

---

# Arzneimittelbezogene Probleme rezeptfreier Hypnotika und Sedativa

EINE NICHTINTERVENTIONELLE, APOTHEKENBASIERTE  
QUERSCHNITTSSTUDIE

---

## Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
„Doktorin der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)“  
im Promotionsfach Pharmakologie und Toxikologie  
am Fachbereich für Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Vanessa Efinger**  
geb. in Mainz

Mainz, Juli 2023



Erstgutachter: [REDACTED]  
Zweitgutachter: [REDACTED]

Datum der Disputation: 01.03.2024

Hinweis: Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird im Text das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind jedoch immer alle Geschlechter.

*D77 (Dissertation Universität Mainz)*



*„Drei Dinge helfen, die Mühseligkeiten des Lebens zu tragen: Die Hoffnung, der Schlaf und das Lachen.“*

- Immanuel Kant -

Meinem Ehemann, meinen Eltern, meinen Geschwistern und Lola gewidmet.



# Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Abschlussarbeit selbstständig und nur unter Verwendung der von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst zu haben. Sowohl inhaltlich als auch wörtlich entnommene Inhalte wurden als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit hat in dieser oder vergleichbarer Form noch keinem anderen Prüfungsgremium vorgelegen.

---

Ort, Datum

---

Unterschrift





# Kurzfassung

Ein- und Durchschlafprobleme sowie frühmorgendliches Erwachen stellen in Deutschland mit einer Prävalenz von 30,3 % die häufigste Form der Schlafstörungen dar. Die unbefriedigende Schlafdauer kann zu erheblichem Leidensdruck und der Entwicklung von Folgeerkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen führen. Aus diesem Grund nehmen viele Patienten vor dem Schlafengehen ein nicht verschreibungspflichtiges Schlafmittel ein. So ergab eine Umfrage aus dem Jahr 2020, dass 6,7 % der deutschen Bevölkerung in den letzten drei Monaten ein entsprechendes Präparat angewendet haben.

Ob und in welcher Häufigkeit arzneimittelbezogene Probleme (ABP) bei der alltäglichen Anwendung von rezeptfreien Schlafmitteln auftreten können und ob sich Unterschiede zwischen einer Phytotherapie und einer Therapie mit Antihistaminika ergeben, wurde im Rahmen dieser Querschnittsstudie untersucht. Deutschlandweit wurden an einer insomnischen Störung leidende Patienten (> 18 Jahre; n = 1909) anhand eines selbst entwickelten Fragebogens befragt.

Bei einem Großteil der Patienten, welche ein Schlafmittel mit einem antihistaminischen Wirkstoff anwendeten traten Medikationsfehler auf. So nahm lediglich ein Drittel der Anwender dieses wie empfohlen zwei Wochen oder kürzer ein. In Bezug auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Antihistaminika und pflanzlichen Präparaten. Am häufigsten traten bei den Antihistaminika Kopfschmerzen auf, bei den Phytotherapeutika Mundtrockenheit. Sowohl die untersuchten Antihistaminika als auch Phytotherapeutika zeigten einen Rebound- sowie Hangover-Effekt. Ebenfalls zu erkennen war in beiden Gruppen eine Toleranzentwicklung und Anzeichen auf eine Substanzkonsumstörung nach DSM-5. Die Unterschiede bezüglich dieser ABP waren nicht signifikant, jedoch zeigte sich, dass besonders rauchende junge Männer unabhängig der Präparatgruppe häufiger ABP angaben als andere Patienten.

Die vorliegenden Daten geben einen Einblick in die Problematik der Selbstmedikation von Ein- und Durchschlafstörungen mittels rezeptfreier Schlafmittel. Es scheint, dass nicht nur bei der Einnahme von Antihistaminika, sondern auch bei pflanzlichen Präparaten diverse arzneimittelbezogene Probleme auftreten. Die Erkenntnisse dieser Studie können in Zukunft dazu dienen, die Arzneimitteltherapiesicherheit für die betroffenen Patienten zu erhöhen.

# Abstract

Problems falling and staying asleep as well as waking too early are the most common form of sleep disorders in Germany, with a prevalence of 30.3%. The unsatisfactory sleep duration can lead to considerable psychological stress and the development of secondary diseases such as depression or anxiety disorders. For this reason, many patients take non-prescription sleep aids. A survey from 2020, for example, showed that 6.7% of the German population had used an over-the-counter sleeping pill in the last three months.

Whether and how frequently drug-related problems (DRP) can occur in the everyday use of over-the-counter sleep medications and whether differences arise between phytotherapy and the therapy with antihistaminics was investigated in the context of this cross-sectional study. Patients suffering from an insomniac disorder (> 18 years; n = 1909) were surveyed throughout Germany using a self-developed questionnaire.

Medication errors occurred in the majority of patients who used an antihistamine. Only one third of the users took the medication as recommended for a fortnight or less. There was no significant difference in the frequency of side effects between antihistamines and herbal preparations. The most frequent side effects were headache with the antihistamines and dry mouth with the phytotherapeutics. Both the antihistamines and phytotherapeutics studied showed a rebound and hangover effect. A development of tolerance as well as signs of a substance use disorder according to DSM-5 were also evident in both groups. The differences with regard to these DRP were not significant, but it was found that in particular smoking young men reported DRP more frequently than other patients, irrespective of the preparation group.

The available data give an impression of the problems in self-medication of sleep onset and sleep maintenance disorders by using over-the-counter sleeping aids. Thus, it seems that various drug-related problems can occur not only when taking antihistamines but also with herbal preparations. In future, the findings of this study are to be used to increase the safety of drug therapy for the patients concerned.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Schlaf . . . . .	1
1.1.1. Schlafstadien . . . . .	1
1.1.2. Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus . . . . .	3
1.1.3. Funktionen des Schlafs . . . . .	11
1.2. Insomnien . . . . .	15
1.2.1. Einteilung und Diagnostik . . . . .	16
1.2.2. Epidemiologie . . . . .	18
1.2.3. Ätiopathogenese . . . . .	19
1.2.4. Folgen . . . . .	21
1.2.5. Prävention . . . . .	22
1.2.6. Therapie . . . . .	24
1.2.7. Selbstmedikation . . . . .	27
1.3. Arzneimittelbezogene Probleme . . . . .	32
1.3.1. Medikationsfehler . . . . .	32
1.3.2. Unerwünschte Ereignisse . . . . .	32
1.3.3. Nebenwirkungen . . . . .	33
1.3.4. Rebound-Effekt . . . . .	33
1.3.5. Hangover-Effekt . . . . .	33
1.3.6. Abhängigkeit/Substanzkonsumstörung . . . . .	34
1.3.7. ABP rezeptfreier Hypnotika und Sedativa . . . . .	35
<b>2. Zielsetzung</b>	<b>39</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>41</b>
3.1. Studiendesign und -ablauf . . . . .	41
3.2. Zielgrößen . . . . .	42
3.3. Messinstrument Fragebogen . . . . .	44
3.3.1. Erstellung und Validierung . . . . .	44
3.3.2. Erhebungen . . . . .	50
3.4. Votum der Ethikkommission und Registrierung der Studie . . . . .	52
3.5. Zielgruppe . . . . .	53
3.5.1. Einschlusskriterien . . . . .	53
3.5.2. Ausschlusskriterien . . . . .	53

3.6.	Präparate . . . . .	54
3.6.1.	Pflanzliche Schlafmittel . . . . .	55
3.6.2.	Synthetische Schlafmittel . . . . .	58
3.7.	Studiendurchführung . . . . .	60
3.7.1.	Teilnehmerzahl . . . . .	60
3.7.2.	Rekrutierungszeiträume und Befragungsdauer . . . . .	61
3.7.3.	Aufwandsentschädigung für Teilnehmer . . . . .	61
3.7.4.	Ablauf Online-Befragungen . . . . .	62
3.7.5.	Ablauf Vor-Ort-Befragungen . . . . .	63
3.8.	Nutzen-Risiko-Abwägung . . . . .	65
3.9.	Datenschutz . . . . .	66
3.9.1.	Schriftlicher Fragebogen . . . . .	66
3.9.2.	Online-Umfrage . . . . .	66
3.10.	Versicherung . . . . .	67
3.11.	Datenanalyse . . . . .	68
3.11.1.	Statistik . . . . .	68
3.11.2.	Fehlende und falsche Daten . . . . .	68
3.12.	Kooperationspartner . . . . .	71
3.12.1.	Dr. Willmar Schwabe GmbH . . . . .	71
3.12.2.	Psyma Group AG . . . . .	71
3.12.3.	Offizin-Apotheken . . . . .	71
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b>	<b>73</b>
4.1.	Stichprobe . . . . .	73
4.2.	Personenbezogene Daten . . . . .	75
4.2.1.	Alter . . . . .	77
4.2.2.	Geschlecht . . . . .	82
4.2.3.	Raucher . . . . .	84
4.2.4.	Befragte mit Kindern . . . . .	86
4.2.5.	Höchster Bildungsabschluss . . . . .	87
4.2.6.	Familienstand . . . . .	92
4.2.7.	Berufsstand . . . . .	95
4.2.8.	Weitere Erkrankungen und Komedikation . . . . .	99
4.3.	Schlafstörungen . . . . .	102
4.3.1.	Arten . . . . .	104
4.3.2.	Dauer und Häufigkeit . . . . .	106
4.3.3.	Schweregrad . . . . .	107
4.3.4.	Ursachen . . . . .	109
4.3.5.	Auswirkungen und Folgen . . . . .	112
4.3.6.	Konsultation eines Arztes . . . . .	114
4.4.	Schlafmittel . . . . .	115
4.4.1.	Verteilung . . . . .	117
4.4.2.	Wirksamkeit und Wirkung . . . . .	128

4.4.3.	Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Nebenwirkungen und Dosierungsempfehlungen . . . . .	132
4.4.4.	Vorangegangene Therapie . . . . .	134
4.5.	Arzneimittelbezogene Probleme . . . . .	136
4.5.1.	Medikationsfehler . . . . .	138
4.5.2.	Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen . . . . .	140
4.5.3.	Rebound-Effekt . . . . .	143
4.5.4.	Hangover-Effekt . . . . .	145
4.5.5.	Toleranzentwicklung . . . . .	147
4.5.6.	Abhängigkeit . . . . .	149
4.5.7.	Vergleich ABP nach Verkaufs- und Befragungskanal . . . . .	154
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>159</b>
<b>6.</b>	<b>Ausblick</b>	<b>163</b>
<b>A.</b>	<b>Verzeichnisse</b>	<b>167</b>
A.1.	Abkürzungsverzeichnis . . . . .	167
A.2.	Abbildungsverzeichnis . . . . .	171
A.3.	Tabellenverzeichnis . . . . .	173
A.4.	Literaturverzeichnis . . . . .	175
<b>B.</b>	<b>Anhang</b>	<b>201</b>
B.1.	Stellungnahme zur ethischen Unbedenklichkeit . . . . .	201
B.2.	Plakat zur Rekrutierung von Patienten in den Offizin-Apotheken .	204
B.3.	Teilnehmerinformation und Einverständniserklärung . . . . .	206
	<b>Danksagung</b>	<b>209</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>211</b>



# 1. Einleitung

## 1.1. Schlaf

Schlaf kann als ein Zustand der Unbeweglichkeit mit stark reduzierter Reaktionsfähigkeit definiert werden, der sich durch seine schnelle Reversibilität von einem Koma oder einer Anästhesie unterscheidet. Ein weiteres charakteristisches Merkmal des Schlafs ist, dass der Körper bei dessen Unterbrechung versucht, die verlorene Menge nachzuholen.<sup>1</sup> Die Tatsache, dass es nach Schlafentzug einen „Rebound“ gibt<sup>2</sup>, zeigt, dass Schlaf nicht einfach nur eine Phase verminderter Aktivität oder Wachsamkeit ist, die durch zirkadiane oder ultradiane Rhythmen reguliert wird.<sup>1</sup>

In der Regel verbringt ein Mensch ca. ein Drittel seines Lebens mit Schlafen.<sup>3</sup> Der Grund hierfür liegt darin, dass genügend erholsamer Schlaf überlebenswichtig und die notwendige Grundlage für das „Funktionieren am Tag“, das Wohlbefinden und die Gesundheit jedes Einzelnen darstellt.<sup>3,4</sup> Umgekehrt beeinträchtigen eine unzureichende Schlafdauer bzw. -qualität das Befinden und die Leistungsfähigkeit der Betroffenen am Tag.<sup>5</sup> Viele Personen mit Schlafstörungen berichten von negativen Auswirkungen auf das Berufsleben, auf soziale Beziehungen und besonders auf das Familienleben.<sup>6</sup>

### 1.1.1. Schlafstadien

Alfred L. Loomis beobachtete 1937 als Erster, dass sich Schlaf nicht als über die gesamte Nacht andauernder homogener Prozess darstellt, sondern dass dieser in verschiedene Stadien eingeteilt werden kann. Die Wissenschaftler Eugene Aserinsky, Nathaniel Kleitman und William C. Dement beschrieben einige Jahre später diese Stadien genauer. Sie beobachteten eine Phase mit schnellen Augenbewegungen, einem dem Wachzustand ähnlichen Elektroenzephalographie (EEG)-Muster und einer im Vergleich zu anderen Schlafphasen erhöhten Atem- und Herzfrequenz. Neben dieser als rapid eye movement (REM)-Schlaf bezeichneten Phase, konnten sie auch den nonREM (NREM)-Schlaf weiter in verschiedene Phasen unterteilen, welche sich anhand von EEG-Mustern unterscheiden lassen. 1968 wurde dann von

Allan Rechtschaffen und Anthony Kales das „A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subject“ für eine standardisierte Beschreibung des menschlichen Schlafprozesses veröffentlicht.<sup>7</sup>

Fast 40 Jahre später, 2007, wurde von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) eine überarbeitete und teilweise neue Richtlinie „The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events“ herausgebracht. Nach dieser Leitlinie (Stand 2020) werden anhand von Elektroenzephalographie, Elektrookulographie (EOG) und Elektromyographie (EMG) insgesamt vier Schlafphasen unterteilt:<sup>8,9</sup>

- Schlafstadium N1: Diese Phase stellt eine Art Dösen, also den Übergang vom Wachzustand zum Schlafen, dar. Im EEG ist eine Theta-Aktivität zu beobachten, es können langsame, zum Teil rollende Augenbewegungen auftreten und der Muskeltonus beginnt abzunehmen.
- Schlafstadium N2: In diesem Stadium spricht man von stabilem Schlaf. Auch hier tritt Theta-Aktivität auf, begleitet von K-Komplexen und Schlafspindeln. Es finden in der Regel, außer beim Übergang von N1 zu N2, keine Augenbewegungen statt. Der Muskeltonus nimmt weiter ab.
- Schlafstadium N3: Hierbei handelt es sich um den Tiefschlaf. Es dominieren Delta-Wellen. Augenbewegungen treten keine auf, der Muskeltonus verringert sich weiter.
- Schlafstadium R: Unter dem Schlafstadium R versteht man den REM-Schlaf. Dieser wird häufig auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, da er durch eine hohe EEG-Aktivität, vergleichbar mit der Wachheit, und gleichzeitig durch eine hohe Weckschwelle definiert ist. Es treten, daher der Name, rapid eye movement (REM), konjugierte, rasche Augenbewegungen auf. Der mittlere Muskeltonus ist im Vergleich zu den Phasen N1 bis N3 am niedrigsten, zum Teil können phasische Aktivierungen (Zucken, Erektionen) stattfinden. Des Weiteren ist dieses Stadium dadurch charakterisiert, dass am intensivsten geträumt wird und sich der Geweckte am häufigsten an den Inhalt des Traums erinnern kann.<sup>10</sup>

Neben den bereits beschriebenen Merkmalen unterscheiden sich die Schlafstadien in weiteren physiologischen Parametern wie dem Blutdruck und der Herzfrequenz, dem Stoffwechsel, der Atmung und der Körpertemperatur.<sup>11,12</sup>

Die Schlafstadien N1, N2, N3 und R laufen in der oben angegebenen Reihenfolge ab und ergeben somit einen Schlafzyklus. Dieser dauert ca. 90 bis 110 Minuten und wird von einem gesunden Menschen, abhängig von Schlafdauer und interindividueller Varianz, 4- bis 5-mal pro Nacht durchlaufen. Mit der Anzahl der abgeschlossenen Schlafzyklen nimmt der Anteil des Tiefschlafs ab und der



des REM-Schlafs stetig zu (siehe Abbildung 1.1). Die Verteilung der einzelnen Schlafstadien über den Gesamtschlaf ist sehr individuell und altersabhängig. Bei einem gesunden 30-Jährigen machen N1 und N2 ca. 55 – 60 %, N3 ca. 15 – 25 %, R ca. 20 – 25 % und Wachphasen ca. 5 % aus. Im fortgeschrittenen Alter dagegen nimmt der Anteil der Tiefschlaf- und REM-Phasen ab und es kommt zu häufigerem Erwachen. Eine Gesamtschlafdauer von 7 bis 9 h wird bei Erwachsenen als für die Gesundheit optimal angesehen, wobei es auch hier große, individuelle und altersabhängige Unterschiede geben kann, sodass auch Schlafzeiten zwischen 4 und 12 h vorkommen können. Bezüglich des Schlafmusters gibt es ebenfalls altersabhängige Unterschiede. Beginnt der Schlaf ab der Präpubertät ein monophasisches Schlafmuster anzunehmen, entwickelt sich im höheren Alter ein polyphasisches Muster.<sup>7,9,10,13</sup>

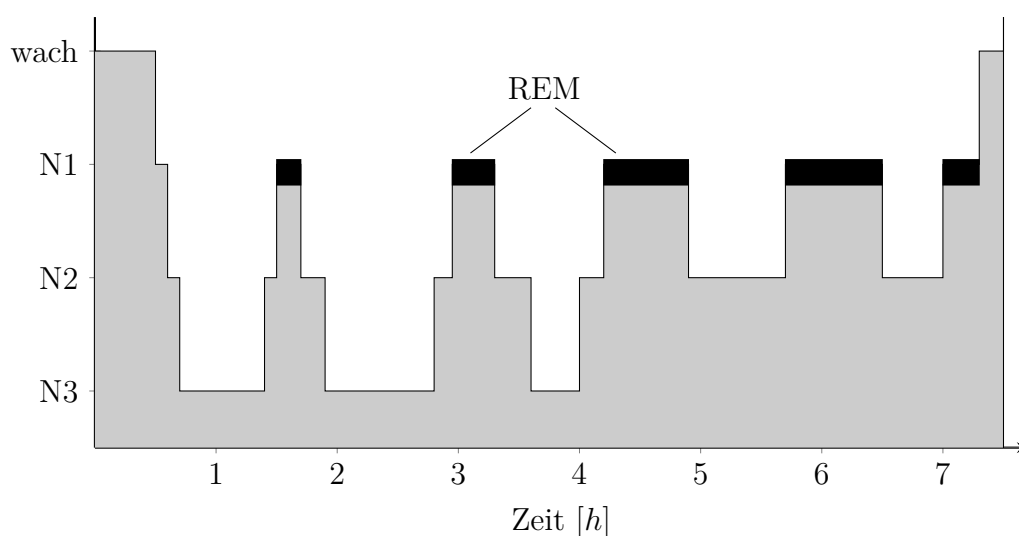


Abbildung 1.1.: Wechsel der Schlafstadien bei einem jungen, gesunden Erwachsenen (modifiziert nach T. E. Scammel *et al.*, 2017<sup>14</sup>). Das sogenannte Hypnogramm zeigt die Verteilung der Schlafstadien über Nacht und die zyklische Struktur des Schlafs.<sup>15</sup> Im Verlauf des Schlafens wird der NonREM-Schlaf leichter und die REM-Schlafepisoden werden länger.<sup>14</sup>

### 1.1.2. Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus

Bei einem gesunden Erwachsenen aus dem westlichen Kulturkreis wechseln sich Wach- und Schlafphasen in regelmäßigen Abständen ab. In der Regel folgt einer 16 bis 18 Stunden andauernden Wachperiode eine 6- bis 8-stündige Ruhezeit.<sup>16,17</sup> An der Regulation dieses Schlaf-Wach-Rhythmus sind verschiedene sowohl den Wachzustand als auch den Schlaf fördernde und unterdrückende Gehirnregionen,

Neurone und Neurotransmitter beteiligt, welche im Folgenden näher beschrieben werden sollen.

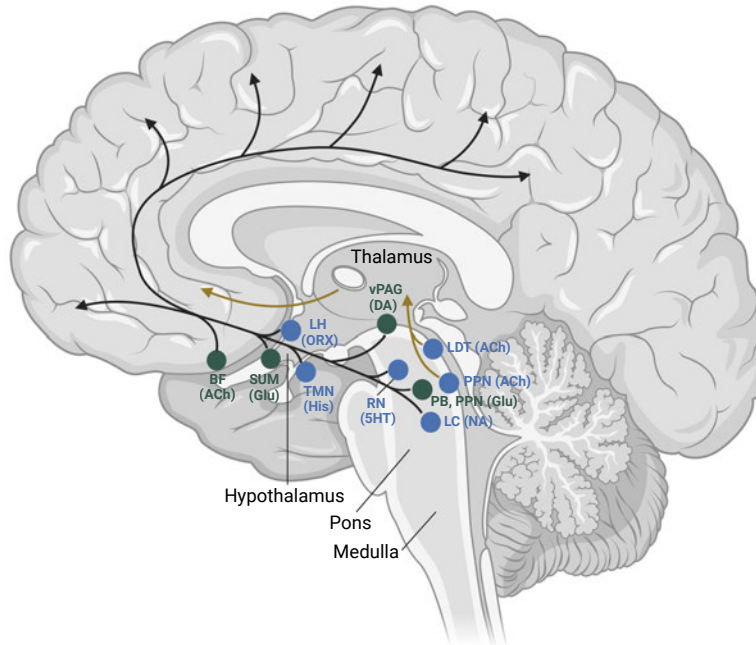


Abbildung 1.2.: Die Wachheit fördernde Neurotransmittersysteme (modifiziert nach C. B. Saper und P. M. Fuller, 2017<sup>18</sup>). Eine efferente, dorsale Bahn des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems geht vom PPN und LDT im oberen Pons aus in Richtung des Thalamus und von dort zum zerebralen Kortex.<sup>19,20</sup> Ein weiterer efferenter, aber ventraler Zweig führt vom LC, von den PB und dem PPN, den RN, dem vPAG und dem TMN über das basale Vorderhirn zur Großhirnrinde. Die Aktivierung des Kortex über diesen Weg wird durch Orexin-haltige Neurone im lateralen Hypothalamus sowie glutamaterge Neurone der supramammillären Kerne verstärkt.<sup>18,20-23</sup> In blau dargestellte Areale spielen neuen Erkenntnissen zufolge eher eine modulierende Rolle. So zeigten Läsionen in diesen Regionen geringere Auswirkungen auf den Schlaf-Wach-Rhythmus als Läsionen in den grün dargestellten Bereichen.<sup>18</sup>

Das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem, kurz ARAS, ist eines der an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligten Systeme.<sup>24</sup> Es ist für das Erwachen aus dem Schlaf und die Aufrechterhaltung der Wachheit zuständig. Eine Hemmung des ARAS führt dagegen zum (Ein-)Schlafen.<sup>25,26</sup> Baron Constantin von Economo vermutete bereits Anfang des 20. Jahrhunderts, dass es ein vom Hirnstamm ausgehendes aufsteigendes Erregungssystem geben müsse, welches das

Vorderhirn wach hielt.<sup>18,27</sup> Wissenschaftler wie Giuseppe Moruzzi, Horace Magoun und weitere Kollegen konnten diese Vermutung einige Jahre später bestätigen und das inzwischen als ARAS bekannte Phänomen genauer beschreiben.<sup>28,29</sup> Hierbei spielen verschiedene v. a. im Hirnstamm in der *Formatio reticularis* befindliche Gebiete eine wichtige Rolle, deren Aufgabe es ist, die Großhirnrinde zu aktivieren und die Wachheit zu stimulieren. Eine efferente, dorsale Bahn des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems geht von den cholinergen Neuronen des Nucleus tegmentalis posterolateralis (LDT) und des Nucleus pedunculopontinus (PPN) im oberen Pons aus in Richtung des Thalamus und von dort zum zerebralen Kortex (siehe Abbildung 1.2).<sup>19,20</sup> Wie Abbildung 1.2 zeigt führt ein weiterer efferenter, aber ventraler Zweig von den noradrenergen Neuronen des Locus caeruleus (LC), den glutamatergen Neuronen der Parabrachialkerne (PB) und des PPN, den serotonergen Neuronen der Raphe-Kerne (RN), alle im Pons lokalisiert, den dopaminergen Neuronen des im Mittelhirn liegenden ventrolateralen periaquäduktalen Grau (vPAG) und den im posterioren Hypothalamus befindlichen histaminergen Neurone des Nucleus tuberomammillaris (TMN) über die cholinergen Neurone des basalen Vorderhirns (BF) zur Großhirnrinde. Die Aktivierung des Kortex über diesen ventralen Weg wird durch Orexin(/Hypocretin)-haltige Neurone im lateralen Hypothalamus (LH) sowie glutamaterge Neurone der supramammillären Kerne (SUM) verstärkt.<sup>18,20-23</sup> Die cholinergen und glutamatergen Neurone des BF spielen, genauso wie die dopaminergen Neurone der RN, auch beim Erwachen aus dem NREM-Schlaf eine Rolle.<sup>30-33</sup> Von den monoaminergen Neuronen des LC, der RN und des TMN besteht außerdem eine Verbindung zum Nucleus praeropticus lateralis (ventrolateraler präoptischer Nucleus, VLPO), welcher während des Schlafens aktiv ist.<sup>34</sup> Sowohl Serotonin als auch Noradrenalin wirken hierbei hemmend auf die Neurone des VLPO. Die Neurone des TMN schütten, abgesehen von Histamin auch  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) aus, die ebenfalls inhibierend auf den ventrolateralen präoptischen Nucleus wirkt.<sup>35-37</sup>

Neben dem oben erwähnten aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem, welches die Wachheit fördert, gibt es weitere Systeme, die an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt sind. So bereits in den 1980er Jahren von Alexander A. Borbély und Serge Daan als „two-process model“ beschrieben und in den folgenden Jahren ergänzt, wird heutzutage im Allgemeinen davon ausgegangen, dass die folgenden drei Mechanismen den Schlaf beeinflussen:<sup>8,38-41</sup>

- Homöostatischer Prozess (Prozess S),
- Zirkadianer Prozess (Prozess C) und
- Ultradianer Prozess.

Das Zusammenspiel von Prozess C und Prozess S wird anhand des „Zwei-Prozess-Modells der Schlafregulation“ deutlich (siehe Abbildung 1.3). Beide Me-

chanismen zusammen bestimmen den Zeitpunkt und die Dauer des Schlafs und haben Einfluss auf den ultradianen Prozess, welcher seinerseits den Wechsel zwischen NREM- und REM-Phasen beeinflusst.<sup>9</sup>

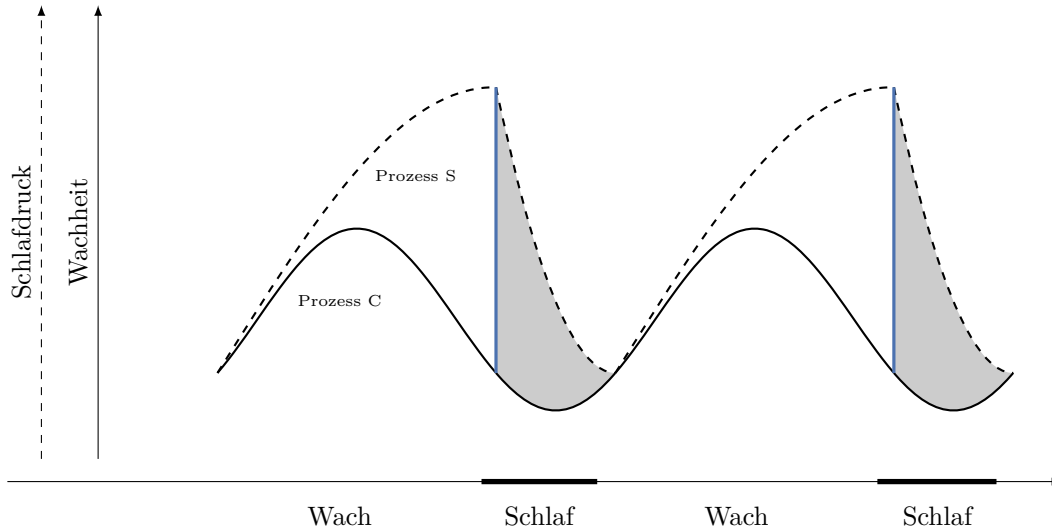


Abbildung 1.3.: Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation (modifiziert nach A. Borbély und P. Achermann, 1999<sup>41</sup>). Im Rahmen des homöostatischen Prozesses (Prozess S) nimmt der Schlafdruck während der Wachphase exponentiell zu, um gegen Ende dieser einen Schwellenwert zu erreichen. Gleichzeitig nimmt die Wachheit im Rahmen des zirkadianen Prozesses (Prozess C) gegen Ende der Wachphase ab. Der Zeitpunkt, bei dem die Differenz der Funktionen von Prozess S und Prozess C am Größten ist (blaue Linie), also der Schlafdruck am höchsten und die Wachheit auf einem sehr niedrigen Niveau, stellt den Moment des Einschlafens dar. Ab diesem nimmt die Schlafneigung steil ab. Auch die Wachheit nimmt zunächst noch bis etwa zur Hälfte der Schlafphase ab, um dann wieder anzusteigen. Sobald diese leicht angestiegen und der Schlafdruck minimal ist, tritt das Erwachen ein und beide Prozesse beginnen von vorne.

Der homöostatische Prozess bestimmt die Länge und Struktur des Schlafs in Abhängigkeit vorangegangener Schlaf- bzw. Wachzeiten. Im Rahmen des Prozesses wird die Müdigkeit bzw. der Schlafdruck am Tag bis zu einem Schwellenwert exponentiell erhöht, ab dem der Schlaf normalerweise eintreten kann, während es über Nacht zu einem Abfall der Schlafneigung kommt.<sup>8,42</sup> Wird trotz Erreichens des Schwellenwertes das Einschlafen verhindert, steigt der Schlafdruck weiter an, was sich in der Länge der nachfolgenden Schlafperiode widerspiegelt. Das heißt, nach einer längeren Phase des Wachseins folgt eine ausgiebige NREM-Schlafphase,

der sogenannte Erholungsschlaf.<sup>15</sup> Die bereits vor mehr als 100 Jahren aufgestellte Vermutung hinter diesem Mechanismus ist, dass sich Moleküle (damals als „Hypnotoxine“ bezeichnet) während der Wachheit anreichern und dadurch den Schlaf induzieren.<sup>15</sup> Heutzutage kommen verschiedene Substanzen in Betracht, welche möglicherweise als „Hypnotoxine“ fungieren könnten. Adenosin wird in diesem Zusammenhang als wahrscheinlichster Faktor angesehen.<sup>43–45</sup> Dieses stellt ein Abbauprodukt von Adenosintriphosphat (ATP) dar und steht somit in direkter Verbindung zum Energiestoffwechsel der Zellen.<sup>15</sup> Die (hohe) neuronale Aktivität während des Wachseins führt zu einem entsprechenden Verbrauch an ATP, wodurch das Gehirn an Energie verarmt und sich die Konzentration von extrazellulärem Adenosin in einigen Bereichen des Gehirns, u. a. im basalen Vorderhirn, im Kortex und im Hippocampus, erhöht.<sup>46–50</sup> Dementsprechend liegt die Vermutung nahe, dass eine hohe Konzentration an Adenosin ein Signal zum Schlafen darstellt, sodass der über den Tag entstandene Energiemangel über Nacht wieder ausgeglichen werden kann (siehe 1.1.3). Bei längeren Wachzeiten steigt der Adenosin-Spiegel hauptsächlich im basalen Vorderhirn an und fördert darüber den Erholungsschlaf.<sup>46</sup> Die schlaffördernde Wirkung des Adenosins erfolgt vermutlich über drei verschiedene Wege. Es scheint, dass Adenosin über den A1-Rezeptor die wachmachenden cholinergen, adrenergen, serotonergen und histaminergen Neurone des ARAS hemmt, wodurch die kortikale Aktivität abnimmt und das Bewusstsein aufgehoben werden kann.<sup>15,51</sup> Des Weiteren wirkt Adenosin schlafinitiierend über den ventrolateralen präoptischen Nukleus in der Area praeoptica (POA) im anterioren Hypothalamus (AH). So können dieses und eventuell weitere somnogene Moleküle den VLPO aktivieren, welcher seinerseits diverse wachfördernde Zentren und Neurone hemmt. Neben dieser direkten Aktivierung des VLPOs findet auch eine indirekte statt, indem Adenosin an präsynaptische A1-Rezeptoren bindet, die die Ausschüttung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure verhindern und somit die Hemmung des Nucleus praeopticus lateralis enthemmen.<sup>20,35</sup> Von dem VLPO und einem weiteren schlaffördernden Zentrum in der Area praeoptica, dem Nucleus praeopticus medianus (MnPO), reichen afferente Bahnen zu den oben beschriebenen Zentren des ARAS: TMN, LH, vPAG, RN, LDT, PPN, PB und LC (siehe Abbildung 1.4).<sup>18,20</sup> Die Neurone des Nucleus praeopticus lateralis und des MnPOs schütten während der Ruhezeit des Körpers den Neurotransmitter GABA aus und können dadurch die wachfördernden Regionen im Gehirn hemmen und stattdessen Schlaf initiieren bzw. aufrechterhalten.<sup>52–54</sup> Während des Schlafens wird die Adenosin-Konzentration auf ein basales Level verringert, was zu einer Reaktivierung des Kortex und schließlich des Bewusstseins führt.<sup>46</sup> Neben dem Adenosin werden auch Stickstoffmonoxid (NO), verschiedene Cytokine wie Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) sowie das Prostaglandin D2 (PGD2) als potentielle „Hypnotoxine“ diskutiert.<sup>15</sup>

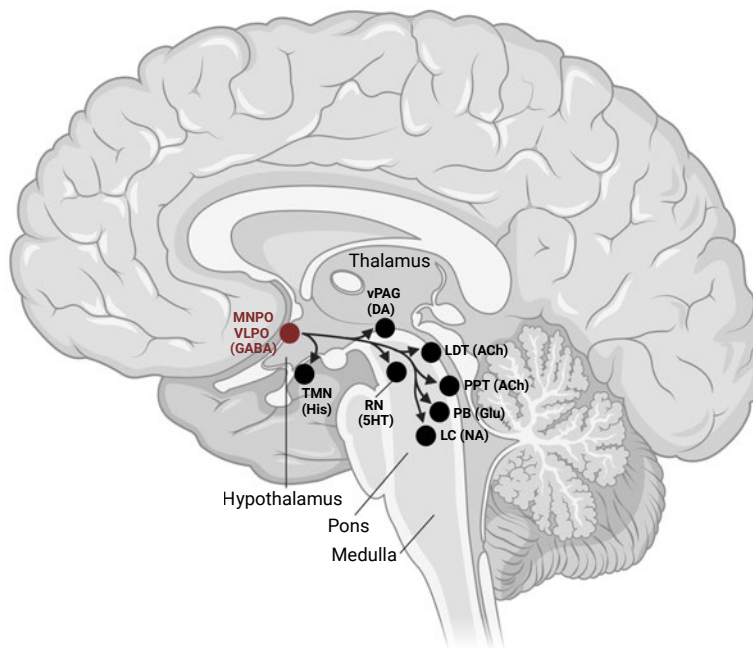


Abbildung 1.4.: Den Schlaf fördernde Neurotransmittersysteme (modifiziert nach C. B. Saper and P. M. Fuller, 2017<sup>18</sup>). Darstellung der Neurotransmittersysteme, die zur Schlafförderung beitragen. Die GABAergen Neurone von VLPO und MnPO haben Verbindungen zu den meisten Komponenten des Erregungssystems und hemmen diese.

Der zirkadiane Prozess, ein natürlicher Uhrenmechanismus des Körpers („innere Uhr“), ist für die Synchronisation der endogenen biologischen Rhythmen mit äußeren Bedingungen (Tageslicht, Arbeits- und Essenszeiten, sonstige Tätigkeiten und soziale Interaktionen<sup>57–61</sup>) zuständig.<sup>56</sup> Vermutlich spielt dieser primär eine Rolle für den Zeitpunkt des (Ein-)Schlafens und nicht für die Schlafdauer.<sup>59</sup> Im Rahmen des Prozesses C kommt es im Laufe des Tages zunächst zu einer Zunahme der Wachheit, bevor diese gegen Ende der Wachphase abnimmt (siehe Abbildung 1.3).<sup>41</sup> Dieses Muster wiederholt sich auf Grund der Rotation der Erde um die eigene Achse etwa alle 24 h, wodurch sich auch die Bezeichnung „zirkadianer Rhythmus“ (*circa* = ungefähr, *dies* = Tag) ergibt.<sup>14</sup> Die zerebrale Struktur, welche eine wichtige Rolle für den Prozess C spielt, ist der Nucleus suprachiasmaticus (suprachiasmatischer Nucleus, (SCN)) im AH oberhalb des Chiasma opticum.<sup>15</sup> Der auch als Schrittmacher bezeichnete suprachiasmatische Nucleus sendet tagsüber kontinuierlich Wecksignale aus, die dem zunehmenden Schlafdruck durch den homöostatischen Prozess entgegenwirken. Nur so kann eine annähernd konstante Aufmerksamkeit über den Tag ermöglicht werden. Zur gewohnheitsmäßigen Schlafenszeit lassen diese Wecksignale schnell nach, wodurch die Schlafbereitschaft deutlich erhöht und der Schlaf gefördert wird.<sup>9,42</sup> Die Aktivität der Schrittmacherneurone basiert auf einer in den Nervenzellen enthaltenen

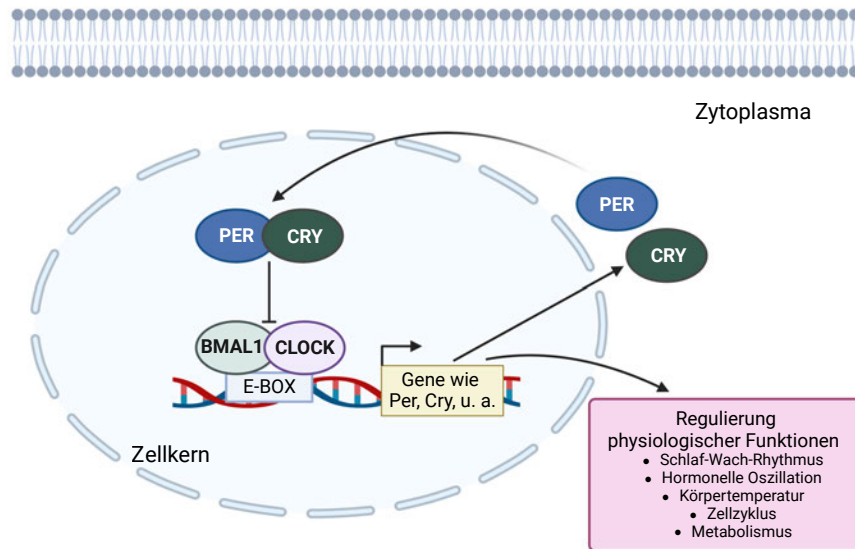


Abbildung 1.5.: Molekulare Transkriptions-Translations-basierte Rückkopplungsschleife der zirkadianen Uhrengene (modifiziert nach H. M. Costello und M. L. Gumz, 2021<sup>55</sup>). BMAL1 und CLOCK heterodimerisieren und erhöhen tagsüber die Expression der Uhren-Gene *Per*1-3 und *Cry*1,2, wodurch die entsprechenden Proteine PER1-3 und CRY1,2 gebildet werden. Im Laufe des Tages reichern sich diese Proteine im Zytoplasma an und wandern gegen Abend in den Zellkern, wo sie die Expression von BMAL1 und CLOCK hemmen. Dadurch wird wiederum die Translation und Transkription von *Cry*1,2 und *Per*1-3 unterbrochen. Die Folge ist, dass sich im Laufe der Nacht die Konzentrationen von CRY1,2 und PER1-3 in der Zelle verringern, so dass die Blockade von CLOCK und BMAL1 aufgehoben und gegen Morgen das gesamte System erneut aktiviert wird.<sup>14,55,56</sup>

molekularen Transkriptions-Translations-basierten Rückkopplungsschleife, in der zirkadiane Uhrengene ihre eigene Expression rhythmisch regulieren.<sup>62,63</sup> Hierbei erhöhen die beiden Transkriptionsfaktoren *brain and muscle arnt-like 1* (BMAL1) und *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK) tagsüber die Expression der Uhren-Gene *Period 1-3* (*Per*1-3) und *Cryptochrome 1,2* (*Cry*1,2), wodurch die entsprechenden Proteine PER1-3 und CRY1,2 gebildet werden. In dieser Zeit sind die Neurone des suprachiasmatischen Nucleus aktiv. Die erwähnten Proteine reichern sich im Laufe des Tages an und wandern gegen Abend in den Zellkern, wo sie ihrerseits die Expression von BMAL1 und CLOCK sowie die Aktivität der SCN-Neurone hemmen. Dadurch wird wiederum die Translation und Transkription von *Cry*1,2 und *Per*1-3 unterbrochen. Die Folge ist, dass sich im Laufe der Nacht die Konzentrationen von CRY1,2 und PER1-3 in der Zelle verringern,

so dass die Blockade von CLOCK und BMAL1 aufgehoben und gegen Morgen das gesamte System erneut aktiviert wird (siehe Abbildung 1.5).<sup>14,56</sup> Über die folgenden beiden Verschaltungen kann wiederum die Synchronisation des SCN mit äußeren Zeitgebern, v. a. dem Licht-Dunkel-Rhythmus, erfolgen. Der Nucleus suprachiasmaticus ist über afferente Bahnen von den intrinsisch photosensitiven Ganglienzellen (ipRGC) auf der Retina über den Tractus retinohypothalamicus (RHT) mit diesen verbunden. Die ipRGC besitzen das Photopigment Melanopsin, das darauf spezialisiert ist, auch leichte Veränderungen in der Lichtintensität, bspw. bei Sonnenauf- und -untergang, wahrzunehmen.<sup>58,64,65</sup> Licht aktiviert das Melanopsin und löst eine Signalkaskade aus, an deren Ende u. a. der Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet wird. Dadurch wird die Synthese von Melatonin gesteuert und das Uhren-Gen *Per1* verstärkt exprimiert.<sup>66,67</sup> Eine weitere Verbindung geht vom SCN über den Nucleus paraventricularis (PVN) zur Epiphyse und zurück.<sup>14</sup> Bei Tageslicht ist die Synthese von Melatonin unterdrückt, wohingegen bei Einbruch der Dunkelheit die Epiphyse beginnt, das schlaffördernde Melatonin auszuschütten.<sup>68,69</sup> Melatonin schwächt im SCN das wachmachende Signal der zirkadianen Uhr ab und fördert so den Schlaf.<sup>70</sup> Der Nucleus suprachiasmaticus ist schließlich über die subparaventriculäre Zone (SPZ) mit dem Nucleus dorsomedialis hypothalami (dorsomedialer hypothalamischer Nucleus (DMH)), beide im Hypothalamus lokalisiert, verschaltet.<sup>71,72</sup> Über diese Verbindung können die Informationen vom SCN über den DMH an die weiteren an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligten Zentren weitergeleitet werden. Von im DMH befindlichen, gabaergen Neuronen führen hemmende Projektionen zum VLPO und MnPO, wodurch der Schlaf unterdrückt wird. Gleichzeitig führen von aktivierenden, glutamatergen Neuronen im dorsomedialen hypothalamischen Nucleus Projektionen zum LH, welcher durch die Freisetzung von Orexin ebenfalls die Wachheit fördert. Weitere solche bewusstseinsfördernden Verbindungen bestehen von diesen Neuronen zu den Arousal-Systemen TMN, RN, LDT und LC.<sup>11,73,74</sup> Ist der suprachiasmatische Nucleus aktiv, innerviert er den Nucleus dorsomedialis hypothalami, sodass das Wachsein über die oben erläuterten Wege gefördert wird. Bei einer Inaktivierung der SCN-Nervenzellen fällt dieser Effekt weg und der Schlaf kann eingeleitet werden.

Im Rahmen des ultradianen Prozesses sorgt ein Oszillator in der mesopontinen Kreuzung dafür, dass es zu einem regelmäßigen Wechsel zwischen Non-REM- und REM-Schlafphasen kommt (siehe Abbildung 1.6).<sup>42</sup> Über die neuronalen Grundlagen dieses Mechanismus ist relativ wenig bekannt. Eine Vermutung lautet, dass die mesopontine peribrachiale Region, die während des NREM-Schlafs aktiv ist, hier eine Rolle spielen könnte.<sup>10,75</sup> Des Weiteren scheinen Wechselwirkungen zwischen cholinergen REM-on- und aminergen REM-off-Neuronen unter Beeinflussung der Neurotransmitter GABA, Glutamat, Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin am Übergang vom NREM- zum REM-Schlaf beteiligt zu sein.<sup>24,42,76</sup>



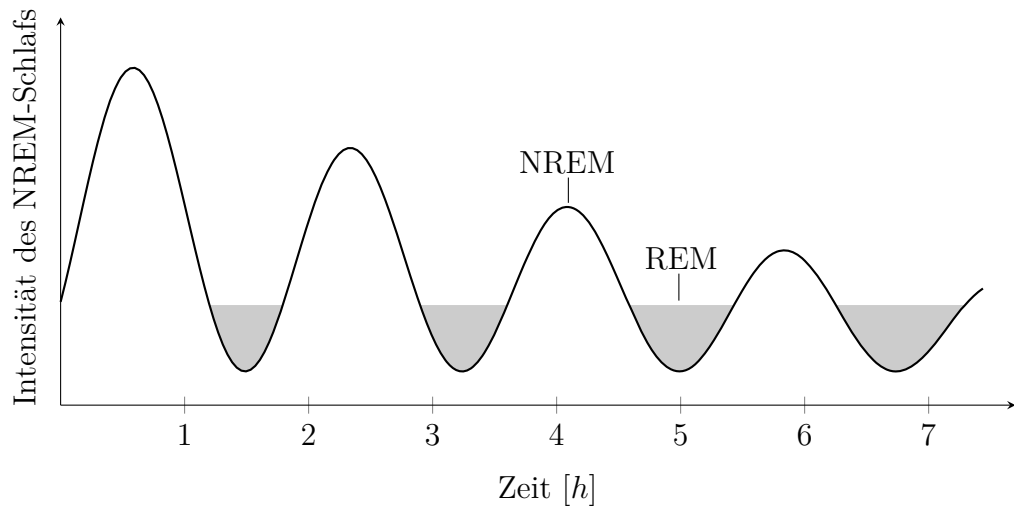


Abbildung 1.6.: Ultradianer Prozess (modifiziert nach A. A. Borbély *et al.*, 1992<sup>40</sup>). Der ultradiane Prozess bestimmt den NREM-REM-Schlafzyklus. In der ersten Hälfte der Schlafenszeit dominiert der NREM-Schlaf, wohingegen in der zweiten Hälfte der Anteil des REM-Schlafs deutlich zunimmt.<sup>24,76</sup>

### 1.1.3. Funktionen des Schlafs

Dem Schlaf werden verschiedene Funktionen zugeschrieben, welche im Allgemeinen einer von drei Theorien zum Zweck des Schlafs zugeordnet werden können. Die erste Theorie betrifft den Stoffwechsel und geht davon aus, dass Schlaf notwendig ist, um die Energieressourcen des Körpers wieder aufzufüllen und das Gehirn von (schädlichen) Stoffen zu befreien. Eine zweite Theorie, die sich auf das Immunsystem bezieht, besagt, dass zu langes Wachsein Abwehrreaktionen im Körper auslöst, ausreichend Schlaf dagegen vor Infektionen schützt. Die die Neuroplastizität betreffende Theorie wiederum vermutet, dass die Herstellung der synaptischen Homöostase, die den Lern- und Gedächtnisfunktionen zugrunde liegt, Schlaf erfordert. Die meisten Erkenntnisse ergaben sich hierbei aus Experimenten mit Schlafunterdrückung und sollen im Folgenden näher erläutert werden.<sup>15</sup>

#### 1.1.3.1. Stoffwechsel

Physiologische Prozesse im menschlichen Körper benötigen Energie, welche in Form von Adenosintriphosphat (ATP) den Zellen zur Verfügung gestellt wird. ATP kann wiederum aus verschiedenen Quellen generiert werden u. a. aus Kreatinphosphat,

Glucose und Glykogen, Laktat, Fett- und Aminosäuren.<sup>77,78</sup> Bei längerem Wachsein werden die Energieressourcen v. a. im Gehirn, eingeschränkt und es kommt zu einer allmählichen Verschiebung der Energiebilanz, sodass die Energienachfrage die Produktion übersteigt.<sup>44</sup> Dies scheint ein entscheidender Grund dafür zu sein, weshalb die physiologischen Prozesse im Körper herunterfahren.<sup>44,79</sup> Eines der an diesem Vorgang beteiligten Schlüssel-moleküle stellt aktuellen Vermutungen nach Adenosin dar, dessen extrazelluläre Konzentration während der Wachheit ansteigt und dadurch einen Mangel an Energie signalisiert.<sup>15,79-81</sup> Tatsächlich zeigen experimentelle Studien, dass während des Schlafs eine Verringerung des Energieverbrauchs um circa 10 % stattfindet.<sup>9,82,83</sup> Ebenso kommt es zu einer Absenkung der Körpertemperatur und der extrazellulären Adenosin-Konzentration.<sup>9,46</sup> Darüberhinaus werden während des Schlafs die Glykogenspeicher des Gehirns wieder aufgefüllt.<sup>48,79</sup> Auch die Tatsache, dass tagsüber besonders beanspruchte Bereiche des Gehirns den meisten Schlaf zum Regenerieren benötigen, konnte sowohl in Studien am Menschen als auch in Tierversuchen gezeigt werden.<sup>84-89</sup> Eine weitere den Stoffwechsel betreffende Funktion des Schlafs stellt die Ausscheidung von (toxischen) Abbauprodukten aus dem Gehirn dar, welche sich während des Wachseins angesammelt haben. Da bei biologischen Prozessen unweigerlich Stoffwechselabbauprodukte entstehen, die die umliegenden Neurone schädigen können, ist es wichtig, dass diese schnell und effizient aus dem Zwischenzellraum entfernt werden. Experimente an Mäusen haben gezeigt, dass der interstitielle Raum während des Schlafs um mehr als 60 % vergrößert ist, was laut den Autoren zu einem effizienten Abtransport und Abbau des „Zellmülls“, wie Amyloid-beta ( $A\beta$ ) und anderen Verbindungen, führt.<sup>90</sup> Eine humane *in vivo* Studie aus dem Jahr 2021 konnte zeigen, dass Schlafunterdrückung zu einer beeinträchtigten Ausscheidung von Stoffwechselprodukten aus dem menschlichen Gehirn führt und dass der Ausfall des Abtransports in einer Nacht nicht durch nachfolgenden Schlaf kompensiert werden kann. Die Mechanismen, mit denen Moleküle aus dem Gehirn entfernt werden, sind bisher allerdings nicht endgültig geklärt.<sup>91</sup> Neben dem Abtransport und dem Abbau schädlicher Substanzen aus dem bzw. im menschlichen Gehirn wird vermutet, dass Schlafen der Reparatur bereits geschädigter Nervenzellen, z. B. durch oxidativen Stress, dient.<sup>92</sup> So wurde auch festgestellt, dass während der Wachzeit produzierte Oxidationsmittel den Schlaf fördern.<sup>93</sup> Der Grund hierfür ist, dass im Gegensatz zu anderen Organen es für die weitere Funktionsfähigkeit des gesamten Organismus entscheidend ist, dass die neurologischen Schäden im Gehirn zuverlässig repariert werden.<sup>3</sup>

### 1.1.3.2. Immunsystem

Immer mehr Erkenntnisse weisen daraufhin, dass Zusammenhänge zwischen dem Schlaf und dem Immunsystem des Menschen bestehen. Auf der einen Sei-

te hat sich gezeigt, dass proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 $\beta$  und Tumornekrosefaktor-alpha sowohl bei Abwesenheit einer Infektion als auch bei Vorliegen infektiöser Geschehen schlaffördernd wirken.<sup>94,95</sup> Hierbei korreliert die Konzentration von TNF- $\alpha$  mit der Schlafintensität.<sup>96,97</sup> Dies stellt eine logische Erklärung dafür dar, warum der Körper bei einer Infektion einen höheren und intensiveren Schlafbedarf hat als normalerweise. Auf der anderen Seite konnten experimentelle Studien zeigen, dass ausreichender Schlaf dabei hilft, Infektionen zu bekämpfen und nach Impfungen einen höheren Antigentiter zu erlangen.<sup>98-100</sup> Schlafmangel dagegen führt zu einer erhöhten Expression von immunologischen Genen, u. a. des IL-1, des TNF- $\alpha$  und des C-reaktiven Proteins (CRP).<sup>101-104</sup> Diese Aktivierung des Immunsystems könnte eine mögliche Verbindung zur Entstehung der Folgeerkrankungen (z. B. Typ 2 Diabetes mellitus, Kardiovaskuläre Erkrankungen) von Schlafstörungen darstellen.<sup>15</sup> Auch Störungen der zirkadianen Rhythmik haben negative Auswirkungen auf das Immunsystem. So erhöht sich dadurch bspw. die Infektanfälligkeit.<sup>105,106</sup>

### 1.1.3.3. Neuronale Plastizität

Unter neuronaler Plastizität sind funktionelle und strukturelle Veränderungen im Gehirn zusammengefasst, die die Anpassung an die Umwelt, Lern- und Gedächtnisprozesse sowie die Regenerierung nach Hirnläsionen ermöglichen.<sup>15</sup> Hierbei sind v. a. drei Vorgänge von Bedeutung:

- Die Neurogenese, d. h. die Bildung neuer Nervenzellen, welche beim erwachsenen Menschen nur im Bulbus olfactorius (BO), im Gyrus dentatus (GD) des Hippocampus und in der subventrikulären Zone (SVZ) zu finden ist.
- Die synaptische Plastizität, d. h. die Erweiterung oder Verringerung der synaptischen Kontaktfläche bzw. der Auf-, Ab- oder Umbau ganzer Synapsen.
- Die Synaptogenese, unter der man Veränderungen der Dornen in Menge, Struktur, Dichte und/oder Morphologie und der Neuriten (Dendriten, Axone) versteht.<sup>107,108</sup>

Bei diesen Vorgängen scheint Schlaf ebenfalls eine sehr wichtige Rolle zu spielen. So zeigen sowohl Erfahrungswerte als auch experimentelle Daten, dass ausreichend und gesunder Schlaf das Lernen positiv beeinflusst und das Gedächtnis verbessert.<sup>109</sup> Es wird vermutet, dass Schlafen in diesem Fall die Gedächtniskonsolidierung der tagsüber gemachten Erfahrungen bzw. gesammelten Informationen und Eindrücke unterstützt, indem neu geknüpft, noch instabile Verbindungen in eine stabile Form umgewandelt und mit bereits vorhandenen Erinnerungen verknüpft werden.<sup>109,110</sup> Eine weitere Hypothese über den Zusammenhang zwi-

schen der neuronalen Plastizität und Schlaf besagt, dass dieser der synaptischen Homöostase dient. Wachsein führt zu einer Zunahme an Synapsen. Da die Energieversorgung dieser aufwendig und der zerebrale Platz limitiert ist, muss die Synapsenanzahl auf ein nachhaltiges Niveau reduziert werden. Hierbei werden v. a. selten genutzte Synapsen abgebaut.<sup>111</sup> Diese Renormalisierung der Synapsenstärke wird am besten im Schlaf erreicht, der optimale Bedingungen für eine Offline-Verarbeitung bietet.<sup>15,112</sup>

## 1.2. Insomnien

Eine Schlafstörung ist jede Störung, die den Schlaf beeinträchtigt, unterbricht oder diesen betrifft.<sup>113</sup> Es werden rund 100 verschiedene Formen unterschieden.<sup>5</sup> Diese können in der Regel einer der folgenden sieben Kategorien, wie in Abbildung 1.7 dargestellt, zugeordnet werden: Insomnien (Ein-/ Durchschlafstörungen und frühmorgendliches Erwachen), Hypersomnien (gesteigertes Schlafbedürfnis, z. B. Narkolepsie), Parasomnien (z. B. Schlafwandeln und Alpträume), Störungen der zirkadianen Rhythmik, schlafbezogene Atmungsstörungen (z. B. Schlafapnoe) sowie schlafbezogene Bewegungsstörungen (z. B. Restless-Legs-Syndrom (RLS)).<sup>114</sup>

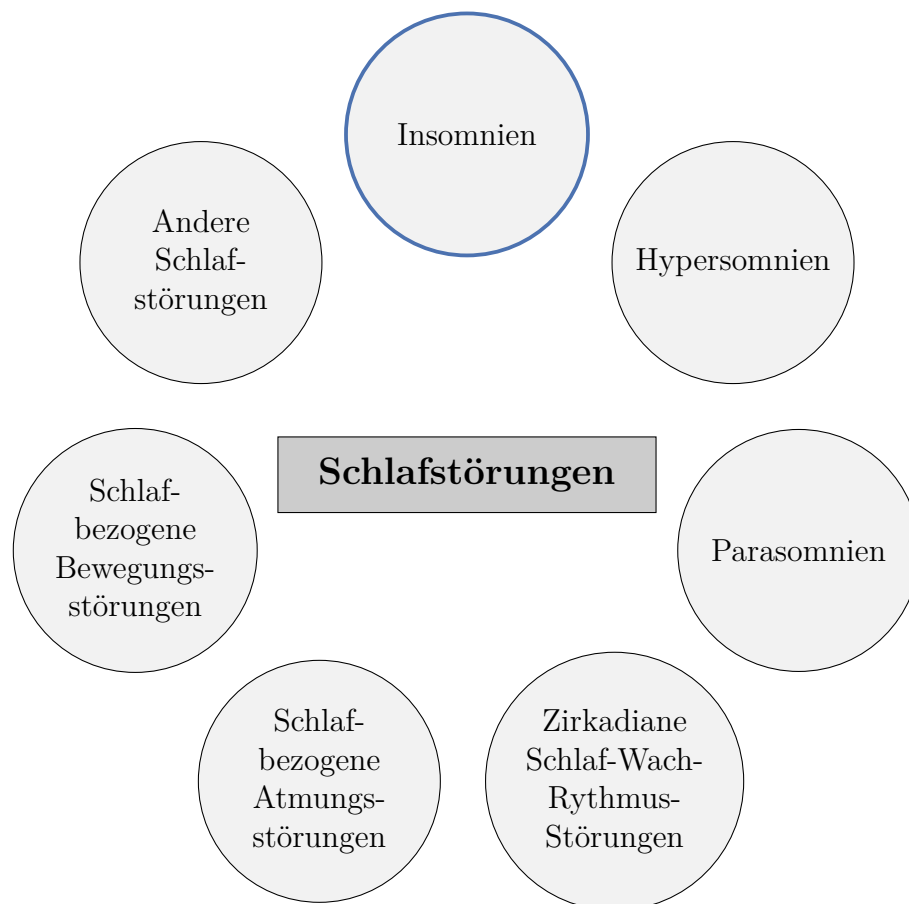


Abbildung 1.7.: Übersicht Schlafstörungen nach ICSD-3

Im Folgenden sollen auf Grund der Fragestellung dieser Arbeit lediglich Insomnien, also Ein- und Durchschlafstörungen sowie morgendliches Früherwachen, näher betrachtet werden.<sup>113</sup> Insomnien stellen die häufigste Form der Schlafstörungen in Deutschland dar.<sup>115</sup>

### 1.2.1. Einteilung und Diagnostik

Für die Unterscheidung von Schlafstörungen stehen verschiedene international verbreitete Klassifikationssysteme zur Verfügung. Hierzu zählen:

- die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions (ICD-11),
- das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) und
- die International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3).

