58) Die Hälfte aller Suizide werden im Rahmen einer Depression verübt. Etwa 15% der Patient*innen mit depressiver Episode verüben einen Suizidversuch. (62)

Die Therapie gemäß der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression soll nach Diagnosesicherung auf die Linderung der depressiven Symptomatik abzielen. Dazu gibt es unterschiedliche Strategien, die sich grundsätzlich auf vier Säulen

stützen: 1.) die psychosoziale Begleitung, 2.) die Behandlung mit Psychopharmaka, 3.) die psychotherapeutische Intervention und 4.) eine Kombinationstherapie aus psychopharmakologischen und psychotherapeutischen Ansätzen. (63)

3.1.1. Ausgewähltes Phytotherapeutikum: Johanniskraut

In der pharmakologischen antidepressiven Therapie mit Phytopharmaka spielen vorrangig Johanniskrautextrakte (*Hypericum perforatum*) eine bedeutende Rolle. Johanniskrautextrakte werden häufig verordnet und auch häufig als Selbstmedikation versucht. (54) Auch in der S3-Leitlinie zur unipolaren Depression wird unter den Phytotherapeutika nur Johanniskraut erwähnt; es wird ein erster Behandlungsversuch empfohlen, wenn Patient*innen dieses Antidepressivum eher aufgrund der „Natürlichkeit“ des Produkts akzeptieren würden. Jedoch sei eine ausführliche Aufklärung über Interaktionen und eine ärztliche Betreuung notwendig. (63) Johanniskrautpräparate werden als beliebtes „pflanzliches“ Einstiegsmittel in der antidepressiven Therapie beschrieben, wobei die Gefahr bestehe, dass im Stufenplan stehengeblieben würde. (62)

Das vor allem in Europa, aber auch im Westen Asiens wachsende „echte Johanniskraut“ gehört der Familie der Johanniskrautgewächse (*Hypericaceae*) an. Die Pflanze wächst in Form von Stauden und weist gelbe Blüten auf, die beim Zerreiben zwischen den Fingern eine rote Verfärbung zeigen. (30) Der für die phytopharmakologische Therapie verwendete Teil der Johanniskraut-Pflanze ist die in der Blütezeit geerntete Blütenspitze. (64) Es wird vermutet, dass „Hyperforin“ jener Inhaltsstoff in Johanniskraut-Extrakten ist, der für die antidepressive Wirkung verantwortlich ist. Die Johanniskraut-Extrakte werden pharmakologisch mit der Kategorie der nicht-selektiven Monoaminrückaufnahme-Inhibitoren („MAO-Hemmer“) in Verbindung gebracht. (10) Andererseits wird diskutiert, dass eine genaue Wirkweise nicht geklärt ist, und der antidepressive Effekt wahrscheinlich auf der Wiederaufnahmehemmung von Serotonin und Noradrenalin beruht. (65, 66) Andererseits wird auch eine Förderung der Produktion von Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, GABA und Glutamat beschrieben, und die Wiederaufnahmehemmung nur auf hohe Dosen

zurückgeführt. (62) Mit Verzögerung von 1-2 Wochen nach Einnahme zeigt sich eine antidepressive Wirkung. Diese Wirkung ist allerdings nicht zweifelsfrei bewiesen; so gibt es neben den klinischen Studien, die eine Wirksamkeit zeigen, ebenso viele Studien, in denen sich die Wirksamkeit von Johanniskraut nicht von der eines Placebos unterscheidet. (10)

Die Nebenwirkungen seien trotz der erwiesenen antidepressiven Wirkung nicht zu vernachlässigen. (53) Die bekannteste Nebenwirkung von Johanniskraut ist die reversible Photosensibilisierung, die auf den Wirkstoff „Hypericin“ zurückgeführt werden kann. (67) Diese war bereits Ende der 1980er Jahre bekannt und wurde in der Monographie der Kommission E besonders bei hellhäutigen Personen beschrieben. (68) Es können Lichtdermatosen verursacht werden, wobei die Schwellendosis bei zwei bis vier Gramm des marktüblichen Präparats (entsprechend 5-10 Milligramm Hypericin) liegen dürfte. (69) Gemäß traditioneller Anwendung wird in der HMPC-Monographie empfohlen, nach Überdosierung für ein bis zwei Wochen die Sonnen-/UV-Licht-Exposition zu meiden. (70) Gemäß „well-established use“ wird in der HMPC-Monographie eine generelle Vermeidung intensiver UV-Exposition empfohlen. (71) Aufgrund veröffentlichter Fallberichte sollte daher der Gebrauch von Johanniskraut-Extrakten bei Menschen mit sensibler Haut oder während Einnahme anderer photosensibilisierender Medikamente nur unter Vorsicht stattfinden. (72) Allergische Reaktionen, symptomatisch etwa durch Hautausschläge und Juckreiz, werden ebenso beschrieben. (73) Die Einnahme von Johanniskraut wird gemäß WHO-Monographie nicht empfohlen, wenn eine Allergie gegenüber der Clusiaceae-Familie bekannt ist. (74) In einer Placebo-kontrollierten Studie wurde weiter ein marginal häufigeres Auftreten von Anorgasmie bei Johanniskraut-Einnahme im Vergleich zur Placebo-Gruppe beschrieben. (75) Als unerwünschte Arzneimittelwirkung kann dadurch, dass die Extrakte als Induktoren von CYP3A4 und P-Gp wirken, ein Wirkungsverlust wichtiger Arzneistoffe wie Digoxin, Ciclosporin, hormonale Kontrazeptiva, Phenprocoumon und vielen Antiepileptika erfolgen. (10, 54) Johanniskrautextrakt wird dabei als starker CYP3A4-Induktor beschrieben. (76) Während der parallelen Einnahme anderer Medikamente kann es zur Wirkungsabschwächung kommen, und beim Absetzen entsprechend durch einen starken Anstieg der Serumkonzentration zu einer erhöhten Toxizität von

Wirkstoffen. (54) Es existiert ein Fallbericht zum Auftreten eines möglichen serotonergen Syndroms unter Monotherapie mit Johanniskraut-Extrakten: Dabei handelt es sich um eine serotonerge Überstimulation, die klinisch durch Unruhe, Verwirrtheit, Hitzewallungen, Tachykardie, Hypertonie, Übelkeit und Erbrechen manifest werden kann. (77) Durch die geschwächte Wirkung oraler Kontrazeptiva bei gleichzeitiger Einnahme von Johanniskrautextrakten kann es zu Durchbruchblutungen bis hin zu einer unerwünschten Schwangerschaft kommen. (78) Diese Wirkungsabschwächung erfolgt durch die Induktion von Cytochrom P450 3A4. Es wird daher bei gleichzeitiger Anwendung von Johanniskrautpräparaten und oralen Kontrazeptiva eine zusätzliche Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen. (79) Gemäß der Internetpräsenz „Embryotox.de“ in Zusammenarbeit mit der Charité Universitätsmedizin Berlin liegen keine umfangreichen systematischen Studien zur Sicherheit der Anwendung von Johanniskrautextrakten in der Schwangerschaft und Stillzeit vor, weswegen auf besser untersuchte antidepressive Alternativen wie Sertralin oder Citalopram verwiesen wird. (79) Bezüglich der Einnahme im ersten Trimenon existiert eine prospektive Kohortenstudie aus Kanada, in der 54 Frauen – darunter 49 Frauen im ersten Trimenon – unter Johanniskrauteinnahme während und nach der Schwangerschaft beobachtet wurden. Es zeigte sich dabei in dieser Studie weder eine erhöhte Fehlbildungsrate noch eine vermehrte Frühgeburtslichkeit im Vergleich zum generellen Risiko in der Allgemeinbevölkerung. (80) Während Hypericin die Prolaktinproduktion senken kann, wurde in einer Untersuchung von 33 Mutter-Kind-Paaren im Verlauf des ersten Lebensjahres des Kindes weder eine verringerte Milchproduktion festgestellt noch eine folglich verringerte Gewichtszunahme des Säuglings beschrieben. (81)

In der rezentesten und bisher größten Meta-Analyse über Johanniskraut, in der 27 Studien mit insgesamt 3808 Personen eingeschlossen wurden, konnte keine Aussage über einen Langzeiteffekt getroffen werden, da keine der Studien über zwölf Wochen dauerte. Für milde bis mittelstarke Depressionen konnte ein vergleichbarer Effekt zu den üblicherweise eingesetzten SSRIs gefunden werden, jedoch gibt es keine Evidenz für den Einsatz bei schwerer Depression oder Suizidalität. (82)

3.1.2. Weitere Phytotherapeutika bei Depression

Ein anderes Phytotherapeutikum, das in geringem Ausmaß Anwendung zur Therapie depressiver Störungen findet, ist der als Küchengewürz bekannte Safran (*Crocus sativus*). (83) Die violette Safranblüte weist rote Stempelfäden auf, die im Herbst – zur Blütezeit der Pflanze – geerntet werden können. Der Großteil der Safranernte erfolgt im Iran. (50) Es existiert eine Metaanalyse von randomisierten kontrollierten Studien (RCT), die den Effekt von Safran in der Therapie der Depression untersucht hat. Dabei wurden von 21 Untersuchungen fünf Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Es wurde ein positiver Effekt auf die depressive Symptomatik durch Safranpräparate im Vergleich zu Placebo-Kontrollgruppen beschrieben. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen festgestellt, wobei jedoch keine Langzeitnebenwirkungen erhoben wurden. Ebenso fehlen größere Studien und Daten zu der Sicherheit, Wirkmechanismen und Effektivität von Safran in der Behandlung von Depressionen. (84) In einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 56 Frauen und Männern, im Alter zwischen 18 und 54 Jahren, wurde ein antidepressiver Effekt von Safran versus eines Placebopräparats in einem Zeitraum von acht Wochen bestimmt. Die mittelfristige Wirkung von Safran auf die Stimmung wurde anhand eines standardisierten Fragebogens erhoben; es wurde aber auch der akute Effekt gemessen, indem psychologische und physiologische Parameter nach Safraneinnahme erhoben wurden. Es korrelierten dabei in dieser Studie die Werte des Safran-Abbauprodukts Crocetin im Urin mit den Veränderungen in den Ergebnissen des Depressions-Fragebogens. (85) Es existiert jedoch eine Negativ-Monographie der Kommission E aus dem Jahr 1987, in dem keine Wirksamkeit belegt wird und abortive Wirkungen beschrieben werden. Weiter werden Überdosis-Wirkungen wie Purpura, Thrombozytopenie und Kollaps beschrieben. (86)

Ebenso wird gelegentlich von positiven Effekten von Curcumin, dem Hauptbestandteil des bekannten leuchtend gelben Küchengewürzes Kurkuma oder Gelbwurz (*Curcuma longa*), in der Behandlung der depressiven Störung berichtet. (87, 88) Der verwendete Teil der in Indien heimischen Gelbwurzel ist das Rhizom, das im Winter geerntet wird. (50) In einer Studie aus dem Iran wurden 111 Patient*innen in zwei Gruppen für eine pharmakologische Therapie

von sechs Wochen eingeteilt: Eine Gruppe erhielt eine übliche antidepressive pharmakologische Therapie mit einer Tagesdosis von 20 Milligramm des Serotonin-Reuptake-Inhibitor (SSRI) Fluoxetin sowie einer Curcuminoid-Piperin-Kombination, die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich das SSRI. Piperin wurde als Verstärker der Bioverfügbarkeit verwendet. Die Studie wies einige Limitationen auf (keine Placebo-Kontrollgruppe, keine Monotherapie mit Curcuminpräparaten). Es wurde ein positiver Effekt in der Wirkung der Fluoxetin-Curcuminoid-Piperin-Kombination auf die depressive Symptomatik in dieser Studie festgestellt. (89) In einer Metaanalyse wurde ein möglicher antidepressiver Effekt beschrieben, aber auch auf die mangelnde Datenlage – besonders in Bezug auf (Langzeit-)Nebenwirkungen – hingewiesen. (87) Eine weitere Metaanalyse beschreibt ähnliche Limitationen durch die geringe Datenlage und nimmt Bezug auf die fragliche optimale Dosis von Piperin, das zur Absorption und verbesserten Bioverfügbarkeit von Curcumin notwendig ist. (88) In der Monographie des HMPC sowie jener der Kommission E für Curcuma werden lediglich die Indikationen bei gastroenterologischen bzw. dyspeptischen Beschwerden wie Völlegefühl, Flatulenz oder langsamer Verdauung beschrieben. (90, 91)

Die Verwendung des Phytopharmakons Rosenwurz (*Rhodiola rosea*) zur Behandlung von Depressionen wird in einem systematischen Review aus dem Jahr 2011 erwähnt. (92) Es wird in der Literatur eine lange Tradition der Anwendung von Rosenwurz beschrieben, die Jahrhunderte zurückreichen soll, und aufgrund des Vorkommens in arktischen Gebieten vor allem in nordischen und slawischen Sprachen übermittelt wurde. (93) Der verwendete Pflanzenteil der mehrjährigen Pflanze mit den gelben Blüten und dicken Blättern ist die Wurzel. (50) Eine Studie hat zwei Dosierungen von Rosenwurz-Extrakten auf ihre Wirksamkeit im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Placebo) untersucht und hat dabei auf ein mögliches antidepressives Potential beider Dosierungen von 340 Milligramm bzw. 680 Milligramm *R. rosea* Extrakt über den Zeitraum von sechs Wochen geschlossen. Dabei seien in dieser Studie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. (94) Die Sicherheit in der Anwendung von Rosenwurz-Extrakten (in Bezug auf Spezialextrakt SHR-5) wird auf das wahrscheinlich geringe Interaktionspotential mit anderen Medikamenten bezogen. (95) Der antidepressive Effekt scheint auf der Stimulation des Nervensystems und

der Linderung von Erschöpfungssymptomen zu basieren. Rosenwurz wird in der Literatur häufig als Adaptogen bezeichnet. (96) Adaptogene werden als medizinische Heilmittel beschrieben, die einen Zustand erhöhter Widerstandsfähigkeit bewirken sollen. (97) Über die Wirksamkeit in der Behandlung geistiger Erschöpfung durch Zunahme körperlicher Leistungsfähigkeit gibt es unterschiedliche Ergebnisse; es wird auf die Notwendigkeit einer streng durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie verwiesen, um genauere Aussagen über die tatsächliche Wirksamkeit treffen zu können. (98) Gemäß HMPC-Monographie wird aufgrund der langzeitigen traditionellen Verwendung eine Einnahme zur kurzfristigen Symptombekämpfung von Stress oder Erschöpfung als wirksam bewertet. (99)

In einer Übersichtsarbeit wird *Echium* (vulgo kaukasischer Natternkopf) als möglicherweise antidepressiv wirksam beschrieben. (92) Es handelt sich dabei um eine stark behaarte Pflanze, die einen dichten Blütenstand aufweist, welcher phytopharmakologisch Anwendung findet. (50) Die im Iran weit verbreitete als Stimmungsaufheller angewandte Pflanze wurde in einer Untersuchung mit 35 Patient*innen über sechs Wochen im Vergleich mit einem Placebo getestet und zeigte in dieser Studie eine signifikante Reduktion der depressiven Symptome gegenüber der Kontrollgruppe. Unter den genannten unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden Kopfschmerzen, Somnolenz, Erbrechen, Mundtrockenheit, Verstopfung und eine verschwommene Sicht angeführt. Eine wichtige Limitation der Studie stellt die geringe Probengröße dar. (100) Es konnte keine Pflanzenmonographie zu *Echium* ausfindig gemacht werden.

