



Hochschule für Angewandte
Wissenschaften Hamburg
Hamburg University of Applied Sciences

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Department Ökotrophologie

**Wirksamkeit von *Withania somnifera* (Ashwagandha) auf die
Schlafqualität und Schlafquantität**

Bachelorarbeit

Vorgelegt von:

Ulrike Kargus



Betreuende Prüferin:

Prof. Dr. Sibylle Adam

Zweite Prüferin:

Prof. Dr. Annegret Flothow

Tag der Abgabe:

23. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Zusammenfassung	1
Abstract.....	1
1 Einleitung	2
2 Theoretischer Hintergrund.....	4
2.1 Schlaf und Schlafstörungen.....	4
2.1.1 Merkmale des Schlafs	4
2.1.2 Ursachen und Entstehung der Insomnie	6
2.1.3 Klassifikation und Diagnostik	7
2.1.4 Therapiekonzepte.....	8
2.2 Withania somnifera	9
2.2.1 Botanik, Verbreitung und traditionelle Verwendung	9
2.2.2 Chemische Zusammensetzung und Bioaktivität.....	10
2.2.3 Bewertungen internationaler und nationaler Institutionen.....	10
2.3 Ableitung der Fragestellung.....	11
3 Methodik.....	11
3.1 Systematische Recherche	12
3.2 Suchstrategie	13
3.3 Screening und Auswahl der Studien	14
3.4 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien oder Publikationen	15
3.5 Auswertungsstrategie	15
4 Ergebnis	16
4.1 Ergebnis der Qualitätsbewertung	16
4.2 Übersicht der Studien in Anlehnung an das PICO-Schema.....	18
4.3 Ergebniszusammenfassung	28
5 Diskussion	30
5.1 Methodendiskussion.....	30
5.2 Ergebnisdiskussion.....	31
5.3 Implikationen für weitere Forschung	33
6 Fazit	33
Literaturverzeichnis	35
Rechtsquellenverzeichnis	40
Anhang	41
Eidesstattliche Erklärung.....	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 PRISMA Flow Diagramm orientiert an Moher et al. (2011)	14
Abbildung 2 Zusammenfassung des Verzerrungsrisikos, robvis „risk of bias summary“ (riskofbias.info, o.J.)	17
Abbildung 3 Übersicht des Verzerrungsrisikos in Prozent, robvis „risk of bias graph“ (riskofbias.info, o.J.)	18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 PICOS-Schema	12
Tabelle 2 Suchstrategietabelle	13
Tabelle 3 Studiaauswahl	16
Tabelle 4 Studiaauswertung in Anlehnung an das PICO-Schema	22
Tabelle 5 Auswertung zu Nebenwirkungen	27
Tabelle 6 Signifikante Ergebnisse der Vergleiche zwischen den Gruppen	29

Abkürzungsverzeichnis

BfR	Bundesinstituts für Risikobewertung
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DSM-5	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen in der fünften Ausgabe (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
HMPC	Ausschuss für pflanzliche Arzneimittel (engl. Committee on Herbal Medicinal Products)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in der 10. Revision (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision)
ICSD-3	Internationale Klassifikation von Schlafstörungen in der dritten Version (engl. International Classification of Sleep Disorders, 3rd version)
NREM-Schlaf	Non-Rapid Eye Movement Schlaf
PICO(S)	Population, Intervention, Comparison und Outcome, (Studientyp)
PRISMA	Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen (engl. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSS	Perceived Stress Scale
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement Schlaf
RoB	Risk of Bias-Tool
RSQ-W	Restorative Sleep Questionnaire-weekly
SE	Schlafeffizienz (engl. sleep efficiency)
SOL	Einschlaf latenz (engl. sleep onset latency)
TIB/TBT	Gesamtbettzeit (engl. total time in bed/total bed time)
TST	Gesamtschlafzeit (engl. total sleep time)
WASO	Wachzeit nach dem Einschlafen (engl. wake after sleep onset)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

Zusammenfassung

Schlafstörungen und insbesondere Insomnien sind ein weitverbreitetes Problem. In ihrer chronischen Form wird die Insomnie mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht. Doch auch bereits vorübergehender Schlafmangel kann zu Beeinträchtigungen im Alltag führen. Für eine medikamentöse Behandlung stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die aber häufig mit Nebenwirkungen einhergehen oder nur eine geringe Wirksamkeit aufweisen. *Withania somnifera* wird seit über 3000 Jahren in der ayurvedischen Medizin angewandt. Der Pflanze wird unter anderem eine schlaffördernde Wirkung nachgesagt. Ziel dieser Arbeit ist es eine Einschätzung der Wirksamkeit von *Withania somnifera* auf die Schlafqualität und -quantität auf der Grundlage des aktuellen Forschungsstands zu geben. Dafür wurde im Kontext einer systematischen Literaturrecherche die Datenbank PubMed durchsucht. Es konnten fünf relevante Publikationen identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. In allen Studien zeigten sich überwiegend signifikante Verbesserungen, in erster Linie der Schlafqualität aber auch der Schlafquantität. Trotz vielversprechender Ergebnisse bedarf es aber einer umfangreicheren Studienlage einschließlich größerer Studienpopulationen und längerer Interventionsdauern, um aussagekräftigere Ergebnisse zu erlangen.

Abstract

Sleep disorders, and especially insomnia, are a widespread problem. In its chronic form, insomnia is associated with an increased mortality risk. However, even temporary sleep deprivation can lead to impairments in everyday life. Various preparations are available for drug treatment, but these are often associated with side effects or limited efficacy. *Withania somnifera* has been used in Ayurvedic medicine for over 3000 years. Among other things, the plant is said to have a sleep-inducing effect. The aim of this thesis is to provide an assessment of the efficacy of *Withania somnifera* on sleep quality and quantity based on the current state of research. For this purpose, the PubMed database was searched in the context of a systematic literature search. Five relevant publications were identified that met the inclusion criteria. All studies showed significant improvements, mainly in sleep quality but also in sleep quantity. However, despite promising results, more comprehensive studies including larger study populations and longer duration of intervention are needed to obtain more conclusive results.

1 Einleitung

Der Mensch verbringt im Schnitt 27 Jahre seines Lebens schlafend (Ohayon, 2011, S. 1). Bei einer durchschnittlichen Lebenserwartung von 81 Jahren (Statistisches Bundesamt, 2021) entspricht das einem Drittel seiner Lebenszeit. Beeinträchtigungen der Schlafdauer und -qualität über einen längeren Zeitraum im Sinne von Ein- und Durchschlafstörungen oder nicht-erholsamem Schlaf zählen zu den Diagnosekriterien der Insomnie (Ohayon, 2011, S. 1f; Schlack et al., 2013, S. 742). Über die genaue Definition der Insomnie existiert allerdings keine Einheitlichkeit. Abhängig von den zugrunde gelegten Definitionskriterien liegt die Prävalenz für gesicherte Diagnosen laut einer umfangreichen Literaturrecherche von Ohayon (2011) zwischen 6 % bis 15 % (S. 1). Die Prävalenz für das Vorhandensein einzelner insomnischer Symptome liegt bereits bei 33% (Ohayon, 2002, S.98). Schlack et al. (2013) führten eine Querschnittanalyse von Daten aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) durch. Daraus ging hervor, dass bei 30,3 % der 8000 Befragten im Alter zwischen 18 und 79 Jahren Ein- und/oder Durchschlafstörungen mindestens dreimal pro Woche auftraten. Bei 21,9 % lag zusätzlich eine schlechte Schlafqualität vor, die bei 5,7 % mit einer darauffolgenden Tagesbeeinträchtigung einherging. Knapp 6 % der Befragten entsprachen somit den Kriterien der DEGS1 für die Screening-Diagnose Insomnie (Schlack et al., 2013, S. 745). Unter Verwendung desselben Erhebungsinstruments wurden für den DAK-Gesundheitsreport 2017 rund 5.200 erwerbstätige Frauen und Männer zwischen 18 bis 65 Jahren befragt. Hier lag der Anteil der Befragten mit Ein- und/oder Durchschlafstörungen, die mindestens dreimal pro Woche auftraten, bei 35,1 %. Unter einer zusätzlich schlechten Schlafqualität litten 24,7 %, die bei 9,4 % zu Tagesbeeinträchtigungen führte (Marschall et al., 2017, S. 82f).

Zu den Funktionen, die für den Schlaf diskutiert werden, zählen neben seiner Bedeutung für die Erholung unter anderem auch die Konsolidierung von Gedächtnis und Erlerntem, sowie ein Zusammenhang mit der Funktionstüchtigkeit des Immunsystems. Extreme Schlafdeprivation bei Ratten führte in Experimenten zu einer Insuffizienz und in der Folge zum Tod der Tiere. Besonders in den ersten Lebensmonaten soll Schlaf zudem einen wichtigen Faktor für die ontogenetische Gehirnentwicklung darstellen (Maurer et al., 2018, S.15f). In einer populationsbasierten prospektiven Kohortenstudie fanden Wissenschaftler einen Zusammenhang zwischen persistierender Insomnie und einem erhöhten Mortalitätsrisiko sowie einem steileren Anstieg der C-reaktiven Protein-Werte (Parthasarathy et al., 2015, S. 2). Chronische Insomnien gelten zudem als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Depressionen, Angststörungen, Suizidalität und Substanzabhängigkeit (Weeß, 2018b, S.88). Doch auch ein kurzzeitiges Schlafdefizit führt bereits zu Einbußen, die unter anderem das Reaktionsvermögen, die Konzentrationsfähigkeit und das Wohlbefinden betreffen (Fietze & Penzel, 2019, S. 1). Abgesehen vom Leidensdruck der Betroffenen verursachen Insomnien zudem hohe Kosten im Gesundheitssystem. Dazu zählen sowohl direkte Behandlungskosten als auch

indirekte Kosten aufgrund fehlender Arbeitstage, verminderter Leistung oder frühzeitiger Berentung (Riemann et al., 2017, S. 14).

Für die Behandlung der Insomnie können verschiedene Therapieverfahren identifiziert werden. Die S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin empfiehlt als erste Behandlungsoption eine kognitive Verhaltenstherapie. Bei ausbleibendem oder unzureichendem Erfolg wird im nächsten Schritt die medikamentöse Therapie aufgeführt. Unter den Optionen für die medikamentöse Behandlung spricht die Leitlinie eine generelle Empfehlung jedoch nur für eine Kurzzeittherapie (bis zu vier Wochen) mit Benzodiazepinen, Benzodiazepinrezeptoragonisten und sedierenden Antidepressiva aus (Riemann et al., 2017, S. 5). Häufig kehren Insomnien aber nach Absetzen der Medikamente zurück (Riemann et al., 2017, S. 28). Keines der verfügbaren Therapeutika erfüllt zudem das Anforderungsprofil eines idealen Hypnotikums vollumfänglich. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen gehören in erster Linie die Entwicklung von Toleranzen und Abhängigkeiten (Riemann et al., 2017, S. 18f).

Withania somnifera auch bekannt als Ashwagandha oder Schlafbeere wird seit über 3000 Jahren in der ayurvedischen Medizin angewandt („Monograph: *Withania Somnifera*“, 2004, S. 211). Traditionell wurde *Withania somnifera* als Verjüngungsmittel zu Förderung der Kraft, Ausdauer und Gesundheit, aber auch zur Förderung des Schlafs verwendet (Kaushik et al., 2017 S. 1; Mirjalili et al., 2009, S. 2374). Zudem soll es unter anderem helfen chronischer Müdigkeit, nervöser Erschöpfung, Verlust von Muskelkraft, Abmagerung, Osteoporose, seniler Debilität, Gedächtnisverlust, Rheuma, Spermatorrhoe und Impotenz entgegenzuwirken. Es wird außerdem zur Heilung weiblicher Sterilität empfohlen (Mirjalili et al., 2009, S. 2374).