Als weltweit verbindliche Nomenklatur aller Erkrankungen inklusive psychischer Störungen konzipiert, wird die ICD auch im deutschen Gesundheitssystem standardmäßig zur diagnostischen Kategorisierung von Erkrankungen verwendet.<sup>5,116</sup> Aktuell wird in Deutschland noch die ICD-10 verwendet. Diese soll jedoch durch die im Januar 2022 veröffentlichte überarbeitete ICD-11 mit einer Übergangsfrist von 5 Jahren abgelöst werden.<sup>117</sup> Das DSM-5 stellt ein Klassifikationssystem aus den USA dar. Es ist als eine ausführliche Ergänzung zur ICD anzusehen, da es speziellere und genauere diagnostische Kriterien umfasst. So berücksichtigt das DSM bspw. geschlechtsspezifische Unterschiede und kulturelle Besonderheiten. Aus diesem Grund empfiehlt sich für die Forschung im allgemeinen die Anwendung des DSM-5.<sup>116</sup> Für die Schlafforschung bzw. Schlafmedizin im Speziellen stellt das ICSD-3 das geeignete Klassifikationssystem dar.<sup>5</sup>

Das DSM-5, erschienen 2013, und die ICSD-3 von 2014 unterscheiden bereits zwischen akuten und chronischen Insomnien. Die 11. Version der ICD von 2022 differenziert ebenfalls zwischen kurzzeitigen und chronischen insomnischen Störungen. Die ICD-10 unterschied dagegen noch zwischen organischen (G47.0) und nicht-organischen (F51.0) Insomnien. Die Verwendung der Begrifflichkeit „nicht-organische Insomnie“ wurde allerdings in den letzten Jahren angesichts belegter neurobiologischer Veränderungen bei den Betroffenen von nicht-organischen Insomnien kritisch diskutiert.<sup>118</sup>

Für die Diagnose einer akuten Insomnie bzw. insomnischen Störung müssen nach der ICSD-3 die Punkte 1 bis 5 zutreffen<sup>119</sup>:

1. Der Patient (seine Eltern oder ein Pfleger) berichtet von einem oder mehreren der folgenden Symptome:
  - Schwierigkeiten einzuschlafen
  - Schwierigkeiten durchzuschlafen

- frühmorgendliches Erwachen mit der Unfähigkeit, wieder einzuschlafen
  - Widerstand gegen das Zubettgehen zur richtigen Zeit
  - Schwierigkeiten ohne Eingreifen der Eltern oder einer Betreuungsperson zu Schlafen
2. Der Patient (seine Eltern oder ein Pfleger) bemerkt tagsüber eine oder mehrere der folgenden Beschwerden:
- Müdigkeit/Unwohlsein
  - Aufmerksamkeit-, Konzentrations- oder Gedächtnisschwierigkeiten
  - Einschränkungen im sozialen, familiären, ausbildungs- und beruflichen Leben
  - Stimmungsschwankungen/Reizbarkeit
  - Tagesschläfrigkeit
  - Verhaltensprobleme (z. B. Hyperaktivität, Impulsivität, Aggressivität)
  - reduzierte Motivation/Energie/Initiative
  - Anfälligkeit für Fehler/Unfälle
  - Besorgnisse bezüglich oder Unzufriedenheit mit dem Schlaf
3. Die Insomnie kann nicht durch unzureichende Gelegenheiten (d. h. genügend Zeit zum Schlafen ist vorhanden) oder ungeeignete Bedingungen (d. h. die Schlafumgebung ist dunkel, ruhig, sicher und angenehm) erklärt werden.
4. Die Insomnie wird nicht besser durch eine andere Schlaf-Wach-Störung erklärt.
5. Die Schlafstörung tritt mindestens 3 Nächte pro Woche auf.

Damit aus diagnostischer Sicht aus einer akuten eine chronische Insomnie wird, muss die Schlafstörung bereits seit mindestens drei Monaten bestehen.<sup>118,120-122</sup> Dagegen wird bei Personen, die über schlafbezogene Symptome ohne Beeinträchtigungen am Tag berichten, nicht von einer insomnischen Störung gesprochen.<sup>117</sup>

Für die ärztliche Diagnostik einer insomnischen Störung stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, welche in der nachfolgend beschriebenen Reihenfolge erfolgen sollten. Zunächst wird empfohlen, eine organmedizinische Anamnese mit

dem Betroffenen durchzuführen. Diese umfasst die Abklärung früherer und jetziger körperlicher Erkrankungen (z. B. Schmerzen), die Einnahme von Medikamenten, Alkohol, Nikotin oder Drogen, die Bestimmung von klinischen Parametern wie Schilddrüsen-, Leber- oder Blutwerten und gegebenenfalls die Durchführung eines EEGs, EKGs, oder Schädel-CTs/-MRTs. Im nächsten Schritt erfolgt ein psychiatrisch/psychologisches Anamnesegespräch. Hierbei sollen aktuelle Konflikte, jetzige und frühere psychische Störungen sowie die derzeitige Arbeits- und partnerschaftliche Situation näher betrachtet werden. Sowohl die somatische als auch die psychologisch/psychiatrische Anamnese sind sinnvoll, da es diverse physische und psychische Erkrankungen sowie Substanzen oder Medikamente gibt, die eine Insomnie auslösen (siehe Punkt 1.2.3) und welche dann spezifisch behandelt bzw. abgesetzt werden können. Anschließend gilt es, im Rahmen der schlafbezogenen Anamnese weitere Ursachen für die Schlafstörung zu identifizieren. Diese können auf dem aktuellen Schlafverhalten, den Arbeitszeiten (Schicht-/Nachtarbeit) sowie sonstigen Faktoren (Traumata, Nachwuchs etc.) beruhen. Mit Hilfe von Gesprächen, Fragebögen wie dem Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI), Schlafstagebüchern und Befragungen von nahestehenden Personen wie Eltern, Partnern oder Pflegern sollen die möglichen Ursachen ermittelt werden. Unter Umständen müssen nach den bereits beschriebenen Schritten zur weiteren Diagnostik noch eine Aktometrie (Erfassung der Bewegungsaktivität) und/oder Polysomnographie (PSG) durchgeführt werden.<sup>123</sup> Die Polysomnographie bezeichnet eine Methode zur Erfassung physiologischer Parameter während des Schlafs und umfasst ein Elektroenzephalogramm, Elektrokulogramm, Elektromyogramm, Elektrokardiogramm und eine Pulsoxymetrie sowie Atemflussmessungen.<sup>124</sup> Die Indikationen für eine PSG sind u. a. eine therapieresistente Insomnie, ein Verdacht auf eine organische Ursache (z. B. Schlafapnoe oder Restless-Legs-Syndrom), bei Ausschöpfung anderer diagnostischer Verfahren und bei einer Eigen- oder Fremdgefährdung durch die Insomnie (z. B. bei Berufskraftfahrern oder Maschinenführern).<sup>123</sup>

### 1.2.2. Epidemiologie

Aktuellste Daten aus dem STADA Health Report 2022, für den zwischen März und April 2022 mittels Online-Interviews 29.637 18 – 99-Jährige in 15 europäischen Ländern (ES, DE, NL, IT, UK, BE, FR, CH, PT, CZ, AT, PL, RO, RS, KZ) befragt wurden, zeigen, dass 35 % der Befragten Schlafprobleme beklagen. Hierbei gaben 33 % der Europäer an, wegen Alltagsproblemen, 26 % auf Grund von Angstgefühlen und 19 % infolge von finanziellen Sorgen schlecht schlafen zu können.<sup>125</sup> Eine Studie aus dem Jahr 2013 zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) zeigte, dass 30,3 % der 18- bis 79-jährigen deutschen Teilnehmer (n = 7988) an Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder zu frühem Erwachen mindestens dreimal pro Woche leiden. Von den Betroffenen litten wiederum insgesamt 21,9 % unter einer schlechten Schlafqualität. Werden zusätzlich Tagesbe-



eintrüchtigungen berücksichtigt, sodass man von einer Insomnie-Diagnose sprechen kann, sinkt die Zahl der Betroffenen auf 5,7 % ab.<sup>126</sup> Betrachtet man lediglich erwerbstätige Deutsche zwischen 18 und 65 Jahren, steigt die Zahl derer, die an Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder morgendlichem Früherwachen mindestens dreimal pro Woche leiden auf 35,1 % an. Werden zusätzlich die Schlafqualität und Tagesbeeinträchtigungen abgefragt, sind noch 24,7 % bzw. 9,4 % betroffen. Morin *et al.* ermittelten, dass bei dreiviertel (74,2 %) der Patienten die Beschwerden über mindestens ein Jahr anhielten, bei ca. 46 % sogar über drei Jahre. Hierbei wurden Personen mit Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder frühmorgendlichem Erwachen mindestens dreimal pro Woche sowie Personen mit einer alle Diagnose-Kriterien erfüllenden Insomnie eingeschlossen.<sup>127</sup> Des Weiteren lässt sich aus verschiedenen Studien, welche die Prävalenz von Schlafstörungen untersucht haben, erkennen, dass Frauen von Insomnien deutlich stärker betroffen sind als Männer.<sup>118</sup> Aus der DEGS1 ergab sich für 18- bis 79-jährige deutsche Frauen eine Insomnie-Häufigkeit von 7,7 %, wohingegen Männer gleichen Alters nur eine Häufigkeit von 3,8 % aufwiesen. Weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Insomnie stellen das Alter, ein niedriger sozioökonomischer Status, das Vorliegen von körperlichen Erkrankungen (z. B. chronischen Schmerzen) und psychischen Störungen (z. B. Depressionen) dar.<sup>128</sup> Auch scheinen Personen, welche in Schichtarbeit beschäftigt sind, häufiger von insomnischen Störungen betroffen zu sein.<sup>129</sup> Die Zahl derer, die zur Behandlung ihrer Schlafstörung jemals ein verschreibungspflichtiges oder rezeptfreies Schlafmittel eingenommen haben, ist in dem Zeitraum zwischen 2009 und 2016 von 13,5 % auf 17,3 % angestiegen.<sup>5</sup>

### 1.2.3. Ätiopathogenese

Für die Entstehung und Manifestation von Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder morgendlichem Früherwachen können viele verschiedene genetische, biologische und psychologische sowie soziale und weitere Faktoren eine Rolle spielen. Im Folgenden sollen diese mit Hilfe des sogenannten 3P-Modells näher erläutert werden. Das von Arthur Spielman 1986 entwickelte Modell beschreibt prädisponierende (predisposing), auslösende (precipitating) und aufrechterhaltende (perpetuating) Faktoren einer Insomnie.<sup>130,131</sup>

Zu den prädisponierenden Faktoren zählt bspw. das Geschlecht, das Alter, die Genetik, molekulare Dysfunktionen sowie die Unterdrückung von Emotionen oder unangemessener Perfektionismus.<sup>128,132,133</sup> Frauen entwickeln unabhängig vom Alter signifikant häufiger insomnische Störungen als Männer.<sup>133</sup> Gründe dafür könnten neben biologischen Einflüssen sein, dass Frauen häufiger einschneidenden Lebensereignissen ausgesetzt und/oder durch Beruf und Familie doppelt belastet sind.<sup>133</sup> Auch das Alter scheint auf Grund von altersbedingten neurologischen Veränderungen (SCN verliert an Präzision, möglicherweise geringere

Melatonin-Sekretion, Veränderungen in Orexin-Neuronen) die Entwicklung einer Schlafstörung zu begünstigen.<sup>15,134,135</sup> Gleichzeitig muss bei älteren Patienten die Komedikation und bestehende, evtl. nicht diagnostizierte Komorbiditäten berücksichtigt werden, welche die eigentliche Ursache für die Insomnie darstellen können.<sup>136</sup> Laut Bollu *et al.* können außerdem verschiedene Gene mit Insomnien in Verbindung gebracht werden: das Apolipoprotein E3 (ApoE3), das Uhren-Gen Per3 und der Transkriptionsfaktor CLOCK.<sup>137</sup> Aber auch Polymorphismen in Serotonin-Transportern, GABA-Rezeptoren und im Orexin-System scheinen eine prädisponierende Rolle zu spielen. Empirische Studien weisen darauf hin, dass die familiäre Inzidenz von Insomnien zwischen 34 % und 55 % liegt.<sup>138</sup> Ein weiterer prädisponierender Faktor einer Insomnie stellt das sogenannte Hyperarousal dar. Hyperarousal beschreibt eine zentralnervöse Überaktivierung sowohl am Tag als auch in der Nacht. Auf biologischer Ebene liegen verschiedene molekulare Dysfunktionen wie eine aus dem Gleichgewicht geratene Hormonsekretion, wobei bspw. mehr Monoamine, Cortisol und Orexin aber weniger Serotonin ausgeschüttet wird, eine erhöhte Herzfrequenz sowie eine Störung von ARAS und VLPO vor.<sup>128,139</sup>

Kommen zu den prädisponierenden Faktoren auslösende hinzu, können sich insomnische Beschwerden entwickeln. Unter die auslösenden Faktoren fallen psychosoziale Stressoren wie Ängste, Sorgen oder (akuter) Stress im Privat- oder Berufsleben, aber auch psychische und physische Erkrankungen sowie die Einnahme von bestimmten Medikamenten.<sup>118,133,140</sup> Bei Stress werden die Hormone Corticotropin-releasing Hormon (CRH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Cortisol ausgeschüttet, welche das Wachsein fördern und dadurch das Einschlafen verhindern.<sup>141,142</sup> Erkrankungen, die zu insomnischen Schlafstörungen führen können, sind u. a. chronische Nieren- und Magen-Darm-Erkrankungen, Herz- und Lungenerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen, chronische Schmerzen (u. a. Fibromyalgie), Kopfschmerzen, Polyneuropathien, starker Juckreiz bei Hauterkrankungen, maligne Erkrankungen, Depressionen, Epilepsie oder Multiple Sklerose.<sup>123,143</sup> Epilepsiepatienten bspw. leiden zu 66 % unter einer leichten bis mittleren und zu 29 % unter einer schweren Insomnie. Patienten mit Multipler Sklerose haben zu 12 – 22 % eine Insomnie.<sup>144</sup> Auch die Einnahme diverser Substanzen kann einen normalen Schlaf stören. Hierzu zählen bspw. Antihypertonika und Diuretika, Antibiotika, Antiasthmatika, Antidementiva, antriebssteigernde Antidepressiva, Hormonpräparate, aber ebenso stimulierende Substanzen wie Koffein oder Amphetamine, Alkohol und andere Rauschmittel.<sup>123</sup>

Aufrechterhaltende Faktoren tragen wesentlich dazu bei, dass die Insomnie fortbesteht und es zu einer Chronifizierung kommt. Hierbei spielt das Hyperarousal auf kognitiver und emotionaler Ebene eine Rolle. Nächtliches Grübeln, sorgenvolle Gedanken bezüglich der Schlafstörung selbst und schlafstörendes Verhalten (Mittagsschlaf, unregelmäßige Schlafenszeiten etc.) können die Chronifizierung der Insomnie begünstigen.<sup>133,139</sup> Deshalb setzt an diesen Punkten die unter „1.2.6

Therapie“ beschriebene kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) an.<sup>24</sup>

Weitere auslösende bzw. aufrechterhaltende Risikofaktoren stellen u. a. Blindheit, Schichtarbeit, Alkoholkonsum, Rauchen, sowie das Erfahren von Gewalt dar.<sup>118,128,133,140,142</sup> Lichtverschmutzung z. B. durch hell erleuchtete Städte oder die abendliche Benutzung elektronischer Geräte, welche blaues Licht ausstrahlen, zerstören den zirkadianen Rhythmus und wirken sich dadurch ebenfalls negativ auf den Schlaf-Wach-Rhythmus aus.<sup>145,146</sup> Auch eine ungeeignete Schlafumgebung, in der es zu laut oder zu warm ist, kann ein Risikofaktor sein.<sup>147</sup>

### 1.2.4. Folgen

Wie unter „1.1.3 Funktionen des Schlafs“ beschrieben, dient ausreichender und erholsamer Schlaf verschiedenen Zwecken. Diese betreffen in erster Linie die Aufrechterhaltung der Funktionalität des Gehirns, aber auch vieler weiterer im Körper ablaufender Prozesse.<sup>15</sup>

Bereits ein akuter Schlafmangel kann zu Tagesmüdigkeit, diversen Befindlichkeitsstörungen und einer herabgesetzten Lern- und Leistungsfähigkeit der Betroffenen führen. Weitere Folgen können Aufmerksamkeits- und Konzentrations-schwierigkeiten, eine verlängerte Reaktionszeit, eine erhöhte Reizbarkeit sowie Unruhe und Depressivität sein. Auch stellt zu wenig Schlaf eine häufige Ursache für Krampfanfälle dar.<sup>148–153</sup> Bei länger anhaltendem Schlafmangel kann sich eine erhöhte Infektanfälligkeit auf Grund eines geschwächten Immunsystems zeigen.<sup>15</sup> Dauert eine Schlafreduktion sogar mehrere Monate an, können die Folgen von einer frühzeitigen Alterung über physische und psychische Erkrankungen wie Diabetes mellitus (DM) Typ 2<sup>154,155</sup>, Bluthochdruck, Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz<sup>156–158</sup>, Depression<sup>159</sup> und Angstzustände<sup>160</sup> bis hin zum Tode reichen. So wurde bspw. ein 27 – 45 % erhöhtes Risiko für einen Herzinfarkt und ein 16 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Typ 2 DM bei Insomnie-Patienten festgestellt.<sup>6,15,137,161,162</sup> Auch scheinen Patienten mit Schlafproblemen bzw. einer chronischen Insomnie häufiger eine Alzheimer Demenz zu entwickeln als Personen mit einem gesunden Schlaf.<sup>144,163,164</sup> Das Risiko ist hierbei um 27 % erhöht.<sup>165</sup> So zeigte eine PET-Studie mit 20 gesunden Probanden, dass eine Nacht mit Schlafentzug die parenchymale Amyloid-beta-Belastung um 5 % erhöhte.<sup>166</sup> Auch die Tau-Werte in der interstitiellen Flüssigkeit des Hippocampus waren nach Schlafentzug erhöht.<sup>167</sup> Dagegen führte ungestörter Schlaf zu einem Rückgang des Amyloid-beta 42-Spiegels im Liquor um 6 % bei gesunden Menschen.<sup>168</sup> Insgesamt sind Patienten mit insomnischen Beschwerden häufiger krankgeschrieben und erleben mehr Unfälle am Arbeitsplatz sowie im Straßenverkehr.<sup>169–171</sup>

So wie verschiedenste somatische und psychische Erkrankungen die Ursache von Ein- bzw. Durchschlafstörungen oder zu frühem Erwachen sein können (siehe 1.2.3), können viele der oben erwähnten Folgeerkrankungen ihrerseits die Insomniebeschwerden verstärken, sodass sich eine bidirektionale Verbindung - eine Art Teufelskreis - entwickelt (siehe Abbildung 1.8).<sup>143</sup> Daraus ergibt sich, warum insomnische Störungen häufig nicht isoliert auftreten, sondern mit anderen Erkrankungen koexistieren. So leiden bspw. bis zu 21 % der Patienten mit Symptomen einer Major Depression, bis zu 42 % derer mit Angstzuständen und 53 % der Betroffenen von chronischen Schmerzen auch unter Schlaflosigkeit.<sup>172,173</sup>

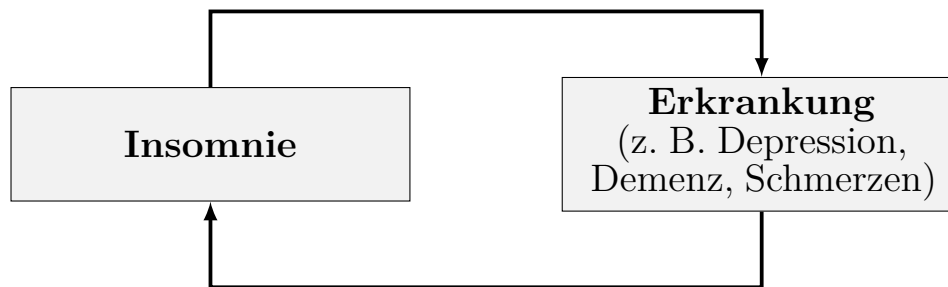


Abbildung 1.8.: Teufelskreis zwischen einer Insomnie und einer Komorbidität. Als Folge einer Insomnie kann sich eine Erkrankung (z. B. Depression) entwickeln. Diese Folgeerkrankung wiederum führt zu einer Verschlimmerung der Insomnie. Umgekehrt kann eine Grunderkrankung (z. B. Rückenschmerzen) zu einer Insomnie führen. Durch den Schlafmangel kann sich der Körper nicht mehr ausreichend regenerieren, sodass es zu einer Verschlimmerung der Grunderkrankung kommt.

Neben den Beeinträchtigungen im Alltag und auf die Gesundheit des Patienten verursachen (chronische) Insomnien auch zahlreiche ökonomische Nachteile.<sup>174,175</sup> Direkte Kosten durch medikamentöse oder psychotherapeutische Behandlungen sowie indirekte Kosten durch eine verminderte Arbeitsproduktivität, eine Häufung von Arbeitsunfällen, Fehltagen am Arbeitsplatz oder Frühverrentung werden in Europa auf 800 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt. Für Deutschland liegen bisher keine gesonderten Zahlen vor.<sup>1236,118,176</sup> Schlafstörungen allgemein (Hypersomnien, Insomnien und Schlafapnoe) liegen bezüglich der Kosten laut einer Untersuchung auf europäischer Ebene auf Platz 9 aller neuropsychiatrischen Erkrankungen.<sup>177</sup>

### 1.2.5. Prävention

Um die Entstehung einer (chronischen) Insomnie und die damit verbundenen Auswirkungen zu vermeiden, können verschiedene Möglichkeiten der Prävention

Anwendung finden. Zunächst gilt es, potentiell gefährdete oder bereits betroffene Personen im Rahmen des sogenannten Empowerments in ihren Fähigkeiten für ein ziel- und lösungsorientiertes Handeln zu stärken. Dazu wird zum einen das Anbieten von Informationen über die Risiken und Folgen von Schlafstörungen gezählt. Zum anderen sollen Maßnahmen und Strategien zur Erhaltung bzw. Wiedererlangung der Gesundheit durch Nutzung eigener Ressourcen vermittelt werden. Des Weiteren können Patienten in Form von Schulungen bezüglich der Schlafhygiene und anderer Aspekte des Schlafs weitergebildet werden. Unter anderem durch wissenschaftliche, aber gut verständliche Informationen sowie mit Hilfe von Entspannungsmethoden sollen die Teilnehmer lernen, dysfunktionales Schlafverhalten zu vermeiden und falsche Annahmen (jeder benötigt 8 h Schlaf, der Schlaf vor Mitternacht ist der gesundeste) aufzugeben.<sup>24,133,178,179</sup> Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2021 zeigt, dass verhaltensbezogene und kognitive Strategien wie Schlafrestriktion und -hygiene, Stimuluskontrolle und kognitive Restrukturierung das Risiko der Entwicklung sowohl einer akuten als auch chronischen Insomnie bei gefährdeten Erwachsenen um 71 % senken konnte.<sup>180</sup> Neben Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung individueller Risikofaktoren stehen weitere Maßnahmen zur Vermeidung struktureller Faktoren zur Verfügung. Beispiele sind Programme zur Senkung einer übermäßigen Belastung im Arbeitsalltag. Ein besonderes Augenmerk liegt hierbei auf Schichtarbeitern.<sup>133</sup> So zeigte sich, dass ein Wechsel zu Tagschichten oder fixen Schichten zu einer Reduktion von insomnischen Beschwerden führte.<sup>123</sup> Auch kann bereits eine frühzeitige Aufklärung zum Thema Schlaf, Schlafmangel und -störungen z. B. an Schulen oder in Betrieben sowie die gezielte Schulung von Ärzten, Psychotherapeuten, Hebammen und Erziehern dabei helfen, präventiv die Entstehung von insomnischen Störungen zu verhindern. Eine frühzeitige diagnostische Abklärung der Beschwerden mit entsprechender (abgestufter) Therapie und der Ausbau schlafmedizinischer Zentren zur medizinisch-psychologischen Betreuung der Betroffenen stellen ebenfalls Möglichkeiten zur Prävention von (chronischen) Insomnien dar.<sup>133</sup> Auch die Förderung sogenannter Schutzfaktoren kann helfen, dass es gar nicht erst zur Entwicklung einer Ein- bzw. Durchschlafstörung oder frühmorgendlichem Erwachen kommt. Als gesichert gilt, dass regelmäßige körperliche Betätigung und das Praktizieren von Achtsamkeit sich positiv auf den Schlaf auswirken. Auch ein guter familiärer Zusammenhalt und soziale Unterstützung scheinen protektiv gegen Insomnien zu wirken.<sup>128,181,182</sup>

Umgekehrt kann die Behandlung einer insomnischen Störung möglicherweise als Prävention für andere Erkrankungen dienen. So zeigten verschiedene Studien, dass mit Hilfe der kognitiven Verhaltenstherapie bei Insomnie-Patienten die für kardiovaskuläre, entzündliche und metabolische Erkrankungen bedeutsamen Laborparameter reduziert werden konnten.<sup>183–186</sup>

### 1.2.6. Therapie

Transiente Ein-, Durchschlafstörungen oder frühmorgendliches Erwachen und akute insomnische Störungen bedürfen, im Gegensatz zur chronischen Insomnie, in der Regel keiner Behandlung. Im Rahmen der Therapie von chronischen Insomnien können drei verschiedene Bereiche zum Einsatz kommen: die kognitive Verhaltenstherapie, eine Pharmakotherapie und weitere Therapieoptionen. Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) schlägt hierbei den in Abbildung 1.9 dargestellten Algorithmus vor.<sup>123</sup>

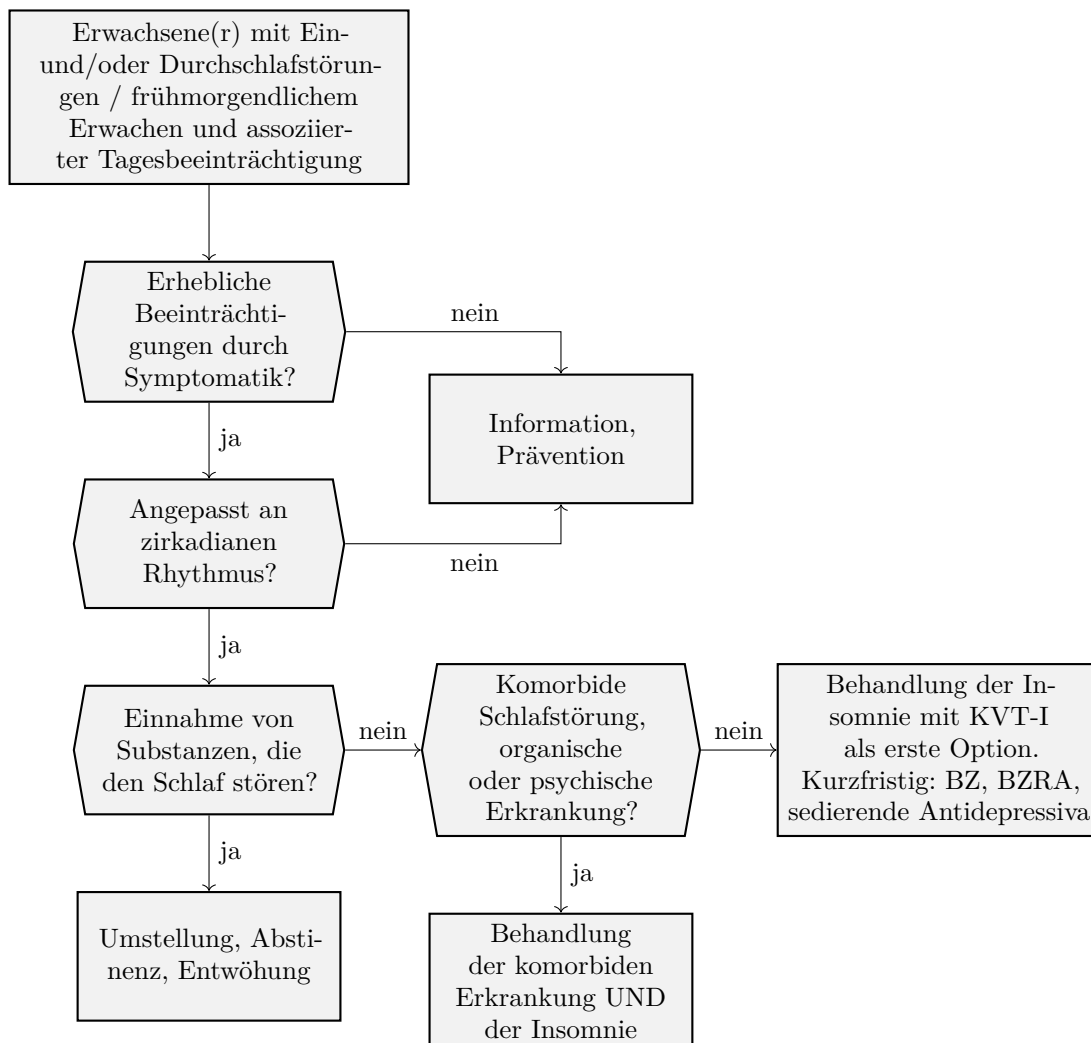


Abbildung 1.9.: Klinischer Algorithmus zur Therapie von Insomnien aus der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ (modifiziert nach D. Riemann *et al.*, 2017<sup>123</sup>).

Die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) wird von den Patienten in der Regel unter Anleitung eines Psychologen oder einer ausgebildeten Fachkraft im Gesundheitswesen durchlaufen.<sup>118,187</sup> Das hat zur Folge, dass die Zugänglichkeit dieser Therapieform im Vergleich zum Bedarf eingeschränkt ist.<sup>188</sup> Des Weiteren kann die Dauer (i. d. R. vier bis acht Wochen) und der Aufwand für einzelne Patienten schwierig sein. Aus diesen Gründen können mobile Anwendungen wie Sleepio, SHUTi oder CBT-I Coach eine Alternative darstellen.<sup>118,187</sup> Metaanalysen deuten darauf hin, dass Internet-basierte Programme mit der persönlichen Betreuung vergleichbar sind.<sup>189</sup> Die KVT-I umfasst fünf Abschnitte, welche sich in Übungen und Techniken unterscheiden:

- Entspannung I: Körperliche Entspannung, progressive Muskelentspannung
- Entspannung II: Gedankliche Entspannung, Phantasie Reisen, Achtsamkeit
- Rhythmusstrukturierung: Schlafhygiene, Stimuluskontrolle, Schlaf-Wach-Rhythmus-Strukturierung, Schlafrestriktion
- Kognitive Techniken I: Erkennen gedanklicher Teufelskreise und sich selbst erfüllender-Prophezeiungen
- Kognitive Techniken II: Umstrukturieren negativer Gedankenkreisläufe

Neben den oben erwähnten Techniken der KVT-I ist es wichtig, die Betroffenen über den Schlaf und die Schlafstörung aufzuklären. Dies kann mit Hilfe des unter „1.1.2 Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus“ beschriebenen Zwei-Prozess-Modells erfolgen.<sup>123</sup> Zahlreiche Meta-Analysen zeigen, dass die kognitive Verhaltenstherapie die Schlaf latenz und das nächtliche Erwachen verringert und gleichzeitig die Schlaffeffizienz verbessert<sup>187,190,191</sup>, und dass diese Verbesserung auch noch bis zu 2 Jahre nach Beendigung der Behandlung anhält.<sup>190,192–195</sup> Des Weiteren zeigt sich, dass die KVT-I nicht nur insomnische Symptome, sondern auch Beschwerden von Komorbiditäten positiv beeinflussen kann.<sup>123</sup> Auf Grund der guten Wirksamkeit wird die KVT-I in der „European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia“ als Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung von länger andauernden Insomnien empfohlen.<sup>118</sup> Nebenwirkungen der kognitiven Verhaltenstherapie der Insomnie sind bisher wenig erforscht. Es kann durch die Schlafrestriktion und Stimuluskontrolle zu Beginn eine erhöhte Schläfrigkeit auftreten.<sup>123,196</sup> Die American Sleep Association (ASA) empfiehlt ebenfalls, dass die KVT-I, angesichts ihrer Effektivität und vergleichsweise guten Verträglichkeit, wann immer möglich eingesetzt werden sollte, wohingegen Pharmakotherapeutika auf die niedrigste notwendige Dosis und die kürzeste notwendige Dauer beschränkt werden sollten.<sup>187,197</sup> Ein Grund hierfür ist, dass keines der aktuell auf dem Arzneimittelmarkt befindlichen Präparate den Anforderungen an ein ideales Schlafmittel vollständig gerecht wird.<sup>123</sup> In Abbildung 1.10 sind diese Anforderungen dargestellt.



Abbildung 1.10.: Anforderungen an ein ideales Schlafmittel (modifiziert nach S. Wilson *et al.*, 2019<sup>198</sup>)

Eine pharmakologische Therapie ist häufig angezeigt, wenn die KVT-I nicht erfolgreich war oder schwer zugänglich ist.<sup>118,199</sup> Hypnotische Medikamente können des Weiteren für Patienten nützlich sein, die nur für kurze Zeit unter Schlaflosigkeit leiden (< 4 Wochen) während die zugrundeliegenden Ursachen (z. B. Arbeit, Schule, elterliche oder persönliche Stressfaktoren bzw. Krankheiten) behandelt werden<sup>187</sup> oder wenn die Schlafstörung erheblichen Leidensdruck verursacht.<sup>174</sup> Im Rahmen der Pharmakotherapie stehen sowohl verschreibungspflichtige als auch rezeptfreie Schlafmittel zur Verfügung. Unter die von einem Arzt zu verschreibenden Schlafmittel fallen Benzodiazepine (BZD), welche über den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor wirken und Z-Substanzen, die ebenfalls an diesen ligandgesteuerten Ionenkanal binden, aber eine kürzere Halbwertszeit aufweisen. Das Problem der BDZ mit längerer Halbwertszeit ist, dass die Wirkung bis in den nächsten Tag anhält



(Hangover-Effekt) und dadurch bspw. die Fahrtüchtigkeit, Arbeitsfähigkeit sowie das Befinden der Patienten einschränkt. Für die kurzzeitige Behandlung von Schlafstörungen (3 – 4 Wochen) zugelassen sind bei den Benzodiazepinen Flunitrazepam, Flurazepam, Lormetazepam, Nitrazepam, Temazepam und Triazolam, bei den Z-Substanzen Zolpidem und Zopiclon. Bei der Therapie mit den erwähnten Arzneimitteln gilt es einige Punkte zu beachten. So sollte eine sorgfältige Indikationsstellung stattfinden, außerdem möglichst nur die kleinste Packungseinheit verordnet, niedrig dosiert und die Dosis frühzeitig reduziert werden. Bei einer Abhängigkeitsanamnese gilt besondere Vorsicht und alle Abhängigkeitsfälle müssen gemeldet werden. Auch einige Antidepressiva (Agomelatin, Amitriptylin, Trazodon, Trimipramin und Mirtazapin) werden auf Grund ihrer sedierenden Wirkung bei der Therapie von Insomnien eingesetzt. Diese werden bevorzugt bei Betroffenen mit der Komorbidität Depression verschrieben, aber auch über den Off-Label-Use bei isolierten Schlafstörungen. Doxepin ist als einzige der zuvor erwähnten Substanzen in der Behandlung von Schlafstörungen, die nicht zusammen mit einer Depression auftreten, zugelassen. Melperon und Pipamperon sind Antipsychotika, welche für die Indikation „isolierte Schlafstörungen“ zugelassen sind. Liegen psychotische Erkrankungen zusammen mit einer Insomnie vor, können auch Quetiapin, Olanzapin, Clozapin, Prothipendyl, Chlorprothixen und Levomepromazin eingesetzt werden. Für die Therapie von chronischen Insomnien gibt es neben den bereits erwähnten Präparaten noch zwei verschreibungspflichtige Antihistaminika (Hydroxizin, Promethazin).<sup>123,200</sup> In der Selbstmedikation von Ein-, Durchschlafstörungen und frühmorgendlichem Erwachen kommen rezeptfreie Präparate mit Melatonin sowie phytotherapeutische Arzneimittel mit Baldrian, Melisse, Passionsblume und/oder Hopfen und synthetische H<sub>1</sub>-Antihistaminika mit Diphenhydramin und Doxylamin zum Einsatz. Da im Rahmen dieses Forschungsprojekts diese beiden Wirkstoffgruppen näher betrachtet werden sollen, finden sich ausführliche Erläuterungen unter „1.2.7 Selbstmedikation“.

Unter die weiteren Therapiemöglichkeiten fallen bspw. Aroma-, Hypno-, Licht- und Musiktherapien, Akupunktur, Bewegung, Massage, Meditation und Yoga/Tai Chi/Chi Gong. Bei allen erwähnten Verfahren ist die Datenlage sehr dünn und auch die Evidenz für die Wirksamkeit der Therapien scheint gering.<sup>123</sup>

### 1.2.7. Selbstmedikation

Im Folgenden sollen Arzneimittel, welche zur Selbstmedikation bei Ein- und Durchschlafstörungen bzw. einer Insomnie angewendet werden können, genauer erläutert werden. Ausgenommen sind homöopathische, anthroposophische und Melatonin-haltige Präparate, da diese im Rahmen der Studie nicht näher betrachtet werden.

### 1.2.7.1. Antihistaminika

Zu den in Deutschland freiverkäuflichen Antihistaminika, die für die Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen zugelassen sind, zählen Präparate mit den Wirkstoffen Diphenhydramin (DPH) und Doxylamin (Abbildung 1.11). DPH wurde das erste Mal 1945 beschrieben, Doxylamin erstmals 1948.<sup>201,202</sup> Bei den beiden Wirkstoffen handelt es sich um Antihistaminika der 1. Generation vom Colamin-Typ, welche auf Grund ihrer Lipophilie die Blut-Hirn-Schranke überwinden können.<sup>174,203</sup> Ihre sedierende, hypnotische Wirkung kommt durch die kompetitive Verdrängung des - den Wachheitszustand fördernden - Hormons Histamin von den  $H_1$ -Rezeptoren des Nucleus tuberomammillaris zustande. Neben den Histamin-Rezeptoren blockieren die beiden Wirkstoffe auch Muskarin-, Serotonin- und zentrale  $\alpha$ -adrenerge Rezeptoren in unterschiedlicher Stärke und werden deshalb als nicht-selektive Antagonisten bezeichnet.<sup>203</sup> Die Folge der anticholinergen Wirkung sind zahlreiche Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit, Harnverhalt und Verstopfung.<sup>174</sup> Weitere Nebenwirkungen der Antihistaminika sind Schwindel, Erbrechen, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages und Sehverschlechterungen.<sup>174,204</sup> Einige Beispiele für Handelspräparate, die Diphenhydramin hydrochlorid enthalten, sind Betadorm®-D, Vivinox Sleep® und Dormutil N® (siehe Tabelle 3.4). Zu den Handelspräparaten, welche Doxylamin hydrogensuccinat enthalten, zählen Hoggar® Night, Gittalun® und Schlafsterne® (siehe Tabelle 3.5). Die empfohlene Einnahmedauer beträgt maximal zwei Wochen und die empfohlene Dosierung liegt bei 25 – 50 mg pro Tag, einzunehmen eine halbe bis ganze Stunde vor dem Schlafengehen.<sup>123</sup>

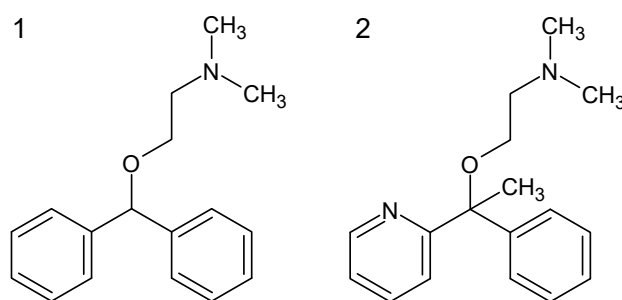


Abbildung 1.11.: Strukturformeln der beiden als Schlafmittel eingesetzten  $H_1$ -Antihistaminika der 1. Generation: 1 = Diphenhydramin; 2 = Doxylamin

### 1.2.7.2. Phytotherapeutika

In pflanzlichen Hypnotika und Sedativa wird die Wirkung von Baldrianwurzeln, Hopfenzapfen, Melissenblättern und Passionsblumenkraut genutzt.<sup>203</sup> Für die Phytotherapeutika wird angenommen, dass die Wirkung erst nach einer gewissen Latenzzeit von ca. zwei Wochen eintritt.<sup>205</sup> Am am Besten untersucht ist Baldrian (*Valeriana officinalis*). Baldrian enthält bis zu 150 verschiedene Komponenten (u. a. Sesquiterpene, Valepotriate, Lignane und Flavonoide).<sup>174,206</sup> Die hypnotische Wirkung von *Valeriana officinalis* beruht vermutlich auf dem Zusammenspiel mehrerer Substanzen, wobei Valerensäure und Valerenol (siehe Abbildung 1.12) beträchtlich zu der Wirkung beitragen. Der Wirkmechanismus ist bis dato noch nicht endgültig geklärt, angenommen wird eine allosterische Aktivierung des GABAergen Systems über den GABA<sub>A</sub>-Rezeptor. Hierbei wurde eine Bindung der Valerensäure bzw. des Valerenols an verschiedene Rezeptor-Untereinheit beobachtet.<sup>207</sup> Ein Effekt konnte bereits bei 0,5 mg Valerensäure pro kg beobachtet werden.<sup>208</sup> Des Weiteren wird eine partial agonistische Wirkung auf Serotonin-Rezeptoren, genauer 5-HT<sub>5a</sub>-Rezeptoren, diskutiert.<sup>209</sup> Baldrian-Präparate gibt es als Pulver und wässrige bzw. alkoholische (Trocken-) Extrakte, wobei in der Regel Ethanol als Auszugsmittel verwendet wird. Zur Behandlung von Schlafstörungen und Unruhezuständen werden Dosierungen von 1,5 – 3 g Pulver bzw. 300 – 800 mg Extrakt angewendet. Bei den Baldrian-Monopräparaten gibt es im Handel bspw. Baldrian-Dispert oder Baldriparan Stark für die Nacht zu kaufen (weitere siehe Tabelle 3.1).<sup>144,174,206</sup> Als potentielle Nebenwirkungen werden in der Literatur u. a. Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Bauchkrämpfe), Kopfschmerzen, Kontaktallergien, Mydriasis und Hepatotoxizität erwähnt.<sup>210–213</sup> Auf Grund von möglichen additiven Effekten sollten Baldrian-enthaltende Präparate außerdem nicht in Kombination mit anderen Sedativa eingenommen werden.<sup>174</sup> Auch Passionsblume (*Passiflora incarnata*) und Melisse (*Melissa officinalis*) werden sowohl als Monopräparate (siehe Tabelle 3.2) als auch in Kombination mit Baldrian zur oralen Behandlung von Schlafstörungen und Unruhezuständen eingesetzt (siehe Tabelle 3.3). Bei *Passiflora incarnata* sind die Inhaltsstoffe zwar bekannt, der oder die für die Wirkung entscheidende(n) Wirkstoff(e) konnte allerdings noch nicht identifiziert werden. Möglicherweise tragen auch verschiedene Bestandteile synergistisch zu der Wirkung der Passionsblumen-Extrakte bei. Der Wirkmechanismus *P. incaranata* beruht nach heutigem Wissen vermutlich ebenfalls auf der Beeinflussung des GABAergen Systems. So scheint es durch in der Pflanze enthaltene Flavonoide wie dem Chrysin zu einer Aktivierung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren zu kommen. Gleichzeitig wird die Wiederaufnahme von GABA aus dem synaptischen Spalt durch die Blockade von GABA<sub>B</sub>-Rezeptoren vermindert.<sup>214–217</sup> Präparaten mit Passionsblume werden Schwindel, Verwirrtheit, Ataxie und Verlängerung der QT-Zeit als mögliche Nebenwirkungen zugeschrieben.<sup>218,219</sup> Für *Melissa officinalis* werden zwei schlaffördernde Mechanismen angenommen. Die in der Melisse enthaltenen Rosmarin-, Ursol- und Oleanolsäuren (siehe Abbildung 1.12) hemmen

die GABA-Transaminase, welche für den Abbau von GABA zuständig ist.<sup>220,221</sup> Des Weiteren zeigten wässrige und ethanolische Melissen-Extrakte eine moderate Affinität zu der Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors.<sup>222</sup> Hopfen (*Humulus lupulus*) ist dagegen nur in Kombination mit Baldrian als pflanzliches Schlafmittel zugelassen.<sup>144</sup> Sowohl die aktiven Komponenten als auch der Wirkmechanismus sind für *Humulus lupulus* nicht vollständig aufgeklärt. Es wird eine Wirkung auf serotonerge 5-HT<sub>6</sub>-Rezeptoren und melatoninerge ML<sub>1</sub>-Rezeptoren angenommen.<sup>223</sup> Bei den pflanzlichen Kombinationspräparaten, die Baldrian und Hopfen enthalten, gibt es drei Fertigarzneimittel, bei denen Baldrian mit Hilfe von Methanol extrahiert wird. Durch die Verwendung von Methanol als Auszugsmittel werden in *V. officinalis* enthaltene Lignane angereichert. Dem Lignan Olivil wird hierbei eine partiell agonistische Wirkung auf A<sub>1</sub>-Adenosin-Rezeptoren zugeschrieben.<sup>224,225</sup> Olivil unterstützt somit vermutlich die im Rahmen des homöostatischen Prozesses auftretende schlaffördernde Wirkung des Adenosins.

## 1.2. Insomnien

---

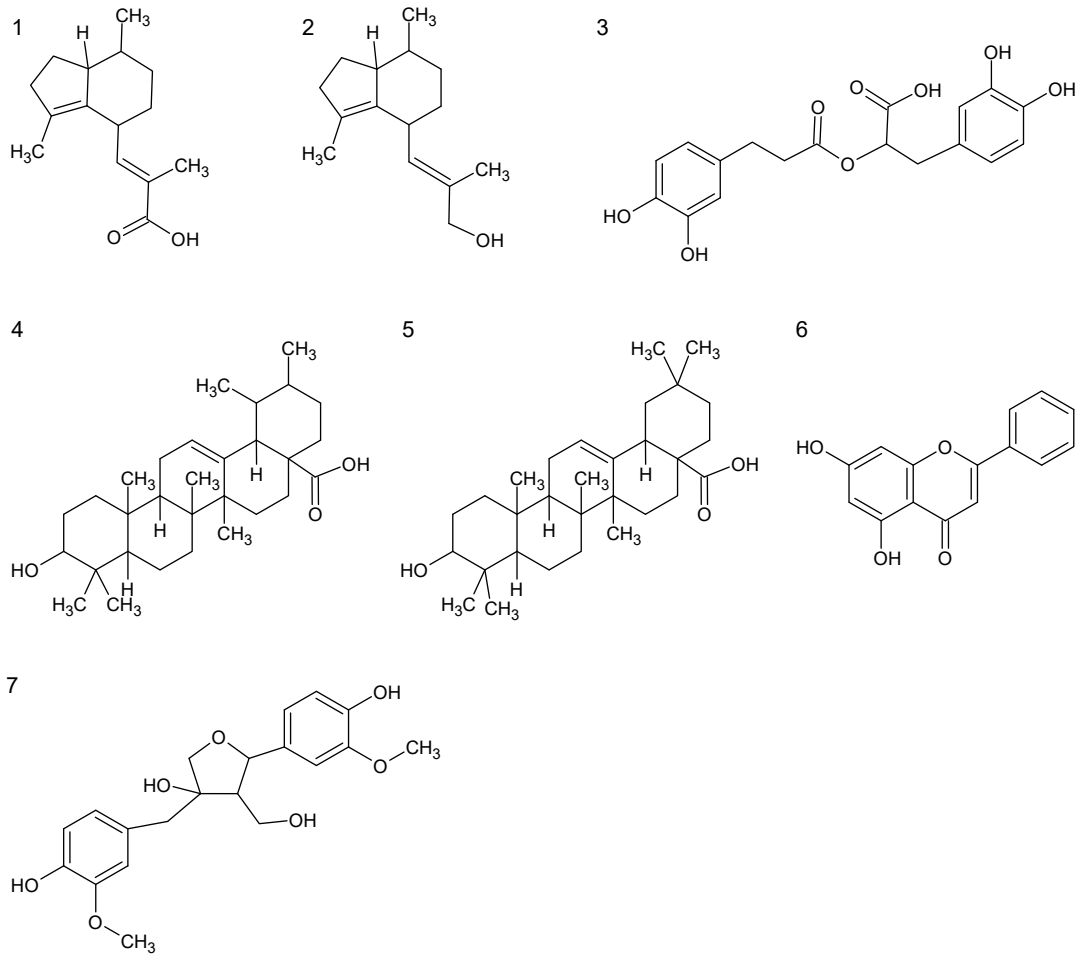


Abbildung 1.12.: Strukturformeln aktiver Inhaltsstoffe pflanzlicher Schlafmittel:  
1 = Valerensäure; 2 = Valerenol; 3 = Rosmarinsäure; 4 = Ursolsäure; 5 = Oleanolsäure; 6 = Chrysin; 7 = Olivil

## 1.3. Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme, kurz ABP, sind definiert als „*Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern*“. Hierbei wird zwischen Medikationsfehlern, unerwünschten Ereignissen und Nebenwirkungen unterschieden<sup>226</sup>, wobei diese sich auch gegenseitig beeinflussen können. Wird ein Arzneimittel nicht ordnungsgemäß eingenommen (bspw. zu hoch dosiert), steigt das Risiko, eine Nebenwirkung zu entwickeln.<sup>227</sup> Umgekehrt können Nebenwirkungen zu Medikationsfehlern (z. B. zu frühes/eigenständiges Absetzen) führen. Aktuelle Studien haben gezeigt, dass ABP eine maßgebliche Ursache für Morbidität, Krankenhausaufenthalte und sogar Mortalität sein können.<sup>228–230</sup>

### 1.3.1. Medikationsfehler

Ein Medikationsfehler liegt vor, wenn es zu einem „*Abweichen von dem für den Patienten optimalen Medikationsprozess*“ kommt, „*was zu einer grundsätzlich vermeidbaren Schädigung des Patienten führt oder führen könnte*“. Medikationsfehler können in jedem Schritt des Medikationsprozesses auftreten und von jedem, der am Medikationsprozess beteiligt ist, wie Ärzten, Apothekern oder anderen Angehörigen eines Gesundheitsberufes, Patienten, deren Angehörigen oder Dritten, verursacht werden.<sup>226</sup>

Beispiele sind<sup>227,231</sup>:

- Über- oder Unterdosierungen,
- Über- oder Unterschreiten der empfohlenen Einnahmedauer,
- fehlende Indikationsstellung,
- Empfehlung eines ungeeigneten Arzneimittels oder
- Einnahme trotz Vorliegen einer Kontraindikation oder Wechselwirkung.

### 1.3.2. Unerwünschte Ereignisse

Unter unerwünschten Ereignissen versteht man „*jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten oder Probanden einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung besteht*.“<sup>232</sup>

### 1.3.3. Nebenwirkungen

Unter einer Nebenwirkung bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) versteht man eine „*Reaktion auf das Arzneimittel, die schädlich und unbeabsichtigt ist und bei Dosierungen auftritt, wie sie normalerweise beim Menschen zur Prophylaxe, Diagnose oder Therapie von Krankheiten oder für die Wiederherstellung, Korrektur oder Änderung einer physiologischen Funktion verwendet werden.*“<sup>233,234</sup> Nebenwirkungen können in vielen verschiedenen Arten auftreten. Sie können sowohl dosisabhängig als auch dosisunabhängig sein, zeitnah oder mit Verzögerung auftreten (teilweise Monate oder Jahre nach Einnahme) und in der Schwere und Häufigkeit variieren (s. u.). Außerdem können sie nur einzelne Organe, Gewebe oder Strukturen betreffen (z. B. Ototoxizität durch Aminoglykoside), nur bei bestimmten Risikogruppen auftauchen (z. B. bei Kindern, Älteren, Schwangeren) oder sogar nur für einzelne Patienten problematisch werden (z. B. Überempfindlichkeitsreaktionen).<sup>227</sup>

Die Häufigkeitsangaben erfolgen nach Standards der Europäischen Kommission<sup>235</sup>:

- Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Selten: kann bis zu 1 von 1000 Behandelten betreffen
- Sehr selten: kann bis zu 1 von 10000 Behandelten betreffen
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

### 1.3.4. Rebound-Effekt

Wenn ein Medikament einen Rebound-Effekt hervorruft, kann der mit dem Arzneimittel behandelte Zustand, in diesem Fall die Schlafstörung, nach Absetzen des Medikaments verstärkt wieder auftreten.<sup>113</sup>

### 1.3.5. Hangover-Effekt

Unter dem sogenannten Hangover-Effekt eines Schlafmittels versteht man den Überhang der sedierenden Wirkung in den nächsten Tag hinein.<sup>236</sup>

### 1.3.6. Abhängigkeit/Substanzkonsumstörung

Eine Substanzkonsumstörung, hier im Zusammenhang mit Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika, stellt ein problematisches Muster des Konsums dar, welches in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden führt. Nach den Kriterien des DSM-5 müssen zur Diagnosestellung der Substanzkonsumstörung mindestens zwei der folgenden Punkte innerhalb eines Zeitraums von zwölf Monaten vorliegen<sup>121</sup>:

1. Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika werden häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt konsumiert.
2. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Konsum von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika zu verringern oder zu kontrollieren.
3. Hoher Zeitaufwand, um Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von ihren Wirkungen zu erholen.
4. Craving oder ein starkes Verlangen, Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika zu konsumieren.
5. Wiederholter Konsum von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt (z. B. wiederholtes Fernbleiben von der Arbeit und schlechte Arbeitsleistungen, Schulschwänzen, Einstellen des Schulbesuchs oder Ausschluss von der Schule, Vernachlässigung von Kindern und Haushalt).
6. Fortgesetzter Konsum von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme, die durch die Auswirkungen der Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika verursacht oder verstärkt werden (z. B. Streit mit dem Ehegatten über die Folgen der Intoxikation, körperliche Auseinandersetzungen).
7. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Konsums von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika aufgegeben oder eingeschränkt.
8. Wiederholter Konsum von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika in Situationen, in denen der Konsum zu einer körperlichen Gefährdung führt (z. B. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen).
9. Fortgesetzter Konsum von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika trotz Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen



Problems, das wahrscheinlich durch Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika verursacht wurde oder verstärkt wird.

10. Toleranzentwicklung, definiert durch eines der folgenden Kriterien:
  - Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung von Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika, um einen Intoxikationszustand oder einen erwünschten Effekt herbeizuführen.
  - Deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetztem Konsum derselben Menge an Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika.
11. Entzugssymptome, die sich durch eines der folgenden Kriterien äußern:
  - Charakteristisches Entzugssyndrom in Bezug auf Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika.
  - Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika (oder eine sehr ähnliche Substanz wie etwa Alkohol) werden konsumiert, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.

Der Schweregrad der Substanzkonsumstörung misst sich an der Anzahl der erfüllten Kriterien<sup>121</sup>:

- leicht: 2 bis 3 Symptomkriterien,
- mittel: 4 bis 5 Symptomkriterien,
- schwer: 6 oder mehr Symptomkriterien.

In der Vorgängerversion des DSM-5, dem DSM-IV von 1994, wurde nicht von Substanzkonsumstörung gesprochen, sondern von Abhängigkeit. Das DSM-IV enthielt für die Diagnosestellung einer Abhängigkeit lediglich sieben Kriterien, von denen mindestens drei erfüllt sein mussten. Die sieben Kriterien des DSM-IV sind identisch mit den oben erwähnten Punkten unter 1., 2., 3., 7., 9., 10. und 11..<sup>237</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Begriffe „Substanzkonsumstörung“ und „Abhängigkeit“ synonym verwendet.

#### **1.3.7. ABP rezeptfreier Hypnotika und Sedativa**

Auf Grund der unselektiven Wirkweise der Antihistaminika Diphenhydramin und Doxylamin treten, wie bereits oben beschrieben, diverse unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei der Therapie mit diesen Wirkstoffen auf. Hierzu zählen

Unwohlsein, Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden, Mundtrockenheit, Harnverhalt, Mydriasis, ein erhöhter Augeninnendruck, Kraftlosigkeit, Impotenz und Depressionen.<sup>174,238-244</sup>

Kurz nach der Einführung von DPH im Jahr 1946 konnten vermehrt akute Überdosierungen und Vergiftungen mit der bis zu 40-fachen Menge der therapeutischen Dosis und dementsprechend gravierenden Folgen (u. a. Verwirrtheit, Angstzustände, Halluzinationen, Tachykardie, QT-Zeit-Verlängerung, Rhabdomyolyse, Tod) sowie ein Anstieg an Autounfällen unter Einfluss des Wirkstoffs beobachtet werden. Die einmalige Einnahme höherer Mengen Diphenhydramin erfolgte häufig mit suizidaler Absicht. So zeigen Zahlen aus dem Jahr 2016, dass DPH auf Platz 2 der Top 10 zum Suizid verwendeten Arzneimittel liegt.<sup>245</sup> Fallberichte sowohl von Männern als auch von Frauen verschiedensten Alters (20 – 89 Jahre) finden sich hier: Koppel.1987b, Wyngaarden.1951, Aderjan.1982, Backer.1977, Hampel.1983, Hausmann.1983, Jones.1986, Rinder.1988, Viertel.1994, Emadian.1996, Mullins.1999, Englert.2004, Joshi.2004, Hermann.2005, Ho.2006, Pragst.2006, Nine.2006, Jeffery.2008, Husain.2010, Eckes.2013, Yu.2016, Nishino.2018, Ahmad.2019, Cherukuri.2019, Ali.2020, Jang.2010, Kamijo.2008, Lang.1995, Sharma.2003b, Abdi.2014, Zareba.1997, Radovanovic.2000, Vearrier.2011. Im Jahr 1979 stellte das National Poison Center Network fest, dass DPH für mehr als 15 % der berichteten Missbräuche durch Antihistaminika verantwortlich ist.<sup>246</sup> Zahlen von amerikanischen Giftnotrufzentralen von 1996 zeigten, dass 1,13 % der Vergiftungen in Bezug auf alle Arzneimittel durch DPH ausgelöst wurden.<sup>247</sup> Auch zu Doxylamin liegen einige Fälle von akuten Überdosierungen und Vergiftungen mit den entsprechenden Folgen (u. a. Verwirrtheit, Tachykardie, Atemdepression, Krampfanfälle, Rhabdomyolyse, Tod) vor: Koppel.1987b, Rinder.1988, Frankel.1993, Soto.1993, Bockholdt.2001, Cho.2007, Syed.2009, Soyuncu.2011, Kim.2011, Carrascosa.2012, Tiu.2021, Jo.2007.

In der Literatur lassen sich außerdem Hinweise auf physische und psychische Beeinträchtigungen am Tag nach der Einnahme von Antihistaminika, wie Konzentrationsschwierigkeiten und Müdigkeit (Hangover-Effekt), und eine Verstärkung der Schlafstörung nach dem Absetzen dieser Schlafmittel (Rebound-Effekt) finden.<sup>248-251</sup> Der Hangover-Effekt stellt besonders für ältere Patienten ein Problem dar.<sup>252,253</sup> Die Ursache hierfür ist, dass auf Grund des höheren Alters der Metabolismus der sedierenden Wirkstoffe herabgesetzt ist und dadurch die Wirkung über die Nacht hinaus andauert.<sup>252</sup> Deshalb werden die Substanzen Diphenhydramin und Doxylamin auch auf der PRISCUS-Liste gelistet.<sup>254</sup> Laut Morin *et al.* konnte für Diphenhydramin nach Beendigung einer zweiwöchigen Einnahme von 50 mg DPH kein Rebound-Effekt gefunden werden.<sup>255</sup> Eine Befragung aus dem Jahr 2013 zeigte, dass 72,2 % der Patienten, welche Präparate mit Doxylamin innerhalb des letzten Monats vor der Befragung einnahmen, diese deutlich länger als empfohlen konsumierten. Mehr als die Hälfte (61,5 %) gab eine Einnahme länger als sechs

Monate an, das Maximum lag bei 18 Jahren. Als Grund nannten die Befragten den auftretenden Rebound-Effekt bei Versuchen die Präparate abzusetzen.<sup>250</sup>

Weiterhin gibt es Hinweise auf chronische Diphenhydramin-Missbräuche, welche in einer Toleranzentwicklung, Entzugserscheinungen und Substanzabhängigkeit resultieren können.<sup>256</sup> Einzelne Fallberichte einer Toleranzentwicklung bei der Einnahme von Diphenhydramin liegen u. a. aus den Jahren 1983 und 1986 vor.<sup>257,258</sup> Der Bericht aus dem Jahr 1986 beschreibt den Fall eines 34-jährigen Mannes, welcher auf Grund einer initialen Insomnie mit der Einnahme von Diphenhydramin begann. Insgesamt erfolgte die Einnahme über sechs Monate, in denen der Mann die Dosis des Sedativums kontinuierlich steigerte, sodass er zum Zeitpunkt seiner Krankenhaus-Einlieferung eine 32-fach höhere Dosierung als die empfohlene einnahm.<sup>258</sup> Außerdem wurde in einer Studie gezeigt, dass bereits nach 4 Tagen eine nachlassende Wirkung bei der Einnahme von zweimal täglich 50 mg DPH beobachtet werden konnte.<sup>259</sup> Daraus ergibt sich die Frage, ob eine über die Empfehlung von zwei Wochen und einmal täglich 50 mg hinausgehende Anwendung der Antihistaminika sicher und effektiv ist.<sup>260</sup> Saran *et al.* berichten von einem 21-jährigen Mann, welcher Diphenhydramin anhaltend missbräuchlich verwendete, sodass dieser in der Zeit sowohl auf Grund von akuten DPH-Vergiftungen und Überdosen als auch eines Entzugssyndroms nach dem abrupten Absetzen des Diphenhydramins hospitalisiert werden musste. Als Symptome des Entzugs zeigte der junge Mann Tachykardie, Schwitzen, Mydriasis und Hypersalivation.<sup>261</sup> Auch die Berichte eines 61 Jahre alten Mannes und einer 49-jährigen Krankenschwester zeigen, dass sich nach längerer, erhöhter DPH-Verabreichung, Abhängigkeitserscheinungen und nach dem plötzlichen Absetzen Entzugssymptome entwickeln können.<sup>262,263</sup> Schilderungen eines 69-jährigen Mannes, einer 56-jährigen und einer 40-jährigen Frau sowie eines 21-jährigen Mannes aus den Jahren 1987, 2009, 2013 und 2017 und weitere Fälle zeigen eindeutige Hinweise auf eine DPH-Abhängigkeit.<sup>261,264–269</sup> Die beschriebenen Fälle stammen u. a. aus den USA, Großbritannien und Deutschland. Neben den Erwähnten gibt es kleinere Studien zu der Thematik bei ZNS-gängigen Antihistaminika. Diese gingen allerdings nie über eine Anwendungsdauer von fünf Wochen und Stichprobengrößen von 15 Patienten hinaus.<sup>259,265,266</sup> In Berichten aus den Jahren 2013 und 2019 wurde Diphenhydramin und Doxylamin dagegen kein Missbrauchspotential zugeschrieben.<sup>197,250</sup>

Als potentielle Nebenwirkungen von Baldrian-haltigen Schlafmitteln werden in der Literatur u. a. Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Übelkeit, Bauchkrämpfe), Kopfschmerzen, Kontaktallergien, Mydriasis und Hepatotoxizität erwähnt.<sup>210–213</sup> Bei Präparaten mit Passionsblume können Schwindel, Verwirrtheit, Ataxie und eine Verlängerung der QT-Zeit als mögliche Nebenwirkungen auftreten.<sup>218,219</sup> Für die Inhaltsstoffe Hopfen und Melisse sind bisher keine UAWs bekannt.<sup>260</sup>

Es lassen sich kaum bzw. keine Daten finden, welche sich gezielt auf die Untersuchung eines missbräuchlichen Gebrauchs, eines Hangover- oder Rebound-Effekts,

einer Toleranzentwicklung, von Entzugserscheinungen oder eines Abhängigkeitspotentials bei der Einnahme von Baldrianpräparaten oder anderen pflanzlichen Schlafmitteln konzentrieren. Baldrian-Monopräparaten mit Dosierungen von bis zu 600 mg werden bis dato keine Hangover-Effekte zugeschrieben, aber auch hier besteht das Problem, dass die vorliegenden Daten aus Studien mit kleinen Stichprobengrößen und kurzer Einnahmedauer generiert wurden.<sup>270-273</sup> Zwar handelt es sich bei den zuvor erwähnten Studien in der Regel um randomisierte, kontrollierte Prüfungen, was aber die bereits beschriebenen Nachteile nicht aufwiegen kann und außerdem die Situation nicht unter Alltagsbedingungen darstellt. In höheren Dosierungen (900 mg) berichteten Probanden wiederum signifikant häufiger von Müdigkeit am nächsten Tag im Vergleich zu Placebo bzw. im Vergleich zu geringeren Baldriandosen.<sup>271</sup> Ein Hangover-Effekt wird auch der Kombination aus Baldrian und Hopfen zugeschrieben.<sup>270</sup> In der Studie von Morin *et al.* konnte nach Beendigung einer vierwöchigen Einnahme von 374 mg Baldrian zusammen mit 83,8 mg Hopfen kein Rebound-Effekt gefunden werden.<sup>255</sup> Zu pflanzlichen Sedativa mit Baldrian bzw. Melisse lässt sich jeweils ein Fall mit Hinweisen auf Abhängigkeit und Entzugserscheinungen nach dem abrupten Absetzen des Präparats finden.<sup>274,275</sup>

## 2. Zielsetzung

Diese nichtinterventionelle, apothekenbasierte Beobachtungsstudie soll dem systematischen Monitoring des Schlafmittelgebrauchs in Deutschland dienen. Das Ziel ist es herauszufinden, ob und welche arzneimittelbezogenen Probleme bei der Einnahme von rezeptfreien Hypnotika und Sedativa unter Alltagsbedingungen auftreten können. Hierbei soll ein besonderer Schwerpunkt auf der qualitativen und quantitativen Ermittlung von Hangover- und Rebound-Effekt, Missbräuchen, Toleranzentwicklungen, Entzugserscheinungen und Substanzabhängigkeiten bei synthetischen im Vergleich zu pflanzlichen Schlafmitteln liegen.