Lavendel (*Lavandula angustifolia*) ist ein Phytopharmakon, das in der Literatur vor allem in Zusammenhang mit einer anxiolytischen Wirkung gebracht wird. (101-105) Die durch den intensiven Duft bekannte Heilpflanze stammt ursprünglich aus Frankreich und dem westlichen Mittelmeerraum. Die Pflanze wächst als Strauch und kann dabei bis zu einem Meter groß werden. Die verwendeten Pflanzenteile sind die blauviolettten Blüten. (50) In einer vierwöchigen doppelblinden randomisierten kontrollierten klinischen Studie zur Wirkung von Lavendelextrakt in Kombination mit dem trizyklischen Antidepressivum Imipramin konnte ein adjuvanter Effekt dargestellt werden. Es wurden 45 ambulante Patient*innen, bei

denen die diagnostischen Kriterien für die schwere Depression gemäß der 4. Ausgabe des Diagnostischen und Statistischen Handbuchs Psychischer Störungen (DSM-IV, engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), ein Klassifikationssystem der American Psychiatric Association (APA), zutrafen, in der Studie untersucht. Die Studienteilnehmenden wurden in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe A erhielt eine Placebo-Tablette und Lavendel-Tropfen, Gruppe B erhielt eine Imipramin-Tablette und Placebo-Tropfen und Gruppe C erhielt eine Imipramin-Tablette und Lavendel-Tropfen. Es wurde gezeigt, dass die Monotherapie mit Imipramin eine stärkere antidepressive Wirkung als die Monotherapie mit Lavendel-Extrakt aufwies. Jedoch zeigte sich die Kombination aus Imipramin mit Lavendel-Tropfen als effektiver als die Monotherapie mit dem Antidepressivum allein, was auf einen adjuvanten depressiven Effekt hinweisen könnte. (106)

3.2. Phytotherapeutika zur Behandlung von Angst- und Unruhe

Angst gehört zum menschlichen Leben und wird als fundamentales Erlebnis beschrieben. (107) Angst tritt sehr häufig und bei den unterschiedlichsten Erkrankungen auf, weswegen das Vorliegen von starken Ängsten nicht automatisch zur Diagnose einer Angststörung führen muss. (108) Angst fungiert als biosoziales Signal für die Betroffenen und trägt so zu einer sicheren interpersonellen Beziehung und einem vorsichtigen, risikobewussten Umgang mit der Umwelt bei. (62) Ängste können gemeinsam oder unabhängig von anderen psychischen Störungen auftreten. Die Behandlungsbedürftigkeit ergibt sich dabei vor allem anhand des Ausmaßes der Lebenseinschränkungen. Es werden physiologische (angemessene) und pathologische (krankhafte) Angstformen unterschieden, wobei die pathologischen weiter in primäre und sekundäre (z.B. im Rahmen von anderen Erkrankungen, wie Depressionen, auftretende) unterteilt werden können. (109) Pathologische Angst hat die Merkmale, dass sie ohne Grund und in inadäquatem Ausmaß stark ist, chronisch anhält, zu Vermeidungsverhalten und zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt. (66) Prinzipiell wird Angst von Ängstlichkeit unterschieden, indem Angst als Zustandsform verstanden wird – als momentane Spannung und Besorgnis – und Ängstlichkeit als Prädisposition und Persönlichkeitsmerkmal. (109) Der gemeinsame Nenner aller Angststörungen ist die übermäßige Furcht- oder Angstreaktion, wobei gemäß der 5. Auflage des DSM (DSM-V) unter Furcht eine Reaktion auf eine unmittelbare Bedrohung verstanden wird und unter Angst eine Erwartung einer zukünftigen Bedrohung. Dementsprechend würde Furcht eher eine Kampf-oder-Flucht-Reaktion hervorrufen, während Angst mit einer Hypervigilanz, einem erhöhten Muskeltonus und einem konsekutivem Vermeidungsverhalten einhergehen würde. (110)

Nach ihrem Verlauf können Angststörungen in episodische oder persistente Erkrankungen eingeteilt werden; außerdem werden Angststörungen mit oder ohne situative Auslöser unterschieden. Die Kombination dieser Dimensionen ergeben ein mögliches Typisierungsschema: Eine episodische Angststörung mit situativem Auslöser wäre die akute Stressreaktion oder Anpassungsstörung, bei zeitlicher Persistenz würde man von einer Phobie sprechen. Wenn die Störung episodisch auftritt, aber dabei kein Auslöser vorhanden ist, kann es sich um eine

Panikstörung handeln. Die generalisierte Angststörung tritt ohne Auslöser und mit persistentem zeitlichem Verlauf auf. (107)

Gemäß ICD-10 werden die Angststörungen in den Kapiteln F40 (phobische Störungen) und F41 (andere Angststörungen) beschrieben. Bei einer phobischen Störung liegt Angst vor, die auf ein eindeutig definiertes Objekt oder eine Situation bezogen ist. Das Ausmaß ist dabei subjektiv unterschiedlich und kann von Unbehagen bis zur Panik reichen. Üblicherweise tritt auch bereits Erwartungsangst, noch vor dem Ereignis der Situation, auf. Dazu zählen die Agoraphobie (Angst vor offenen Plätzen und Menschenmengen), die soziale Phobie und die spezifischen bzw. isolierten Phobien (als Beispiele seien die Höhenangst, Klaustrophobie oder Tierphobien genannt). (111) Unter den Diagnosen F41 werden die Panikstörung (F41.0), die generalisierte Angststörung (F41.1) und die gemischte Angst- und depressive und Störung (F41.2), sowie sonstige Formen erfasst. (111)

Für die Ursachenerklärung der Angststörung gibt es unterschiedliche Modelle und Theorien. (107) Die Ätiopathogenese der Angststörungen umfasst viele Faktoren, darunter einerseits biologische und andererseits psychosoziale. (58) In analoger Weise zu anderen (psychischen) Erkrankungen kann zur Erklärung des Ursprungs der Angststörungen das Vulnerabilitäts-Stress-Coping-Modell Anwendung finden: Dabei wird von unterschiedlicher Anfälligkeit (Vulnerabilität) ausgegangen. Wenn zusätzlich die belastende Situation (Stressor) zu groß wird und keine adäquaten Gegenmaßnahmen (Coping) ausreichen, dann kommt es zum Auftreten von Störungen. (61) Angststörungen sind nicht angeboren, jedoch kann eine Prädisposition im Sinne einer erhöhten Vulnerabilität und Labilität vererbt werden. (109)

Eines der häufigsten psychischen Symptome ist die Angst, weswegen es naheliegend ist, dass Angst- und Panikstörungen in der Allgemeinbevölkerung stark vertreten sind. (61) In Europa zählen Angststörungen neben den unipolaren affektiven Störungen und Substanzabhängigkeiten zu den häufigsten psychischen Störungen mit einer Lebenszeitprävalenz von 21% für alle Angsterkrankungen. Angehörige des weiblichen Geschlechts sind dabei zweimal häufiger betroffen als

Männer. Die in Europa am häufigsten auftretende Angststörung ist die spezifische oder isolierte Phobie, gefolgt von der sozialen Phobie und der generalisierten Angststörung. (58) Die Altersverteilung der Erstmanifestation von Angststörung zeigt, dass spezifische Phobien häufig erstmals in der Kindheit auftreten, während in der Adoleszenz eher soziale Phobien manifest werden. Agoraphobien treten meist erstmals im jungen Erwachsenenalter auf. Die generalisierte Angststörung hingegen weist eine zweigipfelige Altersverteilung auf, in der Jugend sowie um das 40. Lebensjahr. (107)

Die Symptome der Angst können auf psychischer und physischer Ebene manifest werden. Klassische körperliche Symptome sind etwa Herzklopfen, Kaltschweißigkeit, Zittern, Mundtrockenheit, Atemnot, Temperaturregulationsprobleme wie Hitze- oder Kältegefühl, Schwindel oder Brustschmerzen. Die psychischen Symptome reichen von Beklemmungsangst, Todesangst, Angst vor Kontrollverlust bis hin zu Entfremdungserlebnissen. (58)

Es existieren diagnostische Leitlinien für die Diagnose der jeweiligen Angststörungen. (111) Ein zeitlicher Richtwert für eine Einschätzung einer pathologischen Angstreaktion im Sinne einer Störung wird im DSM-V mit etwa sechs Monaten angegeben, wobei zu Flexibilität in der Interpretation geraten wird. (110) Depressionen und Angststörungen treten häufig als Komorbidität auf. (61)

Die Angststörungen, die am häufigsten klinisch therapiert werden, sind die Panikstörung/Agoraphobie, die generalisierte Angststörung und die soziale Phobie. (112) Die Effektivität von verhaltenstherapeutischen Verfahren bei Angststörungen ist zuverlässig gesichert. Kognitive Verfahren sollen die Denkmuster korrigieren; die Basis für diesen Zugang stellt die ausreichende Information und Edukation über die Ursachen von Ängsten und ihren Konsequenzen dar. Psychodynamische Ansätze finden etwa in der Behandlung der generalisierten Angststörung Platz. Eine Kombination aus psychopharmakologischen und nicht-pharmakologischen Therapieansätzen soll erwogen werden. Nicht-pharmakologische Verfahren wären das ärztliche Gespräch, Entspannungstechniken, Habituationstraining und die Verhaltenstherapie. (61) Die medikamentöse Standardtherapie der

Angststörungen sind die Antidepressiva SSRIs und SNRIs, da sie ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. (112) Jedoch tritt der therapeutische Effekt erst mit einer Latenz von zwei bis drei Wochen ein, sodass bei akutem Leidensdruck kurzfristig die schnell wirksamen Benzodiazepine eingesetzt werden können. Hier muss das Gewöhnungs- bzw. Abhängigkeitspotential bedacht werden, weswegen eine Langzeittherapie hiermit nicht indiziert ist. (61) Bei Angststörungen wird als mittel- bis langfristiges Vorgehen ebenso die anxiolytische Phytotherapie empfohlen, z.B. mit Hopfen/Baldrian-Johanniskraut-Kombinationspräparaten. (113) Einige pflanzliche Sedativa weisen ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Es soll jedoch der bei vielen flüssigen Phytotherapeutika vorhandene hohe Alkoholgehalt beachtet werden. (61)

Ein untersuchtes Phytopharmakon zur Therapie von Angststörungen ist das Sedativum Kava-Kava (*Piper methysticum*), das in Ozeanien beheimatet ist und eine Verwandtschaft mit dem in Mitteleuropa üblichen Pfeffer aufweist. (83) Die Pflanze wird daher auch als „Rauschpfeffer“ bezeichnet und stellt eine bis zu drei Metern hohe Kletterpflanze dar. Die verwendeten Pflanzenteile sind die Wurzeln, die ganzjährig geerntet werden können. (50) Auf pazifischen Inseln wird die Pflanze aufgrund des beruhigenden Effekts zeremoniell als Getränk verwendet, seit Ende des 20. Jahrhunderts wurde sie auch in den Vereinigten Staaten von Amerika beliebt. (114) Die anxiolytische Wirkung von Kava-Kava in der Behandlung von Angststörungen wurde in vielen Untersuchungen, darunter eine große Zahl randomisierter kontrollierter Studien, gezeigt. (115-117) Seit 2002 wurde Kava-Kava jedoch wegen hepatotoxischer Nebenwirkungen und nachfolgender Bedenken EU-weit vom Markt genommen. (109) Aus dem Jahr 2007 existiert eine Schrift eines Komitees der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die sich mit der Frage der Hepatotoxizität von Kava-Kava auseinandersetzt. Insgesamt wurden 93 Fallberichte gesichtet: Es wird von sieben Todesfällen und vierzehn Lebertransplantationen berichtet. Ein Zusammenhang mit Kava-Kava wurde in acht Fällen als wahrscheinlich erachtet, und in der Mehrheit (53 Fällen) als möglich. In fünf Fällen wurde ein Zusammenhang widerlegt. Es wurde analysiert, dass die Personen, die synthetische Kava-Kava-Produkte konsumierten, weniger häufig von unerwünschten Arzneimittelwirkungen betroffen waren als jene, die acetonische oder ethanolische Extrakte verwendeten.

Es wird das Fazit gezogen, dass weitere Forschung notwendig sei, um die Toxikologie der Kava-Kava-Bestandteile zu verstehen. Für den Fall einer eventuellen Marktwiedereinführung solle es eine möglichst international kooperierende Post-Marketing Surveillance – eine Überwachung nach Inverkehrbringung – geben, sowie festgelegte Kontraindikationen, etwa für Menschen mit vorbestehenden Lebererkrankungen und eine standardisierte Kultivierung und Verwendung von Pflanzenbestandteilen. (118)

Lavendel (*Lavandula augustifolia*) hat in der rezenten Vergangenheit an Popularität als Anxiolytikum gewonnen: So wurde es 2020 von mehreren populärwissenschaftlichen Komitees aufgrund der anxiolytischen Wirkung zur Arzneipflanze des Jahres gewählt. (25, 26) In der Literatur finden sich Angaben, dass es *in vitro* Hinweise auf eine indirekte Beeinflussung der GABA_A-Rezeptoren gibt. Anders als Benzodiazepine, die an charakteristische Untereinheiten binden, würde Lavendelöl zu einer Potenzierung der Response von GABA_A-Rezeptoren führen. Ein anderer Wirkmechanismus wäre die Freisetzung von Neurotransmittern durch die Hemmung der präsynaptischen Kalziumkanäle, jedoch an einer anderen Bindungsstelle als etwa Pregabalin. (119) In einer multizentrischen Studie mit doppelblindem, randomisiertem Studiendesign wurde ein Lavendelölpräparat (80 Milligramm) mit Lorazepam (0,5 Milligramm), einem Wirkstoff der Gruppe der Benzodiazepine, in der Therapie der generalisierten Angststörung getestet. Zu Beginn sowie zum Ende eines sechswöchigen Therapiezeitraumes wurde der standardisierte Score der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) zum Vergleich herangezogen. Den Ergebnissen der Studie zufolge war die Lavendelölanwendung gleichsam wirksam wie das in dieser Studie sehr gering dosierte Benzodiazepin. Es wurde zudem eine Sicherheit in der Anwendung sowie ein fehlendes Abususpotential beschrieben. Zu den beschriebenen Nebenwirkungen zählten vor allem gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Aufstoßen oder Mundgeruch sowie Dyspepsie. (120) In einem rezenten systematischen Review und Meta-Analyse wurde die Limitation eines hohen Bias-Risikos bei einem Großteil der publizierten Studien beschrieben. Gleichzeitig wird von der Vermutung eines positiven Effekts sowie der Sicherheit von Lavendelölpräparaten, vor allem bei oraler Einnahme, berichtet. (101) Die Monographie der Kommission E beschreibt eine beruhigende und entblähende

Wirkung. (121) In der HMPC-Monographie zu Lavendelöl wird lediglich die Verwendung als beruhigenden Badezusatz beschrieben. (122)