In Deutschland wird *Withania somnifera* meist unter dem Namen Ashwagandha als Nahrungsergänzungsmittel vertrieben. Die Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR, 2012) stellt aus den vorliegenden Daten keine Hinweise auf eine abhängig machende Wirkung fest, schließt sie aber aufgrund mangelnder Langzeitstudien auch nicht aus (S. 94). Ähnlich unsicher ist die Datenlage zu möglichen weiteren Nebenwirkungen. Das BfR (2012) kommt hierbei zu dem Schluss: „Hinweise auf eine gesundheitliche Bedenklichkeit ergeben sich aus den Hinweisen auf eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion, dem Vorhandensein von Alkaloiden in der Wurzel (bis zu 4,3 %) und der historisch nachgesagten Verwendung als Abortivum“ (S. 95).

Ein systematisches Review aus dem Jahr 2021 untersuchte 41 Humanstudien auf die Auswirkungen von *Withania somnifera* auf verschiedene geistige und körperliche Leistungs- und

Gesundheitszustände, wie Stress und Angst, sexuelle Funktion und Fruchtbarkeit, sportliche Leistung, Schmerz, Diabetes, kognitive Leistung, Müdigkeit, Schilddrüsenfunktion, Schizophrenie, Zwangsstörungen, Schlaflosigkeit, allgemeines Wohlbefinden, Hypercholesterinämie und Tuberkulose. In den meisten Studien zeigten sich positive Effekte. Allerdings merken die Autoren auch eine große Heterogenität der Studien und häufig kleine Stichprobengrößen an. Die stärkste Evidenz ergab sich bei der Wirksamkeit von *Withania somnifera* bei Stress und Angstsymptomen (Lopresti & Smith, 2021, S.16f).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es durch eine systematische Literaturrecherche eine Einschätzung bezüglich der Wirkung von *Withania somnifera* auf Schlafdauer und -qualität zu geben. Im Kontext einer möglichen Eignung als Schlafmittel soll das Ergebnis der Literaturrecherche zudem auf Nebenwirkungen der Einnahme von Ashwagandha untersucht werden.

Dafür werden zunächst einige grundlegende schlaf- und schlafstörungsbezogene Hintergründe beleuchtet. Darauf folgt eine Beschreibung wesentlicher Merkmale der Pflanze *Withania somnifera*. Im Anschluss werden Methodik und Durchführung der systematischen Recherche, sowie das Vorgehen der qualitativen Bewertung erläutert. Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studiauswertung und Qualitätsbewertung tabellarisch dargestellt und beschrieben. Anschließend erfolgt die Diskussion sowohl der angewandten Methodik als auch der Ergebnisse der vorangegangenen Studiauswertung. Abschließend erfolgt in Form eines Fazits eine Zusammenfassung der gewonnenen Erkenntnisse.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Schlaf und Schlafstörungen

Dieses Kapitel befasst sich mit ausgewählten Aspekten zu Schlafstadien, Regulierung, Parametern und Messbarkeit des Schlafs. Es werden Ursächlichkeiten und Erklärungsmodelle für die Entstehung von Insomnien beleuchtet und die verschiedenen Klassifikationssysteme und Voraussetzungen für die Diagnosestellung aufgeführt. Anschließend werden sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Möglichkeiten der Therapie beschrieben.

2.1.1 Merkmale des Schlafs

Lange galt der Schlaf, entsprechend seiner altgermanischen Wortherkunft „schlapp werden“, als ein passiver, inaktiver Ruhezustand (Maurer et al., 2018, S. 2). Tatsächlich unterliegt der Zustand des Schlafens aber einer andauernden aktiven Regulierung durch das zentrale Nervensystem. Er lässt sich in verschiedene Schlafepisoden unterteilen (Popp, 2019, S. 2). Der Non-Rapid Eye Movement

Schlaf (NREM-Schlaf) umfasst die Leichtschlafstadien N1 (Übergang in den Schlaf) und N2 (stabiler Schlaf), sowie das Tiefschlafstadium N3 (Crönlein, 2020, S. 10f; Maurer et al., 2018, S. 3). Der Rapid Eye Movement Schlaf (REM-Schlaf) ist durch rasche Augenbewegungen charakterisiert (Crönlein et al., 2020, S. 11). Es kommt außerdem zu einer ausgeprägten Muskelatonie (Popp, 2019, S. 2), die das Ausagieren der intensiveren und lebhafteren REM-Schlaf-bezogenen Träume verhindert (Popp, 2019, S. 5, S. 13). Der REM-Schlaf zeichnet sich im Gegensatz zum NREM-Schlaf zudem durch eine hohe kortikale Aktivität aus (Maurer et al., 2018, S. 10). Leichtschlaf, Tiefschlaf und REM-Schlaf bilden einen sich wiederholenden ca. 90-minütigen Zyklus, wobei der erste Teil der Gesamtschlafphase durch längere Tiefschlafphasen geprägt ist. Im weiteren Verlauf der Nacht verschiebt sich das zeitliche Verhältnis zugunsten länger werdender REM-Schlafphasen (Crönlein et al., 2020, S. 8).

An der Regulation des Schlafs sind drei Mechanismen beteiligt. Der homöostatische Prozess reguliert den Schlafdruck in Abhängigkeit von der vorausgegangenen Schlaf- und Wachzeit. Je geringer also die vorangegangene Schlafzeit oder je länger die Wachzeit, umso größer wird der Schlafdruck. Der zirkadiane Prozess beschreibt die innere Uhr, welche den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus reguliert. Zeitpunkt und Dauer des Schlafs werden durch diese beiden Prozesse beeinflusst. Der ultradiane Prozess bestimmt den Wechsel zwischen NREM- und REM-Schlaf, der in der mesopontinen Kreuzung im Hirnstamm gesteuert und wiederum durch den homöostatischen und zirkadianen Prozess beeinflusst wird (Maurer et al., 2018, S. 14f).

Auf objektiver Ebene lässt sich Schlaf mittels Polysomnographie über Messungen der Gehirnströme, Augenbewegungen und des Muskeltonus quantifizieren (Crönlein et al., 2020, S. 1). Ein weiteres Verfahren ist die Aktigraphie. Der Aktigraph wird am Hand- oder Fußgelenk getragen. Auf diese Weise können Bewegungsaktivitäten über längere Zeiträume aufgezeichnet und Rückschlüsse auf das Schlaf-Wach-Verhalten gezogen werden (Weeß, 2018a, S. 34). Die Polysomnographie machte die Ableitung von Normwerten für verschiedene Schlafparameter möglich. So liegen etwa die Normwerte für Erwachsene bezüglich der Gesamtschlafdauer zwischen 5-9 Stunden, für den Anteil an Tief- und REM-Schlaf bei jeweils 20 % und für die Schlaflatenz zwischen 1-20 Minuten (Crönlein et al., 2020, S. 12). Neben apparativ erfassbaren Schlafdaten spielt aber auch die subjektive Schlafwahrnehmung eine zentrale Rolle. Denn eine objektiv gemessene Abweichung der Normwerte geht nicht automatisch mit dem Erleben einer verminderten Schlafqualität oder Tagesmüdigkeit einher. Umgekehrt kann trotz gemessener Werte im Normbereich der Schlaf als unzureichend lang oder nicht erholsam empfunden werden (Crönlein et al., 2020, S. 9).

2.1.2 Ursachen und Entstehung der Insomnie

Es lassen sich primär zwei Erscheinungsformen identifizieren, die akute sowie die chronische Insomnie. Akute Insomnien werden häufig ausgelöst durch psychosoziale Stressoren und können sich durch aufrechterhaltende Faktoren oder multiple Stressoren zu einer chronischen Insomnie entwickeln (Riemann et al., 2017, S. 8). Dabei kommt es zu Verselbständigungsprozessen. Körperliche Adaption an nächtliche Wachphasen, emotionale und kognitive Anspannung durch beispielsweise nächtliches Grübeln sowie die Ausübung aktivierender Tätigkeiten können dazu führen, dass die Insomnie auch nach dem Wegfall des ursprünglichen Stressors weiter bestehen bleibt (Weeß et al., 2018b, S. 95f). Insomnien bergen ein hohes Risiko der Chronifizierung (Riemann et al., 2017, S. 12). In einer Längsschnittstudie untersuchten Morin et al. (2009) den Verlauf insomnischer Beschwerden von Insomniepatienten und Personen mit insomnischen Symptomen über 3 Jahre. Dabei fanden sie heraus, dass insgesamt bei 74% der Studienteilnehmer die Beschwerden über den Zeitraum eines Jahres persistierend waren. Über die gesamte Dauer der Studie waren es noch 46%. Dabei war die Rate der Persistenz signifikant höher in der Gruppe der Insomniepatienten (Morin et al., 2009, S. 451).

Einer chronischen Insomnie liegt häufig ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Ursache und Wirkung sind dabei nicht immer eindeutig identifizierbar (Weeß, 2018b, S. 94).

Dennoch gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Das 3-P-Modell nach Spielmann nennt neben den auslösenden und aufrechterhaltenden Faktoren für die Insomnie auch prädisponierende Faktoren wie genetische Einflüsse und Persönlichkeitseigenschaften (Riemann et al., 2017, S. 8). Das Hyperarousal-Modell geht von einer vegetativen und kognitiven Daueranspannung aus. Durch Messungen konnten bei Insomniepatienten normabweichende Kortisolspiegel im Verlauf des Tages gezeigt werden sowie ein erhöhter Glukosemetabolismus im Frontalhirn während des Einschlafens. Untersuchungen haben gezeigt, dass Betroffene in der Nacht weniger Schwierigkeiten hatten wachzubleiben als Schlafgesunde. Zudem hatten sie tagsüber Probleme den fehlenden Schlaf nachzuholen. Einen weiteren Erklärungsansatz stellt die kognitive Theorie dar. Hierbei erhöhen schlafbezogene negative Gedanken und Einstellungen, sogenannte dysfunktionale Kognitionen, Stress und Anspannung und damit die Fähigkeit einzuschlafen. So zum Beispiel die Überzeugung nur noch durch Medikamente schlafen zu können, durch den Schlafmangel krank zu werden oder der Situation hilflos ausgeliefert zu sein (Crönlein, 2020, S. 45-48). Neben einer Erhöhung des Glukosemetabolismus im Frontalhirn und der Kortisol-Ausschüttung wurden unter anderem auch erhöhte Aktivitäten der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Stressachse, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Beta- und Gamma-Aktivität sowie eine verringerte Aktivität der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) in schlafregulierenden Hirnzentren festgestellt (Weeß et al., 2018b, S. 95).

2.1.3 Klassifikation und Diagnostik

Für die Einordnung von Schlafstörungen stehen verschiedene Klassifikationssysteme zur Verfügung. Die Internationale Klassifikation von Schlafstörungen in der dritten Version (ICSD-3, International Classification of Sleep Disorders, 3rd version) wurde von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) zur ausschließlichen Klassifikation von Schlafstörungen entwickelt. Sie unterscheidet Schlafstörungen in sechs Kategorien darunter auch die Insomnien. In ihrer aktuellen Version liegt sie seit dem Jahr 2014 vor (AASM, o.J.). Das Diagnostische und Statistische Manual psychischer Störungen in der fünften Ausgabe (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition) der American Psychiatric Association (APA) wurde im Jahr 2013 aktualisiert. Es dient der Definition und Klassifikation psychischer Störungen und ist in insgesamt zwanzig Kapitel unterteilt. Schlafbezogene Störungen werden unter dem Kapitel Schlaf-Wach-Störungen zusammengefasst (APA, o.J.). Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization, 1992) ist in Deutschland für die Diagnosestellung in der 10. Revision des ICD-Klassifikationssystems verbindlich (Pollmächer, 2019, S. 21).