Zu den ABP zählen Medikationsfehler und Nebenwirkungen.<sup>226,231</sup> Zunächst soll in Bezug auf mögliche Medikationsfehler überprüft werden, ob die Einnahme des Schlafmittels durch den Patienten nach den in der Gebrauchsinformation zugrundeliegenden Empfehlungen erfolgt. Dies spielt u. a. in Bezug auf das Vorliegen von Gegenanzeigen und Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln eine Rolle. Deshalb ist auch von Interesse, ob der Anwender über die Gegenanzeigen, Warnhinweise und bekannten Wechselwirkungen sowie die Dosierungsempfehlung, einschließlich der Anwendungsdauer, des von ihm eingenommenen Schlafmittels informiert ist und über welchen Kanal (Arzt, Apotheker, Beipackzettel oder Internet) der Patient diese Informationen erhalten hat. Des Weiteren soll untersucht werden, ob der Kontakt zu einem Apotheker einen Einfluss auf die Häufigkeit von arzneimittelbezogenen Problemen hat oder ob möglicherweise Verbesserungsbedarf in der pharmazeutischen Betreuung besteht. Umgekehrt soll untersucht werden, ob bei Patienten, die das Schlafmittel über Versandapotheken kaufen, häufiger arzneimittelbezogene Probleme vorliegen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen rezeptfreier Hypnotika und Sedativa sind grundsätzlich aus der langjährigen Anwendung sowie aus klinischen Studien bekannt und Teil der Gebrauchsinformation. Die Häufigkeiten und mögliche alters- oder geschlechterbedingte Unterschiede sind nicht erwähnt und laut wissenschaftlichen Veröffentlichungen wurden dazu auch bisher keine größeren Studien, weder in Deutschland noch weltweit durchgeführt. Außerdem wurde in den vorhandenen Studien nur eine kurzfristige Behandlung über ein paar Tage oder Wochen untersucht. Dementsprechend ist nicht bekannt, ob eine langfristige, gewohnheitsmäßige Einnahme sicher oder wirksam ist.<sup>260</sup>

Eine Literaturrecherche ergibt diverse Hinweise auf Medikationsfehler (Überdosierungen, Einnahme über die empfohlene Dauer hinaus) und weitere arzneimittelbezogene Probleme wie Hangover- und Rebound-Effekt, Missbräuche, Toleranzentwicklungen, Entzugerscheinungen und Substanzabhängigkeiten bei der Therapie mit nicht verschreibungspflichtigen Schlafmitteln. Aus den letzten 70 Jahren lassen sich weltweit, u. a. aus den USA, Großbritannien, Deutschland, Frankreich und Japan, entsprechende Fallberichte und kleinere Studien zu den H<sub>1</sub>-Antihistaminika Diphenhydramin und Doxylamin finden. Allgemein besteht das Problem, dass die Erkenntnisse aus sehr kurzen Beobachtungszeiträumen sowie geringen Probandenzahlen und in der Regel auch nicht unter Alltagsbedingungen gewonnen wurden. Außerdem ergeben sich bei vielen Aspekten widersprüchliche Ergebnisse. Demzufolge ist es dringend notwendig, weitere, größer angelegte Studien durchzuführen, um mehr Klarheit bezüglich arzneimittelbezogener Probleme rezeptfreier Hypnotika und Sedativa zu erlangen. Zu den in dieser Arbeit eingeschlossenen Phytotherapeutika liegen bezüglich ABP kaum Daten vor. Generell ist die Datenlage in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit von pflanzlichen Hypnotika und Sedativa eher unzureichend und ebenfalls teilweise widersprüchlich.<sup>123,252</sup> Aus diesem Grund besteht auch hier weiterer Klärungsbedarf.

Wie eine Analyse aus dem Jahr 2014 von Ryan *et al.* zeigte, waren Interventionen, welche als Ziel eine Verbesserung des richtigen Arzneimittelgebrauchs hatten, vielversprechend, bei denen ein Apotheker involviert war.<sup>276</sup> Des Weiteren ist bekannt, dass arzneimittelbezogene Probleme durch Apotheker besonders dann erkannt werden, wenn deren Problembewusstsein dafür geschärft ist.<sup>277</sup> Aus diesem Grund besteht die Hoffnung, anhand der Erkenntnisse aus der Studie gezielte Empfehlungen für die pharmazeutische Betreuung bzgl. rezeptfreier Hypnotika und Sedativa aussprechen zu können.

# 3. Material und Methoden

## 3.1. Studiendesign und -ablauf

Im Rahmen des Forschungsprojekts wurde eine apothekenbasierte Beobachtungsstudie zum Thema „Arzneimittelbezogene Probleme rezeptfreier Hypnotika und Sedativa“ durchgeführt. Es handelt sich um eine nichtinterventionelle Studie (NIS). Da eine Kontrollgruppe, bspw. in Form eines Placebos, fehlt, liegt eine nicht-kontrollierte und folglich eine nicht-randomisierte Prüfung vor. Diese Form einer Studie wird auch als „deskriptive Studie“ bezeichnet. Die Erhebung der Daten erfolgte über knapp 100 in Deutschland verteilte Offizin-Apotheken sowie ein Marktforschungsinstitut, sodass von einer multizentrischen Studie gesprochen wird. Da die Teilnehmer-Daten lediglich zu einem Zeitpunkt erfasst wurden, handelt es sich um eine Querschnittsstudie. Auf Grund des Studiendesigns ist eine Verblindung nicht möglich, sodass sowohl der Patient als auch der Apotheker und möglicherweise der Arzt des Patienten die Medikation kennen. Es liegt somit ein offenes Studiendesign vor.<sup>278,279</sup>

Jan 2020 – Dez 2020	Jan 2021 – Feb 2022	Mrz 2022 – Jan 2023
Entwicklung des Fragebogens und Prätest in öffentlicher Apotheke Erarbeitung eines Studienprotokolls und Einreichung bei der Ethikkommission Registrierung der Studie im DRKS	Online-Befragung der Versandapothekenkunden Ausgabe der Fragebögen in Offizin-Apotheken Online-Befragung der Offizin-Apothekenkunden	Auswertung der Ergebnisse Publikation im Rahmen der 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin

Abbildung 3.1.: Ablauf der Studie.

In Abbildung 3.1 ist der Ablauf der Studie dargestellt. Insgesamt erstreckte sich das Forschungsprojekt über einen Zeitraum von drei Jahren.

## 3.2. Zielgrößen

Im Rahmen der Studie sollten folgende Zielgrößen untersucht werden:

- Personenbezogene Daten: Prüfung, ob sich Unterschiede durch die verschiedenen personenbezogenen Einflüsse (z. B. Alter, Geschlecht) bei der Auswertung der unten beschriebenen Zielgrößen feststellen lassen. Einige Risikofaktoren für die Entwicklung von Schlafstörungen sind bereits bekannt. Überprüft werden soll, ob diese anhand des Patientenkollektivs bestätigt werden können und ob personenbezogene Unterschiede bei den arzneimittelbezogenen Problemen vorliegen.
- Schlafstörungs- und Schlafmittelbezogene Auswertung: Prüfung, unter welchen Schlafstörungen die Patienten leiden und welche Schlafmittel von diesen eingenommen werden. Anhand eines Vergleichs zwischen den Informationen aus der vorhandenen Literatur und den aus dieser Studie vorliegenden Angaben zu den Schlafstörungen der Befragten sollen Rückschlüsse auf das Patientenkollektiv gezogen werden. Außerdem sollen Unterschiede zwischen den beiden „Präparatgruppen“ mit den Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Codes N05CM (Antihistaminika) und N05CP (Phytotherapeutika) in Bezug auf die verschiedenen Zielgrößen vorgenommen werden.
- Medikationsfehler: Prüfung, ob die Anwendung der nicht verschreibungspflichtigen Schlafmittel durch den Patienten nach den in der Gebrauchsinformation zugrundeliegenden Empfehlungen erfolgt. Dies bezieht sich insbesondere auf Anwendungsdauer und Dosierung sowie Gegenanzeigen und Wechselwirkungen der Arzneimittel. Untersucht werden sollen statistische Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffklassen.
- Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen: Prüfung, ob es beim alltäglichen Gebrauch der zu untersuchenden Präparate zu UE und Nebenwirkungen kommt. Hierbei sollen die Häufigkeiten und mögliche alters- oder geschlechterbedingte Unterschiede festgestellt werden. Durch die hohe Teilnehmerzahl sollte entsprechende Erkenntnisse ermöglichen. Es soll untersucht werden, ob es statistische Unterschiede in der Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen zwischen den verschiedenen Wirkstoffgruppen gibt. Bei der Auswertung gilt es auch Grund- bzw. Komorbiditäten sowie die Komedikation der Patienten zu berücksichtigen.
- Weitere arzneimittelbezogene Probleme: Prüfung, ob es bei der Anwendung der Schlafmittel zu sonstigen arzneimittelbezogenen Problemen kommt. Hierbei ist von Interesse, ob ein Hangover- oder Rebound-Effekt, eine Toleranzentwicklung bzw. ein Auftreten von Entzugserscheinungen sowie die



Entwicklung einer Abhängigkeit durch die Einnahme der Schlafmittel beobachtet werden kann. Es soll untersucht werden, ob es statistische Unterschiede in der Häufigkeit der arzneimittelbezogenen Probleme zwischen den verschiedenen Wirkstoffgruppen gibt.

- Patientenwissen und Rolle des Apothekers: Prüfung, ob und wie gut der Patient über die bekannten Neben- und Wechselwirkungen, Gegenanzeigen und Warnhinweise sowie die Dosierungsempfehlung des Schlafmittels informiert ist. Weiterhin soll geprüft werden, woher der Patient sein Wissen hat und inwieweit sich dieses auf die Selbstmedikation auswirkt. Es soll untersucht werden, ob der direkte Kontakt des Kunden zu einem Apotheker einen Einfluss auf die Häufigkeit von arzneimittelbezogenen Problemen hat. Umgekehrt ist von Interesse, ob bei Patienten, die das Schlafmittel über Versandapotheken kaufen, häufiger arzneimittelbezogene Probleme vorliegen. Auch stellt sich die Frage, wie häufig bei den Teilnehmern Gegenanzeigen vorliegen und inwieweit die Beratung durch einen Apotheker dies verhindern kann oder ob hier noch Nachholbedarf besteht. Es sollen statistische Unterschiede zwischen den verschiedenen Wirkstoffklassen untersucht werden.

### 3.3. Messinstrument Fragebogen

Ein Fragebogen als Messinstrument einer wissenschaftlichen Untersuchung hat Vor- und Nachteile. In der Schlafforschung bzw. -medizin spielt der Schlaffragebogen zur Insomnie-Diagnostik eine wichtige Rolle.<sup>132</sup> Generell ist der Vorteil eines Fragebogens, dass er die Gewinnung einer großen Menge an Daten unter Alltagsbedingungen ermöglicht. Dies wäre mit Hilfe von Interviews, Beobachtungen oder Experimenten nicht erreichbar. Weitere Vorteile stellen die Anonymität, Kosteneffektivität und die zeitnahe Gewinnung von Resultaten dar. Zu beachten ist, dass bei Fragebögen die Daten aus subjektiver Sicht gewonnen werden. Bei diesem Forschungsprojekt bezieht sich dies v. a. auf die Angaben zu den Schlafstörungen. Auf Grund der großen Teilnehmerzahl und dem Aufbau der Studie ist eine Ergänzung des Fragebogens durch objektive Methoden wie der Aktometrie, Videometrie oder Polysomnographie nicht möglich. So würden die meisten experimentellen Ansätze die Voraussetzung „unter Alltagsbedingungen“ verletzen. Hinzu kommt, dass ein Einsatz der PSG zur Diagnose einer Insomnie kontrovers diskutiert und in der Regel nur dann befürwortet wird, wenn der Verdacht einer okkulten Schlafpathologie, z. B. Schlafapnoe, oder eine therapieresistente Insomnie vorliegen.<sup>132,280</sup> Das Argument vieler Experten ist hierbei, dass die PSG zur Beurteilung einer Insomnie nicht hilfreich ist, da die Ergebnisse in der Regel nicht mit der subjektiven Wahrnehmung des Patienten korrelieren, welche aber für die Verbesserung oder auch Verschlechterung der Schlafstörung von Bedeutung ist.<sup>118</sup> Ein allgemeiner Nachteil einer Fragebogenerhebung stellt die Ehrlichkeit der Beantworter bzw. die Verständlichkeit der Fragen dar. Hier besteht die Gefahr, dass die Teilnehmer so antworten, wie sie denken, dass es von ihnen verlangt wird. Um dies zu verhindern, wurden die Fragen möglichst neutral gestellt. Zur Testung des Fragebogens bezüglich Verständnis, Übersichtlichkeit und Rücklaufquote wurde ein Prätest in einer Offizin-Apotheke durchgeführt (siehe Abschnitt 3.3.1).

#### 3.3.1. Erstellung und Validierung

Die Durchführung dieser Beobachtungsstudie erfolgte in Zusammenarbeit mit der Firma Dr. Willmar Schwabe GmbH aus Karlsruhe. Die Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung Deutschland des Kooperationspartners beteiligte sich an der Gestaltung der Studie sowie an der Erstellung des Fragebogens. In enger Absprache mit Schwabe sollte der Fragebogen folgende Fragen enthalten:

- Erhebung von persönlichen Daten
- Welches Schlafmittel verwendet der Patient?

- Wie wirkt das Schlafmittel?
- Für welche Beschwerden setzt der Patient das Schlafmittel ein?
- Wie häufig nimmt der Patient das Schlafmittel?
- Seit wann nimmt der Patient das Schlafmittel ein?
- War der Patient wegen der Beschwerden schon beim Arzt?
- Wie verträgt der Patient das Schlafmittel?
- Tritt problematisches oder riskantes Verwendungsverhalten auf?
- Gab es schon einen Absetzversuch?
- Kennt der Patient Dosierungsempfehlung, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Wechselwirkungen und die häufigsten Nebenwirkungen seines Schlafmittels?
- Leidet der Patient an anderen Erkrankungen?
- Nimmt der Patient noch andere Medikamente ein?

Nachdem am 25.02.2020 zunächst ein vorläufiger Fragebogen zur Verfügung stand, wurde dieser im Rahmen eines Prätestes in einer öffentlichen Apotheke getestet. Hierfür erfolgte eine persönliche Ansprache von betroffenen Offizin-Apothekenkunden. Der Prätest fand zwischen Donnerstag, 27.02.2020 und Freitag, 13.03.2020 in der Renate-Laue-Apotheke in Mainz-Gonsenheim statt. Insgesamt konnten in diesem Zeitraum 10 Fragebögen gewonnen werden. Ab Montag, den 16.03.2020 musste der Prätest vorzeitig unterbrochen werden, da die Apotheke auf Grund der COVID19-Pandemie Vorsichtsmaßnahmen einführte, die keine weiteren Befragungen vor Ort zuließen. Durch die ab dem 22.03.2020 deutschlandweit geltenden Maßnahmen zur Eindämmung des Coronavirus und der ungewissen Situation war es nicht möglich den Prätest weder in dieser noch in einer anderen öffentlichen Apotheke weiterzuführen.

Nach Auswertung der 10 Testbögen und in Rücksprache mit dem Kooperationspartner wurde der endgültige Fragebogen erstellt (siehe unten). Durch den Prätest zeigte sich, dass Befragte bei Frage 1, der Frage nach dem Schlafmittel, teilweise nicht den vollständigen Arzneimittelnamen nannten. Dies führte dazu, dass manche Präparate (z. B. Baldriparan oder Vivinox) nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Aus diesem Grund wurde diese Frage überarbeitet und daraufhin sowohl nach dem Namen als auch nach der PZN gefragt. Mit Hilfe der PZN ist es möglich bei der Auswertung der Fragebögen das Schlafmittel zweifelsfrei zuzuordnen. Sollte der Patient trotz der Erklärung auf dem Fragebogen nicht in der Lage sein die

PZN zu nennen oder er diese aus anderen Gründen nicht angab, wurde zusätzlich nach dem Namen gefragt. Der Prätest zeigte außerdem, dass einzelne Fragen des Testbogens zu umfangreich waren. Dadurch kam es vor, dass Patienten einen Teil der Frage übersahen. Folglich wurden die entsprechenden Fragen in zwei untergliedert. So ergaben sich beispielsweise die getrennten Fragen 6 und 7 und die getrennten Fragen 14 und 15.

# Fragebogen zum Forschungsprojekt „Rezeptfreie Schlafmittel“



Bitte beachten Sie, dass bei einigen Fragen Mehrfachnennungen möglich sind!

**Alter:**  18 – 25  26 – 35  36 – 45  46 – 55  56 – 65  66 – 75  76 – 85  86 – 95  > 95 Jahre

**Geschlecht:**  männlich  weiblich      **Raucher:**  ja  nein      **Kinder:**  ja  nein

**Höchster Bildungsabschluss:**  ohne  Hauptschule  Realschule  Fachhochschulreife  Abitur  
 Bachelor  Master  Diplom/Magister  Staatsexamen  Promotion

**Familienstand:**  verheiratet  geschieden  liiert  alleinstehend  verwitwet

**Berufsstand:**  Schüler/in  Auszubildende/r  Student/in  Arbeitnehmer/in  Beamte/r  Selbstständige/r  
 Arbeitssuchende/r  Ruheständler/in  Sonstiges (Arbeitsunfähigkeit, ...)

## 1. Welches Präparat verwenden Sie zur Behandlung Ihrer Schlafstörung?

PZN - \_\_\_\_\_

Name \_\_\_\_\_

*Hinweis: Die PZN ist die 7- bzw. 8-stellige Nummer unter dem Strichcode. Beispiel:*



PZN-01234562

## 2. Empfinden Sie die Wirkung des Schlafmittels als hilfreich?

stimme zu  stimme eher zu  weder noch  stimme eher nicht zu  stimme nicht zu

## 3. Wenn Sie Frage 2 mit „stimme zu“ oder „stimme eher zu“ beantwortet haben: Wie empfinden Sie die Wirkung?

schlaffördernd  beruhigend  entspannend  euphorisierend  sonstige: \_\_\_\_\_

## 4. Gegen welche Beschwerde/n setzen Sie das Schlafmittel ein?

- längeres Wachliegen vor dem Einschlafen (Einschlafprobleme)
- häufiges/längeres nächtliches Erwachen (Durchschlafprobleme)
- Aufwachen vor der gewünschten Zeit ohne wieder einschlafen zu können (zu frühes Erwachen)

## 5. Welche Ursache/n vermuten Sie für Ihre Schlafstörung?

- Ängste/Sorgen  Stress  Nervosität  Einsamkeit  Trauer
- Erkrankung (z.B. Depression, chronische Schmerzen)  Nebenwirkung von Medikamenten
- abendlicher Koffein-/Alkohol-/Drogenkonsum  ungeeignete Schlafumgebung (zu hell/laut/warm)
- unregelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmik (z.B. durch Schichtarbeit, Kinder)  Ich weiß es nicht.
- sonstige: \_\_\_\_\_

## 6. Wirkte sich die Schlafstörung auf Ihren Alltag aus?

ja, und zwar auf:  Gesundheit  Privat-/Familienleben  Berufsleben  
 nein

## 7. Wenn Sie Frage 6 mit „ja“ beantwortet haben: Was waren die genauen Folgen der Schlafstörung?

- Erschöpfung/Müdigkeit  Tagesschläfrigkeit  schlechte Laune/Gereiztheit  Nervosität  Ängstlichkeit
- Depressivität  Stimmungsschwankungen  Aufmerksamkeits-, Konzentrations-, Gedächtnisschwierigkeiten

## 8. Wie lange bestand die Schlafstörung vor der Einnahme des Schlafmittels?

1 Woche  2 – 3 Wochen  1 Monat  länger als 1 Monat  länger als 3 Monate  länger als 1 Jahr

**9. In welcher Häufigkeit trat die Schlafstörung vor der Einnahme des Schlafmittels auf?**

- 1 mal pro Monat  2 – 3 mal pro Monat  1 – 2 mal pro Woche  mehr als 3 mal pro Woche  täglich

**10. Waren Sie wegen Ihrer Schlafstörung bei einem Arzt?**

- ja  
 nein

**11. Wie lange nehmen Sie das Schlafmittel (schon) am Stück ein?**

- weniger als 2 Wochen  2 Wochen  3 – 4 Wochen  mehr als 1 Monat  mehr als 6 Monate  1 Jahr  
 mehr als 1 Jahr

**12. Wann und wie viel nehmen Sie von dem Schlafmittel ein?**

- morgens: \_\_\_\_\_ Tablette(n) / Dragee(s) / Kapsel(n) / Tropfen / Teelöffel / Milliliter  
 mittags: \_\_\_\_\_ Tablette(n) / Dragee(s) / Kapsel(n) / Tropfen / Teelöffel / Milliliter  
 abends: \_\_\_\_\_ Tablette(n) / Dragee(s) / Kapsel(n) / Tropfen / Teelöffel / Milliliter  
 vor dem Schlafengehen: \_\_\_\_\_ Tablette(n) / Dragee(s) / Kapsel(n) / Tropfen / Teelöffel / Milliliter  
 nachts: \_\_\_\_\_ Tablette(n) / Dragee(s) / Kapsel(n) / Tropfen / Teelöffel / Milliliter

**13. Vertragen Sie das Schlafmittel?**

- nein, wenn nein, welche Nebenwirkungen haben Sie?  
 Kopfschmerzen  Schwindel  Mundtrockenheit  Gangunsicherheit/Stürze  Magen-Darm-Beschwerden  
 Probleme beim Wasserlassen  Niedergeschlagenheit  
 sonstige: \_\_\_\_\_  
 ja

**14. Welche der folgenden Punkte treffen auf Sie zu?**

- häufigere Einnahme und/oder Einnahme größerer Mengen des Schlafmittels als empfohlen  
 anhaltender Wunsch und/oder mehrfache erfolglose Versuche die Einnahme des Schlafmittels zu beenden oder einzuschränken  
 Aufbringen eines großen zeitlichen Aufwands, um das Schlafmittel zu besorgen  
 intensives Verlangen das Schlafmittel einzunehmen  
 (wiederholte) Einnahme des Schlafmittels führt zur Vernachlässigung von Verpflichtungen (z.B. Fernbleiben von der Arbeit/Uni/Ausbildungsstätte, ...)  
 fortwährende Einnahme des Schlafmittels trotz des Wissens über soziale und zwischenmenschliche Probleme (z.B. Streit mit Partner, Freunden, ...)  
 Vernachlässigung von Freizeit-, sozialer oder beruflicher Aktivitäten (Sport, Treffen mit Freunden, ...)  
 (wiederholte) Einnahme des Schlafmittels in Situationen, in denen eine körperliche Gefährdung besteht (z.B. Autofahren, Bedienen von Maschinen, ...)  
 fortwährende Einnahme des Schlafmittels trotz des Wissens über körperliche Probleme  
 keiner der erwähnten Punkte trifft zu

**15. Verspüren Sie eines der folgenden Symptome?**

- abnehmende Wirkung des Schlafmittels über die Dauer der Einnahme, sodass Sie die Dosis steigern müssen  
 Entzugserscheinungen in Einnahmepausen (z.B. Energielosigkeit, Schwitzen, Nervosität, ...)  
 weder noch

**16. Verspüren Sie ein verstärktes Wiederauftreten der Schlafstörung nach Absetzen des Schlafmittels?**

- ja  
 nein  
 Ich habe noch nicht abgesetzt.

**17. Verspüren Sie durch das Schlafmittel Beeinträchtigungen am nächsten Tag?**

- ja, und zwar:  
 Benommenheit/Schläfrigkeit  Konzentrationschwierigkeiten  vermindertes Reaktionsvermögen  
 sonstige: \_\_\_\_\_  
 nein

**18. Sind Sie über die Gegenanzeigen, Warnhinweise und häufigsten Nebenwirkungen Ihres Schlafmittels informiert?**

- ja, wenn ja, woher?  Arzt  Apotheker  Beipackzettel  Internet  
 nein

*Hinweis: Eine Gegenanzeige ist ein Umstand, bei dem das Medikament nicht angewendet werden darf; z.B. Schwangerschaft.*

**19. Sind Sie über die Dosierungsempfehlung Ihres Schlafmittels informiert?**

- ja, wenn ja, woher?  Arzt  Apotheker  Beipackzettel  Internet  
 nein

**20. Haben Sie vor dem oben erwähnten Schlafmittel bereits ein anderes Medikament gegen Ihre Schlafstörung eingenommen oder eine andere Form der Therapie (z.B. Meditation) ausprobiert?**

- ja, wenn ja, was? \_\_\_\_\_  
 nein

**21. Leiden Sie an einer weiteren Erkrankung?**

- ja, und zwar:  
 Alkohol-/Drogenabhängigkeit  Asthma/COPD  Depressionen  Diabetes mellitus  Epilepsie  
 Grüner Star  Herz-Kreislauf-Erkrankung  Krebserkrankung  Migräne  Rückenschmerzen  
 Prostatavergrößerung  Schizophrenie  Schlafbezogene Atemstörung (z.B. Schlafapnoe)  
 Schlafbezogene Bewegungsstörung (z.B. Restless-Leg-Syndrom)  
 sonstige: \_\_\_\_\_  
 nein

**22. Nehmen Sie weitere Medikamente regelmäßig ein?**

- ja, und zwar:  
 Blutdrucksenker: \_\_\_\_\_  
 Blutverdünner: \_\_\_\_\_  Schmerzmittel: \_\_\_\_\_  
 Magenschutz: \_\_\_\_\_  Antiasthmatica: \_\_\_\_\_  
 Antidepressiva: \_\_\_\_\_  Antiepileptika: \_\_\_\_\_  
 Blutzuckersenkler: \_\_\_\_\_  Entzündungshemmer: \_\_\_\_\_  
 sonstige: \_\_\_\_\_  
 nein

#### 3.3.2. Erhebungen

Für die Erhebung der unter Abschnitt 3.2 genannten Zielgrößen kam der unter 3.3.1 dargestellte dreiseitige und 22 Fragen umfassende Fragebogen zum Einsatz. Im Folgenden soll erläutert werden, welche Fragen welcher Zielgröße zugeordnet sind.

- **Personenbezogene Daten:** Der erste Teil des Fragebogens befasste sich mit den personenbezogenen Daten. Hier wurden das Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Kinder, höchster Bildungsabschluss sowie der Familien- und Berufsstand abgefragt. Auf Grund der Vorgaben des Projekts Datenschutz der Johannes Gutenberg-Universität Mainz wurde das Alter nicht genau erfragt, sondern in Kategorien (z. B. 18 – 25 Jahre, 26 – 35 Jahre, ..., 86 – 95 Jahre und > 95 Jahre).
- **Schlafstörungen- und Schlafmittelbezogene Auswertung:** Frage 1 diente der Erfassung des Schlafmittels und war somit für die Verwendbarkeit des Fragebogens und die Auswertung der vom Patienten gemachten Angaben von zentraler Bedeutung. Die 2. und 3. Frage sollte die Wirksamkeit des von dem Befragten eingenommenen Schlafmittels untersuchen. Die Fragen 4 – 9 dienten der Diagnostik. So konnte über die Art (Frage 4), Dauer (Frage 8), Häufigkeit (Frage 9) sowie Ursachen (Frage 5) und Auswirkungen (Frage 6 und 7) der Schlafstörung eine Einteilung vorgenommen werden. Mit Hilfe der Fragen 6 – 10 und 20 sollte außerdem der Leidensdruck der Teilnehmer ermittelt werden.
- **Medikationsfehler:** Mit den Fragen 11 und 12 wurde die genaue Einnahme des Schlafmittels abgefragt, um somit einen Abgleich mit der empfohlenen Anwendung machen zu können. Die letzten beiden Fragen des Fragebogens, Fragen 21 und 22, dienten der Identifikation von möglichen Wechselwirkungen zwischen dem Schlafmittel und einer vorhandenen Komedikation sowie der Identifikation von Kontraindikationen.
- **Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen:** Frage 13 beschäftigte sich mit dem Auftreten von unerwünschten Ereignissen. In Kombination mit Frage 22, bei welcher nach einer regelmäßigen Einnahme anderer Arzneimittel gefragt war, konnte darüber hinaus eine Untersuchung von Nebenwirkungen der Schlafmitteltherapie stattfinden.
- **Weitere arzneimittelbezogene Probleme:** Die Fragen 14 – 17 dienten dem Erkenntnisgewinn bezüglich weiterer arzneimittelbezogener Probleme. So wurde über die Fragen 16 und 17 nach dem Vorliegen eines Hangover- (Frage 17) bzw. Rebound-Effekts (Frage 16) gefragt. Die Fragen 14 und 15 wurden zur Erhebung einer Toleranzentwicklung (Frage 15), von Entzugser-



scheinungen (Frage 15) oder einer Substanzkonsumstörung (Frage 14 und 15) genutzt.

- Patientenwissen und Rolle des Apothekers: Die Fragen 18 und 19 zielten auf die Informiertheit der Patienten bezüglich Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Nebenwirkungen und Dosierungsempfehlung ihrer Medikation ab und ob hier möglicherweise Nachholbedarf besteht.

### 3.4. Votum der Ethikkommission und Registrierung der Studie

Im 35. Prinzip der Deklaration von Helsinki heißt es: *„Jedes Forschungsvorhaben, an dem Versuchspersonen beteiligt sind, ist vor der Rekrutierung der ersten Versuchsperson in einer öffentlich zugänglichen Datenbank zu registrieren.“*<sup>281</sup> Auch verschiedene Organisationen und Gruppen, darunter mehrere Forschungsförderer (u. a. BMBF, DFG) sowie führende medizinische Fachzeitschriften fordern die Registrierung klinischer Studien als Voraussetzung für eine Förderung bzw. Publikation. Entsprechende gesetzliche Vorschriften gibt es derzeit in Deutschland allerdings nicht.<sup>282</sup> Eine für die Registrierung dieses Forschungsprojekts geeignete Datenbank stellt das Deutsche Register Klinischer Studien (DRKS) dar. Dieses wird vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) betrieben und ist von der WHO als Primär-Register anerkannt.<sup>283</sup> Als Voraussetzung für eine Registrierung im DRKS gilt das Vorliegen eines zustimmenden Votums einer Ethikkommission (EK).<sup>282</sup> Die für diese Studie benötigte Bewertung wurde von der Ethikkommission des Fachbereiches 09 Chemie, Pharmazie, Geographie und Geowissenschaften der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Duesbergweg 10 – 14, 55128 Mainz, Deutschland) erstellt. Das Votum mit der Vorlage-Nr. 09PH\_2020\_01 fiel positiv aus. Die Stellungnahme zur ethischen Unbedenklichkeit, welche der EK zur Entscheidungsfindung vorlag, findet sich im Anhang (B.1). In dieser heißt es u. a.: *„[...] Somit sind für die an der Studie teilnehmenden Personen auch keine psychischen oder die soziale Integrität betreffenden Risiken zu erwarten.“* Bezüglich der wissenschaftlichen Qualität heißt es: *„Die Studienfrage ist neuartig und sowohl wissenschaftlich als auch therapiesicherheits- und damit hochgradig praxisrelevant. Die erzielten Erkenntnisse könnten zukünftig die Beratung/Betreuung von Patienten im Hinblick auf eine effektive und sichere Selbstmedikation verbessern. [...]“* und weiter *„Aufgrund des explorativ-deskriptiven Designs der Studie kann keine a priori Fallzahlschätzung durchgeführt werden, die für die Studie angestrebte Teilnehmerzahl von 2000 Personen erscheint jedoch vor dem Hintergrund, dass hinreichende Datenmengen für mehrere Substanzgruppen erhoben werden müssen, adäquat.“* Da es sich bei dem Forschungsprojekt um eine nichtinterventionelle Querschnittsstudie handelt, gelten keine weiteren Anzeige- oder Berichtspflichten gegenüber einer Bundesoberbehörde.<sup>278</sup>

## **3.5. Zielgruppe**

### **3.5.1. Einschlusskriterien**

Zur Teilnahme an der Studie wurden Personen rekrutiert, welche zum Zeitpunkt der Befragung ein rezeptfreies Schlafmittel einnahmen. Die einzuschließenden Präparate sind unter Punkt 3.6 detailliert aufgelistet.

Außerdem mussten die folgenden Einschlusskriterien erfüllt sein:

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Fähigkeit, selbstständig den Fragebogen auszufüllen
- Fähigkeit, deutsch in Wort und Schrift ausreichend zu verstehen
- In den Offizin-Apotheken: Vorliegen einer schriftlichen, freiwilligen Einwilligung in die Studienteilnahme

### **3.5.2. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen werden mussten Personen, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten. Hierzu zählt zum Beispiel das Nichterfüllen der Altersgrenze oder die Verweigerung der schriftlichen Einwilligung.

Auch Personen, die die Tragweite der Studienteilnahme nicht erkennen konnten, mussten ausgeschlossen werden.

Ebenfalls nicht teilnehmen durften Personen, die das Schlafmittel für eine andere Person einkauften.

## 3.6. Präparate

Zu den in diese Studie eingeschlossenen Präparaten zählen rezeptfreie Schlafmittel des ATC-Codes N05C („Hypnotika und Sedativa“).

Es sollten explizit nur synthetische Schlafmittel mit den ATC-Codes N05CM20 (*Diphenhydramin hydrochlorid*) und N05CM27 (*Doxylamin hydrogensuccinat*) sowie pflanzliche Schlafmittel mit den ATC-Codes N05CP01 (*Valeriana officinalis*), N05CP04 (*Melissa officinalis*), N05CP05 (*Passiflora incarnata*) und N05CP30 (Kombinationspräparate) untersucht werden. Die Kombinationspräparate enthalten neben den bereits erwähnten noch folgende pflanzliche Wirkstoffe: Hopfen (*Humulus lupulus*), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Zweigriffeliger Weißdorn (*Crataegus laevigata*) und Schwarznessel (*Ballota nigra*). Arzneimitteltees wurden aus der Studie ausgeschlossen, genauso wie homöopathische, anthroposophische und Melatonin-haltige Präparate.

Insgesamt handelt es sich um 77 Arzneimittel, aufgeteilt in 45 pflanzliche und 32 synthetische Präparate. Unter 3.6.1 und 3.6.2 sind diese tabellarisch aufgeführt.

### 3.6.1. Pflanzliche Schlafmittel

Tabelle 3.1.: Hypnotika und Sedativa mit *Valeriana officinalis*

Name	Firma
Baldriantinktur Hetterich	Teofarma S.R.I. Fabio Ferrara
Baldrian-Dispert	Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Baldrian-Dispert Tag	Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Baldrian-ratiopharm	ratiopharm GmbH
Baldriantinktur Herbeta	DAB 8 Herbeta
Baldriantinktur Melival	Hofmann & Sommer GmbH & Co. KG
Baldriparan Stark für die Nacht	Pfizer Consumer Healthcare GmbH
Baldrivit	Rodisma-Med Pharma GmbH
Baldurat	G. Pohl-Boskamp GmbH & Co. KG
Caelo Baldrian	Caesar & Loretz GmbH
Euvegal Balance	Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG
Klosterfrau Baldrian forte 600	MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH
Kneipp Baldrian Nacht	Kneipp GmbH
Luvased mono	DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Sedonium	MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft mbH
Thüringer Baldriantinktur	Cheplapharm Arzneimittel GmbH

### 3. Material und Methoden

---

Tabelle 3.2.: Hypnotika und Sedativa mit *Melissa officinalis* und *Passiflora incarnata*

<b>Name</b>	<b>Firma</b>
ME-Sabona	MIT Gesundheit GmbH
SEDadult	MIT Gesundheit GmbH
Dr. Böhm Passionsblume	Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH
Kytta-Sedativum	Procter & Gamble Health Germany GmbH
Lioran centra	Niehaus Pharma GmbH & Co. KG
Lioran die Passionsblume	Niehaus Pharma GmbH & Co. KG
Pascoflair	Pascoe pharmazeutische Präparate GmbH
Passidon	Ardeypharm GmbH
Passiflora Curarina Harras	Pharma Curarina Arzneimittel GmbH
PassioBalance	STADA GmbH
VALVERDE Passiflor Beruhigungsdragees	Sidroga Gesellschaft für Gesundheitsprodukte

### 3.6. Präparate

Tabelle 3.3.: Hypnotika und Sedativa mit mehreren pflanzlichen Wirkstoffen

<b>Name</b>	<b>Firma</b>
ALLUNA	Repha GmbH
Ardeysedon	Ardeypharm GmbH
Ardeysedon Nacht	Ardeypharm GmbH
Baldrian-Dispert Nacht	Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Baldriparan zur Beruhigung	Pfizer Consumer Healthcare GmbH
Biosedon	MIT Gesundheit GmbH
Calmalaif	Bayer GmbH
Euvegal 320/160 mg	Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG
Kytta-Sedativum Dragees	Procter & Gamble Health Germany GmbH
Luvased Nacht zum Einschlafen	DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH
Sedacur forte	Schaper & Brümmer GmbH & Co. KG
Sedariston Tropfen	Aristo Pharma GmbH
Sedariston Tropfen für die Nacht Baldrian + Melisse	Aristo Pharma GmbH
Selon Beruhigungs- und Einschlafdragees mit Baldrian + Hopfen	Inter Pharm Arzneimittel GmbH
Selon plus Passionsblume	Inter Pharm Arzneimittel GmbH
Valeriana Hevert Beruhigungsdragees	Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
Vivinox Day Beruhigungsdragees Baldrian + Melisse + Passionsblume	Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Vivinox Night	Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH

### 3.6.2. Synthetische Schlafmittel

Tabelle 3.4.: Hypnotika und Sedativa mit *Diphenhydramin hydrochlorid*

Name	Firma
Abopretten	Pharmachem GmbH & Co. KG
Betadorm-D	Recordati Pharma GmbH
Diphenhydramin	GIB Pharma GmbH
Diphenhydramin Apo-Rot	GIB Pharma GmbH
Docpelin Nachtsterne	Pelikan-Apotheke
Dolestan forte	Holsten Pharma GmbH
Dorm	Berco - Arzneimittel Gottfried Herzberg GmbH
Dormutil N	PUREN Pharma GmbH & Co. KG
GIB Diphenhydramin	GIB Pharma GmbH
Halbmond	Cheplapharm Arzneimittel GmbH
Hemodorm	Hemopharm GmbH
Hevert-Dorm	Hevert-Arzneimittel GmbH & Co. KG
Medicon Abopretten	Hofmann & Sommer GmbH & Co. KG
medpex Diphenhydramin	GIB Pharma GmbH
Moradorm Nachtruhe	Apotheker Walter Bouhon GmbH
nervo OPT N	Optimed Pharma GmbH
Schlaftabletten Diphenhydramin/Medicon	Fair-Med Healthcare GmbH
Schlaftabletten Diphenhydramin/Neovel	Fair-Med Healthcare GmbH
Schlaftabletten Diphenhydramin/WL	Fair-Med Healthcare GmbH
Schlaftabletten elac	Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
Sediat	Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
Sedopretten	Pharmachem GmbH & Co. KG
SLEEPWELL	T & D Pharma GmbH
Sodormwell	Sophien Arzneimittel GmbH
Vivinox Sleep	Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH
Vivinox Sleep stark	Dr. Gerhard Mann, Chem.-pharm. Fabrik GmbH



### 3.6. Präparate

---

Tabelle 3.5.: Hypnotika und Sedativa mit *Doxylamin hydrogensuccinat*

<b>Name</b>	<b>Firma</b>
Gittalun	Hermes Arzneimittel GmbH
Hoggar Night	STADA GmbH
Schlafsterne	Retorta GmbH
SchlafTabs-ratiopharm	ratiopharm GmbH
Sedaplus	CNP Pharma GmbH
Valocordin-Doxylamin	Krewel Meuselbach GmbH

## 3.7. Studiendurchführung

### 3.7.1. Teilnehmerzahl

Für das Forschungsprojekt war eine Gesamtteilnehmerzahl von 2000 Probanden vorgesehen. Hierbei sollten 500 Patienten, die eines der eingeschlossenen Schlafmittel über eine Versandapotheke gekauft hatten und 1500 Patienten, welche in einer Offizin-Apotheken vorstellig wurden, rekrutiert werden.

Die größeren deutschen Versandapotheken (Medpex, Apotal, Medikamente per Klick, Aponeo) waren jedoch zu einer Teilnahme an dem Forschungsprojekt nicht bereit. Der Marketing Manager von Medpex gab als Begründung für die Absage an: „[...] Zur Zeit sehe ich leider keine Möglichkeit die Studie zielführend an die Kunden heranzubringen. [...]“. Der Senior Marketing-Manager von Medikamente per Klick ließ im Rahmen eines Telefonats verlauten, dass das Projekt „[...] keinen Mehrwert für sie hat. [...] Die Erkenntnisse für sie irrelevant seien und der Nutzen für den Kunden hinterher nicht klar wäre. [...]“. Bei Aponeo wurde die Anfrage von der Leiterin Produktmanagement Marketing zur Kenntnis genommen, aber „[...] Durch die Homeofficesituation wurde das Thema bislang nicht platziert. [...]“. Von Apotal kam keine Rückmeldung. Die Absagen der Versandapotheken führten dazu, dass die Befragungen der Patienten, welche das Schlafmittel über eine Versandapotheke erworben hatten, durch das deutsche Marktforschungsinstitut Psyma Group AG durchgeführt wurden. So konnten letztlich 481 Datensätze von Versandapothekenkunden gekauft hatten, ausgewertet werden.

Die Anzahl der teilnehmenden Offizin-Apotheken lag zu Beginn bei 106. Allerdings meldeten sich sechs Apotheken während der Studie wegen personeller Engpässe oder organisatorischer Schwierigkeiten infolge der Coronavirus-Pandemie ab. Telefonische Interviews mit den Apothekern und PTAs zweieinhalb Monate nach Beginn des Beobachtungszeitraums ergaben massive Rekrutierungsschwierigkeiten in den Vor-Ort-Apotheken. Die von den Ansprechpartnern am häufigsten angegebenen Gründe mit 38 % bzw. 30 % waren eine fehlende Bereitschaft der Kunden zur Teilnahme, u. a. auf Grund von Datenschutz-Bedenken, unangenehmer Thematik und fehlender Zeit bzw. Stress sowie eine übermäßige Arbeitsbelastung seitens der Apotheken-Angestellten infolge der Pandemie, vor allem durch die Ausstellung von Impf- und Genesenenzertifikaten und der Durchführung von Schnelltests. Weitere Gründe waren eine geringe Nachfrage nach den eingeschlossenen Präparaten und eine im Gegensatz dazu deutlich höhere Nachfrage nach Melatonin-haltigen Präparaten (12 %) und mangelndem Platz zur Beantwortung der Fragebögen in den Apotheken auf Grund der zu diesem Zeitpunkt existierenden Abstandsvorschriften (10 %). In wenigen Fällen wurden außerdem Personalmangel (4 %), die Flutkatastrophe im Ahrtal (2 %) und ein zu umfangreicher Fragebogen

(2 %) als Gründe angegeben. Im Endeffekt wurden von den vorgesehenen 1500 Patienten 354 in den Offizin-Apotheken Vor-Ort rekrutiert. Auf Grund der geringen Rekrutierungsrate wurde auch hier zusätzlich das Marktforschungsinstitut Psyma beauftragt. Insgesamt konnten so 1428 Befragungen von Patienten, welche das Schlafmittel in einer Offizin-Apotheke gekauft hatten, für die Auswertung verwendet werden (siehe Abbildung 4.1).

#### **3.7.2. Rekrutierungszeiträume und Befragungsdauer**

Bei der durch das Marktforschungsinstitut durchgeführten Online-Befragung der Versandapothekenkunden erstreckte sich der Rekrutierungszeitraum über drei Wochen im Januar und Februar 2021.

Der Einschluss des ersten Studienteilnehmers in einer Offizin-Apotheke erfolgte am 01.05.2021, beendet wurde der Rekrutierungszeitraum am 31.12.2021. Somit umfasste die Beobachtungszeit in den Apotheken Vor-Ort eine Dauer von acht Monaten.

Für die Online-Befragung durch das Marktforschungsinstitut, bei der Offizin-Apothekenkunden adressiert wurden, belief sich der Rekrutierungszeitraum auf fünf Wochen mit Beginn am 18.01.2022.

Für den einzelnen Teilnehmer beschränkte sich die Studiendauer lediglich auf die Zeit, welche dieser zum Ausfüllen des schriftlichen bzw. digitalen Fragebogens benötigte.

#### **3.7.3. Aufwandsentschädigung für Teilnehmer**

Die Aufwandsentschädigung erfolgte für die Teilnehmer der Online-Befragungen über ein internes Punktesystem des Marktforschungsinstituts.

Der Aufwand für die in den Offizin-Apotheken befragten Patienten wurde mit 10 € vergütet. Für die entsprechende Umsetzung (z. B. Ausstellung eines Gutscheins, Verrechnung mit Kauf des Schlafmittels, etc.) wurde den Apotheken keine Vorgabe gemacht.

### 3.7.4. Ablauf Online-Befragungen

Zunächst wurde das deutsche Marktforschungsinstitut Psyma mit der Programmierung des schriftlichen Fragebogens als Online-Version beauftragt. Die Online-Umfrage wurde im Gegensatz zur Papierversion zusätzlich mit drei Kontrollfragen ergänzt:

1. Litten Sie schon einmal unter Schlafstörungen (z.B. Probleme beim Ein- oder Durchschlafen)?
2. Haben Sie in der letzten Zeit ein freiverkäufliches Schlafmittel (also Präparate für die kein Rezept vom Arzt benötigt wird) gegen Ihre Schlafstörungen eingenommen?
3. Wo haben Sie das letzte Mal das Medikament gegen Ihre Schlafstörung gekauft?

Diese mussten eingangs von den Befragten beantwortet werden und dienten der entsprechenden Patientenauswahl. Wurden die ersten beiden Fragen mit „Nein“ beantwortet, wurde die Befragung automatisch beendet und eine erneute Teilnahme unterbunden. Die dritte Kontrollfrage diente der Selektion nach Patienten, welche das Schlafmittel über eine Versand- oder eine Offizin-Apotheke erworben hatten. Abgesehen von den oben erwähnten Fragen zu Beginn der Umfrage war der Aufbau identisch zu dem, in den öffentlichen Apotheken verwendeten, schriftlichen Fragebogen. Nach Überprüfung der online programmierten Umfrage durch die Studienleiterin und die Studienmonitorin und Testung durch das Marktforschungsinstitut wurde die Befragung deutschlandweit gestartet.

Nach Beendigung der jeweiligen Rekrutierungszeiträume (siehe 3.7.2) wurden die Datensätze einer Überprüfung und Aufbereitung durch das Marktforschungsinstitut unterzogen. Im Rahmen dieses Checks wurden bspw. abgebrochene oder unstimmmige Fragebögen entfernt. Anschließend wurden die Daten als Excel- und SPSS-Datei von Psyma zur Verfügung gestellt. Wichtig hierbei ist, dass diese ohne IP-Adresse oder sonstige Hinweise auf die Identität der Befragten und dadurch komplett anonym weitergegeben wurden.

Weder bei der Befragung der Versandapothekenkunden noch bei der Befragung der Offizin-Apothekenkunden wurde durch das Marktforschungsinstitut eine gezielte Steuerung von personenbezogenen Daten oder Präparaten vorgenommen, da dies im Rahmen der Rekrutierungen in den öffentlichen Apotheken vor Ort ebenfalls nicht möglich gewesen wäre. Auf Grund der Methodik und der durch Psyma gewährleisteten Anonymität waren für die Online-Umfragen keine Einverständniserklärungen vonnöten.

### 3.7.5. Ablauf Vor-Ort-Befragungen

Bevor die Rekrutierungsphase der Teilnehmer in den Offizin-Apotheken begann, fand eine Informationsveranstaltung und Schulung der Apotheker und des pharmazeutischen Personals statt. Diese wurde von der Studienmonitorin durchgeführt. In Folge der Pandemie fand die Veranstaltung als Online-Seminar statt. Für Apotheker und PTAs, welche an diesem nicht teilnehmen konnten, wurde der Vortrag aufgenommen und zur Verfügung gestellt.

Inhalt der Informationsveranstaltung und Schulung waren folgende Punkte:

- Informieren über Hintergrund, Ziel, Ablauf und Durchführung der geplanten Studie,
- Darstellung des Nutzens und der Risiken für die Studienteilnehmer,
- Erläuterung der Aufgaben der Apotheker und des pharmazeutischen Personals im Rahmen der Studie,
- Vorstellung des Fragebogens und der einzuschließenden Präparate,
- Informieren über arzneimittelbezogene Probleme,
- Erläuterung von Maßnahmen zum Datenschutz und zur Qualitätssicherung,
- Abklärung von Fragen.

Außerdem wurde den Apotheken eine Mappe mit den für die Durchführung der Studie benötigten Unterlagen zugesendet. Diese enthielt ein Informationsschreiben für die Apothekenmitarbeiter, ein detailliertes Ablaufprotokoll, ein Merkzettel zu den Ein- und Ausschlusskriterien für die Befragten sowie eine Auflistung der einzuschließenden Präparate. Des Weiteren umfassten die Unterlagen die Teilnehmerinformation, die Einverständniserklärung (siehe B.3) und den Fragebogen (siehe 3.3.1). Auch wurde den Apotheken ein Hinweisplakat (siehe B.2) zum Forschungsprojekt in DIN A2 zur Verfügung gestellt. Mit diesem sollte die Sichtbarkeit der Studie verbessert und die Rekrutierung von Patienten erleichtert werden.

Der Ablauf in den Offizin-Apotheken selbst umfasste die folgenden Punkte:

- Im Rahmen der Rekrutierung wurden gezielt Apothekenkunden angesprochen, welche eines der einzuschließenden rezeptfreien Schlafmittel auf Grund von Schlafstörungen einnehmen.
- Anschließend erfolgte die Abklärung der Einschlusskriterien. Bei Erfüllen der

Anforderungen fand eine kurze, mündliche Information über die Studie statt und der Apothekenkunde wurde zur Teilnahme an der Studie eingeladen.

- Bei Zustimmung zur Teilnahme wurde dem Patienten eine schriftliche Teilnehmerinformation, die Einwilligungserklärung und der Fragebogen übergeben.
- Bei Teilnehmern, die den Fragebogen vor Ort ausfüllten, wurden anschließend Patienteninformation und Einwilligungserklärung vom Fragebogen abgetrennt. Die schriftliche Teilnehmerinformation behielt der Patient. Die Einwilligungserklärung musste auf Vorhandensein der Teilnehmerunterschrift überprüft und in einen der Apotheke bereitgestellten Umschlag gesteckt werden. Der ausgefüllte Fragebogen wurde auf Angabe der PZN bzw. des Präparate-Namens geprüft. Anschließend kam dieser in einen zweiten, ebenfalls der Apotheke bereitgestellten, Umschlag.
- Die Apotheke sammelte die ausgefüllten Einwilligungserklärungen und Fragebögen entweder bis zur Rückgabe aller Fragebögen oder bis zum Ende des Rekrutierungszeitraums.
- Anschließend erfolgte die Rücksendung der Einwilligungserklärungen und Fragebögen jeweils in getrennten Umschlägen und zeitlich versetzt an die Johannes Gutenberg-Universität Mainz ohne Angabe der Absenderadresse.
- Nach Erhalt der Einwilligungserklärungen wurden diese von der Studienmonitorin unter Verschluss archiviert. Die Daten der schriftlichen Fragebögen wurden ausgewertet und ebenfalls zugangsbeschränkt entsprechend der Fristen aufbewahrt.

### 3.8. Nutzen-Risiko-Abwägung

Für die Studienteilnehmer liegt zunächst kein offensichtlicher Eigennutzen vor. Der Grund hierfür liegt in der Anonymität. Werden im Rahmen der Datenauswertung bei einem Patienten, der den Fragebogen ausgefüllt hat, arzneimittelbezogene Probleme seiner Schlafmittelintervention entdeckt, kann dieser nicht darüber informiert werden. Somit können zunächst keine Beratungs- oder Lösungsmöglichkeiten angeboten werden. Erst nach positivem Abschluss der Studie und der abschließenden Auswertung der Ergebnisse kann sich aus den gewonnenen Erkenntnissen ein sogenannter Gruppennutzen bzw. „*verzögerter direkter Eigennutzen*“<sup>284</sup> ergeben. Das heißt die veröffentlichten Ergebnisse können von Ärzten und Apothekern an aktuelle und zukünftige Anwender von rezeptfreien Schlafmitteln herangetragen werden, um dadurch mögliche ABP zu unterbinden bzw. zu verhindern.

Da es sich um eine NIS handelt, bestehen keinerlei physische Risiken, wie sie sich bei einer interventionellen Studie, bspw. bei einer Blutentnahme, ergeben könnten. Das größte Risiko für die Patienten dieser nichtinterventionellen Querschnittsstudie stellt die „*Offenlegung personenbezogener Daten, die [...], missbraucht werden könnten*“<sup>278</sup> dar. Aus diesem Grunde wurde mit größter Sorgfalt ein Konzept zum Schutz der personenbezogenen Daten und zur Wahrung der Anonymität der Teilnehmer gemeinsam mit den Datenschutzbeauftragten der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erarbeitet. Dieses wird unter 3.9 näher erläutert.

Durch die im Rahmen dieser Studie unter Alltagsbedingungen gewonnenen Erkenntnisse können in Zukunft Ärzte und Apotheker eine gezieltere Beratung von Personen vornehmen, welche eines der untersuchten Präparate zur Behandlung ihrer Schlafstörungen anwenden bzw. vorhaben anzuwenden.

### 3.9. Datenschutz

Wie unter 3.8 erläutert, stellt das größte Risiko für die Patienten dieser nichtinterventionellen Querschnittsstudie eine „*Offenlegung personenbezogener Daten, die [...] missbraucht werden könnten*“<sup>278</sup> dar. Aus diesem Grunde wurde mit größter Sorgfalt ein Konzept gemeinsam mit der Arbeitsgruppe Datenschutz der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zum Schutz der personenbezogenen Daten und zur Wahrung der Anonymität der Teilnehmer erarbeitet.

#### 3.9.1. Schriftlicher Fragebogen

Das Konzept sah vor, dass die Teilnehmer zum einen durch den Apotheker, zum anderen mit Hilfe der Teilnehmerinformation ausführlich über den Hintergrund, das Ziel und den Ablauf der Studie informiert wurden. Des Weiteren wurden die Teilnehmer über die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme, die Verarbeitung der Daten und den damit verbundenen Informationen zum Thema Datenschutz aufgeklärt. In Form der Einwilligungserklärung, die der Patient vor der Teilnahme unterschreiben musste, bestätigte dieser sein Einverständnis. Durch die Abtrennung der Einwilligungserklärung vom Fragebogen und das gesonderte Aufbewahren und Einsenden beider Dokumente konnten keine Rückschlüsse zwischen den personenbezogenen Daten auf dem Fragebogen und den Angaben auf der Einwilligungserklärung gezogen werden. Wichtig hierbei war auch, dass das Versenden der Unterlagen ohne die Absenderadresse der Offizin-Apotheken erfolgte.

#### 3.9.2. Online-Umfrage

Teilnehmer, die den Fragebogen online ausfüllten, wurden ebenfalls über den Hintergrund bzw. das Ziel der Studie und den Ablauf der Befragung informiert. Dies erfolgte zu Beginn der Umfrage als einleitender Text. Außerdem wurden die Kontaktdaten der Studienleiterin und Studienmonitorin für Rückfragen und Anmerkungen zur Verfügung gestellt. Auf Grund der Methodik (kein persönlicher Kontakt zu Befragten & Gewinnung der Daten ohne Speicherung der IP-Adressen) konnte die Anonymität der Teilnehmer zu jedem Zeitpunkt gewährleistet werden, sodass bei der Online-Befragung keine Einverständniserklärung notwendig war.



## 3.10. Versicherung

Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen besteht für nichtinterventionelle Studien keine Versicherungspflicht nach § 40 des Arzneimittelgesetzes (AMG). Die Einnahme der Schlafmittel erfolgt im Rahmen der vorgesehenen Therapie, sodass für dennoch eintretende gesundheitliche Schädigungen die Pharma-Produkthaftpflichtversicherung des pharmazeutischen Unternehmers greift.<sup>278</sup> Eine Wegeversicherung für die Patienten zur Apotheke wurde nicht abgeschlossen, da sich diese im üblichen Bewegungsradius der Teilnehmer befindet und Wegeunfälle durch die Unfall- bzw. Haftpflichtversicherungen der Teilnehmer abgedeckt werden. Die Patienten wurden in der Teilnehmerinformation über diesen Sachverhalt aufgeklärt. Für Patienten, welche online an der Befragung teilnahmen, lag kein Versicherungsbedarf vor. Auch für die Informations- und Schulungsveranstaltung der Apotheker und des pharmazeutischen Personals bestand kein Bedarf an zusätzlichem Versicherungsschutz, da diese auf Grund der pandemischen Lage durch COVID-19 als Webinar stattfand.

## 3.11. Datenanalyse

### 3.11.1. Statistik

Die Analyse der Daten erfolgte zunächst deskriptiv. Bei allen erhobenen Daten handelt es sich um kategoriale/diskrete Größen. Lediglich Frage 2 („Empfinden Sie die Wirkung des Schlafmittels als hilfreich?“) wurde als 5-stufige Likert-Skala entworfen und weist dadurch ein ordinales Skalenniveau auf.

Anschließend wurden die Daten explorativ ausgewertet. Zur explorativen Analyse der kategorialen Größen wurde grundsätzlich der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha = 0,05$  festgelegt. Eine Adjustierung möglicher Störgrößen erfolgte über die binäre logistische Regression. Zusätzlich wurden, wie von der American Psychological Association empfohlen, die Effektstärken für Zusammenhänge zwischen zwei nominalen Variablen angegeben.<sup>285</sup> Die Berechnung erfolgte bei dichotomen Variablen mit Hilfe des Phi-Koeffizienten, bei Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen wurde zur Ermittlung einer möglichen Korrelation das Zusammenhangsmaß Cramers V angewendet. Für die Interpretation der Effektgröße wurden die von Gilles E. Gignac und Eva T. Szodorai 2016 ermittelten Grenzwerte verwendet. Demnach entspricht  $r \geq 0,1$  einer kleinen,  $r \geq 0,2$  einer mittleren und  $r \geq 0,3$  einer starken Effektstärke.<sup>286</sup> Die Effektstärke hat im Vergleich zur statistischen Signifikanz den Vorteil, dass sie unabhängig von der Anzahl der Beobachtungen ist und eine Aussage über die Stärke des Zusammenhangs zulässt.

Die gesamte Auswertung erfolgte über SPSS Statistics 27.