Der Effekt der echten Kamille (*Matricaria recutita*) in der Behandlung von Angststörungen ist ein weiterer aktueller Gegenstand der Forschung. Bisher wurden die Pflanzenteile in traditioneller Anwendung bei Erkältungssymptomen oder gastrointestinalen Beschwerden eingesetzt, wie in den verfügbaren Monographien beschrieben. (123-125) Die Pflanze ist einjährig wachsend und weist fein zerteilte Blätter auf. Die verwendeten Teile der Pflanze sind die weißen Blütenköpfchen, die ätherisches Öl enthalten. (50) In einer ersten randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie wurden 61 ambulante Patient*innen mit milder bis mittelstark ausgeprägter generalisierter Angststörung für einen Zeitraum von acht Wochen beobachtet. Davon erhielten 28 doppelblind einen Kamillenextrakt und 29 ein Placebo. Anhand eines standardisierten Fragebogens, der Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), wurde die Veränderung des HAM-A-Scores im Verlauf dokumentiert. Eine Person pro Gruppe beendete die Studie frühzeitig aufgrund von unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen. Das Ergebnis der Studie zeigte eine signifikante Reduktion des HAM-A-Scores bei Kamillen-Einnahme im Vergleich zu einem Placebo. Daraus wurde geschlossen, dass Kamille moderate anxiolytische Charakteristika aufweisen könnte, wobei weitere Forschung notwendig sei. (126) Eine erste Langzeitstudie untersuchte die Wirksamkeit von Kamille in der Therapie der generalisierten Angststörung. Eine Gruppe von ambulanten Patient*innen mit moderater bis schwerer generalisierter Angststörung wurde untersucht. In einer ersten Phase erhielten alle Teilnehmenden für 12 Wochen eine open-Label-Medikation mit einem Kamillenextrakt-Präparat. In der zweiten Phase mit einer Dauer von weiteren 26 Wochen wurden diejenigen, die auf die erste Therapiephase ansprachen, in zwei Gruppen eingeteilt: entweder wurde die Kamille-Therapie fortgeführt oder durch ein Placebo ersetzt. Als Ergebnis wurde in dieser Studie beschrieben, dass Kamille sicher in der Anwendung sei und eine signifikante Verbesserung von milden bis mittelschweren Symptomen der generalisierten Angststörung in dieser Studie zeigte. Eine Hypothese, dass auch die Anzahl von Rezidiven signifikant geringer sein würde als in der Placebo-Gruppe, konnte nicht bestätigt werden, was die Autor*innen auf die generell unerwartet geringe Anzahl von Rückfällen der

Placebogruppe zurückführten. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Im Follow-Up zeigte die Gruppe mit Kamillenkonsumention zudem eine signifikante Reduktion des Körpergewichts sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks. (127) In einer anderen Studie konnte gezeigt werden, dass neben den anxiolytischen Eigenschaften von Kamille auch antidepressive bestehen könnten. Hierfür wurde ein Kollektiv von Patient*innen mit generalisierter Angststörung nach dem Vorliegen bzw. Fehlen einer zusätzlichen Komorbidität einer Depression eingeteilt und in einem offenen Studiendesign Kamillenextrakt-Präparate verabreicht. Der anxiolytische Effekt war in beiden Gruppen in gleichem Maße vorhanden, jedoch konnte in der Untergruppe mit Depression eine erhöhte Reduktion der depressiven Symptomatik (anhand standardisierter Fragebögen gemessen) beobachtet werden. (128)

Es existiert eine sehr kleine Pilotstudie zur Behandlung der generalisierten Angststörung mit Rosenwurz-Extrakt (*Rhodiola rosea*). Die Studienpopulation bestand aus zehn Teilnehmenden mit gemäß DSM-IV diagnostizierter generalisierter Angststörung. Das Studiendesign war als zehnwöchige Open-Label-Studie aufgebaut mit einem Follow-Up dreißig Tage nach Ende der Medikamentengabe. Nach drei, sechs und zehn Wochen wurden die Teilnehmenden visitiert. Die Teilnehmenden der Studie wurden angeleitet, selbstständig täglich zwei Tabletten (insgesamt täglich 340 Milligramm) *Rhodiola-rosea*-Extrakt einzunehmen. Die Studie wurde von allen Teilnehmenden vollendet. Der klinische Verlauf der Angst-Symptomatik wurde anhand diverser selbstauszufüllender Fragebögen und psychiatrischer Messinstrumente verfolgt. Es wurde in dieser Studie eine signifikante Veränderung der in den Scores erhobenen subjektiven Angst-Symptomatik bei allen Teilnehmenden festgestellt. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen war in dieser Studie mild bis moderat und betraf vor allem Schwindel und Mundtrockenheit. Im Follow-Up wurde kein nachfolgender unerwünschter Effekt beschrieben. Die Limitationen der Studie sind das offene Studiendesign, die sehr geringe Studienpopulation und das Fehlen einer Placebo-Kontrollgruppe. (129) In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Pilotstudie wurde die Wirkung von *Rhodiola-rosea*-Extrakten auf die Erschöpfung von Studierenden während einer Prüfungsphase untersucht. Junge, männliche Studierende aus Indien ohne Vorerkrankungen erhielten für einen

Zeitraum von zwanzig Tagen entweder das Phytopharmakon oder eine Placebotablette. Als Wirksamkeitsparameter wurde einerseits die körperliche Fitness (Ergometer), andererseits psychomotorische Aufgaben, kognitive Tests und selbstauszufüllende Fragebögen zur Erschöpfung und Stimmung angewendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten, dass jene Probanden, die den *Rhodiola-rosea*-Extrakt konsumierten, eine Verbesserung vor allem in den Bereichen der Psychomotorik und geistigen Erschöpfung („mental fatigue“) im Vergleich zur Placebogruppe erlebten. (130)

Echter Baldrian (*Valeriana officinalis*) wächst als aufrechte, halbhohle Pflanze mit nadelartigen Blättern und einer rosafarbenen Blüte. Die in der Phytotherapie verwendeten Pflanzenteile sind die Wurzeln und Rhizome, die im Herbst geerntet werden. (50) In der Literatur wird Baldrian vor allem mit der Behandlung von Schlafstörungen in Verbindung gebracht. (131-135) Dies wird auch in den frei verfügbaren Monographien der Kommission E und HMPC so beschrieben. (136, 137) Es gibt jedoch auch spärlich Daten über die anxiolytische Wirkung; größere Studien würden benötigt. (138) Es existiert eine kleine randomisierte kontrollierte Pilotstudie über den Effekt von Baldrianextrakt in der Behandlung der generalisierten Angststörung mit 36 ambulanten Patient*innen. Die Studienteilnehmenden wurden in drei gleich große Gruppen aufgeteilt und erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen entweder Baldrianextrakte, Diazepam oder ein Placebo. Der klinische Verlauf wurde mittels der Hamilton Anxiety Skala (HAM-A) gemessen. Im Vergleich zur Placebogruppe waren die Baldrianextrakte und das Benzodiazepin mit einer signifikanten Verbesserung der HAM-A-Ergebnisse assoziiert. Im Gruppenvergleich zwischen der Baldrian- und der Benzodiazepingruppe waren keine statistisch signifikanten Effekte ermittelbar, was die Autor*innen auf die geringe Gruppengröße zurückführten. (139) Kombinationspräparate mit Hopfen seien möglicherweise zu bevorzugen, da die anxiolytische Wirkung des Baldrian-Extrakts so verstärkt würde. Ebenso würde die volle Wirkung erst nach ein bis zwei Wochen in Kraft treten, es bedürfe somit einer gewissen „Anlaufzeit“. (109) Es existiert eine eigene HMPC-Monographie zu Kombinationspräparaten aus Baldrian und Hopfen, in der eine anxiolytische und schlafanstoßende Wirkung beschrieben wird. (140) Auch Kombinationspräparate mit Melisse zeigen eine gemeinsame anxiolytische Wirkung bei einer

laborinduzierten Stress-Situation. In einer Studie wurde dosisabhängig jedoch auch eine teilweise Verschlechterung von Stimmung und Ängstlichkeit beobachtet. (141) Beschriebene unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Baldrian wären in dieser Studie vor allem unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen oder Übelkeit, wobei diese als selten angegeben werden. Es würde kein „Hangover“-Phänomen am Folgetag bei der Verwendung von Baldrianpräparaten auftreten. Ebenso wenig gäbe es ein Abhängigkeitspotential oder Überdosierungsberichte. (109)

Hopfen (*Humulus lupulus*) wächst als bis zu sieben Meter hohe Kletterpflanze. Die Pflanze kann männlich oder weiblich sein. Die Hopfenzapfen der weiblichen Fruchtstände werden zu Herbstbeginn geerntet und sind die verwendeten Pflanzenteile. (50) Hopfen dient nicht nur als bekannter Aromastoff und Konservierungsmittel in der Herstellung von Bier, sondern ist auch ein gelegentlich genutztes Phytopharmakon in der Behandlung von Anspannung, Unruhe und Schlafstörungen. Wie zuvor beschrieben wird Hopfen häufig in Kombination mit Baldrian oder anderen pflanzlichen Sedativa gebraucht. In einem Tierversuch an Mäusen wurde gezeigt, dass unterschiedliche Hopfenextrakte mit einer reduzierten Bewegungsaktivität einhergehen und die durch zusätzliche Narkotika induzierte Schlafzeit verlängert werden kann. (142) Dieser Befund deckt sich mit anderen Tierversuchen zum sedativen Effekt von Hopfenextrakten. (143) Eine Pilotstudie am Menschen mit einem randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Crossover-Studiendesign wurde an jungen Frauen und Männern im Studierendentalter durchgeführt. Unter 126 Personen, die einen Fragebogen zu relevanten psychischen Symptomen ausfüllten (Depression Anxiety Stress Scale-21, „DASS-21“), waren 42 davon aufgrund der Einschlusskriterien (u.a. keine Vorerkrankungen, keine positive Suchtanamnese, keine rezente Gewichtsschwankungen) qualifiziert, an der Studie teilzunehmen. Im Verlauf wurden sechs Personen, die den ersten Studienarm nicht gemäß Protokoll einhielten, ausgeschlossen. Somit wurden die Ergebnisse von 36 Teilnehmenden, davon 31 weiblichen Geschlechts, analysiert. Alle Teilnehmenden der Studien gaben Symptome von leichter Depression, Angststörung oder Stress an. Zu Beginn der Studie wurden die Teilnehmenden nach Zufallsprinzip entweder der Placebo- oder der Hopfenextrakt-Gruppe zugeteilt. Alle Studienteilnehmenden

füllten selbstständig den genannten Fragebogen aus. Im Vergleich zwischen der Hopfenextrakt-Gruppe und der Placebo-Gruppe konnte ein statistisch signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des DASS-21-Fragebogens festgestellt werden. Diese sehr kleine Studie ist die erste zur alleinigen Wirkung von Hopfen auf psychische Symptome, ohne die Kombination mit Baldrian oder anderen Phytopharmaka. Eine Limitation der Studie war, dass ebenso die Placebogruppe von einer Symptomreduktion gekennzeichnet war, wobei der Effekt des Hopfenpräparats dem des Placebos überlegen war. (144) Die zugehörigen Pflanzenmonographien schreiben ebenso von einer schlafanstoßenden Indikation von Hopfenpräparaten. (145, 146)

Die Melisse (*Melissa officinalis*) ist ein traditionelles Produkt der Kräutermedizin, dem ein beruhigender Effekt nachgesagt wird. Die Beschreibung der Heilwirkung geht bis in das antike Griechenland des 1. Jahrhunderts zurück. Aufgrund des intensiven Zitronenduftes der Blätter wird sie auch Zitronenmelisse genannt. Es existiert Forschung über die beruhigende Wirkung. (147) Die Blätter der mehrjährigen Pflanze weisen grobe Kerbungen auf. Die phytopharmakologisch verwendeten Pflanzenteile sind sämtliche Sprosssteile, die direkt vor der Blüte gepflückt werden. (50) Die besänftigende Wirksamkeit konnte bei einem Tierversuch mit Mäusen gemessen werden. Vierzig männliche sechs Wochen alte Versuchstiere (Albinomäuse) wurden in vier gleich große Gruppen aufgeteilt. Als Stressor wurde Bewegungseinschränkung gewählt. Die erste Gruppe wurde bewegungseingeschränkt und erhielt eine Infusion von Melissen- und Passionsblumen-Extrakt. Der zweiten Gruppe wurde nur der Stressor zugeführt. Die dritte Gruppe erhielt nur die Phytopharmaka-Infusion. Gruppe vier war eine Kontrollgruppe ohne Therapie und Stressor. Das Stresslevel wurde anhand von biochemischen Markern (Plasma-Corticosteroid-Level und Glucose) gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass die stress-assoziierten Biomarker bei der Gruppe, die die Melissen-Passionsblumen-Infusion erhalten hat, signifikant niedriger waren als bei den Vergleichsgruppen. (148) In einer sehr kleinen Studie am Menschen konnte gezeigt werden, dass Melissenextrakt einem laborinduzierten standardisierten Stressor (Defined Intensity Stressor Simulation, „DISS“) entgegenwirken kann. Es wurde eine Gruppe von 18 Personen in gesundem Zustand ohne Dauermedikation ausgewählt, die über verschiedene Tage

entweder ein Melissenextrakt-Präparat oder ein Placebo erhielten. Als Melissenextrakt-Präparat wurde ein standardisiertes am Markt verfügbares Produkt verwendet. Alle Teilnehmenden beendeten die Studie und berichteten von keinen unerwünschten Nebenwirkungen. Die Gabe von Melissenextrakt konnte dem stimmungsverschlechternden Effekt der 20-minütigen Stressoraufgaben entgegenwirken. Dieses Ergebnis stimmt mit der zuvor berichteten beruhigenden und leicht sedierenden Wirkung von Melissenextrakt überein. (149) Über den Einsatz eines Kombinationspräparats von Melisse und Baldrian gibt es auch eine Untersuchung an Kindern unter zwölf Jahren: In einer multizentrischen klinischen Studie mit 918 Kindern, die an Unruhe und nervösen (Ein-)Schlafstörungen litten, konnte in einem Zeitraum von vier Wochen eine gute Verträglichkeit des Präparats und eine signifikante beruhigende und schlaffördernde Wirkung festgestellt werden. (150) Die Beschreibung der Melissenpräparate in den jeweiligen verfügbaren Monographien deckt sich mit der beschriebenen anxiolytischen und schlafanstoßenden Indikation. (151-153)

Das Kraut der Passionsblume (*Passiflora incarnata*) wird volkstümlich zur Behandlung von Unruhe oder Schlafstörungen verwendet. (109, 114) Die traditionelle Anwendung wird auch in den jeweiligen Monographien beschrieben. (154, 155) Die bis zu neun Meter hohe Kletterpflanze weist prachtvolle Blüten und ovale Früchte auf. Phytopharmakologisch werden die Sprosssteile verwendet, die zur Blüte oder Fruchtreife geerntet werden. (50) In einer Pilotstudie wurde in einer kleinen doppelblinden randomisierten klinischen Untersuchung der anxiolytische Effekt im Vergleich zu Oxazepam, einem Benzodiazepin, gemessen. Bei 36 ambulanten Patient*innen mit nach DSM-IV-diagnostizierter generalisierter Angststörung wurde eine zufällige Aufteilung in zwei Gruppen vorgenommen: 18 Studienteilnehmende erhielten für vier Wochen Passionsblumenextrakt und eine Placebotablette, die andere Hälfte erhielt 30 Milligramm Oxazepam und Placebotropfen. Es wurde bei dieser sehr kleinen Studie kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg festgestellt. Die Benzodiazepin-Gruppe erlebte einen schnell einsetzenden anxiolytischen Effekt, dafür auch stärkere Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit in der Arbeit. (156) Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Passionsblumenextrakten seien leichter Natur. (114) Auch in einem systematischen Review wurde der Effekt von Passionsblumen-

Extrakten mit denen von Benzodiazepinen in der Behandlung von Angststörungen verglichen. Die Limitationen dieser Arbeit sind jedoch die mangelnden Daten über größere sowie ethnisch diversere Studienpopulationen. Ebenso existiert kein Standard über die verwendeten Pflanzenteile der Passionsblume und es wurde in den untersuchten Arbeiten nicht immer spezifiziert, welcher Teil der Pflanze zur Verwendung kam. (157)

Auch Orangenblüten werden gelegentlich mit anxiolytischem Zweck eingesetzt, jedoch liegen zu wenige Daten zur Sicherung der Wirksamkeit vor. (109) Es konnten keine Pflanzenmonographien zu Orangenblüten recherchiert werden.