Die ICD-10 unterscheidet nichtorganische von organischen Schlafstörungen. Zu den nichtorganischen Schlafstörungen zählen unter anderem die nichtorganische Insomnie, nichtorganische Hypersomnie, nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlafwandeln und Pavor nocturnus (DIMDI, 2019a). Zu den organischen Schlafstörungen gehören die organisch bedingte Insomnie, das Restless-Legs-Syndrom, Schlafapnoe-Syndrom, die Narkolepsie und Kataplexie, sowie einige weitere Schlafstörungen (DIMDI, 2019b). Die nichtorganische Insomnie wird, als „[...] ein Zustandsbild mit einer ungenügenden Dauer und Qualität des Schlafes, das über einen beträchtlichen Zeitraum besteht und Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen und frühmorgendliches Erwachen einschließt.“ (DIMDI, 2019a), beschrieben. „Nichtorganisch“ bezieht sich dabei auf den Ausschluss einer organischen Ursache für die Insomnie (Riemann et al., 2017, S. 9). Für die Diagnosestellung nach ICD-10 müssen folgende Kriterien laut der diagnostischen Leitlinie der WHO erfüllt werden. Eine schlechte Schlafqualität, Einschlaf- oder Durchschlafschwierigkeiten treten mindestens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von einem Monat auf. Darüber hinaus besteht tagsüber und in der Nacht eine Beschäftigung und übermäßige Besorgnis bezüglich der negativen Konsequenzen der Schlaflosigkeit. Zudem verursacht die unbefriedigende Schlafqualität und/oder -quantität einen deutlichen Leidensdruck oder eine Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten der Betroffenen (WHO, 1992, S. 183). Die Erfordernis nicht-erholsamen Schlafs, Einschlaf- oder Durchschlafschwierigkeiten in Zusammenhang mit beeinträchtigten Tagesaktivitäten oder Stressempfinden ist für die Diagnose einer Insomnie allen oben genannten Klassifikationssystemen gemein. Große Unterschiede

liegen jedoch hinsichtlich der Kriterien für die Schwere, Spezifität und in einigen abweichenden Anforderungen vor (Roth et al., 2011, S. 592). Weder die ICSD-3 noch das DSM-5 treffen darüber hinaus eine Unterscheidung in organische und nichtorganische Insomnie. Die ICSD-3 unterscheidet chronische, kurzzeitige und andere Formen der Insomnie. Das DSM-5 fasst alle Insomnien in dem Oberbegriff „insomnische Störungen“ zusammen (Pollmächer, 2019a, S. 22f). Nach beiden Klassifikationssystemen muss die Schlafstörung überdies mindestens 3mal pro Woche für mindestens 3 Monate auftreten (Riemann et al., 2017, S. 10).

Für das diagnostische Vorgehen empfiehlt die S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ eine umfangreiche medizinische Anamnese und Diagnostik, eine psychiatrische und psychologische Anamnese, sowie eine Schlafanamnese. Unter bestimmten Umständen wird auch eine Aktigraphie oder Polysomnographie empfohlen. So zum Beispiel bei einer therapieresistenten Insomnie oder dem Verdacht auf organische Ursachen. Allein für eine Diagnosestellung sind apparative Messungen jedoch weder vorgesehen noch erforderlich. Maßgeblich ist das subjektive Empfinden der Patienten. Die subjektive Erfassung der Schlafstörung sollte über geeignete diagnostische Instrumente erfolgen. Dies sind primär Fragebögen. Der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) dient beispielsweise der Selbsteinschätzung von unter anderem Dauer und Qualität des Schlafs und der Tagesbefindlichkeit, bezieht aber auch die Fremdanamnese mit ein. Der Schlaffragebogen A erfasst speziell die vorangegangene Nacht. Der Insomnia Severity Index erfragt den Schweregrad der Insomnie (Riemann et al., 2017, S. 9). Die Leitlinie empfiehlt außerdem dringend die Verwendung von Schlaftagebüchern. Diese eignen sich durch das Führen von Abend- und Morgenprotokollen über längere Zeiträume sowohl für die Diagnostik als auch für die Therapieverlaufsmessung (Riemann et al., 2017, S. 8).

2.1.4 Therapiekonzepte

Wie im Einleitungsteil bereits erwähnt, sollte die erste Behandlungsoption immer die kognitive Verhaltenstherapie sein (Riemann et al., 2017, S. 5). Dabei werden den Patienten zunächst Grundlagen zur Schlafregulation, zu Einflussfaktoren und der natürlichen Variabilität des Schlafs vermittelt (Pollmächer, 2019b, S. 72f). Ziel ist es, schlafbezogene Fehlerwartungen, dysfunktionale Kognitionen und Insomnie fördernde Verhaltensweisen aufzudecken und abzubauen. Dem Patienten werden außerdem schlafhygienische Maßnahmen vermittelt. Dazu gehören regelmäßige Zeiten für das Aufstehen und Zubettgehen, Regelungen zur Mahlzeiteinnahme, dem Kaffee-, Alkohol- und Nikotinkonsum, aber auch eine geeignete Raumtemperatur, Abdunkelung und Geräuschisolierung (Weeß, 2018b, S. 103-105). Weiterhin können die Schlafrestriktionstherapie, die Stimuluskontrolle und kognitive Techniken zur Anwendung kommen. Beispiele hierfür sind die Einrichtung eines Grübelstuhls außerhalb des Schlafzimmers, kognitive Umstrukturierung und die Gedankenstopp-Technik. Dabei

werden auftretende negative Gedanken auf ihre Wichtigkeit geprüft und dann entweder aufgegriffen oder aktiv verdrängt (Weeß, 2018b, S. 109f).

Zur Pharmakotherapie bei Insomnien können neben den eingangs aufgeführten Benzodiazepinen, Benzodiazepinrezeptoragonisten und sedierenden Antidepressiva, noch Antipsychotika, Antihistaminika, Melatonin und die Phytotherapeutika Baldrian, Passionsblume, Melissenblätter und Hopfenzapfen genannt werden. Diese werden jedoch von der Leitlinie entweder aufgrund unzureichender Evidenz, geringer Wirksamkeit oder Nebenwirkungen nicht oder nur eingeschränkt empfohlen (Riemann et al., 2017, S. 4, S. 20-23). Allgemein sollte bei der Verwendung von Schlafmitteln immer eine klare Indikation vorliegen sowie Kontraindikationen abgeklärt sein. Die Dosierung sollte so gering und die Behandlungszeit so kurz wie möglich gehalten werden. Von einem abrupten Absetzen der Medikamente ist zudem abzusehen. Die Pharmakotherapie sollte außerdem immer von nichtmedikamentösen Methoden begleitet werden (Weeß, 2018b, S. 112).

2.2 Withania somnifera

Der folgende Abschnitt umfasst eine Beschreibung einiger grundlegender Merkmale der Pflanze *Withania somnifera*, ihrer traditionellen Verwendung sowie ihrer chemischen Zusammensetzung und biologischen Aktivität. Darüber hinaus erfolgt eine kurze Zusammenfassung verschiedener Bewertungen internationaler und nationaler Institutionen.

2.2.1 Botanik, Verbreitung und traditionelle Verwendung

Withania somnifera (L.) Dunal gehört zur Gattung *Withania* spp. aus der Familie der Solanaceae (Nachtschattengewächse). Der Begriff „*somnifera*“ stammt aus dem Lateinischen und bedeutet „schlafbringend“ (Bharti et al., 2016, S. 717). Weitere gängige Bezeichnungen für *Withania somnifera* sind neben Ashwagandha und Schlafbeere, auch Winterkirsche, Pferdewurzel und Indischer Ginseng (BfR, 2012, S. 83). Die Pflanze ist ein 30-75 cm hoher immergrüner Strauch mit einfachen ovalen unbehaarten Blättern und unscheinbaren glockenförmigen grünlichen oder mattgelben Blüten. Die Früchte der *Withania somnifera* sind kleine orange-gelbe runde Beeren. Die zylindrischen weiß-braunen Wurzeln sind dick und fleischig mit einem Durchmesser von 1-2 cm. Insgesamt sind 23 Arten der Gattung *Withania* bekannt, die vorwiegend in trockeneren Regionen tropischer und subtropischer Zonen beheimatet sind (Bharti et al., 2016, S. 717). Ihr Verbreitungsgebiet erstreckt sich von den Kanarischen Inseln über die Mittelmeerküste, den Mittleren Osten, Indien, Afrika, Sri Lanka und China (Rayees & Malik, 2017, S. 83).

In der traditionellen indischen Medizin ist Ashwagandha Bestandteil von über 200 Formulierungen die zur Heilung unterschiedlichster Leiden verwendet werden (Rayees & Malik, 2017, S. 83). Dabei

werden verschiedene Teile der Pflanze genutzt. Ein Aufguss der Blätter wird beispielsweise bei Fieber gegeben. Die zerstoßenen Blätter und Früchte werden auf Tumore, Karbunkel, Geschwüre und bei Lymphknotentuberkulose aufgetragen. Die Wurzeln der Pflanze werden sowohl als Nährstofflieferant als auch zur Heilung verwendet (Mirjalili et al., 2009, S. 2374).

2.2.2 Chemische Zusammensetzung und Bioaktivität

Die Pflanzenwurzel enthält Alkaloide, Stärke, reduzierenden Zucker, Hentriacontan, Glykoside, Dulcital, Withaniol Säure und eine nicht näher bezeichnete neutrale Verbindung (Bharti et al., 2016, S. 719). Viele Untersuchungen haben sich mit der chemischen Zusammensetzung von *Withania somnifera* beschäftigt (Mirjalili et al., 2009, S. 2375). Zu den biologisch aktiven Bestandteilen gehören Alkaloide (Isopelletierin, Anaferin), steroidale Lactone (Withanolide, Withaferine) und Withanolidglycoside (Sitoindoside, Withanoside) (Mishra et al., 2000, S. 335f; BfR, 2012, S. 84). Insgesamt konnten bisher mehr als 12 Alkaloide, 40 Withanolide und mehrere Withanolidglycoside isoliert werden (Mirjalili et al., 2009, S. 2375). Darüber hinaus soll *Withania somnifera* reich an Eisen sein (Mishra et al., 2000, S. 336). Ein Großteil der pharmakologischen Wirkung wird auf die Withanolide, Withaferin A und Withanolid D zurückgeführt. In verschiedenen Studien wurden zahlreiche Bioaktivitäten ermittelt. Den Studien zufolge soll *Withania somnifera* anxiolytische, antidepressive, antimykotische, antimikrobielle, apoptotische, chondroprotektive, kardioprotektive, immunmodulatorische, neuroprotektive, antioxidative, antitumorale, antistressive, hämatopoetische, entzündungshemmende und rejuvenierende Aktivitäten aufweisen (Bharti et al., 2016, S. 719). Viele Untersuchungen bezüglich der Bioaktivitäten sind jedoch *in vitro* oder an Tieren durchgeführt worden. Humanstudien stehen daher weitestgehend noch aus (Verma et al., 2021).