Eine konfirmatorische Analyse der Daten war nicht durchführbar, da im Rahmen einer nichtinterventionellen Studie (NIS) lediglich eine Hypothesengenerierung und keine Hypothesenprüfung möglich ist. Außerdem war die Studie selbst zur Generierung von Thesen gedacht.

### 3.11.2. Fehlende und falsche Daten

In die Auswertung wurden alle Fragebögen einbezogen, bei denen unter Frage 1 das von dem Patienten angegebene Schlafmittel entweder anhand der Pharmazentralnummer (PZN) oder anhand des Namens eindeutig identifiziert werden konnte. Außerdem musste es sich für die Verwendbarkeit des Fragebogens bei dem Schlafmittel um eines der einzuschließenden Präparate handeln. Bei einer/einem fehlenden, fehlerhaften bzw. unleserlichen PZN oder Arzneimittelnamen konnte der Fragebogen nicht ausgewertet werden, da sich unter diesem Umstand keine

Rückschlüsse auf arzneimittelbezogene Probleme ziehen ließen.

Fragen, bei denen der Teilnehmer keine Angabe gemacht hatte, konnten für die Auswertung nicht berücksichtigt werden. Wurde ein schriftlicher Fragebogen insgesamt mit weniger als 50 % der vorgegebenen Fragen - ausgenommen der personenbezogenen Daten - beantwortet, gilt dieser als unvollständig. Damit wurde er aus der Auswertung entsprechend allgemeiner Empfehlungen des Leibniz-Instituts für Sozialwissenschaften und der American Association for Public Opinion Research ausgeschlossen.<sup>287,288</sup> Nichtangaben waren beim Ausfüllen der durch das Marktforschungsinstitut programmierten Online-Umfrage nicht möglich.

Fragen, die eindeutig falsche, unverständliche bzw. unleserliche oder gegensätzliche Angaben enthielten, wurden ebenfalls nicht für die Wertung herangezogen. Im Folgenden sind einige Beispiele dargestellt:

- Mehrfachnennungen bei Fragen, bei denen nur Einfachnennungen möglich waren
- „Ja“ und „Nein“ als Antwort in der selben Frage
- Auswahl eines Abhängigkeitskriteriums gleichzeitig mit der Angabe „Keiner der erwähnten Punkte trifft zu“ bei Frage 14
- Angaben wie „*Antibiotika*“, „*Meditonsin*“ oder „*Yuio*“ bei Frage 20 „Haben Sie vor dem oben erwähnten Schlafmittel bereits ein anderes Medikament gegen Ihre Schlafstörung eingenommen oder eine andere Form der Therapie (z. B. Meditation) ausprobiert?“
- Antworten wie „*Cuton*“, „*Limm*“, „*Nrin*“, „*Portopolin*“ oder „*Dexotin*“ auf die Frage nach der weiteren Medikation (Frage 22).

In anderen Fällen waren dagegen kleinere Korrekturen durch das Studienteam möglich:

- Frage 1: Rückschluss auf das vom Patienten eingenommene Präparat trotz Vorliegen von Rechtschreibfehlern im Produktnamen. Beispiele: „*Hoggar N*“ → Hoggar Night, „*SchlafTaps*“ → SchlafTabs-ratiopharm.
- Frage 2/3: Wurde Frage 3 „Wenn Sie Frage 2 mit „stimme zu“ oder „stimme eher zu“ beantwortet haben: Wie empfinden Sie die Wirkung?“ von dem Teilnehmer beantwortet, obwohl dieser bei Frage 2 „Empfinden Sie die Wirkung des Schlafmittels als hilfreich?“ „weder noch“, „stimme eher nicht zu“ oder „stimme nicht zu“ angegeben hatte, wurde lediglich Frage 2 aber nicht Frage 3 gewertet. Im Rahmen der Online-Umfrage trat dieses Problem nicht auf, da Frage 3 nur dann für den Befragten erschien, wenn dieser bei

Frage 2 „stimme zu“ oder „stimme eher zu“ ausgewählt hatte.

- Frage 5: Bei der Frage „Welche Ursache/n vermuten Sie für Ihre Schlafstörung?“ konnten in bestimmten Fällen ebenfalls Korrekturen vorgenommen werden. So zum Beispiel, wenn der Befragte unter dem Punkt „sonstige“ „*Durch den Lockdown sehr laut in meiner Wohnung*“ oder „*Lärm*“ geschrieben hatte. In diesen Fällen wurde die bereits vorgegebene Option „ungeeignete Schlafumgebung (zu hell/laut/warm)“ ausgewählt. Ebenso wurde der Punkt „Erkrankung (z.B. Depression, chronische Schmerzen)“ nachträglich von der Studienmonitorin angekreuzt, wenn der Teilnehmer stattdessen bei „sonstige“ „*Schlafapnoe*“ oder „*Corona*“ angegeben hatte.
- Frage 6/7: Gleiches Prinzip wie bei den Fragen 2 und 3.
- Frage 13/17: Gab der Teilnehmer bei Frage 13 „Vertragen Sie das Schlafmittel?“ unter dem Punkt „sonstige“ eine Antwort wie „*morgens Benommenheit*“, „*Müdigkeit am nächsten Tag*“, „*tagsüber immer noch müde + benebelt*“ oder „*Müdigkeit bis zum nächsten Mittag*“ an, wurde diese Frage nachträglich mit „Ja“ beantwortet und stattdessen Frage 17 „Verspüren Sie durch das Schlafmittel Beeinträchtigungen am nächsten Tag?“ entsprechend angekreuzt. Umgekehrt wurden Angaben wie „*Mundtrockenheit*“, „*Kopfschmerzen*“ oder „*Gangunsicherheit*“ bei Frage 17 auf Frage 13 übertragen.
- Frage 17: Kommentare unter „sonstige“ wie „*leichte Müdigkeit über den Tag*“, „*Müdigkeit über den Tag verteilt*“ oder „*Müdigkeit, Abgeschlagenheit*“ wurden als „Benommenheit/Schläfrigkeit“ gewertet.
- Frage 21/22: Wenn der Patient bei Frage 22 „Nehmen Sie weitere Medikamente regelmäßig ein?“ einen Blutdrucksenker angab, bei Frage 21 „Leiden Sie an einer weiteren Erkrankung?“ aber nicht das Feld „Herz-Kreislauf-Erkrankung“ angekreuzt hatte, wurde diese Option nachträglich ergänzt.
- Freitext: Korrekturen von Rechtschreibfehlern, wenn diese eindeutig als solche identifiziert werden konnten. Beispiele: „*bisoprolol*“ → Bisoprolol, „*Mediation*“ → Meditation.

## **3.12. Kooperationspartner**

### **3.12.1. Dr. Willmar Schwabe GmbH**

Das Forschungsprojekt wurde in Kooperation mit dem deutschen Unternehmen Dr. Willmar Schwabe GmbH durchgeführt. Neben der Finanzierung der Studie mit 270.000 € beteiligte sich die Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung Deutschland des Kooperationspartners auch an der Gestaltung der Studie. Eine offene und regelmäßige Kommunikation zwischen den Kooperationspartnern, die u. a. dazu diente halbjährlich den aktuellen Stand des Projekts auszutauschen und für den Ablauf der Studie relevante Entscheidungen zu treffen, gewährleistete eine professionelle Zusammenarbeit und Durchführung des Projekts. So erfolgte sowohl die Erstellung des Fragebogens als auch die Finalisierung des Studienprotokolls und die Veröffentlichung der Ergebnisse in enger Absprache mit der Firma Dr. Willmar Schwabe. Dagegen wurde von seitens des Unternehmens keinerlei Einfluss auf die Auswertung der Ergebnisse genommen.

### **3.12.2. Psyma Group AG**

Ein weiterer Partner, welcher an der Durchführung der Studie beteiligt war, ist das größte deutsche inhabergeführte Marktforschungsinstitut Psyma Group AG. Mit Hilfe von Psyma konnten sowohl Offizin- als auch Versandapothekenkunden deutschlandweit online befragt werden. Hierfür wurde zunächst die Machbarkeit und die Umsetzung des Projekts mit dem Marktforschungsinstitut besprochen und vertraglich festgehalten. Psyma wurde nach den Vertragsvereinbarungen für die geleisteten Services wie Set-up und Projektmanagement, Programmierung des Fragebogens inkl. Testen, Rekrutierung und Incentivierung der Probanden, Feldkontrolle und Datenchecks inkl. Qualitätssicherung und der Lieferung von Rohdaten vergütet. Zur Gewährleistung einer qualitativ hochwertigen Zusammenarbeit wurde bezüglich der Fragebogen-Implementierung, des Rekrutierungsstandes und der Datenaufbereitung regelmäßig mit dem Marktforschungsinstitut kommuniziert.

### **3.12.3. Offizin-Apotheken**

Für das Gelingen des Forschungsprojekts essenziell war auch die Zusammenarbeit mit den deutschen Offizin-Apotheken. Insgesamt etwa 100 öffentliche Apotheken in ganz Deutschland beteiligten sich an der Durchführung der Studie. Hierbei übernahmen diese die Rekrutierungen und Vor-Ort-Befragungen der Offizin-Apothekenkunden. Die Kommunikation mit den Apothekern und pharma-

### 3. Material und Methoden

---

zeitlichen Angestellten erfolgte regelmäßig und zusätzlich situationsbedingt per Post, per Telefon oder per Mail. Der Aufwand für die Apotheken im Rahmen der Studie wurde mit 10 € pro ausgefülltem Fragebogen entschädigt.

# 4. Ergebnisse und Diskussion

## 4.1. Stichprobe

In Abbildung 4.1 ist eine Übersicht über die Stichprobe der Studie dargestellt. Insgesamt nahmen 3208 Personen an den Befragungen teil. 354 füllten einen schriftlichen Fragebogen in einer der Offizin-Apotheken aus, weitere 1898 Offizin-Apothekenkunden beantworteten den von dem Marktforschungsinstitut programmierten Online-Fragebogen. 956 Datensätze generierte Psyma von Kunden, welche ein Schlafmittel über eine Versandapotheke bestellt hatten. Da nicht alle Datensätze verwendbar waren, ergab sich letztlich eine Stichprobengröße von  $n = 1909$  Befragten. Die angepeilte Teilnehmerzahl von 2000 wurde somit annähernd erreicht. Auch die geplante Verteilung der Patienten zwischen Versand- (25 %:  $n = 500$ ) und Vor-Ort-Apotheken (75 %:  $n = 1500$ ) wurde, wie aus Abbildung 4.1 ersichtlich, eingehalten.

Ein Grund für den durch das Marktforschungsinstitut vorgenommenen Ausschluss von Fragebögen war, dass diese nicht zu Ende bearbeitet wurden. In diesem Fall wird von sogenannten „Dropouts“ gesprochen. Auf Grund von Logikfehlern wurden weitere Datensätze durch Psyma ausgeschlossen. So ist es dem Marktforschungsinstitut möglich, anhand der Anzahl und der Art an Fragen, eine zur Beantwortung des Fragebogens realistische Bearbeitungsdauer festzulegen. Wurde diese deutlich unterschritten, wurde der entsprechende Datensatz als ungültig erklärt und entfernt. Auch bei eindeutigen Falschangaben (z. B. „Nike“, „Adidas“ oder „Puma“ bei der Frage nach der Komedikation) konnten die Daten nicht verwendet werden. Durch das Studienteam, bestehend aus Studienleiterin und Studienmonitorin, wurden ebenfalls Bereinigungen vorgenommen. So wurden Fragebögen, bei denen ein Schlafmittel angegeben war, welches nicht zu den eingeschlossenen Präparaten zählte (bspw. „Neurexan“, „Lasea“ oder „Dr. Theiss Melatonin Einschlafspray“), aus der Wertung ausgeschlossen. Auch Fragebögen, bei denen die Angabe zum Schlafmittel vergessen oder mehrere Arzneimittel aufgezählt wurden, konnten nicht berücksichtigt werden. Auf Grund von Unvollständigkeit mussten fünf Datensätze entnommen werden. Laut den Empfehlungen des Leibniz-Instituts für Sozialwissenschaften und der American Association for Public Opinion Research gilt ein Fragebogen als unvollständig, wenn weniger als 50 der vorgegebenen Fragen, ausgenommen der personenbezogenen Daten,

beantwortet wurden.<sup>287,288</sup>

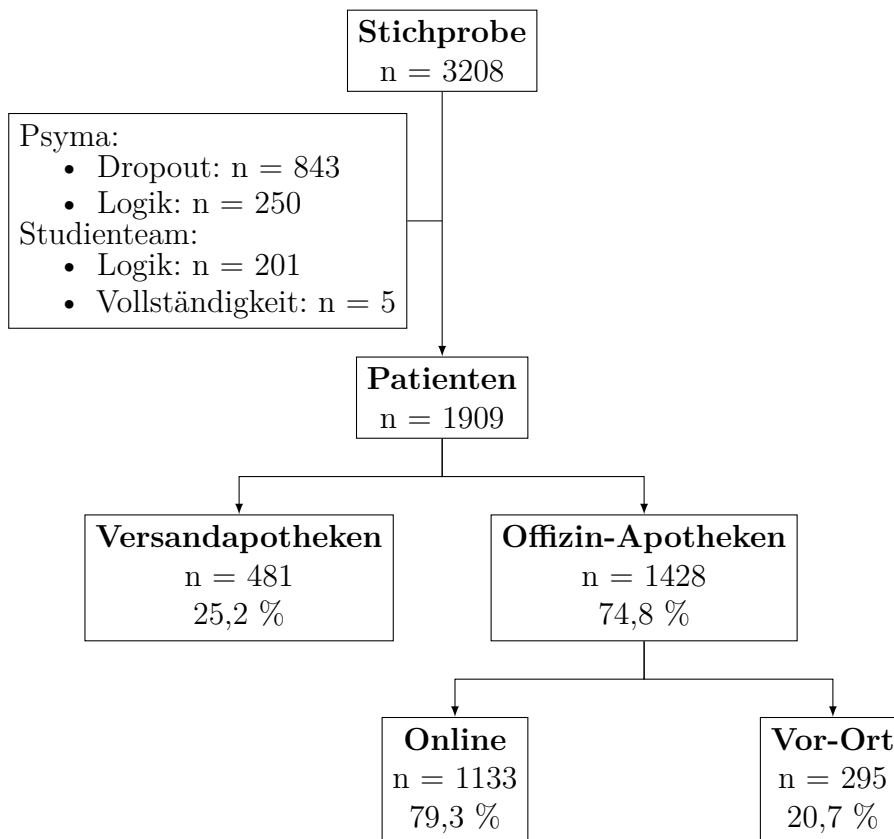


Abbildung 4.1.: Übersicht über die Stichprobe der Studie. Insgesamt nahmen 3208 Personen an der Befragung teil. Nach Bereinigung der Daten konnten 1909 Fragebögen für die Auswertung verwendet werden. Hiervon fallen 25,2 % auf Patienten, welche ihr Schlafmittel über eine Versandapotheke erworben hatten. 74,8 % der Befragten waren Kunden in Offizin-Apotheken. Von diesen wiederum wurden 79,3 % durch ein Marktforschungsinstitut rekrutiert und online befragt, 20,7 % beantworteten den Fragebogen in den Offizin-Apotheke direkt Vor-Ort.



## 4.2. Personenbezogene Daten

In Tabelle 4.1 sind die personenbezogenen Daten des Patientenkollektivs, welche im ersten Teil des Fragebogens erfragt wurden, zusammengefasst. Nachfolgend werden diese detailliert beschrieben und diskutiert. Dies erfolgt zunächst für die gesamte Stichprobe ( $n = 1909$ ). Anschließend wird zwischen den Patienten unterschieden, die das Schlafmittel über eine Versandapotheke ( $n = 481$ ) bzw. eine Offizin-Apotheke ( $n = 1428$ ) gekauft haben. Letztere werden zusätzlich danach unterteilt, ob sie den Fragebogen Vor-Ort ( $n = 295$ ) oder online ( $n = 1133$ ) über das Marktforschungsinstitut ausgefüllt haben.

Tabelle 4.1.: Übersicht über die personenbezogenen Daten des Patientenkollektivs

Frage	Anzahl Patienten
<b>Alter</b>	
18 – 25 Jahre	135 (7,1 %)
26 – 35 Jahre	273 (14,3 %)
36 – 45 Jahre	308 (16,1 %)
46 – 55 Jahre	337 (17,7 %)
56 – 65 Jahre	405 (21,2 %)
66 – 75 Jahre	351 (18,4 %)
76 – 85 Jahre	68 (3,6 %)
86 – 95 Jahre	29 (1,5 %)
> 95 Jahre	3 (0,2 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	850 (44,5 %)
Weiblich	1050 (55,0 %)
Keine Angabe	9 (0,5 %)
<b>Raucher</b>	
Ja	978 (51,2 %)
Nein	901 (47,2 %)
Keine Angabe	30 (1,6 %)
<b>Teilnehmer mit Kindern</b>	
Ja	1235 (64,7 %)
Nein	628 (32,9 %)
Keine Angabe	46 (2,4 %)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Frage	Anzahl Patienten
<b>Höchster Bildungsabschluss</b>	
Kein Abschluss	6 (0,3 %)
Hauptschule	232 (12,2 %)
Realschule	617 (32,3 %)
Fachhochschulreife	192 (10,1 %)
Abitur	326 (17,1 %)
Bachelor	135 (7,1 %)
Master	110 (5,8 %)
Diplom/Magister artium	173 (9,1 %)
Staatsexamen	78 (4,1 %)
Promotion	33 (1,7 %)
Keine Angabe	7 (0,4 %)
<b>Familienstand</b>	
Verheiratet	942 (49,3 %)
Geschieden	199 (10,4 %)
Liiert	269 (14,1 %)
Alleinstehend	372 (19,5 %)
Verwitwet	119 (6,2 %)
Keine Angabe	8 (0,4 %)
<b>Berufsstand</b>	
Schüler/in	10 (0,5 %)
Auszubildende/r	19 (1,0 %)
Student/in	52 (2,7 %)
Arbeitnehmer/in	921 (48,2 %)
Beamte/r	57 (3,0 %)
Selbstständige/r	140 (7,3 %)
Arbeitssuchende/r	65 (3,4 %)
Ruheständler/in	556 (29,1 %)
Sonstiges (Arbeitsunfähigkeit,...)	80 (4,2 %)
Keine Angabe	9 (0,5 %)

### 4.2.1. Alter

In Abbildung 4.2 ist die Verteilung der verschiedenen Altersgruppen (18 – 25 Jahre, 26 – 35 Jahre, 36 – 45 Jahre, 46 – 55 Jahre, 56 – 65 Jahre, 66 – 75 Jahre, 76 – 85 Jahre, 86 – 95 Jahre, > 95 Jahre) in der gesamten Stichprobe dargestellt. Auf Grund der Vorgaben der Arbeitsgruppe Datenschutz der Johannes Gutenberg-Universität Mainz sowie des Landesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz wurde das Alter der Befragten nur kategorisiert erhoben.

Im Vergleich dazu wird in den Abbildungen 4.3 und 4.4 die prozentuale Verteilung der Altersgruppen nach dem „Verkaufskanal“ und nach dem „Befragungskanal“ gezeigt. Verkaufskanal bedeutet, dass in diesem Fall zwischen den Patienten unterschieden wird, die das Schlafmittel über eine Versandapotheke oder in einer Offizin-Apotheke gekauft haben. Bei der Unterscheidung Befragungskanal wird zusätzlich danach unterteilt, ob die Offizin-Apothekenkunden den Fragebogen Vor-Ort oder online ausgefüllt haben.

Die Altersverteilung in der Gesamtstichprobe ist der Altersstruktur der erwachsenen deutschen Bevölkerung sehr ähnlich. In beiden Fällen sind die 56 – 65-Jährigen am häufigsten vertreten. Ein Vergleich mit Tabelle 4.2 zeigt, dass in der Stichprobe der Anteil an 18 – 25- und > 76-Jährigen geringfügig niedriger ausfällt als in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland, die 56 – 65- und 66 – 75-Jährigen dafür leicht überrepräsentiert sind. Wie unter Abschnitt 1.2.3 beschrieben, steigt mit zunehmendem Alter die Wahrscheinlichkeit an eine Schlaflosigkeit zu entwickeln.<sup>15,134,135</sup> Zu diesem Ergebnis kam auch eine großangelegte, britische Studie (n = 8580). Die Zahlen aus dieser Untersuchung zeigen, dass die Befragten mittleren und fortgeschrittenen Alters eher unter Ein- und Durchschlafstörungen litten als die Jüngeren. Die genauen Zusammenhänge hierbei konnten noch nicht vollständig geklärt werden. Es ist umstritten, ob der Alterungsprozess an sich, andere altersbedingte Risikofaktoren wie Komorbiditäten und Polymedikationen, eine Kombination daraus oder sonstige Umstände die entscheidende Rolle spielen. Bei der oben erwähnten Umfrage wurde außerdem deutlich, dass ältere Teilnehmer (65 – 74 Jahre) signifikant häufiger anxiolytisch oder hypnotisch wirkende Arzneimittel einnahmen.<sup>289</sup> Zu diesem Ergebnis kam auch eine japanische Studie, wonach junge Menschen seltener angaben, schlaffördernde Medikamente einzunehmen.<sup>290</sup> Anhand dieser Informationen lassen sich die Unterschiede zwischen der Altersstruktur der Stichprobe und der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland gut erklären. Dass der Anteil an Personen, die älter als 76 Jahre sind, in der vorliegenden Studie geringer ausfällt als in der Allgemeinbevölkerung, kann zum einen an der generell abnehmenden Teilnahmebereitschaft älterer Personen<sup>291</sup> oder an der Art der Befragung liegen. Die Möglichkeit an einer Online-Umfrage teilzunehmen, nimmt vermutlich mit höherem Alter ab.

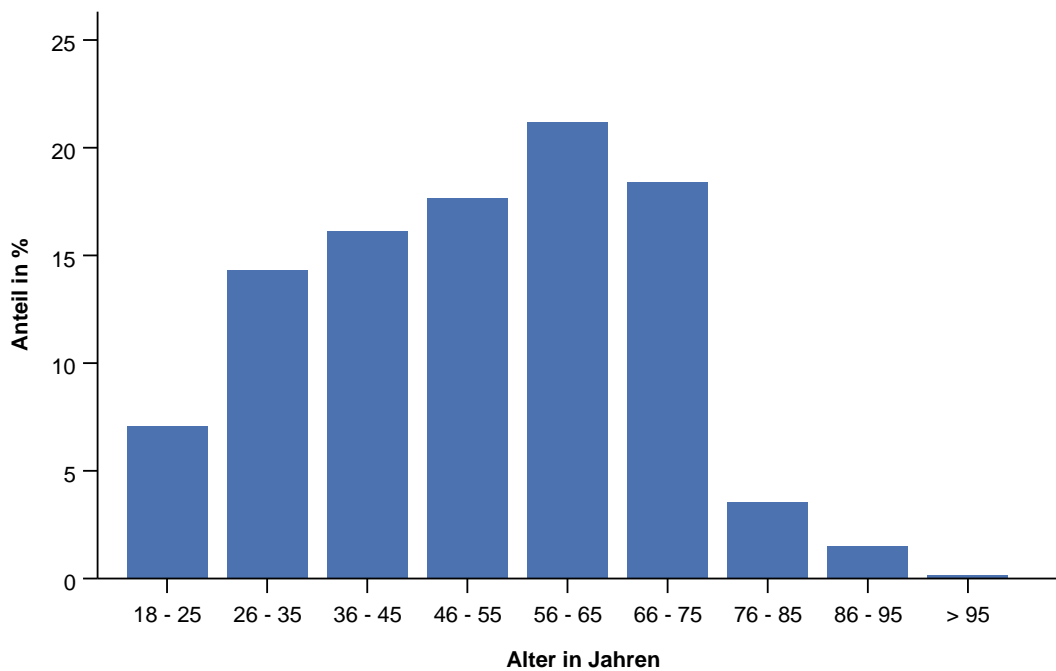


Abbildung 4.2.: Altersstruktur in der Gesamtstichprobe

Tabelle 4.2.: Altersstruktur der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland mit Stichtag 31.12.2021<sup>292</sup>

Alter in Jahren	Prozentualer Anteil
18 – 25	10,2 %
26 – 35	15,2 %
36 – 45	14,9 %
46 – 55	16,6 %
56 – 65	18,1 %
66 – 75	12,5 %
76 – 85	8,7 %
> 85	3,8 %

#### 4.2.1.1. Alter nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

Wie in Tabelle 4.3 und Abbildung 4.3 zu sehen, ist in der Stichprobe ein größerer Anteil von 18 – 45-Jährigen sowie > 66-Jährigen vertreten, die das Hypnotikum

bzw. Sedativum in einer Offizin-Apotheke gekauft haben. Gleichzeitig umfasst das Kollektiv mehr Kunden mittleren Alters (46 – 65 Jahre), die ihr Schlafmittel über eine Versandapotheke bezogen haben. Sowohl der berechnete  $p$ -Wert als auch die Effektstärke von  $r = 0,215$  zeigen, dass sich die Altersverteilung zwischen den Kunden der Versandapotheken im Vergleich zu den Kunden der öffentlichen Apotheken statistisch signifikant mit einem mittleren Zusammenhang unterscheiden. Diese Verteilung scheint jedoch nicht ungewöhnlich zu sein. So zeigte eine amerikanische Studie aus dem Jahr 2020, dass Jüngere bis 45 Jahren häufiger in einer Offizin-Apotheke einkauften (91,7 %) als Personen ab 46 Jahren (81,0 %).<sup>293</sup> Dass Personen höheren Alters (ab 70 Jahren) wiederum eher in der Apotheke Vor-Ort einkaufen, ist ebenfalls gut nachvollziehbar. Entsprechende Zahlen für Deutschland, die einen direkten Vergleich ermöglichen würden, ließen sich jedoch nicht finden.

Tabelle 4.3.: Altersstruktur nach Verkaufskanal

Alter in Jahren	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	$p$ -Wert $r$ -Wert
18 – 25	4,0 %	8,1 %	<0,001 0,215
26 – 35	9,8 %	15,8 %	
36 – 45	15,0 %	16,5 %	
46 – 55	23,5 %	15,7 %	
56 – 65	31,4 %	17,8 %	
66 – 75	15,4 %	19,4 %	
76 – 85	1,0 %	4,4 %	
> 85	0,0 %	2,2 %	

Werden die Offizin-Apothekenkunden zusätzlich danach unterschieden, ob diese den Fragebogen Vor-Ort oder online ausgefüllt haben, ergibt sich die in Tabelle 4.4 und Abbildung 4.4 dargestellte Verteilung. Die online gewonnenen Daten zeigen einen höheren Anteil an Erwachsenen jüngerer Alters (18 – 45 Jahre). Dies kann daran liegen, dass die Affinität der entsprechenden Generationen zu Online-Umfragen im Vergleich zu Älteren hoch ist. Umgekehrt wird deutlich, dass mehr ältere Teilnehmer die schriftlichen im Vergleich zu den digitalen Fragen beantwortet haben. Die Ergebnisse unterstützen die oben aufgestellte Vermutung, dass Personen fortgeschrittenen Alters ungeachtet der Gründe, bei Online-Umfragen in geringerem Maße vertreten sind. Bei den online befragten Teilnehmern fällt auf, dass der Anteil an Offizin-Apothekenkunden bis zu einem Alter von 45 Jahren höher ist. Dieser Effekt kehrt sich bei Patienten mittleren Alters (46 – 65 Jahre) komplett um. Hier ist der Anteil der Versandapothekenkunden deutlich größer. Diese Unterschiede lassen sich, wie bereits im vorangegangenen Abschnitt erwähnt,

## 4. Ergebnisse und Diskussion

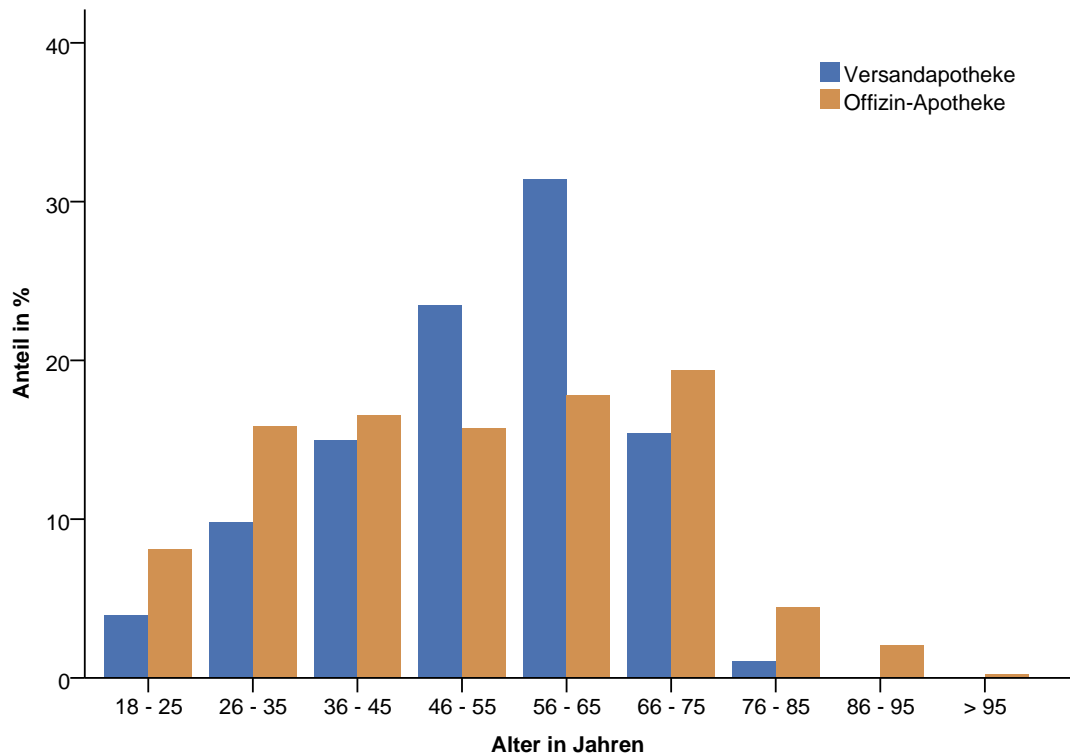


Abbildung 4.3.: Altersstruktur nach Verkaufskanal

über die Kaufpräferenzen der jeweiligen Altersgruppen<sup>293</sup> erklären. Die beschriebenen Abweichungen sind signifikant ( $p < 0,001$ ) mit einer starken Effektstärke ( $r = 0,303$ ).

Tabelle 4.4.: Altersstruktur nach Befragungskanal

Alter in Jahren	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
18 – 25	4,0 %	9,5 %	2,7 %	<0,001 0,303
26 – 35	9,8 %	18,1 %	7,1 %	
36 – 45	15,0 %	18,5 %	8,8 %	
46 – 55	23,5 %	15,3 %	17,3 %	
56 – 65	31,4 %	16,6 %	22,4 %	
66 – 75	15,4 %	19,5 %	19,0 %	
76 – 85	1,0 %	2,3 %	12,5 %	
> 85	0,0 %	0,2 %	10,2 %	

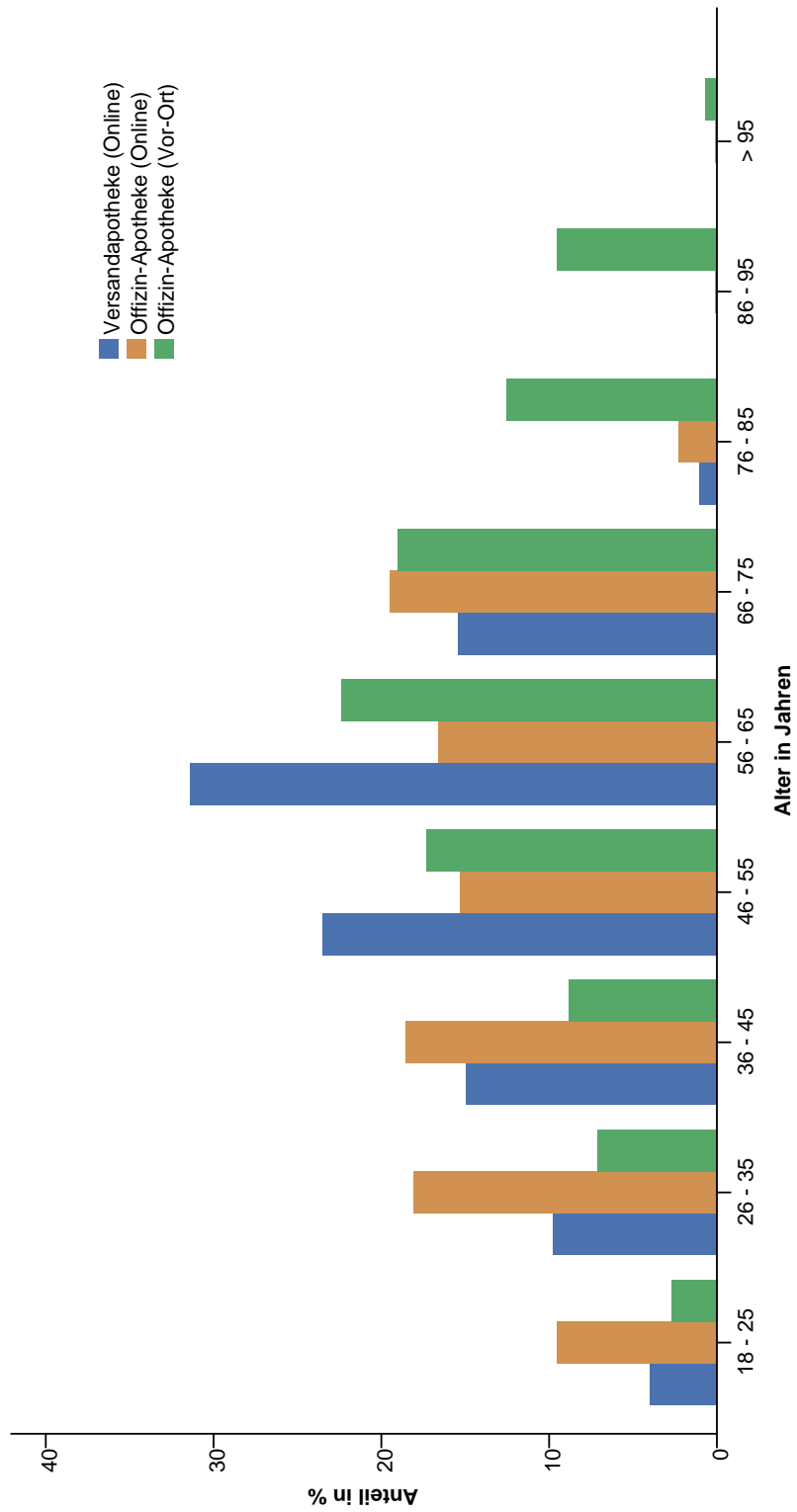


Abbildung 4.4.: Altersstruktur nach Befragungskanal

### 4.2.2. Geschlecht

Der Anteil an Frauen in der Gesamtstichprobe liegt mit 55,0 % über dem Anteil der Männer mit 44,5 %. Die verbleibenden 0,5 % entfallen auf Fragebögen, bei denen keine Angabe zum Geschlecht gemacht wurde. In dem vorliegenden Sample kommen etwas mehr Frauen und dafür weniger Männer vor als in der deutschen Bevölkerung. In dieser sieht die Verteilung wie folgt aus: 50,7 % Frauen und 49,3 % Männer.<sup>294</sup> Diese Abweichungen sind allerdings relativ gering und können dadurch erklärt werden, dass Frauen nachweislich häufiger an Schlafstörungen leiden als Männer.

Die annähernd gleiche Verteilung von Männern und Frauen in der Stichprobe lässt gute Aussagen über beide Geschlechter bezüglich der Zielgrößen zu. Der Nachteil, dass Frauen nach wie vor häufig aus klinischen Studien ausgeschlossen werden und dadurch keine Erkenntnisse spezifisch für diese gewonnen werden können, stellt im Rahmen der vorliegenden Beobachtungsstudie kein Problem dar. Durch das offene Design und dem daraus resultierenden hohen Anteil an Frauen ist es möglich, auch Aussagen zu potentiellen Besonderheiten des weiblichen Geschlechts zu treffen oder Unterschiede zu Männern festzustellen.

#### 4.2.2.1. Geschlecht nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

Tabelle 4.5.: Verteilung des Geschlechts nach Verkaufskanal

Geschlecht	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Männlich	45,7 %	44,1 %	0,609
Weiblich	54,3 %	55,3 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,6 %	0,012

In den Tabellen 4.5 und 4.6 ist die Verteilung des Geschlechts einmal nach Offizin-Apotheken- und Versandapothekenkunden dargestellt und zusätzlich noch nach der Befragungsmethode. Der Anteil an Männern bzw. Frauen aufgeteilt nach dem Verkaufskanal zeigt keinen signifikanten ( $p = 0,609$ ) oder relevanten ( $r = 0,012$ ) Unterschied, außer dass in beiden Fällen mehr Frauen vertreten sind. Werden die Patienten, die das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke bezogen haben, zusätzlich nach der Art der Befragung unterteilt, fällt auf, dass sich der Anteil des weiblichen und männlichen Geschlechts bei den Vor-Ort befragten Teilnehmern deutlich unterscheidet ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,132$ ). Wie vergangene, in Apotheken durchgeführte Studien gezeigt haben, sind Frauen eher bereit, an derartigen Befragungen teilzunehmen.<sup>295,296</sup> Daher ist das Ergebnis, unter



## 4.2. Personenbezogene Daten

---

Berücksichtigung der Tatsache, dass Frauen eher an Schlafstörungen leiden, wenig überraschend.

Bei einem Vergleich der Geschlechterverteilung zwischen den Patienten, die online an der Umfrage teilgenommen haben, unabhängig davon, ob sie Kunden einer Versand- oder Offizin-Apotheke waren, zeigt sich das gleiche Muster wie in der Gesamtstichprobe bzw. nach Aufteilung entsprechend des Verkaufskanals (siehe Tabelle 4.5).

Tabelle 4.6.: Verteilung des Geschlechts nach Befragungskanal

<b>Geschlecht</b>	<b>Versand- apotheke (Online)</b>	<b>Offizin- Apotheke (Online)</b>	<b>Offizin- Apotheke (Vor-Ort)</b>	<b><i>p</i>-Wert <i>r</i>-Wert</b>
Männlich	45,7 %	48,2 %	28,5 %	<0,001 0,132
Weiblich	54,3 %	51,8 %	68,5 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %	3,1 %	

### 4.2.3. Raucher

Das gesamte Patientenkollektiv umfasst 51,2 % Raucher und 47,2 % Nichtraucher. Bei 1,6 % der Befragten fehlte diese Angabe. Laut Daten des Bundesministeriums für Gesundheit rauchen in Deutschland 23,8 % der über 18-Jährigen.<sup>297</sup> Auffällig ist, dass die Anzahl der Raucher mit 51,2 % in der gesamten Stichprobe deutlich darüber liegt. Ein Grund könnte sein, dass, wie u. a. von Cohrs *et al*<sup>128</sup> gezeigt, Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung von Schlafstörungen darstellt und dementsprechend mehr Personen in dem Sample Raucher sind als in der Allgemeinbevölkerung. Möglicherweise besteht auch ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen und der Einnahme von Schlafmitteln. Das heißt, dass Personen, die grundsätzlich gesünder leben und nicht rauchen, gegebenenfalls bei Schlafproblemen eher auf verhaltenstherapeutische Maßnahmen zurückgreifen als auf pharmakologische.

#### 4.2.3.1. Raucher nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

Tabelle 4.7.: Rauchern nach Verkaufskanal

Raucher	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	48,6 %	52,1 %	0,084 0,040
Nein	51,4 %	45,8 %	
Keine Angabe	0,0 %	2,1 %	

Tabelle 4.8.: Rauchern nach Befragungskanal

Raucher	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	48,6 %	60,0 %	21,7 %	<0,001 0,246
Nein	51,4 %	40,0 %	68,1 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %	10,2 %	

Tabelle 4.7 zeigt den prozentualen Anteil an Rauchern nach dem Verkaufskanal, Tabelle 4.8 zusätzlich die Aufteilung der Offizin-Apothekenkunden, je nachdem, ob sie Vor-Ort oder online befragt wurden. Der Unterschied zwischen den Patienten, die ihr Schlafmittel über eine Versandapotheke und denjenigen, die das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke gekauft haben, ist geringfügig. Unter

den Versandapothekenkunden sind etwas weniger Raucher vertreten als unter den Offizin-Apothekenkunden. Allerdings ist die Differenz nicht statistisch signifikant ( $p = 0,084$ ) und zeigt auch keinen praktisch relevanten Zusammenhang ( $r = 0,040$ ). Dagegen zeigen sich Auffälligkeiten, wenn die in den Offizin-Apotheken Befragten gesondert betrachtet werden ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,246$ ). Hier liegt der Anteil an Rauchern lediglich bei 21,7 % und ist damit vergleichbar mit dem Wert in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Warum sich die Werte so deutlich unterscheiden ist unklar. Ein Vergleich mit vorhandener Literatur ist nicht möglich, da der Raucherstatus selten abgefragt wird.

#### 4.2.4. Befragte mit Kindern

Ca. zwei Drittel (64,7 %) der Befragten gaben an, Kinder zu haben. 32,9 % der Patienten in der Gesamtstichprobe sind dagegen kinderlos. Die verbleibenden 2,4 % fallen auf Fragebögen ohne Angabe.

##### 4.2.4.1. Teilnehmer mit Kindern nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

Tabelle 4.9.: Teilnehmer mit Kindern nach Verkaufskanal

Befragte mit Kindern	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	63,8 %	65,0 %	0,184
Nein	36,2 %	31,8 %	
Keine Angabe	0,0 %	3,2 %	0,031

Dass fast zwei Drittel der Teilnehmer angaben Kinder zu haben, kann ebenfalls bei dem Vergleich von Patienten, die das Schlafmittel in einer Offizin-Apotheke mit Patienten, die dieses über eine Versandapotheke gekauft haben, beobachtet werden (Tabelle 4.9). Es ergeben sich keine statistisch signifikanten oder praktisch relevanten Unterschiede ( $p = 0,184$ ;  $r = 0,031$ ).

Auch die Zahlen, je nach Befragungsmethode, unterscheiden sich diesbezüglich kaum ( $p = 0,322$ ;  $r = 0,035$ ). Anhand von Tabelle 4.10 lässt sich lediglich erkennen, dass der prozentuale Anteil an Teilnehmern mit Kindern bei den Vor-Ort-Befragungen mit 58,3 % etwas geringer ausfällt. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass 15,6 % die Frage gar nicht beantwortet haben. Im Gegensatz zu den online-programmierten Fragen konnte im Rahmen des schriftlichen Fragebogens bei unausgefüllten Fragen nicht noch einmal an die vollständige Beantwortung erinnert werden.

Tabelle 4.10.: Teilnehmer mit Kindern nach Befragungskanal

Befragte mit Kindern	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	63,8 %	66,7 %	58,3 %	0,322
Nein	36,2 %	33,3 %	26,1 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %	15,6 %	0,035

### 4.2.5. Höchster Bildungsabschluss

Der am häufigsten in der Stichprobe von den Patienten angegebene Bildungsgrad ist mit 32,3 % der Realschulabschluss, gefolgt von der Hochschulreife (inkl. Fachhochschulreife) mit 27,2 %. Ein Vergleich zwischen Abbildung 4.5 und Tabelle 4.11 zeigt, dass die Bildungsabschlüsse des Patientenkollektivs sehr gut mit denen in der deutschen Allgemeinbevölkerung übereinstimmen. Es sind lediglich die Teilnehmer ohne Bildungsabschluss (0,3 %) und solche mit einem Hauptschulabschluss (12,2 %) unterrepräsentiert und dagegen diejenigen mit einem Bachelor (7,1 %) oder Masterabschluss (5,8 %) überrepräsentiert. Wie Untersuchungen zur allgemeinen Teilnahmebereitschaft von Personen an Fragebogenstudien gezeigt haben, besteht ein Zusammenhang zwischen der Beteiligung und dem Bildungsniveau. So begünstigt eine höhere Bildung eine Teilnahme. Als Erklärung wird vermutet, dass „spezielle kognitive Fähigkeiten und Fertigkeiten, wie das Les- und Schreibverständnis, in dieser Gruppe höher ausgeprägt sind.“<sup>291</sup>

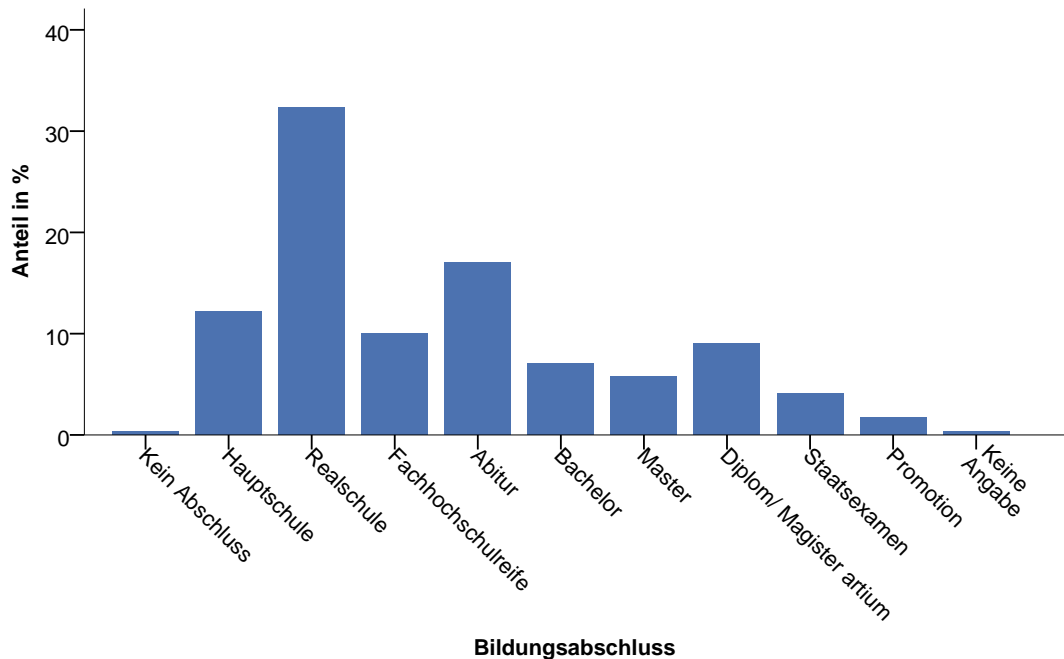


Abbildung 4.5.: Bildungsabschlüsse in der Gesamtstichprobe

Tabelle 4.11.: Allgemeinbildende Schul- und Bildungsabschlüsse in Deutschland im Jahr 2019.<sup>298</sup>

Bildungsabschluss	Prozentualer Anteil
Ohne Abschluss	4,0 %
Hauptschulabschluss	28,6 %
Mittlerer Abschluss	30,0 %
Hochschulreife (inkl. Fachhochschulreife)	33,5 %
Bachelor	2,6 %
Master	1,8 %
Diplom (inkl. Staatsexamen)	12,9 %
Promotion	1,2 %

#### 4.2.5.1. Höchster Bildungsabschluss nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

Für den Vergleich des höchsten Bildungsabschlusses zwischen Offizin- und Versandapothekenkunden wird Abbildung 4.6 und Tabelle 4.12 herangezogen. Die größte Differenz ergibt sich zwischen den Patienten mit einem Realschulabschluss. Dieser Unterschied sowie die weiteren kleineren in der Verteilung des Bildungsniveaus nach dem Verkaufskanal sind jedoch nicht signifikant ( $p = 0,061$ ) und zeigen keinen praktischen Zusammenhang ( $r = 0,093$ ).

Deutlich stärkere Abweichungen dagegen können bei dem Vergleich der Bildungsabschlüsse nach dem Befragungskanal beobachtet werden ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,199$ ). Hier gaben die Teilnehmer, die den schriftlichen Fragebogen in den öffentlichen Apotheken ausfüllten, mit Abstand häufiger „Ohne Abschluss“ und „Hauptschulabschluss“ an. Bei den Online- gegenüber den Vor-Ort-Befragten sind wiederum mehr Patienten mit einem Bachelor- und Masterabschluss, dafür seltener mit Staatsexamen vertreten. Diese Unterschiede können über die ungleiche Alters- und Geschlechterstruktur der Befragungsmethoden erklärt werden (Tabelle 4.4 und Abbildung 4.4). Die Offizin-Kunden, welche die Fragen auch in dieser beantworteten, sind deutlich älter als in den beiden anderen Fällen. Das Geburtsjahr wiederum hat, wie Zahlen der Bundeszentrale für politische Bildung zeigen, Einfluss auf das Bildungsniveau. So ist der Anteil an Hauptschulabgängern in früheren Jahrgängen höher als in späteren.<sup>299</sup> Hinzu kommt, dass der Anteil an Frauen ab 66 Jahren hier mehr als doppelt so hoch ausfällt verglichen mit den Online-Befragungen (42,6 % vs. 19,8 % bzw. 17,3 %). Dies verstärkt den Effekt, dass von den in öffentlichen Apotheken befragten Personen häufiger „Hauptschulabschluss“ angekreuzt wurde.

## 4.2. Personenbezogene Daten

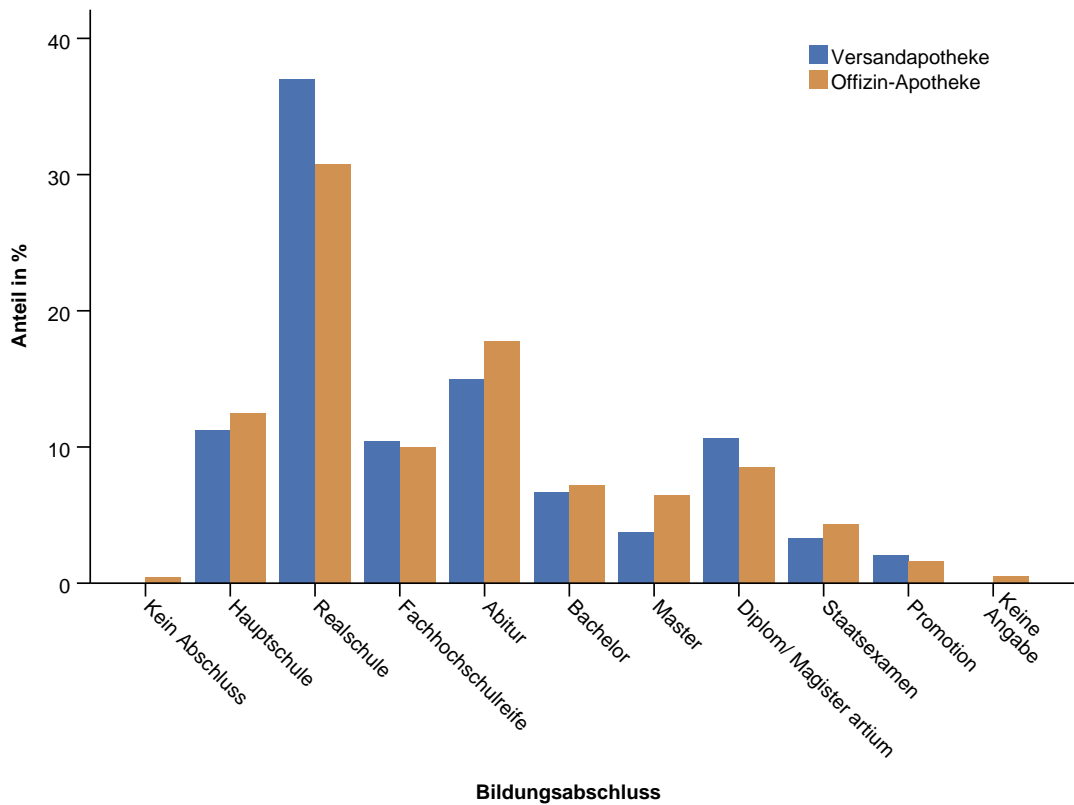


Abbildung 4.6.: Bildungsabschlüsse nach Verkaufskanal

Denn wie die Daten des Statistischen Bundesamtes belegen, schlossen Frauen älter als 65 Jahre öfter die Hauptschule ab als gleichaltrige Männer und jüngere Frauen.<sup>300</sup> Dass die online befragten Teilnehmer eher „Bachelor“ und „Master“ als höchsten Bildungsabschluss und dafür seltener „Staatsexamen“ angaben, liegt daran, dass es das Bachelor-/Master-System in Deutschland erst seit den 1990ern gibt.<sup>301</sup> Dementsprechend konnten bislang nur Personen mittleren und jüngeren Alters einen entsprechenden Abschluss erlangen.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.12.: Bildungsabschlüsse nach Verkaufskanal

Bildungsabschluss	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ohne Abschluss	0,0 %	0,4 %	0,061 0,093
Hauptschulabschluss	11,2 %	12,5 %	
Mittlerer Abschluss	37,0 %	30,7 %	
Hochschulreife (inkl. Fachhochschulreife)	25,4 %	27,7 %	
Bachelor	6,7 %	7,2 %	
Master	3,7 %	6,4 %	
Diplom (inkl. Staatsexamen)	13,9 %	12,8 %	
Promotion	2,1 %	1,6 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,5 %	

Tabelle 4.13.: Bildungsabschlüsse nach Befragungskanal

Bildungsabschluss	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ohne Abschluss	0,0 %	0,1 %	1,7 %	<0,001 0,199
Hauptschulabschluss	11,2 %	9,6 %	23,4 %	
Mittlerer Abschluss	37,0 %	32,4 %	24,4 %	
Hochschulreife (inkl. Fachhochschulreife)	25,4 %	28,7 %	24,0 %	
Bachelor	6,7 %	8,6 %	1,7 %	
Master	3,7 %	7,6 %	2,0 %	
Diplom (inkl. Staatsexamen)	13,9 %	11,6 %	17,6 %	
Promotion	2,1 %	1,3 %	2,7 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %	2,4 %	



## 4.2. Personenbezogene Daten

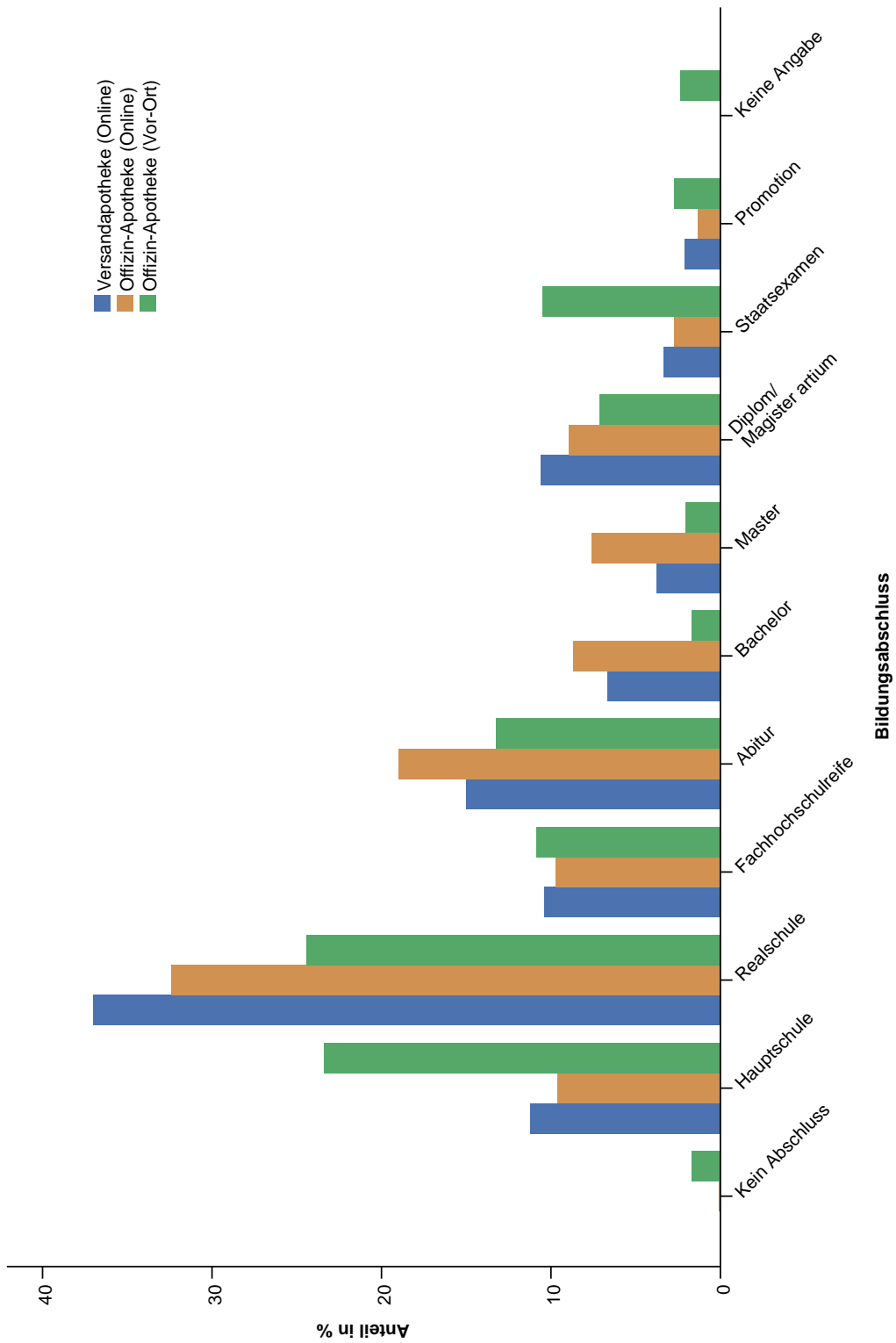


Abbildung 4.7.: Bildungsabschlüsse nach Befragungskanal

### 4.2.6. Familienstand

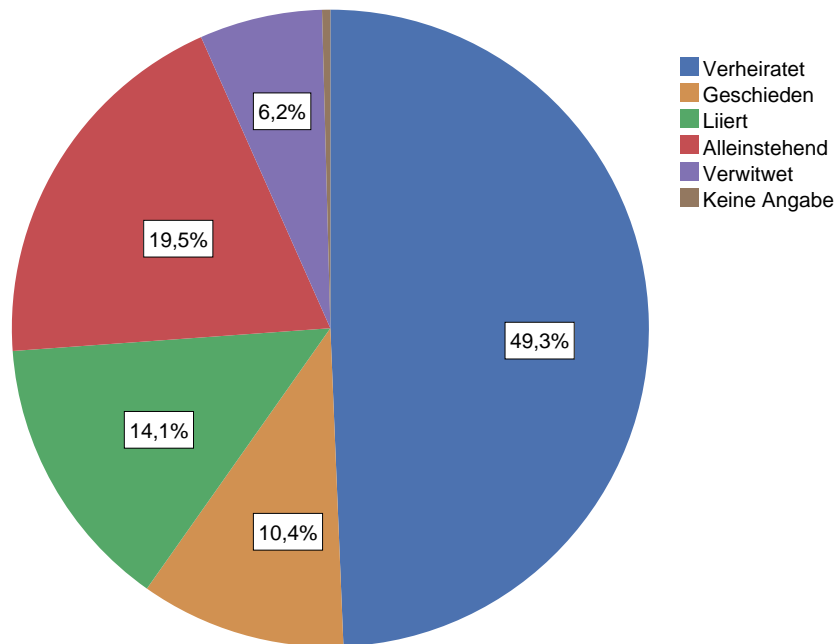


Abbildung 4.8.: Familienstände in der Gesamtstichprobe

Das Diagramm in Abbildung 4.8 stellt die von den Patienten gemachten Angaben zu ihrem Familienstand dar. Mit knapp 50 % ist die häufigste Angabe „Verheiratet“. Im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung (Tabelle 4.14) umfasst die Gesamtstichprobe etwas mehr Teilnehmer, die verheiratet oder geschieden sind und weniger ledige Teilnehmer. Letztere umfassen liierte und alleinstehende Personen.

