

Diplomarbeit

Anwendung von Phytopharmaka bei Insomnie

eingereicht von

Juliane Gärtner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.ⁱⁿ med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am/ ausgeführt an der

Lehrstuhl für klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe

Graz, 17. Juli 2023

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 17. Juli 2023

Juliane Gärtner eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die mich während des gesamten Studiums unterstützten.

Größter Dank gebührt meiner Familie, die mir diesen Weg ermöglichte. Insbesondere meine Eltern motivieren mich immer wieder aufs Neue und stehen mir mit Ratschlägen zur Seite. Meine Schwester hat abseits der Universität für Spaß und Ablenkung gesorgt und hat immer ein offenes Ohr für meine Probleme. Ganz besonderer Dank gilt außerdem meinem Freund, der für mich die größte Stütze während der Studienzeit war und weiterhin sein wird.

Zu guter Letzt bedanke mich bei Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler für die Betreuung meiner Arbeit. Zudem bedanke ich mich bei Frau Ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ phil. Dr.ⁱⁿ h.c. Irmgard Lippe, für die Zweitbegutachtung.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungen	4
Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract	8
Einleitung	9
1.1 Definition und Klassifikation	10
1.1.1 ICD-10	11
1.1.2 Neu ICD-11	12
1.1.3 ICSD-3	13
1.1.4 DSM-V	14
1.2 Epidemiologie	15
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie	16
1.4 Klinik	18
1.4.1 Folgen einer unbehandelten Insomnie	19
1.5 Diagnostik	20
1.5.1 Diagnosekriterien	23
1.5.2 Differentialdiagnosen	27
1.6 Therapie der Insomnie	28
1.6.1 Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)	28
1.6.2 Pharmakologische Therapie	32
2 Material und Methoden	35

2.1	Zielsetzung	36
2.2	Zielgruppen.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Phytopharmaka.....	37
3.1.1	Baldrian.....	38
3.1.2	Hopfen.....	41
3.1.3	Passionsblume.....	43
3.1.4	Cannabis.....	45
3.1.5	Melisse	48
4	Diskussion.....	50
5	Literaturverzeichnis.....	52

Abkürzungen

CBD	Cannabidiol
CT	Computertomographie
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DEV	Drogen-Extrakt-Verhältnis
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EEG	Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie, Elektrokardiogramm
EMED	Einleitung-Methoden-Ergebnisse-Diskussion
EMG	Elektromyographie, Elektromyogramm
EOG	Elektrookulographie, Elektrookulogramm
EU	Europäische Union
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ISI	Insomnia Severity Index
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
MRT	Magnetresonanztomographie
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
REM	Rapid Eye Movement
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SF-A	Schlaffragebogen A
THC	Tetrahydrocannabinol
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 - Klinischer Diagnose-Algorithmus nach der S3-Leitlinie „Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM (1)	22
--	----

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 - Klassifikation der Schlafstörungen nach ICD-10 (1).....	11
Tab. 2 - Klassifikation der Schlaf-Wach-Störungen nach ICD-11	12
Tab. 3 - Klassifikation der Schlafstörungen nach ICSD-3 (9).....	13
Tab. 4 - Klassifikation der Schlaf-Wach-Störungen nach DSM-V (6)	14
Tab. 5 - Diagnosekriterien der nichtorganischen Insomnie nach ICD-10 (11).....	24
Tab. 6 - Diagnosekriterien der nichtorganischen Insomnie nach ICD-11 (8).....	24
Tab. 7 - Diagnosekriterien der Insomnie nach ICSD-3 (14).....	25
Tab. 8 - Diagnosekriterien der Insomnischen Störung nach DSM-V (2,6)	26
Tab. 9 – Schlafhygienemaßnahmen (Regeln für einen gesunden Schlaf) (11)	29

Zusammenfassung

Einleitung Schlafstörungen sind in der Gesellschaft weit verbreitet und der subjektive Leidensdruck der Betroffenen ist oftmals groß. Eine Insomnie ist charakterisiert durch Ein- und Durchschlafstörungen sowie Beeinträchtigung der Schlafqualität und der Schlafdauer. Zur Einteilung stehen mehrere Klassifikationssysteme mit dazugehörigen Diagnosekriterien zur Verfügung. Die Diagnose wird ausschließlich anhand der Symptome gestellt. Therapeutisch wird die Kombination aus kognitiver Verhaltenstherapie und pharmakologischer Behandlung empfohlen. Geeignete Medikamente sind klassische Hypnotika, Antidepressiva, Antipsychotika, Antihistaminika und Phytopharmaka.

Material und Methoden Im Zuge der Diplomarbeit wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche durchgeführt. Für die Recherche wurden Datenbanken (u.a. PubMed, Google Scholar, ResearchGate), Fachbücher, Leitlinien und Websites verwendet. Schlagwörter waren u.a. „insomnia“, „sleep“, „herbs“, „herbal medicine“, „herbal treatment“, „complementary medicine“, „alternative medicine“, „valerian“, „hops“, „passionflower“, „cannabinoids“ und „melissa“.

Ergebnisse Zur Therapie bei Insomnien werden verschiedene Phytopharmaka eingesetzt. In dieser Arbeit wird auf die Anwendung von Baldrian, Hopfen, Passionsblume, Cannabis und Melisse eingegangen. Wirkung, Pharmakodynamik, Darreichungsform, Dosierung, Nebenwirkungen und Risiken der einzelnen Drogen sind in den jeweiligen Unterkapiteln dargestellt. Alle Phytopharmaka mit Ausnahme von Cannabis vereinen ein günstiges Nebenwirkungsprofil.

Diskussion Die Datenlage zur Anwendung von Phytopharmaka bei Insomnie zeigt sich stark heterogen. Die Wirkung von Baldrian und Cannabis ist am besten erforscht. Weitere, qualitativ hochwertige Studien in Bezug auf die Wirkungsmechanismen, Dosierungen, Nebenwirkungen und Interaktionspotentiale der einzelnen Drogen sind notwendig. In diesen sollte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse anhand definierter Parameter im Vordergrund stehen.

Abstract

Introduction Sleep disorders are very common in society and the suffering of those who are affected is usually high. Insomnia is characterized by difficulties in falling asleep and staying asleep as well as impairment of sleep quality and sleep duration. Several classification systems and associated diagnostic criteria are available. The diagnosis is only made due to the symptoms. A combination of cognitive behavioral therapy and pharmacological treatment is recommended for the therapy. Suitable drugs are hypnotics, antidepressants, antipsychotics, antihistamines, and phytopharmaceuticals.

Material and Methods A comprehensive systematic literature research was conducted as part of the thesis. Databases (including PubMed, Google Scholar, ResearchGate), specialist books, guidelines, and websites were used for the research. Keywords included "insomnia", "sleep", "herbs", "herbal medicine", "herbal treatment", "complementary medicine", "alternative medicine", "valerian", "hops", "passionflower", "cannabinoids" and "melissa".

Results A variety of phytopharmaceuticals are used for the therapy of insomnia. In this paper, the treatment with valerian, hops, passionflower, cannabis, and lemon balm is discussed. The effect, pharmacodynamics, dosage form, side effects and risks of each herb are shown in the related subchapters. All phytopharmaceuticals except cannabis have a favorable side effect profile.

Discussion The data on the usage of phytopharmaceuticals for insomnia is quite heterogeneous. Research of the efficacy of valerian and cannabis is the most progressed. Further, high-quality studies regarding the mechanisms of action, dosages, side effects and interaction potentials of the different drugs are necessary. In these, the focus should be on the reproducibility of results by applying defined parameters.

Einleitung

Schlaf ist für die Leistungsfähigkeit des menschlichen Körpers essenziell. Ausreichender und vor allem erholsamer Schlaf ermöglicht es, über einen längeren Zeitraum aufnahmefähig zu sein und auf erlernte körperliche, kognitive und emotionale Fertigkeiten zugreifen zu können (1). Die tagsüber gesammelten Eindrücke und Informationen werden nachts verarbeitet und gespeichert (1). Darüber hinaus hat der Schlaf-Wach-Rhythmus Einfluss auf unterschiedlichste Systeme des Organismus, wie etwa auf endokrine und metabolische Regelkreise oder das Immunsystem (1). Die Auswirkungen von Schlafentzug sowie nicht erholsamen Schlaf sind vielfältig. Reaktionsvermögen, Arbeitsgedächtnis und Problemlösefähigkeit können dadurch vermindert sein (1). Des Weiteren ist chronischer Schlafmangel ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Osteoporose (2).

Fast ein Drittel der österreichischen Bevölkerung gibt 2021 im Rahmen einer Studie zu Schlafstörungen, Angst und Depression während der COVID-19-Pandemie an, unter Symptomen einer Schlafstörung zu leiden (3).

Oftmals greifen Betroffene bei andauernder Symptomatik auf in den Apotheken freiverkäufliche Medikamente, zu denen auch Phytopharmaka zählen, zurück. Da der Verkauf und die Anwendung häufig ohne ärztliche Anordnung geschehen, besteht Aufklärungsbedarf bezüglich der Anwendung, möglicher Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der Phytopharmaka mit anderen Arzneimitteln.

Diese Diplomarbeit soll neben der Zusammenfassung des aktuellen Wissenstandes zum Thema Insomnie bezüglich Definition, Ätiologie, Symptome, Diagnostik und Komplikationen, im Speziellen auf die Therapie dieser eingehen. Dabei wird nach der Erläuterung allgemeiner Maßnahmen kurz auf die Behandlung mit klassischen verschreibungspflichtigen sowie nicht-rezeptpflichtigen Schlafmitteln eingegangen. In weiterer Folge werden die einzelnen phytotherapeutischen Drogen hinsichtlich Anwendung, Dosierung, Wirkmechanismus, Nebenwirkungen und Kombinationsmöglichkeiten näher betrachtet.

1.1 Definition und Klassifikation

Eine Insomnie ist das wiederholte Auftreten von Problemen bezüglich des Ein- und Durchschlafens, der Schlafdauer oder der Schlafqualität, die trotz ausreichender Zeit und Möglichkeit zum Schlafen vorliegen und zu einer Beeinträchtigung des Tagesbefindens führen (4).

Davon abzugrenzen sind die Begriffe Hypersomnie und Parasomnie. Hypersomnie bezeichnet eine vermehrte Schläfrigkeit beziehungsweise einen erhöhten Schlafbedarf, was sich vor allem in Tagesschläfrigkeit äußert. Parasomnien beschreiben schlafabhängige Aktivierungen von Motorik oder vegetativem Nervensystem. Darin inbegriffen sind unter anderem Schlafwandeln, Alpträume oder schlafbezogene Enuresis. (4)

Die Einteilung der Schlafstörungen ist in den letzten Jahren stark im Wandel. Die ehemalige Unterteilung in primäre und sekundäre Insomnien wird weitestgehend aufgegeben, da sich die klinischen Charakteristika überschneiden und das Ansprechen beider Formen auf die zielgerichtete Therapie letztendlich gleich ist. (5) Des Weiteren können sekundäre Schlafstörungen, die auf Basis einer primären Erkrankung auftreten, dieser lange voraus gehen oder nach erfolgreicher Therapie der primären Pathologie weiterbestehen. Das widerspricht im Wesentlichen der Unterscheidung in primär und sekundär. Denn diese impliziert, dass die Behandlung der primären Erkrankung die sekundäre Symptomatik mittherapiert. (6)

Zudem besteht mit der bisherigen Einteilung die Möglichkeit, eine behandlungsbedürftige Schlafstörung durch alleiniges Diagnostizieren und Therapieren der primären Krankheit zu übersehen (6).

In den neuen Klassifikationen wird aufgrund der oben genannten Faktoren zu einer Differenzierung zwischen akuten und chronischen Formen der Schlafstörungen übergegangen (5).