3.3. Phytotherapeutika zur Behandlung von Schlafstörungen

Ein sehr häufiger Grund für eine ärztliche Konsultation sind Probleme beim Schlafen. Diese können in Zusammenhang mit physischer oder psychischer Krankheit stehen, oder isoliert bzw. situativ auftreten. (61)

Schlaf als aktive Ruhephase stellt einen hochkomplexen Vorgang dar, der durch die Synergie unterschiedlicher physiologischer Vorgänge gesteuert wird. Es kommt dabei zur Reduktion vegetativer Kenngrößen, wie der Körpertemperatur, des Muskeltonus, der Frequenz des Herzschlags und des Blutdrucks. (66) Man unterscheidet unterschiedliche Schlafphasen, die sich durch Veränderungen in einem Elektroenzephalogramm (EEG) und durch körperliche Zeichen erkennbar machen. Es wird die Wachphase von der Schlafphase unterschieden. Die Schlafphase wird unterteilt in die REM-Phase („REM“ = „Rapid Eye Movement“) und die Non-REM-Phase (NREM), wobei die NREM-Phasen in N1-N3 subkategorisiert sind. Im Schlafstadium N1 erfolgt das Einschlafen, also der langsame Wechsel von der Wachphase in die Schlafphase; Kennzeichen sind langsam rollende Augenbewegungen und eine geringe Reduktion des Muskeltonus. Die N2-Phase stellt den Hauptanteil der Gesamtschlafzeit dar; es findet ein stabiler Schlaf statt. In der Tiefschlafphase bzw. Schlafstadium N3 kommt es zur verstärkten Freisetzung von Wachstumshormonen; sie ist von einer hohen Weckschwelle gekennzeichnet. Benannt nach der charakteristischen schnellen Augenbewegung („rapid eye movement“) ist der REM-Schlaf, bei dem paradoxerweise die Herz- und Atemaktivität gesteigert sind und szenisches Träumen stattfinden kann. Gleichzeitig fehlt hier der Muskeltonus nahezu. Ein Schlafzyklus setzt sich aus einer Non-REM-Phase und einer REM-Phase zusammen. Die Dauer dieses Zyklus beträgt etwa 90-100 Minuten und wird pro Nacht vier bis sechs Mal wiederholt. (54, 66)

Schlafstörungen sind eine heterogene Gruppe von Störungen und können nach den folgenden Aspekten grob eingeteilt werden: es werden zuerst die nichtorganischen von den organischen Schlafstörungen unterschieden. Bei letzterer führt eine organische Dysfunktion zu einer mangelnden Erholbarkeit des Schlafs. Die häufigste organische Ursache für eine Schlafstörung ist das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom. (158) Die nichtorganischen Schlafstörungen

hingegen umfassen die primären und sekundären Schlafstörungen. Primär kommen die Dyssomnien und Parasomnien vor. (65) Unter den Dyssomnien kann man quantitative Störungen des Schlafes verstehen: so ist der Schlaf entweder durch Ein- oder Durchschlafstörungen (ohne scharfe Abgrenzung) verkürzt und folglich kommt es zu einer vermehrten Tagesmüdigkeit. Unter dem Begriff Parasomnien könnte man qualitative Störungen des Schlafes zusammenfassen, da der Schlaf selbst gestört ist und der Schlafprozess unterbrochen werden kann. Das passiert etwa durch Alpträume, Nachtschrecken oder Schlafwandeln. (107) Viele organische oder psychische Grunderkrankungen gehen zudem mit sekundär entstandenen Schlafstörungen einher. (65) Die nichtorganischen Schlafstörungen werden in der ICD-10-Klassifikation im Kapitel F51 zusammengefasst. Als Subkategorien existieren die Insomnie, die Hypersomnie (exzessiver Schlaf), Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, das Schlafwandeln, der Pavor nocturnus („Nachtangst“) und Alpträume bzw. Angstträume, sowie sonstige Störungen des Schlafes. (111) In der „International Classification of Sleep Disorders“ der American Academy of Sleep Medicine werden Schlafstörungen nach sieben Hauptkategorien eingeteilt. Darunter fallen Insomnien, schlafbezogene Atemstörungen, zentrale Störungen der Hypersomnolenz, Schlaf-Wach-Störungen des circadianen Rhythmus, schlafbezogene Bewegungsstörungen, Parasomnien sowie andere Schlafstörungen. (159) In der Klassifikation des DSM-V werden unter den Schlaf-Wach-Störungen zehn Störungsgruppen beschrieben, nämlich die Insomnie, Hypersomnie, Narkolepsie, atmungsbezogene Schlafstörungen, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Arousal-Störungen des NREM-Schlafs (NREM-Parasomnien), die Alptraum-Störung, die REM-Schlaf-Verhaltensstörung, das Restless-Legs-Syndrom, sowie substanz- bzw. medikamenteninduzierte Schlafstörungen. (110)

Nicht erholsamer Schlaf bzw. Schlafstörungen haben in der Häufigkeit in der industrialisierten Welt insgesamt zugenommen und stellen daher ein gesellschaftlich und sozialmedizinisch relevantes Thema dar. Die indirekten Kosten von Schlafmangel ergeben sich aus einer verminderten Arbeitsproduktivität, verstärkter Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und einem höheren Risiko für Unfälle. (160) Einen Beitrag zur großflächigen Relevanz von Schlafstörungen hat der gesellschaftliche Wandel – sei es durch

technologische Veränderungen oder den Wandel in Mobilität und Kommunikation – geleistet. Die Möglichkeit von dauerhaft verfügbarer künstlicher Beleuchtung spielt dabei eine ungünstige Rolle; der physiologische Anstieg des schlaffördernden Hormons Melatonin kann durch künstliches Licht verhindert werden. Etwa die Hälfte der Bevölkerung hat bereits Ein- oder Durchschlafstörungen zumindest temporär erlebt. (65) Auch Schichtarbeit oder Jetlag können Schlafstörungen auslösen, die den Schlaf-Wach-Rhythmus beeinflussen. Als Negativfolgen können soziale Schwierigkeiten und diverse körperliche Symptome des Herz-Kreislauf- oder Verdauungssystem entstehen, sowie die Neigung zu Substanzmissbrauch. (58) Es wurde bisher vermutet, dass anhaltende Störungen des Schlafes mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind, was durch eine Metaanalyse der verfügbaren Daten statistisch jedoch nicht bestätigt werden konnte. (161) Epidemiologisch gesehen sind ältere Personen ab einem Alter von 65 Jahren sowie Personen weiblichen Geschlechts noch häufiger von Schlafstörungen betroffen. (162)

Ätiologisch wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Psychosoziale Belastungsfaktoren tragen dazu bei, dass nicht-organische bzw. funktionelle Schlafprobleme entstehen. Der individuelle Leidensdruck durch Schlafmangel äußert sich dabei sehr unterschiedlich. (49) Ein vielzitiertes Modell der Entstehung und Permanenz von Insomnie orientiert sich an miteinander interagierenden und wechselwirkenden Faktoren. (163) Demnach fördert Schlaflosigkeit einen Zustand der Aktivierung bzw. Erregung (auch „Hyperarousal“ genannt), kann aber auch primär ursächlich dafür sein. Dies kann in einen Zustand der Angespanntheit und Überregung übergehen, welcher sich auf unterschiedlichen Ebenen äußert: körperlich etwa auf der Ebene des autonomen Nervensystems mit vermehrter Cortisolausschüttung, sowie motorisch im Sinne einer Anspannung und Unfähigkeit, wieder zu entspannen. Auf emotionaler Ebene kommt es häufig zu negativen Gefühlen wie Ärger oder Wut, sowie auch Ängstlichkeit. Ein weiterer Faktor zur Aufrechterhaltung bzw. gleichzeitig Auslöser von Schlafmangel sind die indirekten Konsequenzen der Müdigkeit, Erschöpfung, gedrückte Stimmung, Abnahme der Leistungsfähigkeit und Rückgang sozialer Aktivitäten. Mangelnde Schlafhygiene im Sinne ungünstiger Schlafgewohnheiten, wie lange Bettzeiten inklusive schlafstörender Aktivitäten (etwa Fernsehen, Lesen, Arbeiten im Bett),

Schlafen am Tag oder ein unregelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus tragen ebenso zur Schlaflosigkeit bei. Schlafbehindernde Gedanken können sich durch Grübelneigung, negative Gedanken und dysfunktionale Kognitionen, unter anderem über das eigene Schlafverhalten, äußern. (107) Betroffene von Schlafstörungen äußern häufig tagsüber Sorgen darüber, wie sie in der Nacht schlafen werden. Die negative Erwartungshaltung fördert schlafbehindernde Gedanken und hebt das Ängstlichkeitsniveau an. So entsteht eine Art Teufelskreis, wodurch es zu einer Beibehaltung der Symptome kommen kann. (65)

Wenn eine Insomnie akut auftritt – also reaktiv und situativ bedingt erscheint und kürzer als vier Wochen andauert – so ist keine über eine Anamnese, körperliche Untersuchung und gegebenenfalls Erstellung eines Schlaftagebuch hinausgehende Diagnostik zwingend indiziert. (66) Die chronische Insomnie hingegen besteht länger als vier Wochen. In der Diagnosestellung der chronischen Insomnie können Fragebögen, Schlaftagebücher, Symptomchecklisten, Screeningtests und die Fremdanamnese mit der Person, die das Bett mit den Betroffenen teilt, hilfreich sein. Apparative Untersuchungen oder Polysomnographie sind primär nicht indiziert, sondern nur wenn zum Beispiel der Verdacht auf ein Schlafapnoe-Syndrom besteht oder bei Therapieversagen. (164) Eine Polysomnographie würde die verschiedenen Schlafstadien (REM- und Non-REM-Phasen) erfassen und eine Beurteilung erlauben. (58) Differentialdiagnostisch muss bei dem Auftreten von Schlafproblemen auch an das Prodromalstadium einer Depression gedacht werden, sowie an eine Umstellung der Medikation und reaktive Veränderung darauf. Depressionen und Insomnie (bzw. Hypersomnie im Fall der saisonalen Depression) treten mit einer Komorbidität von etwa 90% auf. (66)

Ein populärer nicht-pharmakologischer Ansatz der Therapie von Insomnien ist die Schlafhygiene. Darunter versteht man Psychoedukation über schlafförderndes bzw. schlafbehinderndes Verhalten, es beinhaltet Wissen über die ideale Schlafumgebung (kühle Temperatur, ruhig, angenehm), eine Abendroutine, ausreichend Bewegung und Sport, den Einfluss unterschiedlicher abendlicher

Mahlzeiten, das Vermeiden von Tagesschlaf oder das Verwenden von Bildschirmen vor dem Schlafengehen. (58, 162, 165)

Der Behandlungsansatz muss sich in der Therapie der chronischen Insomnie im Vergleich zur akuten unterscheiden und den Fokus eher auf das Vermeiden eines Rückfalls legen als auf die Behandlung der akuten Episoden. (165) Die Therapie der chronischen Insomnie verfolgt die Ziele, den Schlaf in seiner Qualität und Quantität zu verbessern und die negativen Konsequenzen des Schlafmangels zu beheben. Es sollte auf mehrere Standbeine gesetzt werden: Es gibt psychologische bzw. verhaltenstherapeutische Ansätze, die effektiv wirken, kurzfristig kann auch mit Pharmakotherapie gearbeitet werden. (164)

Das ideale Hypnotikum (schlafförderndes Arzneimittel) zeigt keine Veränderung des physiologischen Schlafes, kumuliert nicht, zeigt keine Toleranzentwicklung, macht nicht abhängig und lähmt das Atemzentrum im Fall einer Überdosierung nicht. Außerdem soll es schnell und zuverlässig aufgenommen werden und einen raschen Effekt auf das Zentralnervensystem zeigen. Es kommen unterschiedliche Präparatgruppen zum Einsatz, darunter Benzodiazepinhypnotika (BZD), Non-BZD-Hypnotika (Z-Präparate), Aldehyd, Antihistaminika, Antidepressiva oder Antipsychotika mit schlafanstößender Wirkung, Melatonin oder unterschiedliche Phytopharmaka. (119)

Der Einsatz von Phytopharmaka zur Anwendung als Schlafmittel ist im deutschsprachigen Raum relativ häufig. (119) Bei leichten nicht-organischen Schlafstörungen kann aufgrund des niedrigen Behandlungsrisikos ein erster Therapieversuch mit einem Phytotherapeutikum gestartet werden, wobei hier Baldrian, Melisse und Hopfen explizit erwähnt werden. (61) Andere Quellen stimmen diesem Vorgehen zu, geben weiter aber an, dass Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei diesen Phytotherapeutika für die Indikation Ein- und Durchschlafstörungen nicht bekannt wären. (113) Ebenso sei der Wirkmechanismus vieler Stoffe nicht hinreichend geklärt. (119)

Die Darreichungsform der anxiolytischen Phytopharmaka kann unter zahlreichen Handelsnamen als Tropfen (meist in Alkoholform gelöst), Dragees oder Tee

dargeboten werden. (49) Häufige Anwendung finden die Phytopharmaka Passionsblume, Baldrian, Hopfen und Melisse, entweder als Monotherapie oder in Kombination. (119) Andere Quellen geben auch Lavendelextrakte, Kamille oder Rosmarin als schlaffördernde Mittel an. (83)

Baldrian wurde im Kapitel der Angststörungen bereits erwähnt, ist jedoch nicht nur mit Unruhezuständen, sondern auch besonders mit Schlafstörungen assoziiert. In einem Literaturreview über den Einsatz von Baldrian- und Hopfen-Präparaten (als Mono- bzw. als Kombinationstherapie) in der Therapie von Schlafstörungen wurde eine große Diskrepanz zwischen der Qualität der vorhandenen Studien beschrieben, aufgrund dessen die Autor*innen ohne weitere fundierte Studien nicht primär zur Verwendung dieser beider Phytopharmaka in der Therapie der primären Insomnie raten. Es gäbe zwar Hinweise für eine potentielle Wirksamkeit dieser Präparate, jedoch würden die Ergebnisse vieler Studien durch eine mangelnde Methodik an Aussagekraft verlieren. (166) Ein systematischer Review über den Einsatz von rezeptfreien Medikamenten zur Therapie der Schlafstörung (darunter Antihistaminika, Melatonin und Baldrian) kommt zu einem ähnlichen Ergebnis. (167) In einer randomisierten, doppelblinden multizentrischen Studie wurde über den Verlauf von 30 Tagen die Wirkung eines Melisse-Baldrian-Präparats gegenüber einem Placebo an 98 gesunden Erwachsenen untersucht. Dabei wurde primär auf die Verträglichkeit und das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und sekundär auf Veränderungen von Laborparametern, Vitalparametern, der Schlafqualität und des Wohlbefindens, geachtet. Ein Drittel der Teilnehmenden berichtete von Nebenwirkungen, wobei dabei die Zugehörigkeit zu der Melisse-Baldrian- bzw. zu der Placebo-Gruppe gleich aufgeteilt war. Die häufigste genannte Nebenwirkung war Müdigkeit. Während der Studie traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Die Autor*innen der Studie erklären das im Vergleich zu anderen Studien relativ hohe Vorkommen von Nebenwirkungen durch das doppelblinde Studiendesign. Es konnte gezeigt werden, dass die subjektiv angegebene Schlafqualität durch das Präparat verbessert werden konnte; in einer Analyse der numerisch objektivierten Ergebnisse konnte dies jedoch nicht mit Signifikanz gezeigt werden. (168) Aufgrund der langen Marktpräsenz von Baldrian-Präparaten wird Baldrian auch von Schwangeren nicht selten verwendet, wobei auf die Anwendung

nichtalkoholischer Zubereitungen geachtet werden sollte. (169) Eine schwedische Studie hat anhand eines Geburtenregisters mit insgesamt 860.215 Frauen den Effekt von pflanzlichen Arzneimitteln im ersten Trimenon bei 787 Schwangeren untersucht. Dabei war Baldrian neben einem eisenreichen Phytopharmakon und Ginseng am häufigsten in Verwendung. (170)