Tabelle 4.14.: Bevölkerung nach Familienstand in Deutschland im Jahr 2020.<sup>302</sup>

Familienstand	Prozentualer Anteil
Verheiratet	42,3 %
Geschieden	7,6 %
Ledig	43,4 %
Verwitwet	6,7 %

## 4.2.6.1. Familienstände nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

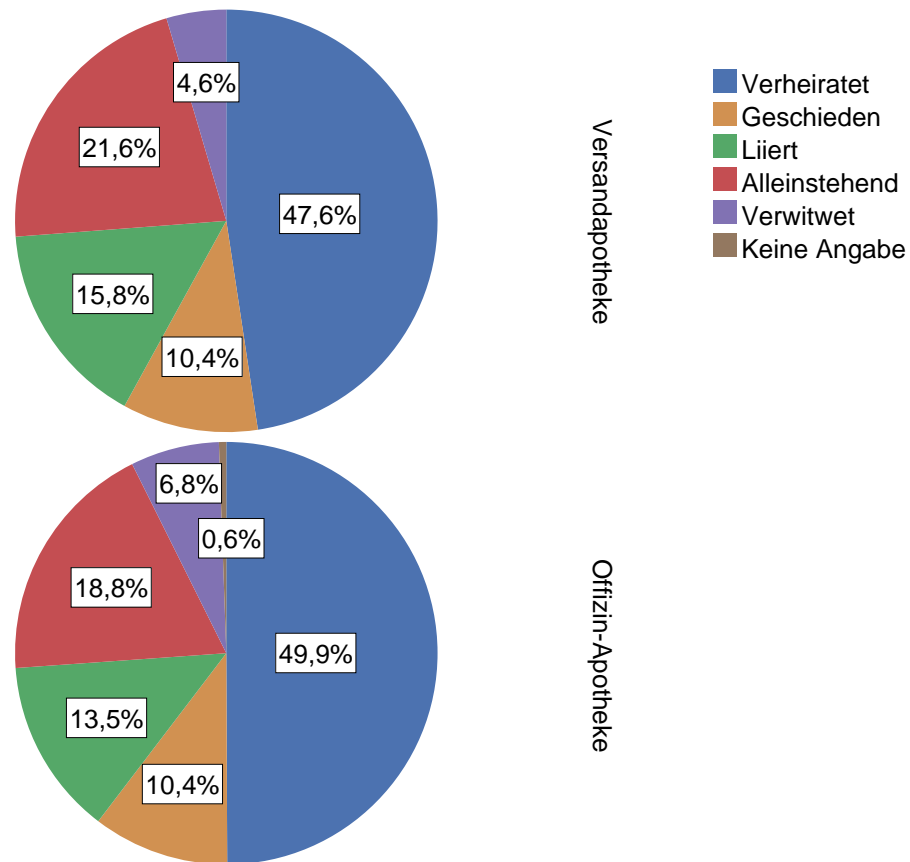


Abbildung 4.9.: Familienstände nach Verkaufskanal

Abbildung 4.9 zeigt die Verteilung der Familienstände nach Teilnehmern, die das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke bzw. über eine Versandapotheke gekauft haben. Diese unterscheidet sich nicht zu der der Gesamtstichprobe und auch nicht innerhalb des Verkaufskanals ( $p = 0,196$ ;  $r = 0,056$ ). Bei Betrachtung der Familienstände nach der Befragungsmethode ergeben sich dagegen statistisch signifikante ( $p < 0,001$ ) Unterschiede mit schwachem Zusammenhang ( $r = 0,108$ ). So gaben die in den Offizin-Apotheken mit Hilfe des schriftlichen Fragebogens im Vergleich zu den online befragten Patienten häufiger an, verheiratet oder verwitwet und seltener ledig zu sein. Diese Abweichungen sind angesichts der unterschiedlichen Alterstruktur gut zu erklären. So ergibt sich, dass der höhere Anteil an Jüngeren bei den Online-Befragten auch zu einem höheren Anteil an ledigen Personen führt. Wohingegen die älteren Teilnehmer bei den Vor-Ort-Befragungen die höhere Zahl an verheirateten und verwitweten Personen erklären.

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 4.15.: Familienstände nach Verkaufskanal

Familienstand	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Verheiratet	47,6 %	49,9 %	0,196 0,056
Geschieden	10,4 %	10,4 %	
Ledig	37,4 %	32,3 %	
Verwitwet	3,7 %	6,8 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,6 %	

Tabelle 4.16.: Familienstände nach Befragungskanal

Familienstand	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Verheiratet	47,6 %	49,7 %	50,8 %	<0,001 0,108
Geschieden	10,4 %	10,6 %	9,8 %	
Ledig	37,1 %	34,6 %	23,0 %	
Verwitwet	4,6 %	5,0 %	13,6 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %	2,7 %	

### 4.2.7. Berufsstand

Wie aus Abbildung 4.10 ersichtlich wird, sind im Patientenkollektiv am meisten Arbeitnehmer/innen mit 58,5 % und Ruheständler/innen mit 29,1 % vertreten. Der Vergleich mit Tabelle 4.17 zeigt, dass die Zahl an Schüler/innen und Auszubildenden in der Gesamtstichprobe niedriger ausfällt als in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Dies erscheint sinnvoll angesichts der Tatsache, dass diese Gruppen i. d. R. jüngeren Alters sind und dementsprechend seltener an Schlafstörungen leiden. Der Anteil Studierender (2,7 %) und Arbeitsloser (3,4 %) ist mit dem allgemeinen Anteil in Deutschland vergleichbar. Dagegen ist die Zahl der Erwerbstätigen und Ruheständler vergleichsweise etwas erhöht. Aber auch dies ist nachvollziehbar, da Rentner und berufstätige Personen auf Grund des Alters und psychischer Belastungen (Stress, Kinder, Job etc.) in Bezug auf Insomnien zu den Risikogruppen gehören.

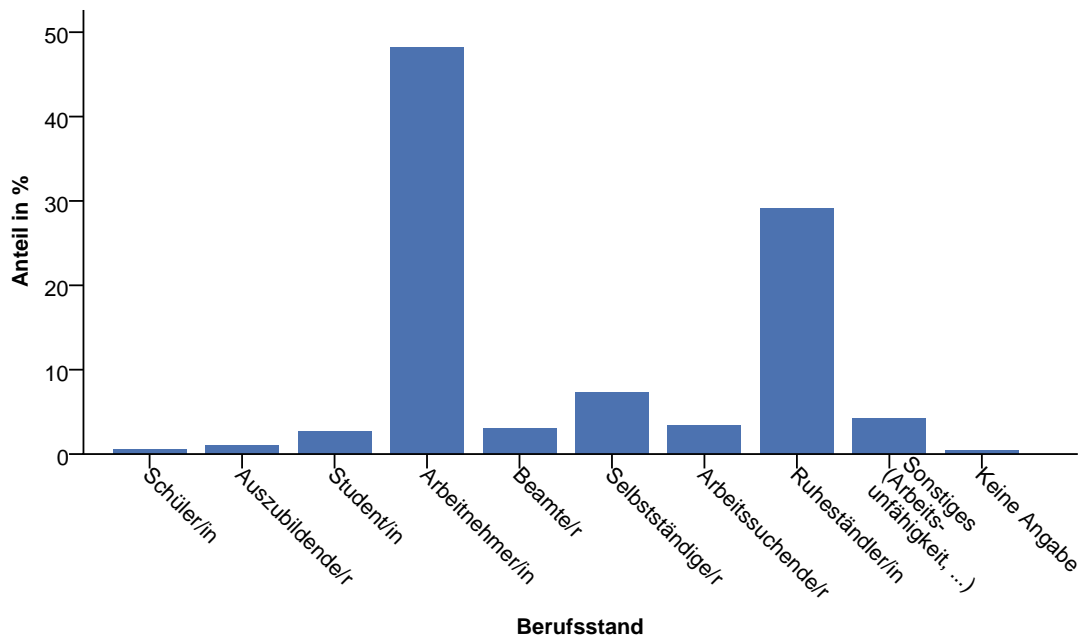


Abbildung 4.10.: Berufsstände in der Gesamtstichprobe

Tabelle 4.17.: Berufsstände der deutschen Bevölkerung im Jahr 2020.<sup>303</sup>

Berufsstand	Prozentualer Anteil
Schüler/innen	12,9 %
Auszubildende	1,6 %
Studierende	3,5 %
Erwerbstätige	50,0 %
Arbeitslose	3,2 %
Rentner	22,0 %

#### 4.2.7.1. Berufsstand nach Verkaufs- bzw. Befragungskanal

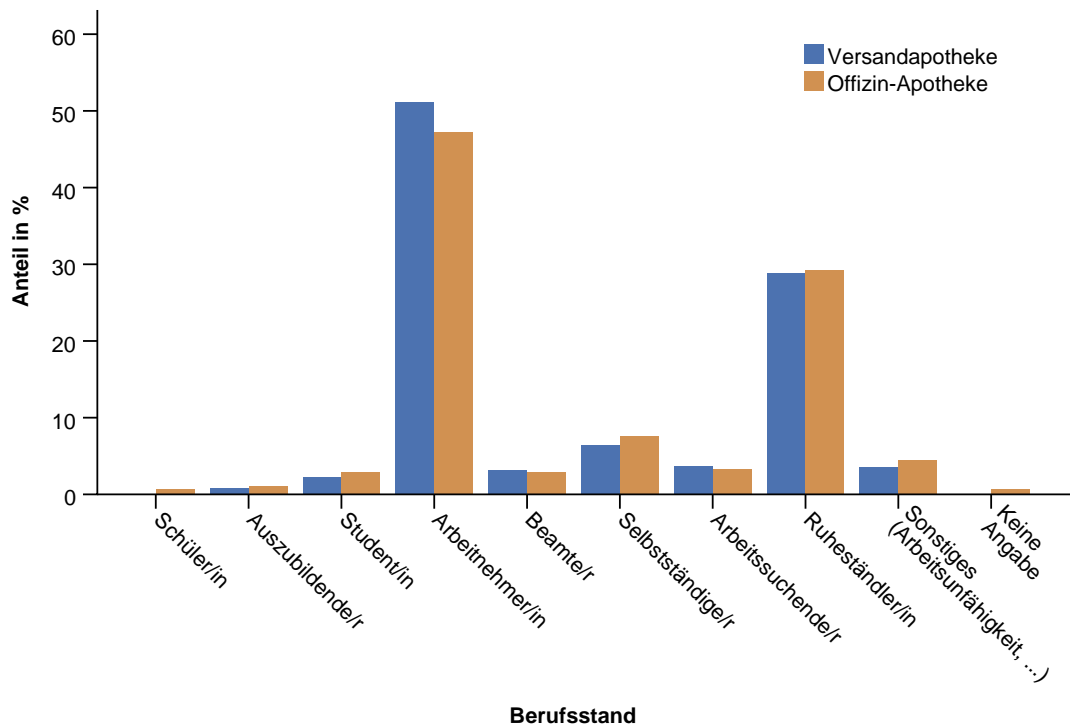


Abbildung 4.11.: Berufsstände nach Verkaufskanal

Ein Vergleich der Berufsstände nach dem Verkaufskanal (Abbildung 4.11) zeigt keinerlei relevante ( $r = 0,059$ ) oder signifikante ( $p = 0,570$ ) Unterschiede. Erst bei weiterer Differenzierung nach der Befragungsmethode ergeben sich Abweichungen. So sind bei den Patienten, welche das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke kauften und dort den Fragebogen ausfüllten, mit 45,4 % im Vergleich zu den online befragten Versandapotheken- (60,6 %) und Offizin-Apothekenkunden (61,1 %)

## 4.2. Personenbezogene Daten

Tabelle 4.18.: Berufsstände nach Verkaufskanal

Berufsstand	Versand- apotheke	Offizin- Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Schüler/innen	0,0 %	0,7 %	0,570 0,059
Auszubildende	0,8 %	1,1 %	
Studierende	2,3 %	2,9 %	
Erwerbstätige	60,6 %	57,8 %	
Arbeitslose	3,7 %	3,3 %	
Rentner	28,9 %	29,2 %	
Sonstiges (z. B. Arbeitsunfähigkeit)	3,5 %	4,4 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,6 %	

deutlich weniger Arbeitnehmer, dafür aber mehr Rentner (41,4 % vs. 28,9 % (Versand) bzw. 26,0 % (Offizin)) vertreten. Wie bereits unter den Punkten 5.2.5 und 5.2.6 erwähnt, muss auch hier die unterschiedliche Verteilung der Altersgruppen berücksichtigt werden. Da unter den Vor-Ort befragten Teilnehmern mehr ältere Personen sind, steigt der Anteil an Ruheständlern und der an Berufstätigen an.

Tabelle 4.19.: Berufsstände nach Befragungskanal

Berufsstand	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Schüler/innen	0,0 %	0,8 %	0,3 %	<0,001 0,114
Auszubildende	0,8 %	1,3 %	0,0 %	
Studierende	2,3 %	2,9 %	2,7 %	
Erwerbstätige	60,6 %	61,1 %	45,4 %	
Arbeitslose	3,7 %	3,8 %	1,4 %	
Rentner	28,9 %	26,0 %	41,4 %	
Sonstiges (z. B. Arbeitsunfähigkeit)	3,5 %	4,1 %	5,8 %	
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %	3,1 %	

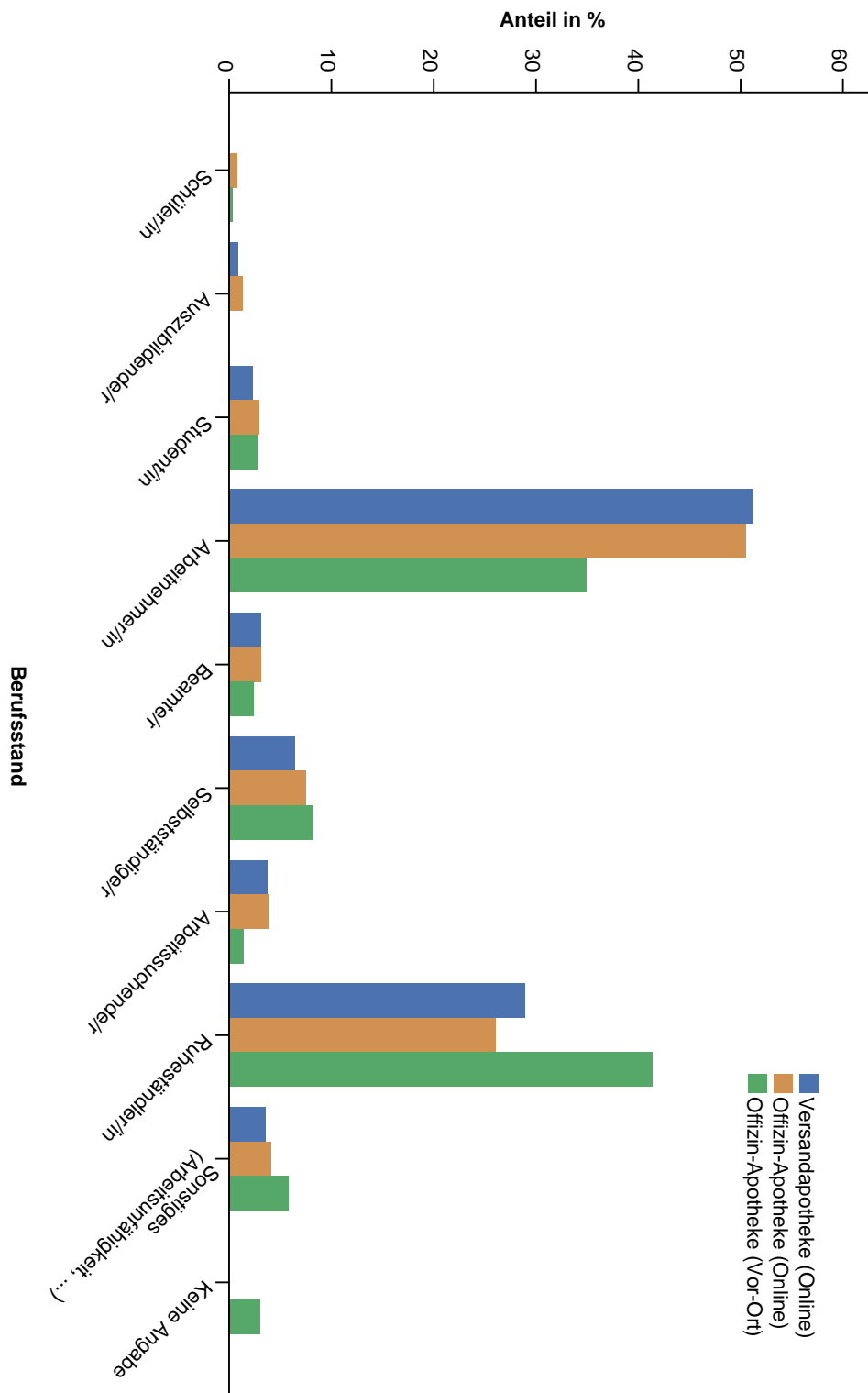


Abbildung 4.12.: Berufsstände nach Befragungskanal



### 4.2.8. Weitere Erkrankungen und Komedikation

Neben den personenbezogenen Daten wurden die Patienten im Rahmen der Studie auch zu weiteren Erkrankungen (Frage 21) und regelmäßig eingenommenen Arzneimitteln (Frage 22) befragt. Die Tabellen 4.20 und 4.21 geben darüber eine Übersicht.

Tabelle 4.20.: Von den Teilnehmern angegebene weitere Erkrankungen

Erkrankung	Anteil
Alkohol-/Drogenabhängigkeit	2,9 %
Asthma/COPD	9,5 %
Depressionen	21,3 %
Diabetes mellitus	11,3 %
Epilepsie	1,0 %
Grüner Star	2,3 %
Herz-Kreislauf-Erkrankung	16,6 %
Krebserkrankung	2,9 %
Migräne	11,9 %
Rückenschmerzen	31,9 %
Prostatavergrößerung	3,7 %
Schizophrenie	0,5 %
Schlafbezogene Atemstörung	6,1 %
Schlafbezogene Bewegungsstörung	4,6 %
Sonstige Erkrankung	7,3 %
Nein, keine weitere Erkrankung	31,2 %

Nur 31,2 % der Befragten gaben außer der Schlafstörung keine anderen Erkrankungen an. Unter den erwähnten Beschwerden wurden am häufigsten Rückenschmerzen (31,9 %), Depressionen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (16,6 %) erwähnt, gefolgt von Migräne (11,9 %), Diabetes mellitus (11,3 %) und Asthma bzw. COPD (9,5 %). In Deutschland zählen zu den Erkrankungen mit den höchsten Prävalenzen Rückenschmerzen, Bluthochdruck und psychische Störungen. Des Weiteren kommen Typ-2-Diabetes und Erkrankungen des Atmungssystems vermehrt vor.<sup>304,305</sup> Der Vergleich der Zahlen aus der Stichprobe mit denen der Bevölkerung Deutschlands zeigt eine hohe Übereinstimmung. Schlafstörungen gehen nicht selten mit Begleiterkrankungen einher. Hierzu zählen u. a. Depressionen, Herz- und Lungenerkrankungen, endokrinologische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Schmerzen und Kopfschmerzen. Diese können sowohl ursächlich für

die Schlaflosigkeit sein oder auch eine Folge dieser. Dementsprechend scheint es ebenfalls nicht überraschend, dass knapp zwei Drittel der Teilnehmer eine weitere Erkrankung angaben.

Tabelle 4.21.: Komedikation der Patienten

Medikation	Anteil
Blutdrucksenker	26,6 %
Blutverdünner	12,6 %
Magenschutz	12,1 %
Antidepressiva	10,4 %
Blutzuckersenkler	8,3 %
Schmerzmittel	17,5 %
Antiasthmatica	3,2 %
Antiepileptika	1,0 %
Entzündungshemmer	2,3 %
Sonstige Medikamente	14,0 %
Nein	46,3 %

Etwas mehr als die Hälfte der Teilnehmer gab außerdem eine regelmäßige Einnahme weiterer Arzneimittel an. Bei der Komedikation der Patienten machten Blutdrucksenker und Blutverdünner mit insgesamt 39,2 % und Schmerzmittel mit 17,5 % den größten Anteil aus. Ebenfalls häufig erwähnt wurden Arzneimittel zum Schutz des Magens, Antidepressiva und Antidiabetika. Die am häufigsten von den Befragten angegebenen Beschwerden (Schmerzen, Depressionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Diabetes mellitus) und die Angaben der Arzneimittel zeigen grundsätzlich sehr gute Übereinstimmungen. Abweichungen können generell dadurch zustande gekommen sein, dass im Rahmen des Fragebogens nach einer regelmäßigen Einnahme gefragt war und nicht jede Erkrankung (z. B. Rückenschmerzen oder Migräne) dementsprechend therapiert werden muss. Umgekehrt kann rein aus prophylaktischer Sicht eine Arzneimitteleinnahme indiziert sein. Über diesen letzten Punkt lässt sich bspw. die Differenz zwischen dem Anteil an Herz-Kreislauf-Erkrankten in der Stichprobe und dem deutlich höheren Anteil an Antihypertensiva und Antikoagulationen erklären. Dass weniger der Patienten, die eine Depression erwähnt haben, die Einnahme von Antidepressiva angaben, kann verschiedene Gründe haben. So wird in der Literatur häufig berichtet, dass nur 50 % oder weniger der Personen, die unter Depressionen leiden, ein Antidepressivum einnehmen. Dies kann zum einen daran liegen, dass Depressionen schwer zu diagnostizieren sind und nicht jeder Betroffene auch unbedingt einen Arzt aufsucht. Außerdem muss bei leichten Depressionen evtl. nicht direkt mit einem

Antidepressivum therapiert werden. Die Einnahme von Arzneimitteln zum Schutz des Magens lässt sich u. a. durch die Anwendung der Schmerzmittel erklären.

### 4.3. Schlafstörungen

Tabelle 4.22.: Übersicht über die von den Teilnehmern zu ihren Schlafstörungen gemachten Angaben

Frage	Anzahl Patienten
<b>Schlafstörung</b>	
Einschlafprobleme	1394 (73,0 %)
Durchschlafprobleme	930 (48,7 %)
Frühmorgendliches Erwachen	374 (19,6 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)
<b>Dauer</b>	
1 Woche	78 (4,1 %)
2 – 3 Wochen	218 (11,4 %)
1 Monat	159 (8,3 %)
> 1 Monat	367 (19,2 %)
> 3 Monate	459 (24,0 %)
> 1 Jahr	619 (32,4 %)
Keine Angabe	9 (0,5 %)
<b>Häufigkeit</b>	
1 x pro Monat	67 (3,5 %)
2 – 3 x pro Monat	258 (13,5 %)
1 – 2 x pro Woche	519 (27,2 %)
> 3 x pro Woche	698 (36,6 %)
Täglich	361 (18,9 %)
Keine Angabe	6 (0,3 %)
<b>Schweregrad</b>	
Schlafbeschwerden	409 (21,4 %)
Schlafbeschwerden und Einschränkungen am nächsten Tag	1111 (54,2 %)
Akute Insomnie	131 (6,9 %)
Chronische Insomnie	249 (13,0 %)
Keine Angabe	9 (0,5 %)
<b>Ursachen</b>	
Ängste/Sorgen	805 (42,2 %)
Stress	1026 (53,8 %)

### 4.3. Schlafstörungen

<b>Frage</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Nervosität	545 (28,6 %)
Einsamkeit	249 (13,0 %)
Trauer	222 (11,6 %)
Erkrankung	498 (26,1 %)
Nebenwirkung von Medikamenten	115 (6,0 %)
Abendlicher Koffein-/Alkohol-/ Drogenkonsum	120 (6,3 %)
Ungeeignete Schlafumgebung	145 (7,6 %)
Unregelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmik	289 (15,1 %)
Ich weiß es nicht	286 (15,0 %)
Sonstiges	38 (2,0 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)
<b>Auswirkungen auf</b>	
Gesundheit	945 (49,7 %)
Privat-/Familienleben	785 (41,3 %)
Berufsleben	616 (32,4 %)
Keine Auswirkungen	409 (21,5 %)
Keine Angabe	6 (0,3 %)
<b>Folgen</b>	
Erschöpfung/Müdigkeit	1068 (71,2 %)
Tagesschläfrigkeit	668 (44,5 %)
Schlechte Laune/Gereiztheit	715 (47,7 %)
Nervosität	419 (27,9 %)
Ängstlichkeit	245 (16,3 %)
Depressivität	413 (27,5 %)
Stimmungsschwankungen	587 (39,1 %)
Aufmerksamkeits-, Konzentrations-, Gedächtnisschwierigkeiten	702 (46,8 %)
Sonstiges	80 (4,2 %)
Keine Angabe	410 (21,5 %)
<b>Besuch beim Arzt</b>	
Ja	882 (46,2 %)
Nein	1026 (53,7 %)
Keine Angabe	1 (0,1 %)

### 4.3.1. Arten

Wie in Abbildung 4.13 dargestellt, gaben die im Rahmen der Studie befragten Patienten bei Frage 4 am häufigsten Probleme mit dem Einschlafen (73,0 %) an. An zweiter Stelle nannten die Teilnehmer Durchschlafstörungen (48,7 %) und an dritter Stelle frühmorgendliches Erwachen (19,6 %).

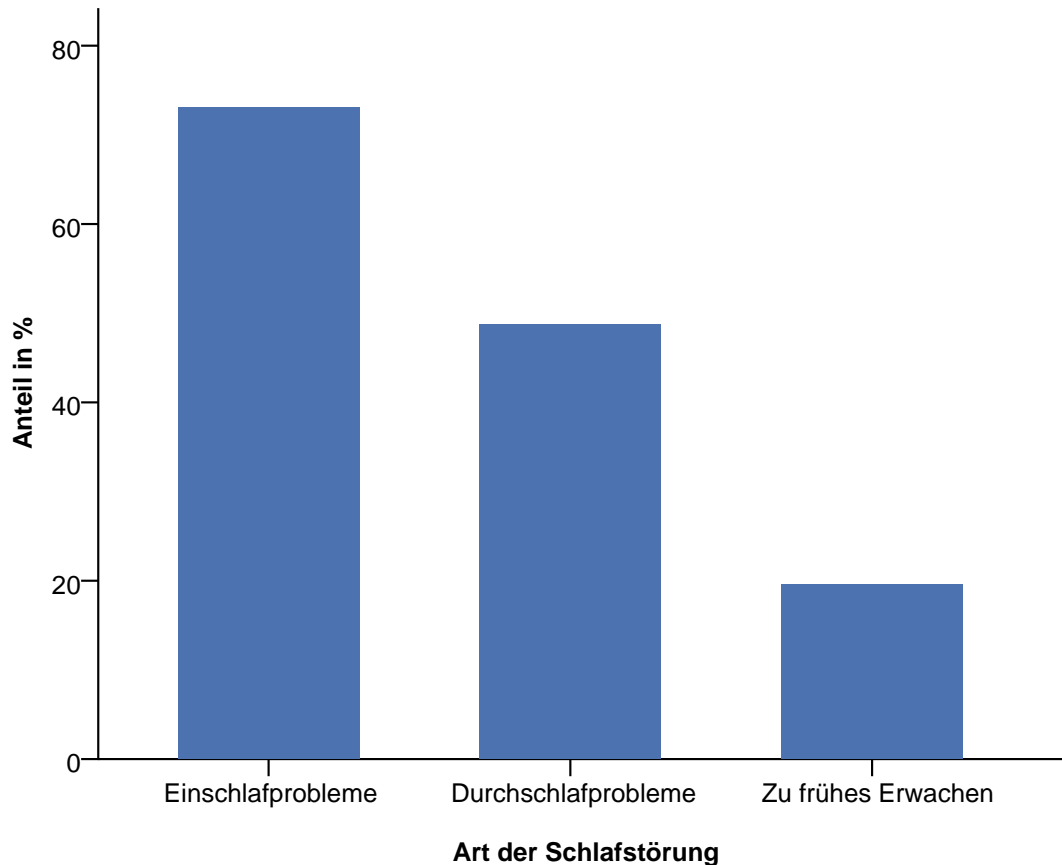


Abbildung 4.13.: Art der Schlafstörungen

Eine in Deutschland im Jahr 2021 durchgeführte Umfrage unter 1037 Erwachsenen ab 18 Jahren ergab, dass die Betroffenen häufiger unter Durchschlafproblemen (74,0 %) litten als unter Einschlafstörungen (63,0 %). Morgendliches Früherwachen war auch hier mit 39 % das am wenigsten häufige Symptom.<sup>306</sup> Es zeigt sich also, dass sich die Reihenfolge der Beschwerden zwischen dem vorliegenden Patientenkollektiv und einer Stichprobe der deutschen Allgemeinbevölkerung unterscheidet. Gleichwohl muss beachtet werden, dass es sich hier um eine sehr spezifische Stichprobe handelt und zwar um Betroffene, die auf Grund ihrer Schlafstörung bereits ein rezeptfreies Schlafmittel einnehmen. So zeigt eine Literaturrecherche, dass diejenigen, die Medikamente zur Verbesserung des Schlafs

### 4.3. Schlafstörungen

einnahmen (sowohl rezeptfreie als auch verschreibungspflichtige) häufiger über Schwierigkeiten beim Einschlafen berichteten.<sup>239,307</sup> Eine weitere Studie, bei der 5005 West-Europäer befragt wurden, ergab, dass Betroffene von Durchschlafstörungen signifikant ( $p < 0,05$ ) seltener eine Therapie erhielten als Personen mit den anderen Beschwerden.<sup>6</sup>

Ein Vergleich zeigt keine relevanten Unterschiede bei der Art der Schlafstörung und dem Geschlecht (Abbildung 4.14) bzw. dem Alter. Lediglich bei den 46 – 55-Jährigen ist der prozentuale Anteil an Einschlafstörungen geringer und dafür der Anteil an Durchschlafstörungen höher im Vergleich zu den anderen Altersgruppen. Ebenfalls kein Unterschied zeigte sich bei einem Vergleich zwischen dem Verkaufskanal ( $p = 0,534$ ;  $r = 0,014$ ) und dem Befragungskanal ( $p = 0,181$ ;  $r = 0,031$ ).

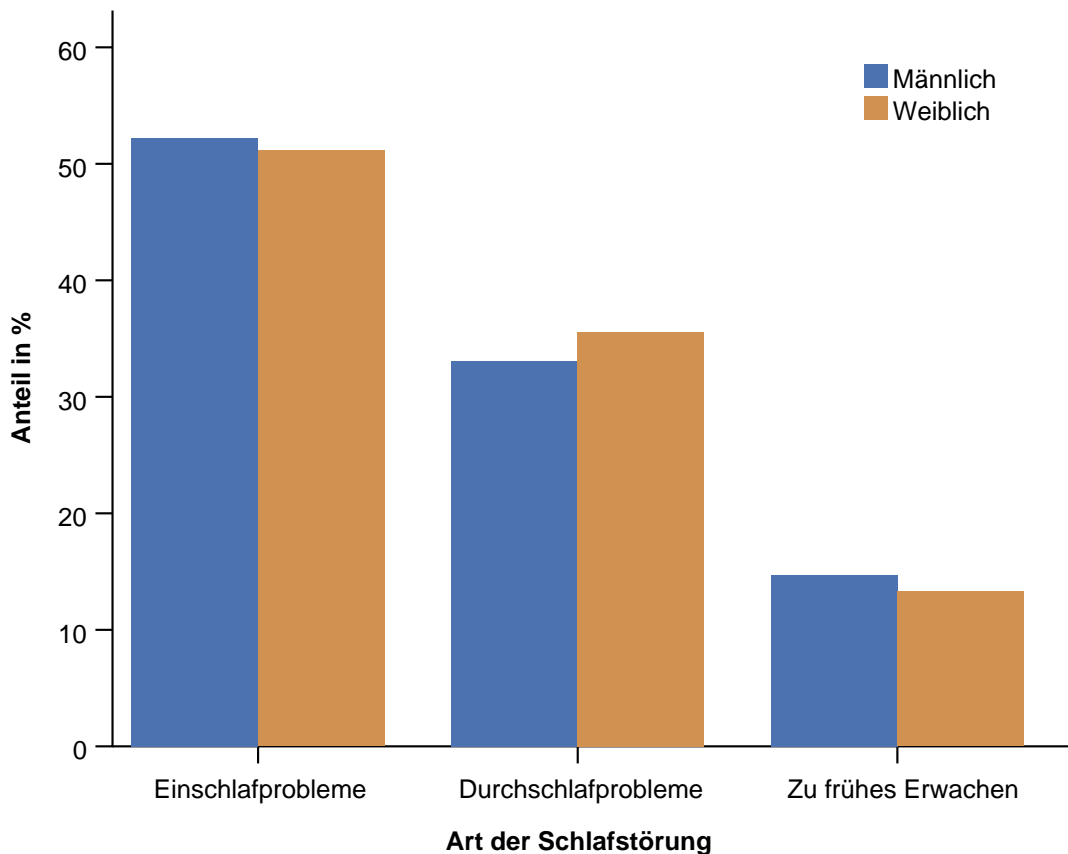


Abbildung 4.14.: Art der Schlafstörungen nach Geschlecht

Bei der Frage nach der Art der Schlafstörung war es möglich, auch Mehrfachantworten zu geben. 68,2 % der Patienten gaben lediglich ein Symptom (Ein-/Durchschlafstörung/morgendliches Früherwachen) an, wohingegen 22,2 % der Befragten zwei und 9,6 % alle drei Symptome erwähnten.

### 4.3.2. Dauer und Häufigkeit

Im Rahmen der Studie wurde auch danach gefragt, wie lange die Schlafstörung schon bestand und wie häufig diese auftrat, bevor der Patient mit der Einnahme des Schlafmittels begann (Fragen 8 und 9). Diese beiden Angaben werden für die Einschätzung der Schwere des Schlafproblems benötigt und zeigen, wie hoch der jeweilige Leidensdruck zu Beginn der Selbstmedikation war. Tabelle 4.23 enthält die von den Teilnehmern gemachten Angaben zur Dauer der Schlafstörung. Hieraus wird ersichtlich, dass mehr als die Hälfte der Befragten (56,4 %) bereits länger als drei Monate Beschwerden aufwies. Von diesen wiederum gab ebenfalls mehr als die Hälfte (32,4 %) an, die Schlaflosigkeit hätte bis zur Einnahme des Hypnotikums länger als ein Jahr andauert. Bei der Häufigkeit der Schlafstörung erwähnten 36,6 % der Patienten, öfters als drei Mal pro Woche unter dieser zu leiden. (Tabelle 4.24).

Tabelle 4.23.: Dauer der Schlafstörungen

Dauer	Anteil
1 Woche	4,1 %
2 – 3 Wochen	11,4 %
1 Monat	8,3 %
> 1 Monat	10,4 %
> 3 Monate	24,0 %
> 1 Jahr	32,4 %
Keine Angabe	0,5 %

Tabelle 4.24.: Häufigkeit der Schlafstörungen

Häufigkeit	Anteil
1 x pro Monat	3,5 %
2 – 3 x pro Monat	13,5 %
1 – 2 x pro Woche	27,2 %
> 3 x pro Woche	36,6 %
Täglich	18,9 %
Keine Angabe	0,3 %



### 4.3.3. Schweregrad

Für die Bestimmung der Schwere einer insomnischen Störung müssen neben der Dauer auch die Häufigkeit der Schlafprobleme und mögliche Einschränkungen am nächsten Tag berücksichtigt werden.<sup>119</sup> Die mildeste Form von Ein- und Durchschlafstörungen stellen gelegentlich (seltener als drei mal pro Woche und kürzer als drei Monate) auftretende Schlafbeschwerden ohne Tageseinschränkungen dar. Verspürt der Patient im Rahmen seiner gelegentlichen Schlafbeschwerden auch Einschränkungen am darauffolgenden Tag, sodass dieser möglicherweise Schwierigkeiten hat, seinen Alltag zu bewältigen, handelt es sich um die nächst schlimmere Stufe. Sobald bei dem Betroffenen die zuvor beschriebenen Probleme häufiger als drei mal pro Woche auftreten, spricht man von einer akuten und zusätzlich bei einer Dauer länger als drei Monate von einer chronischen Insomnie.

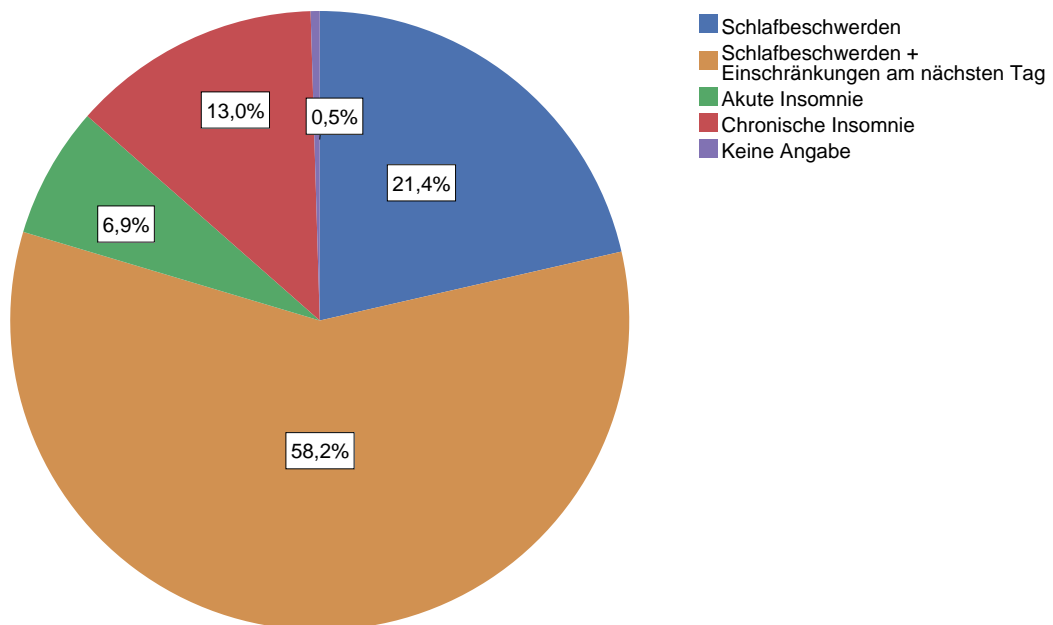


Abbildung 4.15.: Schweregrad der Schlafstörungen

Die Auswertung der Tagesbeeinträchtigungen (Frage 6), Dauer (Frage 8) und Häufigkeit (Frage 9) der Schlafstörungen ergab die in Abbildung 4.15 dargestellte Verteilung des Schweregrades. Ungefähr ein Fünftel (21,4 %) der Betroffenen begann mit der Einnahme des Schlafmittels auf Grund von gelegentlichen Schlafbeschwerden. Bei der überwiegenden Mehrheit (58,2 %) erfolgte die Selbstmedikation in Folge von gelegentlichen Schlafbeschwerden, die zusätzlich mit Tagesbeeinträchtigungen assoziiert waren. Nach den von den Patienten gemachten Angaben treffen auf 6,9 % die Kriterien einer akuten und auf 13,0 % die einer chronischen Insomnie zu, bevor diese damit begannen, ein Schlafmittel anzuwenden.

Ein Vergleich mit dem klinischen Algorithmus aus der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016“<sup>123</sup> zeigt, dass für die Befragten entweder keine oder eine andere Form der Therapie prinzipiell besser geeignet wäre. Personen mit gelegentlicher Schlaflosigkeit ohne Tagesbeeinträchtigungen bspw. werden im Rahmen dieses Therapieschemas gar nicht erwähnt. Bei Patienten, welche Beschwerden am nächsten Tag verspüren, wird zusätzlich zwischen erheblichen und unerheblichen Beeinträchtigungen unterschieden. Diejenigen ohne gravierende Tageseinschränkungen sollten zunächst über Schlaf, Schlafstörungen, deren Ursachen und nicht-pharmakologische Maßnahmen (Schlafhygiene, Schlaf-Wach-Rhythmus-Strukturierung, Stimuluskontrolle, Schlafrestriktion) informiert werden. Bei Betroffenen mit gravierenden Auswirkungen auf den nächsten Tag muss die Einnahme schlafstörender Substanzen (siehe auch Abschnitt 1.2.3) sowie das Vorliegen komorbider Schlafstörungen bzw. anderer organischer oder psychischer Erkrankungen überprüft werden. Letztlich empfiehlt die Leitlinie für Patienten mit einer Insomnie immer eine KVT-I als Mittel der ersten Wahl. Ist dies nicht umsetzbar oder nicht gewünscht, kann eine kurzfristige Einnahme von Schlafmitteln erfolgen.

#### 4.3.4. Ursachen

Aus Abbildung 4.16 lassen sich die von den Patienten im Rahmen von Frage 5 vermuteten Ursachen ihrer Schlafstörungen ablesen. Die häufigste Angabe ist zu 53,7 % „Stress“, gefolgt von „Ängste/Sorgen“ mit 42,2 %. Des Weiteren sind „Nervosität“ (28,5 %), „Erkrankung“ (26,1 %) und „unregelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmik“ (15,1 %) vielfach genannte Ursachen. Auch der Punkt „Einsamkeit“ erreicht immerhin 13,0 %.

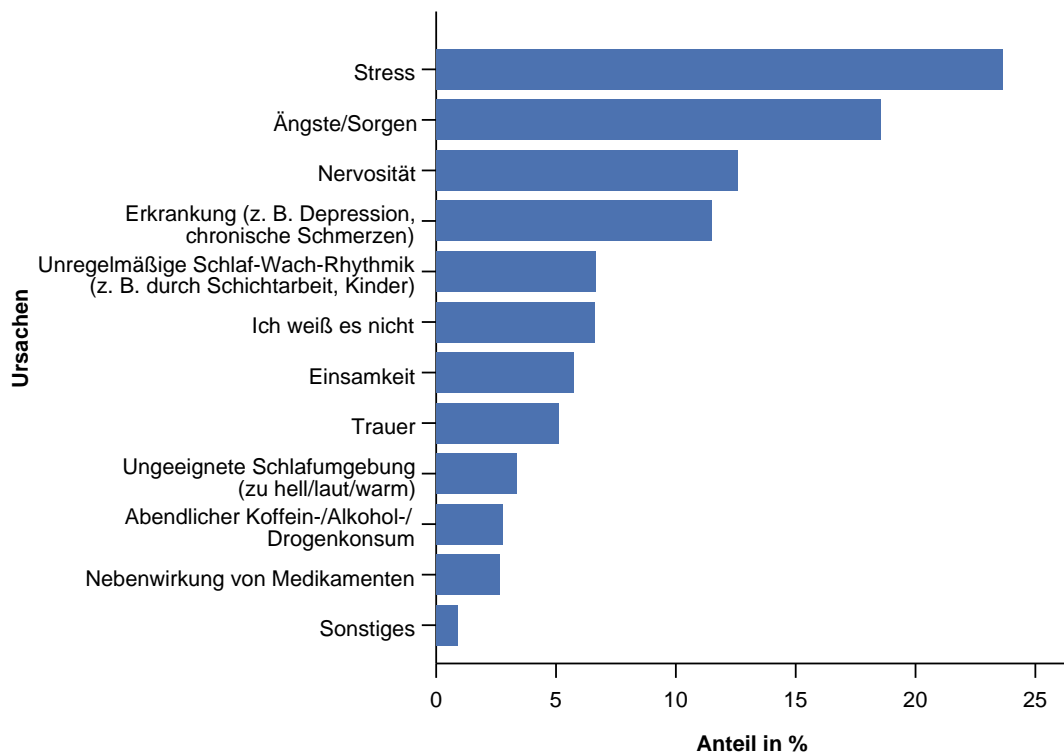


Abbildung 4.16.: Ursachen der Schlafstörungen

Der DAK Gesundheitsreport von 2010<sup>308</sup>, bei dem 1407 Erwerbstätige zwischen 35 und 65 Jahren in der Bundesrepublik Deutschland zu Störfaktoren des Schlafs befragt wurden, ergab folgende Ergebnisse: 39,7 % besonderer Stress und Belastungen, 24,2 % Gedankenkreisen, Grübeln, Sorgen, Ängste, 21 % Rhythmus entspricht nicht dem von Normalschläfern (ca. 23 – 7 Uhr), 20,5 % Schichtarbeit/wiederholtes Arbeiten nach 20 Uhr und 13,6 % Schmerzen und andere Unannehmlichkeiten. Der Vergleich dieser Angaben mit den hier vorliegenden Zahlen zeigt demnach gute Übereinstimmungen. So wurde in beiden Fällen von den Befragten am häufigsten Stress, Sorgen und Ängste als Ursachen angegeben, wenn auch in unterschiedlicher Höhe. An dritter Stelle tauchte bei der Bevölkerungsbefragung der DAK „anderer Rhythmus“ auf, wohingegen die im Rahmen der Studie befragten Teilnehmer

„Nervosität“ nennen. Die beiden folgenden Faktoren „Schichtarbeit“ bzw. „unregelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmik“ und „Erkrankung“ bzw. „Schmerzen/andere Unannehmlichkeiten,“ wurden jeweils in umgekehrter Reihenfolge erwähnt. Die beobachteten Unterschiede können sich zum einen anhand der unterschiedlichen Stichproben erklären lassen und zum anderen auf Grund der verschiedenen Ausgangssituationen. Es muss bedacht werden, dass zum Zeitpunkt der Studie bereits die COVID-19-Pandemie ausgebrochen war. So beschreiben Ellemarije Altena *et al.* in einer Veröffentlichung von April 2020, dass die Bevölkerung auf Grund der aktuellen Situation und besonders auf Grund des Lockdowns verstärkt unter Stress, Unsicherheit, Sorgen, Ängsten und Einsamkeit leidet, was negative Auswirkungen auf den Schlaf zur Folge hat.<sup>309</sup> Zu den potentiellen Ängsten zählt bspw. *„die Angst, vom Virus angesteckt zu werden (Infektions- und Krankheitsängste); die Angst, Angehörige durch das Virus zu verlieren (Verlustängste); wirtschaftliche Ängste vor Einkommens- oder Arbeitsverlust; soziale Ängste, z. B. davor, keinen Kontakt mehr mit Kollegen, Freunden und Bekannten zu haben und zu vereinsamen; Versorgungsängste, z. B. davor, nicht mehr einkaufen zu können oder keine Lebensmittel oder Medikamente mehr zu erhalten und politische Ängste vor Verlust der Grundrechte oder angesichts von Verschwörungstheorien.“*<sup>310</sup> Die höheren Prozentwerte bei Stress und Sorgen/Ängste sowie die vergleichsweise häufige Nennung von Einsamkeit könnten somit erklärt werden. Des Weiteren ist es möglich, dass im Rahmen dieser Befragung mehr Personen den Punkt „Erkrankung“ auswählten, da sie entweder an Corona selbst oder einer Folgeerkrankung litten.

Tabelle 4.25.: Ursachen der Schlafstörungen nach Geschlecht

Ursachen	Männlich	Weiblich
Ängste/Sorgen	36,7 %	46,8 %
Stress	53,4 %	54,1 %
Nervosität	29,2 %	28,2 %
Einsamkeit	12,3 %	13,5 %
Trauer	8,9 %	13,9 %
Erkrankung (z. B. Depression, chronische Schmerzen)	22,5 %	29,1 %
Nebenwirkung von Medikamenten	7,8 %	4,7 %
Abendlicher Koffein-/Alkohol-/Drogenkonsum	8,0 %	4,9 %
Ungeeignete Schlafumgebung	9,5 %	6,1 %
Unregelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmik	19,6 %	11,6 %
Ich weiß es nicht	13,3 %	16,3 %
Sonstiges	0,6 %	3,0 %
Keine Angabe	0,0 %	0,0 %

Werden die Ursachen der Schlafstörungen getrennt nach Frauen und Männern betrachtet, fällt auf, dass sich einige Unterschiede ergeben (siehe Tabelle 4.25). Hierbei sind der Punkt „Ängste/Sorgen“ ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,101$ ) und „unregelmäßige Schlaf-Wach-Rhythmik (z. B. durch Schichtarbeit, Kinder)“ ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,111$ ) zwischen beiden Geschlechtern deutlich abweichend. Dabei leiden Frauen signifikant häufiger unter Ängsten und Sorgen, Männer dagegen öfter unter dem schlechten Schlafrhythmus. Diese Erkenntnisse decken sich exakt mit den Ergebnissen aus einer in Großbritannien mit 7403 18 – 74-Jährigen durchgeführten Studie.<sup>311</sup> Unter dem Punkt „Sonstiges“ gaben viele Frauen „*Wechseljahresbeschwerden*“ an. Darüberhinaus wurde von einer älteren Dame „*Versorgung eines pflegebedürftigen Familienmitglieds*“ und von zwei anderen Frauen „*früher viel Nachtdienst*“ bzw. „*Jahrzehnte lang Nachtdienst /Bereitschaftsdienst*“ genannt.

Bei der Unterscheidung der angegebenen Ursachen nach dem Alter zeigt sich, dass über alle Altersgruppen betrachtet die größten Unterschiede bei den Punkten „Stress“ ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,453$ ) und „Schlaf-Wach-Rhythmus“ ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,204$ ) auftreten. Insbesondere Jüngere (18 – 45-Jährige) geben am häufigsten „Ängste/Sorgen“, „Ängste/Sorgen“, „Nervosität“, „Einsamkeit“, „Trauer und „abendlicher Alkohol-/Koffein-/Drogenkonsum“ sowie eine „ungeeignete Schlafumgebung“ bzw. einen „unregelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus“ an. Auffällig ist, dass auch bereits sehr junge Menschen im Alter von 18 bis 25 Jahren besonders häufig „Ängste/Sorgen“, „Stress“, „Nervosität“ und „Einsamkeit“ erwähnen. Bei Befragten mittleren Alters (46 – 65-Jährige) wurden als potentielle Ursachen der Schlafstörungen vor allem andere „Erkrankungen“ sowie sonstige Gründe genannt. Wohingegen ältere Patienten (> 66-Jährige) im Vergleich zu den anderen Altersgruppen am häufigsten „Nebenwirkungen von Medikamenten“ und „Ich weiß es nicht“ angegeben hatten. Ein Grund für die oben erwähnten Unterschiede kann ebenfalls die Corona-Pandemie sein. So ergaben diverse Studien in verschiedensten Ländern, dass jüngere Menschen stärker unter der pandemiebedingten Situation litten als Ältere. Die Älteren erwiesen sich als resilienter gegenüber Angst, Depressionen und anderen stressbedingten psychischen Leiden.<sup>312</sup> Auch eine in Deutschland von April bis Mai 2020 durchgeführte Online-Umfrage unter 4335 Erwachsenen zwischen 18 und 95 Jahren brachte hervor, dass ein jüngeres Alter mit depressiven Verstimmungen, Ängsten und Einsamkeit auf Grund der Pandemie assoziiert ist.<sup>313</sup> Hier spielen u. a. finanzielle Sorgen, Ängste bezüglich der Arbeitssituation und Befürchtungen hinsichtlich der Ausbildungsmöglichkeiten eine Rolle.<sup>310</sup>

### 4.3.5. Auswirkungen und Folgen

Bei Frage 6 zu den Auswirkungen der Schlafstörungen gaben die Betroffenen an erster Stelle Beeinträchtigungen der Gesundheit (49,7 %) an. Am zweithäufigsten wurden Auswirkungen auf das Privat- bzw. Familienleben (41,3 %) erwähnt, am seltensten wurden diejenigen auf das Berufsleben (32,4 %) genannt. Etwa ein Fünftel der Befragten gab „Keine Auswirkungen“ an. Bei einer in Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien und Großbritannien im Jahr 2005 durchgeführten Befragungsstudie nannten die Teilnehmer ebenfalls die Auswirkungen auf das Familienleben am häufigsten, gefolgt vom Berufsleben. Dass bei dieser Untersuchung nicht nach der Gesundheit gefragt wurde, muss berücksichtigt werden. Die Autoren der Studie, Damien Léger *et al.*, untersuchten außerdem Zusammenhänge zwischen demografischen sowie weiteren Merkmalen und den Auswirkungen. So fanden sie u. a. heraus, dass die Auswirkungen der Schlafprobleme auf das tägliche Funktionieren mit der Anzahl der von der Person angegebenen Symptome und der Häufigkeit der Schlafstörung statistisch signifikant zusammenhängen.<sup>6</sup> Tatsächlich zeigt sich dieses Ergebnis auch bei den Daten des vorliegenden Forschungsprojekts: Umso mehr Symptome und umso häufiger die Schlafstörung, desto eher wurden Auswirkungen auf den Tag (v. a. auf die Gesundheit und das Privat-/Familienleben) berichtet ( $p < 0,001$ ). Des Weiteren zeigte sich, dass Personen mit Einschlafproblemen am häufigsten Beeinträchtigungen auf das Privat-/Familienleben ( $p = 0,005$ ;  $r = 0,065$ ) und diejenigen mit Durchschlafproblemen oder morgendlichem Früherwachen öfters Auswirkungen auf die Gesundheit erwähnten ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,123$  bzw.  $0,121$ ).

Tabelle 4.26.: Auswirkungen der Schlafstörungen auf den Alltag der Betroffenen

Auswirkungen auf	Anteil
Gesundheit	49,7 %
Privat-/Familienleben	41,3 %
Berufsleben	32,4 %
Keine Auswirkungen	21,5 %
Keine Angabe	0,3 %

Neben den generellen Auswirkungen wurde mittels Frage 7 zusätzlich nach den genauen Folgen der Schlaflosigkeit gefragt. An dieser Stelle erwähnten die Betroffenen am ehesten „Erschöpfung/Müdigkeit“ (71,2 %), „Schlechte Laune/Gereiztheit“ (47,7 %), „Aufmerksamkeits-, Konzentrations- oder Gedächtnisschwierigkeiten“ (46,8 %) und „Tagesschläfrigkeit“ (44,6 %) sowie „Stimmungsschwankungen“ (39,2 %). Aber auch Nervosität, Depressivität und Ängstlichkeit waren genannte Folgen. Dass Depressivität mit 27,6 % immer noch vergleichsweise häufig ausgewählt wurde, passt zu der in der Einleitung beschriebenen Theorie der

### 4.3. Schlafstörungen

---

bidirektionalen Beziehung zwischen insomnischen Schlafstörungen und weiteren Erkrankungen. Um noch einmal auf die bereits oben erwähnte Studie aus dem Jahr 2005 von D. Léger *et al.* zurückzukommen: Hier gaben die Befragten ebenfalls am häufigsten körperliche Müdigkeit entweder am Morgen oder im Laufe des Tages, schlechte Laune, Konzentrationschwäche und geistige Müdigkeit als Folge von Schlafproblemen an.<sup>6</sup>

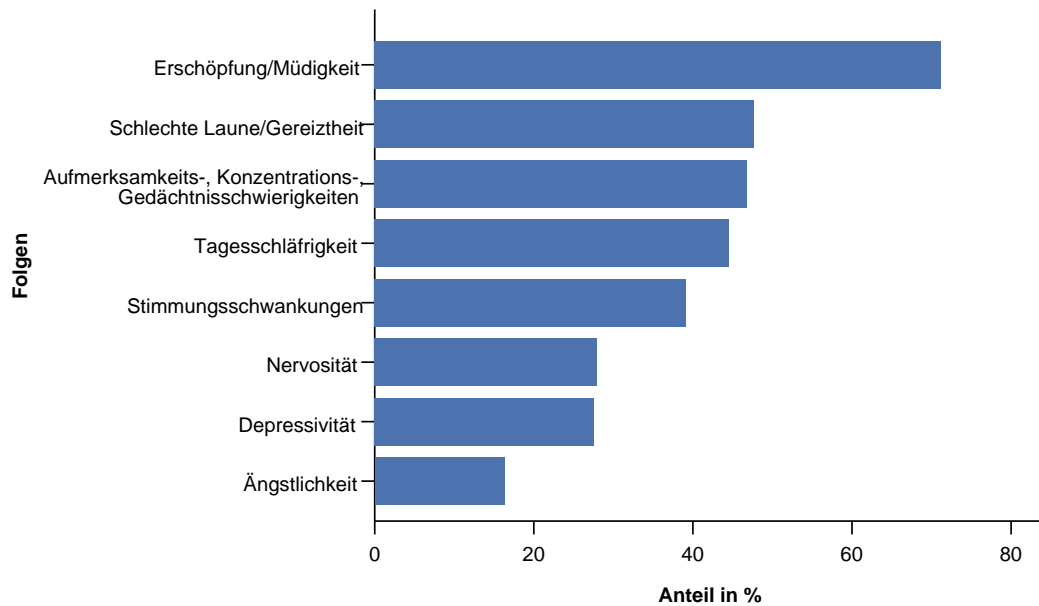


Abbildung 4.17.: Folgen der Schlafstörungen

### 4.3.6. Konsultation eines Arztes

Wie die Auswertung von Frage 10 und die folgende Abbildung zeigt, konsultierten weniger als die Hälfte der Patienten angesichts ihrer Schlafprobleme einen Arzt. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei einer Befragung von mehreren Tausend West-Europäern gewonnen: 47,0 % der Teilnehmer, die über eine Schlafstörung berichteten, hatten bisher noch nicht mit einem Arzt über diese gesprochen.<sup>6</sup> Im Rahmen einer bei 5.207 Erwerbstätigen im Alter von 18 – 65 Jahren in Deutschland durchgeführten Umfrage gaben sogar fast 84 % Prozent der Befragten mit einer Insomnie an, in den letzten 12 Monaten keine ärztliche Behandlung in Anspruch genommen zu haben.<sup>5</sup> Gründe, warum Betroffene keinen Mediziner aufsuchen, sind: „Ich wollte ohne ärztliche Hilfe auskommen“, „Schlafprobleme waren nie so schwerwiegend, dass ich dies für nötig hielt“, „Ich wusste nicht, dass ein Arzt mir bei Schlafproblemen helfen könnte“.<sup>5</sup>

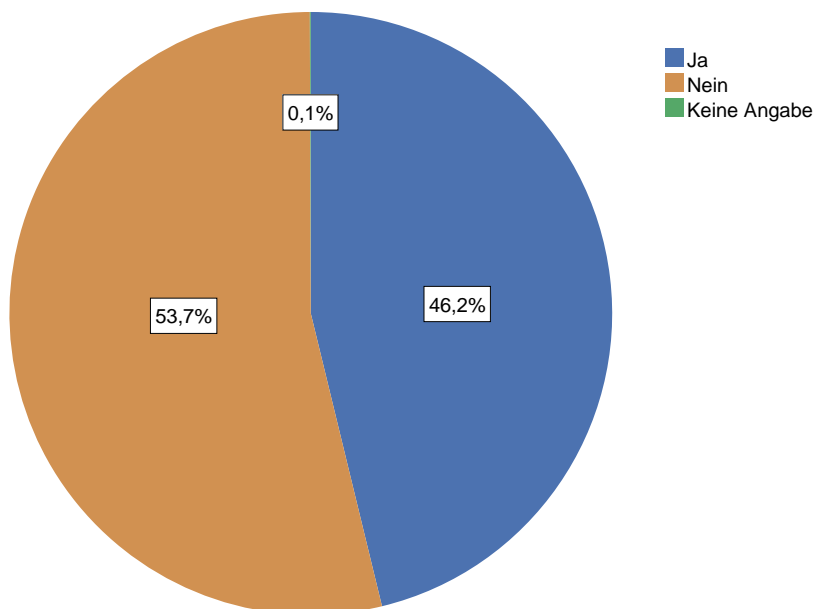


Abbildung 4.18.: Konsultation eines Arztes auf Grund der Schlafstörung



## 4.4. Schlafmittel

Tabelle 4.27.: Übersicht über die von den Teilnehmern zu ihrem Schlafmittel gemachten Angaben

Frage	Anzahl Patienten
<b>Schlafmittel</b>	
Antihistaminikum	600 (31,4 %)
Phytotherapeutikum	1309 (68,6 %)
<b>Wirksamkeit</b>	
Stimme zu	579 (30,3 %)
Stimme eher zu	888 (46,5 %)
Weder noch	238 (12,5 %)
Stimme eher nicht zu	164 (8,6 %)
Stimme nicht zu	39 (2,0 %)
Keine Angabe	1 (0,1 %)
<b>Art der Wirkung</b>	
Schlaffördernd	844 (57,5 %)
Beruhigend	788 (53,7 %)
Entspannend	674 (45,9 %)
Euphorisierend	31 (2,1 %)
Sonstiges	2 (0,1 %)
Keine Angabe	441 (23,1 %)
<b>Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen durch</b>	
Arzt	340 (13,3 %)
Apotheke	775 (30,3 %)
Beipackzettel	1128 (44,1 %)
Internet	155 (6,1 %)
Keine Informationen	161 (6,3 %)
Keine Angabe	8 (0,4 %)
<b>Informationen zur Dosierungsempfehlung durch</b>	
Arzt	389 (15,3 %)
Apotheke	857 (33,7 %)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

---

<b>Frage</b>	<b>Anzahl Patienten</b>
Beipackzettel	1126 (44,3 %)
Internet	113 (4,4 %)
Keine Informationen	59 (2,3 %)
Keine Angabe	7 (0,4 %)
<b>Vorangegangene Therapie</b>	
Ja	480 (25,1 %)
Nein	1422 (74,5 %)
Keine Angabe	7 (0,4 %)

#### 4.4.1. Verteilung

Wie sich aus Frage 1 des Fragebogens ergab, nehmen in der Stichprobe ca. ein Drittel der Befragten ein Antihistaminikum und etwa zwei Drittel ein Phytotherapeutikum ein (siehe Abbildung 4.19). Dass in der Stichprobe die Mehrheit der Befragten pflanzliche Schlafmittel anwenden, könnte verschiedene Gründe haben. Eine Möglichkeit ist, dass es an der Zusammensetzung des Patientenkollektivs liegt. Eine weitere Option ist eine unterschiedliche Teilnahmebereitschaft der Befragten. Möglicherweise sprechen Personen, welche ein Phytotherapeutikum einnehmen, offener und bereitwilliger über ihre Pharmakotherapie, da diese Präparate im Allgemeinen als unbedenklicher angesehen werden. Anhand der während der Rekrutierungsphase durchgeführten Telefoninterviews mit den Apothekern, lässt sich diese Vermutung bekräftigen. Die Apothekenangestellten berichteten vielfach, dass Patienten, die ein Antihistaminikum in der Apotheke kauften, peinlich berührt bzw. sehr abweisend auf die Rekrutierung reagiert hätten. Auch Roussin *et al.* berichten, dass die Rücklaufquoten bei Arzneimitteln, die psychoaktive Wirkstoffe (Codein, Doxylamin) enthielten, niedriger als in der Kontrollgruppe waren. Die Autoren folgern daraus, dass besonders die Patienten, die von einem problematischen Konsum betroffen sind, Vorbehalte gehabt haben, den Fragebogen zu beantworten.<sup>250</sup> Alternativ könnte die Verteilung durch das Empfehlungsverhalten der Apotheker zustande kommen. Eine Umfrage aus dem Jahr 2020 unter deutschen Apothekern und Apothekenpersonal zeigte, dass der Großteil ein pflanzliches Schlafmittel zur Selbstmedikation empfahl (77,9 %). Zu chemischen und homöopathischen Präparaten wurde von 11,3 % bzw. 9,3 % der Angestellten geraten.<sup>314</sup>

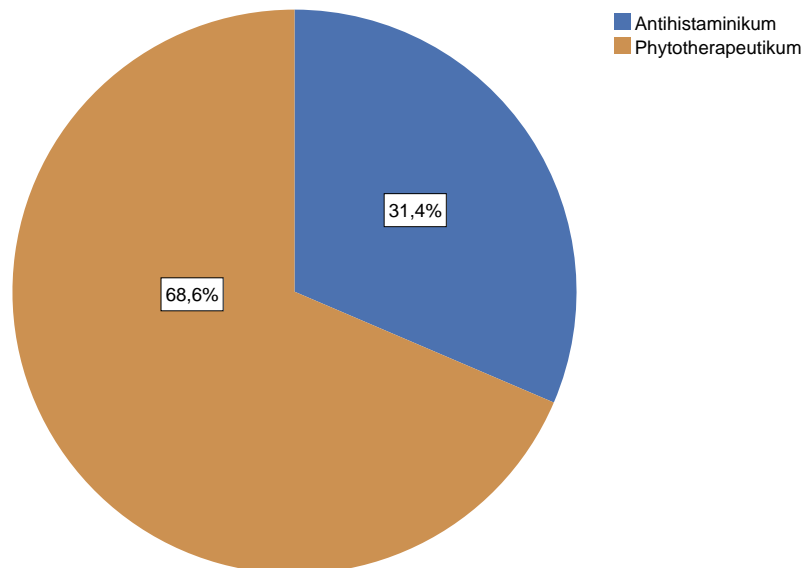


Abbildung 4.19.: Verteilung Präparatgruppe

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

In den Tabellen 4.28 und 4.29 sind die einzelnen Präparate aufgelistet. Hieraus wird ersichtlich, dass bei den Antihistaminika mit Abstand am häufigsten das Arzneimittel Hoggar Night mit 53,2 %, gefolgt von Schlafsterne (14,8 %), Vivinox Sleep stark (7,2 %) und SchlafTabs-ratiopharm (7,0 %), vertreten war. Bei den Patienten, welche ein Phytotherapeutikum einnahmen, gab ca. ein Viertel an, Baldrian-Dispert Nacht (25,7 %) anzuwenden. Auf dieses Kombinationspräparat folgten die Baldrian-Monopräparate Baldrian Nacht 700mg (19,6 %), Baldrian-ratiopharm (15,7 %) und Baldrian-Dispert (8,0 %).