Es bestehen verschiedene Klassifikationssysteme für Schlafstörungen:

1.1.1 ICD-10

Die ICD-10-Klassifikation (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) spiegelt den interdisziplinären Charakter der Schlafstörungen wider. Darin sind die nichtorganischen Schlafstörungen, bei denen emotionale Ursachen als primärer Faktor aufgefasst werden, in der F51-Gruppe zu finden. Die nichtorganische Insomnie ist mit F51.0 codiert. Organische Schlafstörungen wie etwa schlafbezogene Atmungsstörungen, das Restless-Legs-Syndrom oder die Narkolepsie werden den einzelnen G-Gruppen zugeordnet. (5) (→ Tab. 1)

Tab. 1 - Klassifikation der Schlafstörungen nach ICD-10 (1)	
Nichtorganische Schlafstörungen	
F51.0	Nichtorganische Insomnie
F51.1	Nichtorganische Hypersomnie
F51.2	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
F51.3	Schlafwandeln
F51.4	Pavor nocturnus
F51.5	Alpträume
F51.8	Andere nichtorganische Schlafstörungen
F51.9	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Schlafstörungen
Organische Schlafstörungen	
G25.80	Periodische Beinbewegungen im Schlaf
G25.81	Syndrom der unruhigen Beine (Restless-Legs-Syndrom)
G47.0	Organisch bedingte Insomnie
G47.1	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis (idiopathische Hypersomnie)
G47.2	Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus
G47.3	Schlafapnoesyndrom
G47.4	Narkolepsie und Kataplexie
G47.8	Sonstige Schlafstörungen (z.B. Kleine-Levin Syndrom)

1.1.2 Neu ICD-11

Mit 1. Januar 2022 trat die ICD-11 in Kraft, die 11. Revision der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und löst nun schrittweise die Vorgängerversion (ICD-10) ab. Es werden jedoch noch einige Jahre vergehen, bis die deutschsprachige Version vollständig integriert ist und nur noch nach ICD-11 kodiert wird. (7)

Darin sind Schlaf-Wach-Störungen unter dem Kapitel 07 (→ Tab. 2) angeführt. Die Einteilung erfolgt dabei nicht wie bisher in organische und nichtorganische Schlafstörungen, vielmehr wird nach den Verlaufsformen der Insomnien unterschieden. Chronische Insomnien findet man zukünftig unter der Kodierung 7A00 und akute Verlaufsformen unter 7A01. Der Code 7A0Z enthält nicht näher beschriebene Insomnien. (8)

**Tab. 2 - Klassifikation der Schlaf-Wach-Störungen nach ICD-11
(07 Sleep-wake disorders) (8)**

- Insomnische Störungen

7A00	Chronische Insomnie
------	---------------------

7A01	Kurzzeit-Insomnie
------	-------------------

7A0Z	Nicht näher beschriebene Insomnische Störungen
------	--

- Hypersomnische Störungen

- Schlafbezogene Atmungsstörungen

- Schlaf-Wach-Störungen des zirkadianen Rhythmus

- Schlafbezogene Bewegungsstörungen

- Parasomnische Störungen

- Andere spezifische Schlaf-Wach-Störungen

- Andere nicht näher beschriebene Schlaf-Wach-Störungen

1.1.3 ICSD-3

In der ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) findet man sieben Unterkategorien zu Schlafstörungen (→ Tab. 3) (1).

In der ersten Kategorie sind Insomnien in Kurzzeit-Insomnie, chronische Insomnie und andere Insomnische Störungen unterteilt. Auch hier wurde im Vergleich zur Vorgängerversion die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Insomnie aufgegeben. (9)

Die weiteren Gruppen sind Schlafbezogene Atmungsstörungen, Hypersomnien zentralen Ursprungs, zirkadiane Rhythmusstörungen, Parasomnien, Schlafbezogene Bewegungsstörungen und Schlafbezogene medizinische oder neurologische Erkrankungen (1).

Tab. 3 - Klassifikation der Schlafstörungen nach ICSD-3 (9)	
• Insomnie	
	Kurzzeit-Insomnie
	Chronische Insomnie
	Andere Insomnische Störungen
• Schlafbezogene Atmungsstörungen	
• Hypersomnie zentralen Ursprungs	
• Zirkadiane Rhythmusstörungen	
• Parasomnien	
• Schlafbezogene Bewegungsstörungen	
• Andere Schlafstörungen	

1.1.4 DSM-V

Im Vergleich zur DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) verzichtet die DSM-V ebenso auf die Einteilung in primäre und sekundäre Insomnien. Hinzu kommt die Änderung des Begriffes „Schlafstörungen“ auf „Schlaf-Wach-Störungen“, um die resultierende Tagesverfassung nach nicht erholsamem Schlaf miteinzubeziehen. Die Schlaf-Wach-Störungen sind in dreizehn Untergruppen eingeteilt (→ Tab. 4). Bezüglich der Insomnie wird zwischen der Insomnischen Störung, anderen spezifischen Insomnischen Störungen und unspezifischen Insomnischen Störungen unterschieden. (6)

Tab. 4 - Klassifikation der Schlaf-Wach-Störungen nach DSM-V (6)

- Insomnische Störung
- Hypersomnische Störung
- Narkolepsie
- Atmungsbezogene Schlafstörungen
- Schlaf-Wach-Störungen des zirkadianen Rhythmus
- Parasomnien
- Restless-Legs-Syndrom
- Substanz-/Medikationsinduzierte Schlafstörung
- Andere spezifische Insomnische Störungen
- Unspezifische Insomnische Störungen
- Andere spezifische Hypersomnische Störungen
- Unspezifische Hypersomnische Störungen
- Andere spezifische Schlaf-Wach-Störungen
- Unspezifische Schlaf-Wach-Störungen

1.2 Epidemiologie

Schlafstörungen sind mit ca. 1,5% unter den 20 häufigsten Beratungsanlässen der Patient*innen einer Allgemeinmedizin-Praxis (10). Die Prävalenz der Insomnie variiert abhängig von den unterschiedlichen Diagnosekriterien der einzelnen Klassifikationen (5).

Etwa 10% der Erwachsenen in Industrieländern erfüllen die Kriterien einer chronischen Insomnie. In einer deutschen Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland DEGS1) befragte man rund 8000 Teilnehmer*innen zwischen 18 und 79 Jahren nach den Symptomen einer Insomnie. 69,7% der Befragten gaben an, einmal im letzten Jahr unter insomnischen Symptomen gelitten zu haben. (11) Durchschlafstörungen traten dabei mit 23% häufiger auf als Einschlafstörungen mit 11%. Bei etwa einem Drittel der Teilnehmer*innen traten die Ein- und Durchschlafstörungen mindestens dreimal pro Woche auf. 5,7% gaben zusätzlich eine schlechte Schlafqualität und daraus resultierende Tagesbeeinträchtigung wie Müdigkeit oder Erschöpfung an und erfüllten somit die Kriterien der Screening-Diagnose Insomnie. Die Publikation zeigte, dass Frauen etwa doppelt so häufig wie Männer betroffen waren. Ebenso ist der Sozialstatus ein wichtiger epidemiologischer Faktor, da Personen mit einem niedrigen Sozialstatus ein rund 3,5-fach erhöhtes Risiko für eine Insomnie, verglichen mit einem hohen Sozialstatus, hatten. Bei Frauen mit niedrigem Sozialstatus zeigte sich das Ungleichgewicht noch deutlicher. So hatten diese ein über 4-fach erhöhtes Risiko an einer Insomnie zu erkranken als Frauen mit hohem Sozialstatus, während bei Männern mit niedrigem Sozialstatus das Risiko verdoppelt war. (12)

Laut den Daten einer Online-Umfrage gaben in einem Jahr 46% der 986 Teilnehmer*innen in Österreich Schlafprobleme an. Nur 31% stufen sich selbst nach PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) als gute Schläfer ein. Die von Schlafstörungen Betroffenen litten in 86% der Fälle bereits länger als sechs Monate, 37% führten eine Dauer von mehr als fünf Jahre an. (13)

1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Der Erklärungsansätze zur Entstehung einer Insomnie bezieht sich im Wesentlichen auf das 3-P-Modell. Dieses beruht auf der Annahme, dass prädisponierende (predisposing), auslösende (precipitating) und aufrechterhaltende (perpetuating) Faktoren für Schlafstörungen existieren. (5)

Prädisponierende Faktoren beschreiben die Anfälligkeit an einer Insomnie zu erkranken. Dazu zählt vor allem die genetische Disposition, wie verschiedene Familien- und Zwillingsstudien nahelegen. In den letzten Jahren wurden einige mit Insomnien assoziierte Gene ausfindig gemacht. Jedoch zeigten die Ergebnisse der Untersuchungen, dass für die Entstehung einer Erkrankung epigenetische Einflüsse eine wichtige Rolle spielen. Zusätzlich sind gewisse Persönlichkeitsmerkmale als prädisponierender Faktor zu werten, wie etwa Neurotizismus oder Perfektionismus, die im engen Zusammenhang mit Insomnien stehen. (2)

Möglicherweise führen auch neurobiologische Mechanismen wie eine Dysregulation von Cortisol, Serotonin oder Dopamin zu einer Anfälligkeit für Insomnien (11).

Zur Entstehung der Schlafstörung tragen dann die sogenannten auslösenden Faktoren bei. Der bedeutendste davon ist Stress und damit verbundene Lebensereignisse. In einer empirischen Studie wurden 345 Betroffene nach Auslösern der insomnischen Symptomatik befragt. Häufig wurden negativ erlebte Ereignisse bezüglich Familie, Beruf und Gesundheit angegeben. (2)

Auch vermeintlich positive Lebensveränderungen wie Heirat, die Geburt eines Kindes oder der Eintritt in die Pension können Schlafstörungen verursachen (5).

Durch aufrechterhaltende Faktoren bleibt die Schlafproblematik nach Wegfallen der Auslöser weiterbestehen. Viele Betroffene einer Insomnie versuchen eine angemessene Schlafdauer über eine Verlängerung der Bettzeit zu erreichen. Dadurch wird jedoch der Anteil der Wachzeit im Bett erhöht. In dieser Zeit liegt der Fokus vermehrt auf der Problematik und so entstehen Sorgen und Anspannungen. Über klassische Konditionierung werden das Bett und das Schlafzimmer mit Angst, Grübeln und erhöhter Wachheit assoziiert, was zu Entspannungsschwierigkeiten

führt. Patient*innen geben an, sofort hellwach zu sein, sobald sie sich schlafen legen, selbst wenn vorher ausreichende Müdigkeit bestanden hat. In weiterer Folge wird als Reaktion auf die nichtzufriedenstellende Schlafqualität und -dauer oft ein kompensatorischer Mittagsschlaf aufgenommen. Dieser führt über die Reduktion des Schlafdrucks und Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus zur Aufrechterhaltung der Schlafstörung. (2)

Ein Hyperarousal bezeichnet eine zentralnervöse Überaktivierung verschiedener Regelkreise (1). Im Hyperarousal-Konzept wird näher auf die permanente physiologische, kognitive und emotionale Übererregbarkeit eingegangen, die zur Chronifizierung der Insomnie beiträgt (2).

Die kognitive Übererregbarkeit bezieht sich auf das sogenannte nächtliche Grübeln. Es wird von vielen Betroffenen als störend und nicht mit erholsamem Schlaf vereinbar wahrgenommen und kann die Aufrechterhaltung der Schlafstörung bewirken. Das Konzept des emotionalen Hyperarousal besteht darin, dass vermehrte emotionale Aktivität mit schlechterer Fähigkeit zur Entspannung in Verbindung steht. Die Forschung bezüglich der physiologischen Übererregbarkeit weist auf eine stärkere körperliche Aktivierung bei Insomnie-Patient*innen im Vergleich zu Gesunden hin. Diese Überaktivierung kann über einen erhöhten Cortisolspiegel oder vermehrter spektraler Leistung im beta-Band eines Schlaf-EEGs (Elektroenzephalogramm) dargestellt werden. Einige Studien deuten zudem auf einen erhöhten Sympathikotonus mit gesteigertem Blutdruck und Herzfrequenz oder auf die vermehrte Aktivierung der Stresshormonachse hin. Auf physiologischer Ebene des Hyperarousal liefern Magnetresonanz-spektroskopische Studien Hinweise auf eine verminderte Verfügbarkeit von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im Zentralnervensystem. (1,2)

1.4 Klinik

Schlafstörungen können sowohl die Schlafdauer und die Qualität des Schlafes betreffen oder sich in Schwierigkeiten bezüglich Einleitung (Einschlafstörung) und Aufrechterhaltung des Schlafes (Durchschlafstörung) äußern (1).