2.2.3 Bewertungen internationaler und nationaler Institutionen

Verschiedene Einschätzungen von offizieller Seite zu *Withania somnifera* beziehen sich fast ausschließlich auf die Verwendung der Wurzel. Eine Prüfung hinsichtlich einer möglichen Kategorisierung als Neuartiges Lebensmittel ergab, dass die Verwendung der Wurzel in der EU auch bereits vor dem 15. Mai 1997 im Zusammenhang mit Nahrungsergänzungsmitteln und Teegetränken bekannt war. Sie ist daher nicht Gegenstand der Novel-Food Verordnung (EU) 2015/2283 und wurde demzufolge als Lebensmittel eingestuft (BfR, 2012, S. 86; European Commission, o.J.). Dennoch empfiehlt das BfR auf Grundlage seiner „Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen“ aus dem Jahr 2012 eine Aufnahme der Wurzel in die Liste C des Anhangs III, der Verordnung (EG) 1925/2006. (S. 83). Diese Liste umfasst „Stoffe, die von der Gemeinschaft geprüft werden“. Auch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) führt *Withania somnifera* in der Stoffliste des Bundes und der Bundesländer Kategorie „Pflanzen und Pflanzenteile“ auf. Hier wurde die Wurzel der Liste B zugeordnet. Liste B führt „Stoffe, für die eine Beschränkung bei

der Verwendung in Lebensmitteln empfohlen wird“ (BVL, 2014, S. 6). Die WHO gibt in ihrer Monographie zu „ausgewählten medizinischen Pflanzen“ eine Dosierung für die Einnahme der getrockneten und gemahlten Wurzel von 3-6 g, als Antistressmittel von 2mal täglich 250 mg, an. Zudem führt sie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall als mögliche Nebenwirkungen auf. Es bestehe außerdem die Möglichkeit einer verstärkenden Wirkung auf Barbiturate, sowie einer Wirkminderung von Diazepam und Clonazepam (WHO, 2009, S. 388). Für die Erstellung eines geplanten „Community herbal monograph on *Withania somnifera* (L.) Dunal, radix“ im Jahr 2012 der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) und des Ausschusses für pflanzliche Arzneimittel (HMPC, Committee on Herbal Medicinal Products) wurde die Datenlage als unzureichend befunden (EMA & HMPC, 2012) Im Jahr 2018 wurde ein erneuter Aufruf zur Einreichung wissenschaftlicher Daten gestartet (EMA & HMPC, 2018). Die Monographie steht bis Dato (Stand Juli 2021) noch aus.

2.3 Ableitung der Fragestellung

Etwa 6 % der Bevölkerung leiden unter Insomnie und rund 30 % klagen über insomnische Symptome (Ohayon, 2002, S.98). Beide Störungsbilder weisen zudem eine hohe Chronifizierungsrate auf (Morin et al., 2009, S. 451). Für die medikamentöse Therapie stehen zwar eine Vielzahl an Therapeutika zur Verfügung. Allerdings erfüllt keines alle Kriterien eines idealen Hypnotikums, hauptsächlich aufgrund zu geringer Wirksamkeit oder unerwünschter Nebenwirkungen (Riemann et al., 2017, S. 18f). Beeinträchtigungen der Schlafqualität und -quantität sind bedeutende Kriterien im Zusammenhang mit insomnischen Beschwerden (Ohayon, 2011, S. 1f). *Withania somnifera* ist seit über 3000 Jahren fester Bestandteil der ayurvedischen Medizin und wird zur Heilung verschiedenster Leiden verwandt (Mirjalili et al., 2009, S. 2375). Unter anderem wird der Pflanze auch eine schlaffördernde Wirkung nachgesagt (Kaushik et al., 2017, S. 1). Folgende Fragestellung soll daher mittels einer systematischen Literaturrecherche beantwortet werden:

- Führt die Einnahme von *Withania somnifera* zu einer Beeinflussung der Schlafqualität und Schlafquantität?

In diesem Zusammenhang soll zudem die folgende Fragestellung als Unterpunkt behandelt werden:

- Sprechen im Rahmen dieser Recherche erfasste Nebenwirkungen gegen die Einnahme von *Withania somnifera*?

3 Methodik

Bezogen auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit soll der aktuelle Forschungsstand anhand einer systematischen Literaturrecherche erfasst werden. Die Literatursuche wurde dafür über die Suchmaschine PubMed, der bibliografischen Referenzdatenbank der U.S. National Library of Medicine (NLM), durchgeführt. Das methodische Vorgehen der Recherche orientierte sich an dem Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien (Cochrane Deutschland Stiftung,

2020) und dem Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins et al., 2020). Das folgende Kapitel beschreibt das schrittweise Vorgehen der systematischen Recherche und den anschließenden Auswahlprozess sowie die Strategie der Auswertung und Bewertung der generierten Literatur.

3.1 Systematische Recherche

Die Fragestellung, ob die Einnahme von *Withania somnifera* einen Einfluss auf Schlafqualität und Schlafquantität hat, wurde unter Anwendung des PICOS-Schemas (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparison und **O**utcome, Studientyp) strukturiert und konkretisiert (Cochrane Deutschland Stiftung, 2020, S. 26). Das PICOS-Schema ist in Tabelle 1 dargestellt. Zusätzlich wurden konkrete Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien formuliert (McKenzie et al., 2020).

Da eine beeinträchtigte Schlafdauer und Schlafqualität auch bestehen kann, ohne dass sie dabei bereits den Kriterien einer klinisch relevanten Insomnie entspricht, wurden in die Population neben Patienten mit einer diagnostizierten Insomnie auch schlafgesunde Personen miteinbezogen. Die Suche soll sich auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT, randomized controlled trial) beziehen, bei denen eine Intervention mit *Withania somnifera* durchgeführt wurde. Sie sollen zudem eine Kontrollgruppe aufweisen, die entweder ein Placebo oder eine pharmakologische Standardtherapie erhält. Als Outcome wurde die Wirkung auf die Schlafqualität und/oder -quantität festgelegt, die anhand subjektiver oder objektiver Schlafparameter erfasst wird.

Ausgeschlossen werden sowohl Tierstudien als auch Studien, welche die Intervention mit einem Kombinationspräparat durchführen oder ausschließlich eine Schlafstörung untersuchen, die nicht den Insomnien zugehörig sind. Außerdem werden Insomnien ausgeschlossen, denen eine andere Grunderkrankung zugrunde liegt. Weitere Eingrenzungen wie etwa die Festlegung eines Veröffentlichungszeitraums, einer Altersgruppe, minimalen Populationsgröße, Darreichungsform oder Dosierung wurden nicht vorgenommen.

Tabelle 1 PICOS-Schema

Population	Schlafgesunde Personen und Patienten mit einer Insomnie
Intervention	<i>Withania somnifera</i>
Comparison	Placebo und /oder ein zur Pharmakotherapie bei Schlafstörungen zugelassenes Präparat
Outcome	Wirkung auf die Schlafqualität und/oder -quantität, Erfassung anhand subjektiver oder objektiver Schlafparameter
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien

3.2 Suchstrategie

Die Literatursuche über PubMed wurde im Zeitraum Juni 2021 durchgeführt. Für die Suche wurden relevante Suchbegriffe mittels Boolescher Operatoren über die erweiterte Suchmaske miteinander verknüpft. Dabei wurde zunächst für die Kombination der Suchbegriffe innerhalb der einzelnen Themenaspekte der Operator OR verwendet. Die Themenaspekte wurden im Anschluss mit dem Operator AND verbunden (Cochrane Deutschland Stiftung, 2020, S. 39). Zur Eingrenzung auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der Filter aus dem Cochrane Handbook „Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format“ (Lefebvre et al., 2021, S. 62f) gesetzt. Die so erfolgte Suche ergab 19 Treffer. Tabelle 2 stellt eine detaillierte Ansicht der Suchstrategie dar.

Tabelle 2 Suchstrategietabelle

Suche	Suchbegriffe	Trefferzahl
#1	withania somnifera	1263
#2	physalis somnifera	1263
#3	physalis flexuosa	0
#4	ashwagandha	1336
#5	ashvagandha	2
#6	winter cherry	136
#7	indian ginseng	128
#8	#1 OR #2 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1507
#9	sleep	242264
#10	sleep*	249442
#11	sleep disorder	109777
#12	sleep maintenance	17958
#13	sleep initiation	26788
#14	insomnia	28281
#15	dyssomnia	72082
#16	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	264488
#17	randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR drug therapy[MeSH Subheading] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract]	5099164

#18	animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]	4840616
#19	#17 NOT #18	4439062
#20	#8 AND #16 AND #19	19

3.3 Screening und Auswahl der Studien

Die 19 gefundenen Studien wurden zunächst auf Dubletten geprüft und einem Titelscreening unterzogen. Studien, die hier bereits Einschlusskriterien klar verfehlten bzw. Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden aussortiert. Konnte aufgrund des Titels keine Entscheidung getroffen werden, wurde zur weiteren Beurteilung das Abstract herangezogen. Die verbliebenen Studien wurden im Anschluss durch ein Volltextscreening auf ihre Eignung geprüft. Der Screeningprozess ist in Anlehnung an das PRISMA Flow Diagramm in Abbildung 1 dargestellt. Das Flow Diagramm ist Teil des RISMA-Statements (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), einer 27 Punkte Checkliste, die der Berichtsqualität systematischer Übersichten und Meta-Analysen dient (Moher et al., 2011, S. e9-e11).

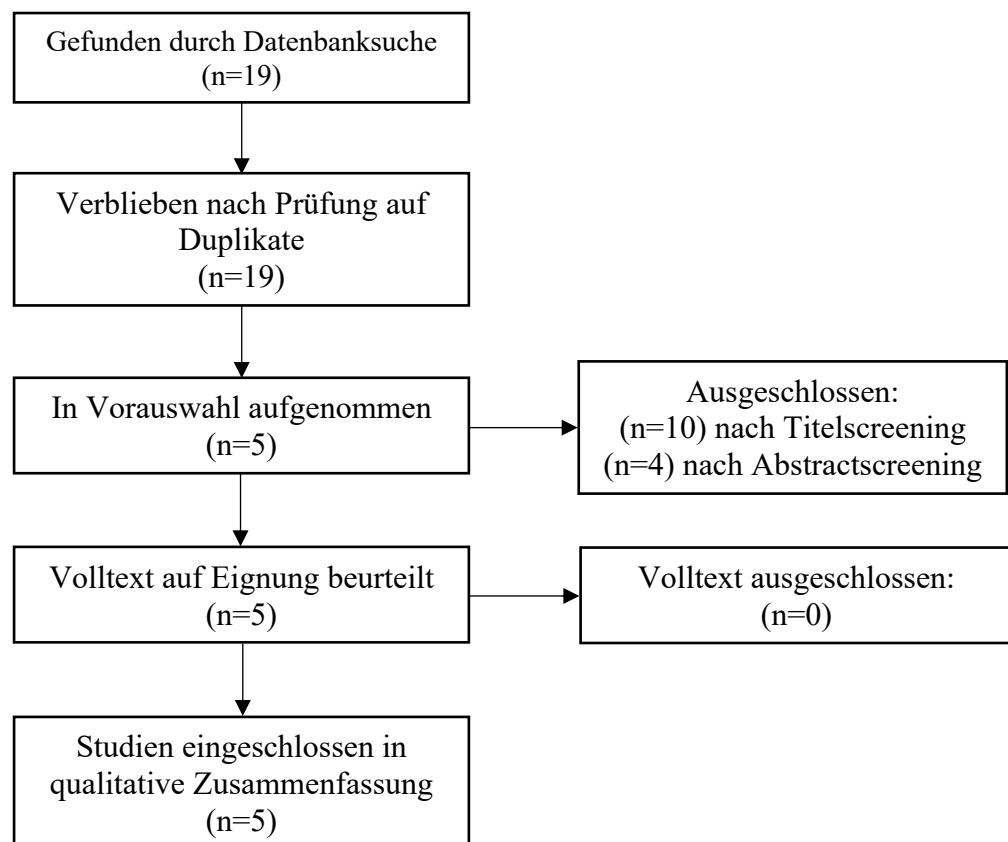


Abbildung 1 PRISMA Flow Diagramm orientiert an Moher et al. (2011)

3.4 Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien oder Publikationen

Die Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien orientiert sich an der 2. Version des Risk of Bias-Tool (RoB 2) der Cochrane Collaboration. Das RoB 2 dient der Bewertung des Verzerrungsrisikos (Bias-Risiko) randomisierter Studien. Die Bewertung erfolgt in fünf Domänen. Verzerrungen die durch den Randomisierungsprozess entstehen, Verzerrungen durch Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, Verzerrungen durch fehlende Ergebnisdaten, Verzerrungen in der Ergebnismessung und Verzerrungen in der Auswahl des berichteten Ergebnisses. In jeder der Domänen werden Signalfragen mit ja (Y), vielleicht ja (PY), vielleicht nein (PN), nein (N) oder keine Information (NI) beantwortet. Die Antworten führen dann über einen Algorithmus zu einer Einordnung in eine der drei Bias-Risikostufen geringes Verzerrungsrisiko (low), einige Bedenken (some concerns) oder hohes Verzerrungsrisiko (high) (Higgins et al., 2019, S.2f). Im Unterschied zur Vorläuferversion, dem RoB Tool, bewertet das RoB 2 nicht mehr das Verzerrungsrisiko der gesamten Studie, sondern bezogen auf ein einzelnes Ergebnis (Cochrane Deutschland, 2021, S. 34). Für die Implementierung des RoB 2 wurde das "Excel tool to implement RoB 2" verwendet (riskofbias.info, 2019).