Um die Wirkkraft einer Passionsblumen-Teezubereitung auf die subjektive Schlafqualität von 41 gesunden Studienteilnehmenden zu überprüfen, wurde eine doppelblinde Placebo-kontrollierte Untersuchung durchgeführt. Die Endpunkte wurden mittels Schlaftagebüchern und bei zehn Teilnehmenden zusätzlich polysomnographisch gemessen. Junge Erwachsene in einem Alter von 18 bis 35 Jahren erhielten jeweils für eine Woche entweder Passionsblumen-Tee oder einen Placebo-Tee aus Petersilie, anschließend eine siebentägige Therapiepause und dann die jeweilige andere Teezubereitung. Die Schlaftagebuch-Messwerte ergaben dabei einen signifikanten Unterschied zwischen der Anwendung des Phytopharmakon und des Placebos zugunsten der Passionsblumenzubereitung. (171)

Eine Studie zeigte, dass oral angewandte Lavendelöl-Präparate eine gute Effektivität in der Therapie subsyndromaler Angststörungen zeigen. (172) In einer Post-hoc-Analyse dieser Daten wurde untersucht, worauf sich dabei die schlaffördernde Wirkung stützt. Es wurde errechnet, dass die indirekte Wirkung des Lavendelöl-Präparats auf die Schlafqualität von der primären anxiolytischen Wirkung anstatt von einer sedativen Wirkung abhängt. Dieses Ergebnis stimmt mit der ursprünglichen Annahme über die Wirkmechanismen von Lavendelöl-Präparaten überein. (173) Lavendelöl ist auch in der Aromatherapie-Anwendung bei Schlafproblemen sehr beliebt, wobei der schlaffördernde Effekt kontrovers diskutiert wird. (174, 175) Zum wirksamen Einsatz von Lavendel-Aromatherapie im Vergleich zu oraler Verabreichung gibt es gemäß einem Review aus dem Jahr 2018 keine wissenschaftliche Evidenz. (176)

Hopfenpräparate werden häufig in der Kombination mit Baldrian für eine anxiolytische bis schlaffördernde Wirkung verwendet, wie im vorigen Kapitel bereits beschrieben wurde. Der sedative Effekt von Hopfen wäre auf den

Hopfenbitterstoff Humulon zurückzuführen, der als GABA_A-Rezeptor-modulierend identifiziert wurde. (177) In einer doppelblinden randomisierten kontrollierten Studie wurde der schlaffördernde Effekt eines standardisierten Hopfen-Baldrian-Passionsblumen-Präparats in einem Paralleldesign zu Zolpidem gemessen. Pro Gruppe beendeten 39 Studienteilnehmende mit Insomnie (beschrieben als weniger als sechs Stunden Schlaf pro Nacht) die Untersuchung. Über einen Zeitraum von zwei Wochen wurde von den Proband*innen ein Schlaftagebuch geführt. Es wurde in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt. In beiden Gruppen wurde Tagesschläfrigkeit als häufigste Nebenwirkung angegeben. Daraus wurde geschlossen, dass die akute kurzfristige Anwendung dieses phytotherapeutischen Kombinationspräparats eine gute Alternative zu Zolpidem darstellen kann. (178)

Dem als beliebtes Küchengewürz bekanntem Rosmarin (*Rosmarinus officinalis*) werden positive gesundheitliche Wirkungen nachgesagt, wobei die Datenlage in Bezug auf schlaffördernde Effekte nicht ausreichend ist. (179-181) In den bisher veröffentlichten Pflanzenmonographien der EMA/HMPC bzw. der Kommission E wird eine Verwendung bei dyspeptischen Beschwerden angegeben. (182, 183) Der mediterrane immergrüne Strauch wächst bis zu zwei Meter hoch und weist nadelförmige Blätter auf, die im Sommer nach der Blüte gesammelt und getrocknet werden. (50) Es existiert eine randomisierte klinische Studie in doppelblindem Design, die an Universitätsstudierenden durchgeführt wurde. Es wurden die Daten von 68 gesunden Studierenden ohne körperliche oder psychische Vorerkrankungen in der Studie ausgewertet. Die eine Gruppe erhielt pro Tag zweimal 500 Milligramm Rosmarin-Kapseln, während die andere Gruppe ein Placebopräparat von gleicher Farbe, Form und Verpackung erhielt. Jedoch wurde in der Studie beschrieben, dass die Rosmarinpräparate wohl aufgrund des aromatischen Geruchs und Geschmacks identifizierbar waren. Die Studierenden füllten selbstständig Fragebögen zu Beginn der Studie sowie nach einem Monat aus. Erhoben wurden diverse Parameter psychischer Krankheitsbilder (Depression, Angststörung, Schlafqualität, -latenz und -dauer). Es wurde eine schlaffördernde Wirkung beschrieben, wobei die Limitationen der Studie im Design (Placebo von Rosmarinpräparat durch Geschmack unterscheidbar) und der geringen Gruppengröße liegen. (180)

Ein systematischer Review mit Metaanalyse über die Wirksamkeit von Kamille, einerseits in Bezug auf die generalisierte Angststörung und andererseits auf die Insomnie, beschrieb eine Verbesserung der Schlafqualität durch Kamillenextrakt im Vergleich zu Placebo. (184) In einer randomisierten klinischen Pilotstudie wurde der Effekt von Kamille auf chronische Insomnie im Vergleich mit einem Placebo gemessen. Bei 34 Studienteilnehmenden mit primärer Insomnie und einem chronischen Verlauf von mindestens sechs Monaten wurde eine zufällige Einteilung in zwei Gruppen vorgenommen. Eine Gruppe erhielt für einen Zeitraum von vier Wochen zweimal täglich 270 Milligramm Kamillenextrakt, während die Kontrollgruppe ein Placebo bekam. Erstens wurden Veränderungen in den jeweiligen Schlaftagebüchern gemessen, zweitens wurde auch eine etwaige Tagesrestsymptomatik und Sicherheitsbedenken erhoben. Während ein mäßiger Vorteil durch den Einsatz von Kamille auffällig war, konnten als Resultat jedoch keine statistisch signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Bezüglich Sicherheitsbedenken respektive unerwünschter Arzneimittelwirkungen konnte kein Unterschied zwischen der Placebo- und der Verumgruppe festgestellt werden. (185) In einer Placebo-kontrollierten randomisierten einfachblinden Untersuchung an von Insomnie Betroffenen über einem Alter von 60 Jahren im Iran konnte ein statistisch signifikanter positiver Effekt von Kamillenextrakten festgestellt werden. (186) In einem Tierversuch wurde festgestellt, dass Kamille das CYP1A2 Enzym der Leber beeinflusst: Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Enzymaktivität nach Kamillenteekonsum deutlich verringert. Demnach liegt nahe, dass Kamille als Tee in der Modulierung von biotransformativen Enzymen eine Rolle spielen könnte. Eine Veränderung der CYP3A4- oder CYP2D-Enzyme wurde nicht beobachtet. (187) In vitro konnte eine Inhibition von CYP1A2 durch ätherisches Kamillenöl festgestellt werden, in Assoziation mit veränderter Aktivität von CYP3A4. Dadurch kann ein Interaktionspotential mit durch Cytochrom-metabolisierte Medikamente nicht ausgeschlossen werden. (188)

3.4. Phytotherapeutika zur Behandlung von Demenz

Unter Demenz versteht man eine erworbene kognitive Beeinträchtigung, die aufgrund organischer Hirnveränderungen entsteht. Aus diesem Grund wird dieses Krankheitsbild in den F0-Diagnosen „organische, einschließlich symptomatische psychische Störungen“ des ICD-10 abgebildet. (111) In der 5. Ausgabe der DSM-Klassifikation werden diese Zustände im Kapitel der „neurokognitiven Störungen (engl. neurocognitive disorders, NCD)“ zusammengefasst. (110) Im ICD-10 werden die Demenz bei Alzheimer-Krankheit (F00), die vaskuläre Demenz (F01), die Demenz bei andernorts klassifizierten Krankheiten (F02, beispielsweise bei Creutzfeld-Jakob oder Chorea Huntington), sowie nicht näher bezeichnete Demenzen beschrieben. (111) Die Alzheimer-Demenz ist die häufigste Ursache für ein dementielles Syndrom und verursacht weltweit große Gesundheitskosten mit weitreichender gesellschaftlicher Relevanz. Die globale Prävalenz wird auf 24 Millionen Menschen geschätzt. (189)

Je nachdem, ob im betroffenen Gehirn degenerative oder vaskuläre Veränderungen vorliegen, oder die dementielle Erkrankung sich aus einer anderen das Zentralnervensystem mitbetreffenden organischen Ursache entwickelt, unterscheidet man eine primäre und eine sekundäre Demenzerkrankung. Bei der Alzheimer-Krankheit handelt es sich um eine primäre neurodegenerative Erkrankung des Gehirns. Es werden unterschiedliche mögliche Ursachen genannt: im Fall der präsenilen Form (Erkrankungsbeginn vor dem 65. Lebensjahr) werden autosomal dominant vererbte Mutationen beschrieben. Die Mutationen betreffen das Amyloidvorläuferproteingen auf Chromosom 21, das Präsenilin-1-Gen auf Chromosom 14 und das Präsenilin-2-Gen auf Chromosom 1. Bei senilem Krankheitsbeginn (neun von zehn Alzheimerbetroffene) wird ein polygenetischer Erbgang beschrieben. (58) Histopathologisch finden sich im Gehirn amyloide Plaques (extrazelluläre Ablagerungen) und neurofibrilläre Veränderungen. Makropathologisch zeigt sich eine progrediente Atrophie. Funktionell entscheidend ist ein Synapsenverlust und damit in Zusammenhang eine Abnahme der cholinergen Innervation des Kortex. (107) Trotz Hinweisen, dass verschiedene Suszeptibilitätsgene ursächlich für die Entstehung der Alzheimer-Demenz sind, ist die genaue Ätiologie nicht gänzlich bekannt und es wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Die wichtigsten Risikofaktoren, an einer Alzheimer-

Demenz zu erkranken, sind neben höherem Lebensalter eine positive Familienanamnese bei Verwandten ersten Grades und das $\epsilon 4$ -Allel im Apolipoprotein-E-Gen auf Chromosom 19. (61) Die Wahrscheinlichkeit, an einer Demenz zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. So wird der übliche Beginn ab dem 70. beziehungsweise 80. Lebensjahr angegeben. (190) Als vaskuläre Demenz bezeichnet man ein dementielles Zustandsbild, als Konsequenz von zerebralen vaskulären Veränderungen. (158) Die vaskuläre Demenz ist assoziiert mit vaskulären Risikofaktoren wie arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie; häufig gibt es transitorische ischämische Attacken oder Apoplex in der Vorgeschichte. (58)

Für die Diagnose eines dementiellen Syndroms werden in der ICD-10-Klassifikation folgende Kriterien festgelegt: eine Gedächtnisstörung (im Sinne einer Abnahme), eine Beeinträchtigung des Denkvermögens bzw. anderer kognitiver Teilbereiche und darauffolgend eine Einschränkung der Lebensqualität und des Alltags. (111) Diese Zustände sollen über mindestens sechs Monate bestehen und dadurch einen chronischen Verlauf aufweisen. Diese zeitliche Orientierungshilfe dient vor allem dazu, reversible Zustände, wie das traumatische subdurale Hämatom oder ein Normaldruckhydrozephalus nicht mit der primär degenerativen Demenz zu verwechseln. (52) Die Diagnostik der Demenz ist oft von Stigmatisierung geprägt, bei Behandelnden als auch bei Erkrankten und Angehörigen gäbe es Befürchtungen und Befangenheit. Eine Demenz wird gelegentlich fälschlicherweise als normaler Teil des Älterwerdens gesehen, die therapeutischen Möglichkeiten würden so nicht ausgeschöpft werden. Ein weiterer Grund für die Ängste bezüglich der Diagnosestellung geht mit den möglichen Konsequenzen einher, etwa die Benennung des Autonomieverlusts. Jedoch ist eine adäquate Diagnostik und Therapie aus genau diesem Grund wichtig; die Einwilligungsfähigkeit, die für medizinische Maßnahmen erforderlich ist, kann durch das Fortschreiten der Erkrankung verloren gehen. (191) Zur Diagnose wird aufgrund der niederschweligen Verfügbarkeit am häufigsten der Mini-Mental-Status-Test verwendet. Dieser Einsatz ist nicht ohne testpsychologische Kritik, jedoch ist die Verwendung einem Verzicht auf jegliche Testung vorzuziehen und kann zumindest der groben Einschätzung dienen. Alternativ, mit gering höherem Zeitaufwand, dafür nicht nur auf Alzheimer-spezifische Defizite fokussiert, kann

das Montreal Cognitive Assessment (MoCA) als erste Testung durchgeführt werden. (107) Der Uhrentest misst mit wenig Aufwand verschiedene kognitive Funktionen und kann bei der Abgrenzung zu anderen kognitiven Störungen, etwa im Rahmen einer Depression, helfen. (158) Die Depression im Alter stellt eine wichtige Differentialdiagnose zu einem dementiellen Zustandsbild dar und wird daher auch „Pseudodemenz“ genannt. Als Orientierungshilfe wird bei der Pseudodemenz häufig detailliert über das kognitive Defizit geklagt, während bei einer „echten“ Demenz ein Defizit eher verschleiert wird. Ein depressiver Affekt kann im Frühstadium auch bei der Demenz vorkommen und so die Unterscheidung erschweren. Die kognitiven Symptome im Rahmen einer Pseudodemenz bessern sich zudem durch eine adäquate antidepressive Therapie, während die Demenz keine Veränderung darauf zeigen würde. (107) Eine Lumbalpunktion mit Liquoruntersuchung dient vor allem dem Ausschluss von entzündlichen Differentialdiagnosen; bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie können bei der Quantifizierung der Läsionen und der Atrophie helfen. (158)