Als pathologisch anzusehen ist, wenn die Zeit bis zum Einschlafen länger als 30 Minuten dauert, man nach der Einschlafphase länger als 30 Minuten durchgehend wach ist oder man öfter als dreimal pro Nacht aufwacht. Es kann zusätzlich zu frühmorgendlichem Erwachen kommen, bei dem Betroffene schildern, bereits um 3-4 Uhr morgens wach zu liegen und nicht mehr einschlafen zu können. (1)

Die Symptome treten dabei unabhängig von den Ereignissen des Tages und trotz ausreichend Zeit und Möglichkeit für erholsamen Schlaf auf. Selbst unter optimalen Bedingungen wie etwa im Urlaub besteht die Schlafstörung. (5)

Die schlechte Schlafqualität und die kürzere Schlafdauer führen zu subjektiven Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Erschöpfung am Tag. Die objektiven Messungen bezüglich Konzentration und kognitiver Leistungsfähigkeit zeigen jedoch oft nur leichte oder gar fehlende Einschränkungen. (1)

Trotz der Müdigkeit und Erschöpfung treten selten Tagesschlafepisoden oder ungewolltes Einschlafen auf, vielmehr kommt es oftmals zu einem quälenden Wachsein (1). Es zeigen sich Zeichen erhöhter Anspannung und innerer Unruhe. Die Schlafstörung rückt in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Tagsüber beschäftigen sich Betroffene vermehrt mit der Symptomatik. Durch den steigenden Erwartungsdruck wird der Schlaf immer angstbesetzter. Nachts kreisen die Gedanken vor allem um mögliche Folgen des Schlafmangels und die Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit am folgenden Tag. (1,5)

1.4.1 Folgen einer unbehandelten Insomnie

Besonderen Leidensdruck unter den Betroffenen einer unbehandelten Insomnie erzeugt die starke subjektive Beeinträchtigung der Tagesbefindlichkeit (5).

Insomnien können die Entstehung einer anderen Erkrankung begünstigen oder deren Symptomatik verschlechtern. Das gilt insbesondere für psychiatrischen Krankheitsbilder wie Depressionen, die durch zusätzliche Schlafstörungen ausgeprägter verlaufen können. (5)

Laut den Ergebnissen einer Metaanalyse haben Patient*innen mit Insomnien ein erhöhtes Risiko an einer depressiven Episode zu leiden als gesunde Personen. Es besteht zudem eine Korrelation zwischen Schlafstörungen und Suizidalität bzw. Suizidversuchen. (11)

Mehrere Metaanalysen zeigten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkte, Herzversagen oder Bluthochdruck bei bestehender Insomnie. Störungen des Schlaf-wach-Rhythmus, genauer eine verminderte Schlafdauer, kann zu Gewichtszunahme führen und somit ein metabolisches Syndrom begünstigen und ist ein Risikofaktor für die Manifestation eines Diabetes mellitus Typ II. (11)

Studien in Skandinavien zeigten, dass insomnische Symptome mit vermehrter Krankschreibung, Arbeitsunfällen und Unfällen im Straßenverkehr in Verbindung stehen. (11)

Insomnien gehen außerdem mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Angststörung oder Suchterkrankung einher (11). Besonderes Augenmerk liegt dabei auf dem Missbrauch von Schlafmitteln mit Abhängigkeitspotential (5).

1.5 Diagnostik

Bei der Insomnie handelt es sich um eine klinische Diagnose, die auf verschiedenen Kriterien beruht. Andere Ursachen für die bestehende Symptomatik müssen ausgeschlossen werden. (11)

Um die Diagnose einer Insomnie zu stellen, werden als erster Schritt in der medizinischen Anamnese Medikamente, die den Schlaf-Wachrhythmus beeinflussen können, sowie Alkohol-, Nikotin- und Drogenkonsum abgefragt. Gegebenenfalls können mithilfe von Laborwerten (z.B. Schilddrüsenhormone, Blutbild, Leberwerte) und klinischen, beziehungsweise bildgebenden Untersuchungen wie EKG (Elektrokardiographie), EEG (Elektroenzephalographie), CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) andere primäre Erkrankungen ausgeschlossen werden. Eventuell vorhandene periodische Beinbewegungen (Restless Legs Syndrom (RLS)) oder Atempausen (Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)) können im Rahmen einer Fremdanamnese festgestellt werden. (11)

In einem psychiatrischen Anamnesegegespräch müssen sowohl aktuelle als auch vergangene psychische Störungen abgeklärt werden. Zusätzlich können Persönlichkeitsfaktoren, soziale und berufliche Situation oder auslösende Faktoren wie Traumata oder akute Konflikte Hinweise für die Diagnose liefern. (11)

In der Schlafanamnese werden neben zirkadianen Faktoren (z.B. Schicht- und Nachtarbeit) die Vorgeschichte der Schlafstörung und das Schlafverhalten besprochen. Zur Beurteilung des aktuellen Schlafverhaltens stehen standardisierte Schlafragebögen zur Verfügung. Beim Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) wird die subjektive Schlafqualität inklusive Fremdanamnese der letzten zwei bis vier Wochen erfasst. Der Schlafragebogen A (SF-A) bezieht sich nur auf die vorhergehende Nacht und die Befindlichkeit des Vortags. Die Schwere einer Insomnie kann mittels Insomnia Severity Index (ISI) eingeschätzt werden. Zusätzlich sollte bei der Diagnosefindung ein Schlaftagebuch über sieben bis vierzehn Tage geführt werden. Dieses Tagebuch wird während der darauffolgenden Therapie weitergeführt, um den Verlauf der Therapie zu beurteilen. (11)

Zur Objektivierung der Symptome kann eine Aktometrie oder eine Polysomnographie herangezogen werden. Zur Stellung der Diagnose Insomnie sind diese Messungen jedoch nicht notwendig. (11)

Bei der Aktometrie wird während des Schlafes die Bewegungsaktivität gemessen und daraus Rückschlüsse auf Schlafdauer und Wachzeiten gezogen. Diese Überwachung kann mit geringer Beeinträchtigung des Schlafverhaltens zuhause durchgeführt werden. Limitiert wird diese Methode dadurch, dass die Gesamtschlafzeit gemessen durch die Aktometrie im Vergleich zur Polysomnographie oft überschätzt wird. Schlafunterbrechungen sind in der Aufzeichnung währenddessen vielfach unterrepräsentiert. (11)

In der Polysomnographie werden mithilfe von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) der Schlafverlauf und die Schlafstadien grafisch in einem Hypnogramm dargestellt (4). Sie sollte bei therapieresistenter Insomnie und bei Verdacht auf eine organische Insomnie (z.B. RLS, OSAS) nach Ausschöpfung anderer diagnostischer Maßnahmen durchgeführt werden. Ebenso ist die polysomnografische Messung bei Verdacht auf eine Insomnie bei Risikogruppen mit potenzieller Eigen- oder Fremdgefährdung (z.B. bei Berufskraftfahrern) oder bei erwarteter erheblicher Diskrepanz zwischen empfundener Schwere der Symptomatik und polysomnographischem Befund empfohlen. (11) Die Untersuchung findet in einem Schlaflabor, also außerhalb der gewohnten Schlafumgebung statt. Dadurch und durch die notwendige Verkabelung kann der Schlaf in der ersten Nacht gestört sein (sogenannter First-Night-Effekt), weshalb zwei aufeinanderfolgende Nächte für die Messung vorgesehen sind. Zur Beurteilung werden die Ergebnisse der zweiten Nacht herangezogen. (4)

Obwohl die Polysomnographie als Goldstandard zur quantitativen Messung des Schlafes gilt, weichen die Ergebnisse oftmals von der empfundenen Schlafqualität und Schlafdauer ab (4). Die Diagnose der Insomnie wird demnach rein aufgrund der Symptomatik und der anamnestischen Beurteilung der diagnostischen Kriterien ohne zusätzliche Quantifizierung gestellt. (11)

Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) hat die diagnostischen Schritte in einem klinischen Algorithmus (→ Abb. 1) zusammengefasst und zusätzlich therapeutische Empfehlungen angeführt (1).

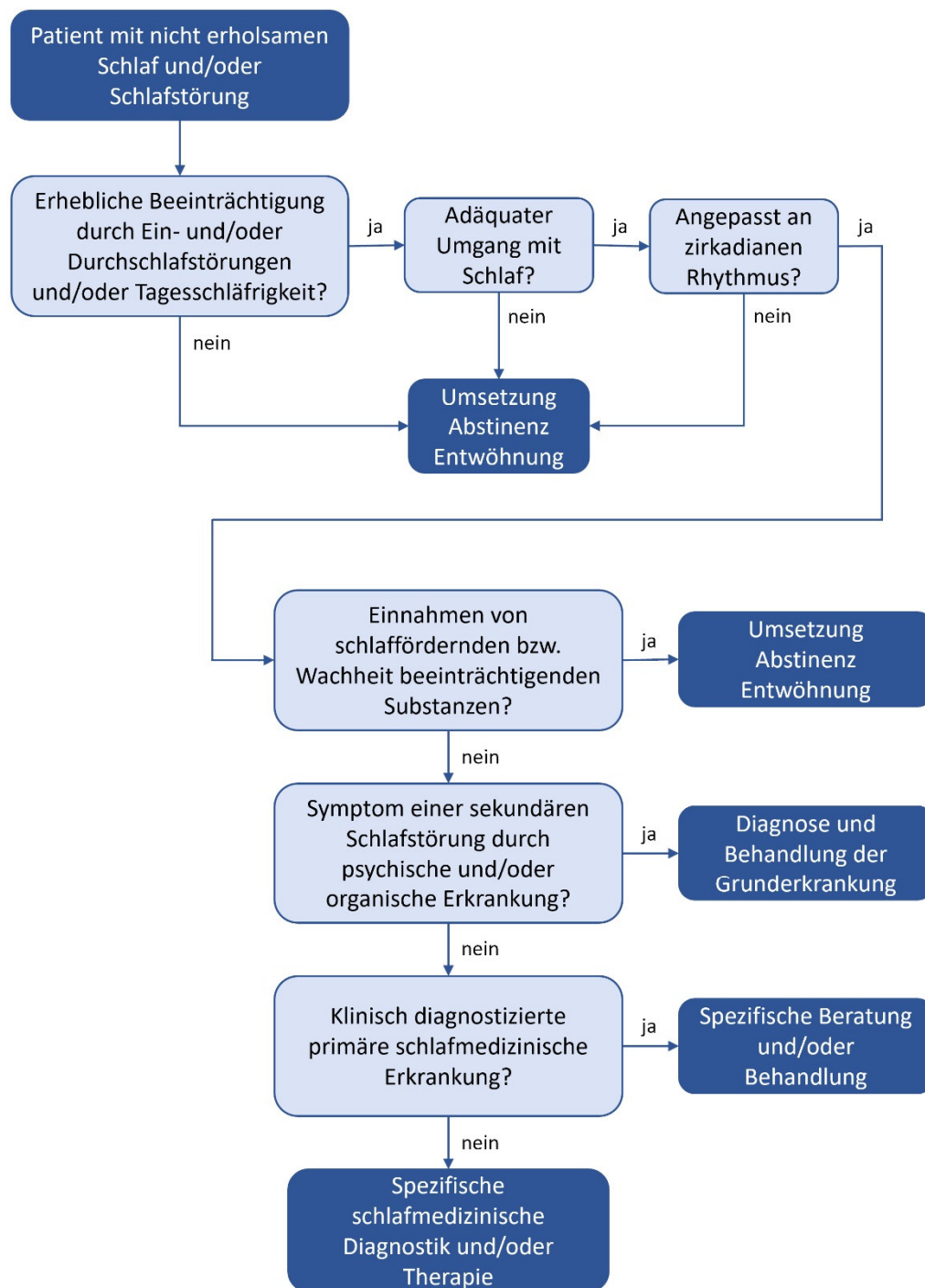


Abb. 1 - Klinischer Diagnose-Algorithmus nach der S3-Leitlinie „Nichterholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM (1)

1.5.1 Diagnosekriterien

Die Diagnosekriterien der Insomnie unterscheiden sich geringfügig in den einzelnen Klassifikationen, wobei die Kriterien in der DSM-V und der ICSD-3 nahezu ident sind. (11)

Gleich ist bei allen die Grundsymptomatik, bestehend aus Einschlafstörung, Durchschlafstörung, frühmorgentlichem Erwachen und/oder schlechter Schlafqualität. Die Durchschlafstörung ist charakterisiert durch häufige Wachperioden und der Unfähigkeit nach nächtlichem Erwachen wieder einzuschlafen. (11)