3.5 Auswertungsstrategie

Die Ergebnisdarstellung erfolgt im Hinblick auf die oben genannte Zielsetzung. Die beiden Begrifflichkeiten Schlafquantität bzw. -dauer und Schlafqualität werden in der Literatur häufig nicht klar voneinander abgegrenzt und teilweise synonym verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher eine Differenzierung zwischen Qualität und Quantität des Schlafs anhand objektiv gemessener Parameter bezogen auf die Schlafdauer und durch Fragebögen erfasste subjektiv empfundene Schlafqualität getroffen. Die Ergebnisdarstellung erfolgt daher unter den Begriffen „objektiv“ und „subjektiv“. Einen weiteren Grund für die Wahl dieser Begriffe stellt zudem deren geringere Verwechslungsgefahr sowohl im Schreib- als auch im Lesefluss dar. Im Ergebniskapitel sind die Ergebnisse tabellarisch in Anlehnung an das PICO-Schema (Cochrane Deutschland Stiftung, 2020, S. 32) dargestellt. Es wurden ausschließlich endpunktbezogene signifikante Ergebnisse aufgenommen. Dabei wurden sowohl Ergebnisse der Gruppenvergleiche als auch die Ergebnisse von Studienanfangs und -endpunkt-Vergleichen innerhalb der Gruppen berücksichtigt. Ergebnisse von Zwischenauswertungen wurden nicht mitaufgenommen. Erhobene Zielgrößen ohne signifikantes Endergebnis werden aus der Gegenüberstellung der von den Studien festgelegten Outcome-Parameter und der Darstellung der signifikanten Ergebnisse ersichtlich. Im Anschluss folgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse in verschriftlichter Form, wobei der Schwerpunkt auf den Vergleichsergebnissen zwischen den Gruppen liegt. Diese werden abschließend in einer kurzen Übersichtstabelle dargestellt. Die Ergebnisauswertung der Erfassung von Nebenwirkungen erfolgt in einer gesonderten Tabelle.

Für die Qualitätsbewertung der Studien wurde sich, wie im vorhergegangenen Kapitel erwähnt, am RoB 2 orientiert. Im Hinblick auf den Umfang der vorliegenden Arbeit wurde jedoch auf eine Auswertung der einzelnen Ergebnisse verzichtet. Die Ergebnisse der Studien wurden stattdessen zusammengefasst bewertet. Da eine der Studien in parallelen Gruppen durchgeführt wurde, wurden für diese Studie auch getrennte Bewertungen vorgenommen. Die Ergebnisse der Qualitätsbewertung werden im Ergebnisteil in Form zweier Graphiken dem „risk of bias summary“ und dem „risk of bias graph“ dargestellt. Beide Graphiken wurden anhand der Webanwendung „robvis (visualization tool)“ generiert (riskofbias.info, o.J.)

4 Ergebnis

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der vorangegangenen Recherche dargestellt. Dafür wird zunächst die qualitative Bewertung der Studien graphisch veranschaulicht und erläutert. Darüber hinaus erfolgt eine tabellarische Auswertung der Studien sowie eine kurze Beschreibung. Zum Ende werden die relevanten Ergebnisse noch einmal zusammengefasst.

4.1 Ergebnis der Qualitätsbewertung

Tabelle 3 zeigt die eingeschlossenen Publikationen der systematischen Literaturrecherche mit Titel sowie Autor und Jahr aufgeführt.

Tabelle 3 Studienauswahl

Autor, Jahr	Titel
Langade et al., 2021	Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study
Kelgane et al., 2020	Efficacy and Tolerability of Ashwagandha Root Extract in the Elderly for Improvement of General Well-being and Sleep: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study
Deshpande et al., 2020	A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) extract on sleep quality in healthy adults
Salve et al., 2019	Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study
Langade et al., 2019	Efficacy and Safety of Ashwagandha (<i>Withania somnifera</i>) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study

Die folgende Abbildung 2 veranschaulicht das Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien in den jeweiligen Bewertungsdomänen, sowie das Gesamtverzerrungsrisiko. Die oberste Zeile benennt die einzelnen Domänen (D1 bis D5), sowie die Gesamtverzerrung (Overall). In der linken Spalte sind die bewerteten Studien aufgeführt. Bei den zusätzlichen Bezeichnungen A1 bis E1 handelt es sich um die jeweilige Bewertungs-ID, die für die RoB 2-Auswertung verwendet wurde. Die Bewertungs-ID findet sich auch auf den ausführlichen Auswertungsbögen im Anhang wieder.

Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
A1 (Langade et al.; 2021)	+	+	-	+	-	-
A2 (Langade et al.; 2021)	+	+	X	+	-	X
B1 (Kelgane et al.; 2020)	+	+	-	+	-	-
C1 (Deshpande et al.; 2020)	+	+	+	+	-	-
D1 (Salve et al.; 2019)	+	+	+	+	-	-
E1 (Langade et al.; 2019)	+	+	+	+	-	-

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.




Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Abbildung 2 Zusammenfassung des Verzerrungsrisikos, robvis „risk of bias summary“ (riskofbias.info, o.J.)

Die Bewertung ergab für die Domänen D1 (Verzerrungen, die durch den Randomisierungsprozess entstehen), D2 (Verzerrungen durch Abweichungen von der vorgesehenen Intervention) und D4 (Verzerrungen in der Ergebnismessung) für alle Studien ein geringes Verzerrungsrisiko (Low). In Domäne 4 (Verzerrungen durch fehlende Ergebnisdaten) ergab die Hälfte der Auswertungen „einige Bedenken“ (Some concerns) oder ein hohes Verzerrungsrisiko (High), was in allen drei Fällen in der Ausfallquote der Studienteilnehmer begründet lag. Domäne 5 (Verzerrungen in der Auswahl des berichteten Ergebnisses) ergab in allen Studien die Bewertung „einige Bedenken“ (some concerns), da für die Auswertung in der Regel die Einsicht in Studienprotokolle und Analysepläne notwendig ist, diese aber nicht vorlagen. Das Gesamtverzerrungsrisiko (Overall) ergab, mit einer Ausnahme (High), für alle Auswertungen „einige Bedenken“ (Some concerns). Die folgende Abbildung 3 gibt noch einmal einen Überblick über die prozentualen Anteile der Bewertungsstufen in den jeweiligen Domänen.

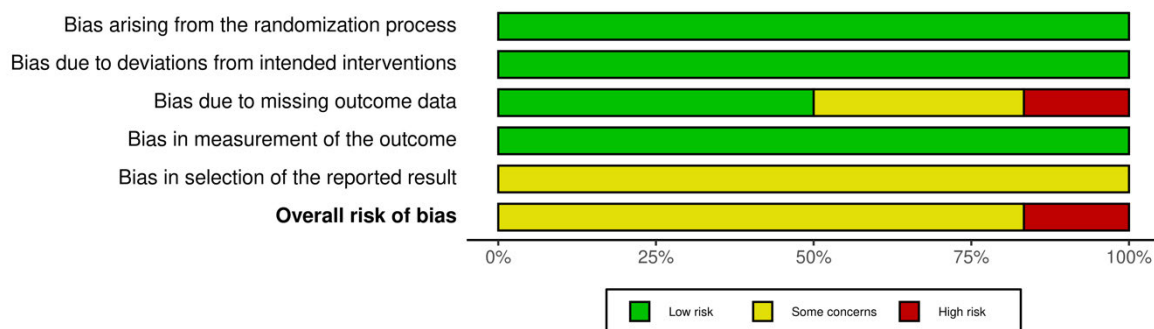


Abbildung 3 Übersicht des Verzerrungsrisikos in Prozent, robvis „risk of bias graph“ (riskofbias.info, o.J.)

4.2 Übersicht der Studien in Anlehnung an das PICO-Schema

Wie eingangs dargestellt ergab die systematische Literaturrecherche fünf randomisierte kontrollierte Studien, die in die Ergebnisauswertung eingeschlossen wurden. Die Stichprobengrößen der Studien reichten von minimal 50 bis maximal 150 Studienteilnehmer. Mit Ausnahme einer Studie betrug das Mindestalter der eingeschlossenen Studienteilnehmer 18 Jahre. Das Höchstalter lag zwischen 50 bis 65 Jahren. Das Alter der Teilnehmer der Studie von Kelgane et al. (2020) lag zwischen 65 bis 80 Jahren. Zwei Studien untersuchten Personen mit einer diagnostizierten Insomnie. Eine Studie untersuchte gesunde Personen mit eingeschränkter Schlafqualität. Drei Studien untersuchten schlafgesunde Personen. In allen fünf Studienpopulationen waren sowohl Männer als auch Frauen eingeschlossen.

Die Dauer der Intervention betrug zwischen 6 bis 12 Wochen und wurde in vier der fünf Studien mit Ashwagandha Wurzelextrakt in Kapselform (KSM-66 Ashwagandha®) durchgeführt. Alle der vier Studien verwendeten eine Dosierung von 600 mg pro Tag, wovon eine Studie zusätzlich eine Dosierung von 250 mg täglich untersuchte. Die tägliche Dosis erfolgte bei allen vier Studien in zwei Einnahmen. Die Studie von Deshpande et al. (2020) verwendete Kapseln die Ashwagandha Wurzel- und Blätterextrakt enthielten und in einer Darreichung von 1mal täglich 120 mg eingenommen wurden. Nur zwei der fünf Studien nannten die vorgesehenen Einnahmezeitpunkte. Alle fünf Studien waren placebo-kontrolliert. In keiner der Studien wurden Pharmakotherapeutika in der Vergleichsgruppe verwendet.