Aufgrund der Irreversibilität der (Alzheimer-)Demenz gibt es bislang keine kurativen Therapieansätze, lediglich eine Verlangsamung der klinischen Progression. (65) Die Therapie dementieller Zustände verfolgt drei Ziele, nämlich eine Stabilisierung des Störungszustands der Hirnleistung, eine Steigerung der Alltagskompetenz und eine Reduktion der Auffälligkeiten im Verhalten. Zu diesem Zweck werden nach einem Gesamtbehandlungsplan pharmakologische und psychosoziale Interventionen für die Betroffenen und das Umfeld gesetzt. (158) Unter dem Begriff der Antidementiva wird eine heterogene Auswahl von Substanzen zusammengefasst, die durch ihre Wirkung Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit positiv beeinflussen sollen. Es lassen sich dabei die drei Substanzgruppen der 1) Acetylcholinesterase-Hemmer (AChE-Hemmer), 2) Glutamat-Modulatoren und 3) Nootropika unterscheiden. Extrakte von Ginkgo biloba werden zu den Nootropika gezählt, wobei der Stellenwert in der Therapie durch Mangel an Evidenz in den letzten Jahren in den Hintergrund gerückt ist. Durch eine gute Studienlage zu den AChE-Hemmern werden jetzt diese Medikamente als Mittel der Wahl in der antidementiven Therapie verwendet. (65)

Der in Südostasien heimische Ginkgobaum (*Ginkgo biloba*, synonym Tempelbaum) ist zu Beginn des 17. Jahrhunderts auch in Europa angesiedelt worden und kann bis zu 30 bis 40 Meter hoch werden. Der Baum gilt als „lebendes Fossil“ und wurde im asiatischen Raum traditionell für Heilzwecke eingesetzt. In der Phytotherapie werden einerseits die Ginkgoblätter sowie auch die Ginkgosamen eingesetzt, wobei die Samen (fälschlich mancherorts auch als Früchte bezeichnet) vor allem in der traditionellen chinesischen Medizin Gebrauch finden. Die Samen werden unter anderem in der Therapie von Asthma, Tuberkulose oder Nierenerkrankungen verwendet. (192) Hierbei wird von der Konsumation der unbehandelten Droge der Samen über längeren Zeitraum oder in größeren Mengen abgeraten, da eine Toxizität besteht. (193)

Wenn von *Ginkgo-biloba*-Extrakt in der rationalen Phytotherapie die Rede ist, wird in der Regel der *Ginkgo-biloba*-Spezialextrakt EGb 761 gemeint, da er am häufigsten wissenschaftlich untersucht wird. (30) Diese standardisierte und nach patentiertem Verfahren extrahierte Zubereitung kann durch keine etwa aus einem Garten selbstgewonnenen *Ginkgo*-Tees oder ähnlichem ersetzt werden. (36) In der Pflanzenmonographie der EMA/HMPC wird eine traditionelle Verwendung bei kognitiver Verschlechterung und Demenz beschrieben. (194) In der Monographie zu *Ginkgo-biloba*-Trockenextrakt mit Extraktion mittels Aceton-Wasser der Kommission E wird eine symptomatische Behandlung eines dementiellen Zustandsbild im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts beschrieben, neben den anderen bekannten Indikationen zur peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Tinnitus/Schwindel. (195) Gleichzeitig existiert eine Negativ-Monographie rein bezogen auf *Ginkgo-biloba*-Blätter, in der keine Wirksamkeit attestiert wird. (196)

Die aktuelle Datenlage zu *Ginkgo-biloba*-Extrakten als nutzbringenden Wirkstoff für Betroffene von Demenz oder kognitiven Einschränkungen ist gekennzeichnet von einer beschriebenen großen Widersprüchlichkeit. (197, 198) In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 wurden vier Studien mit insgesamt 1628 Demenz-Patient*innen untersucht, die sich in der Dauer der wissenschaftlichen Untersuchung (22 oder 24 Wochen) sowie in der täglichen Dosis von 240 Milligramm *Ginkgo-biloba*-Spezialextrakt EGb 761 glichen. Dabei wurde ein

positiver Effekt festgestellt. (199) Die Datenlage erweiterte sich in großem Stil durch die US-amerikanische Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Studie, deren Untersuchungen zwischen den Jahren 2000 und 2008 liefen. Es wurden 3069 initial gesunde Über-75-Jährige mit normaler kognitiver Funktion in die Studie eingeschlossen und halbjährlich auf ein beginnendes dementielles Zustandsbild gescreent. Die Teilnehmenden wurden zufällig in eine Placebo-Gruppe und eine Verum-Gruppe eingeteilt. In der Verum-Gruppe wurde zweimal täglich eine 120 Milligramm Dosis von Ginkgo-biloba-Extrakt verabreicht, sodass die übliche Tagesdosis von 240 Milligramm erreicht wurde. Es wurde bei 523 eine dementielle Entwicklung festgestellt, wovon sich 246 in der Placebo- und 277 in der Verum-Gruppe befanden. Der Großteil der dementiellen Zustandsbilder wurde auf die Alzheimer-Demenz zurückgeführt. Durch diese Daten konnte kein präventiver Effekt durch Ginkgo-biloba-Extrakte in der Phytotherapie der Demenz objektiviert werden. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen war für beide Gruppen vergleichbar. (200) Es handelt sich dabei um die zu diesem Zeitpunkt größte randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie zu Ginkgo-biloba-Extrakten, die sich vor allem durch ihr Langzeit-Follow-Up von durchschnittlich knapp über sechs Jahren auszeichnet. (201) In einer anderen großen Studie (GuidAge) wurden in randomisiertem, Placebo-kontrolliertem Design bereits von kognitiven Defiziten betroffenen Patient*innen über 70 Jahren in Frankreich untersucht. Die Tagesdosis von 240 Milligramm standardisiertem Ginkgo-biloba-Spezialextrakt EGb 761 wurde auf zwei Tabletten pro Tag aufgeteilt. Das Follow-Up wurde fünf Jahre später durchgeführt, ebenso wie die Rekrutierung im allgemeinmedizinischen Bereich. Der primäre Endpunkt war die Entwicklung von Alzheimer-Demenz und es wurde beschrieben, dass es im Vergleich zu Placebo keine Risikoreduktion im Fortschreiten der dementiellen Alzheimer-Erkrankung gibt. (202) In einem Review aus den letzten Jahren wird die kontroverse Datenlage durch Analysen und Vergleiche abgewogen und eine Befürwortung des Einsatzes von Ginkgo-biloba-Spezialextrakten beschrieben, wenn eine Langzeitgabe über 24 Wochen und eine adäquate Dosis von 240 Milligramm eingehalten würde. (203) Ein positives Risiko-Nutzen-Profil wird ebenso in einer asiatischen expert*innenbasierten Evaluation attestiert. (204)

Es stehen zahlreiche Ginkgo-biloba-Präparate auf dem Arzneimittelmarkt zur Verfügung, die im deutschsprachigen Raum bei entsprechender Indikation auch erstattungsfähig sind. Diese Beliebtheit wird im angloamerikanischen Raum entsprechend der wissenschaftlich fragwürdigen Evidenz der Wirkung nicht geteilt. (5) Es werden von einigen Quellen präventive Eigenschaften von Ginkgoblatt-Extrakten beschrieben, sodass ein möglichst früher Einsatz indiziert wäre. (43)

Ginkgo-Extrakte gelten als Induktoren hepatischer Enzyme, wobei vor allem das CYP2B1-Enzym betroffen ist. Aus diesem Grund kann es zu einer Wechselwirkung mit anderen Medikamenten, darunter antihypertensiven oder antidiabetischen Präparaten, kommen. (30)

Bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Ginkgo-Extrakten in Schwangerschaft und Stillzeit wird auf der Internetpräsenz „Embryotox.de“ in Zusammenarbeit mit der Charité Universitätsmedizin Berlin nur ein geringer Erfahrungsumfang angegeben und aufgrund dessen möglichst von der Verwendung abgeraten. (205) Als generelle Kontraindikation wird hauptsächlich eine Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Ginkgo-biloba-Präparaten angegeben. (11, 30, 36) Es besteht die Möglichkeit, dass die Krampfschwelle durch die Einnahme von Ginkgo-Präparaten gesenkt wird, weswegen bei Vorliegen einer Epilepsie von einer Selbstmedikation abgeraten wird. (76)

Obwohl die Melisse in der Literatur häufig unter den beruhigenden Phytotherapeutika gefunden wird, gibt es Hinweise darauf, dass auch sie eine positive Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten besitzen könnte. (206)

4 Diskussion

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist die Beantwortung der Forschungsfrage: „Welchen Stellenwert haben Phytopharmaka in der Therapie psychischer Erkrankungen?“ Zu diesem Zwecke erfolgte eine narrative Literaturrecherche und nach einem orientierenden Überblick über die Breite der Indikationen vieler Präparate eine Eingrenzung auf vier relevante Erkrankungen der Psychiatrie. Der Fokus wurde somit auf die affektiven Störungen (im Speziellen auf die Depression), Angststörungen, Schlafstörungen und dementielle Zustandsbilder gelegt.

Zusammenfassend erfreut sich die Anwendung von pflanzlichen Medikamenten besonders im deutschsprachigen Raum einer großen Beliebtheit. Dieser Umstand scheint historisch gewachsen zu sein: So lässt sich die Anwendung vieler pflanzlicher Wirkstoffe als medizinische Heilpflanzen bereits Jahrhunderte bis Jahrtausende zurückverfolgen. (32) Neben den geschichtlich gerühmten „Kräutervätern“ und Klostermönchen sollen dabei auch jene Frauen nicht unerwähnt bleiben, die zu dieser Zeit für die gleiche Arbeit als Hexen diffamiert wurden. (6) Den heutigen Zuspruch, den viele Phytopharmaka genießen, verdanken sie wohl der scheinbaren „Natürlichkeit“ im Vergleich zu „synthetischen“ Pharmaka. (30) Dabei gibt es auch für die Herstellung von rationalen Phytopharmaka Qualitätsstandards und rechtliche Rahmenbedingungen. (11)

Für die Behandlung der Depression ist Johanniskraut am weitaus prominentesten erforscht und findet sogar in der deutschen Leitlinie Erwähnung (63). Der hohe Stellenwert ist nicht ohne Kontroverse; neben der antidepressiven Wirkung gibt es Hinweise auf eine Reihe an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und ein nicht zu unterschätzendes Interaktionspotential mit anderen Medikamenten, die auch über CYP-Enzyme der Leber metabolisiert werden. (54) Es wird von einer Kombination mit anderen antidepressiv wirksamen Präparaten abgeraten (62). Die anderen Medikamente, die im Rahmen der antidepressiven Therapie eingesetzt werden, sind: Safran (84, 85), Curcumin (87, 88), Rosenwurz (92) und die Natternköpfe (100). Die vorläufige Evidenz dieser Wirkstoffe unterscheidet sich sehr; mehr Forschung zu den jeweiligen pflanzlichen Präparaten ist nötig.

Zur Therapie von Angst- und Unruhezuständen mit Phytotherapeutika stand für viele Jahre Kava-Kava im Vordergrund; seit des Bekanntwerdens der lebertoxischen Gefahr, die von diesem Phytopharmakon ausgehen kann, wurde es vom Markt genommen und hat an Bedeutung verloren (109). Dafür haben Präparate aus Lavendelöl an Popularität gewonnen und die Pflanze erhielt aufgrund ihrer anxiolytischen Wirkweise vermehrt mediale Aufmerksamkeit (25, 26). Trotz eines Risikos für Bias in den publizierten Studien zu Lavendel gibt es starke Hinweise für eine gute anxiolytische Wirksamkeit, ohne den sedierenden Effekt bzw. das Abhängigkeitspotential von den etablierten Benzodiazepinen (101). Andere Phytopharmaka, über die qualitativ adäquate Studien publiziert wurden und für die eine vorläufige Evidenz vorliegt, sind die Kamille (126), Rosenwurz (129), Baldrian (139), Hopfen (144), Melisse (149) und Passionsblume (156). Über Orangenblüten gibt es noch zu wenige Daten, wengleich einzelne Hinweise auf eine anxiolytische Wirkung entstehen. (109)

Schlafstörungen sind ein sozio-ökonomisch besonders relevantes psychisches Symptom. (160) Viele Phytopharmaka, die auch zu anxiolytischen Zwecken verwendet werden, wirken auch schlafanstoßend. Besonders hervorgehoben wird hier der Baldrian, als Monotherapie oder in Kombination mit Hopfen oder Melisse. (109) Andere Phytopharmaka sind die Passionsblume (171), Lavendel (173), Rosmarin (180) und Kamille (184).

Die Demenz ist derzeit eine unheilbare Erkrankung, jedoch gibt es Ansätze, mithilfe von synthetischen Präparaten oder Phytotherapeutika einen Krankheitsverlauf zu verlangsamen. (65) Das Phytopharmakon, das hier einen solitären Stellenwert hat, besteht aus den Blättern des Ginkgo-Baumes. Hier ist die gesellschaftliche Relevanz von Phytotherapeutika im deutschsprachigen Raum unabhängig von ihrer wissenschaftlichen Evidenz, wohl aus traditionell geprägter Anwendung, ersichtlich, da Ginkgo-Präparate im angloamerikanischen Raum keine vergleichbare Position einnehmen. (5)

Den Phytopharmaka wird häufig eine Nebenwirkungsfreiheit attestiert (61), die sich keineswegs immer mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft deckt. Trotz der

Anzahl an Neben- und Wechselwirkungen sei es weiter eine gängige Meinung in der Allgemeinbevölkerung, dass pflanzliche Präparate völlig unbedenklich einsetzbar sind (66).

Die Limitation dieser Diplomarbeit stellt vor allem das narrative Design dar. Während versucht wurde, sowohl Vor- als auch Nachteile der jeweiligen Präparate zu nennen und einen kritischen Blick auf den Einsatz von Phytotherapeutika in der Behandlung psychischer Erkrankungen zu behalten, ist ein systematischer Review der vorhandenen Literatur dem vorliegenden Format inert überlegen. Vergleichbare systematische Arbeiten zum Thema weisen auf mangelnde Untersuchungen bzw. gelegentlich auf eine mangelnde Qualität der vorliegenden Studien hin (101, 166). Es ist eine Limitation der Phytotherapie, dass viele Wirkstoffe in unterschiedlicher Qualität als Präparate erforscht werden und dadurch keine Vergleichbarkeit gegeben ist. Während einige Studien oder Meta-Analysen eine große Anzahl an Teilnehmenden untersuchen, wie z.B. für die Phytopharmaka Johanniskraut oder Lavendel (82, 120), finden sich in vieler in dieser Arbeit zitierten Studien nur eine kleine Anzahl an Teilnehmenden, vor allem bei bisher weniger etablierten Wirkstoffen wie Passionsblume (171) oder Rosenwurz (129).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass auch aufgrund des populären Interesses an „natürlicher“ Medikation – und dadurch gegebenenfalls höheren Compliance (30) – weitere Forschung auf dem Gebiet der Phytopharmaka notwendig ist.