Die ICD-10 greift zusätzlich das nächtliche aber auch tagsüber vorkommende "Gedankenkreisen" auf. Dabei denken Betroffene in der Nacht über ihre Schlafprobleme nach und sind tagsüber mit den Sorgen an die Konsequenzen des Schlafentzugs beschäftigt. (11)

Bezüglich der Dauer der Symptomatik wird in der ICD-10 bei Schlafstörungen, die mindestens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auftreten, von einer Insomnie gesprochen. Dieses Zeitintervall beträgt in der DSM-V drei Monate, in denen die Schlafstörungen auch mindestens dreimal pro Woche auftreten. (11) Wenn die Symptomatik wenigstens dreimal pro Woche über drei Monate besteht oder über mehrere Jahre für kürzere Perioden vorliegt, wird in der ICSD-3 eine chronische Insomnie diagnostiziert. Wird ein Zeitkriterium nicht erfüllt, besteht laut ICSD-3 eine Kurzzeit-Insomnie. (14) In der ICD-11 ist die chronische Insomnie als Schlafstörung und damit verbundener Tagessymptomatik definiert, die zumindest mehrmals pro Woche über 3 Monate auftritt, oder in wiederkehrenden mehrwöchigen Episoden über Jahre andauert. Bei einer Dauer der Symptomatik unter 3 Monaten, liegt nach ICD-11 eine Kurzzeit-Insomnie vor. In der ICD-11 wird zusätzlich darauf hingewiesen, dass eine Kurzzeit-Insomnie auf Basis einer Primärerkrankung, nur diagnostiziert werden soll, wenn die Schlafstörung als eigenständige Symptomatik klinischer Aufmerksamkeit bedarf. Des Weiteren liegt keine Insomnie vor, wenn Betroffene über Symptome der Schlaflosigkeit klagen, jedoch tagsüber keine Beeinträchtigung angeben. (8) Die Einschränkungen im Alltag beziehungsweise die aus der schlechten Schlafqualität resultierende

Tagesbefindlichkeit sind sowohl in den Diagnosekriterien der ICD-11 als auch in der DSM-V und der ICSD-3, nach einzelnen Symptomen beschrieben, angeführt. (8,11)
 Genaue Auflistungen der Diagnosekriterien der einzelnen Klassifikationssysteme finden sich in den folgenden Tabellen (→ Tab. 5-8).

1.5.1.1 ICD-10

Tab. 5 - Diagnosekriterien der nichtorganischen Insomnie nach ICD-10 (11)

1. Es liegen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität vor.
2. Die Schlafstörungen treten wenigstens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf.
3. Die Betroffenen denken vor allem nachts viel an ihre Schlafstörung und machen sich während des Tages Sorge über deren negative Konsequenzen.
4. Die unbefriedigende Schlafdauer oder -qualität verursachen entweder einen deutlichen Leidensdruck oder wirken sich störend auf Alltagsaktivitäten aus.

1.5.1.2 Neu ICD-11

Tab. 6 - Diagnosekriterien der nichtorganischen Insomnie nach ICD-11 (8)

1. Es bestehen anhaltende Beschwerden über Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder schlechte Schlafqualität, trotz angemessener Schlafgelegenheiten und -umstände.
2. Die Schlafstörung führt zu einer Tagesbeeinträchtigung mit den typischen Symptomen:
 - Müdigkeit
 - Gedrückte Stimmung oder Reizbarkeit
 - Allgemeines Unwohlsein
 - Kognitive Beeinträchtigungen

1.5.1.3 ICSD-3

Tab. 7 - Diagnosekriterien der Insomnie nach ICSD-3 (14)	
1.	Eine Beschwerde über Einschlafschwierigkeiten, Durchschlafprobleme, frühmorgendliches Erwachen oder Schlaf von chronischer nicht erholsamer oder schlechter Qualität.
2.	Die genannte Schlafschwierigkeit tritt auf, obwohl adäquate Möglichkeiten und Umstände dafür vorhanden sind, genügend Schlaf zu bekommen.
3.	Zumindest eine der folgenden Formen von Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit/Leistungsfähigkeit, die auf die Schlafschwierigkeiten zurückgeführt werden kann, wird vom Patienten berichtet:
	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit (Fatigue) oder Krankheitsgefühl
	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit, Konzentration oder des Gedächtnisses
	<ul style="list-style-type: none"> • Soziale oder berufliche Einschränkungen oder schlechte Schulleistungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilität oder Beeinträchtigungen der Stimmung (z.B. Gereiztheit)
	<ul style="list-style-type: none"> • Tagesschläfrigkeit
	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion von Motivation, Energie oder Initiative
	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Anfälligkeit für Fehler, Arbeitsunfälle oder Unfälle beim Führen eines Kraftfahrzeuges
	<ul style="list-style-type: none"> • Sorgen um den Schlaf

1.5.1.4 DSM-V

Tab. 8 - Diagnosekriterien der Insomnischen Störung nach DSM-V (2,6)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine im Vordergrund stehende Beschwerde der Unzufriedenheit mit der Schlafqualität oder -quantität, verbunden mit einem (oder mehreren) der folgenden Symptome:
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwierigkeiten einzuschlafen.
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwierigkeiten durchzuschlafen, charakterisiert durch häufige Wachperioden oder Schwierigkeiten nach nächtlichen Wachperioden wieder einzuschlafen.
	<ul style="list-style-type: none"> • Fröhlich morgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit wieder einzuschlafen.
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Schlafstörung führt zu klinisch signifikantem Leiden oder Einschränkungen im sozialen, ausbildungs- und beruflichen Leben oder anderen wichtigen Funktionsbereichen mit mindestens einem der folgenden Symptome:
	<ul style="list-style-type: none"> • Fatigue oder Energielosigkeit
	<ul style="list-style-type: none"> • Tagesschläfrigkeit
	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Einschränkungen (z.B. in Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis)
	<ul style="list-style-type: none"> • Stimmungsstörung (z.B. Irritabilität, Dysphorie)
	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte berufliche Funktionsfähigkeit
	<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte interpersonelle/soziale Funktionsfähigkeit
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Schlafstörung tritt mindestens drei Nächte pro Woche auf.
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Schlafstörung hält mindestens drei Monate an.
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Schlafstörung tritt trotz ausreichender Gelegenheit für Schlaf ein.
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Insomnie wird nicht besser erklärt und tritt nicht ausschließlich im Rahmen einer anderen Schlaf-Wach-Rhythmusstörung auf.
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Insomnie ist nicht zurückführbar auf die physiologischen Effekte einer Substanz (z. B. einer Droge, die Missbrauch auslöst, oder einer Medikation)
	<ul style="list-style-type: none"> • Die koexistierenden psychischen und körperlichen Erkrankungen erklären nicht das Auftreten der Insomnie.

1.5.2 Differentialdiagnosen

Die Insomnie muss von körperlichen Erkrankungen oder psychiatrischen Störungen als Ursache einer Schlafstörung abgegrenzt werden. Hauptsächlich, da eine spezifische Insomnie-Therapie die Symptome der eventuell vorliegenden Grunderkrankung verschlechtern kann. (5)

Bei etwa 20% der Patient*Innen mit diagnostizierter Insomnie besteht eine unerkannte organische Schlafstörung. Am häufigsten ist eine schlafbezogene Atmungsstörung wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom ursächlich. Des Weiteren kann beispielsweise eine depressive Störung, eine Anpassungsstörung, das Restless-Legs-Syndrom oder eine kardiale Erkrankung die insomnische Symptomatik auslösen. (5)

Kriterien für eine weiterführende Diagnostik sind unter anderem Übergewicht, Schnarchen, nächtliches Beinzucken, ungewollter Sekundenschlaf tagsüber und die Therapieresistenz gegenüber Hypnotika. (5)

Differentialdiagnostische Abklärung ist zwingend indiziert, wenn aufgrund der Übermüdung eine Gefahr für die eigene Person oder die Umwelt besteht. Das gilt vor allem für Berufsgruppen wie Piloten, Kraftfahrzeugfahrer oder Lenker von Fahrzeugen des öffentlichen Dienstes. (5)

1.6 Therapie der Insomnie

Eine rechtzeitige Therapie der Insomnie sollte angestrebt werden, um einerseits den Leidensdruck der Betroffenen zu senken und andererseits Prävention gegenüber möglicher psychischer und somatischer Folgeerkrankungen zu betreiben. Zudem sollte eine frühzeitige Behandlung der Schlafstörung erfolgen, um die entstehenden Kosten für das Gesundheitssystem so minimal wie möglich zu halten. (11)

Die Behandlung kann in nichtmedikamentöse und medikamentöse Therapie unterteilt werden. Vor allem bei der primären Insomnie sollte mit nichtmedikamentösen Therapieansätzen begonnen werden. (1)

Wichtig ist, den Patient*innen zu vermitteln, dass sich der Schlaf durch die Maßnahmen nicht schlagartig verbessern wird. Oft dauert es Wochen bis Monate bis sich die Schlafsituation nachhaltig verändert. Bestmögliche Ergebnisse bei akuten Insomnien zeigte eine Kombination aus pharmakologischer Therapie und Psychotherapie. (15)

1.6.1 Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I)

Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien (KVT-I) soll bei Erwachsenen mit Insomnie als erster Behandlungsansatz, als sogenannte First-Line-Therapie, gewählt werden. (1)

Mehrere Metaanalysen zur Therapie von primären Insomnien zeigten positive Einflüsse der KVT-I auf alle Schlafparameter. Gute Katamnese-Ergebnisse belegten zudem eine langfristige, über die Behandlungsdauer hinausreichende Wirkung der Maßnahmen. Verglichen mit der Anwendung von Hypnotika zeigte die KVT-I vergleichbare kurzzeitige Effekte, langfristig war sie den Hypnotika sogar überlegen. Im Rahmen von Untersuchungen der KVT-I bei Insomnien mit somatischen oder psychischen Grunderkrankungen wurde die Verbesserung der insomnischen Symptomatik sowie der komorbiden Symptome festgestellt. Darüber hinaus konnten kleine bis mittelgradige Effekte der Verhaltenstherapie auf die Angstsymptomatik im Zuge einer Insomnie mit oder ohne komorbider Angststörung nachgewiesen werden. Erste Hinweise der Wirkung bei Schlafstörungen auf Basis einer Schichtarbeit zeigten nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien. (11)

Die einzelnen Komponenten der KVT-I sind die Psychoedukation, körperliche und geistige Entspannungsmethoden und Methoden zur Strukturierung des Schlaf-Wach-Rhythmus. Darüber hinaus werden kognitive Techniken zur Umstrukturierung dysfunktionaler Gedankenkreisläufe und zur Erkennung bzw. Durchbrechung von Teufelskreisen und selbsterfüllenden Prophezeiungen erlernt. (11)

1.6.1.1 Psychoedukation

Die Psychoedukation ist ein wichtiger Teil der Kognitiven Verhaltenstherapie. Maßnahmen wie Schlafrestriktion oder Stimulus-Kontrolle können abschreckend wirken und bei falscher Umsetzung den Schlaf weiter verschlechtern. Aus diesem Grund ist eine ordnungsgemäße Aufklärung essenziell. Bei der Psychoedukation werden vor allem die Mechanismen der Schlafregulation, die Entstehung von Schlafstörungen, das Krankheitsbild einer Insomnie und die psychophysiologischen Grundlagen der Therapiemaßnahmen erläutert. (2)

Es ist notwendig, die Wechselwirkungen zwischen Stress und dem Auftreten von Schlafstörungen zu erklären, da Betroffene häufig die Freizeit verplanen (=Freizeitstress) und selten zur Ruhe kommen. Im Rahmen der Psychoedukation sollte auch auf schlafbeeinflussende Substanzen wie Medikamente, Alkohol und Drogen, die richtige Ernährung und den Einfluss von Sexualität auf die Schlafqualität eingegangen werden. (15)

Verhaltensweisen für einen erholsamen Schlaf sind in den Schlafhygienemaßnahmen (→ Tab. 9) zusammengefasst. Diese sind vor allem bei akuten Insomnien empfehlenswert. (11)

Tab. 9 – Schlafhygienemaßnahmen (Regeln für einen gesunden Schlaf) (11)