Drei Studien erhoben sowohl objektive als auch subjektive Schlafparameter. Dabei wurde die objektive Erhebung mittels Aktigraphie durchgeführt. Die folgenden Parameter wurden durch die Aktigraphie erfasst:

- sleep onset latency (SOL): Einschlaf latenz - die Zeit vom Zubettgehen bis zum Einschlafen

- wake after sleep onset (WASO): Wachzeit nach dem Einschlafen - die Gesamtzeit der Wachphasen nach dem ersten Einschlafen
- total sleep time (TST): Gesamtschlafzeit - die Zeit, die insgesamt mit Schlafen verbracht wurde
- total time in bed/total bed time (TIB/TBT): Gesamtbettzeit - die Zeit, die insgesamt im Bett verbracht wurde
- sleep efficiency (SE): Schlafeffizienz in Prozent – das Verhältnis von TST und TIB bzw. TBT

Zwei Studien erhoben ausschließlich objektive Schlafparameter. Bezüglich der objektiven Parameter erhoben insgesamt vier Studien die „sleep quality“ (-Skala), drei Studien erhoben die „mental alertness on rising“ (Wachheit nach dem Aufwachen) anhand einer Drei-Punkte-Skala. Zwei Studien erfassten den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Die „sleepiness scale“ (Schläfrigkeitsskala) und das Restorative Sleep Questionnaire-weekly (RSQ-W) wurden von jeweils einer Studie verwendet. Die „sleepiness scale“ ermittelt die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens während verschiedener Tagesaktivitäten. Das RSQ-W erfasst die Erholbarkeit des Schlafs. Im Folgenden werden die einzelnen Studien kurz beschrieben. Die detaillierte Auswertung erfolgt im Anschluss in Anlehnung an das PICO-Schema in Tabelle 4 (S. 22).

Langade et al., 2021

Die Studie wurde in parallelen Gruppen durchgeführt und untersuchte die Wirkung von 600 mg *Whitania somnifera* pro Tag auf den Schlaf von erwachsenen Insomniebetroffenen und Gesunden, über einen Zeitraum von 8 Wochen. Es wurden objektive und subjektive Schlafparameter erhoben.

Objektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen wiesen, abgesehen von der TIB in der Kontrollgruppe der Insomniebetroffenen, alle Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppen) in allen Parametern SOL, WASO, TST, TIB und SE eine signifikante Verbesserung auf. Im Vergleich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe der Insomniebetroffenen zeigten sich bei den Insomniebetroffenen signifikant bessere Ergebnisse der SOL. Die two-way-AVOVA verglich Intervention (*Whitania somnifera* und Placebo) und Kondition (Insomniebetroffene und Gesunde). Hier ergaben sich signifikante Ergebnisse bezüglich der SOL, WASO, TST und SE.

Subjektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen wiesen, abgesehen vom PSQI in der Kontrollgruppe der Gesunden, alle Gruppen (Interventions- und Kontrollgruppen) in allen Parametern PSQI, „mental alertness on rising“ und „sleep quality“ eine signifikante Verbesserung auf. Im Vergleich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe der Insomniebetroffenen zeigten sich bei den Insomniebetroffenen signifikant bessere Ergebnisse der „mental alertness on rising“ und „sleep quality“

Kelgane et al., 2020

Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von 600 mg *Withania somnifera* pro Tag auf das Wohlbefinden und den Schlaf von gesunden älteren Personen (65 bis 80 Jahre) über einen Zeitraum von 12 Wochen. Den Schlaf betreffend wurden ausschließlich qualitative Parameter erhoben.

Subjektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen zeigten beide Gruppen eine signifikante Verbesserung der „sleep quality“. Für die „sleepiness scale“ und die „mental alertness“ liegen laut der Studie signifikante Ergebnisse vor, die Gruppenzuordnung bleibt jedoch offen. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigten die „mental alertness on rising“ und „sleep quality“ signifikant bessere Ergebnisse in der Interventionsgruppe.

Deshpande et al., 2020

Die Studie untersuchte die Wirkung von 120 mg *Withania somnifera* pro Tag auf die Schlafqualität gesunder Erwachsener mit eingeschränkter Erholbarkeit des Schlafs über einen Zeitraum von 6 Wochen. Es ist die Einzige unter den fünf Studien, die ein Präparat aus den Blättern und der Wurzel verwendete und welches nur 1mal täglich eingenommen wurde. Die Studie untersuchte sowohl objektive als auch subjektive Schlafparameter. Zusätzlich zu den eingangs beschriebenen objektiven Parametern wurden hier noch die „average number of awakenings“ (durchschnittliche Anzahl der Wachphasen) und die „average awakening time“ (durchschnittliche Aufwachdauer) erfasst.

Objektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen wies die Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen der SOL, WASO, TST, SE und „average awakening time“ und die Kontrollgruppe der TST und TBT, auf. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse der SOL, WASO, TST und SE in der Interventionsgruppe.

Subjektiv: Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigte die Interventionsgruppe signifikant bessere Ergebnisse des RSQ-W.

Salve et al., 2019

In dieser Studie wurde die adaptogene und anxiolytische Wirkung von 250 mg und 600 mg *Withania somnifera* pro Tag auf gesunde gestresste Erwachsene über einen Zeitraum von 8 Wochen untersucht. Bezogen auf den Schlaf wurde die „sleep quality“ erfasst.

Subjektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen zeigten beide Interventionsgruppen (250 mg und 600 mg) eine signifikante Verbesserung der „sleep quality“. Im Vergleich zwischen den Interventionsgruppen und der Kontrollgruppe zeigten beide Interventionsgruppen signifikant bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe, wobei die Signifikanz der 600 mg-Gruppe höher war.

Langade et al., 2019

Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von 600 mg Withania somnifera pro Tag auf Insomnie und Angst von erwachsenen Insomniebetroffenen, über einen Zeitraum 10 Wochen. Es wurden objektive und subjektive Schlafparameter erhoben.

Objektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen zeigte die Interventionsgruppe signifikante Verbesserungen der SOL, WASO, TST, TIB und SE. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigte die Interventionsgruppe signifikant bessere Ergebnisse der SOL und SE.

Subjektiv: Im baseline/end Vergleich innerhalb der Gruppen zeigte die Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung des PSQI. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zeigte die Interventionsgruppe signifikant bessere Ergebnisse des PSQI und der „sleep quality“

Es folgt die detaillierte tabellarische Auswertung der Studien in Anlehnung an das PICO-Schema (Cochrane Deutschland Stiftung, 2020, S. 32) in Tabelle 4. Die Spalten Population, Intervention, Comparison (Kontrolle) und Outcome wurden um eine Spalte für das Studiendesign, die Stichprobengröße und das Ergebnis ergänzt. Die Outcome- und Ergebnisspalten wurden in Konsequenz der Unterscheidung in subjektive und objektive Schlafparameter ebenfalls in dieser Weise geteilt.

Tabelle 4 Studienauswertung in Anlehnung an das PICO-Schema

Autor, Jahr	Studien-design	Population	Stichproben-größe n baseline (end)	Intervention	Kontrolle	Outcome		Ergebnis	
						objektiv	subjektiv	objektiv	subjektiv
Langade et al., 2021	randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Studie in parallelen Gruppen	Männer und Frauen 18-50 Jahre Gruppe-A: Gesunde Personen Gruppe-B: Personen mit Insomnie (diagnostiziert nach DSM-IV)	Gesamt: n = 80 (73) IG-A: n = 20 (18) KG-A: n = 20 (18) IG-B: n = 20 (20) KG-B: n = 20 (17)	600 mg/Tag Kapseln mit Ashwagandha Wurzelextrakt (KSM-66) Gehalt Witanolide >5% 2x tägl. 300 mg mit Milch oder Wasser Dauer 8 Wo.	Placebo: Kapseln mit Stärke, gleicher Größe, Form, Geruch, Farbe und Geschmack 2x tägl. 300 mg mit Milch oder Wasser Dauer 8 Wo.	Aktigraphie · SOL · WASO · TST · TIB · SE	· PSQI · mental alertness on rising - three-point scale · sleep quality - seven-point Likert scale	Signifikante Verbesserung* baseline/end innerhalb der Gruppen IG-A · PSQI, sleep quality (p < 0.0001) · mental alertness (p 0.005) IG-B · PSQI, mental alertness, sleep quality (p < 0.0001) KG-A: · mental alertness (p 0.003) · sleep quality (p 0.039) KG-B: · PSQI, sleep quality (p < 0.0001) · mental alertness (p 0.033)	

Kelgane et al., 2020	randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Studie	Männer und Frauen 65-80 Jahre	Gesamt: n = 50 (39) IG: n = 25 (19) KG: n = 25 (20)	600 mg/Tag Kapseln mit Ashwagandha Wurzelextrakt (KSM-66)	Placebo: Kapseln mit Stärke, gleicher Erscheinung, Verpackung und Geruch	N/A	<ul style="list-style-type: none"> · sleepiness scale · mental alertness on rising - three-point scale · sleep quality - seven-point Likert scale 	N/A	<p>zwischen den Gruppen W/o 8</p> <p><u>IG-B/KG-B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · SOL (p 0.013) <p><u>IG-A/KG-A:</u> (keine Angabe)</p> <p><u>(IG/KG) und (A/B) two-way ANOVA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · SOL (p < 0.0001) · WASO (p < 0.040) · TST (p < 0.002) · SE (p < 0.0001) 	<p>zwischen den Gruppen W/o 8.</p> <p><u>IG-B/KG-B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · mental alertness (p 0.01) · sleep quality (p < 0.05) <p><u>IG-A/KG-A:</u> (keine Angabe)</p>
								Signifikante Verbesserung*	baseline/end innerhalb der Gruppen	<ul style="list-style-type: none"> · sleepiness scale**, mental alertness** (sig.) IG, KG: · sleep quality (sig.)

Deshpande et al., 2020	randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Studie	Männer und Frauen 18-65 Jahre Gesunde Personen mit einem RSQ-W Score \leq 50	<u>Gesamt:</u> n = 150 (144) <u>IG:</u> n = 75 (71) <u>KG:</u> n = 75 (73)	2x tägl. 300 mg mit Wasser Dauer 12 Wo.	2x tägl. 300 mg mit Wasser Dauer 12 Wo.	Placebo: Kapseln mit Reispulver, unddurchsichtig 1x tägl. zwei 60 mg Kapseln mit Wasser, ca. 2 h vor dem Abendessen Dauer 6 Wo.	Aktigraphie · SOL · WASO · TST · TBT · SE · average number of awakenings · average awakening time	· RSQ-W questionnaire	Signifikante Verbesserung* baseline/end innerhalb der Gruppen <u>IG, KG:</u> (keine Angabe)	zwischen den Gruppen Wo. 12 · mental alertness (p < 0.05) · sleep quality (p < 0.0001)
				120 mg/Tag Kapseln mit Ashwaganda Wurzel- und Blätterextrakt (Shoden®) Gehalt 21 mg Withanolid-Glykoside 1x tägl. zwei 60 mg Kapseln mit Wasser, ca. 2 h vor dem Abendessen Dauer 6 Wo.	2x tägl. 300 mg mit Wasser Dauer 12 Wo.	120 mg/Tag Kapseln mit Ashwaganda Wurzel- und Blätterextrakt (Shoden®) Gehalt 21 mg Withanolid-Glykoside 1x tägl. zwei 60 mg Kapseln mit Wasser, ca. 2 h vor dem Abendessen Dauer 6 Wo.	Aktigraphie · SOL · WASO · TST · TBT · SE · average number of awakenings · average awakening time	· RSQ-W questionnaire	Signifikante Verbesserung* baseline/end innerhalb der Gruppen <u>IG, KG:</u> (keine Angabe)	zwischen den Gruppen Wo. 6 · RSO-W (p < 0.001)
				120 mg/Tag Kapseln mit Ashwaganda Wurzel- und Blätterextrakt (Shoden®) Gehalt 21 mg Withanolid-Glykoside 1x tägl. zwei 60 mg Kapseln mit Wasser, ca. 2 h vor dem Abendessen Dauer 6 Wo.	2x tägl. 300 mg mit Wasser Dauer 12 Wo.	120 mg/Tag Kapseln mit Ashwaganda Wurzel- und Blätterextrakt (Shoden®) Gehalt 21 mg Withanolid-Glykoside 1x tägl. zwei 60 mg Kapseln mit Wasser, ca. 2 h vor dem Abendessen Dauer 6 Wo.	Aktigraphie · SOL · WASO · TST · TBT · SE · average number of awakenings · average awakening time	· RSQ-W questionnaire	Signifikante Verbesserung* baseline/end innerhalb der Gruppen <u>IG, KG:</u> (keine Angabe)	zwischen den Gruppen Wo. 6 · SOL (p < 0.01) · WASO (p < 0.05) · TST (p < 0.001) · SE (p < 0.01)