Literaturverzeichnis

1. Dudenredaktion. „Phyto-“ auf Duden online o.J. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://www.duden.de/node/156084/revision/539670>.
2. Dudenredaktion. „Pharmakon“ auf Duden online o.J. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://www.duden.de/node/111052/revision/539897>.
3. ÖGPHYT. Website der Österreichischen Gesellschaft für Phytotherapie 2021. Abgerufen am 12.11.2021. Abrufbar unter: <https://phytotherapie.at/Phytotherapie-Diplome.html#UeberdasDiplom>.
4. Janke W. Dorsch - Lexikon der Psychotherapie und Psychopharmakotherapie. 1. Auflage. Herausgegeben von Petermann F, Gründer G, Wirtz MA, Strohmer J. Bern: hogrefe; 2016.
5. Lüllmann H. Pharmakologie und Toxikologie Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 18., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2016.
6. Urban B, Leprich C, Länger R. Kleines Wörterbuch der Pflanzenmedizin (2. aktualisierte Auflage) Wien: Pharmig, Vereinigung pharmazeutischer Unternehmen; 2001. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://www.phytotherapie.at/Pflanzenmedizin-Woerterbuch.pdf>.
7. Dudenredaktion. „Naturheilkunde“ auf Duden online o.J. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://www.duden.de/node/101717/revision/101753>.
8. Schmiedel V, Augustin M. Leitfaden Naturheilkunde Methoden, Konzepte und praktische Anwendung. 7. Auflage. Herausgegeben von Schmiedel V, Augustin M, Altner N. München: Elsevier; 2017.
9. Kochen MM. Allgemeinmedizin und Familienmedizin. 5., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Herausgegeben von Kochen MM. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2017.

10. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag; 2016.
11. Wiesenauer M. PhytoPraxis. 7. Auflage. Berlin: Springer; 2018.
12. Kraft K, Kelber O, Armbrüster N, Nauert C, Pohl RT, Weiss G, et al. Pflanzliche Arzneimittel versus Botanicals: Klare Abgrenzung notwendig. Zeitschrift für Phytotherapie. 2013:P03.
13. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. Sleep Med Rev. 2017;31:70-8.
14. Smit HJ, Gaffan EA, Rogers PJ. Methylxanthines are the psychopharmacologically active constituents of chocolate. Psychopharmacology (Berl). 2004;176(3-4):412-9.
15. Tuenter E, Foubert K, Pieters L. Mood Components in Cocoa and Chocolate: The Mood Pyramid. Planta Med. 2018;84(12-13):839-44.
16. Sokolov AN, Pavlova MA, Klosterhalfen S, Enck P. Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavanols on cognition and behavior. Neurosci Biobehav Rev. 2013;37(10 Pt 2):2445-53.
17. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. J AOAC Int. 2019;102(2):412-20.
18. ElSohly MA, Radwan MM, Gul W, Chandra S, Galal A. Phytochemistry of Cannabis sativa L. Prog Chem Org Nat Prod. 2017;103:1-36.
19. Li Q. [Effect of forest bathing (shinrin-yoku) on human health: A review of the literature]. Sante Publique. 2019;S1(Hs):135-43.
20. Song C, Ikei H, Miyazaki Y. Physiological Effects of Nature Therapy: A Review of the Research in Japan. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(8).
21. Beyer KM, Kaltenbach A, Szabo A, Bogar S, Nieto FJ, Malecki KM. Exposure to neighborhood green space and mental health: evidence from the

survey of the health of Wisconsin. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(3):3453-72.

22. Marselle MR, Bowler DE, Watzema J, Eichenberg D, Kirsten T, Bonn A. Urban street tree biodiversity and antidepressant prescriptions. *Sci Rep*. 2020;10(1):22445.

23. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Genf: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.; 2017.

Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>.

24. Theophrastus NHV. Heilpflanze des Jahres 2019 ist das Johanniskraut.

2020. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: [https://nhv-](https://nhv-theophrastus.de/site/index.php?option=com_content&view=article&id=268:heilpflanze-des-jahres-2019-ist-das-johanniskraut-&catid=36:presstexte&Itemid=56)

[theophrastus.de/site/index.php?option=com_content&view=article&id=268:heilpflanze-des-jahres-2019-ist-das-johanniskraut-&catid=36:presstexte&Itemid=56](https://nhv-theophrastus.de/site/index.php?option=com_content&view=article&id=268:heilpflanze-des-jahres-2019-ist-das-johanniskraut-&catid=36:presstexte&Itemid=56).

25. Henrich P., Herbal Medicinal Products Platform Austria. Lavendel ist die

Arzneipflanze 2020 in Österreich 2020. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter:

<https://www.presstext.com/news/lavendel-ist-die-arzneipflanze-2020-in-sterreich.html>.

26. Forschergruppe K. Arzneipflanze des Jahres 2020: Echter Lavendel -

Lavandula angustifolia 2021. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter:

<http://www.klostermedizin.de/index.php/heilpflanzen/arzneipflanze-des-jahres/69-arzneipflanze-des-jahres-2020-echter-lavendel-lavandula-angustifolia>.

27. Huber R. *Mind-Maps Phytotherapie*. 2. Auflage. Herausgegeben von: Georg Thieme Verlag; 2019.

28. Frass M, Strassl RP, Friehs H, Müllner M, Kundi M, Kaye AD. Use and acceptance of complementary and alternative medicine among the general

population and medical personnel: a systematic review. *Ochsner J*. 2012;12(1):45-56.

29. Spiegel W, Zidek T, Vutuc C, Maier M, Isak K, Micksche M. Complementary therapies in cancer patients: prevalence and patients' motives. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115(19-20):705-9.
30. Bäumler S. Heilpflanzen Praxis heute: Band 1 Arzneipflanzenporträts. 2. Auflage. Herausgegeben von: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2012.
31. Wichtl M, Bauer R. Wichtl - Teedrogen und Phytopharmaka. 6. Auflage. Herausgegeben von Blaschek W. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2016.
32. Schunder S. Bericht und Report: Phytotherapie - Von Urzeiten bis heute. Die wissenschaftliche Schwester der Volksmedizin. *Journal für Ernährungsmedizin.* 2012;14(1):18-20.
33. Mägdefrau K. Geschichte der Botanik: Leben und Leistung großer Forscher. 2 Auflage. Herausgegeben von: Spektrum Akademischer Verlag; 2013.
34. Sprengel KPJ. Geschichte der Botanik. Herausgegeben von: Brockhaus; 1817.
35. Corson TW, Crews CM. Molecular understanding and modern application of traditional medicines: triumphs and trials. *Cell.* 2007;130(5):769-74.
36. Schilcher H, Fischer M, Frank B, Kammerer S, Wegener T. Leitfaden Phytotherapie. 5. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2016.
37. Richtlinie 2004/24/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich traditioneller pflanzlicher Arzneimittel. *Amtsblatt der Europäischen Union* vom 30.4.2004, L 136/85–90 2004. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:de:PDF>.
38. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: Pflanzliche Arzneimittel 2019. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://www.basg.gv.at/fuer->

unternehmen/zulassung-life-cycle/faq-zulassung-life-cycle/pflanzliche-arzneimittel#c3125.

39. Nach Angaben des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Monographie BGA/BfArM (Kommission E). Berlin. Letztes Update am 31.07.1994 (Interne Korrekturen berücksichtigt bis 30.09.1999); Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/index.htm>.

40. Dachverband der Sozialversicherungsträger: Erstattungskodex. Wien 2021. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://www.sozialversicherung.at/cdscontent/load?contentid=10008.740962&version=1606733273>.

41. Aktories K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 12. Auflage. Herausgegeben von Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W, Henschler D, et al. München: Elsevier; 2017.

42. Hänsel R, Sticher O. Hänsel / Sticher Pharmakognosie Phytopharmazie. 10., völlig neu bearbeitete Auflage. Herausgegeben von Sticher O, Heilmann J, Zündorf I, Hänsel R, Steinegger E. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2015.

43. Fintelmann V, Weiss RF. Lehrbuch Phytotherapie. Herausgegeben von: Georg Thieme Verlag; 2009.

44. Schulz V, Hänsel R. Rationale Phytotherapie: Ratgeber für Ärzte und Apotheker. Herausgegeben von: Springer; 2004.

45. Antonovsky A. Unraveling the mystery of health. San Francisco. 1987;175.

46. Lindström B. Salutogenese kennen und verstehen Konzept, Stellenwert, Forschung und praktische Anwendung. 1. Auflage. Herausgegeben von Meier Magistretti C, Lindström B, Eriksson M. Bern: hogrefe; 2019.

47. Lorenz R-F. Salutogenese: Grundwissen für Psychologen, Mediziner, Gesundheits- und Pflegewissenschaftler. 3. Auflage. Herausgegeben von Petzold H. München Basel: Ernst Reinhardt Verlag; 2016.
48. Hein L. Taschenatlas Pharmakologie. 8., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2020.
49. Tölle R. Psychiatrie einschließlich Psychotherapie ; mit 12 Tabellen. 17., überarb. und erg. Auflage. Herausgegeben von. Berlin u.a.: Springer; 2014.
50. Chevallier A, Kothe HW, Wink C, Bosch G. Das große Lexikon der Heilpflanzen. Herausgegeben von: Mondo-Verlag; 2003.
51. Arolt V. Basiswissen Psychiatrie und Psychotherapie. 7., bearb. Auflage. Berlin u.a.: Springer; 2011.
52. Dilling H, Freyberger HJ. Taschenführer zur ICD–10–Klassifikation psychischer Störungen mit Glossar und diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 vs. DSM-IV-TR: nach dem englischsprachigen Pocket Guide von J. E. Cooper. 9., aktualisierte Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäß ICD–10 GM (German Modification). Herausgegeben von Dilling H, Freyberger HJ. Bern: Hogrefe; 2019.
53. Köhler T. Psychische Störungen: Symptomatologie, Erklärungsansätze, Therapie. 3., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2017.
54. Schneider F. Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 2. Auflage. Herausgegeben von Schneider F, Weber-Papen S, Schneider I. Berlin: Springer; 2017.
55. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. PLoS Med. 2013;10(11):e1001547.
56. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Jama. 2003;289(23):3095-105.

57. Wang PS, Simon G, Kessler RC. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(1):22-33.
58. Rothenhäusler H-B, Täschner K-L. *Kompendium praktische Psychiatrie und Psychotherapie.* 2. Auflage. Wien Heidelberg New York Dordrecht London: Springer; 2013.
59. Schotte CK, Van Den Bossche B, De Doncker D, Claes S, Cosyns P. A biopsychosocial model as a guide for psychoeducation and treatment of depression. *Depression and anxiety.* 2006;23(5):312-24.
60. Egger JW. *Theorie und Praxis der biopsychosozialen Medizin: Körper-Seele-Einheit und sprechende Medizin.* Wien: Facultas; 2017.
61. Möller H-J. *Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie.* 6. aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2015.
62. Rentrop M. *Klinikleitfaden Psychiatrie Psychotherapie.* 7. Auflage. Herausgegeben von Rentrop M, Müller R, Willner H. München: Elsevier; 2020.
63. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. *S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. Version 5.* 2015. Abgerufen am: 2021-09-17. DOI: 10.6101/AZQ/000364. www.depression.versorgungsleitlinien.de.
64. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. *ESCOP monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products.* Online series. *Hyperici herba (St. John's Wort).* Exeter: ESCOP; 2018. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://escop.com/hyperici-herba-st-johns-wort-online-consultation/>.
65. Lieb K. *Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie.* 9. Auflage. Herausgegeben von Lieb K, Frauenknecht S. München: Elsevier; 2019.
66. Leucht S, Förstl H, Bäuml J. *Kurzlehrbuch Psychiatrie und Psychotherapie.* Stuttgart u.a.: Thieme; 2012.

67. Colasanti A, Kisslinger A, Liuzzi R, Quarto M, Riccio P, Roberti G, et al. Hypericin photosensitization of tumor and metastatic cell lines of human prostate. *J Photochem Photobiol B*. 2000;54(2-3):103-7.
68. Hyperici herba (Johanniskraut): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 5.12.1984., Heftnummer: 228., ATC-Code: N06AJ. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1989. Letztes Update am 02.03.1989; Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/hyperici-herba-johanniskraut.htm>.
69. Schulz V. Incidence and clinical relevance of the interactions and side effects of Hypericum preparations. *Phytomedicine*. 2001;8(2):152-60.
70. Final community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use): European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2009. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-traditional-use_en.pdf.
71. Final community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established medicinal use): European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2009. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-well-established-medicinal-use_en.pdf.
72. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, et al. St. John's Wort: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. *Psychosomatics*. 2003;44(4):271-82.
73. Woelk H, Burkard G, Grünwald J. Benefits and risks of the hypericum extract LI 160: drug monitoring study with 3250 patients. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 1994;7(1_suppl):34-8.
74. WHO monographs on selected medicinal plants – Volume 2. Geneva: World Health Organization; 2002. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42052/9241545372.pdf?sequence=2>.

75. Group HDTS. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2002;287(14):1807-14.
76. Mutschler E. Mutschler Arzneimittelwirkungen Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie. 11., völlig neu bearbeitete Auflage. Herausgegeben von Mutschler E, Geisslinger G, Menzel S, Gudermann T, Hinz B, Ruth P. Stuttgart: wvg - Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2020.
77. Parker V, Wong AH, Boon HS, Seeman MV. Adverse reactions to St John's Wort. Can J Psychiatry. 2001;46(1):77-9.
78. Schwarz UI, Büschel B, Kirch W. Unwanted pregnancy on self-medication with St John's wort despite hormonal contraception. Br J Clin Pharmacol. 2003;55(1):112-3.
79. Embryotox. Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Johanniskraut o.J. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/johanniskraut/>.
80. Moretti ME, Maxson A, Hanna F, Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. Reprod Toxicol. 2009;28(1):96-9.
81. Lee A, Minhas R, Matsuda N, Lam M, Ito S. The safety of St. John's wort (Hypericum perforatum) during breastfeeding. J Clin Psychiatry. 2003;64(8):966-8.
82. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. Journal of Affective Disorders. 2017;210:211-21.
83. Anheyer D, Haller H, Klose P, Cramer H, Dobos G. Phytotherapie bei psychiatrischen Erkrankungen. Der Nervenarzt. 2018;89(9):1009-13.

84. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med.* 2013;11(6):377-83.
85. Jackson PA, Forster J, Khan J, Pouchieu C, Dubreuil S, Gaudout D, et al. Effects of Saffron Extract Supplementation on Mood, Well-Being, and Response to a Psychosocial Stressor in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Clinical Trial. *Front Nutr.* 2020;7:606124.
86. Croci stigma (Safran): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 23.4.1987., Heftnummer: 76., ATC-Code: N05CM., Gesamt-Bewertung: NEGATIV. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1987. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/croci-stigma-safran.htm>.
87. Ng QX, Koh SSH, Chan HW, Ho CYX. Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(6):503-8.
88. Al-Karawi D, Al Mamoori DA, Tayyar Y. The Role of Curcumin Administration in Patients with Major Depressive Disorder: Mini Meta-Analysis of Clinical Trials. *Phytother Res.* 2016;30(2):175-83.
89. Panahi Y, Badeli R, Karami GR, Sahebkar A. Investigation of the efficacy of adjunctive therapy with bioavailability-boosted curcuminoids in major depressive disorder. *Phytother Res.* 2015;29(1):17-21.
90. Turmeric: *Curcuma longa* L. (*C. domestica* Valetton), rhizoma: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2018. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/turmeric-summary-public_en.pdf.
91. *Curcumae longae rhizoma* (Curcumawurzelstock): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 01.09.1990., Heftnummer: 164. (Berichtigung), Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1990. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/curcumae-longae-rhizoma-curcumawurzelstock.htm>.