- Keine koffeinhaltigen Getränke (Kaffee, Tee, Cola...) nach dem Mittagessen
- Alkohol vermeiden, nicht als Schlafmittel einsetzen
- Keine schweren Mahlzeiten am Abend
- Regelmäßige körperliche Aktivität
- Vor dem Zubettgehen körperliche und geistige Aktivität stetig verringern
- Persönliches Einschlafritual einführen
- Angenehme Atmosphäre im Schlafzimmer (dunkel, ruhig)
- In der Nacht nicht auf die Uhr sehen

1.6.1.2 Entspannungsmethoden

Zur Einleitung des Schlafes ist ein entspannter Wachzustand nötig. Viele Insomnie-Patient*innen können aufgrund von Anspannung, Sorgen bezüglich der Schlafstörung, den Auswirkungen und gedanklichem „Nicht-Abschalten-Können“ diesen Zustand nicht erreichen. (15)

Mithilfe verschiedener Entspannungstechniken können auf körperlicher Ebene muskuläre Anspannungen gelöst und Atmung bzw. Herzfrequenz verlangsamt werden. Auf geistiger Ebene sorgen Entspannungsübungen für Gedankenklarheit, Konzentration und Abwesenheit von negativen Gedankenkreisläufen. (2)

Die Techniken sollten dabei so einfach wie möglich sein. Diverse Atemübungen zeigen in der Regel eine gute Wirkung. Auch die progressive Muskelentspannung nach Jacobson oder autogenes Training sind hilfreich. Sie benötigen jedoch in der Lernphase viel Aufmerksamkeit und können dadurch paradoxerweise in schlaflosen Nächten zu vermehrter Wachheit führen. (5)

In der kognitiven Verhaltenstherapie findet außerdem die sogenannte Achtsamkeitslehre Anwendung, die ursprünglich aus der buddhistischen Meditation stammt. Dabei wird durch Achtsamkeitsübungen alles bewusst wahrgenommen, ohne die Situation, Gedanken oder Gefühle zu bewerten. Dadurch soll die Aufmerksamkeit ins Hier und Jetzt geholt werden, ohne die Möglichkeit der Flucht in die Vergangenheit (Unzufriedenheit) oder Zukunft (zu erledigende Aufgaben). Das Achtsamkeitstraining wird vor allem beim sogenannten "Gedankenkarussell" als erfolgreich eingeschätzt. Die Gedanken und Gefühle können entstehen und akzeptiert werden, ohne durch den Versuch der Verhinderung mehr Aufmerksamkeit auf diese zu lenken. (15)

1.6.1.3 Stimulus-Kontrolle und Bettzeitrestriktion

Stimulus-Kontrolle und Bettzeitrestriktion sind als Maßnahmen zur Schlaf-Wach-Strukturierung wichtige Bestandteile in der Kognitiven Verhaltenstherapie. (11)

Bei vielen Patient*innen mit Insomnie ist aufgrund einer klassischen Konditionierung eine Verknüpfung zwischen der Schlafumgebung und dem Wachsein entstanden. Um dieser entgegenzuwirken und eine Neu-Verknüpfung der Schlafumgebung mit Entspannung und Schlaf zu genieren, wurde die Methode der Stimulus-Kontrolle geschaffen. Die zusammengefassten Instruktionen sind: Erst Schlafen zu gehen, wenn man müde ist; im Bett nur zu schlafen (nicht fernsehen etc.); nach ca. 15

Minuten Wachzeit im Bett das Schlafzimmer zu verlassen und erst wieder schlafen zu gehen, wenn man müde ist; jeden Morgen zur selben Zeit aufzustehen und tagsüber nicht zu schlafen. (11)

Die Bettzeitrestriktion soll durch das Verkürzen der nächtlichen Bettzeit und den Verzicht auf Tagschlaf den Schlafdruck steigern. Damit kann der Anteil an Tiefschlafphasen erhöht und eventuelle Ein- oder Durchschlafstörungen verbessert werden. Um die Schlafdauer zu ermitteln, wird zu Beginn der Therapie zwei Wochen lang ein Schlaftagebuch geführt und daraus die Schlafzeit ermittelt. Die Bettzeit wird dann an die durchschnittliche Schlafzeit angepasst, wobei fünf Stunden nicht unterschritten werden sollten. Die Maßnahme wird alle sieben Tage evaluiert und bei einer Schlafeffizienz von 85% (das bedeutet 85% der im Bett verbrachten Zeit wird tatsächlich geschlafen) kann die Bettzeit um 30 Minuten verlängert werden. Das wird so lange fortgeführt, bis die optimale Bettzeit erreicht wird. (11)

1.6.1.4 Kognitive Techniken

Bei Insomnien sind vor allem dysfunktionale Kognitionen ein Problem. Sie tragen zur Fokussierung auf die Symptomatik und somit zur Aufrechterhaltung oder Verschlechterung der Schlafstörung bei. (2)

Anhand kognitiver Techniken können im ersten Schritt solche gedanklichen Teufelskreise und sich selbst erfüllende Prophezeiungen ermittelt werden, um im zweiten Schritt ein kognitives Umstrukturieren der dysfunktionalen Gedankenkreisläufe zu erreichen. (11)

Beispielsweise kann die "paradoxe Intervention" nachts genutzt werden, den Leistungsdruck, (wieder-)einschlafen zu müssen, zu senken. Dabei sollen sich Betroffene bewusst darauf konzentrieren, nicht einzuschlafen. So kann die Aufmerksamkeit vom krampfhaften Versuch einzuschlafen abgelenkt und die notwendige Entspannung zur Schlafeinleitung erzeugt werden. Außerdem wird dadurch vermittelt, dass Wachsein im Bett nicht schlimm ist. Lediglich die Erwartungshaltung, schlafen zu müssen und die Angst davor, nicht schlafen zu können, machen diese Situation unerträglich. (15)

Um nächtliches Gedankenkreisen zu unterbrechen bzw. dessen Auftreten zu verhindern, hat sich die Methode des Gedankenstuhls bewährt. Dabei werden beschäftigende Themen, Probleme und Lösungsansätze einige Stunden vorm Zubettgehen bewusst durchdacht und eventuell schriftlich festgehalten. (11)

1.6.2 Pharmakologische Therapie

1.6.2.1 Benzodiazepin-Hypnotika

Benzodiazepin-Hypnotika gehören zu den meistuntersuchten Gruppen von Hypnotika und finden vor allem bei der Kurzzeitbehandlung von akuten Schlafstörungen Anwendung. Sie gelten als sicher, gut wirksam und verträglich. (2) Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung der Benzodiazepine am GABA_A-Rezeptor. Diese führt durch vermehrten Chlorid-Ionen-Einstrom zur Hyperpolarisation der Nervenzelle. Über die Verstärkung der inhibierenden Wirkung wird der Schlaf gefördert. Die Einschlafzeit verkürzt sich, während sich die Schlafdauer verlängert. Zusätzlich wird die Anzahl an Aufwachvorgängen reduziert und das Gefühl erzeugt, tiefer und erholsamer zu schlafen. (2)

Der Wirkeintritt ist schnell und zuverlässig und die große therapeutische Breite ein weiterer Vorteil der Medikamentengruppe. Jedoch kann die Schlafarchitektur durch die Einnahme von Benzodiazepinen gestört werden. Der Anteil an Tiefschlafphasen und REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) nimmt ab. Dadurch können Schlaffunktionen wie Gedächtnisbildung und Emotionsregulation beeinträchtigt werden. (15)

Bei Benzodiazepin-Hypnotika kann es zu einer Toleranzentwicklung oder Abhängigkeit kommen, weshalb der Einsatz nur nach sorgfältiger Indikationsstellung und Suchanamnese erfolgen sollte. Die Anwendungsdauer wird vor Therapiebeginn festgelegt. Es sollte eine möglichst niedrige, aber ausreichende Dosis verschrieben und diese möglichst frühzeitig reduziert werden. Um Entzugssymptome beim Absetzen zu verhindern, müssen Benzodiazepine nach längerfristiger Einnahme ausgeschlichen werden. (2)

Wirkstoffe mit langer Halbwertszeit oder Verstoffwechslung zu aktiven Metaboliten können durch Überhangseffekte (Hangover) zu Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit am Folgetag führen. Weitere potenzielle Nebenwirkungen der Hypnotika-Gruppe sind Atemsuppression, Muskelrelaxation, kognitive Einschränkungen und paradoxe Erregungszustände. Wechselwirkungen von Benzodiazepinen mit anderen Medikamenten und sedierenden Substanzen wie Alkohol können auftreten. (2)

1.6.2.2 Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika (Z-Substanzen)

Die Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika ähneln den Benzodiazepinen in ihrer inhibierenden Wirkung auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Sie wirken an denselben Rezeptoren unterscheiden sich in der chemischen Struktur. (15)

Während Benzodiazepine unspezifisch an die Subtypen (ω_1 , ω_2) des Rezeptors binden, besitzen die sogenannten Z-Substanzen eine höhere Affinität zum ω_1 -Rezeptor-Subtyp. Über diesen wird die schlafregulierende Wirkung vermittelt. Der ω_2 -Subtyp beeinflusst vor allem kognitive Leistungen und Gedächtnisfunktionen. Anhand des unterschiedlichen Bindungsverhaltens lässt sich das günstigere Nebenwirkungsprofil von Nicht-Benzodiazepin-Hypnotika erklären. (2)

Bei den Z-Substanzen kommt es nicht so schnell zur Toleranzentwicklung. Ungeachtet dessen besteht die Gefahr einer Abhängigkeit. Das Abhängigkeitspotential wird jedoch geringer als bei den Benzodiazepinen eingeschätzt. (15)

1.6.2.3 Antidepressiva

In der Gruppe der Antidepressiva weisen einige Wirkstoffe eine sedierende Komponente auf. Das kann bei der Behandlung einer Schlafstörung im Rahmen der depressiven Erkrankung genutzt werden. (2)

Vielfach werden die sedierenden Antidepressiva auch für Insomnien ohne Komorbidität eingesetzt, wobei die Dosierung deutlich niedriger als bei Depressionen ist. (11)

Die schlaffördernde Wirkung kommt durch die Bindung der Antidepressiva an Serotonin-, Histamin- oder Melatonin-Rezeptoren zustande. Die therapeutischen Effekte sind eine verkürzte Einschlafzeit, verminderte Wachzeiten während des Schlafes, eine Erhöhung der Schlaffeffizienz und eine Verlängerung der Schlafdauer. (2)

Antidepressiva sind zur Langzeitbehandlung geeignet, da kein Risiko für eine Abhängigkeit besteht (15). Unter der Behandlung kann es jedoch zu unerwünschten Wirkungen wie Somnolenz, Kopfschmerzen oder Übelkeit kommen. In einigen Fällen wurden eine Erhöhung der Leberwerte, Blutbildveränderungen oder EKG-Veränderungen beobachtet. (2)

1.6.2.4 Antipsychotika

Die Indikation zur Anwendung von Antipsychotika ist vor allem bei akuten psychotischen Erkrankungen mit Schlafstörungen gegeben. Die Datenlage zum Einsatz von Antipsychotika bei isolierten Insomnien ist gering. (11)

Die Wirkungen auf den Schlaf sind variabel und oftmals von der Grunderkrankung abhängig. Grundsätzlich werden eine verkürzte Einschlafzeit, eine Zunahme der Schlafdauer und eine Verbesserung der Schlafeffizienz beobachtet. (2)

Der Wirkmechanismus beruht auf der Dämpfung der dopaminergen Überaktivierung im Zentralnervensystem. Antipsychotika können die Schlafarchitektur und somit wichtige nächtliche Prozesse wie Gedächtnisbildung und Emotionsregulation stören. Weitere Nebenwirkungen sind Delir, Arrhythmien, Dyskinesien, Tagesmüdigkeit, Stimmungsschwankungen und Reizbarkeit. (15)

1.6.2.5 Antihistaminika

Antihistaminika sind Standardmedikamente in der Therapie von Allergien. Die Wirkstoffe sind frei verkäuflich, weshalb sie oftmals als Selbstmedikation bei Schlafstörungen eingesetzt werden. Durch die Umgehung der ärztlichen Kontrolle können Interaktionen mit anderen Medikamentengruppen übersehen werden. (15)

Die schlaffördernde Wirkung wird über die Blockade der Histamin-Rezeptoren im ZNS vermittelt (15). Jedoch ist die Datenlage zur Effektivität von Antihistaminika bei diagnostizierter Insomnie unzureichend, da keine hochwertigen Placebo-kontrollierten Studien vorliegen. (2)

Es besteht ein gewisses Abhängigkeitspotential, weshalb Antihistaminika nur zur Kurzzeitbehandlung verwendet werden sollten. Als Nebenwirkung kann es zu Magen-Darm-Störungen und erhöhter Tagesmüdigkeit aufgrund von Hangover-Effekten kommen. (15)

2 Material und Methoden

Für diese Diplomarbeit wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche zum Thema „Anwendung von Phytopharmaka bei Insomnie“ in verschiedenen Datenbanken (u.a. PubMed, Google Scholar, ResearchGate) unter Zuhilfenahme von Schlagwörtern durchgeführt. Verwendete Schlagwörter waren unter anderem „insomnia“, „sleep“, „herbs“, „herbal medicine“, „herbal treatment“, „complementary medicine“, „alternative medicine“, „valerian“, „hops“, „passionflower“, „cannabinoids“, „melissa“, die allein oder mittels logischer Verknüpfungen zur Suche dienten. Des Weiteren wurde eine detaillierte Internetrecherche durchgeführt.