Salve et al., 2019	randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Studie	Männer und Frauen 18-55 Jahre Gesunde Personen mit einem PSS Score >20	Gesamt: n = 60 (58) <u>IG-250 mg:</u> n = 20 (19) <u>IG-600 mg:</u> n = 20 (20) <u>KG:</u> n = 20 (19)	250 mg/Tag 600 mg/Tag Kapseln mit Ashwagandha Wurzelextrakt (KSM-66) 2x tägl. 125 mg bzw. 300 mg nach dem Essen mit Milch oder Wasser Dauer 8 Wo.	<u>Placebo:</u> Kapseln mit gleicher Stärke Kapseln mit gleicher Erscheinung, Form, Größe und Farbe 2x tägl. 125 mg nach dem Essen mit Milch oder Wasser Dauer 8 Wo.	N/A	· sleep quality - seven-point Likert scale	N/A	Signifikante* Verbesserung baseline/end innerhalb der Gruppen <u>IG-250 mg, IG-600 mg:</u> · sleep quality zwischen den Gruppen Wo. 8 <u>IG-250 mg/KG:</u> · sleep quality (p < 0,05) <u>IG-600 mg/KG:</u> · sleep quality (p < 0,001)
Langade et al., 2019	randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Studie	Männer und Frauen 18-60 Jahre Personen mit Insomnie (diagnostiziert nach DSM-IV)	Gesamt: n = 60 (58) <u>IG:</u> n = 40 (39) <u>KG:</u> n = 20 (19)	600 mg/Tag Kapseln mit Ashwagandha Wurzelextrakt (KSM-66) Gehalt Withanolide > 5%	<u>Placebo:</u> Kapseln mit gleicher Stärke, Größe, Form und Farbe	Aktigraphie · SOL · WASO · TST · TIB · SE	· PSQI · sleep quality - seven-point Likert scale · mental alertness on rising - three-point scale	Signifikante Verbesserung* baseline/end innerhalb der Gruppen <u>IG:</u> · SOL, WASO, TST, TIB, SE (sig.) <u>KG</u> (keine Angabe)	baseline/end innerhalb der Gruppen <u>IG:</u> · PSQI (sig.)

				2x tägl. 300 mg mit Milch oder Wasser Dauer 10 Wo.	2x tägl. mit Milch oder Wasser Dauer 10 Wo.			zwischen den Gruppen Wo. 10 · SOL (p < 0.0019) · SE (p < 0.0001)	zwischen den Gruppen Wo. 10 · PSQI (p < 0.0001) · sleep quality (p 0.002)
--	--	--	--	---	--	--	--	---	--

DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; **IG**, Interventionsgruppe; **KG**, Kontrollgruppe; **N/A**, not applicable (nicht erhoben); **PSQI**, Pittsburgh Sleep Quality Index; **PSS**, perceived stress scale; **RSQ-W**, Restorative Sleep Questionnaire-weekly; **SE**, sleep efficiency; **sig.**, signifikant (nur angegeben, wenn p-Werte nicht verfügbar); **SOL**, sleep onset latency; **TBT/TIB**, total bed time/total time in bed; **TST**, total sleep time; **WASO**, wake after sleep onset; **Wo.**, Woche/n

*statistisches Signifikanzniveau $p < 0.05$

** Gruppenzuordnung nicht eindeutig

Alle fünf Studien erfassten zudem Berichte über Nebenwirkungen. Zusätzlich wurden unter anderem Vitalparameter und verschiedene Laborparameter erfasst, sowie körperliche Untersuchungen durchgeführt. Outcome-Parameter und Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind im Folgenden in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5 Auswertung zu Nebenwirkungen

Autor, Jahr	Outcome	Ergebnis
Langade et al., 2021	Berichte der Teilnehmer über Nebenwirkungen körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Labortests, Puls, Blutdruck, Körpergewicht, Routine-Bluttest	Keine Berichte über Nebenwirkungen
Kelgane et al., 2020	Berichte der Teilnehmer über Nebenwirkungen Beurteilung durch den Arzt, mittels Patient's Global Assessment of Tolerability to Therapy (PGATT)	Keine Berichte über Nebenwirkungen PGATT-Ergebnisse: · Ausgezeichnete Verträglichkeit (12 Teilnehmer) · Gute Verträglichkeit (7 Teilnehmer)
Deshpande et al., 2020	Aufzeichnung von Nebenwirkungen Vitalparameter hämatologische Parameter: · Hämoglobinspiegel, Gesamtleukozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl usw. biochemische Parameter: · Nüchternblutzucker, Blutharnstoff, Serumkreatinin, Serumbilirubin, Serum-Glutaminoxalacetat-Transaminase, Serum-Glutamin-Pyruvin-Transaminase, c-reaktives Protein	Nebenwirkungen: · vier in der Placebogruppe gemeldet · sechs in der Ashwagandha-Gruppe gemeldet alle milder Natur und kein Zusammenhang mit der Behandlung Vitalparameter: · keine signifikanten Unterschiede · alle gemessenen Parameter waren im sicheren Bereich biochemische und hämatologische Parameter: · kein signifikanter Unterschied zwischen oder innerhalb der Gruppen · Parameter lagen im Normbereich
Salve et al., 2019	Berichte über Nebenwirkungen Vitalparameter biochemische Parameter	Keine Berichte über Nebenwirkungen gut verträglich
Langade et al., 2019	Berichte über Nebenwirkungen körperliche Untersuchung und Vitalparameter: · Untersuchung und Überwachung des Atmungssystems, Herz-Kreislauf-Systems, Bewegungsapparates, Verdauungssystems und Nervensystems, · Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks, der Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Körpertemperatur	Keine Berichte über Nebenwirkungen

4.3 Ergebniszusammenfassung

Schlafquantität

Insgesamt untersuchten drei der fünf Studien unterschiedliche objektive Aspekte der Schlafdauer mittels Aktigraphie. In allen drei Studien zeigte sich eine signifikante Verbesserung der meisten Aktigraphie-Parameter in den Interventionsgruppen im Vergleich Studienbeginn zu Studienende. Bei der Studie von Langade et al. (2021) zeigten auch die Kontrollgruppen diesbezüglich fast ausschließlich signifikante Verbesserungen. Im Vergleich zwischen den Gruppen zeigte sich mit Ausnahme der Gruppe der Gesunden aus der Studie von Langade et al. (2021), aufgrund fehlender Ergebnisse, in allen drei Studien eine signifikant verkürzte Dauer bezüglich der Einschlafzeit (SOL). Die Schlaffeffizienz (SE), das Verhältnis zwischen Gesamtschlafzeit und Gesamtbettzeit, verbesserte sich in zwei der Studien. Die Studie von Deshpande et al. (2020) ergab zusätzlich eine signifikant längere Gesamtschlafzeit (TST) sowie eine verkürzte Wachzeit nach dem Einschlafen (WASO).

Schlafqualität

Alle fünf Studie erhoben subjektive Schlafparameter. Vier Studien untersuchten die „sleep quality“ (-Skala). Im Vergleich zwischen Studienbeginn und -ende zeigten, bis auf eine Interventionsgruppe und zwei Kontrollgruppen, alle Gruppen diesbezüglich eine signifikante Verbesserung. Mit Ausnahme der Gruppe der Gesunden aus der Studie von Langade et al. (2021), für die keine Ergebnisse vorliegen, ergab der Vergleich zwischen den Gruppen ein signifikant besseres Ergebnis der „sleep quality“ (-Skala) in allen Interventionsgruppen. Drei Studien untersuchten die „mental alertness on rising“ (Wachheit beim Aufstehen). Die Studie von Langade et al. (2021) zeigte in beiden Interventions- und Kontrollgruppen signifikante Ergebnisse im Studienanfang und Endpunkt-Vergleich. Zwischen den Gruppen waren die Ergebnisse in der Gruppe der Insomniebetroffenen von Langade et al. (2021) und die der Studie von Kelgane et al. (2020) signifikant. Den PSQI erhoben beide Studien von Langade et al. aus den Jahren 2019 und 2021. Im Vergleich von Studienbeginn zu Studienende zeigten fast alle Gruppen eine signifikante Verbesserung. Der Vergleich zwischen den Gruppen ergab nur in der Studie von Langade et al. (2019) ein signifikantes Ergebnis. Das RSQ-W aus der Studie von Deshpande et al. (2020) war im Vergleich der Gruppen signifikant besser in der Interventionsgruppe.

Sofern objektive und subjektive Parameter in einer Studie erhoben wurden, gingen im Gruppenvergleich insgesamt gesehen mit einer Verbesserung der subjektiven Schlafqualität auch verbesserte Aktigraphie-Parameter einher. Die Studie von Salve et al. (2019) untersuchte zwei unterschiedliche Dosierungen (250 mg und 600 mg pro Tag) im Vergleich mit einem Placebo. Beide Interventionsgruppen zeigten eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität verglichen mit der Kontrollgruppe. Das Ergebnis der 600 mg-Gruppe war dabei signifikanter. Ein direkter Vergleich zwischen

den beiden Interventionsgruppen wurde nicht durchgeführt. Die signifikanten Ergebnisse der Vergleiche zwischen den Gruppen werden noch einmal zusammengefasst in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6 Signifikante Ergebnisse der Vergleiche zwischen den Gruppen

Parameter	Langade et al., 2021			Kelgane et al. 2020	Desphande et al. 2020	Salve et al. 2019		Langade et al., 2019
	Two-way-A-NOVA	IG-A/KG-A	IG-B/KG-B	IG/KG	IG/KG	IG250/KG	IG600/KG	IG/KG
SOL	p < 0.0001	x	p 0.013	N/A	p < 0.01	N/A	N/A	p 0.019
WASO	p < 0.040	x	-	N/A	p < 0.05	N/A	N/A	-
TST	p < 0.002	x	-	N/A	p < 0.001	N/A	N/A	-
TIB/TBT	-	x	-	N/A	-	N/A	N/A	-
SE	p < 0.0001	x	-	N/A	p < 0.01	N/A	N/A	p < 0.0001
Average number of awakenings	N/A	N/A	N/A	N/A	-	N/A	N/A	N/A
Average awakening time	N/A	N/A	N/A	N/A	-	N/A	N/A	N/A
Sleep quality	N/A	x	p < 0.05	p < 0.0001	N/A	p < 0.05	p < 0.001	p 0.002
Mental alertness	N/A	x	p 0.01	p < 0.05	N/A	N/A	N/A	-
PSQI	N/A	x	-	N/A	N/A	N/A	N/A	p < 0.0001
RSQI-W	N/A	N/A	N/A	N/A	p < 0.001	N/A	N/A	N/A
Sleepiness scale	N/A	N/A	N/A	-	N/A	N/A	N/A	N/A

statistisches Signifikanzniveau p < 0.05

IG, Interventionsgruppe; **KG**, Kontrollgruppe; **N/A**, not applicable (nicht erhoben); **PSQI**, Pittsburgh Sleep Quality Index; **PSS**, perceived stress scale; **RSQ-W**, Restorative Sleep Questionnaire-weekly; **SE**, sleep efficiency; **SOL**, sleep onset latency; **TBT/TIB**, total bed time/total time in bed; **TST**, total sleep time; **WASO**, wake after sleep onset; **x**, Ergebnisse wurden in der Studie nicht aufgegriffen; **-**, nicht signifikant

Nebenwirkungen

In vier der fünf Studien wurden keinerlei Nebenwirkungen durch die Studienteilnehmer berichtet. In der Studie von Deshpande et al. (2020) gab es Berichte über Nebenwirkungen aus der Interventions- und Kontrollgruppe. Diese waren alle milder Natur und ein Zusammenhang zur Intervention wurde nicht festgestellt. Zusätzlich erhobene Vital- und Laborparameter dieser Studie ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen der Einnahme von Withania somnifera und einem Placebo. Auch die Studien von Langade et al. aus den Jahren 2019 und 2021 sowie die Studie von Salve et al. (2019) führten zusätzliche Untersuchungen unter anderem der Vitalparameter und Labortests durch. Ergebnisse dazu finden in den Studien aber keine Erwähnung. Eine Beurteilung durch den Arzt, mittels Patient's Global Assessment of Tolerability to Therapy (PGATT) führte die Studie von Kelgane et

al., 2020 durch. Alle Teilnehmer der Interventionsgruppe wiesen eine gute bis sehr gute Verträglichkeit der Einnahme von *Withania somnifera* auf.