92. Dwyer AV, Whitten DL, Hawrelak JA. Herbal medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of depression: a systematic review. *Altern Med Rev.* 2011;16(1):40-9.
93. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea*. A phytomedicinal overview *HerbalGram.* 2002;56:40-52.
94. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nord J Psychiatry.* 2007;61(5):343-8.
95. Panossian A, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, Wikman G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytother Res.* 2009;23(3):351-7.
96. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine.* 2010;17(7):481-93.
97. Brekhman, II, Dardymov IV. New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu Rev Pharmacol.* 1969;9:419-30.
98. Ishaque S, Shamseer L, Bukutu C, Vohra S. *Rhodiola rosea* for physical and mental fatigue: a systematic review. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:70-.
99. Arctic root: *Rhodiola rosea* L., rhizoma et radix: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2013. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/arctic-root-summary-public_en.pdf.
100. Sayyah M, Sayyah M, Kamalinejad M. A preliminary randomized double blind clinical trial on the efficacy of aqueous extract of *Echium amoenum* in the treatment of mild to moderate major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30(1):166-9.

101. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2019;153099.
102. Kasper S. An orally administered lavandula oil preparation (Silexan) for anxiety disorder and related conditions: an evidence based review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2013;17 Suppl 1:15-22.
103. Kasper S, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Koch E, Dienel A. Silexan in anxiety disorders: Clinical data and pharmacological background. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(6):412-20.
104. Sayed AM, Morsy S, Tawfik GM, Naveed S, Minh-Duc NT, Hieu TH, et al. The best route of administration of lavender for anxiety: a systematic review and network meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;64:33-40.
105. Schuwald AM, Nöldner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, Müller WE. Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PloS one*. 2013;8(4).
106. Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A, Jarvandi S, Mobaseri M, Moin M, et al. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003;27(1):123-7.
107. Berger M. *Psychische Erkrankungen Klinik und Therapie*. 6., vollständig neu bearbeitete Auflage. Herausgegeben von Berger M, Hecht H. München: Elsevier; 2019.
108. Hiller G, Linden M. *Facharztprüfung Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik: 1500 kommentierte Prüfungsfragen*. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage. Herausgegeben von Klein HE, Pajonk F-G, Wirsching M. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2019.
109. Morschitzky H. *Angststörungen Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe*. 4., überarb. und erw. Auflage. Wien u.a.: Springer; 2009.

110. Falkai P, Wittchen H-U. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen DSM-5. 2., korrigierte Auflage. Herausgegeben von Falkai P, Wittchen H-U, Döpfner M, Gaebel W, Maier W, Rief W, et al. Göttingen: Hogrefe; 2018.
111. Internationale Klassifikation psychischer Störungen ICD–10 Kapitel V (F) : klinisch–diagnostische Leitlinien. 10. Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen entsprechend ICD-10-GM 2015. Herausgegeben von Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Bern: Hogrefe Verlag; 2015.
112. Bandelow B. Current and Novel Psychopharmacological Drugs for Anxiety Disorders. Herausgegeben von Kim Y. Singapore: Springer; 2020.
113. Payk TR. Checkliste Psychiatrie und Psychotherapie. 7., überarbeitete Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
114. Baek JH, Nierenberg AA, Kinrys G. Clinical applications of herbal medicines for anxiety and insomnia; targeting patients with bipolar disorder. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014;48(8):705-15.
115. Boerner RJ, Sommer H, Berger W, Kuhn U, Schmidt U, Mannel M. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as Opipramol and Buspirone in Generalised Anxiety Disorder--an 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomedicine*. 2003;10 Suppl 4:38-49.
116. Pittler MH, Ernst E. Kava extract for treating anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(1):Cd003383.
117. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Zanni AL, Malmusi S, Volpe A. Kava-Kava administration reduces anxiety in perimenopausal women. *Maturitas*. 2003;44(2):103-9.
118. Coulter D. WHO appointed committee: Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products. Herausgegeben von (WHO) WHO: WHO Regional Office Europe; 2007.

119. Benkert O. Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie. 12., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage. Herausgegeben von Benkert O, Hippus H. Berlin: Springer; 2019.
120. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2010;17(2):94-9.
121. Lavandulae flos (Lavendelblüten): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 5.12.1984., Heftnummer: 228., ATC-Code: N05CO. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1984. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/lavandulae-flos-lavendelblueten.htm>.
122. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2012. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum-lavandula-angustifolia-miller-flos_en.pdf.
123. Matricaria flower: *Matricaria recutita* L., flos: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2015. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/matricaria-flower-summary-public_en.pdf.
124. Matricaria flos (Kamillenblüten): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 5.12.1984., Heftnummer: 228., ATC-Code: A16AY. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1984. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/matricaria-flos-kamillenblueten.htm>.
125. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. ESCOP monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. *Matricaria flos* (*Matricaria* flower). Exeter: ESCOP; 2020. Abgerufen am 13.11.2021.

Abrufbar unter: <https://escop.com/matricariae-flos-matricaria-flower-online-consultation/>.

126. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, Rockwell K, Mao JJ, Shults J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(4):378-82.

127. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytotherapy*. 2016;23(14):1735-42.

128. Amsterdam JD, Li QS, Xie SX, Mao JJ. Putative Antidepressant Effect of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression. *J Altern Complement Med*. 2020;26(9):813-9.

129. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med*. 2008;14(2):175-80.

130. Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytotherapy*. 2000;7(2):85-9.

131. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, Brattström A. 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(9):847-51.

132. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med*. 2020;25:2515690x20967323.

133. Wheatley D. Kava and valerian in the treatment of stress-induced insomnia. *Phytother Res.* 2001;15(6):549-51.
134. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep.* 2005;28(11):1465-71.
135. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for sleep: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119(12):1005-12.
136. Valerianae radix (Baldrianwurzel): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 15.5.1985., Heftnummer: 90., ATC-Code: N05CO. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1985. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/valerianae-radix-baldrianwurzel.htm>.
137. Valerian root: *Valeriana officinalis* L., radix: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2016. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/valerian-root-summary-public_en.pdf.
138. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BG. Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):Cd004515.
139. Andreatini R, Sartori VA, Seabra ML, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res.* 2002;16(7):650-4.
140. Valerian root and hop strobile: *Valeriana officinalis* L., radix and *Humulus lupulus* L., flos: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2019. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/valerian-root-hop-strobile-summary-public_en.pdf.
141. Kennedy DO, Little W, Haskell CF, Scholey AB. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res.* 2006;20(2):96-102.

142. Schiller H, Forster A, Vonhoff C, Hegger M, Biller A, Winterhoff H. Sedating effects of *Humulus lupulus* L. extracts. *Phytomedicine*. 2006;13(8):535-41.
143. Zanolini P, Rivasi M, Zavatti M, Brusiani F, Baraldi M. New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 2005;102(1):102-6.
144. Kyrou I, Christou A, Panagiotakos D, Stefanaki C, Skenderi K, Katsana K, et al. Effects of a hops (*Humulus lupulus* L.) dry extract supplement on self-reported depression, anxiety and stress levels in apparently healthy young adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover pilot study. *Hormones (Athens)*. 2017;16(2):171-80.
145. Hop strobile: *Humulus lupulus* L., flos: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2016. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/hop-strobile-summary-public_en.pdf.
146. Lupuli strobulus (Hopfenzapfen): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 5.12.1984., Heftnummer: 228., ATC-Code: N05CO. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1984. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/lupuli-strobulus-hopfenzapfen.htm>.
147. Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2016;188:204-28.
148. Feliú-Hemmelmann K, Monsalve F, Rivera C. *Melissa officinalis* and *Passiflora caerulea* infusion as physiological stress decreaser. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(6):444-51.
149. Kennedy DO, Little W, Scholey AB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med*. 2004;66(4):607-13.

150. Müller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine*. 2006;13(6):383-7.
151. *Melissae folium*: (Melissenblätter): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 5.12.1984., Heftnummer: 228., ATC-Code: N05CO. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1984. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/melissae-folium-melissenblaetter.htm>.
152. *Melissa leaf*: *Melissa officinalis* L., *folium*: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2013. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/melissa-leaf-summary-public_en.pdf.
153. European Scientific Cooperative On Phytotherapy. ESCOP monographs: The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. *Melissae folium* (*Melissa leaf*). Exeter: ESCOP; 2013. Abgerufen am 13.11.2021. Abrufbar unter: <https://escop.com/melissae-folium-melissa-leaf-online-consultation/>.
154. *Passion flower*: *Passiflora incarnata* L., *herba*: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2016. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/passion-flower-summary-public_en.pdf.
155. *Passiflorae herba* (Passionsblumenkraut): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 30.11.1985., Heftnummer: 223., ATC-Code: N05CM. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1985. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/passiflorae-herba-passionsblumenkraut.htm>.
156. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):363-7.

157. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12).
158. Voderholzer U. *Therapie psychischer Erkrankungen* state of the art. 15. Auflage. Herausgegeben von Voderholzer U, Hohagen F. München: Elsevier; 2020.
159. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
160. Wickwire EM, Shaya FT, Scharf SM. Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Med Rev*. 2016;30:72-82.
161. Lovato N, Lack L. Insomnia and mortality: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;43:71-83.
162. Bollu PC, Kaur H. *Sleep Medicine: Insomnia and Sleep*. *Mo Med*. 2019;116(1):68-75.
163. Morin CM. *Insomnia: Psychological assessment and management*. Herausgegeben von: Guilford press; 1993.
164. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(5):487-504.
165. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36-40.
166. Salter S, Brownie S. Treating primary insomnia - the efficacy of valerian and hops. *Aust Fam Physician*. 2010;39(6):433-7.
167. Culpepper L, Wingertzahn MA. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(6).

168. Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fitoterapia*. 1999;70(3):221-8.
169. Embryotox. Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Baldrian o.J. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/baldrian/>.
170. Holst L, Nordeng H, Haavik S. Use of herbal drugs during early pregnancy in relation to maternal characteristics and pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(2):151-9.
171. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res*. 2011;25(8):1153-9.
172. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Dienel A, et al. Silexan, an orally administered *Lavandula* oil preparation, is effective in the treatment of 'subsyndromal' anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(5):277-87.
173. Seifritz E, Schläfke S, Holsboer-Trachsler E. Beneficial effects of Silexan on sleep are mediated by its anxiolytic effect. *J Psychiatr Res*. 2019;115:69-74.
174. Ozkaraman A, Dügüm Ö, Özen Yılmaz H, Usta Yesilbalkan Ö. Aromatherapy: The Effect of Lavender on Anxiety and Sleep Quality in Patients Treated With Chemotherapy. *Clin J Oncol Nurs*. 2018;22(2):203-10.
175. Lillehei AS, Halcón LL, Savik K, Reis R. Effect of Inhaled Lavender and Sleep Hygiene on Self-Reported Sleep Issues: A Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med*. 2015;21(7):430-8.
176. Greenberg MJ, Slyer JT. Effectiveness of Silexan oral lavender essential oil compared to inhaled lavender essential oil aromatherapy for sleep in adults: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(11):2109-17.

177. Benkherouf AY, Eerola K, Soini SL, Uusi-Oukari M. Humulone Modulation of GABA(A) Receptors and Its Role in Hops Sleep-Promoting Activity. *Front Neurosci.* 2020;14:594708.
178. Maroo N, Hazra A, Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(1):34-9.
179. Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its active constituents on nervous system disorders. *Iran J Basic Med Sci.* 2020;23(9):1100-12.
180. Nematolahi P, Mehrabani M, Karami-Mohajeri S, Dabaghzadeh F. Effects of *Rosmarinus officinalis* L. on memory performance, anxiety, depression, and sleep quality in university students: A randomized clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2018;30:24-8.
181. Ribeiro-Santos R, Carvalho-Costa D, Cavaleiro C, Costa HS, Albuquerque TG, Castilho MC, et al. A novel insight on an ancient aromatic plant: The rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.). *Trends in Food Science & Technology.* 2015;45(2):355-68.
182. Rosmarini folium (Rosmarinblätter): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 30.11.1985., Heftnummer: 223., ATC-Code: A16AY. Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1985. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/rosmarini-folium-rosmarinblaetter.htm>.
183. Community herbal monograph on *Rosmarinus officinalis* L., folium: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2010. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rosmarinus-officinalis-l-folium_en.pdf.
184. Hieu TH, Dibas M, Surya Dila KA, Sherif NA, Hashmi MU, Mahmoud M, et al. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-

- analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phytother Res.* 2019;33(6):1604-15.
185. Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:78.
186. Adib-Hajbaghery M, Mousavi SN. The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: A clinical trial. *Complement Ther Med.* 2017;35:109-14.
187. Maliakal PP, Wanwimolruk S. Effect of herbal teas on hepatic drug metabolizing enzymes in rats. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53(10):1323-9.
188. Ganzera M, Schneider P, Stuppner H. Inhibitory effects of the essential oil of chamomile (*Matricaria recutita* L.) and its major constituents on human cytochrome P450 enzymes. *Life Sci.* 2006;78(8):856-61.
189. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology.* 2014;88(4):640-51.
190. Arvanitakis Z, Bennett DA. What Is Dementia? *JAMA.* 2019;322(17):1728-.
191. DGPPN, DGN (Hrsg.) für die S3-Leitlinie „Demenzen“: Langversion - Januar 2016. Abgerufen am: 2021-10-06]. Abrufbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf
192. Hiller K. Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen. 2. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.; 2010.
193. Hempten C-H. Leitfaden Chinesische Phytotherapie einschließlich mineralischer und tierischer Arzneien. 2. Auflage. München u.a.: Elsevier, Urban & Fischer; 2007.
194. Ginkgo leaf: *Ginkgo biloba* L., folium: European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2015. Abgerufen am

15.10.2021. Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/ginkgo-leaf-summary-public_en.pdf.

195. Trockenextrakt (35-67: 1) aus Ginkgo-biloba-Blättern, extrahiert mit Aceton-Wasser.: Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 19.7.1994., Heftnummer: 133., ATC-Code: N07XF.

Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1994. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/trockenextrakt-aus-ginkgo-biloba-blaettern.htm>.

196. Ginkgo folium (Ginkgo-biloba-Blätter): Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: 19.7.1994., Heftnummer: 133., ATC-Code: C04AG., Gesamt-Bewertung: NEGATIV.

Monographie BGA/BfArM (Kommission E); 1994. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://buecher.heilpflanzen-welt.de/BGA-Kommission-E-Monographien/ginkgo-folium-ginkgo-biloba-blaetter.htm>.

197. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009(1):Cd003120.

198. Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, Liu J. Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Curr Top Med Chem. 2016;16(5):520-8.

199. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials. International psychogeriatrics. 2018;30(3):285-93.

200. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for Prevention of Dementia: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008;300(19):2253-62.

201. Schneider LS. Ginkgo biloba Extract and Preventing Alzheimer Disease. JAMA. 2008;300(19):2306-8.

202. Vellas B, Coley N, Ousset P-J, Berrut G, Dartigues J-F, Dubois B, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2012;11(10):851-9.
203. Liu H, Ye M, Guo H. An Updated Review of Randomized Clinical Trials Testing the Improvement of Cognitive Function of Ginkgo biloba Extract in Healthy People and Alzheimer's Patients. *Front Pharmacol*. 2020;10:1688-.
204. Kandiah N, Ong PA, Yuda T, Ng L-L, Mamun K, Merchant RA, et al. Treatment of dementia and mild cognitive impairment with or without cerebrovascular disease: Expert consensus on the use of Ginkgo biloba extract, EGb 761(®). *CNS Neurosci Ther*. 2019;25(2):288-98.
205. Embryotox. Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit: Ginkgo o.J. Abgerufen am 15.10.2021. Abrufbar unter: <https://www.embryotox.de/arzneimittel/details/ginkgo/>.
206. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NT, Perry EK, Wesnes KA. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;72(4):953-64.