Im Anschluss an die Recherche wurden die diversen wissenschaftlichen Arbeiten analysiert und das zur Verfügung stehende Wissen mithilfe von Leitlinien zum Thema Schlafstörungen, Fachliteratur, Websites sowie schlafmedizinischer Enzyklopädien zusammengefasst. Die erarbeiteten Grundlagen zum Thema stammen vor allem aus schlafmedizinischer und pharmakologischer Fachliteratur und Leitlinien.

Die angegebenen Quellen wurden mit dem Literaturverwaltungsprogramm „Mendeley“ verarbeitet und im Vancouver Stil zitiert.

Die Strukturierung der Arbeit erfolgte nach dem EMED-Schema, wobei nach einer kurzen Einleitung zuerst Grundlegendes zur Thematik erarbeitet und zusammengefasst wurde. Nach Definition, Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie wird auf die Klinik und Diagnosekriterien der Insomnie sowie mögliche Differentialdiagnostik eingegangen. Das Kapitel Therapie der Insomnie berücksichtigt derzeitige Behandlungsstandards. Anschließend werden nach Erläuterung der Methodik die Ergebnisse zur Anwendung von Phytopharmaka bei Insomnien dargestellt. Am Ende der Arbeit folgt eine Diskussion zu den Ergebnissen mit Ausblick und Fragestellungen hinsichtlich weiterer Forschung.

2.1 Zielsetzung

Ziel der Diplomarbeit ist es, den Einsatz von Phytopharmaka bei Schlafstörungen genauer zu beleuchten. Da pflanzliche Wirkstoffe nicht verschreibungspflichtig sind, werden viele solcher Präparate eingenommen, ohne dass eine Ärzt*in involviert ist. Daher besteht in dieser Thematik Aufklärungsbedarf bezüglich der Anwendung, richtiger Dosierung, potenzieller Risiken und Wechselwirkungen von Phytopharmaka mit anderen Arzneimitteln. Zusätzlich sollen die Wirkungsmechanismen der pflanzlichen Stoffe, falls bekannt, erläutert werden.

2.2 Zielgruppen

Die erarbeiteten Therapieempfehlungen sind vor allem auf Patient*innen mit diagnostizierter nichtorganischer Insomnie ausgerichtet. Da die Symptomatik vorübergehender Schlafstörungen, die nicht den Diagnosekriterien einer Insomnie entsprechen, sowie der Schlafstörungen im Rahmen anderer Erkrankungen der Insomnie ähnelt und sich auch die Therapiemöglichkeiten beziehungsweise das Ansprechen auf die Therapie überschneiden, sind die Ergebnisse eingeschränkt auf eben genannte Problematiken anwendbar. Da in der verwendeten Literatur keine Unterscheidung bezüglich des Geschlechtes der Betroffenen stattfand, sind die Resultate für alle Geschlechter gleichermaßen geeignet.

3 Ergebnisse

3.1 Phytopharmaka

Viele Menschen mit Schlafproblemen greifen als Erstes auf pflanzliche Medikamente zur Verbesserung ihrer Schlafqualität zurück. Insbesondere die angenommene gute Wirkung bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungsspektrum macht den Einsatz von Phytopharmaka besonders attraktiv. (16,17)

Man erhofft sich im Gegensatz zu anderen Sedativa keine relevante Beeinflussung der Schlafstadien. Vor allem keine Reduktion der Dauer des Tiefschlafs, der essenziell für Regenerationsmechanismen ist. Mit dem vermehrten Einsatz von pflanzlichen Wirkstoffen soll außerdem eine zusätzliche Schwachstelle der regulär eingesetzten Schlafmittel, nämlich das Abhängigkeitspotential, umgangen werden. (16,17)

Die pflanzlichen Drogen sind frei verkäuflich und der Markt ist gesättigt an unterschiedlichsten phytopharmakologischen Präparaten zur Therapie von Schlafstörungen. Daraus ergibt sich die Problematik der Selbstmedikation ohne Konsultation einer Ärzt*in. Folglich ist eine große therapeutische Breite bei geringen Nebenwirkungen für die Anwendungssicherheit von Bedeutung (16,17).

3.1.1 Baldrian

Baldrianwurzelpräparate werden weitläufig als Einschlafhilfe und zur Verbesserung der Schlafqualität eingesetzt (18). Die Anwendung von Baldrian als Sedativum ist bereits seit drei Jahrhunderten bekannt (16,17).

Zur Weiterverarbeitung werden die Wurzeln der in Europa und Asien wachsenden Art *Valeriana officinalis* verwendet. Aus ihnen können verschiedene Arzneispezialitäten hergestellt werden. Als potenzielle Wirksubstanzen enthält die Pflanze Valepotriate, Sesquiterpencarbonsäuren (z.B. Valerensäure), Lignane, Flavonoide, Fettsäuren, Alkaloide und Aminosäuren wie Arginin, Glutamin und Gammaaminobuttersäure. (16,17)

Andere Arten der Gattung wie etwa *Valeriana edulis* und *Valeriana wallichii* enthalten hohe Anteile an Valepotriaten. Die metabolisch aktivierte Form und ebenso die Abbauprodukte des Ausgangstoffes (Baldrinal, Homobaldrinal) wirken mutagen, weshalb zuvor genannte Baldrianarten heute nicht mehr in Verwendung sind. Wobei die thermo- und chemoinstabilen Valepotriate in Teezubereitungen oder Extrakten nahezu nicht mehr nachweisbar sind. Durch die Zersetzung der Valpotriate zu Isovaleriansäure bei der Verarbeitung entsteht der bekannte, intensive Geruch des Baldrians. (16,17)

3.1.1.1 Wirkung

Die Studienergebnisse zu der Wirksamkeit von Baldrian sind sehr heterogen (16). In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden 16 Studien eingeschlossen und untersucht. 6 Studien zeigten eine signifikante subjektive Verbesserung der Schlafqualität unter Einnahme eines Baldrianpräparats gegenüber der Placebogruppe bei dichotomer Abfrage (Verbesserung ja/nein). Die polysomnografischen Untersuchungen ergaben hingegen keine einheitlichen Veränderungen in den gemessenen Parametern. (18)

Einige Studien zeigten eine Verkürzung der Einschlafzeit bei hohen Dosen und längerer Anwendungsdauer (16).

3.1.1.2 Pharmakodynamik

Obwohl einige, potenziell für die sedative Wirkung verantwortliche, Substanzen der Baldrianwurzel identifiziert wurden, konnte keine Einzelsubstanz die Wirkung der Gesamtdroge erklären. (17)

Als mögliche Leitsubstanz der sedativen Wirkung ist derzeit ein Olivil-Derivat, ein hydrophiles Lignan, im Gespräch (16). Es bindet als partieller Agonist an Adenosin-A1-Rezeptoren (19). Adenosin erzeugt über diese Rezeptorbindung schlaffördernde Effekte (16).

Baldrianextrakt enthält zudem einen hohen Anteil an GABA, welches jedoch nicht die Bluthirnschranke überwinden kann. Aus diesem Grund ist die zentrale Bindung an GABA-Rezeptoren im menschlichen Körper fraglich. (16,17)

Weitere potenzielle Wirksubstanzen sind Flavonderivate wie 6-Methylapigenin und Biapigenin, die eine hohe Bindungsaffinität zu Benzodiazepin-Bindungsstellen des GABA_A-Rezeptors im Gehirn zeigen. Daneben konnten Hesperidin und Linarin bei Versuchen an Ratten sedative Wirkungen nachgewiesen werden. Die Bioverfügbarkeit der oral aufgenommenen Substanzen ist eventuell aufgrund enzymatischer Veränderungen im Magen-Darm-Trakt und in der Leber gering. Jedoch kann eine erhöhte Wirksamkeit der entstehenden Metabolite nicht ausgeschlossen werden. (16,17)

3.1.1.3 Darreichungsform

Die unterirdischen pflanzlichen Anteile können auf verschiedene Arten zu pulverförmiger Gesamtdroge, Tinktur, Flüssig- oder Trockenextrakt verarbeitet werden (20). Als Ausgangsprodukt anderer Arzneimittel werden wässrige oder wässrig-alkoholische Extrakte hergestellt (21). Rein wässrigen Extrakte finden heutzutage jedoch kaum mehr Anwendung (17).

Baldrian wird in Form von Tees, Tinkturen, Tabletten, Kapseln oder Dragees verkauft und steht auch in mehreren Kombinationspräparaten zur Verfügung. (21)

3.1.1.4 Dosierung

Als Dosis werden 2-3g Droge ein- bis mehrmals am Tag empfohlen. Das entspricht bei einem Droge-Extrakt-Verhältnis von etwa 4-7:1 ca. 600mg Baldrianextrakt. (16,17) Bei handelsüblichen Präparaten sind 150-800mg Baldrianextrakt enthalten.

Die Einnahme sollte etwa 30-60 Minuten vor dem Schlafengehen erfolgen. Falls notwendig kann eine zusätzliche Einzeldosis am Abend eingenommen werden. Für die optimale Wirkung sollte das Baldrianpräparat 2-4 Wochen kontinuierlich eingenommen werden. (20)

Eine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren wird aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen (20).

3.1.1.5 Nebenwirkungen und Risiken

In einer Metaanalyse von 60 Studien wurden keine schweren Nebenwirkungen in der Anwendung von Baldrianextrakten nachgewiesen (22).

Als mögliche Nebenwirkung kann es in seltenen Fällen im Rahmen der oralen Einnahme zu gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall kommen (18).

Eine Studie zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit anhand eines visuellen Reaktionstestes und einer Fahrsimulation unter Baldrianeinnahme im Vergleich zur Placebogruppe (23). Im Rahmen einer Metaanalyse konnte bezüglich des Hangover-Effektes von Baldrian keine erhöhte Müdigkeit am nächsten Tag festgestellt werden (18). Möglicherweise können Baldrianpräparate dennoch die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen schwerer Maschinen beeinträchtigen (20).

3.1.2 Hopfen

Vom Hopfen werden nur weibliche Pflanzen in Kulturen gezüchtet, um den Anteil an nicht verwendbaren Samen gering zu halten (17,21).

Die wichtigsten in Hopfenzapfen vorkommende Substanzen sind die Acylphloroglucinole, sogenannte Bitterstoffe. Dazu zählen Humulone und Lupulone, die während der Lagerung durch Oxidationsprozesse in Methylbutenol umgewandelt werden. (17) Zusätzlich enthält Hopfen ätherische Öle und Polyphenole (21).