Tabelle 4.28.: Übersicht über die von den Teilnehmern eingenommenen Antihistaminika

Präparate	Anzahl Patienten
Abopretten	14 (2,3 %)
Betadorm-D	9 (1,5 %)
Diphenhydramin	1 (0,2 %)
Docpelin Nachtsterne	4 (0,7 %)
Dolestan forte	4 (0,7 %)
Dorm	14 (2,3 %)
Dormutil N	13 (2,2 %)
GIB Diphenhydramin	1 (0,2 %)
Gittalun	1 (0,2 %)
Halbmond	6 (1,0 %)
Hemodorm	2 (0,3 %)
Hevert-Dorm	1 (0,2 %)
Hoggar Night	319 (53,2 %)
Medicon Abopretten	1 (0,2 %)
Moradorm Nachtruhe	4 (0,7 %)
nervo OPT N	2 (0,3 %)
Schlafsterne	89 (14,8 %)
Schlaftabletten Diphenhydramin/Medicon	3 (0,5 %)
Schlaftabletten Diphenhydramin/Neovel	4 (0,7 %)
Schlaftabletten Diphenhydramin/WL	2 (0,3 %)
Schlaftabletten elac	1 (0,2 %)
SchlafTabs-ratiopharm	42 (7,0 %)
Sedaplust	1 (0,2 %)
Sedopretten	1 (0,2 %)

#### 4.4. Schlafmittel

Präparate	Anzahl Patienten
SLEEPWELL	3 (0,5 %)
Sodormwell	1 (0,2 %)
Valocordin-Doxylamin	1 (0,2 %)
Vivinox Sleep	13 (2,2 %)
Vivinox Sleep stark	43 (7,2 %)

Tabelle 4.29.: Übersicht über die von den Teilnehmern eingenommenen Phytotherapeutika

Präparate	Anzahl Patienten
ALLUNA	67 (5,1 %)
Ardeysedon	15 (1,1 %)
Ardeysedon Nacht	25 (1,9 %)
Baldrian Nacht 700mg	256 (19,6 %)
Baldrian-Dispert	105 (8,0 %)
Baldrian-Dispert Nacht	336 (25,7 %)
Baldrian-Dispert Tag	24 (1,8 %)
Baldrian-ratiopharm	206 (15,7 %)
Baldriantinktur Herbata DAB 8	1 (0,1 %)
Baldriantinktur Hetterich	4 (0,3 %)
Baldriantinktur Melival	7 (0,5 %)
Baldriparan Stark für die Nacht	88 (6,7 %)
Baldriparan zur Beruhigung	12 (0,9 %)
Baldrivit	2 (0,2 %)
Baldurat	1 (0,1 %)
Biosedon	1 (0,1 %)
Caelo Baldrian	2 (0,2 %)
Calmaif	6 (0,5 %)
Dr. Böhm Passionsblume	2 (0,2 %)
Euvegal 320/160 mg	3 (0,2 %)
Euvegal Balance	3 (0,2 %)
Klosterfrau Baldrian forte 600	22 (1,7 %)
Kneipp Baldrian Nacht	1 (0,1 %)
Kytta-Sedativum	8 (0,6 %)

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

Präparate	Anzahl Patienten
Kytta-Sedativum Dragees	15 (1,1 %)
Lioran centra	9 (0,7 %)
Lioran die Passionsblume	22 (1,7 %)
Luvased mono	1 (0,1 %)
Luvased Nacht zum Einschlafen	11 (0,8 %)
Pascoflair	9 (0,7 %)
Passiflora Curarina	2 (0,2 %)
Passio Balance	2 (0,2 %)
Sedacur forte	8 (0,6 %)
Sedariston Tropfen	3 (0,2 %)
Sedariston Tropfen für die Nacht	6 (0,5 %)
Selon Beruhigungs- und Einschlafdragee	6 (0,5 %)
Thüringer Baldriantinktur	4 (0,3 %)
Valeriana Hevert Beruhigungsdragees	1 (0,1 %)
VALVERDE Passiflor Beruhigungsdragees	1 (0,1 %)
Vivinox Day Beruhigungsdragees	9 (0,7 %)
Vivinox Night	3 (0,2 %)

Die Verteilung der Schlafmittel im Patientenkollektiv nach verschiedenen soziodemographischen Merkmalen und dem Verkaufs- bzw. Befragungskanal wird im Folgenden dargestellt. Es zeigt sich, dass die beiden Präparatgruppen „Antihistaminika“ und „Phytotherapeutika“ über das Alter, das Geschlecht, den Bildungsabschluss und den Berufsstand unterschiedlich verteilt sind. Diese Unterschiede werden für den Vergleich der arzneimittelbezogenen Probleme zwischen den beiden Präparatgruppen im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt.

##### 4.4.1.1. Verteilung nach Alter

Die in Abbildung 4.20 dargestellte Verteilung der Präparatgruppen zeigt, dass in der Stichprobe mehr jüngere Patienten, die ein pflanzliches und mehr Ältere, die ein synthetisches Schlafmittel anwenden, vorkommen. Diese Unterschiede sind sowohl statistisch signifikant als auch praktisch relevant ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,221$ ). Tatsächlich machte Donald L. Bliwise *et al.* eine ähnliche Feststellung: Bei einer Auswertung von 31.044 in den USA durchgeführten Interviews beobachteten sie eine Korrelation zwischen dem Alter und der Anwendung von Baldrian- bzw. verschreibungspflichtigen Präparaten. Die Ergebnisse zeigten, dass ältere Proban-

den Baldrian im Vergleich zu jüngeren und mittleren Altersgruppen weniger oft konsumierten. Dies steht im Gegensatz zu verschreibungspflichtigen Medikamenten gegen Schlaflosigkeit, die von älteren Erwachsenen anteilig häufiger eingenommen wurden.<sup>315</sup> Auch eine weitere Untersuchung in Kanada kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme pflanzlicher Präparate bei Schlafstörungen mit einem jüngeren Alter assoziiert ist.<sup>316</sup> Antihistaminika wurden bei beiden Studien nicht speziell berücksichtigt.

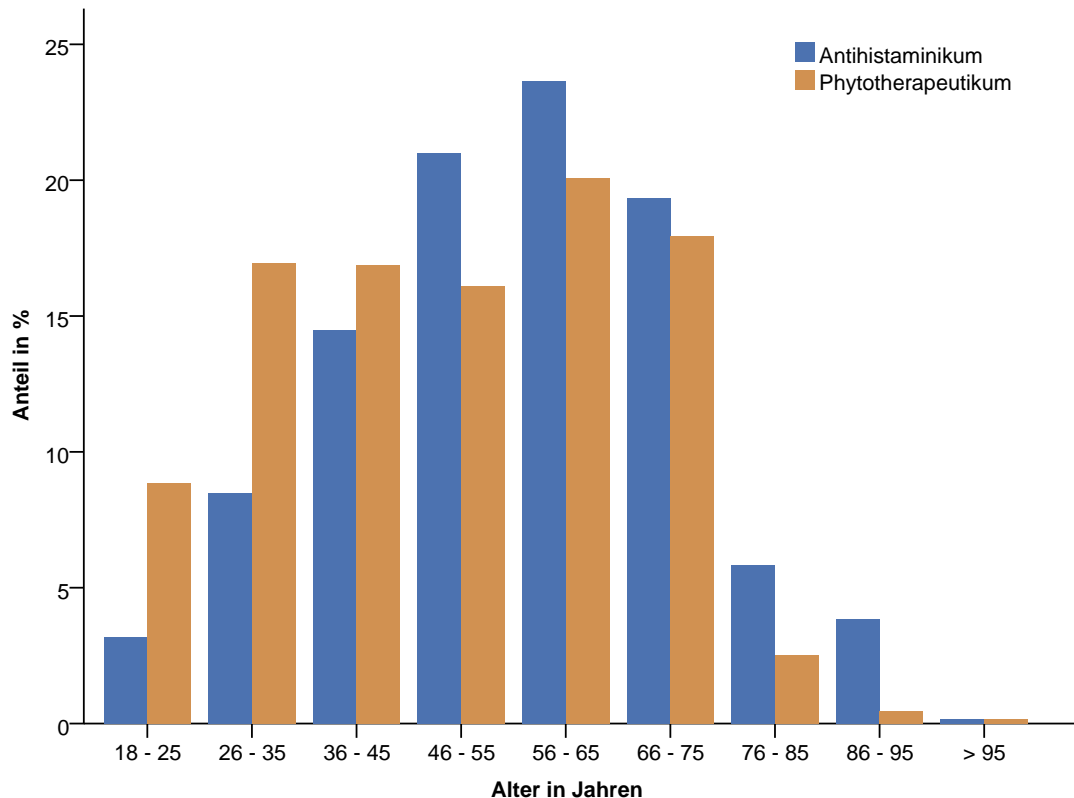


Abbildung 4.20.: Verteilung Präparatgruppe nach Alter

#### 4.4.1.2. Verteilung nach Geschlecht

Bei der Verteilung der Präparate nach dem Geschlecht zeigt sich im Patientenkollektiv ein signifikanter Unterschied mit sehr schwachem Zusammenhang ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,100$ ). Interessant ist, dass in der Stichprobe mehr Männer vertreten sind, die ein Phytotherapeutikum einnehmen als Frauen. Diese gaben im Rahmen der Befragung häufiger die Einnahme von Antihistaminika an. Worauf diese Verteilung beruht, bleibt fraglich. Zu beachten ist allerdings, dass der  $r$ -Wert gerade so einen relevanten Zusammenhang zeigt. Auf eine Korrelation oder auf einen Kausalzusammenhang zu schließen, ist an dieser Stelle nicht angebracht.

Tabelle 4.30.: Verteilung der Präparatgruppen nach Alter

Alter in Jahren	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
18 – 25	3,2 %	8,9 %	<0,001 0,221
26 – 35	8,5 %	17,0 %	
36 – 45	14,5 %	16,9 %	
46 – 55	21,0 %	16,1 %	
56 – 65	23,7 %	20,1 %	
66 – 75	19,3 %	18,0 %	
76 – 85	5,8 %	2,5 %	
> 85	4,0 %	0,7 %	

Tabelle 4.31.: Verteilung der Präparatgruppen nach Geschlecht

Geschlecht	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Männlich	37,4 %	48,1 %	<0,001
Weiblich	62,6 %	51,9 %	0,100

#### 4.4.1.3. Verteilung nach Rauchern

Tabelle 4.32 stellt die Verteilung der Präparatgruppen nach den Rauchern dar. Demnach umfasst die Stichprobe mehr Raucher, die ein Phytotherapeutikum gegen ihre Schlafbeschwerden einnehmen. Hierbei muss unbedingt berücksichtigt werden, dass nach dem Phi-Koeffizienten keine Korrelation besteht. Dass dennoch eine Tendenz zu erkennen ist, liegt vermutlich an dem oben erwähnten Zusammenhang. So gaben die Männer im Kollektiv öfter an, ein pflanzliches Schlafmittel anzuwenden. Gleichzeitig rauchen männliche Personen häufiger als weibliche. Dies zeigte sich zum einen in der Stichprobe ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,165$ ), zum anderen ist diese Verteilung auch in der deutschen Allgemeinbevölkerung zu beobachten: „Männer rauchen mit 27 Prozent häufiger als Frauen, die zu 20,8 Prozent rauchen.“<sup>297</sup> Demnach scheint der hier beobachtete Effekt eine Folge der Verteilung der Präparatgruppe nach dem Geschlecht zu sein.



Tabelle 4.32.: Verteilung der Präparatgruppen nach Rauchern

Raucher	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	45,0 %	55,2 %	<0,001 0,094
Nein	55,0 %	44,8 %	

#### 4.4.1.4. Verteilung nach Teilnehmern mit Kindern

Bei der Verteilung der rezeptfreien Schlafmittel nach den Teilnehmern mit bzw. ohne Kindern zeigt sich weder ein praktischer noch ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,766$ ;  $r = 0,007$ ).

Tabelle 4.33.: Verteilung der Präparatgruppen nach Teilnehmern mit Kindern

Befragte mit Kindern	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	66,8 %	66,1 %	0,766 0,007
Nein	33,2 %	33,9 %	

#### 4.4.1.5. Verteilung nach Bildungsabschluss

Bei dem Vergleich zwischen den von den Befragten angegebenen Bildungsabschlüssen und dem angewendeten Schlafmittel wiederum zeigt sich eine Korrelation ( $p = 0,002$ ;  $r = 0,161$ ). Wie Abbildung 4.21 und Tabelle 4.34 zeigen, gaben Teilnehmer mit keinem bzw. einem Hauptschulabschluss häufiger an, ein Antihistaminikum gegen die Schlafstörung einzunehmen. Bei den Patienten mit einem Abschluss der Realschule oder des Gymnasiums ergaben sich keinerlei Unterschiede in der Verteilung. Dagegen waren in der Stichprobe wiederum mehr Anwender von pflanzlichen Präparaten vertreten, die einen Bachelor- oder Masterabschluss bzw. eine Promotion als höchsten Bildungsstand angeben haben. Es ergibt sich demnach der Zusammenhang, dass ein höheres Bildungsniveau die Wahl eines Phytotherapeutikums begünstigt. Diese Korrelation lässt sich auch in der Literatur finden.<sup>316</sup>

#### 4. Ergebnisse und Diskussion

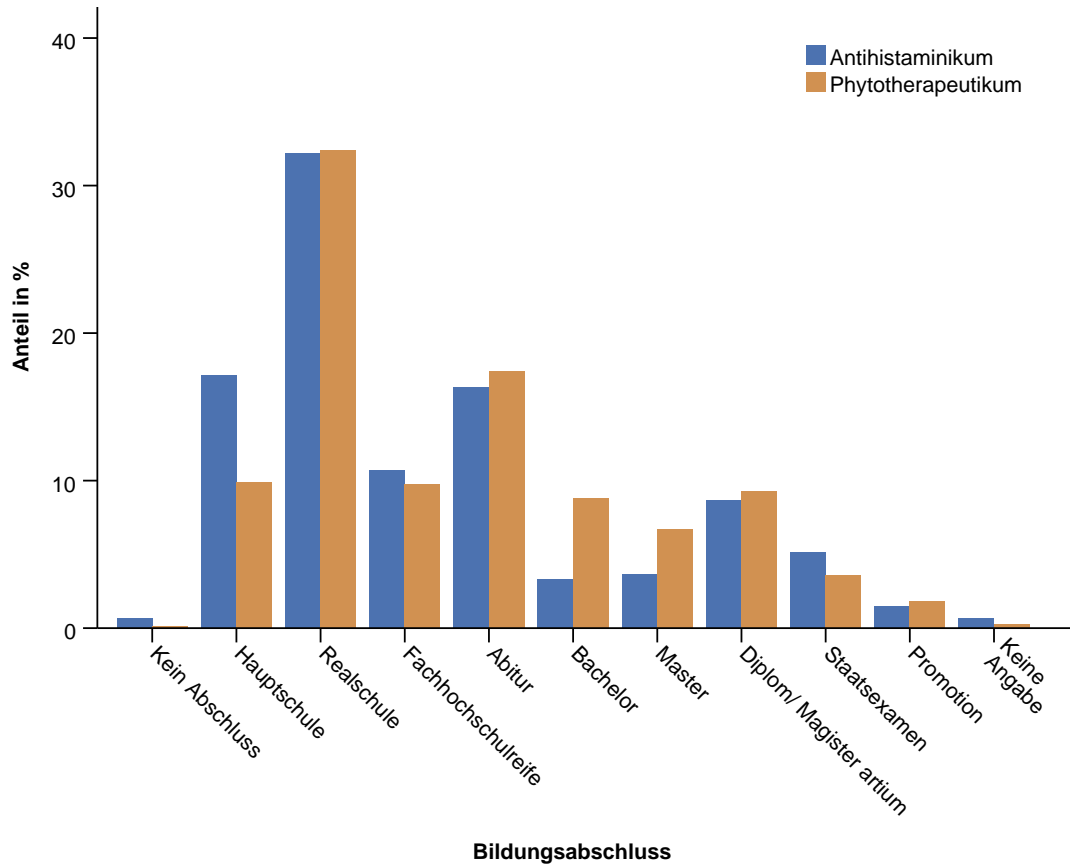


Abbildung 4.21.: Verteilung Präparatgruppe nach Bildungsabschluss

Tabelle 4.34.: Verteilung der Präparatgruppen nach Bildungsabschluss

Bildungsabschluss	Anti-histaminikum	Phytotherapeutikum	p-Wert r-Wert
Ohne Abschluss	0,7 %	0,2 %	<0,001 0,161
Hauptschulabschluss	17,3 %	9,9 %	
Mittlerer Abschluss	32,4 %	32,5 %	
Hochschulreife (inkl. Fachhochschulreife)	27,1 %	27,3 %	
Bachelor	3,4 %	8,8 %	
Master	3,7 %	6,7 %	
Diplom (inkl. Staatsexamen)	13,9 %	12,9 %	
Promotion	1,5 %	1,8 %	

#### 4.4.1.6. Verteilung nach Familienstand

Betrachtet man die Verteilung der Präparatgruppen nach dem Familienstand der Patienten (siehe Tabelle 4.35), zeigen sich kleinere Unterschiede, allerdings ohne Zusammenhang ( $p = 0,002$ ;  $r = 0,096$ ). Insgesamt gaben in dem Kollektiv etwas mehr geschiedene und verwitwete Personen an, ein Antihistaminikum anzuwenden als ledige und verheiratete Teilnehmer.

Tabelle 4.35.: Verteilung der Präparatgruppen nach Familienstand

Familienstand	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Verheiratet	47,5 %	50,5 %	0,002 0,096
Geschieden	12,8 %	9,4 %	
Ledig	31,0 %	35,0 %	
Verwitwet	8,8 %	5,1 %	

#### 4.4.1.7. Verteilung nach Berufsstand

Wie Tabelle 4.36 zeigt, ergeben sich die stärksten Unterschiede bei der Verteilung der Präparatgruppen bei den Arbeitnehmern bzw. Ruheständlern. Hierbei gaben mehr Erwerbstätige an, ein pflanzliches Sedativum denn ein Antihistaminikum einzunehmen. Unter den Rentnern ist die Verteilung genau umgekehrt. Da die berufstätigen Patienten jünger sind als die Patienten im Ruhestand, kommt der Effekt des Alters und der Tendenz zur Auswahl der chemischen Präparate zum Tragen. Zusätzlich weisen die Älteren in der Stichprobe häufiger keinen Abschluss bzw. einen Hauptschulabschluss auf, was ebenfalls die Wahl des Schlafmittels zu beeinflussen scheint. Zu guter Letzt kann auch der Familienstand eine gewisse Rolle spielen. So sind ältere Patienten häufiger verwitwet als die Befragten jüngeren und mittleren Alters. Die beschriebenen Unterschiede sind statistisch signifikant und schwach relevant ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,123$ ).

Tabelle 4.36.: Verteilung der Präparatgruppen nach Berufsstand

Berufsstand	Anti-histaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Schüler/innen	0,8 %	0,4 %	<0,001 0,123
Auszubildende	0,2 %	1,4 %	
Studierende	1,9 %	3,1 %	
Erwerbstätige	54,5 %	60,9 %	
Arbeitslose	3,4 %	3,4 %	
Rentner	34,7 %	26,8 %	
Sonstiges (z. B. Arbeitsunfähigkeit)	4,5 %	4,1 %	

#### 4.4.1.8. Verteilung nach Verkaufs- und Befragungskanal

Wie Tabelle 4.37 verdeutlicht, gibt es bei den Patienten, welche das Hypnotikum über eine Versandapotheke bestellt haben und denjenigen, welche dieses in einer Offizin-Apotheke kauften, bezüglich der Präparatwahl signifikante Abweichungen ( $p = 0,010$ ), jedoch ohne relevanten Zusammenhang ( $r = 0,059$ ). Die Unterschiede zeigen, dass unter den Kunden der Versandapotheken mehr Anwender von synthetischen Präparaten sind.

Tabelle 4.37.: Verteilung der Präparatgruppen nach Verkaufskanal

Präparatgruppe	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Antihistaminikum	36,2 %	29,8 %	0,010
Phytotherapeutikum	63,8 %	70,2 %	0,059

Bei Betrachtung der Verteilung nach dem Befragungskanal sind signifikante Unterschiede mit einer starken Korrelation zu beobachten ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,340$ ). Hierbei fällt auf, dass unter den in den Offizin-Apotheken Vor-Ort-Befragten deutlich mehr Patienten ein Antihistaminikum kauften als ein Phytotherapeutikum. Dies hängt vermutlich damit zusammen, dass diese Patienten älter waren. Wie bereits weiter oben erläutert, besteht bei der Auswahl der Präparatgruppe und dem Alter ein Zusammenhang dahingehend, dass ältere Betroffene häufiger auf chemische Präparate zurückgreifen. Hinzu kommt, dass sich in der Stichprobe die Tendenz zeigt, dass Frauen eher ein Antihistaminikum einnahmen. Da unter den Teilnehmern, die das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke gekauft hatten und dort auch den Fragebogen ausfüllten, im Vergleich zu den Online-Befragten

zwei Drittel Frauen waren, verstärkt sich der Effekt.

Tabelle 4.38.: Verteilung der Präparatgruppen nach Befragungskanal

<b>Präparatgruppe</b>	<b>Versand- apotheke (Online)</b>	<b>Offizin- Apotheke (Online)</b>	<b>Offizin- Apotheke (Vor-Ort)</b>	<b><i>p</i>-Wert <i>r</i>-Wert</b>
Antihistaminikum	36,2 %	20,7 %	65,1 %	<0,001
Phytotherapeutikum	64,6 %	79,3 %	34,9 %	0,340

#### 4.4.2. Wirksamkeit und Wirkung

Etwas mehr als drei Viertel (76,8 %) der Patienten bestätigen in Frage 2 die Wirksamkeit des Schlafmittels (siehe Abbildung 4.22). Allerdings zeigen sich Unterschiede zwischen den synthetischen und den pflanzlichen Präparaten, wie Abbildung 4.23 veranschaulicht. So geben insgesamt 85,5 % der Antihistaminika-, aber nur 73,0 % der Phytotherapeutika-Anwender „stimme zu“ oder „stimme eher zu“ bei der Frage „Empfinden Sie die Wirkung des Schlafmittels als hilfreich?“ an. Der Zusammenhang hierbei ist signifikant ( $p < 0,001$ ) und mittel stark ( $r = 0,206$ ). Ein Vergleich der von den Teilnehmern empfundenen Wirksamkeit nach der Präparatgruppe und getrennt nach dem Verkaufs- bzw. Befragungskanal zeigt die gleiche Tendenz wie oben beschrieben und keinerlei Unterschiede zwischen den Kanälen. Auch unabhängig des Geschlechts wurden die Antihistaminika als wirksamer angesehen. Eine mögliche Ursache für das Therapieversagen der pflanzlichen Schlafmittel könnte eine nicht ausreichende Einnahmedauer ( $< \text{zwei Wochen}$ ) darstellen. Dem widerspricht jedoch, dass unter den Teilnehmern, die das Phytotherapeutikum zum Zeitpunkt der Befragung kürzer als zwei Wochen einnahmen, dem Durchschnitt entsprechende 72,3 % die Wirkung als hilfreich angaben. Was allerdings auffiel ist, dass unter den Patienten, die ein pflanzliches Präparat bereits länger als ein Jahr anwendeten, der Anteil derjenigen, die „stimme zu“ oder „stimme eher zu“ angegeben haben, auf 66,2 % sank. Generell ist die Einschätzung des Nutzens von pflanzlichen Sedativa schwierig. So zeigen einige Studien eine Wirksamkeit, andere wiederum konnten keine nachweisen.<sup>213,251,317</sup>

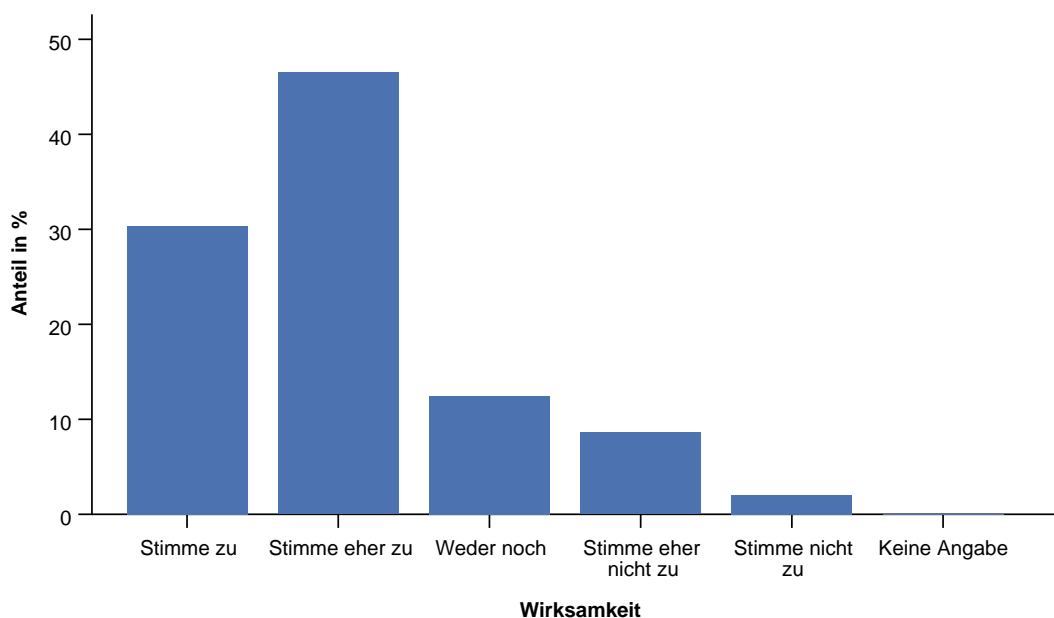


Abbildung 4.22.: Wirksamkeit der Schlafmittel

Was bei diesem Teil der Befragung beachtet werden muss ist, dass die Erfassung der Wirksamkeit rein subjektiv und nicht objektiv (z. B. über Polysomnografie) erfasst wurde. Ein Grund war die fehlende Machbarkeit angesichts der großen Stichprobe, ein anderer, um die Prämisse „unter Alltagsbedingungen“ nicht zu verletzen. Keine Polysomnografie anzuwenden muss nicht grundsätzlich einen Nachteil darstellen. Denn das Argument vieler Experten ist, dass die Ergebnisse einer PSG in der Regel nicht mit der subjektiven Wahrnehmung des Patienten korreliert, welche aber für die Verbesserung oder auch Verschlechterung der Schlafstörung von Bedeutung ist.<sup>118</sup>

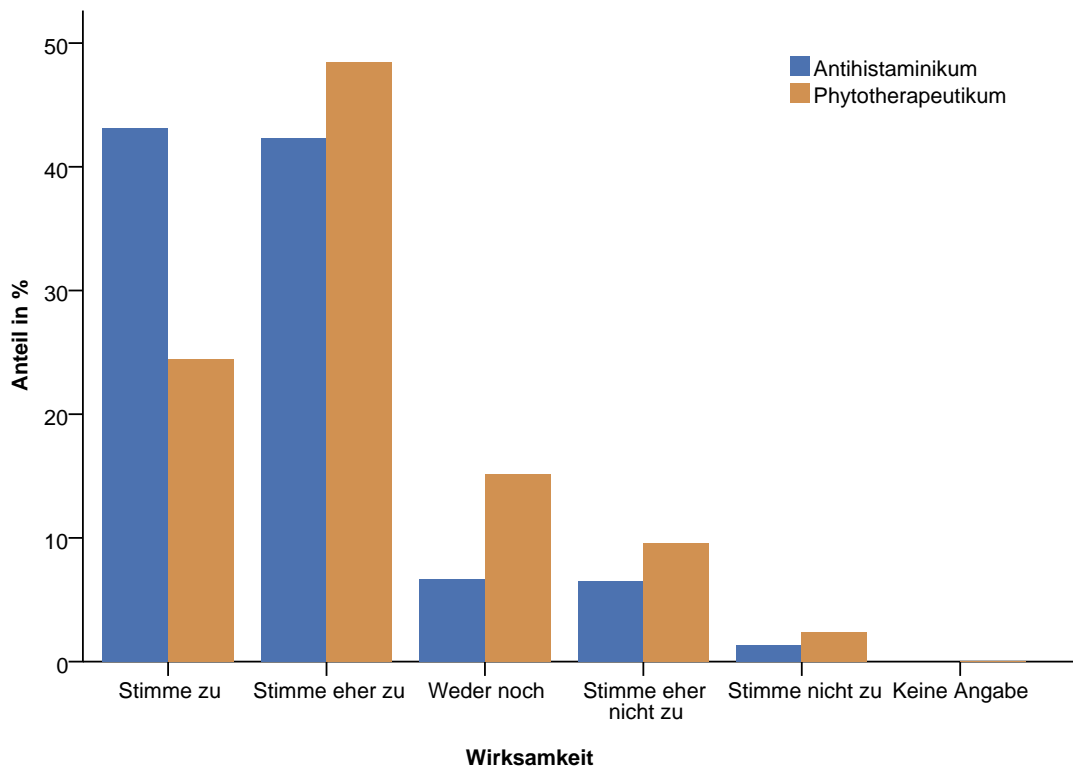


Abbildung 4.23.: Wirksamkeit der Schlafmittel nach Präparatgruppe

Bei Frage 3, wie die Patienten die Wirkung genau beschreiben würden, ergab sich das in den Abbildungen 4.24 und 4.25 dargestellte Ergebnis. Auch hier fällt auf, dass sich die Präparatgruppen deutlich unterscheiden. So gaben Personen, die ein Antihistaminikum gegen die Schlafstörung einnehmen, häufiger an, dieses als schlaffördernd zu empfinden ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,237$ ). Die Teilnehmer, die ein Phytotherapeutikum konsumieren, nannten dagegen öfters „beruhigend“ ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,237$ ) und „entspannend“ ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,185$ ). Eine euphorisierende Wirkung wurde insgesamt von nur 2,1 % der Befragten angegeben ( $p = 0,485$ ;  $r = 0,018$ ). Nach einer euphorisierenden Wirkung wurde gefragt, weil im Rahmen der Literaturrecherche zu bereits bekannten arzneimittelbezogenen Problemen

der rezeptfreien Schlafmittel sowohl für Diphenhydramin als auch Dimenhydrinat entsprechende Berichte gefunden wurden.<sup>243,258,318</sup> Auch bei einem Vergleich der Wirkung nach den Patienten, die das Schlafmittel in einer Versand- oder in einer Offizin-Apotheke gekauft bzw. den Fragebogen online oder Vor-Ort ausgefüllt haben, zeigt sich der gleiche Trend: Die Schlafmittel mit den synthetischen Wirkstoffen Diphenhydramin und Doxylamin wurden stärker als schlaffördernd, die pflanzlichen Präparate dagegen eher als beruhigend und entspannend empfunden.

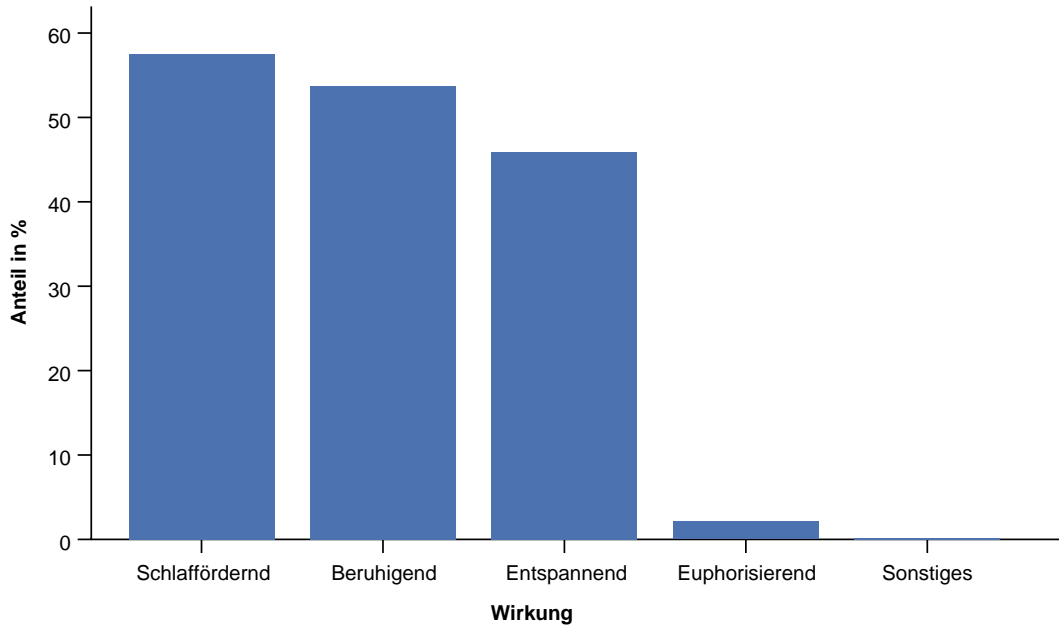


Abbildung 4.24.: Wirkung der Schlafmittel



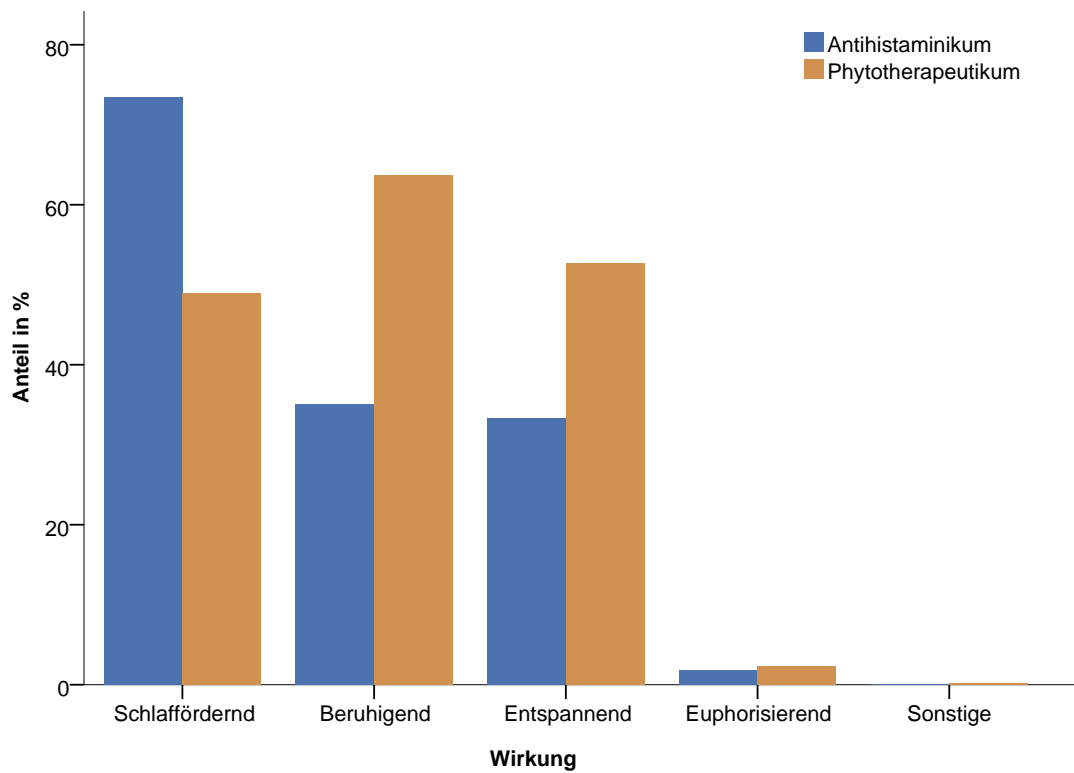


Abbildung 4.25.: Wirkung der Schlafmittel nach Präparatgruppe

#### 4.4.3. Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Nebenwirkungen und Dosierungsempfehlungen

Mit Hilfe des Fragebogens wurde des Weiteren überprüft, ob und wie gut der Patient über die bekannten Neben- und Wechselwirkungen, Gegenanzeigen und Warnhinweise (Frage 18) sowie die Dosierungsempfehlung (Frage 19) des gewählten Schlafmittels informiert ist und woher der Patient dieses Wissen hat. Wie Tabelle 4.39 zeigt, erhielten die meisten Patienten die Gebrauchsinformationen über die Apotheke und den Beipackzettel.

Tabelle 4.39.: Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Nebenwirkungen und Dosierungsempfehlungen

Informationsquelle	Wissen über Gegenanzeigen, Warnhinweise und Nebenwirkungen	Wissen über Dosierungsempfehlungen
Arzt	17,9 %	20,5 %
Apotheke	40,8 %	45,1 %
Beipackzettel	59,3 %	59,2 %
Internet	8,2 %	5,9 %
Fehlend	8,5 %	3,1 %
Keine Angabe	0,4 %	0,4 %

Allerdings ergeben sich Unterschiede, wenn die Angaben der Offizin- und Versandapothekenkunden getrennt betrachtet werden (siehe Tabellen 4.40 und 4.41). So erwähnten deutlich mehr Patienten, welche das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke einkauft haben, von einem Arzt bzw. der Apotheke informiert worden zu. Im Umkehrschluss nannten die Patienten, die das Hypnotikum online bestellt haben, häufiger den Beipackzettel bzw. das Internet als Informationsquelle. Auch die Zahl derer, die angaben keinerlei Wissen zur Dosierungsempfehlung bzw. Neben- und Wechselwirkungen, Gegenanzeigen und Warnhinweise zu haben, war unter den Versandapothekenkunden höher als unter den Offizin-Apothekenkunden. Ein Vorteil der offensichtlich größeren Nähe der Patienten zu den pharmazeutischen Angestellten der Offizin-Apotheken ist, dass diese nach einer Schulung zu aktuellen Erkenntnissen von insomnischen Schlafbeschwerden und der Behandlung, die Therapie der Betroffenen positiv beeinflussen können. Ausführliche Erläuterungen dazu finden sich in Kapitel 6 „Ausblick“.

#### 4.4. Schlafmittel

---

Tabelle 4.40.: Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen nach Verkaufskanal

<b>Informationsquelle</b>	<b>Versandapotheke</b>	<b>Offizin-Apotheke</b>
Arzt	9,8 %	20,6 %
Apotheke	21,4 %	47,3 %
Beipackzettel	73,6 %	54,5 %
Internet	11,0 %	7,2 %
Fehlend	10,6 %	7,7 %

Tabelle 4.41.: Informationen zu Dosierungsempfehlungen nach Verkaufskanal

<b>Informationsquelle</b>	<b>Versandapotheke</b>	<b>Offizin-Apotheke</b>
Arzt	11,6 %	23,4 %
Apotheke	22,2 %	52,8 %
Beipackzettel	79,4 %	52,4 %
Internet	10,6 %	4,4 %
Fehlend	4,4 %	2,7 %

#### 4.4.4. Vorangegangene Therapie

Wie Abbildung 4.26 zeigt, gab ein Viertel der Befragten bei Frage 20 an, vor dem aktuellen Schlafmittel bereits eine andere Form der Therapie ausprobiert zu haben. Unter den Patienten, die nähere Angaben zu den vorangegangenen Maßnahmen machten, wurde am häufigsten die Einnahme von Baldrian und „*Meditation*“ erwähnt. Weitere waren in der entsprechenden Reihenfolge: „*Melatonin*“, „*autogenes Training*“, „*Zopiclon*“ und „*Hoggar night*“.

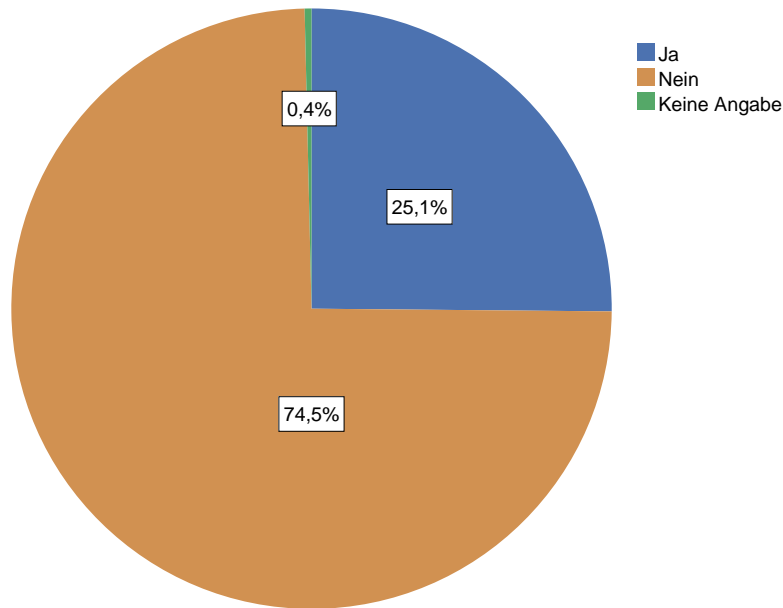


Abbildung 4.26.: Vorangegangene Therapie

Die Verteilung der vorangegangenen Therapie nach den Präparatgruppen zeigt sowohl einen statistisch signifikanten Zusammenhang als auch eine schwache Korrelation ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,189$ ). Teilnehmer, die zum Zeitpunkt der Umfrage ein Antihistaminikum einnahmen, gaben hierbei häufiger an, zunächst eine andere Therapie zur Linderung ihrer Schlafbeschwerden angewendet zu haben (Tabelle 4.42). Vorstellbar wäre, dass die Patienten zu Beginn der Schlafproblematik zunächst nicht-pharmakologische Maßnahmen ausprobieren oder eigenständig bzw. auf Empfehlungen der Apotheker pflanzliche Präparate bevorzugen (siehe auch Aposcope.2022). Stellt sich jedoch nach einiger Zeit keine Besserung ein, wechseln die Betroffenen auf etwas „Stärkeres“, wie bspw. ein Antihistaminikum bzw. nach Rücksprache mit dem Arzt auf ein verschreibungspflichtiges Schlafmittel. Die Auswertung der Wirksamkeit der Präparatgruppe (Abbildung 4.23) unterstützt diese Vermutung dahingehend, dass die Phytotherapeutika von den Patienten seltener als wirksam empfunden wurden im Vergleich zu den synthetischen Präparaten. Außerdem ist auch die Studienlage bezüglich des Nutzens von v. a. Baldrian-

#### 4.4. Schlafmittel

---

haltigen Sedativa uneindeutig. So zeigen einige Studien eine Wirksamkeit, andere wiederum konnten keine nachweisen.<sup>213,251,317</sup>

Tabelle 4.42.: Verteilung der vorangegangenen Therapie nach Präparatgruppen

<b>Vorangegangene Therapie</b>	<b>Antihistaminikum</b>	<b>Phytotherapeutikum</b>	<b><i>p</i>-Wert <i>r</i>-Wert</b>
Ja	37,4 %	19,7 %	<0,001
Nein	62,6 %	80,3 %	0,189

## 4.5. Arzneimittelbezogene Probleme

Tabelle 4.43.: Übersicht über die ABP der in dieser Studie eingeschlossenen rezeptfreien Schlafmittel

Frage	Anzahl Patienten
<b>Nebenwirkungen</b>	
Kopfschmerzen	28 (1,5 %)
Schwindel	18 (1,0 %)
Mundtrockenheit	30 (1,6 %)
Gangunsicherheit/Stürze	18 (1,0 %)
Magen-Darm-Beschwerden	22 (1,2 %)
Probleme beim Wasserlassen	10 (0,5 %)
Niedergeschlagenheit	25 (1,4 %)
Sonstiges	9 (0,5 %)
Nein	9 (0,5 %)
Keine Angabe	7 (0,4 %)
<b>Rebound-Effekt</b>	
Ja	542 (28,4 %)
Noch nicht abgesetzt	673 (35,3 %)
Nein	688 (36,0 %)
Keine Angabe	6 (0,3 %)
<b>Hangover-Effekt</b>	
Benommenheit/Schläfrigkeit	169 (11,0 %)
Konzentrationschwierigkeiten	148 (9,6 %)
Vermindertes Reaktionsvermögen	87 (5,7 %)
Sonstiges	2 (0,1 %)
Nein	1219 (79,3 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)
<b>Toleranzentwicklung</b>	
Ja	432 (22,6 %)
Nein	1477 (77,4 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)
<b>Abhängigkeit</b>	
Leicht	412 (21,6 %)
Mittel	95 (5,0 %)

#### 4.5. Arzneimittelbezogene Probleme

---

Frage	Anzahl Patienten
Schwer	19 (1,0 %)
Nein	1383 (72,4 %)
Keine Angabe	0 (0,0 %)

Bei dem Vergleich der arzneimittelbezogenen Probleme zwischen Antihistaminika und Phytotherapeutika wurde auf das Alter, das Geschlecht, den Bildungsabschluss und den Berufsstand adjustiert. Der Grund hierfür ist, dass sich bei der personenbezogenen Auswertung zur Verteilung der Präparatgruppen bei diesen soziodemographischen Merkmalen signifikante ( $p < 0,05$ ) und praktisch relevante ( $r \geq 0,1$ ) Unterschiede ergeben haben.

### 4.5.1. Medikationsfehler

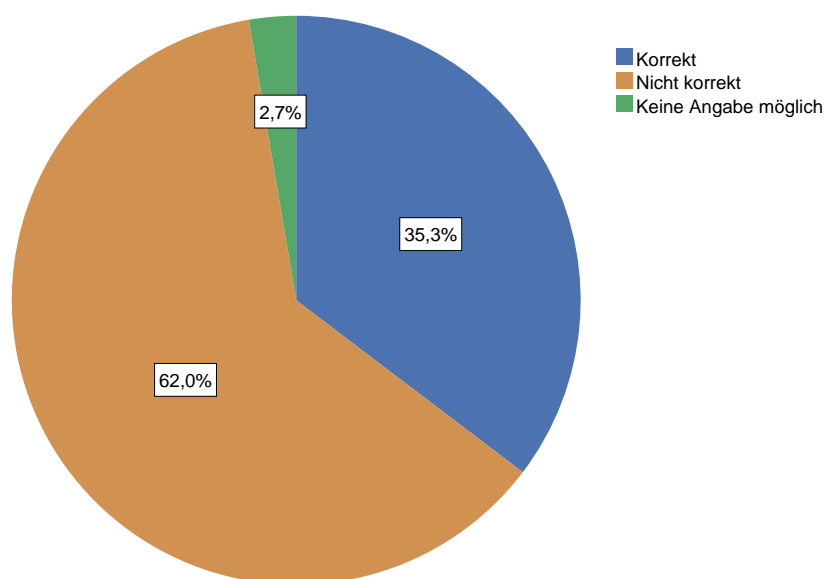


Abbildung 4.27.: Einnahmedauer der Antihistaminika

Wie die Auswertung von Frage 11 und Abbildung 4.27 zeigt, wendeten lediglich 35,3 % der Befragten, welche ein Antihistaminikum einnahmen, dieses wie empfohlen zwei Wochen oder kürzer an. Bei 62,0 % dagegen erfolgte die Anwendung länger als die vorgegebenen 14 Tage. 16,7 % davon gaben sogar an, das Schlafmittel bereits mehr als ein Jahr einzunehmen (Tabelle 4.44). Die empfohlene Dosierung wurde dafür nur von 6,8 % der Befragten überschritten (Frage 12). Dass Patienten die empfohlene Einnahmedauer überschreiten, kann verschiedene Gründe haben. So wäre bspw. Unwissenheit eine erste mögliche Ursache. Des Weiteren kann auch die Angst davor bzw. das Erleben eines Rebound-Effekts eine Rolle spielen. So zeigt eine Befragungsstudie aus Frankreich, dass 72,2 % der Anwender eines Doxylamin-haltigen Schlafmittels dieses längerfristig einnahmen, 61,5 % davon länger als sechs Monate bis zu einer Maximaldauer von 18 Jahren. Auf Nachfrage gab die Mehrheit der Teilnehmer an, bei dem Versuch das Schlafmittel abzusetzen ein Wiederauftreten der Schlafstörung erfahren zu haben.<sup>250</sup> Weiterhin darf als mögliche Ursache die Entwicklung einer psychischen und/oder physischen Abhängigkeit nicht außer Acht gelassen werden. Im Rahmen einer weiteren Studie fanden die Autoren heraus, dass Schlafmittel mit Diphenhydramin oder Doxylamin von Erwachsenen häufig übermäßig lange eingenommen werden. Außerdem zeigte sich, dass mit zunehmendem Alter der Patienten der Anteil an chronischen Anwendern anstieg.<sup>252</sup> Diese Tendenz lässt sich auch bei den hier vorliegenden Ergebnissen beobachten. Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass die Subgruppen teilweise sehr klein sind.



Tabelle 4.44.: Einnahmedauer der Antihistaminika

Einnahmedauer	Anteil
≤ 2 Wochen	35,4 %
3 – 4 Wochen	12,8 %
> 1 Monat	16,0 %
> 6 Monat	16,5 %
≥ 1 Jahr	16,7 %
Keine Angabe	2,7 %

Bei den rezeptfreien Antihistaminika, die zur Kurzzeitherapie von insomnischen Störungen zugelassen sind, handelt es sich um Wirkstoffe, die auf der „PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen“ stehen und dementsprechend nicht für Personen über 65 Jahren empfohlen werden. In der Stichprobe waren insgesamt 29,1 % der Antihistaminika-Konsumenten älter als 65 Jahre. Weiterhin wiesen 6,3 % der Patienten, die ein Antihistaminikum einnahmen, Kontraindikationen auf (Epilepsie, Glaukom, Prostatahyperplasie). 10,7 % der Befragten gaben zusätzlich zu den insomnischen Beschwerden eine andere Schlafstörung (Schlafapnoe, schlafbezogene Bewegungsstörung) an. Dies hat einen Einfluss auf die Therapieauswahl. So sollen laut der S3-Leitlinie zu Schlafstörungen schlafbezogene Atmungsstörungen je nach Ursache u. a. mittels invasiver oder nichtinvasiver Beatmungsverfahren, respiratorischer Stimulanzien (z. B. Theophyllin), Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), chirurgischen Therapieverfahren, Gewichtsreduktion bzw. der Behebung möglicher Grunderkrankungen, behandelt werden. Schlafbezogene Bewegungsstörung wiederum sollen je nach Ursache mittels L-Dopa/Benserazid, oralen Non-Ergot-Dopaminagonisten (z. B. Pramipexol und Ropinirol) und der Behandlung des Grundleidens, therapiert werden.

Entsprechend der Roten Liste werden bei den Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen der hier eingeschlossenen pflanzlichen Schlafmittel lediglich Schwangerschaft, Stillzeit, Überempfindlichkeit und ein Mindestalter von 12 Jahren genannt. Da nur Personen über 18 Jahren befragt und die oben erwähnten Einschränkungen gar nicht abgefragt wurden, lassen sich für die Phytotherapeutika hierzu keine Aussagen treffen.

### 4.5.2. Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen

Ein unerwünschtes Ereignis ist „*jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten [...] nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dieser Behandlung besteht.*“<sup>232</sup> D. h., bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (Frage 13) der in dieser Studie eingeschlossenen rezeptfreien Schlafmittel wurden sowohl Teilnehmer ohne als auch mit einer Komedikation (Frage 22) berücksichtigt. Im Gegensatz dazu wurden zur Untersuchung der Nebenwirkungen nur Patienten eingeschlossen, die keine regelmäßige Einnahme anderer Arzneimittel angegeben haben.

Tabelle 4.45.: Unerwünschte Ereignisse über die Gesamtstichprobe

Unerwünschte Ereignisse	Anteil
Kopfschmerzen	2,9 %
Schwindel	1,7 %
Mundtrockenheit	2,3 %
Gangunsicherheit/Stürze	1,4 %
Magen-Darm-Beschwerden	1,8 %
Probleme beim Wasserlassen	1,0 %
Niedergeschlagenheit	2,2 %
Sonstiges	0,6 %
Keine Angabe	0,4 %

Bei einem Vergleich der UE mit den Nebenwirkungen fällt auf, dass sich die Reihenfolge nur leicht geändert hat, hauptsächlich aber die Häufigkeiten. Nach Berücksichtigung einer regelmäßigen Komedikation sinkt die Anzahl der von den Patienten angegebenen UAW ab. Nichtsdestotrotz gelten die erfassten Nebenwirkungen bei einem Anteil von 0,5 % bis 1,6 % der Fälle als häufig (siehe hierzu Tabelle 4.46).

Bei näherer Betrachtung der Nebenwirkungen ergab sich die Tendenz, dass diese sich in einigen Fällen entsprechend des Alters unterschieden. So wurden Kopfschmerzen bspw. besonders häufig von den unter 35-Jährigen berichtet ( $p = 0,006$ ;  $r = 0,109$ ). Gangunsicherheit und Stürze gaben wiederum vor allem Teilnehmer ab 56 Jahren an ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,192$ ). Bei den anderen Nebenwirkungen gab es keine altersbedingten signifikanten und relevanten Unterschiede. Für die Aussagekraft der Ergebnisse muss jedoch unbedingt beachtet werden, dass die Stichproben der Subgruppen teilweise sehr klein sind, sodass zum Teil nur Einzelne von einer UAW berichteten. Bezüglich des Geschlechts ließen sich keine Unterschiede erkennen ( $p = 0,174$ ;  $r = 0,032$ ).

Tabelle 4.46.: Nebenwirkungen über die Gesamtstichprobe

Nebenwirkungen	Anteil
Kopfschmerzen	1,5 %
Schwindel	1,0 %
Mundtrockenheit	1,6 %
Gangunsicherheit/Stürze	1,0 %
Magen-Darm-Beschwerden	1,2 %
Probleme beim Wasserlassen	0,5 %
Niedergeschlagenheit	1,4 %
Sonstige	0,5 %
Keine Angabe	0,4 %

#### 4.5.2.1. Unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen nach Präparatgruppe

Tabelle 4.47.: Unerwünschte Ereignisse nach Präparatgruppen

Unerwünschte Ereignisse	Anti-histaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Kopfschmerzen	3,0 %	2,8 %	0,205 0,029
Schwindel	2,2 %	1,5 %	
Mundtrockenheit	1,7 %	2,5 %	
Gangunsicherheit/Stürze	1,9 %	1,2 %	
Magen-Darm-Beschwerden	1,7 %	1,9 %	
Probleme beim Wasserlassen	0,7 %	1,1 %	
Niedergeschlagenheit	3,0 %	1,8 %	
Sonstige	0,8 %	0,5 %	

Ein Vergleich der unerwünschten Ereignisse zwischen den Präparatgruppen zeigt keine Signifikanz ( $p = 0,205$ ) bzw. Korrelation ( $r = 0,029$ ). Auch in Bezug auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist kein signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen Antihistaminika und pflanzlichen Präparaten ( $p = 0,140$ ) zu erkennen. Dies änderte sich ebenfalls nicht bei einer Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Bildungsabschluss und Berufsstand ( $p = 0,491$ ). Am häufigsten traten bei den Antihistaminika Kopfschmerzen mit 2,1 % auf, bei den Phytotherapeutika Mundtrockenheit mit 1,8 %.

Tabelle 4.48.: Nebenwirkungen nach Präparatgruppen

<b>Nebenwirkungen</b>	<b>Anti-histaminikum</b>	<b>Phytotherapeutikum</b>	<b>p-Wert r-Wert</b>
Kopfschmerzen	2,1 %	1,3 %	0,491 0,035
Schwindel	1,7 %	0,6 %	
Mundtrockenheit	1,4 %	1,8 %	
Gangunsicherheit/Stürze	1,7 %	0,6 %	
Magen-Darm-Beschwerden	1,0 %	1,3 %	
Probleme beim Wasserlassen	0,5 %	0,6 %	
Niedergeschlagenheit	1,9 %	1,1 %	
Sonstige	0,7 %	0,4 %	

Prinzipiell wurden von den Befragten die bereits aus vorherigen Untersuchungen erwiesenen Nebenwirkungen (Abschnitt 1.3.7) bestätigt. Bei den Phytotherapeutika wurden zusätzlich zu den bisher bekannten Nebenwirkungen wie Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen und Schwindel, häufig Mundtrockenheit und Niedergeschlagenheit erwähnt. Da bislang keine Häufigkeiten von Nebenwirkungen zu den im Rahmen dieser Studie eingeschlossenen Schlafmitteln veröffentlicht worden sind, kann an dieser Stelle dazu kein Vergleich gezogen werden.

### 4.5.3. Rebound-Effekt

In Tabelle 4.49 sind die Angaben der Teilnehmer aus Frage 16 zu dem Wiederauftreten der Beschwerden nach Absetzen des Schlafmittels aufgelistet. 36,0 % der Patienten beantworteten die Frage zum Rebound-Effekt mit „Nein“, wohingegen 28,4 % mit „Ja“ antworteten. Etwas mehr als ein Drittel der Befragten gab an, das Hypnotikum zum Zeitpunkt der Umfrage noch nicht abgesetzt zu haben. Diese Patienten können dementsprechend noch keinen Rebound-Effekt erlebt haben.

Tabelle 4.49.: Rebound-Effekt über die Gesamtstichprobe

Rebound-Effekt	Anteil
Ja	28,4 %
Noch nicht abgesetzt	35,3 %
Nein	36,0 %
Keine Angabe	0,3 %

#### 4.5.3.1. Rebound-Effekt nach Präparatgruppe

Tabelle 4.50.: Rebound-Effekt nach Präparatgruppe

Rebound-Effekt	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	27,4 %	29,0 %	0,860
Noch nicht abgesetzt	29,8 %	37,9 %	
Nein	42,8 %	33,2 %	0,016

Tabelle 4.50 zeigt den Vergleich des Rebound-Effekts zwischen den Präparatgruppen. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter oder praktisch relevanter Unterschied zwischen Antihistaminika und Phytotherapeutika ( $p = 0,860$ ;  $r = 0,016$ ). Die Patienten, die in der Stichprobe ein pflanzliches Schlafmittel einnahmen, gaben lediglich etwas häufiger „Noch nicht abgesetzt“ und daraus folgend seltener „Nein“ an, als die Anwender der synthetischen Präparate. Dass nach dem Absetzen der Antihistaminika ein solcher Effekt auftreten kann, ist nicht gänzlich unbekannt und wird sowohl in der Roten Liste als auch in den Gebrauchsinformationen erwähnt.<sup>250,319</sup> Interessant ist das Ergebnis für die pflanzlichen Schlafmittel. Die bisher vorhandene Literatur schreibt Phytotherapeutika keinen Rebound-Effekt zu.<sup>255</sup> Die Ergebnisse dieser Studie dagegen legen nahe, dass auch pflanzliche Schlafmittel dazu führen können, dass nach deren Absetzen

die Schlafstörung wieder auftritt. Bei den untersuchten Präparaten handelt es sich um Arzneimittel, die im Rahmen einer Selbstmedikation eingenommen werden können. Dementsprechend ist nicht vorausgesetzt, dass die Ursachen des Schlafproblems des Patienten abgeklärt wurden. Setzt dieser das Schlafmittel ab, wobei die zugrundeliegende Problematik (Komorbiditäten, Einnahme schlafstörender Arzneimittel etc.) weiterhin besteht, kann auch die Schlafstörung wiederkommen.

#### 4.5.4. Hangover-Effekt

Im Rahmen der Studie wurden neben dem Rebound-Effekt auch physische und psychische Beeinträchtigungen am Tag nach der Einnahme des Schlafmittels untersucht (Frage 17). Hierbei gab ca. ein Fünftel (20,7 %) der Befragten einen Hangover-Effekt an. Am häufigsten nannten die Betroffenen mit 11,0 % Benommenheit bzw. Schläfrigkeit, gefolgt von 9,6 % Konzentrationsschwierigkeiten und 5,7 % vermindertes Reaktionsvermögen. Bei der Auswertung des Hangover-Effekts wurden Patienten, welche eine regelmäßige Komedikation angegeben hatten, nicht berücksichtigt. Dadurch sollten Einflüsse anderer Arzneimittel ausgeschlossen werden.

Tabelle 4.51.: Hangover-Effekt über die Gesamtstichprobe

Hangover-Effekt	Anteil
Benommenheit/Schläfrigkeit	11,0 %
Konzentrationsschwierigkeiten	9,6 %
Vermindertes Reaktionsvermögen	5,7 %
Sonstiges	0,1 %
Nein	79,3 %
Keine Angabe	0,0 %

##### 4.5.4.1. Hangover-Effekt nach Präparatgruppe

Wie bereits zuvor unter Abschnitt 4.5.3 wurde auch für den Hangover-Effekt eine Auftrennung nach den Präparatgruppen vorgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.52 dargestellt. Es zeigt sich weder ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,884$ ) noch eine Korrelation ( $r = 0,053$ ).

In der Literatur lassen sich Hinweise auf Tagesbeeinträchtigungen nach der Einnahme von Antihistaminika wie Müdigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit und Konzentrationsschwierigkeiten finden.<sup>239,248,249,251</sup> Ebenso wird in den Packungsbeilagen und der Roten Liste darauf hingewiesen, dass die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Somnolenz, Benommenheit und Konzentrationsstörungen während des Folgetages sind.<sup>319</sup> Für Baldrian-Präparate wurden je nach Dosierung und Zusammensetzung in einigen Studien keine Hangover-Effekte beobachtet<sup>270-273</sup>, in anderen wiederum schon<sup>213,270,271</sup>. Grundsätzlich ist bei der Untersuchung eines Hangover-Effekts zu beachten, dass dieser verschiedene Ursachen haben kann. Zum einen eine über die Nacht hinausgehende Wirkdauer des Präparats. Diese wiederum kann davon abhängig sein, zu welcher Uhrzeit der Patient das

Tabelle 4.52.: Hangover-Effekt nach Präparatgruppe

Hangover-Effekt	Anti-histaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Benommenheit/Schläfrigkeit	11,1 %	10,9 %	0,884 0,053
Konzentrationsschwierigkeiten	7,6 %	10,6 %	
Vermindertes Reaktionsvermögen	5,0 %	5,9 %	
Sonstiges	0,2 %	0,1 %	
Nein	82,6 %	77,9 %	

Präparat anwendet. Da der Einnahmezeitpunkt im Rahmen der Studie nicht abgefragt wurde, lassen sich hierzu keine Aussagen treffen. Zum anderen können die Tagesbeeinträchtigungen auch auf einer Beeinflussung des physiologischen Schlafmusters durch das Schlafmittel beruhen. Da bis heute kein verfügbares Schlafmittel den Anforderungen an ein ideales Hypotikum, dessen Wirkung dem natürlichen Schlaf gleichkommt, entspricht<sup>320</sup>, könnte dies eine mögliche Erklärung dafür darstellen, warum im Rahmen der hier vorliegenden Studie vergleichsweise viele Antihistaminika- wie auch Phytotherapeutika-Anwender einen Hangover-Effekt angaben.

Tatsächlich stellt laut Meyboom *et al.* Therapieversagen ebenfalls ein arzneimittelbezogenes Problem dar.<sup>227</sup> In Anbetracht der Folgen einer ausbleibenden Wirkung, wie oben beschrieben, sollte im Rahmen einer Beratung des Patienten durch medizinisches Personal dementsprechend auch dieser Aspekt berücksichtigt werden.



### 4.5.5. Toleranzentwicklung

Wie Tabelle 4.53 erkennen lässt, gab etwa ein Fünftel der Befragten bei Frage 15 eine abnehmende Wirkung des Schlafmittels über die Dauer der Einnahme an.

Tabelle 4.53.: Toleranzentwicklung über die Gesamtstichprobe

Toleranz	Anteil
Ja	22,6 %
Nein	77,4 %
Keine Angabe	0,0 %

#### 4.5.5.1. Toleranzentwicklung nach Präparatgruppe

Tabelle 4.54.: Toleranzentwicklung nach Präparatgruppe

Toleranz	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Ja	17,7 %	24,9 %	0,086
Nein	82,3 %	75,1 %	0,080

Ein Vergleich der Angaben zur Toleranzentwicklung nach den beiden Präparatgruppen ist in Tabelle 4.54 dargestellt und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ( $p = 0,086$ ) und keine relevante Korrelation ( $r = 0,080$ ). Einzelne Fallberichte über die Entwicklung einer Toleranz bei der Einnahme von Diphenhydramin liegen vor.<sup>257,258</sup> Außerdem wurde in einer Studie aus dem Jahr 2002 gezeigt, dass bereits nach vier Tagen eine nachlassende Wirkung bei der Einnahme von zweimal täglich 50 mg DPH beobachtet werden konnte.<sup>259</sup> Dementsprechend weisen auch hier die Gebrauchsinformationen auf einen Verlust der Wirksamkeit nach wiederholter Einnahme hin. Zu dem Wirkstoff Doxylamin konnten im Rahmen einer Literaturrecherche keine Veröffentlichungen bezüglich dieses ABP gefunden werden. Da Doxylamin aber den gleichen Wirkmechanismus aufweist wie Diphenhydramin liegt nahe, dass es auch bei der Einnahme von Doxylamin zu einer Toleranzentwicklung kommen kann. Ebenfalls keine Berichte ließen sich zu einer Toleranzentwicklung durch pflanzliche Schlafmittel finden. Die Ergebnisse aus der Studie dagegen weisen sowohl den Wirkstoffen Diphenhydramin und Doxylamin als auch den pflanzlichen Extrakten eine Toleranzentwicklung nach. Die Präparate initiieren den Schlaf über verschiedenste Rezeptorsysteme (Histamin-, GABA-, Serotonin- und Adenosin-Rezeptoren). Hierbei besteht die Möglichkeit, dass der

Körper bei einer übermäßigen oder längerfristigen Arzneimitteleinnahme und dementsprechend dauerhafter Stimulation der Rezeptoren mit einer Internalisierung dieser reagiert. Wie die Auswertung der Patientenangaben zeigt, nahmen 50,5 % der Antihistaminika-Anwender sowie 48,8 % diese länger als einen Monat ein.

### 4.5.6. Abhängigkeit

Im Rahmen der Auswertung wurden die von den Studienteilnehmern in Frage 14 und 15 gemachten Angaben zu den Abhängigkeitskriterien zu dem entsprechenden Schweregrad zusammengefasst. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.55 dargestellt. Insgesamt erfüllten 27,6 % der Befragten die Anforderungen des DSM-5 für die Diagnose einer Substanzkonsumstörung. Mit 21,6 % gaben die meisten Patienten zwei bis drei Symptomkriterien an, 5,0 % gaben vier bis fünf an und immer noch 1,0 % nannte sechs oder mehr Symptome. Wichtig hierbei zu beachten ist, dass es sich bei dem DSM-5 um die neueste Auflage des Manuals handelt. Im Rahmen der fünften Überarbeitung des DSM wurden die Definition und die Kriterien einer Abhängigkeit bzw. Substanzkonsumstörung im Vergleich zur Vorgängerversion, dem DSM-IV, deutlich verändert. Wertet man die Angaben der Befragten nach dem DSM-IV aus, sinkt die Zahl derer, die unter einer Schlafmittelabhängigkeit leiden auf 7,4 %. Insgesamt stellt sich die Überprüfung einer Substanzkonsumstörung als schwierig dar. So schreiben bspw. Meyboom *et al.*: „Die Abhängigkeit ist bekanntermaßen schwer zu untersuchen. Solange der Patient die Droge bekommt, der Arzt sie verschreibt oder der Apotheker sie abgibt, scheinen alle zufrieden zu sein, bis die Sucht außer Kontrolle gerät. [...] Um bessere Informationen zu erhalten, ist eine aktive Datenerhebung erforderlich, die sich aufgrund der Verleugnungsstrategie, die diese Patienten häufig verfolgen, schwierig gestalten kann.“

Tabelle 4.55.: Abhängigkeit über die Gesamtstichprobe

Abhängigkeit	Anteil
Leicht	21,6 %
Mittel	5,0 %
Schwer	1,0 %
Nein	72,4 %
Keine Angabe	0,0 %

Bei der Auswertung zur Substanzkonsumstörung anhand weiterer (soziodemographischer) Merkmale zeigt sich, dass jüngere Erwachsene zwischen 26 und 35 Jahren ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,292$ ), Männer ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,121$ ) und Personen, die angegeben haben, unter einer Drogen- oder Alkoholabhängigkeit zu leiden ( $p < 0,001$ ;  $r = 0,153$ ), häufiger die Kriterien einer Abhängigkeit erfüllten als die Vergleichsgruppen. Barbara Wolf *et al.* beschrieben bereits 1989 eine ähnliche Beobachtung, nach der ein erhöhtes Abhängigkeitspotential bei Patienten zu finden war, die bereits eine Abhängigkeit gegen andere Sedativa entwickelt haben.<sup>321</sup> Eine weitere Untersuchung aus Schweden mit 15576 Befragten zwischen 17 und 84 Jah-

ren ergab, dass die Einnahme rezeptfreier Sedativa unter Alkoholkonsumenten weit verbreitet ist und mit steigendem Konsum zunimmt.<sup>322</sup>

Tabelle 4.56.: Abhängigkeitskriterien über die Gesamtstichprobe

Abhängigkeitskriterien	Anteil
Häufigere Einnahme und/oder Einnahme größerer Mengen des Schlafmittels als empfohlen	8,5 %
Anhaltender Wunsch und/oder mehrfache erfolglose Versuche die Einnahme des Schlafmittels zu beenden oder einzuschränken	13,1 %
Aufbringen eines großen zeitlichen Aufwands, um das Schlafmittel zu besorgen	4,2 %
Intensives Verlangen das Schlafmittel einzunehmen	7,9 %
(Wiederholte) Einnahme des Schlafmittels führt zur Vernachlässigung von Verpflichtungen (z. B. Fernbleiben von der Arbeit/Uni/Ausbildungsstätte, ...)	5,5 %
Fortwährende Einnahme des Schlafmittels trotz des Wissens über soziale und zwischenmenschliche Probleme (z. B. Streit mit Partner, Freunden, ...)	7,0 %
Vernachlässigung von Freizeit-, sozialer oder beruflicher Aktivitäten (Sport, Treffen mit Freunden, ...)	10,7 %
(Wiederholte) Einnahme des Schlafmittels in Situationen, in denen eine körperliche Gefährdung besteht (z. B. Autofahren, Bedienen von Maschinen, ...)	4,8 %
Fortwährende Einnahme des Schlafmittels trotz des Wissens über körperliche Probleme	8,0 %
Abnehmende Wirkung des Schlafmittels über die Dauer der Einnahme, sodass Sie die Dosis steigern müssen	22,6 %
Entzugserscheinungen in Einnahmepausen (z. B. Energielosigkeit, Schwitzen, Nervosität, ...)	8,5 %

In Tabelle 4.56 sind die einzelnen Abhängigkeitskriterien nach dem DSM-5 aufgelistet und die Häufigkeit der jeweiligen Nennung durch die Patienten. Am öftesten wurde der Punkt zur Toleranzentwicklung erwähnt. Am zweit- und dritthäufigsten gaben die Befragten die Punkte „Anhaltender Wunsch und/oder mehrfache erfolglose Versuche die Einnahme des Schlafmittels zu beenden odereinzuschränken“ und „Vernachlässigung von Freizeit-, sozialer oder beruflicher Aktivitäten (Sport, Treffen mit Freunden, ...)“ an. Bei dem letztgenannten Symptom muss berücksichtigt werden, dass auch hier die Beeinflussung des natürlichen Schlafmusters durch die Präparate eine Rolle spielen könnte. So besteht die Möglichkeit, dass

nicht die Einnahme des Schlafmittels an sich ursächlich für die Vernachlässigung der Aktivitäten ist, sondern die fehlende Regenerierung während des Schlafens und einer damit verbundenen Müdigkeit am nächsten Tag (siehe hierzu auch Abschnitt 5.5.4).

#### 4.5.6.1. Abhängigkeit nach Präparatgruppe

Tabelle 4.57.: Abhängigkeit nach Präparatgruppe und Schweregrad

Abhängigkeit	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Leicht	17,5 %	23,5 %	0,084 0,097
Mittel	3,3 %	5,7 %	
Schwer	0,3 %	1,3 %	
Nein	78,8 %	69,5 %	

Tabelle 4.57 und Abbildung 4.28 zeigen den Vergleich der Abhängigkeit zwischen Phytotherapeutika und Antihistaminika. Die Wahrscheinlichkeit generell eine Substanzkonsumstörung nach Einnahme der entsprechenden Präparate zu entwickeln sowie der Schweregrad unterscheiden sich nicht signifikant oder relevant ( $p = 0,084$ ;  $r = 0,097$ ). Wendet man die Kriterien der DSM-IV für psychische und physische Abhängigkeit an, sinken die Fallzahlen deutlich - Antihistaminika: 4,3 %; Phytotherapeutika: 8,8 %.

Zahlreiche Fallberichte zeigen, dass sich nach längerer, erhöhter DPH-Einnahme, Abhängigkeitserscheinungen und nach dem plötzlichen Absetzen Entzugssymptome entwickeln können.<sup>261-269</sup> In einer Untersuchung von Roussin *et al.* aus dem Jahr 2013 hatten insgesamt 14,3 % der Teilnehmer einen anhaltenden Wunsch oder bemühten sich erfolglos, den Doxylamin-Konsum zu kontrollieren und 8,6 % gaben an, dass sie ein anderes vom Apotheker vorgeschlagenes Medikament nicht annehmen und eine andere Apotheke aufsuchen würden, um das Medikament zu erhalten. Die Autoren dieser Studie berichteten außerdem von einem Fall einer Doxylamin-Abhängigkeit.<sup>250</sup> Neben den erwähnten Berichten gibt es kleinere Studien zu der Thematik bei ZNS-gängigen Antihistaminika.<sup>259,265,266</sup> Hinweise in der Roten Liste und den Gebrauchsinformationen von DPH-haltigen Antihistaminika informieren ebenfalls über das Abhängigkeitspotential dieser Substanzen hin.<sup>319</sup> So bspw. in der Packungsbeilage von Vivinox® Sleep Schlaftabletten stark: „*Wie auch bei anderen Sedativa/Hypnotika kann die Einnahme von Diphenhydramin zur Entwicklung von physischer und psychischer Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung und ist bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese*

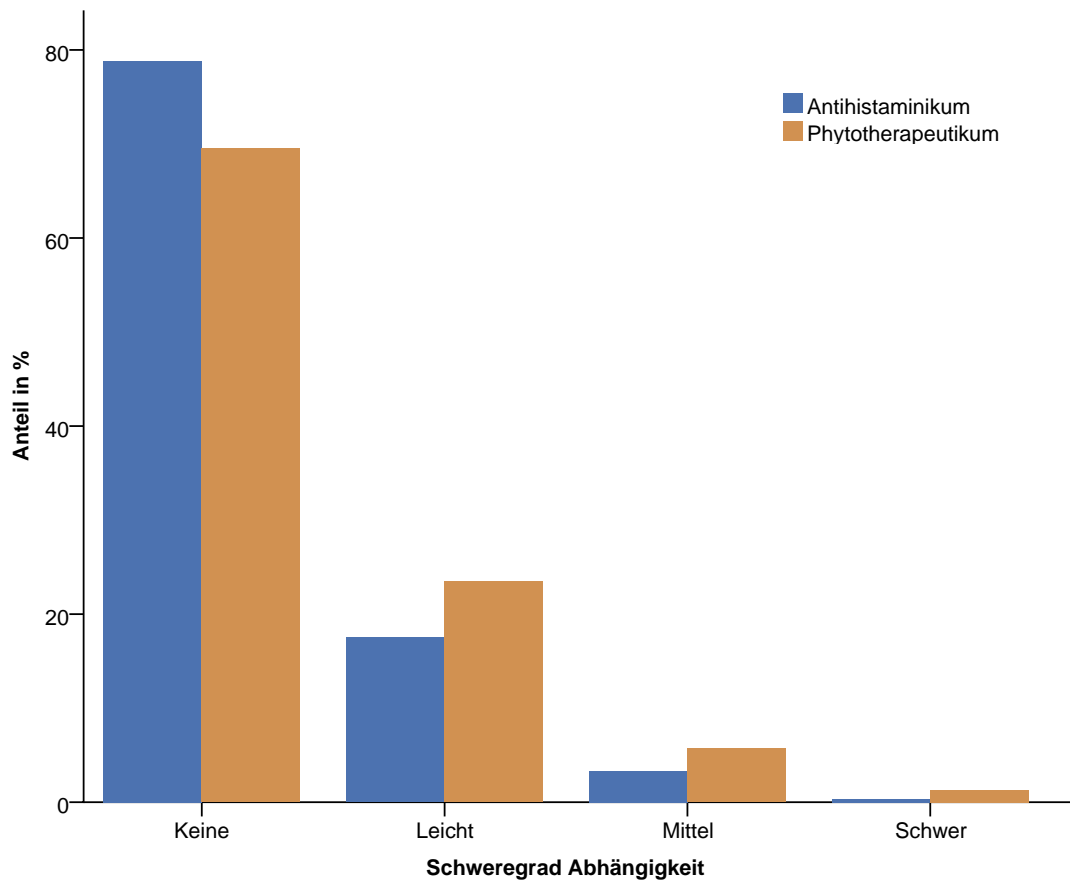


Abbildung 4.28.: Abhängigkeit nach Präparatgruppe und Schweregrad

*zusätzlich erhöht.*“ Zu pflanzlichen Sedativa mit Baldrian bzw. Melisse lässt sich jeweils ein Fall mit Hinweisen auf Abhängigkeit und Entzugserscheinungen nach dem abrupten Absetzen des Präparats finden.<sup>274,275</sup>

Auf molekularer Ebene entwickelt sich eine Abhängigkeit, wenn GABAerge Interneurone im ventralen tegmentalen Areal im Gehirn gehemmt werden, sodass nachgeschaltete dopaminerge Neurone vermehrt Dopamin ausschütten können. Die Interneurone können ihrerseits durch GABA über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren mit einer  $\alpha_1$ -UE gehemmt werden, was durch die Wirkung von u. a. BDZ verstärkt wird. Dadurch werden die dopaminergen Neurone enthemmt und schütten vermehrt Dopamin aus, was schließlich zu einer Abhängigkeitssymptomatik führen kann. Da, wie unter Abschnitt 1.2.7 beschrieben, auch Baldrian, Passionsblume und Hopfen über die Aktivierung von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren wirken, scheint die Entwicklung einer Abhängigkeit bei diesen Präparaten nicht unmöglich.<sup>323,324</sup> Bei den Antihistaminika wird vermutet, dass eine im Verhältnis erhöhte dopaminerge Neurotransmission im mesolimbischen System auf Grund der anticholinergen

#### 4.5. Arzneimittelbezogene Probleme

---

Wirkung für die Entwicklung einer Abhängigkeit verantwortlich ist. Allerdings ist der genaue Mechanismus bisher unbekannt.<sup>265,266</sup>

#### 4.5.7. Vergleich ABP nach Verkaufs- und Befragungskanal

Vergleicht man die Ergebnisse von Offizin-Apotheken- und Versandapothekenkunden miteinander, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich arzneimittelbezogener Probleme (Tabelle 4.58). Die Berechnung der Signifikanz erfolgt unter Adjustierung auf das Alter. Der Grund hierfür ist, dass, wie in Abschnitt 4.2 gezeigt, lediglich die Altersstruktur zwischen den Verkaufskanälen relevant abwich.

Auch wenn sich bisher keine Unterschiede zwischen ABP je nach Verkaufskanal erkennen lassen, geht aus der Studie eindeutig hervor, dass der Kontakt zwischen Patienten, die das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke einkauften, und dem pharmazeutischen Personal deutlich ausgeprägter ist, als bei Versandapothekenkunden (siehe hierzu Tabelle 4.40 und Tabelle 4.41). Wie eine Literaturanalyse aus dem Jahr 2014 von Ryan *et al.* zeigte, waren solche Interventionen, die als Ziel eine Verbesserung des richtigen Arzneimittelgebrauchs hatten, vielversprechend, bei denen ein Apotheker involviert war.<sup>276</sup> Auch ist bekannt, dass arzneimittelbezogene Probleme durch Apotheker besonders dann erkannt werden, wenn das Problembewusstsein dafür geschärft ist.<sup>277</sup> Weiterhin bieten Apotheken eine einzigartige Möglichkeit, Menschen mit Insomnien zu identifizieren und angemessen zu behandeln.<sup>325</sup> Dementsprechend lässt sich folgende Annahme treffen: Werden Apotheker auf die im Rahmen der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse hingewiesen, scheint für die Zukunft großes Potenzial in den Offizin-Apotheken zur Verhinderung arzneimittelbezogener Probleme rezeptfreier Schlafmittel und hinsichtlich einer zielgerichteteren Behandlung von insomnischen Störungen zu liegen.

Tabelle 4.58.: Arzneimittelbezogene Probleme nach Verkaufskanal

Arzneimittelbezogenes Problem	Versandapotheke	Offizin-Apotheke	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Nebenwirkungen	6,4 %	7,6 %	0,160 0,021
Rebound-Effekt	28,6 %	28,1 %	0,883 0,005
Hangover-Effekt	21,9 %	18,2 %	0,501 0,040
Toleranzentwicklung	23,7 %	19,5 %	0,176 0,043
Abhängigkeit	23,1 %	29,1 %	0,097 0,058



## 4.5. Arzneimittelbezogene Probleme

Wie Tabelle 4.59 zeigt, wurden arzneimittelbezogene Probleme je nach Befragungskanal unterschiedlich häufig angegeben. Demnach waren die Patienten, die den Fragebogen in den Apotheken Vor-Ort beantworteten, am seltensten von ABP - ausgenommen Nebenwirkungen - im Vergleich zu den online befragten Patienten betroffen. Nebenwirkungen gaben die Vor-Ort-Befragten häufiger an als die Teilnehmer, die die Fragen online beantwortet haben. Allerdings zeigt sich hier wie beim Rebound-Effekt, weder ein signifikanter noch ein praktisch relevanter Unterschied. Beim Hangover-Effekt, bei der Toleranzentwicklung und der Abhängigkeit dagegen ergeben sich deutliche Unterschiede.

Tabelle 4.59.: Arzneimittelbezogene Probleme nach Befragungskanal

Arzneimittel- bezogenes Problem	Versand- apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Online)	Offizin- Apotheke (Vor-Ort)	<i>p</i> -Wert <i>r</i> -Wert
Nebenwirkungen	7,6 %	6,0 %	8,1 %	0,223 0,037
Rebound-Effekt	28,1 %	30,3 %	22,1 %	0,971 0,063
Hangover-Effekt	18,2 %	26,7 %	7,1 %	0,004 0,170
Toleranzentwicklung	19,5 %	26,8 %	11,5 %	0,014 0,135
Abhängigkeit	23,1 %	33,7 %	11,2 %	<0,001 0,186

In Tabelle 4.60 sind die Antworten zu den arzneimittelbezogenen Problemen nach dem Befragungskanal und zusätzlich nach der Präparatgruppe aufgeteilt. Diese zeigt interessanterweise, eine genau gegenteilige Tendenz der Antworten von Patienten, die den Fragebogen Vor-Ort ausgefüllt haben im Vergleich zu denen die die Fragen online beantworteten. Warum die Patienten, die online an der Befragung teilgenommen haben, arzneimittelbezogene Probleme insgesamt häufiger und vor allem auch häufiger für Phytotherapeutika angaben, ist unklar. Allerdings handelt es sich wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben bei den Vor-Ort und den online befragten Teilnehmern um zwei generell sehr unterschiedliche Stichproben. Hierbei sind sich die aus den Umfragen über das Marktforschungsinstitut hervorgegangenen Patientenkollektive sehr ähnlich, das Kollektiv aus den Offizin-Apotheken dafür komplett gegenteilig. Die größten Unterschiede bestehen in der Altersstruktur, der Geschlechterverteilung und dem Raucherstatus. Die in den öffentlichen Apotheken Vor-Ort-befragten Patienten waren fast zur Hälfte über 65 Jahre alt, mit 68,5 % zum Großteil weiblich und mit 68,1 % Nichtraucher. Der Anteil von 21,7 % Raucher war hierbei über beide Geschlechter gleich ver-

teilt ( $p = 0,304$ ;  $r = 0,064$ ). Bei den online befragten Patienten dagegen waren weniger als ein Viertel älter als 65 Jahre, etwa die Hälfte Männer sowie zwischen 40,0 und 51,4 % Raucher. Und es zeigte sich, dass deutlich mehr Männer angaben zu rauchen. Daraus ergibt sich die Vermutung, dass das Auftreten arzneimittelbezogener Probleme bei der Einnahme rezeptfreier Schlafmittel stark abhängig von den personenbezogenen Daten der Anwender ist. So gaben im Rahmen der Studie vor allem jüngere männliche und rauchende Patienten besonders häufig einen Hangover-Effekt, eine Toleranzentwicklung und eine Abhängigkeit an. Dieses Ereignis stellt eine komplett neue Erkenntnis in Bezug auf arzneimittelbezogene Probleme von schlaffördernden Antihistaminika und Phytotherapeutika dar. Für die Arzneimitteltherapiesicherheit der entsprechenden Präparate ergibt sich daraus, dass besonders bei einem bestimmten Kollektiv, in diesem Fall jungen, rauchenden Männern, Vorsicht geboten ist. Bei der Beratung von diesen Patienten in Bezug auf die Einnahme rezeptfreier Schlafmittel sollte besonders auf die möglichen Probleme hingewiesen und alternative Behandlungsmöglichkeiten (siehe Kapitel 6) aufgezeigt werden. Zusätzlich könnte die Art der Befragung die Ergebnisse beeinflusst haben. In diesem Fall wird von einem sogenannten Response Bias gesprochen. Die Patienten, die die Fragen online beantwortet haben, waren gegebenenfalls ungehemmter bezüglich der Auskunftsgabe. Bei den Teilnehmern, die den schriftlichen Fragebogen in den Apotheken Vor-Ort ausfüllten waren dagegen unter Umständen zurückhaltender auf Grund des direkten Kontakts zu den Apothekenangestellten. Eine weitere Erklärung wäre, dass die Teilnehmer in der Befragungssituation so antworten, wie sie glauben, dass es erwartet wird bzw. richtig ist. Das kann unbeabsichtigt zu einer sogenannten Antwortverzerrung führen. Die Problematik, die sich daraus ergibt, ist eine mögliche Unterschätzung von ABP bei Umfragen mit persönlichem Kontakt.

Tabelle 4.60.: Arzneimittelbezogene Probleme nach Präparatgruppe und Befragungskanal

Arzneimittelbezogenes Problem	Versand-apotheke (Online)		Offizin-Apotheke (Online)		Offizin-Apotheke (Vor-Ort)	
	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum	Antihistaminikum	Phytotherapeutikum
Nebenwirkungen	7,1 %	7,9 %	5,8 %	6,0 %	11,5 %	2,0 %
Rebound-Effekt	27,0 %	28,7 %	30,8 %	30,1 %	23,7 %	19,4 %
Hangover-Effekt	14,0 %	20,8 %	24,7 %	27,3 %	9,8 %	2,5 %
Toleranzentwicklung	16,1 %	21,5 %	22,6 %	27,9 %	13,0 %	8,7 %
Abhängigkeit	18,4 %	25,7 %	28,6 %	35,0 %	14,6 %	4,9 %



## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden arzneimittelbezogene Probleme rezeptfreier Hypnotika und Sedativa untersucht.

Auf Grund der zu Beginn des Forschungsprojekts aufgetretenen COVID-19-Pandemie erwies sich die Rekrutierung von Patienten über Offizin-Apotheken als schwierig. Ebenso gelang es nicht, deutsche Versandapotheken für eine Teilnahme zu gewinnen. Aus diesen Gründen wurde gemeinsam mit einem Marktforschungsinstitut eine Online-Umfrage erarbeitet, um die angestrebte Teilnehmerzahl von ca. 2000 zu erreichen. Wichtig hierfür ist, dass sich gezeigt hat, dass die Vertrauenswürdigkeit zwischen Online- und gedruckten Umfragen hoch ist.<sup>326</sup>

Es handelt sich bei der vorliegenden Untersuchung um eine Beobachtungsstudie ohne Placebo. Diese wird im Gegensatz zu experimentellen Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad eingestuft. Allerdings lag der Schwerpunkt des Projekts darin, die Forschungsfrage unter Alltagsbedingungen zu untersuchen, was bei kontrollierten Prüfungen nicht möglich ist. Die gewonnenen Ergebnisse können dementsprechend von denen klinischer Studien abweichen und sind nicht uneingeschränkt vergleichbar. Im Rahmen der Studie wurden nur Probanden aus Deutschland befragt. Wie bei Beobachtungsstudien üblich, wurden die Ergebnisse lediglich über eine subjektive Methode ermittelt. Diese Einschränkungen müssen bei der Einordnung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Die Auswertung der personenbezogenen Daten zeigte, dass die soziodemographischen Merkmale des Patientenkollektivs größtenteils mit denen der deutschen Allgemeinbevölkerung übereinstimmen. Kleinere Abweichungen sind grundsätzlich nicht überraschend und ließen sich i. d. R. erklären. Bei der Verteilung von personenbezogenen Daten zwischen dem Verkaufskanal fielen teilweise Abweichungen auf. So unterschied sich bspw. die Alterstruktur der Patienten, die das Schlafmittel in einer Offizin-Apotheke und derjenigen, die dieses über eine Versandapotheke gekauft hatten. Auch bei dem Vergleich der sozioökonomischen Merkmale nach dem Befragungskanal zeigten sich Unterschiede. Besonders auffallend dabei war, dass die Teilnehmer, die die Fragen online beantworteten, deutlich jünger waren als die Patienten, die den Fragebogen Vor-Ort ausfüllten. Außerdem umfasste die Stichprobe der Online-Befragten einen sehr großen Anteil an Männern und Rauchern. Bei den Präparatgruppen zeigte sich überraschenderweise, dass deutlich

mehr Männer ein Phytotherapeutikum einnahmen. Die beobachteten Unterschiede wurden für die weitere Ergebnisanalyse im Rahmen von Adjustierungen berücksichtigt.

Die meisten der Befragten gaben als Grund für die Einnahme des Schlafmittels Probleme beim Einschlafen an. Als häufige Ursachen wurden Stress, Ängste und Sorgen, aber auch Erkrankungen genannt. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erwähnten Auswirkungen auf den nächsten Tag, welche den größten Einfluss auf das Privat- bzw. Familienleben hatten. Zu den von den Patienten oft genannten Folgen der Schlafstörung zählen Erschöpfung, (Tages-)Müdigkeit, schlechte Laune und Aufmerksamkeits-, Konzentrations- bzw. Gedächtnisschwierigkeiten. Trotzdem gaben weniger als die Hälfte der Betroffenen an, einen Arzt bezüglich der Problematik konsultiert zu haben.

Die Stichprobe umfasst ca. ein Drittel an Patienten, die ein Antihistaminikum zum Zeitpunkt der Befragung einnahmen und zwei Drittel an Phytotherapeutika-Anwendern. Im Rahmen der während der Rekrutierungsphase durchgeführten Telefoninterviews mit den Apothekern berichteten diese vielfach, dass Patienten, welche ein Antihistaminika in der Apotheke kauften, sehr abweisend auf die Rekrutierung reagiert hätten. Dies gibt bereits erste Hinweise auf die Problematik und zeigt, wie wichtig das Thema ist. Es bedeutet außerdem, dass arzneimittelbezogene Probleme der entsprechenden Präparate möglicherweise unterschätzt werden, da ausgerechnet die Betroffenen nicht teilgenommen haben. Bezüglich der pflanzlichen Schlafmittel ergibt sich das Problem, dass diese sehr vielseitig sind. Die Zusammensetzung der Komponenten, die jeweiligen Dosierungen, die Darreichungsform und das Auszugsmittel variieren stark. Auch die Empfehlungen zur Einnahmedauer unterscheiden sich. Des Weiteren ist bisher wenig über die entsprechenden Präparate bekannt, sodass Vergleiche schwierig sind. Insgesamt wurden die Schlafmittel mit den Wirkstoffen Diphenhydramin und Doxylamin als wirksamer, im Speziellen eher als schlaffördernd, angesehen. Bei den Präparaten mit natürlichen Wirkstoffen erwähnten die Patienten dagegen häufiger die beruhigende bzw. entspannende Wirkung. Auf die Frage, woher die Patienten ihre Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen zu den Hypnotika haben, ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen Offizin- und Versandapothekenkunden. So äußerten deutlich mehr Patienten, die das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke gekauft hatten, von einem Arzt oder Apotheker informiert worden zu sein. Umgekehrt nannten die Patienten, die das Schlafmittel über eine Versandapotheke erworben hatten, häufiger den Beipackzettel und das Internet als Informationsquelle.

Die Analyse von Medikationsfehlern ergab, dass lediglich ein Drittel der Befragten, welche ein Antihistaminikum einnahmen, dieses wie empfohlen zwei Wochen oder kürzer anwendeten. 16,7 % gaben sogar an, das Schlafmittel bereits länger als ein Jahr einzunehmen. Die empfohlene Dosierung wurde dagegen nur von 6,8 %

---

der Befragten überschritten. 29,1 % der Antihistaminika-Konsumenten waren älter als 65 Jahre. In Bezug auf die Häufigkeit von Nebenwirkungen zeigte sich kein signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen Antihistaminika und pflanzlichen Präparaten. Am häufigsten traten bei den Antihistaminika Kopfschmerzen mit 2,1 % auf, bei den Phytotherapeutika Mundtrockenheit mit 1,8 %. Sowohl die untersuchten Antihistaminika als auch Phytotherapeutika zeigten einen Rebound- sowie Hangover-Effekt, der sich allerdings nicht zwischen den Präparatgruppen unterschied. Ebenfalls zu erkennen war in beiden Gruppen eine Toleranzentwicklung sowie Anzeichen auf eine Substanzkonsumstörung nach DSM-5. Auch hier war in beiden Fällen keine Signifikanz bzw. Korrelation vorhanden. Vergleicht man die Ergebnisse von Offizin-Apotheken- und Versandapothekenkunden miteinander, ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede bzgl. arzneimittelbezogener Probleme. Auffällig dagegen ist, wie unterschiedlich häufig ABP angegeben wurden, je nachdem, ob die Fragen in den Apotheken Vor-Ort oder online beantwortet wurden. So gaben online befragte Patienten deutlich häufiger einen Hangover-Effekt, eine Toleranzentwicklung und eine Abhängigkeit an. Hierbei gilt es allerdings zu beachten, dass die Zusammensetzung der jeweiligen Stichproben deutlich voneinander abwichen. So zeigte sich, dass die, besonders in der Stichprobe der Online-Befragungen vertretenen, rauchenden jungen Männer häufiger ABP angaben als andere Patienten.

Die vorliegenden Daten geben einen Einblick in die Problematik der Selbstmedikation von Ein- und Durchschlafstörungen mittels rezeptfreier Schlafmittel. Es zeigt sich, dass nicht nur bei der Einnahme von Antihistaminika, sondern auch bei der von pflanzlichen Präparaten, diverse arzneimittelbezogene Probleme auftreten können. Bei der Einordnung der Ergebnisse muss in Bezug auf alle arzneimittelbezogenen Probleme allerdings beachtet werden, dass diese möglicherweise stark von den personenbezogenen Merkmalen des Anwenders abweichen. Die Ergebnisse können eine Grundlage darstellen, die Beratung von Patienten mit insomnischen Schlafstörungen in öffentlichen Apotheken zu verbessern. Dadurch soll insbesondere bei Arzneimittelempfehlungen nach individueller Abwägung des potentiellen Nutzens und dem Risiko die Therapiesicherheit erhöht werden.





## 6. Ausblick

Um die Ergebnisse des Forschungsprojekts zu verifizieren könnte eine Anschlussstudie durchgeführt werden. Hierbei wäre zu überlegen, ob es machbar ist, ein Placebo bzw. eine Kontrollgruppe in die Studie aufzunehmen, um sichergehen zu können, dass die beobachteten Effekte spezifisch für die untersuchten Präparate sind. Des Weiteren wäre zu überlegen, ob es sinnvoll ist, die soziodemographischen Merkmale der Teilnehmer strenger zu kontrollieren und entsprechend zu rekrutieren, um im Rahmen der Auswertung bessere Vergleiche ziehen zu können. Dies wäre allerdings bei deutschlandweiten Vor-Ort-Befragungen, wie sie dieser Studie zugrundeliegen, schwer umsetzbar. Dagegen ließe sich das genannte Problem bei einer reinen Online-Umfrage umgehen. Online-durchgeführte Befragungen erlauben eine kostengünstige Untersuchung der Fragestellung im häuslichen Umfeld.<sup>213</sup> Weitere Vorteile einer web-basierten Studie über ein Marktforschungsinstitut ist die größere Reichweite und eine höhere Anonymität, was möglicherweise die Gefahr der Antwortverzerrung verringert. Nachteilig hierbei stellt die geringere Erreichbarkeit älterer Patienten und die höhere Wahrscheinlichkeit von Falschangaben dar. Ein Vorteil von persönlichen bzw. begleiteten Befragungen ist die Möglichkeit von Seiten der Teilnehmer vorhandene Verständnisprobleme zu klären.

Sowohl akute als auch chronische insomnische Störungen sind in Deutschland ein häufiges Problem, das für die Betroffenen zahlreiche negative Auswirkungen zur Folge hat. Trotzdem bagatellisieren viele Patienten ihre Schlafstörung und suchen keinen Arzt oder Fachpersonal auf. Stattdessen greifen sie auf ein rezeptfreies Schlafmittel zurück. Wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, haben mehr als 50 % der Befragten bisher mit keinem Arzt über ihre Problematik gesprochen. Ein Nachteil hierbei ist, dass viele Ursachen wie bspw. Grunderkrankungen bzw. Komorbiditäten oder die Einnahme schlafstörender Substanzen nicht abgeklärt werden. Des Weiteren ist problematisch, dass sowohl die Antihistaminika mit Diphenhydramin und Doxylamin sowie die verschiedenen Phytotherapeutika laut der „European Guideline for the diagnosis and treatment of insomnia“ gar nicht für die Therapie von Insomnien empfohlen werden.<sup>118</sup> Das liegt zum einen an den fehlenden Beweisen zur Wirksamkeit der erwähnten Präparate, zum anderen an den auftretenden Nebenwirkungen.<sup>118</sup> Letzteres konnte im Rahmen dieser Studie eindeutig bestätigt werden. Ein weiterer Nachteil der Pharmakotherapie liegt in der mangelnden Langzeitwirkung.<sup>325</sup> Statt der Einnahme von Schlafmitteln wird für die Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen bzw. morgendlichem

Früherwachen als Mittel der ersten Wahl die kognitive Verhaltenstherapie, kurz KVT-I, empfohlen. Das Problem ist, dass die Akzeptanz dieser Therapieform bisher gering zu sein scheint. Laut Charles Morin und Ruth Benca könnte das auf den Zeitaufwand zurückzuführen sein, den Patienten und Anbieter investieren müssen sowie auf die begrenzte Verfügbarkeit von auf Schlaf spezialisierte Psychologen.<sup>327</sup> Eine weitere Untersuchung von Zowie Davy *et al* ergab, dass Allgemeinmediziner zwar über die kognitive Verhaltenstherapie Bescheid wussten, sie aber weniger vertraut mit dieser bzw. überzeugt davon waren, dass es sich dabei um eine mögliche Behandlung von insomnischen Beschwerden handelt. Auch vielen Apothekern und Patienten war der Nutzen der KVT-I nicht bewusst, weswegen die Schlafberatung von den Betroffenen nicht immer angenommen oder genutzt wurde. Gleichzeitig waren sich die in der Studie befragten Patienten und Mediziner einig, dass die Angehörigen der Gesundheitsberufe für die Behandlung von Schlafstörungen besser ausgebildet sein sollten.<sup>328</sup> Um die Problematik der fehlenden Spezialisten zu umgehen und die Akzeptanz einer Verhaltenstherapie von Seiten der Patienten zu erhöhen, schlug Colin Espie ein abgestuftes Betreuungskonzept vor, bei dem weniger komplizierte Fälle von nicht spezialisiertem Gesundheitspersonal behandelt werden und diejenigen mit schwerwiegenderen oder anhaltenden Problemen zu einer professionellen Behandlung durch Schlafpsychologen und -ärzte weitergeleitet werden.<sup>329</sup> Aus anderen Bereichen gibt es diverse Belege dafür, dass Apotheker Patienten mit strukturierten Programmen kosteneffizient zu Gesundheitsfragen beraten und die klinischen und wirtschaftlichen Outcomes bei chronischen Erkrankungen (bspw. Asthma bronchiale oder Diabetes mellitus) verbessern können.<sup>296,330-332</sup> Aus diesem Grund führten Joanne Fuller *et al.* eine Cluster-randomisierte, kontrollierte Studie zur Prüfung der Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer kurzen verhaltenstherapeutischen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen durch Apotheker durch. Die kurzzeitige Verhaltenstherapie für Insomnie (brief behavioural treatment for insomnia, BBTi) wird in vier wöchentlichen Sitzungen durchgeführt, von denen zwei telefonisch erfolgen können.<sup>333</sup> Die BBTi enthält zwei der wirksamsten Verhaltenskomponenten der KVT-I, zum einen die Stimuluskontrolle zum anderen die Schlafrestriktionstherapie. Diese beiden Komponenten können auch von Nicht-Psychologen durchgeführt werden.<sup>334</sup> Die Apotheker erhielten eine Schulung, die aus einem Selbststudium und einem Workshop bestand. Das Handbuch zum Selbststudium enthielt ausführliche Hintergrundinformationen über Schlaf und Schlafgesundheit, Insomnien und ihre Auswirkungen, Modelle der Schlafstörung und allgemeine Behandlungsansätze (pharmakologische und schlafhygienische Methoden). Darüber hinaus enthielten die Schulungsunterlagen weitere detaillierte Informationen zur Stimuluskontrolle und zur Schlafrestriktion. Der eintägige Workshop bestand aus interaktiven Vorträgen von Schlafmedizinern, Fallstudien zu klinischen Fällen, die von den Apothekern selbst vor dem Workshop ermittelt worden waren und Rollenspielen zu Verhaltensinterventionen. Die Studie zeigte, dass eine kurzzeitige Verhaltenstherapie zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen bzw. frühmorgendlichem

---

Erwachen erfolgreich von Apothekern durchgeführt werden kann. Diese hat das Potenzial, Schlaflosigkeitssymptome und dysfunktionale Überzeugungen über den Schlaf sowie Anzeichen von Depressionen und Ängsten zu verbessern. Die Tatsache, dass für die im Rahmen des STADA Health Reports 2022 befragten Europäer „*die individuelle Beratung ein integraler und sehr geschätzter Service*“ der Apotheken ist und der „*persönliche Kontakt mit dem Apothekenpersonal als unverzichtbares Merkmal*“ für die ideale Apotheke gilt, stellt gute Voraussetzungen für die Etablierung und Durchführung einer apothekenbasierten BBTi dar.<sup>125</sup> Dies wird auch durch die Aussagen vieler Apotheker, dass Patienten, die in einer Apotheke Hilfe bei Schlafproblemen suchten, zumindest bei ihrem ersten Besuch oft damit zufrieden waren, Ratschläge zur Lebensführung in Bezug auf ihr Schlafverhalten zu erhalten, anstatt ein rezeptfreies Mittel zu kaufen, unterstützt.<sup>328</sup> Auch die aus der vorliegenden Studie gewonnene Erkenntnis, dass Patienten, welche das Schlafmittel in einer öffentlichen Apotheke erworben hatten, deutlich häufiger durch pharmazeutisches Personal beraten wurden als Kunden von Versandapotheken, weist auf das Potenzial einer entsprechenden Behandlung durch dieses hin.

Dementsprechend wäre zu überlegen, medizinisches Personal für den Umgang mit insomnischen Störungen besser auszubilden. So waren Praktiker, die an einer speziellen Schlaflosigkeitsschulung teilgenommen hatten, der Meinung, dass sie davon profitiert hatten.<sup>328</sup> Besonders Apotheken bieten eine einzigartige Möglichkeit, Menschen mit Insomnien zu identifizieren und angemessen zu behandeln.<sup>325</sup> Wenn einem Großteil der Patienten bereits mit einer kurzen verhaltenstherapeutischen Behandlung ihrer Schlafstörung geholfen werden kann, benötigen weniger Betroffene die aufwendigere und schwerer erreichbare KVT-I. Auch könnte die Nutzung von zugelassenen Medizinapps wie Sleepio, SHUTi oder CBT-I Coach die Beschwerden von einigen Patienten lindern. Vor allem für die im Rahmen dieser Studie identifizierte „Risikogruppe“ von jüngeren rauchenden Männern könnten die genannten Methoden eine gute Alternative zu rezeptfreien Schlafmitteln darstellen. Bei älteren Patienten sollte des Weiteren auf das veränderte Schlafbedürfnis und die Rolle eines Mittagsschlaf hingewiesen werden. Außerdem sollte intensiver nach den Ursachen der Schlafstörung (z. B. Nebenwirkung von Medikamenten, Erkrankungen (v. a. auch Schlafapnoe), abendlicher Koffein-/Alkohol-/Drogenkonsum) geforscht werden, um diese beseitigen zu können und so frühzeitig eine Chronifizierung der Symptome zu verhindern. Gleichzeitig sollte die Verharmlosung von Schlafstörungen durch die Patienten als Problem wahrgenommen und angegangen werden. Durch die erwähnten Maßnahmen kann möglicherweise die Notwendigkeit einer Pharmakotherapie und damit verbundene arzneimittelbezogene Probleme verhindert oder wenigstens minimiert werden.



# A. Verzeichnisse

## A.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
5-HT	Serotonin
AASM	American Academy of Sleep Medicine
A $\beta$	Amyloid-beta
ABP	Arzneimittelbezogene/s Problem/e
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AH	Anteriorer Hypothalamus
AMG	Arzneimittelgesetz
ApoE3	Apolipoprotein E3
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
ASA	American Sleep Association
AT	Österreich
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
BBTi	Brief behavioural treatment for insomnia
BDZ	Benzodiazepin
BE	Belgien
BF	Basales Vorderhirn
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMAL1	Brain and muscle arnt-like 1
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CH	Schweiz
CLOCK	Circadian locomotor output cycles kaput
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019

## A. Verzeichnisse

Abkürzung	Erklärung
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
Cry1,2	Cryptochrome 1,2
CT	Computertomographie
CZ	Tschechien
DE	Deutschland
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DM	Diabetes mellitus
DMH	Nucleus dorsomedialis hypothalami/dorsomedialer hypothalamischer Nucleus
DPH	Diphenhydramin
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
DRP	Drug-related problem/s
DSGVO	Datenschutzgrundverordnung
DSM	Diagnostischer und Statistischer Leitfaden psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalographie
EK	Ethikkommission
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ES	Spanien
FR	Frankreich
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
h	Stunde
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICSD	Internationale Klassifikation der Schlafkrankheiten
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
ipRGC	Intrinsisch photosensitive Ganglienzelle
IT	Italien

## A.1. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
JGU	Johannes Gutenberg-Universität
KVT-I	Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie
KZ	Kasachstan
LC	Locus caeruleus
LDT	Nucleus tegmentalis posterolateralis
LH	Lateraler Hypothalamus
mg	Milligramm
ML	Melatonin
MnPO	Nucleus praeopticus medianus
MRT	Magnetresonanztomographie
NIS	Nichtinterventionelle Studie
NL	Niederlande
NO	Stickstoffmonoxid
NR	Nucleus reticularis
NREM	NonREM
PB	Parabrachialkerne
Per1–3	Period 1–3
PGD2	Prostaglandin D2
PL	Polen
PLH	Posterolateraler Hypothalamus
POA	Area praeoptica
PPN	Nucleus pedunculopontinus
PRISCUS-Liste	Liste potentiell inadäquater Medikation für ältere Menschen
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
PT	Portugal
PTA	Pharmazeutisch-Technische/r AssistentIn
PVN	Nucleus paraventricularis
PZN	Pharmazentralnummer
REM	Rapid eye movement
RHT	Tractus retinohypothalamicus
RLS	Restless-Legs-Syndrom
RN	Raphe-Kerne
RO	Rumänien

## A. Verzeichnisse

Abkürzung	Erklärung
RS	Serbien
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SPZ	Subparaventriculäre Zone
SUM	Supramammilläre Kerne
TMN	Nucleus tuberomammillaris
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
VLPO	Nucleus praeopticus lateralis/ventrolateraler präoptischer Nucleus
vPAG	Ventrolaterales periaquäduktales Grau
WHO	World Health Organization



## A.2. Abbildungsverzeichnis

1.1. Schlafstadien . . . . .	3
1.2. Die Wachheit fördernde Neurotransmittersysteme . . . . .	4
1.3. Zwei-Prozess-Modell der Schlafregulation . . . . .	6
1.4. Den Schlaf fördernde Neurotransmittersysteme . . . . .	8
1.5. Molekulare Transkriptions-Translations-basierte Rückkopplungs- schleife der zirkadianen Uhrengene . . . . .	9
1.6. Ultradianer Prozess . . . . .	11
1.7. Übersicht Schlafstörungen nach ICSD-3 . . . . .	15
1.8. Teufelskreis zw. einer Insomnie und einer weiteren Erkrankung. .	22
1.9. Klinischer Algorithmus zur Therapie von Insomnien . . . . .	24
1.10. Anforderungen an ein ideales Schlafmittel . . . . .	26
1.11. Strukturformeln Diphenhydramin und Doxylamin . . . . .	28
1.12. Strukturformeln aktiver Inhaltsstoffe pflanzlicher Schlafmittel . .	31
3.1. Ablauf der Studie. . . . .	41
4.1. Übersicht über die Stichprobe der Studie. . . . .	74
4.2. Altersstruktur in der Gesamtstichprobe . . . . .	78
4.3. Altersstruktur nach Verkaufskanal . . . . .	80
4.4. Altersstruktur nach Befragungskanal . . . . .	81
4.5. Bildungsabschlüsse in der Gesamtstichprobe . . . . .	87
4.6. Bildungsabschlüsse nach Verkaufskanal . . . . .	89
4.7. Bildungsabschlüsse nach Befragungskanal . . . . .	91
4.8. Familienstände in der Gesamtstichprobe . . . . .	92
4.9. Familienstände nach Verkaufskanal . . . . .	93
4.10. Berufsstände in der Gesamtstichprobe . . . . .	95
4.11. Berufsstände nach Verkaufskanal . . . . .	96
4.12. Berufsstände nach Befragungskanal . . . . .	98
4.13. Art der Schlafstörungen . . . . .	104
4.14. Art der Schlafstörungen nach Geschlecht . . . . .	105
4.15. Schweregrad der Schlafstörungen . . . . .	107
4.16. Ursachen der Schlafstörungen . . . . .	109
4.17. Folgen der Schlafstörungen . . . . .	113
4.18. Konsultation eines Arztes auf Grund der Schlafstörung . . . . .	114
4.19. Verteilung Präparatgruppe . . . . .	117
4.20. Verteilung der Präparatgruppen nach Alter . . . . .	121
4.21. Verteilung der Präparatgruppen nach Bildungsabschluss . . . . .	124
4.22. Wirksamkeit der Schlafmittel . . . . .	128
4.23. Wirksamkeit der Schlafmittel nach Präparatgruppe . . . . .	129
4.24. Wirkung der Schlafmittel . . . . .	130
4.25. Wirkung der Schlafmittel nach Präparatgruppe . . . . .	131

## A. Verzeichnisse

---

4.26. Vorangegangene Therapie . . . . .	134
4.27. Einnahmedauer der Antihistaminika . . . . .	138
4.28. Abhängigkeit nach Präparatgruppe und Schweregrad . . . . .	152

## A.3. Tabellenverzeichnis

3.1. Hypnotika und Sedativa mit <i>Valeriana officinalis</i> . . . . .	55
3.2. Hypnotika und Sedativa mit <i>Melissa officinalis</i> und <i>Passiflora incarnata</i> . . . . .	56
3.3. Hypnotika und Sedativa mit mehreren pflanzlichen Wirkstoffen . .	57
3.4. Hypnotika und Sedativa mit <i>Diphenhydramin hydrochlorid</i> . . . .	58
3.5. Hypnotika und Sedativa mit <i>Doxylamin hydrogensuccinat</i> . . . . .	59
4.1. Personenbezogenen Daten des Patientenkollektivs . . . . .	75
4.2. Altersstruktur der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland . . . .	78
4.3. Altersstruktur nach Verkaufskanal . . . . .	79
4.4. Altersstruktur nach Befragungskanal . . . . .	80
4.5. Verteilung des Geschlechts nach Verkaufskanal . . . . .	82
4.6. Verteilung des Geschlechts nach Befragungskanal . . . . .	83
4.7. Rauchern nach Verkaufskanal . . . . .	84
4.8. Rauchern nach Befragungskanal . . . . .	84
4.9. Teilnehmer mit Kindern nach Verkaufskanal . . . . .	86
4.10. Teilnehmer mit Kindern nach Befragungskanal . . . . .	86
4.11. Allgemeinbildende Schul- und Bildungsabschlüsse in Deutschland	88
4.12. Bildungsabschlüsse nach Verkaufskanal . . . . .	90
4.13. Bildungsabschlüsse nach Befragungskanal . . . . .	90
4.14. Bevölkerung nach Familienstand in Deutschland . . . . .	92
4.15. Familienstände nach Verkaufskanal . . . . .	94
4.16. Familienstände nach Befragungskanal . . . . .	94
4.17. Berufsstände der deutschen Bevölkerung . . . . .	96
4.18. Berufsstände nach Verkaufskanal . . . . .	97
4.19. Berufsstände nach Befragungskanal . . . . .	97
4.20. Von den Teilnehmern angegebene weitere Erkrankungen . . . . .	99
4.21. Komedikation der Patienten . . . . .	100
4.22. Übersicht über die von den Teilnehmern zu ihren Schlafstörungen gemachten Angaben . . . . .	102
4.23. Dauer der Schlafstörungen . . . . .	106
4.24. Häufigkeit der Schlafstörungen . . . . .	106
4.25. Ursachen der Schlafstörungen nach Geschlecht . . . . .	110
4.26. Auswirkungen der Schlafstörungen auf den Alltag der Betroffenen	112
4.27. Übersicht über die von den Teilnehmern zu ihrem Schlafmittel gemachten Angaben . . . . .	115
4.28. Übersicht über die von den Teilnehmern eingenommenen Antihi- staminika . . . . .	118
4.29. Übersicht über die von den Teilnehmern eingenommenen Phyto- therapeutika . . . . .	119
4.30. Verteilung der Präparatgruppen nach Alter . . . . .	122

4.31. Verteilung der Präparatgruppen nach Geschlecht . . . . .	122
4.32. Verteilung der Präparatgruppen nach Rauchern . . . . .	123
4.33. Verteilung der Präparatgruppen nach Teilnehmern mit Kindern . . . . .	123
4.34. Verteilung der Präparatgruppen nach Bildungsabschluss . . . . .	124
4.35. Verteilung der Präparatgruppen nach Familienstand . . . . .	125
4.36. Verteilung der Präparatgruppen nach Berufsstand . . . . .	126
4.37. Verteilung der Präparatgruppen nach Verkaufskanal . . . . .	126
4.38. Verteilung der Präparatgruppen nach Befragungskanal . . . . .	127
4.39. Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen, Nebenwirkungen und Dosierungsempfehlungen . . . . .	132
4.40. Informationen zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwir- kungen nach Verkaufskanal . . . . .	133
4.41. Informationen zu Dosierungsempfehlungen nach Verkaufskanal . . . . .	133
4.42. Verteilung der vorangegangenen Therapie nach Präparatgruppen . . . . .	135
4.43. Übersicht über die ABP der in dieser Studie eingeschlossenen re- zeptfreien Schlafmittel . . . . .	136
4.44. Einnahmedauer der Antihistaminika . . . . .	139
4.45. Unerwünschte Ereignisse über die Gesamtstichprobe . . . . .	140
4.46. Nebenwirkungen über die Gesamtstichprobe . . . . .	141
4.47. Unerwünschte Ereignisse nach Präparatgruppen . . . . .	141
4.48. Nebenwirkungen nach Präparatgruppen . . . . .	142
4.49. Rebound-Effekt über die Gesamtstichprobe . . . . .	143
4.50. Rebound-Effekt nach Präparatgruppe . . . . .	143
4.51. Hangover-Effekt über die Gesamtstichprobe . . . . .	145
4.52. Hangover-Effekt nach Präparatgruppe . . . . .	146
4.53. Toleranzentwicklung über die Gesamtstichprobe . . . . .	147
4.54. Toleranzentwicklung nach Präparatgruppe . . . . .	147
4.55. Abhängigkeit über die Gesamtstichprobe . . . . .	149
4.56. Abhängigkeitskriterien über die Gesamtstichprobe . . . . .	150
4.57. Abhängigkeit nach Präparatgruppe und Schweregrad . . . . .	151
4.58. Arzneimittelbezogene Probleme nach Verkaufskanal . . . . .	154
4.59. Arzneimittelbezogene Probleme nach Befragungskanal . . . . .	155
4.60. Arzneimittelbezogene Probleme nach Präparatgruppe und Befra- gungskanal . . . . .	157

## A.4. Literaturverzeichnis

1. Siegel, J. M. Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature* **437**, 1264–1271 (2005).
2. Dinges, D. F., Rogers, N. L. & Baynard, M. D. Chronic Sleep Deprivation in *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Hrsg. Kryger, M. H., Roth, T. & Dement, W. C.) 67–76 (Elsevier, 2005).
3. Cao, J., Herman, A. B., West, G. B. *et al.* Unraveling why we sleep: Quantitative analysis reveals abrupt transition from neural reorganization to repair in early development. *Science Advances* **6**, 1–11 (2020).
4. van de Straat, V. & Bracke, P. How well does Europe sleep? A cross-national study of sleep problems in European older adults. *International Journal of Public Health* **60**, 643–650 (2015).
5. Marshall, J., Hildebrandt, S., Sydow, H. *et al.* DAK-Gesundheitsreport 2017 (Hrsg. DAK) 2017.
6. Léger, D., Poursain, B., Neubauer, D. *et al.* An international survey of sleeping problems in general population. *Current Medical Research and Opinion* **24**, 307–317 (2008).
7. Šušmáková, K. Human Sleep and Sleep EEG. *Measurement Science Review* **4**, 59–74 (2004).
8. Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. *et al.* The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications 1. Aufl. (Westchester, 2007).
9. Maurer, J. T., Weeß, H.-G. & Schredl, M. Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes in *Praxis der Schlafmedizin* (Hrsg. Stuck, B., Maurer, J. T., Schlarb, A. A. *et al.*) 1–21 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2018).
10. Torterolo, P., Monti, J. M. & Vanini, G. Neurochemistry and Pharmacology of Sleep in *The Behavioral, Molecular, Pharmacological, and Clinical Basis of the Sleep-Wake Cycle* (Hrsg. Murillo-Rodriguez, E.) 45–83 (Academic Press, 2019).
11. Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P. *et al.* Sleep state switching. *Neuron* **68**, 1023–1042 (2010).
12. Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T. *et al.* Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews* **92**, 1087–1187 (2012).
13. Geisslinger, G., Menzel, S., Gudermann, T. *et al.* Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie 11. Aufl. (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 2020).
14. Scammell, T. E., Arrigoni, E. & Lipton, J. Neural Circuitry of Wakefulness and Sleep. *Neuron* **93**, 747–765 (2017).

15. Porkka-Heiskanen, T., Zitting, K.-M. & Wigren, H.-K. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta physiologica* **208**, 311–328 (2013).
16. Zeitlhofer, J., Rieder, A., Kapfhammer, G. *et al.* Zur Epidemiologie von Schlafstörungen in Österreich. *Wiener klinische Wochenschrift* **106**, 86–88 (1994).
17. Zeitlhofer, J., Seidel, S., Klösch, G. *et al.* Sleep habits and sleep complaints in Austria: current self-reported data on sleep behaviour, sleep disturbances and their treatment. *Acta neurologica Scandinavica* **122**, 398–403 (2010).
18. Saper, C. B. & Fuller, P. M. Wake-sleep circuitry: an overview. *Current Opinion in Neurobiology* **44**, 186–192 (2017).
19. Hallanger, A. E., Levey, A. I., Lee, H. J. *et al.* The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *The Journal of comparative neurology* **262**, 105–124 (1987).
20. Saper, C. B., Scammell, T. E. & Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* **437**, 1257–1263 (2005).
21. Saper, C. B. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. *The Journal of comparative neurology* **237**, 21–46 (1985).
22. Saper, C. B., Chou, T. C. & Scammell, T. E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences* **24**, 726–731 (2001).
23. Jones, B. E. Arousal systems. *Frontiers in bioscience* **8**, 438–51 (2003).
24. Friedland, K. Schlafstörungen in *Angewandte Pharmakotherapie* (Hrsg. Rose, O. & Friedland, K.) 414–432 (Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2019).
25. Abdolvahab-Emminger, H. Physikum exakt: Das gesamte Prüfungswissen für die 1. ÄP 4., überarb. und aktualisierte Aufl. (Thieme, Stuttgart, 2005).
26. Sadava, D. E., Hillis, D. M., Heller, H. C. *et al.* Purves Biologie 10. Auflage (Springer Spektrum, Berlin und Heidelberg, 2019).
27. Von Economo, C. Sleep as a Problem of Localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease* **71**, 249–259 (1930).
28. Moruzzi, G. & Magoun, H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **1**, 455–473 (1949).
29. Siegel, J. M. The Discovery of the Ascending Reticular Activating System in *The Neural Control of Sleep and Waking* (Hrsg. Siegel, J. M.) 35–45 (Springer, New York, 2002).