3.1.2.1 Wirkung

Unter alleiniger Anwendung von Hopfenextrakten wurde in Studien am Menschen keine sedative Wirkung nachgewiesen. Die Kombination aus Hopfen und Baldrian konnte jedoch die Einschlafzeit im Vergleich zur Placebogruppe verkürzen. (17)

Eine Studie mit 184 Teilnehmenden zeigte nach zweiwöchiger Einnahme einer fixen Baldrian-Hopfen-Kombination eine Verkürzung der Einschlafzeit, die jedoch nicht signifikant war. In Bezug auf die Lebensqualität konnte eine signifikante Verbesserung unter der Einnahme des Kombinationspräparates im Vergleich zu der Placebogruppe gezeigt werden. (24)

3.1.2.2 Pharmakodynamik

Das aus den Bitterstoffen bei Oxidationsprozessen entstehende Methylbutenol konnte hochdosiert bei Tierversuchen eine sedative Wirkung erzielen. Auch lipophile Bestandteile des Hopfens wie ätherische Öle und Bittersäuren zeigten bei Mäusen eine dämpfende Wirkung. Ergebnisse waren eine verminderte lokomotorische Aktivität, niedrigere Körpertemperatur und eine erhöhte Schlafdauer unter Ketamin-Anwendung. Das galt für alle getesteten Einzelstoffe, die größte Wirkung konnte bei Humulonen beobachtet werden. (17)

3.1.2.3 Darreichungsform

In handelsüblichen Präparaten steht Hopfen hauptsächlich in Kombination mit Baldrianextrakt oder anderen Phytopharmaka zur Verfügung (17). Darreichungsformen sind dabei Tee, pulverförmige Gesamtdroge, Tinktur, Flüssig-

und Trocken-Extrakt (25). Diese können zu Tabletten, Kapseln oder Dragees weiterverarbeitet werden.

3.1.2.4 Dosierung

Es stehen Präparate mit verschiedenen Dosierungen, die meisten davon Kombipräparate, zur Verfügung. Der Anteil an Hopfenblütenextrakt ist dabei 25-300mg, wobei die höchsten Dosierungen bei reinen Hopfenpräparaten vorliegen.

Für die pulverisierte Gesamtdroge wird eine Einzeldosis von 800mg-2g eine halbe bis eine Stunde vor dem Schlafengehen empfohlen. Die Dosis für Hopfentrockenextrakt liegt bei 125-250mg. (25)

Aufgrund der fehlenden Datenlage wird eine Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren nicht empfohlen (25).

3.1.2.5 Nebenwirkungen und Risiken

In der Studie von Morin et al. wurden keine schweren Nebenwirkungen oder Hangover-Effekte nachgewiesen (24). Leichtere Nebenwirkungen wie etwa gastrointestinale Symptome sind selten möglich (26). Hopfenpräparate können möglicherweise die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen schwerer Maschinen beeinträchtigen (25).

3.1.3 Passionsblume

Zur Herstellung von Passionsblumenextrakten werden nur die oberirdischen Pflanzenteile des Passionsblumenkrautes verwendet (17).

Die in Passionsblume enthaltene Substanzen sind Flavonoide, cyanogene Glykoside und Glykoproteine. Der Anteil an cyanogenen Glykosiden ist mit <0,1% jedoch gering. Ätherische Öle finden sich ebenfalls nur in Spuren. Die Flavonoide liegen als C-Glykosylflavone von Apigenin und Luteolin vor. (17)

3.1.3.1 Wirkung

In einer kleinen Studie mit 36 Patient*Innen konnte eine anxiolytische Wirkung von Passionsblumenextrakt im Vergleich mit Oxazepam nachgewiesen werden. (27) Über diese anxiolytischen Effekte könnte sich die Anwendung Passionsblume sekundär positiv auf die Schlafqualität auswirken (28).

Obwohl sich in einer Studie die subjektive Schlafqualität der Teilnehmenden signifikant verbesserte, konnten keine polysomnografischen Veränderungen festgestellt werden (28).

Eine sedative Wirkung von Passionsblumen konnte in einigen Tierstudien mit Mäusen und Ratten gezeigt werden (28).

3.1.3.2 Pharmakodynamik

Wenngleich bereits einige Studien zur Anwendung von Passionsblume durchgeführt wurden, ist der Wirkungsmechanismus noch unbekannt. (28)

Da eine vorherige Gabe von Flumazenil, einem Benzodiazepin-Antagonisten, die anxiolytischen Effekte der Passionsblume abschwächten, geht man von einem ähnlichen Wirkmechanismus wie dem der Benzodiazepine aus (28). Es besteht die Hypothese, dass die in Passionsblume enthaltenen Flavonoide wie Chrysin über Interaktionen mit GABA_A-Rezeptoren anxiolytisch wirken (29). Obwohl Passionsblumenextrakt in einer Studie die Pentobarbital-induzierte Schlafdauer verlängern konnte, verbesserten in anderen Versuchen weder Chrysin noch Apigenin verschiedene schlafassoziierte Parameter wie Einschlafzeit oder Schlafdauer signifikant (28).

Bei Versuchen an Ratten konnte eine Hemmung der Wiederaufnahme von GABA in Synaptosomen nach Verabreichung von Passionsblumenextrakt aufgezeigt werden. (30)

3.1.3.3 Darreichungsform

Als Darreichungsform stehen Tee, pulverförmige Gesamtdroge, Flüssig- und Trocken-Extrakte zur Verfügung (31). Die gewonnenen Extrakte können zu Tabletten, Kapseln oder Dragees weiterverarbeitet oder in flüssiger Form als Tropfen angewendet werden.

3.1.3.4 Dosierung

Für die anxiolytische Wirkung und zur Schlafförderung wird als Einzeldosis 0,5-2g der pulverförmigen Gesamtdroge empfohlen. Abhängig vom Drogen-Extrakt-Verhältnis entspricht das 0,5-4ml Flüssigextrakt oder etwa 100-400mg Trockenextrakt (bei einem Drogen-Extrakt-Verhältnis (DEV) von 5:1). Diese Dosis kann je nach Symptomatik bis zu vier Mal täglich eingenommen werden. (31)

Passionsblume sollte aufgrund der fehlenden Datenlage nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden (31).

3.1.3.5 Nebenwirkungen und Risiken

Mögliche Nebenwirkungen von Passionsblume sind gastrointestinale Symptome wie Übelkeit oder Erbrechen oder Hypersensitivitätsreaktionen. In Einzelfällen kam es bei in der EU (Europäische Union) nicht eingetragenen Präparaten zu ventrikulärer Tachykardie, Arrhythmien oder Thrombozytopenie kommen. Jedoch wurde nie eine Kausalität zwischen der Einnahme von Passionsblume und dem Auftreten der genannten Symptome gefunden. (32)

Präparate aus Passionsblumen können möglicherweise die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen schwerer Maschinen beeinträchtigen (31).

3.1.4 Cannabis

Blüten und Blätter des echten Hanfs (*Cannabis sativa*) sind bereits seit etwa 5000 Jahren als Rauschmittel sowie zu medizinischen Zwecken in Verwendung (33). Cannabis wird oftmals zur Selbsttherapie bei Schlafstörungen eingesetzt (34).

In der Cannabis-Blüte sind ca. 100 verschiedene Cannabinoide enthalten (35). In der medizinischen Forschung spielen vor allem die Phytocannabinoide Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) eine Rolle (36). Jedoch zählt Cannabis in vielen Teilen der Welt zu den illegalen Substanzen, was die Erforschung der Droge als Arzneimittel fallweise schwierig gestaltet.

3.1.4.1 Wirkung

Da Cannabinoide auf viele Neurotransmitter und Neuromodulatoren Einfluss nehmen, kann es bei den anwendenden Personen zu unterschiedlichen und teilweise gegensätzlichen Wirkungen kommen (36). Cannabis verkürzte in einigen Studien die Einschlafzeit, reduzierte die Anzahl an Aufwachvorgängen nach dem Einschlafen und erhöhte die Tiefschlafdauer. Jedoch zeigte sich ein gewisser Gewöhnungseffekt bei Langzeitkonsumenten. (35)

Experimentelle Versuche konnten die schlaffördernde Wirkung von Tetrahydrocannabinol nachweisen (37). Die Anwendung von THC und synthetischen THC-Analoga verkürzte die Einschlafzeit. CBD hingegen wies unterschiedliche Wirkungen in Abhängigkeit von der applizierten Dosis auf. Während niedrige Dosierungen einen stimulierenden Effekt hatten, zeigten höhere Dosen eine sedierende Wirkung. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass hochdosiertes CBD die Gesamtschlafdauer erhöht und die Anzahl an Aufwachvorgängen während der Nacht reduziert. (35)

3.1.4.2 Pharmakodynamik

Die Phytocannabinoide entfalten ihre Wirkung über das Endocannabinoid-System, dessen Rezeptoren vor allem im zentralen und peripheren Nervensystem lokalisiert sind. Am relevantesten für die Pharmakodynamik sind die CB1- und die CB2-Rezeptoren. (35)

Die Bindung an Cannabinoid-Rezeptoren führt über einen Rückkopplungsmechanismus zu einer vermehrten oder verminderten Freisetzung

der Neurotransmitter. Zu diesen Neurotransmittern zählen L-Glutamat, GABA, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin und Acetylcholin. (36)

THC bindet vor allem an die zentralen CB1-Rezeptoren und ist für die psychoaktive Wirkung von Cannabis verantwortlich. Ein biphasischer Effekt in Abhängigkeit von der Dosis wird vermutet. CBD wirkt hauptsächlich über die peripheren CB2-Rezeptoren und schwächt teilweise die Wirkung des THC ab. (35)

THC führte in einigen Versuchen über die Aktivierung des CB1-Rezeptors zu einer Schlafinduktion (37).

3.1.4.3 Pharmakokinetik

Die Halbwertszeit und die Wirkungsdauer sind bei der Inhalation von Cannabis geringer als bei der oralen Aufnahme der Wirkstoffe. Bei inhalativ aufgenommenen Cannabinoiden kommt es bereits nach wenigen Minuten zum Wirkungseintritt. Die maximale Wirkung zeigt sich nach 15 Minuten und die Wirkdauer beträgt ca. vier Stunden. Die orale Aufnahme ähnelt mit einem Wirkungsbeginn nach 30-90 Minuten und einer Dauer der Wirkung von bis zu acht Stunden Retard-Formulierungen anderer Medikamente. (33)

Ebenso ist die Bioverfügbarkeit der Substanzen abhängig von der Applikationsart. Cannabinoide unterliegen einem hohen First-Pass-Effekt in der Leber, sodass die Bioverfügbarkeit von oral aufgenommenen THC nur bei ca. 5-10% liegt. Im Gegensatz dazu beträgt die Bioverfügbarkeit bei Inhalation bis zu 24% für THC und im Mittel 38% für CBD. (36)

Die lange Eliminationszeit von THC ist auf diverse Metabolisierungsvorgänge und die ausgeprägte Lipophilie des Stoffes zurückzuführen. Er reichert sich in lipidhaltigen Geweben an und wird erst langsam wieder ans Blut abgegeben. Ein Großteil des THC wird über den Darmtrakt ausgeschieden. (36)

3.1.4.4 Darreichungsform

Die aktiven Metabolite der Substanzen entstehen erst bei Temperaturen über 185°C entweder direkt beim Verbrennen oder bei diversen oralen Formulierungen während des Herstellungsprozesses (33).

Zum medizinischen Gebrauch stehen reine THC- und CBD-Präparate, wie auch Kombinationspräparate zur Verfügung. Die Präparate bestehen dabei aus pflanzlichen Extrakten oder synthetisierten Cannabisanaloga und sind in Kapseln

oder Tropfenform erhältlich. Für die inhalative Anwendung werden die getrockneten Blüten der Droge genutzt. (33)

3.1.4.5 Dosierung

In den Studien lag die Dosierung von CBD bei bis zu 300mg und von THC zwischen 10mg und 15mg pro Tag. Bei der Kombination beider Wirkstoffe im Verhältnis 1:1 betrug die Dosis 10-30mg pro Tag. (35)

3.1.4.6 Nebenwirkungen und Risiken

Unter der Anwendung von THC können als Nebenwirkung Tagesmüdigkeit, Stimmungsverschlechterung und Beeinträchtigung von kognitiven Funktionen auftreten (35). Weitere beobachtete unerwünschte Wirkungen waren Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe (38).

Eine hohe Dosis und lange Anwendung kann zudem die Einschlafzeit verlängern, da Cannabis einen Gewöhnungseffekt aufweist. Die Betroffenen neigen deshalb dazu, die Dosis immer weiter zu steigern, was zu einer Abhängigkeit führen kann. Zusätzlich kam es bei ca. 70% der Teilnehmenden einer Studie zu Schlafstörungen bei Cannabisentzug. Das kann zu vermehrten Rückfällen führen und für eine Aufrechterhaltung des Konsums sorgen. (35)

Beim Verbrennen der getrockneten Cannabisblüten entstehen selbst ohne Tabakzusatz schädliche Substanzen. Deshalb rät die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft von einer inhalativen Anwendung ab. (33)

3.1.5 Melisse

Melisse wird als Phytopharmakon zur Reduktion stressinduzierter Symptome, zur Unterstützung bei Schlafstörungen und bei Magen-Darm-Beschwerden eingesetzt. Die Evidenz zur Anwendung bei oben genannter Symptomatik beruht lediglich auf langjähriger Verwendung als traditionelles Arzneimittel. (39)

Als potenzielle Wirkstoffe enthalten die Blätter der Melisse Flavonoide, Hydroxyzimtsäure-Derivate wie Rosmarinsäure und pentazyklische Triterpene wie Ursolsäure und Oleanolsäure (40).