30. Han, Y., Shi, Y.-f., Xi, W. *et al.* Selective activation of cholinergic basal forebrain neurons induces immediate sleep-wake transitions. *Current biology* **24**, 693–698 (2014).
31. Irmak, S. O. & de Lecea, L. Basal forebrain cholinergic modulation of sleep transitions. *SLEEP* **37**, 1941–1951 (2014).
32. Xu, M., Chung, S., Zhang, S. *et al.* Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nature neuroscience* **18**, 1641–1647 (2015).
33. Cho, J. R., Treweek, J. B., Robinson, J. E. *et al.* Dorsal Raphe Dopamine Neurons Modulate Arousal and Promote Wakefulness by Salient Stimuli. *Neuron* **94**, 1205–1219 (2017).
34. Chou, T. C., Bjorkum, A. A., Gaus, S. E. *et al.* Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *The Journal of Neuroscience* **22**, 977–990 (2002).
35. Chamberlin, N. L., Arrigoni, E., Chou, T. C. *et al.* Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience* **119**, 913–918 (2003).
36. Gallopin, T., Fort, P., Eggermann, E. *et al.* Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* **404**, 992–995 (2000).
37. Vincent, S. R., Hökfelt, T. & Wu, J. Y. GABA neuron systems in hypothalamus and the pituitary gland. Immunohistochemical demonstration using antibodies against glutamate decarboxylase. *Neuroendocrinology* **34**, 117–125 (1982).
38. Borbély, A. A. A two process model of sleep regulation. *Human neurobiology* **1**, 195–204 (1982).
39. Daan, S., Beersma, D. G. & Borbély, A. A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. *The American journal of physiology* **246**, 161–83 (1984).
40. Borbély & Achermann. Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of Sleep Research* **1**, 63–79 (1992).
41. Borbély, A. A. & Achermann, P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *Journal of biological rhythms* **14**, 557–568 (1999).
42. Cajochen, C. Schlafregulation. *Somnologie* **13**, 64–71 (2009).
43. Radulovacki, M., Virus, R. M., Djuricic-Nedelson, M. *et al.* Adenosine analogs and sleep in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **228**, 268–274 (1984).
44. Benington, J. H. & Heller, H. C. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Progress in neurobiology* **45**, 347–360 (1995).

45. Strecker, R. E., Morairty, S., Thakkar, M. M. *et al.* Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. *Behavioural brain research* **115**, 183–204 (2000).
46. Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M. *et al.* Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* **276**, 1265–1268 (1997).
47. Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E. & McCarley, R. W. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience* **99**, 507–517 (2000).
48. Kong, J., Shepel, P. N., Holden, C. P. *et al.* Brain glycogen decreases with increased periods of wakefulness: implications for homeostatic drive to sleep. *The Journal of Neuroscience* **22**, 5581–5587 (2002).
49. Shepel, P. N., Ramonet, D., Stevens, P. *et al.* Purine level regulation during energy depletion associated with graded excitatory stimulation in brain. *Neurological research* **27**, 139–148 (2005).
50. Schmitt, L. I., Sims, R. E., Dale, N. *et al.* Wakefulness affects synaptic and network activity by increasing extracellular astrocyte-derived adenosine. *The Journal of Neuroscience* **32**, 4417–4425 (2012).
51. Fredholm, B. B., Bättig, K., Holmén, J. *et al.* Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews* **51**, 83–133 (1999).
52. Sherin, J. E., Elmquist, J. K., Torrealba, F. *et al.* Innervation of histaminergic tuberomammillary neurons by GABAergic and galaninergic neurons in the ventrolateral preoptic nucleus of the rat. *The Journal of Neuroscience* **18**, 4705–4721 (1998).
53. Szymusiak, R., Alam, N., Steininger, T. L. *et al.* Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain research* **803**, 178–188 (1998).
54. Gaus, S. E., Strecker, R. E., Tate, B. A. *et al.* Ventrolateral preoptic nucleus contains sleep-active, galaninergic neurons in multiple mammalian species. *Neuroscience* **115**, 285–294 (2002).
55. Costello, H. M. & Gumz, M. L. Circadian Rhythm, Clock Genes, and Hypertension: Recent Advances in Hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* **78**, 1185–1196 (2021).
56. Klösch, G., Hauschild, P. & Zeitlhofer, J. Vom Wachen zum Schlafen in *Ermüdung und Arbeitsfähigkeit* (Hrsg. Klösch, G., Hauschild, P. & Zeitlhofer, J.) 37–56 (Springer, Berlin, Heidelberg, 2020).



57. Whitmore, D., Cermakian, N., Crosio, C. *et al.* A clockwork organ. *Biological chemistry* **381**, 793–800 (2000).
58. Gooley, J. J., Lu, J., Fischer, D. *et al.* A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *The Journal of Neuroscience* **23**, 7093–7106 (2003).
59. Mistlberger, R. E. & Skene, D. J. Nonphotic entrainment in humans? *Journal of biological rhythms* **20**, 339–352 (2005).
60. Bloch, G., Herzog, E. D., Levine, J. D. *et al.* Socially synchronized circadian oscillators. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* **280** (2013).
61. Fuchikawa, T., Eban-Rothschild, A., Nagari, M. *et al.* Potent social synchronization can override photic entrainment of circadian rhythms. *Nature communications* **7**, 11662 (2016).
62. Takahashi, J. S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nature reviews. Genetics* **18**, 164–179 (2017).
63. Eban-Rothschild, A., Appelbaum, L. & de Lecea, L. Neuronal Mechanisms for Sleep/Wake Regulation and Modulatory Drive. *Neuropsychopharmacology* **43**, 937–952 (2018).
64. Morin, L. P. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Experimental neurology* **243**, 4–20 (2013).
65. Emanuel, A. J. & Do, M. T. H. Melanopsin tristability for sustained and broadband phototransduction. *Neuron* **85**, 1043–1055 (2015).
66. Do, M. T. H. Melanopsin and the Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells: Biophysics to Behavior. *Neuron* **104**, 205–226 (2019).
67. Lazzarini Ospri, L., Prusky, G. & Hattar, S. Mood, the Circadian System, and Melanopsin Retinal Ganglion Cells. *Annual review of neuroscience* **40**, 539–556 (2017).
68. Shaw, K. M. The pineal gland: a review of the biochemistry, physiology and pharmacological potential of melatonin and other pineal substances. *Advances in drug research* **11**, 75–96 (1977).
69. Shanahan, T. L., Zeitzer, J. M. & Czeisler, C. A. Resetting the melatonin rhythm with light in humans. *Journal of biological rhythms* **12**, 556–567 (1997).
70. Liu, C., Weaver, D. R., Jin, X. *et al.* Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock. *Neuron* **19**, 91–102 (1997).

71. Lu, J., Zhang, Y. H., Chou, T. C. *et al.* Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *The Journal of Neuroscience* **21**, 4864–4874 (2001).
72. Deurveilher, S. & Semba, K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state. *Neuroscience* **130**, 165–183 (2005).
73. Chou, T. C., Scammell, T. E., Gooley, J. J. *et al.* Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *The Journal of Neuroscience* **23**, 10691–10702 (2003).
74. Vujovic, N., Gooley, J. J., Jhou, T. C. *et al.* Projections from the subparaventricular zone define four channels of output from the circadian timing system. *The Journal of comparative neurology* **523**, 2714–2737 (2015).
75. Torterolo, P., Sampogna, S. & Chase, M. H. A restricted parabrachial pontine region is active during non-rapid eye movement sleep. *Neuroscience* **190**, 184–193 (2011).
76. Stuck, B., Maurer, J. T., Schlarb, A. A. *et al.* Praxis der Schlafmedizin: Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern 3. Aufl. (Springer, Berlin, Heidelberg, 2018).
77. Magistretti, P. J., Sorg, O., Yu, N. *et al.* Neurotransmitters regulate energy metabolism in astrocytes: implications for the metabolic trafficking between neural cells. *Developmental neuroscience* **15**, 306–312 (1993).
78. Brown, A. M. & Ransom, B. R. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia* **55**, 1263–1271 (2007).
79. Scharf, M. T., Naidoo, N., Zimmerman, J. E. *et al.* The energy hypothesis of sleep revisited. *Progress in neurobiology* **86**, 264–280 (2008).
80. Porkka-Heiskanen, T. & Kalinchuk, A. V. Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Medicine Reviews* **15**, 123–135 (2011).
81. van Wylen, D. G., Park, T. S., Rubio, R. *et al.* Increases in cerebral interstitial fluid adenosine concentration during hypoxia, local potassium infusion, and ischemia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism* **6**, 522–528 (1986).
82. Jung, C. M., Melanson, E. L., Frydendall, E. J. *et al.* Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *The Journal of physiology* **589**, 235–244 (2011).
83. Dash, M. B., Bellesi, M., Tononi, G. *et al.* Sleep/wake dependent changes in cortical glucose concentrations. *Journal of neurochemistry* **124**, 79–89 (2013).

84. Vyazovskiy, V., Borbély, A. A. & Tobler, I. Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of Sleep Research* **9**, 367–371 (2000).
85. Vyazovskiy, V. V. & Tobler, I. Handedness leads to interhemispheric EEG asymmetry during sleep in the rat. *Journal of neurophysiology* **99**, 969–975 (2008).
86. Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. *et al.* Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature neuroscience* **9**, 1169–1176 (2006).
87. Hanlon, E. C., Faraguna, U., Vyazovskiy, V. V. *et al.* Effects of skilled training on sleep slow wave activity and cortical gene expression in the rat. *SLEEP* **32**, 719–729 (2009).
88. Landsness, E. C., Crupi, D., Hulse, B. K. *et al.* Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: a causal role for slow waves. *SLEEP* **32**, 1273–1284 (2009).
89. Nir, Y., Staba, R. J., Andrillon, T. *et al.* Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron* **70**, 153–169 (2011).
90. Xie, L., Kang, H., Xu, Q. *et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* **342**, 373–377 (2013).
91. Eide, P. K., Vinje, V., Pripp, A. H. *et al.* Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain* **144**, 863–874 (2021).
92. Reimund, E. The free radical flux theory of sleep. *Medical hypotheses* **43**, 231–233 (1994).
93. Ikeda, M., Ikeda-Sagara, M., Okada, T. *et al.* Brain oxidation is an initial process in sleep induction. *Neuroscience* **130**, 1029–1040 (2005).
94. Pollmächer, T., Schuld, A., Kraus, T. *et al.* Experimental immunomodulation, sleep, and sleepiness in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences* **917**, 488–499 (2000).
95. Krueger, J. M. The role of cytokines in sleep regulation. *Current pharmaceutical design* **14**, 3408–3416 (2008).
96. Pollmächer, T., Mullington, J., Korth, C. *et al.* Influence of host defense activation on sleep in humans. *Advances in neuroimmunology* **5**, 155–169 (1995).
97. Mullington, J., Korth, C., Hermann, D. M. *et al.* Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *American journal of physiology* **278**, R947–55 (2000).
98. Cohen, S., Doyle, W. J., Alper, C. M. *et al.* Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Archives of internal medicine* **169**, 62–67 (2009).

99. Lange, T., Perras, B., Fehm, H. L. *et al.* Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosomatic medicine* **65**, 831–835 (2003).
100. Lange, T., Dimitrov, S., Bollinger, T. *et al.* Sleep after vaccination boosts immunological memory. *Journal of immunology* **187**, 283–290 (2011).
101. Möller-Levet, C. S., Archer, S. N., Bucca, G. *et al.* Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **110**, 1132–41 (2013).
102. Opp, M. R., Kapás, L. & Toth, L. A. Cytokine involvement in the regulation of sleep. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **201**, 16–27 (1992).
103. van Leeuwen, W. M. A., Lehto, M., Karisola, P. *et al.* Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS ONE* **4**, 4589 (2009).
104. Meier-Ewert, H. K., Ridker, P. M., Rifai, N. *et al.* Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* **43**, 678–683 (2004).
105. Bollinger, T., Bollinger, A., Oster, H. *et al.* Sleep, immunity, and circadian clocks: a mechanistic model. *Gerontology* **56**, 574–580 (2010).
106. Narasimamurthy, R., Hatori, M., Nayak, S. K. *et al.* Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **109**, 12662–12667 (2012).
107. Costandi, M. Neuroplastizität in *50 Schlüsselideen Hirnforschung* (Hrsg. Costandi, M.) 132–135 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2015).
108. Efinger, V., Müller, W. E. & Friedland, K. Antidepressants: Pharmacology and Biochemistry in *NeuroPsychopharmacotherapy* (Hrsg. Riederer, P., Laux, G., Nagatsu, T. *et al.*) 1–26 (Springer International Publishing, Cham, 2020).
109. Diekelmann, S. & Born, J. The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience* **11**, 114–126 (2010).
110. Stickgold, R. & Walker, M. P. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine* **8**, 331–343 (2007).
111. Maquet, P. The role of sleep in learning and memory. *Science* **294**, 1048–1052 (2001).

112. Tononi, G. & Cirelli, C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews* **10**, 49–62 (2006).
113. Stöppler, M. C. & Shiel, W. C. Webster's New World Medical Dictionary (3rd Edition) (Houghton Mifflin, 2009).
114. Holst, S. C., Werth, E. & Landolt, H.-P. Pharmakotherapie von Schlaf-Wach-Störungen. *Praxis* **108**, 131–138 (2019).
115. Blank-Koppenleiter, A. Schlafstörungen: Ursachen, Therapien und Selbsthilfe. *Apotheken Umschau*. <https://www.apotheken-umschau.de/Schlafstoerungen> (2018).
116. Lehrteam Psychiatrie. *Diagnostik und Klassifikation psychischer Störungen* Diss. (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg).
117. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *11. Revision der ICD der WHO (ICD-11)* (Hrsg. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) 2022. [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-11/_node.html).
118. Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C. *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research* **26**, 675–700 (2017).
119. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders Third edition (American Academy of Sleep Medicine, Darien [Illinois], 2014).
120. Rodenbeck, A., Geisler, P. & Schulz, H. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie* **2**, 1–20 (2015).
121. Diagnostische Kriterien DSM-5 2., korrigierte Auflage (Hrsg. Falkai, P., Wittchen, H.-U., Döpfner, M. *et al.*) (Hogrefe, Göttingen, 2020).
122. World Health Organization. *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)* (Hrsg. World Health Organization) 2022. <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>.
123. Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S. *et al.* S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* **21**, 2–44 (2017).
124. Rundo, J. V. & Downey, R. Polysomnography. *Handbook of clinical neurology* **160**, 381–392 (2019).
125. STADA Arzneimittel AG. *STADA Health Report 2022: Europe experiencing worsening health conditions* (Hrsg. STADA Arzneimittel AG) Bad Vilbel, 2022.

126. Schlack, R., Hapke, U., Maske, U. *et al.* Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* **56**, 740–748 (2013).
127. Morin, C. M., Bélanger, L., LeBlanc, M. *et al.* The natural history of insomnia: a population-based 3-year longitudinal study. *Archives of internal medicine* **169**, 447–453 (2009).
128. Cohrs, S., Goerke, M. & Schlack, R. Schutzfaktoren für den Erhalt guten Schlafes. *Somnologie* **19**, 98–104 (2015).
129. Thun, E., Bjorvatn, B., Åkerstedt, T. *et al.* Trajectories of sleepiness and insomnia symptoms in Norwegian nurses with and without night work and rotational work. *Chronobiology international* **33**, 480–489 (2016).
130. Spielman, A. J., Saskin, P. & Thorpy, M. J. Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *SLEEP* **10**, 45–56 (1987).
131. Schiebler, S. & von Känel, R. Diagnostik und Therapie bei Schlafstörungen. *Aerztliche Praxis*, 24–30 (Sep. 2018).
132. Baglioni, C., Spiegelhalder, K., Nissen, C. *et al.* Insomnische Störungen: Herausforderungen und offene Fragen. *Somnologie* **17**, 6–14 (2013).
133. Wetter, T. C., Klösch, G. & Crönlein, T. Prävention chronischer Insomnien. *Somnologie* **19**, 80–87 (2015).
134. Zeitzer, J. M., Daniels, J. E., Duffy, J. F. *et al.* Do plasma melatonin concentrations decline with age? *The American Journal of Medicine* **107**, 432–436 (1999).
135. Hofman, M. A. & Swaab, D. F. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. *Ageing research reviews* **5**, 33–51 (2006).
136. Ohayon, M. M., Zulley, J., Guilleminault, C. *et al.* How age and daytime activities are related to insomnia in the general population: consequences for older people. *Journal of the American Geriatrics Society* **49**, 360–366 (2001).
137. Bollu, P. C. & Kaur, H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Science of Medicine* **116**, 68–75 (2019).
138. Palagini, L., Biber, K. & Riemann, D. The genetics of insomnia—evidence for epigenetic mechanisms? *Sleep Medicine Reviews* **18**, 225–235 (2014).
139. Riemann, D., Spiegelhalder, K., Feige, B. *et al.* The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Medicine Reviews* **14**, 19–31 (2010).
140. Richter, K., Peter, L., Kellner, S. *et al.* Glücklich als Paar - glücklicher Schlaf? *Somnologie* **22**, 194–198 (2018).

141. Steiger, A. Sleep and the hypothalamo-pituitary-adrenocortical system. *Sleep Medicine Reviews* **6**, 125–138 (2002).
142. Ohayon, M. M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews* **6**, 97–111 (2002).
143. Katic, B., Heywood, J., Turek, F. *et al.* New approach for analyzing self-reporting of insomnia symptoms reveals a high rate of comorbid insomnia across a wide spectrum of chronic diseases. *Sleep Medicine* **16**, 1332–1341 (2015).
144. Mayer, G. & *et al.* Insomnie bei neurologischen Erkrankungen, S2k-Leitlinie in *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie* (Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Neurologie) (Thieme, Stuttgart und New York, 2012).
145. Chang, A.-M., Aeschbach, D., Duffy, J. F. *et al.* Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **112**, 1232–1237 (2015).
146. Sonnabend, K. Wenn die Nacht zum Tag wird. *Physik Journal* **18**, 54–55 (2019).
147. Leger, D. & Guilleminault, C. Environmental open-source data sets and sleep-wake rhythms of populations: an overview. *Sleep Medicine* **69**, 88–97 (2020).
148. Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K. *et al.* Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4 – 5 hours per night. *SLEEP* **20**, 267–277 (1997).
149. van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M. *et al.* The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *SLEEP* **26**, 117–126 (2003).
150. Paunio, T., Korhonen, T., Hublin, C. *et al.* Longitudinal study on poor sleep and life dissatisfaction in a nationwide cohort of twins. *American journal of epidemiology* **169**, 206–213 (2009).
151. Utge, S., Soronen, P., Partonen, T. *et al.* A population-based association study of candidate genes for depression and sleep disturbance. *American journal of medical genetics* **153B**, 468–476 (2010).
152. Malow, B. A. Sleep deprivation and epilepsy. *Epilepsy currents* **4**, 193–195 (2004).
153. Stickgold, R. Neuroscience: a memory boost while you sleep. *Nature* **444**, 559–560 (2006).

154. Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., van Cauter, E. *et al.* Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* **30**, 11–24 (2016).
155. Matricciani, L., Paquet, C., Dumuid, D. *et al.* Multidimensional Sleep and Cardiometabolic Risk Factors for Type 2 Diabetes: Examining Self-Report and Objective Dimensions of Sleep. *The science of diabetes self-management and care* **48**, 533–545 (2022).
156. Laugsand, L. E., Vatten, L. J., Platou, C. *et al.* Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation* **124**, 2073–2081 (2011).
157. Laugsand, L. E., Strand, L. B., Platou, C. *et al.* Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *European heart journal* **35**, 1382–1393 (2014).
158. Palagini, L., Bruno, R. M., Gemignani, A. *et al.* Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Current pharmaceutical design* **19**, 2409–2419 (2013).
159. Baglioni, C., Battagliese, G., Feige, B. *et al.* Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *Journal of affective disorders* **135**, 10–19 (2011).
160. Neckelmann, D., Mykletun, A. & Dahl, A. A. Chronic Insomnia as a Risk Factor for Developing Anxiety and Depression. *SLEEP* **30**, 873–880 (2007).
161. Buxton, O. M. & Marcelli, E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Social science & medicine* **71**, 1027–1036 (2010).
162. Cappuccio, F. P., D’Elia, L., Strazzullo, P. *et al.* Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *SLEEP* **33**, 585–592 (2010).
163. Ju, Y.-E. S., Lucey, B. P. & Holtzman, D. M. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature reviews. Neurology* **10**, 115–119 (2014).
164. Herrmann, D. M. & Frohnhofen, H. Schlaf und Demenz. *Somnologie* **22**, 233–239 (2018).
165. Xu, W., Tan, C.-C., Zou, J.-J. *et al.* Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* **91**, 236–244 (2020).
166. Shokri-Kojori, E., Wang, G.-J., Wiers, C. E. *et al.*  $\beta$ -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **115**, 4483–4488 (2018).



167. Holth, J. K., Fritschi, S. K., Wang, C. *et al.* The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science* **363**, 880–884 (2019).
168. Ooms, S., Overeem, S., Besse, K. *et al.* Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA neurology* **71**, 971–977 (2014).
169. Laugsand, L. E., Strand, L. B., Vatten, L. J. *et al.* Insomnia Symptoms and Risk for Unintentional Fatal Injuries—The HUNT Study. *SLEEP* **37**, 1777–1786 (2014).
170. Sivertsen, B., Øverland, S., Pallesen, S. *et al.* Insomnia and long sleep duration are risk factors for later work disability. The Hordaland Health Study. *Journal of Sleep Research* **18**, 122–128 (2009).
171. Sivertsen, B., Øverland, S., Bjorvatn, B. *et al.* Does insomnia predict sick leave? The Hordaland Health Study. *Journal of psychosomatic research* **66**, 67–74 (2009).
172. Mellinger, G. D., Balter, M. B. & Uhlenhuth, E. H. Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Archives of general psychiatry* **42**, 225–232 (1985).
173. Tang, N. K. Y. Insomnia Co-Occurring with Chronic Pain: Clinical Features, Interaction, Assessments and Possible Interventions. *Reviews in pain* **2**, 2–7 (2008).
174. Morin, C. M., Jarvis, C. I. & Lynch, A. M. Therapeutic Options for Sleep-Maintenance and Sleep-Onset Insomnia. *Pharmacotherapy* **27**, 89–110 (2007).
175. Daley, M., Morin, C. M., LeBlanc, M. *et al.* The economic burden of insomnia: direct and indirect costs for individuals with insomnia syndrome, insomnia symptoms, and good sleepers. *SLEEP* **32**, 55–64 (2009).
176. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M. *et al.* The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* **19**, 155–162 (2012).
177. Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F. *et al.* Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European neuropsychopharmacology* **21**, 718–779 (2011).
178. Zulle, J. & Hajak, G. Prävention der Insomnie - Vorbeugende Strategien bei chronischer Schlaflosigkeit. *psychoneuro* **34**, 79–84 (2008).
179. Update Schlafmedizin 3. Aufl. (Hrsg. Weeß, H.-G.) (UNI-MED-Verl., Bremen, 2015).
180. Chan, N. Y., Li, S. X., Zhang, J. *et al.* A Prevention Program for Insomnia in At-risk Adolescents: A Randomized Controlled Study. *Pediatrics* **147** (2021).

181. Ailshire, J. A. & Burgard, S. A. Family Relationships and Troubled Sleep among U.S. Adults: Examining the Influences of Contact Frequency and Relationship Quality. *Journal of health and social behavior* **53**, 248–262 (2012).
182. Yang, P.-Y., Ho, K.-H., Chen, H.-C. *et al.* Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *Journal of physiotherapy* **58**, 157–163 (2012).
183. Spiegelhalder, K., Johann, A., Hertenstein, E. *et al.* Die Prävention körperlicher Erkrankungen durch eine Behandlung von Insomnien. *Somnologie* **19**, 93–97 (2015).
184. Irwin, M. R., Olmstead, R., Carrillo, C. *et al.* Cognitive behavioral therapy vs. Tai Chi for late life insomnia and inflammatory risk: a randomized controlled comparative efficacy trial. *SLEEP* **37**, 1543–1552 (2014).
185. Irwin, M. R., Olmstead, R., Breen, E. C. *et al.* Cognitive behavioral therapy and tai chi reverse cellular and genomic markers of inflammation in late-life insomnia: a randomized controlled trial. *Biological psychiatry* **78**, 721–729 (2015).
186. Carroll, J. E., Seeman, T. E., Olmstead, R. *et al.* Improved sleep quality in older adults with insomnia reduces biomarkers of disease risk: pilot results from a randomized controlled comparative efficacy trial. *Psychoneuroendocrinology* **55**, 184–192 (2015).
187. Grima, N. A. Insomnia management. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **48**, 198–202 (2019).
188. Cunnington, D. & Junge, M. Chronic insomnia: diagnosis and non-pharmacological management. *BMJ* **355**, i5819 (2016).
189. Ye, Y.-Y., Chen, N.-K., Chen, J. *et al.* Internet-based cognitive-behavioural therapy for insomnia (ICBT-i): a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open* **6**, 010707 (2016).
190. Williams, J., Roth, A., Vathauer, K. *et al.* Cognitive behavioral treatment of insomnia. *Chest* **143**, 554–565 (2013).
191. Rios, P., Cardoso, R., Morra, D. *et al.* Comparative effectiveness and safety of pharmacological and non-pharmacological interventions for insomnia: an overview of reviews. *Systematic Reviews* **8**, 281–296 (2019).
192. Smith, M. T., Perlis, M. L., Park, A. *et al.* Comparative meta-analysis of pharmacotherapy and behavior therapy for persistent insomnia. *The American journal of psychiatry* **159**, 5–11 (2002).
193. Morin, C. M., Bootzin, R. R., Buysse, D. J. *et al.* Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *SLEEP* **29**, 1398–1414 (2006).

194. Sivertsen, B., Omvik, S., Pallesen, S. *et al.* Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* **295**, 2851–2858 (2006).
195. Blom, K., Jernelöv, S., Rück, C. *et al.* Three-Year Follow-Up Comparing Cognitive Behavioral Therapy for Depression to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia, for Patients With Both Diagnoses. *SLEEP* **40** (2017).
196. Kyle, S. D., Miller, C. B., Rogers, Z. *et al.* Sleep restriction therapy for insomnia is associated with reduced objective total sleep time, increased daytime somnolence, and objectively impaired vigilance: implications for the clinical management of insomnia disorder. *SLEEP* **37**, 229–237 (2014).
197. Krystal, A. D., Prather, A. A. & Ashbrook, L. H. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry* **18**, 337–352 (2019).
198. Wilson, S., Anderson, K., Baldwin, D. *et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* **33**, 923–947 (2019).
199. Quaseem, A., Kansagara, D., Forcica, M. A. *et al.* Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* **165**, 125–133 (2016).
200. Nissen, C., Frase, L., Hajak, G. *et al.* Hypnotika—Stand der Forschung. *Der Nervenarzt* **85**, 67–76 (2014).
201. Köppel, C., Ibe, K. & Tenczer, J. Clinical symptomatology of diphenhydramine overdose: an evaluation of 136 cases in 1982 to 1985. *Journal of toxicology* **25**, 53–70 (1987).
202. Köppel, C., Tenczer, J. & Ibe, K. Poisoning with over-the-counter doxylamine preparations: an evaluation of 109 cases. *Human toxicology* **6**, 355–359 (1987).
203. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H. K. *et al.* Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie 8., völlig neu bearb. und erw. Aufl. (Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, 2001).
204. Recordati Pharma GmbH. *Fachinformation: Betadorm-D 50 mg Tabletten* 2020.
205. Schlatter, C. Baldrian als pflanzliches Sedativum: Wirkt er oder wirkt er nicht? *ARS MEDICI*, 415–418 (2011).
206. Hadley, S. & Petry, J. J. Valerian. *American Family Physician* **67**, 1755–1758 (2003).
207. Benke, D., Barberis, A., Kopp, S. *et al.* GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* **56**, 174–181 (2009).

208. Becker, A., Felgentreff, F., Schröder, H. *et al.* The anxiolytic effects of a Valerian extract is based on valerenic acid. *BMC complementary and alternative medicine* **14**, 267 (2014).
209. Dietz, B. M., Mahady, G. B., Pauli, G. F. *et al.* Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT<sub>5a</sub> receptor in vitro. *Brain research* **138**, 191–197 (2005).
210. MacGregor, F. B., Abernethy, V. E., Dahabra, S. *et al.* Hepatotoxicity of herbal remedies. *BMJ* **299**, 1156–1157 (1989).
211. Houghton, P. J. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *The Journal of pharmacy and pharmacology* **51**, 505–512 (1999).
212. PDR for herbal medicines 2., rev. ed. (Hrsg. Medical Economics Company) (Medical Economics Company, Montvale, N.J., 2000).
213. Jacobs, B. P., Bent, S., Tice, J. A. *et al.* An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine* **84**, 197–207 (2005).
214. Zanolli, P., Avallone, R. & Baraldi, M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia* **71**, S117–23 (2000).
215. Attele, A. S., Xie, J. T. & Yuan, C. S. Treatment of insomnia: an alternative approach. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic* **5**, 249–259 (2000).
216. Appel, K., Rose, T., Fiebich, B. *et al.* Modulation of the  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy research* **25**, 838–843 (2011).
217. Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M. *et al.* *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of ethnopharmacology* **150**, 791–804 (2013).
218. Akhondzadeh, S., Naghavi, H. R., Vazirian, M. *et al.* Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* **26**, 363–367 (2001).
219. Fisher, A. A., Purcell, P. & Le Couteur, D. G. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *Journal of toxicology* **38**, 63–66 (2000).
220. Awad, R., Levac, D., Cybulska, P. *et al.* Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Canadian journal of physiology and pharmacology* **85**, 933–942 (2007).
221. Awad, R., Muhammad, A., Durst, T. *et al.* Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy research* **23**, 1075–1081 (2009).

222. Salah, S. M. & Jäger, A. K. Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. *Journal of ethnopharmacology* **97**, 145–149 (2005).
223. Abourashed, E. A., Koetter, U. & Brattström, A. In vitro binding experiments with a Valerian, hops and their fixed combination extract (Ze91019) to selected central nervous system receptors. *Phytomedicine* **11**, 633–638 (2004).
224. Müller, C. E., Schumacher, B., Brattström, A. *et al.* Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life sciences* **71**, 1939–1949 (2002).
225. Schumacher, B., Scholle, S., Hölzl, J. *et al.* Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A<sub>1</sub> adenosine receptors. *Journal of natural products* **65**, 1479–1485 (2002).
226. Aly, A.-F. Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Arzneiverordnung in der Praxis* **42**, 99–104 (2015).
227. Meyboom, R. H., Lindquist, M. & Egberts, A. C. An ABC of drug-related problems. *Drug safety* **22**, 415–423 (2000).
228. Nelson, K. M. & Talbert, R. L. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* **16**, 701–707 (1996).
229. Lazarou, J., Pomeranz, B. H. & Corey, P. N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **279**, 1200–1205 (1998).
230. Imbs, J. L., Pouyanne, P., Haramburu, F. *et al.* Iatrogénie médicamenteuse: estimation de sa prévalence dans les hôpitaux publics français. Centres régionaux de pharmacovigilance. *Thérapie* **54**, 21–27 (1999).
231. Jaehde, U., Kloft, C. & Kulick, M. Arzneimitteltherapiesicherheit: Herausforderung und Zukunftssicherung. *Pharmazeutische Zeitung* **18**. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-182013/herausforderung-und-zukunftssicherung/> (2013).
232. European Commission. *Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use* 2001. [https://www.gmp-navigator.com/files/guidemgr/Dir2001-20\\_en.pdf](https://www.gmp-navigator.com/files/guidemgr/Dir2001-20_en.pdf).
233. Europäische Kommission. *Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates: zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel* 2001.

234. BfArM. 5. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmissbrauch nach §63b Abs. 1 bis 8 des Arzneimittelgesetzes 2007.
235. European Commission. *A Guideline on Summary of Product Characteristics* <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/summary-product-characteristics>.
236. Stahl, V. *Hangover vermeiden: Strategien gegen die Nachwirkungen einer Benzodiazepin-Einnahme* (Hrsg. Deutsche Apotheker Zeitung) 2018. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-37-2018/hangover-vermeiden>.
237. Hasin, D. S., O'Brien, C. P., Auriacombe, M. *et al.* DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *The American journal of psychiatry* **170**, 834–851 (2013).
238. Cirillo, V. J. & Tempero, K. F. Pharmacology and therapeutic use of antihistamines. *American journal of hospital pharmacy* **33**, 1200–1207 (1976).
239. Rickels, K., Morris, R. J., Newman, H. *et al.* Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *The Journal of Clinical Pharmacology* **23**, 235–242 (1983).
240. Rickels, K., Ginsberg, J., Morris, R. J. *et al.* Doxylamine succinate in insomniac family practice patients: a double-blind study. *Current Therapeutic Research-clinical and Experimental* **35**, 532–540 (1984).
241. Kudo, Y. & Kurihara, M. Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *Journal of clinical pharmacology* **30**, 1041–1048 (1990).
242. Agostini, J. V., Leo-Summers, L. S. & Inouye, S. K. Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Archives of internal medicine* **161**, 2091–2097 (2001).
243. Halpert, A. G., Olmstead, M. C. & Beninger, R. J. Mechanisms and abuse liability of the anti-histamine dimenhydrinate. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **26**, 61–67 (2002).
244. Tripathi, R. C., Tripathi, B. J. & Haggerty, C. Drug-induced glaucomas: mechanism and management. *Drug safety* **26**, 749–767 (2003).
245. Hedegaard, H., Bastian, B. A., Trinidad, J. P. *et al.* Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *National Vital Statistics Reports* **67**, 1–14 (2018).
246. Jones, J., Dougherty, J. & Cannon, L. Diphenhydramine-induced toxic psychosis. *The American Journal of Emergency Medicine* **4**, 369–371 (1986).
247. Litovitz, T. L., Smilkstein, M., Felberg, L. *et al.* 1996 Annual report of the American association of poison control centers toxic exposure surveillance system. *The American Journal of Emergency Medicine* **15**, 447–500 (1997).

248. Zhang, D., Tashiro, M., Okamura, N. *et al.* Hangover Effect of Orally Administered Antihistamines Measured by Brain Histamine H1 Receptor Occupancy Using PET and <sup>11</sup>C-doxepin: A Comparison between Diphenhydramine and Bepotastine in Healthy Subjects. *CYRIC annual report*, 174–178 (2009).
249. Katayose, Y., Aritake, S., Kitamura, S. *et al.* Carryover effect on next-day sleepiness and psychomotor performance of nighttime administered antihistaminic drugs: a randomized controlled trial. *Human psychopharmacology* **27**, 428–436 (2012).
250. Roussin, A., Bouyssi, A., Puché, L. *et al.* Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. *PLoS ONE* **8**, 76499 (2013).
251. Culpepper, L. & Wingertzahn, M. A. Over-the-Counter Agents for the Treatment of Occasional Disturbed Sleep or Transient Insomnia: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *The Primary Care Companion For CNS Disorders* **17**, 1–12 (2015).
252. Albert, S. M., Roth, T., Toscani, M. *et al.* Sleep Health and Appropriate Use of OTC Sleep Aids in Older Adults - Recommendations of a Gerontological Society of America Workgroup. *The Gerontologist* **57**, 163–170 (2017).
253. Abraham, O., Schleiden, L. & Albert, S. M. Over-the-counter medications containing diphenhydramine and doxylamine used by older adults to improve sleep. *International Journal of Clinical Pharmacy* **39**, 808–817 (2017).
254. Holt, S., Schmiedl, S. & Thürmann, P. A. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. *Deutsches Ärzteblatt International* **107**, 543–551 (2011).
255. Morin, C. M., LeBlanc, M., Daley, M. *et al.* Epidemiology of insomnia: Prevalence, self-helping treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviours. *Sleep Medicine*, 123–130 (2005).
256. Akram, G. Over-the-counter medication: an emerging and neglected drug abuse? *Journal of Substance Use* **5**, 136–142 (2000).
257. The Practitioner’s Guide to Psychoactive Drugs Second Edition (Hrsg. Bassuk, E. L.) (Springer, Boston, MA, 1983).
258. Feldmann, M. D. & Behar, M. A Case of Massive Diphenhydramine Abuse and Withdrawal From Use of the Drug. *Journal of the American Medical Association* **255**, 3119–3120 (1986).
259. Richardson, G. S., Roehrs, T. A., Rosenthal, L. *et al.* Tolerance to Daytime Sedative Effects of H1 Antihistamines. *Journal of Clinical Psychopharmacology* **22**, 511–515 (2002).

260. Meoli, A. L., Rosen, C., Kristo, D. *et al.* Oral Nonprescription Treatment for Insomnia: An Evaluation of Products With Limited Evidence. *Journal of Clinical Sleep Medicine* **1**, 173–187 (2005).
261. Saran, J. S., Barbano, R. L., Schult, R. *et al.* Chronic diphenhydramine abuse and withdrawal: A diagnostic challenge. *Neurology Clinical Practice*, 439–441 (2017).
262. Nolen, A. & Dai, T. Diphenhydramine Use Disorder and Complicated Withdrawal in a Palliative Care Patient. *Journal of palliative medicine* **23**, 1279–1282 (2020).
263. Chen, T. Y., Yeh, Y. W., Kuo, S. C. *et al.* Diphenhydramine dependence through deep intramuscular injection resulting in myonecrosis and prolonged QT interval. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* **39**, 325–327 (2014).
264. MacRury, S., Neilson, R. & Goodwin, K. Benylin dependence, metabolic acidosis and hyperglycaemia. *Postgraduate Medical Journal* **63**, 587–588 (1987).
265. Thomas, A., Nallur, D. G., Jones, N. *et al.* Diphenhydramine abuse and detoxification: a brief review and case report. *Journal of Psychopharmacology* **23**, 101–105 (2009).
266. Erbe, S. & Bschor, T. Diphenhydramin-Abhängigkeit und -Entzug: Systematische Literaturübersicht und ein Fallbericht. *Psychiatrische Praxis* **40**, 248–251 (2013).
267. De Nesnera, A. P. Diphenhydramine dependence: a need for awareness. *The Journal of clinical psychiatry* **57**, 136–137 (1996).
268. Barsoum, A., Kolivakis, T. T., Margolese, H. C. *et al.* Diphenhydramine (Unisom), a central anticholinergic and antihistaminic: abuse with massive ingestion in a patient with schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry* **45**, 846–847 (2000).
269. Cox, D., Ahmed, Z. & McBride, A. J. Diphenhydramine dependence. *Addiction (Abingdon, England)* **96**, 516–517 (2001).
270. Leathwood, P. D., Chauffard, F., Heck, E. *et al.* Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* **17**, 65–71 (1982).
271. Leathwood, P. D. & Chauffard, F. Aqueous extract of valerian reduces latency to fall asleep in man. *Planta medica*, 144–148 (1985).
272. Kuhlmann, J., Berger, W., Podzuweit, H. *et al.* The influence of valerian treatment on reaction time, alertness and concentration in volunteers. *Pharmacopsychiatry* **32**, 235–241 (1999).



273. Donath, F., Quispe, S., Diefenbach, K. *et al.* Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* **33**, 47–53 (2000).
274. Garges, H. P., Varia, I. & Doraiswamy, P. M. Cardiac complications and delirium associated with valerian root withdrawal. *JAMA* **280**, 1566–1567 (1998).
275. Demirci, K., Akgönül, M., Demirdas, A. *et al.* Does melissa officinalis cause withdrawal or dependence? *Medical Archives* **69**, 60–61 (2015).
276. Lauzeille, D., Guerlais, M., Sallenave-Namont, C. *et al.* Medicated or not medicated hypnotic substance use: strategies in sleep disorders among patients of community pharmacy. *Fundamental & Clinical Pharmacology* **33**, 216–222 (2018).
277. van Mil, F., Schaefer, M., Verheyen, F. *et al.* Arzneimittelbezogene Probleme in der öffentlichen Apotheke. *Pharmazeutische Zeitung* **16**. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-16-2001/pharm1-16-2001/> (2001).
278. Hinze, C., Gleiter, C. H. & Herbold, M. Nichtinterventionelle Studien (NIS) in Deutschland 1. Aufl. (Editio Cantor Verlag, Aulendorf, 2018).
279. Magin, U. *Grundlagenkurs für Prüfer/ Stellvertreter und Mitglieder einer Prüfgruppe bei klinischen Prüfungen nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) gemäß Curriculum der BÄK 09/2016* 2020.
280. Mayer, G., Fietze, I., Fischer, J. *et al.* *S3-Leitlinie Nicht-erholsamer Schlaf/Schlafstörungen* (Hrsg. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) 2009.
281. World Medical Association. *Deklaration von Helsinki - Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen* (Hrsg. World Medical Association, WMA) 2013. <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.
282. Deutsches Register Klinischer Studien. *FAQ: Häufig gestellte Fragen* 2022. [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=faq&messageDE=FAQ&messageEN=FAQ#trials](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=faq&messageDE=FAQ&messageEN=FAQ#trials).
283. Deutsches Register Klinischer Studien. *Herzlich willkommen beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS)* 2022. [https://www.drks.de/drks\\_web/navigate.do?navigationId=start&messageDE=Home&messageEN=Home](https://www.drks.de/drks_web/navigate.do?navigationId=start&messageDE=Home&messageEN=Home).
284. Raspe, H. & Hüppe, A. *Nutzen und Schaden aus diagnostischen Studien* Diss. (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, 2008).
285. American Psychological Association. *Publication manual of the American Psychological Association* 6. ed. (American Psychological Association, Washington, DC, 2009).

286. Gignac, G. E. & Szodorai, E. T. Effect size guidelines for individual differences researchers. *Personality and Individual Differences* **102**, 74–78 (2016).
287. Jensen, U. Leitlinien zum Management von Forschungsdaten: Sozialwissenschaftliche Umfragedaten (Köln, 2012).
288. The American Association for Public Opinion Research. Standard Definitions: Final Dispositions of Case Codes and Outcome Rates for Surveys 9. Aufl. (2016).
289. Stewart, R., Besset, A., Bebbington, P. *et al.* Insomnia comorbidity and impact and hypnotic use by age group in a national survey population aged 16 to 74 years. *SLEEP* **29**, 1391–1397 (2006).
290. Liu, X., Uchiyama, M., Kim, K. *et al.* Sleep loss and daytime sleepiness in the general adult population of Japan. *Psychiatry research* **93**, 1–11 (2000).
291. Konradt, U. & Fary, Y. Determinanten der Motivation und der Bereitschaft zur Teilnahme an Fragebogenstudien. *Zeitschrift für Psychologie / Journal of Psychology* **214**, 87–96 (2006).
292. Statistisches Bundesamt. *Fortschreibung des Bevölkerungsstandes Deutschland* (Hrsg. Statistisches Bundesamt) 2022. <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1671705965445#abreadcrumb>.
293. Ma, J. & Wang, L. Characteristics of Mail-Order Pharmacy Users: Results From the Medical Expenditures Panel Survey. *Journal of pharmacy practice* **33**, 293–298 (2020).
294. Bundeszentrale für politische Bildung. *Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht* (Hrsg. Bundeszentrale für politische Bildung) 2020. <https://www.bpb.de/kurz-knapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/bevoelkerung-nach-altersgruppen-und-geschlecht/>.
295. Ude, M. *Evaluation der Adhärenz, Compliance und Persistenz bei Patienten unter antihypertensiver Therapie* Dissertation (Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, 2010).
296. Schmiedel, K., Mayr, A., Fießler, C. *et al.* Effects of the lifestyle intervention program GLICEMIA in people at risk for type 2 diabetes: a cluster-randomized controlled trial. *Diabetes care* **38**, 937–939 (2015).
297. Bundesministerium für Gesundheit. *Rauchen* (Hrsg. Bundesministerium für Gesundheit) 2021. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>.

298. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung nach Bildungsabschluss in Deutschland* (Hrsg. Statistisches Bundesamt) 2020. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bildung-Forschung-Kultur/Bildungsstand/Tabellen/bildungsabschluss.html>.
299. Edelstein, B. & Grellmann, S. *Welche Abschlüsse erreichten Schüler früher und heute?* (Hrsg. Bundeszentrale für politische Bildung) 2013. <https://www.bpb.de/themen/bildung/dossier-bildung/159282/welche-abschluesse-erreichten-schueler-frueher-und-heute/>.
300. Statistisches Bundesamt. *Allgemeiner Schulabschluss: Schulabschluss der Bevölkerung nach Alter und Geschlecht, 2020* (Hrsg. Bund-Länder Demografieportal) 2021. <https://www.demografie-portal.de/DE/Fakten/schulabschluss.html>.
301. Lub, A., van der Wende, M. & Witte, J. Bachelor-master Programmes in the Netherlands and Germany. *Tertiary Education and Management* **9**, 249–266 (2003).
302. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerung nach Familienstand 2011 bis 2021* (Hrsg. Statistisches Bundesamt) 2022. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/familienstand-jahre-5.html>.
303. Statistisches Bundesamt. *Strukturdaten für Deutschland* (Hrsg. Statistisches Bundesamt) 2021. <https://www.datenportal.bmbf.de/portal/de/show-all-tables.html>.
304. Viegener, U. *Diese Diagnosen stellen deutsche Ärzte am häufigsten* (Hrsg. WELT) 2013. <https://www.welt.de/gesundheit/article118058204/Diese-Diagnosen-stellen-deutsche-Aerzte-am-haeufigsten.html>.
305. Pflegefall Pflege? (Hrsg. Knieps, F. & Pfaff, H.) (MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, 2022).
306. Brandt, M. *Schlafen Sie gut?* (Hrsg. Statista) 2021. <https://de.statista.com/infografik/25655/umfrage-zu-schlafdauer-und-schlafproblemen-in-deutschland/>.
307. Johnson, E. O., Roehrs, T., Roth, T. *et al.* Epidemiology of alcohol and medication as aids to sleep in early adulthood. *SLEEP* **21**, 178–186 (1998).
308. Deutsche Angestellten-Krankenkasse. *DAK-Gesundheitsreport 2010* (Hrsg. Deutsche Angestellten-Krankenkasse) 2010.
309. Altena, E., Baglioni, C., Espie, C. A. *et al.* Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *Journal of Sleep Research* **29**, 1–7 (2020).
310. Jäggi, C. J. *Die Corona-Pandemie und ihre Folgen* (Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden, 2021).

311. Dregan, A., Lallukka, T. & Armstrong, D. Potential pathways from biopsychosocial risk factors to sleep loss due to worry: a population-based investigation. *Journal of Public Mental Health* **12**, 43–50 (2013).
312. Rodríguez-Fernández, P., González-Santos, J., Santamaría-Peláez, M. *et al.* Psychological Effects of Home Confinement and Social Distancing Derived from COVID-19 in the General Population-A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health* **18** (2021).
313. Benke, C., Autenrieth, L. K., Asselmann, E. *et al.* Lockdown, quarantine measures, and social distancing: Associations with depression, anxiety and distress at the beginning of the COVID-19 pandemic among adults from Germany. *Psychiatry research* **293**, 113462 (2020).
314. aposcope. *Welche Schlafmittel zur Selbstmedikation empfehlen Sie am häufigsten?* (Hrsg. Statista) 2022. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1094302/umfrage/apothekenumfrage-zu-den-haeufigsten-empfehlungen-bei-schlafmitteln/>.
315. Bliwise, D. L. & Ansari, F. P. Insomnia associated with valerian and melatonin usage in the 2002 National Health Interview Survey. *SLEEP* **30**, 881–884 (2007).
316. Sánchez-Ortuño, M. M., Bélanger, L., Ivers, H. *et al.* The use of natural products for sleep: A common practice? *Sleep Medicine* **10**, 982–987 (2009).
317. Bent, S., Padula, A., Moore, D. *et al.* Valerian for Sleep: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Medicine* **119**, 1005–1012 (2006).
318. Jäättelä, A., Männistö, P., Paatero, H. *et al.* The effects of diazepam or diphenhydramine on healthy human subjects. *Psychopharmacologia* **21**, 202–211 (1971).
319. ROTE LISTE 2021: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) 1. Auflage (Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main, 2021).
320. Dietmaier, O., Schmidt, S. & Laux, G. *Pflegewissen Psychopharmaka* (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2019).
321. Wolf, B., Guarino, J. J., Preston, K. L. *et al.* Abuse liability of diphenhydramine in sedative abusers. *NIDA research monograph* **95**, 486–487 (1989).
322. Ramstedt, M. Concurrent use of addictive substances among alcohol drinkers: Prevalence and problems in a Swedish general population sample. *Nordisk alkohol- & narkotikatidskrift* **36**, 402–412 (2019).
323. Tan, K. R., Brown, M., Labouèbe, G. *et al.* Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. *Nature* **463**, 769–774 (2010).

324. Lalive, A. L., Rudolph, U., Lüscher, C. *et al.* Is there a way to curb benzodiazepine addiction? *Swiss medical weekly* **141**, 13277 (2011).
325. Fuller, J. M., Wong, K. K., Hoyos, C. *et al.* Dispensing good sleep health behaviours not pills—a cluster-randomized controlled trial to test the feasibility and efficacy of pharmacist-provided brief behavioural treatment for insomnia. *Journal of Sleep Research* **25**, 104–115 (2016).
326. Bell, D. S., Fonarow, G. C., Hays, R. D. *et al.* Self-study from web-based and printed guideline materials. A randomized, controlled trial among resident physicians. *Annals of Internal Medicine* **132**, 938–946 (2000).
327. Morin, C. M. & Benca, R. Chronic insomnia. *Lancet (London, England)* **379**, 1129–1141 (2012).
328. Davy, Z., Middlemass, J. & Siriwardena, A. N. Patients’ and clinicians’ experiences and perceptions of the primary care management of insomnia: qualitative study. *Health Expectations* **18**, 1371–1383 (2013).
329. Espie, C. A. Stepped care: a health technology solution for delivering cognitive behavioral therapy as a first line insomnia treatment. *SLEEP* **32**, 1549–1558 (2009).
330. Mitchell, B., Armour, C., Lee, M. *et al.* Diabetes Medication Assistance Service: the pharmacist’s role in supporting patient self-management of type 2 diabetes (T2DM) in Australia. *Patient education and counseling* **83**, 288–294 (2011).
331. Patwardhan, A., Duncan, I., Murphy, P. *et al.* The value of pharmacists in health care. *Population health management* **15**, 157–162 (2012).
332. Saini, B., Krass, I., Smith, L. *et al.* Role of community pharmacists in asthma - Australian research highlighting pathways for future primary care models. *The Australasian medical journal* **4**, 190–200 (2011).
333. Buysse, D. J. Insomnia. *JAMA* **309**, 706–716 (2013).
334. Troxel, W. M., Germain, A. & Buysse, D. J. Clinical management of insomnia with brief behavioral treatment (BBTI). *Behavioral sleep medicine* **10**, 266–279 (2012).

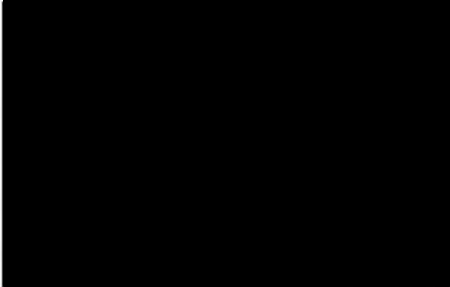


## **B. Anhang**

### **B.1. Stellungnahme zur ethischen Unbedenklichkeit**

Nachfolgend ist die Stellungnahme zur ethischen Unbedenklichkeit des Forschungsprojekts, welche der Etikkommission zur Entscheidungsfindung vorlag, angehängt.

INSTITUT FÜR PHARMAZIE UND LEBENSMITTELCHEMIE Am Hubland 97074 Würzburg



15. September 2020

## Stellungnahme zum Forschungsvorhaben von [REDACTED]

Sehr geehrte [REDACTED]

Sie haben mich gebeten eine Stellungnahme zur ethischen Unbedenklichkeit des Forschungsvorhabens von [REDACTED] die eine nichtinterventionelle Querschnittsstudie plant, abzugeben.

[REDACTED] legt ein detailliertes und sehr gut ausgearbeitetes Studienkonzept vor, das eine Beurteilung des Studienvorhabens erlaubt. Gemäß der Deklaration von Helsinki soll die ethische Unbedenklichkeit vor Beginn einer Studie geprüft werden. Das beinhaltet die Abwägung, ob die Risiken für Personen, die an einer Studie teilnehmen, ethisch vertretbar sind, und ob die wissenschaftliche Qualität einer Studie ausreichend ist.

### A. Risiken für die teilnehmenden Personen

Die geplante Untersuchung ist eine beobachtende Studie, bei der Personen einer einmaligen Messung (Befragung anhand eines festgelegten Fragenkatalogs) unterzogen werden (Querschnittsstudien-design). Es wird keine Intervention durchgeführt, somit entfallen Risiken, die die physische Integrität der Teilnehmer betreffen könnten. Wie [REDACTED] richtig ausführt, ist das größte Risiko, dem die Teilnehmer ausgesetzt sein könnten, das Risiko einer möglichen Offenlegung und missbräuchlichen Verwendung persönlicher Daten. Um diesem potentiellen Risiko entgegenzuwirken, wurde in Kooperation mit dem Projekt Datenschutz der Universität Mainz ein sorgfältiges Konzept zum Schutz persönlicher Daten entwickelt, dessen Anwendung höchste Datensicherheit garantiert. Somit sind für die an der Studie teilnehmenden Personen auch keine psychischen oder die soziale Integrität betreffenden Risiken zu erwarten.



## B. Wissenschaftliche Qualität der Studie

Die Studienfrage ist neuartig und sowohl wissenschaftlich als auch therapiesicherheits- und damit hochgradig praxisrelevant. Die erzielten Erkenntnisse könnten zukünftig die Beratung/Betreuung von Patienten im Hinblick auf eine effektive und sichere Selbstmedikation verbessern. Das Studienkonzept ist sehr gut und sorgfältig durchdacht, die beschriebenen Maßnahmen sind geeignet die Studienfragen zu beantworten.

Zu große und zu kleine Teilnehmerzahlen an Studien gelten als nicht ethisch, da mit zu geringen Teilnehmerzahlen keine fundierten und statistisch abgesicherten Ergebnisse erzielt werden können und eine zu große Zahl an Teilnehmern unnötig viele Personen einem möglichen Risiko aussetzt, wenn eine Aussage schon mit weniger Teilnehmern möglich gewesen wäre. Generell sind bei Beobachtungsstudien – wie auch im vorliegenden Fall – deutlich größere Teilnehmerzahlen erforderlich als bei Interventionsstudien. Es besteht bei diesem Studientyp eher die Gefahr, dass zu wenige Daten eine klare bzw. statistisch abgesicherte Aussage unmöglich machen. Aufgrund des explorativ-deskriptiven Designs der Studie kann keine *a priori* Fallzahlschätzung durchgeführt werden, die für die Studie angestrebte Teilnehmerzahl von 2000 Personen erscheint jedoch vor dem Hintergrund, dass hinreichende Datenmengen für mehrere Substanzgruppen erhoben werden müssen, adäquat.

Zusammenfassend kann ich somit feststellen, dass die von [REDACTED] geplante Studie aus meiner Sicht ethisch unbedenklich ist. Ich wünsche [REDACTED] viel Erfolg für ihr Vorhaben sowie spannende Erkenntnisse zur Optimierung der zukünftigen Patientenbetreuung.

N. Kuy  
[REDACTED]

## **B.2. Plakat zur Rekrutierung von Patienten in den Offizin-Apotheken**

Mit Hilfe des Hinweisplakats zum Forschungsprojekt sollte die Sichtbarkeit der Studie erhöht und das Interesse von Patienten geweckt werden, um so die Rekrutierung von Teilnehmern zu verbessern.

# EIN- ODER DURCHSCHLAFPROBLEME? FRÜHES MORGENDLICHES ERWACHEN?



Wenden Sie aus den oben genannten Gründen ein **freiverkäufliches Schlafmittel** an?

Dann nehmen Sie an einer kurzen Befragung im Rahmen des

## FORSCHUNGSPROJEKTS

### “REZEPTFREIE SCHLAFMITTEL”

der Universität Mainz in Zusammenarbeit mit Ihrer Apotheke teil und erhalten Sie eine **Aufwandsentschädigung im Wert von 10 €.**

**VIELEN DANK!**

### **B.3. Teilnehmerinformation und Einverständniserklärung**

Im Folgenden finden sich die für die Befragungen in den Offizin-Apotheken angefertigte Teilnehmerinformation und Einverständniserklärung.

## Teilnehmerinformation zum Forschungsprojekt „**Rezeptfreie Schlafmittel**“

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer,

im Rahmen eines wissenschaftlichen Forschungsprojektes des Instituts für Pharmazeutische und Biomedizinische Wissenschaften (IPBW) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz werden Ihnen auf den folgenden Seiten ein paar Fragen zum Thema Schlafstörung und Schlafmittel gestellt. Ziel dieses Projektes ist es, die Ursachen und Auswirkungen von Schlafstörungen sowie die Anwendung von rezeptfreien Schlafmitteln unter Alltagsbedingungen näher zu untersuchen.

**Die Teilnahme an der Umfrage ist selbstverständlich freiwillig. Eine Nichtteilnahme ist mit keinerlei Nachteilen für Sie verbunden.**

Die Befragungen der Teilnehmer finden zwischen Mai und Dezember 2021 in verschiedenen Apotheken in Deutschland statt. Anschließend werden die Fragebögen ausgewertet und interpretiert. Über die Ergebnisse wird ein schriftlicher Bericht in deutscher Sprache verfasst sowie eine Veröffentlichung auf Englisch in einer internationalen Zeitschrift vorgenommen.

Im Zuge der Umfrage werden auch personenbezogene Daten (u.a. Alter, Geschlecht, Berufsstand) erhoben. Die Erhebung und Verarbeitung der Daten dienen der Durchführung, Auswertung und späteren Publizierung des Forschungsprojektes. Die Rechtmäßigkeit hierfür ergibt sich aus der erteilten Einwilligungserklärung gem. Art. 6 Abs. 1 S. 1 lit. a) i.V.m. Art. 9 Abs. 2 lit. a) DSGVO. **Die Erhebung Ihrer Daten mit Hilfe des Fragebogens erfolgt ohne Nennung Ihres Namens.** Fragebogen und Einwilligungs-erklärung werden getrennt aufbewahrt und versandt, sodass **ein Rückschluss Ihres Namens auf der Einwilligungserklärung zu den von Ihnen gemachten Angaben auf dem Fragebogen nicht möglich** ist. Durch diese Form der Anonymisierung kann der **Schutz Ihrer Daten gewährleistet** werden. Gleichzeitig ist die Einwilligung zur Verarbeitung Ihrer Daten unwiderruflich, da aufgrund der anonymisierten Form der Umfrage keine teilnehmerbezogene Datenlöschung durchgeführt werden kann. Auch die übrigen Betroffenenrechte nach Art. 13 DSGVO können auf Grund der Anonymisierung nicht gewährleistet werden. Die Speicherung der Daten erfolgt am IPBW der JGU Mainz. Die Dauer richtet sich nach einer Mindestaufbewahrungsfrist, welche im Bereich der Forschung 10 Jahre beträgt. Ggf. werden die Unterlagen vom zuständigen Universitätsarchiv übernommen und dort in der Regel unbegrenzt aufbewahrt. Zu den Empfängern der Daten gehören das IPBW der JGU Mainz sowie die Dr. Willmar Schwabe GmbH. Bei Fragen bezüglich des Schutzes Ihrer Daten können Sie sich gerne an die verantwortliche Stelle, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, vertreten durch den Präsidenten Univ.-Prof. Dr. Georg Krausch, Saarstr. 21, 55122 Mainz, Tel.: +49 6131 3922301, E-Mail: praesident@uni-mainz.de bzw. den Beauftragten des Datenschutzes, Claus-Toni Bertram, Saarstr. 21, 55122 Mainz, Tel: +49 6131 3925382, E-Mail: claus-toni.bertram@uni-mainz.de, wenden.

**Durch Ihre Teilnahme an der Umfrage entstehen Ihnen keinerlei Kosten.** Im Rahmen des Projektes bedarf es keinem zusätzlichen Versicherungsschutz für Sie als Teilnehmer.

Bei Fragen oder Bedenken rund um das Forschungsprojekt wenden Sie sich gerne an Vanessa Efinger, JGU, IPBW, Staudingerweg 5, 55128 Mainz, Tel.: +49 6131 3924308, E-Mail: vefinger@uni-mainz.de.

Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Teilnahme! Sie tragen damit einen wichtigen Teil zum besseren Verständnis von Schlafstörungen und rezeptfreien Schlafmitteln bei!

M. Sc. Vanessa Efinger

**WICHTIG: BITTE BEANTWORTEN SIE DIE FRAGEN EHRlich UND VOLLSTÄNDIG. ACHTEN SIE BITTE AUCH AUF LESERLICHKEIT, UM DIE VERWENDBARKEIT DES FRAGEBOGENS ZU GEWÄHRLEISTEN.**

## Einwilligungserklärung zum Forschungsprojekt „*Rezeptfreie Schlafmittel*“

Ich habe das Informationsschreiben zum Forschungsprojekt „*Rezeptfreie Schlafmittel*“ gelesen und willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt und die damit verbundene Datenverarbeitung ein. Meine Einwilligung bezieht sich ausdrücklich auch auf die Tatsache, dass Informationen zum Gesundheitszustand aus der Umfrage hervorgehen.

---

Datum	Name, Vorname der teilnehmenden Person	Unterschrift
-------	--	--------------

Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Teilnahme! Sie tragen damit einen wichtigen Teil zum besseren Verständnis von Schlafstörungen und rezeptfreien Schlafmitteln bei!

\_\_\_\_\_

M. Sc. Vanessa Efinger

# Danksagung

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



# Lebenslauf

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]