3.1.5.1 Wirkung

Zur Wirksamkeit von Melisse gibt es nur wenige Studien.

Untersuchungen zur Anwendung eines Melissen-Präparats über einen längeren Zeitraum zeigten neben der Verbesserung von Angststörungen und deren Symptomen auch eine Verbesserung bei Insomnie und Einschlafstörungen (40).

Melissen-Extrakt erhöhte bei Mäusen die Pentobarbital-Schlafzeit, während für die Anwendung von Melissen-Öl in dieser Studie keine Wirkung nachgewiesen wurde. (17)

Eine Studie, bei der ein Kombinationspräparat aus Melisse und Baldrian zum Einsatz kam, konnte eine Verbesserung der Schlafqualität sowie der Tagesbefindlichkeit bei 14-tägiger Anwendung darstellen (41).

3.1.5.2 Pharmakodynamik

Obwohl der Wirkungsmechanismus von Melissen-Extrakten unbekannt ist, wird eine Beeinflussung des zentralen GABAergen Signalweges vermutet. Die potenziellen Wirkstoffe Rosmarinsäure, Ursolsäure und Oleanolsäure hemmen möglicherweise den Abbau von GABA und verringern damit die Symptome von Angst- und Schlafstörungen. (40)

3.1.5.3 Darreichungsform

Zur Verfügung stehen Präparate aus getrockneter und zerkleinerter Gesamtdroge, pulverförmiger Gesamtdroge, Tinkturen, Trocken- oder Flüssigextrakten (39). Darreichungsformen sind Kapseln, Dragees, Tropfen oder Tees.

3.1.5.4 Dosierung

Die Dosierungen der Studien lagen zwischen 80mg und 600mg Melissenblatt-Extrakt (40,41). Das Kombinationspräparat bestand aus 80mg Melissenblatt- und 160mg Baldrianwurzelextrakt (41).

Zur Dosierung bei Kindern wurde aufgrund mangelnder Daten keine Empfehlung abgegeben (39).

3.1.5.5 Nebenwirkungen und Risiken

In den Studien konnten keine Nebenwirkungen nachgewiesen werden (40,41). Das wässrige Flüssigextrakt verringert eventuell die Aktivität des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) (39).

4 Diskussion

Die Anwendung von Phytopharmaka bei Insomnien stellt eine Behandlungsalternative zu herkömmlichen Schlafmitteln dar. Die große therapeutische Breite und das günstige Nebenwirkungsprofil der Substanzen sind hierbei von Vorteil, weshalb Phytopharmaka bereits zur Therapie von leichten Schlafstörungen in Betracht gezogen werden können. Da die Wirkung bei einigen Drogen jedoch erst nach längerer Einnahme eintritt, eignen sich diese nicht zur Akuttherapie schwerer Insomnien. Die Hemmschwelle der Betroffenen gegenüber der Einnahme pflanzlicher Wirkstoffe im Vergleich zu anderen Medikamenten ist vermutlich geringer, weshalb die Anwendung vor allem bei skeptischen Patienten*Innen sinnvoll erscheint. Allerdings werden die Präparate teilweise nicht als Medikamente wahrgenommen und können bei ärztlichen Kontrollen in Bezug auf Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln unberücksichtigt bleiben. Die möglichen Interaktionen sind ebenso wie potenzielle Nebenwirkungen größtenteils zu wenig erforscht. Weitere kontrollierte Studien zu unerwünschten Wirkungen und Interaktionspotenzialen wie auch zur Anwendung bei Kindern, Schwangeren und Stillenden sind notwendig.

Zusammenfassend ist die Datenlage zur Anwendung von Phytopharmaka bei Insomnien stark heterogen und teilweise sich selbst widersprechend. Die Teilnehmerzahlen der zusammengefassten Studien sind oftmals zu klein, um repräsentativ zu sein. Die Erkenntnisse zu Wirkmechanismus und an der Wirkung beteiligten Inhaltsstoffen der Drogen beruhen größtenteils nur auf ersten Untersuchungen, weshalb ein kontrollierter Gehalt an Wirksubstanzen in den einzelnen Präparaten schwer umsetzbar ist. Hinzu kommen die verschiedenen Extraktionsverfahren und uneinheitliche Drogen-Extrakt-Verhältnisse, die eine Bestimmung des Wirkstoffgehalts und den Vergleich zu anderen Präparaten erschweren. Durch falsche Lagerung oder Verarbeitung der Drogen kann zudem der Anteil der Inhaltsstoffe stark schwanken. Bezüglich der Wirkkomponenten sind weitere, präzise kontrollierte Studien notwendig, um untereinander vergleichbare Werte zu schaffen.

Einige der Studien beurteilten die Phytopharmaka anhand einer einzelnen Anwendung oder über einen kurzen Zeitraum hinweg. Die Wirkung mehrerer angewandter Drogen tritt allerdings erst nach einer längeren und konstanten Einnahme ein, weshalb vor allem Langzeit-Untersuchungen erforderlich sind.

Da eine Schlafstörung vorwiegend durch subjektives Empfinden geprägt ist und die messbaren Parameter trotz diagnostizierter Insomnie teilweise im Normbereich liegen, gestaltet sich die Definition von Endpunkten in Studien problematisch. Polysomnografisch kontrollierbare Werte eignen sich nur eingeschränkt zur Beurteilung der Ergebnisse. Jedoch lässt sich die Wirksamkeit von Präparaten anhand subjektiver Variablen wie der verbesserten Schlafqualität nicht quantitativ darstellen und die Interpretation ist aufwendiger. Hinzu kommt, dass nur wenige der Studien verifizierte Indizes wie den Pittsburgh Sleep Quality Index oder den Insomnia Severity Index zur Bewertung der Symptome verwendeten. In der weiteren Forschung sollte die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse anhand definierter Parameter im Vordergrund stehen.

Die beste Evidenz der in dieser Arbeit beschriebenen Phytopharmaka zeigte Baldrian. Es wurden bereits einige randomisierte kontrollierte Studien unter Anwendung eines Baldrianpräparats durchgeführt und es existieren diverse Metaanalysen zu den Ergebnissen. Auch bezüglich des Wirkmechanismus und der für die Wirkung verantwortlichen Inhaltsstoffe ist die Forschung bei Baldrian am weitesten fortgeschritten.

Gute Wirksamkeit konnte zudem bei Cannabis beobachtet werden. Allerdings birgt das Abhängigkeitspotential und der Gewöhnungseffekt ein gewisses Risiko in Bezug auf die Langzeitanwendung. Aus diesem Grund sind qualitativ hochwertige Studien mit CBD als alleinigen Wirkstoff zur Behandlung einer Insomnie erforderlich.

5 Literaturverzeichnis

1. Wetter TC, Popp R, Arzt M, Pollmächer T. ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. 1. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2019.
2. Pollmächer T, Wetter TC, Bassetti CLA, Högl B, Randerath W, Wiater A, Herausgeber. Handbuch Schlafmedizin. 1. Aufl. München: Elsevier GmbH; 2020.
3. Morin CM, Bjorvatn B, Chung F, Holzinger B, Partinen M, Penzel T, u. a. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study. *Sleep Med.* 2021;87:38–45.
4. Peter H, Penzel T, Peter JH, Herausgeber. Enzyklopädie der Schlafmedizin. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
5. Crönlein T, Galetke W, Young P. Schlafmedizin 1×1: Praxisorientiertes Basiswissen. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
6. Riemann D. Schlaf-Wach-Störungen im DSM-5. *InFo Neurologie & Psychiatrie.* 2014;16:42–50.
7. Berufsverband Österreichischer Psychologinnen und Psychologen BÖP. Start des Klassifikationssystems ICD-11 [Internet]. 2021 [zitiert 24. Februar 2022]. Verfügbar unter: https://www.boep.or.at/aktuelles/detail?news_item_id=61a49a033c15c83d8f00000f
8. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Insomnia disorders [Internet]. 2022 [zitiert 24. Februar 2022]. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1038292737>
9. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014;146:1387–1394.
10. Kühlein T, Laux G, Gutscher A, Szecsenyi J. Kontinuierliche Morbiditätsregistrierung in der Hausarztpraxis: Vom Beratungsanlass zum Beratungsergebnis. München: Urban & Vogel GmbH; 2008.
11. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, u. a. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie.* 2017;21:2–44.

12. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56:740–748.
13. Blume C, Hauser T, Gruber WR, Heib DP, Winkler T, Schabus M. “How does Austria sleep?” self-reported sleep habits and complaints in an online survey. Sleep and Breathing. 2020;24:735–741.
14. Gahr M. Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen beim Hausarzt. MMW Fortschr Med. 2017;159:32–36.
15. Marx C. Nichtorganische Schlafstörungen. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2016.
16. Schlatter C. Baldrian als pflanzliches Sedativum. pharmaJournal. 2009;19:5–7.
17. Unger M. Pflanzliche Sedativa: Neue Aspekte zu altbewährten Arzneipflanzen. Pharm. Unserer Zeit. 2007;36:206–212.
18. Bent S, Padula A, Moore D, Patterson M, Mehling W. Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Med. 2006;119:1005–1012.
19. Schumacher B, Scholle S, Hölzl J, Khudeir N, Hess S, Müller CE. Lignans isolated from Valerian: Identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A1 adenosine receptors. J Nat Prod. 2002;65:1479-1485.
20. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Valeriana officinalis* L., radix. 2016.
21. Steinegger E, Hänsel R. Lehrbuch der Pharmakognosie und Phytopharmazie. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1988.
22. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders—A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Evidence-Based Integrative Medicine. 2020;25:1-31.
23. Thomas K, Canedo J, Perry PJ, Doroudgar S, Lopes I, Chuang HM, u. a. Effects of valerian on subjective sedation, field sobriety testing and driving simulator performance. Accid Anal Prev. 2016;92:240-244.
24. 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;28:1465-1471.

25. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Humulus lupulus* L., flos. 2014.
26. Brattström A. Wirksamkeitsnachweis von Phytopharmaka am Beispiel einer Hopfen-Baldrian-Kombination. *Forsch Komplementärmed*. 1996;3:188-195.
27. 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;26:363–367.
28. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol*. 2013;150:791–804.
29. Patel S, Mohamed Saleem T, Ravi V, Shrestha B, Verma N, Gauthaman K. *Passiflora incarnata* Linn: A phytopharmacological review. *International Journal of Green Pharmacy*. 2009;3:277-280.
30. Hoffmann C, Trompetter I, Weiß G. Wirkmechanismus der Passionsblume aufgeklärt. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2014;35:215–218.
31. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba. 2014.
32. Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Passiflora incarnata* L., herba. 2014.
33. Häuser W. Medizinalhanf in der Inneren Medizin, Schmerzmedizin und Palliativmedizin. *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2018;45:23–28.
34. Bonn-Miller MO, Boden MT, Bucossi MM, Babson KA. Self-reported cannabis use characteristics, patterns and helpfulness among medical cannabis users. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2014;40:23–30.
35. Babson KA, Sottile J, Morabito D. Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19:23.
36. Dingermann T. Grundlagen der Pharmakologie von Cannabinoiden. *Schmerzmedizin*. 2021;37:8–13.
37. Murillo-Rodríguez E. The role of the CB1 receptor in the regulation of sleep. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1420–1427.
38. Suraev AS, Marshall NS, Vandrey R, McCartney D, Benson MJ, McGregor IS, u. a. Cannabinoid therapies in the management of sleep disorders: A

- systematic review of preclinical and clinical studies. *Sleep Med Rev.* 2020;53:101339.
39. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on *Melissa officinalis* L., folium. 2013.
 40. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab.* 2011;4:211–218.
 41. Bachmann C. Eine Baldrian-Melisse-Kombination verbessert den Schlaf. *Ars Medici Thema Phytotherapie.* 2013;3:568–569.