5 Diskussion

Das folgende Kapitel ist untergliedert in die Diskussion der für diese Arbeit angewandten Methodik sowie der Ergebnisse der vorangegangenen qualitativen und inhaltlichen Studienauswertung. Im Kontext Ergebnisdiskussion erfolgt ein abschließender Ausblick für mögliche weitere Forschung.

5.1 Methodendiskussion

Die methodische Vorgehensweise dieser Arbeit basiert auf einer systematischen Literaturrecherche, sowie der Qualitätsbewertung und systematischen Auswertung der Literatur. Das systematische Vorgehen dient dabei dem Zweck ein objektives Bild des aktuellen Forschungsstands bezüglich der konkreten Fragestellung zu generieren und dabei das Risiko von Verzerrungen (Bias) zu minimieren. Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit im Folgenden kritisch beleuchtet und Limitationen aufgezeigt werden.

Ein mögliches Risiko für eine Verzerrung liegt in der Tatsache begründet, dass die Literaturrecherche ausschließlich die Suche in der Datenbank PubMed umfasste. Dass die Einbeziehung weiterer Datenbanken zur Generierung zusätzlicher relevanter Treffer führen könnte, kann nicht ausgeschlossen werden. Auch wurden die verwendeten Suchbegriffe sowie deren Kombination in der Suchstrategie zwar sorgfältig und möglichst umfänglich gewählt, dennoch muss auch hier von der Möglichkeit ausgegangen werden, dass weitere relevante Begriffe in der Suche keine Berücksichtigung fanden und somit die Vollständigkeit des Ergebnisses einschränken. Darüber hinaus muss die Strategie der Bewertung der Studienqualität kritisch betrachtet werden. Das für die Qualitätsbewertung verwendete RoB 2-Tool dient der Bewertung einzelner Studienergebnisse. Es wurde aber für diese Arbeit zur Bewertung der Studie im Gesamten verwendet. Dieser Umstand kann als problematisch betrachtet werden, da die Gesamtrisikobewertung der Studien, wie sie in der ursprünglichen Version des Risk-of-Bias Tool noch vorgesehen war, in der überarbeiteten Version (RoB 2) keine Verwendung mehr findet (Cochrane Deutschland, 2021, S. 34). Dementsprechend ist die Konzipierung des RoB 2 nicht mehr auf eine Gesamtstudienbewertung ausgelegt. Eine zweckentfremdete Verwendung in diesem Sinne muss also prinzipiell als Risiko für eine fehlerhafte Qualitätsbewertung betrachtet werden. Nicht zuletzt birgt auch die fehlende Verfügbarkeit von Studienprotokollen und Analyseplänen für die Bewertung der Domäne 5 des RoB 2 das Risiko von Abweichungen in der Gesamtbewertung.

Um die Wirkung von *Withania somnifera* auf die Schlafqualität und -quantität zu untersuchen, wurden in der Auswertung objektive und subjektive Schlafparameter separat erfasst und

gegenübergestellt. Die Präzision dieser Aufteilung kann jedoch hinterfragt werden, da beispielsweise der Pittsburgh Sleep Quality Index unter anderem auch Fragen zur Schlafdauer enthält. Das subjektive Empfinden der Schlafqualität schließt also auch einen quantitativen Aspekt mit ein. Allerdings unterschätzen gerade Insomnienpatienten häufig ihre Gesamtschlafzeit deutlich (Popp, 2019, S. 6). Umgekehrt lässt sich der objektive Schlafparameter (SOL), also die Einschlafzeit auch nur indirekt der eigentlichen Schlafdauer zuordnen, etwa wenn sie durch die Schlafeffizienz (SE), dem Verhältnis von Gesamtschlafzeit (TST) und Gesamtbettzeit (TIB/TBT) ausgeglichen wird. Objektive Messungen der Schlafdauer wurden zudem auch in den untersuchten Studien häufig mit einer Untersuchung der Schlafqualität gleichgesetzt. Die Tatsache, dass die Begriffe Schlafqualität und -quantität in sehr unterschiedlichen Zusammenhängen verwendet werden, macht eine präzise Definition insbesondere im Kontext einer wissenschaftlichen Arbeit unabdingbar.

5.2 Ergebnisdiskussion

Bezogen auf die objektiven Schlafparameter liefern die vorliegenden Ergebnisse in erster Linie gute Hinweise für eine verkürzte Einschlafzeit (SOL) und eine verbesserte Schlafeffizienz (SE) durch die Einnahme von *Withania somnifera*. Für die eigentliche Dauer des Schlafs, die Gesamtschlafzeit (TST) sowie für die Wachphasen (WASO) hingegen ergibt sich studienübergreifend betrachtet ein inkonsistentes Bild. Bezüglich der subjektiven Schlafparameter ergeben sich aus den Studien vor allem gute Hinweise auf eine Verbesserung der „sleep quality“ (-Skala) sowie Hinweise auf eine Verbesserung der „mental alertness“ (Wachheit beim Aufstehen). Auch der RSQI-W verbesserte sich, wurde aber nur von jeweils einer Studie erhoben. Insgesamt gesehen deuten die Ergebnisse aber auf eine Verbesserung der Schlafqualität durch die Einnahme von *Withania somnifera* hin.

In einem systematischen Review zur Wirkung von *Withania somnifera* auf verschiedene geistige und körperliche Leistungs- und Gesundheitszustände untersuchten Lopresti und Smith im Jahr 2021 unter anderem sieben randomisierte kontrollierte Studien auf die Wirkung von *Withania somnifera* auf Stress und Angst. Fünf Studien stellten eine signifikante Verringerung des Serumkortisol und drei Studien eine signifikante Stressreduktion im Vergleich zur Placebo-Gruppe fest. In vier Studien zeigten die Interventionsgruppen signifikant verbesserte Ergebnisse der Hamilton Angstskaala (HAM-A) (Lopresti & Smith, 2021, S. 11). Wie in Kapitel 2.1.2 beschrieben, können Stress und Anspannung ein bedeutender Faktor bei der Entstehung und Persistenz einer Insomnie sein. Darüber hinaus werden Zusammenhänge mit abweichenden stressassoziierten physiologischen Parametern unter anderem auch des Kortisolspiegels und der Aktivität der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) festgestellt (Weeß et al., 2018b, S. 95). Ein Zusammenhang zwischen einer stressreduzierenden Wirkung von *Withania somnifera* und einer verbesserten Einschlafzeit (SOL), Schlafeffizienz (SE) und subjektiven Schlafqualität wäre zu untersuchen. In diesem Zusammenhang kann auch die Studie von Salve

et al. (2019) genannt werden, die die Wirkung von 250 mg und 600 mg Ashwagandha Wurzelextrakt täglich auf gesunde Erwachsene mit einem PSS-Wert > 20 (Perceived Stress Scale) untersuchte. In beiden Interventionsgruppen verbesserte sich neben dem PSS-Wert und dem Serumkortisolspiegel auch die „sleep quality“ (-Skala) im Vergleich mit der Placebo-Gruppe (Salve et al., 2019, S. 1). Untersuchenswert wäre auch, ob die vergleichsweise sehr geringen Hinweise zu einer Verbesserung der Gesamtschlafzeit (TST) und der Zeit der Wachphasen (WASO) bei einer gleichzeitig gesteigerten subjektiven Schlafqualität, in einer verbesserten Qualität der Schlafphasen begründet sein könnten. Eine Studie der Wissenschaftler Kumar und Kalonia aus dem Jahr 2008 untersuchte die Wirkung von *Withania somnifera* auf schlafdeprivierte Ratten. Es zeigte sich hier neben einer verkürzten Einschlafzeit auch eine Verlängerung des NREM-Schlafs. Allerdings verlängerte sich auch die Gesamtschlafzeit (TST). Die Ergebnisse der Studie deuten außerdem auf eine Beeinflussung der Aktivität des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) hin (Kumar & Kalonia, 2008, S. 809).

Bezüglich der Aussagekraft der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass sich die untersuchten Studien hinsichtlich ihrer Qualität aus den bereits genannten Gründen nicht lückenlos bewerten ließen. Für keine der Studien kann eine Verzerrung durch Selektion der berichteten Ergebnisse (Domäne 5) ausgeschlossen werden. Darüber hinaus fielen zwei der Studien durch zu hohe Ausfallquoten (Domäne 3) auf, mit einem hohen Verzerrungsrisiko der Studie von Langade et al. (2021). Insgesamt gesehen sind auch die geringe Anzahl der untersuchten Studien, die kleinen Stichprobengrößen und kurze sowie teils sehr unterschiedliche Interventionszeiträume (zwischen 6-12 Wochen) zu bemerken. Zudem definierten die Mehrzahl der Studien keine Einnahmezeitpunkte. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit als positiv zu bewerten ist, dass alle Studien standardisierte Präparate verwendeten. Vier der Studien verwendeten Ashwagandha Wurzelextrakt (KSM-66®), eine Studie Ashwagandha Wurzel- und Blätterextrakt (Shoden®). Auch wurde in der Mehrzahl der Interventionsgruppen die gleiche Dosierung verwendet. Auf der anderen Seite wurden aber teilweise sehr unterschiedliche Schlafparameter untersucht. Die „sleep quality“ (-Skala) wurde mit vier Studien am häufigsten erhoben.

Abgesehen von einer Studie gab es keine Berichte über Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von *Withania somnifera*. Aus den Berichten leichter Nebenwirkungen der Studie von Deshpande et al. (2020) konnte kein Zusammenhang zur Intervention festgestellt werden. Bis auf diese Studie berichtete allerdings keine der Studien ihre Ergebnisse zu Untersuchungen der Vital- und Laborparameter oder körperlichen Untersuchungen. In der Studie von Deshpande et al. (2020) zeigten sich diesbezüglich aber keine Auffälligkeiten. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen eines systematischen Reviews, das 69 Studien, darunter 30 Humanstudien, auf die Sicherheit und klinische Wirksamkeit von *Withania somnifera* untersuchte. Aus den Humanstudien gingen

ausschließlich Berichte über vorübergehende leichte bis moderate Nebenwirkungen sowie keine Veränderungen in Labor- oder Vitalparametern hervor. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählten hauptsächlich Schläfrigkeit, weicher Stuhl sowie epigastrische Schmerzen und Unwohlsein. Selten wurde unter anderem von Schwindel, halluzinogener Wirkung, Rhinitis, Erkältung, Übelkeit, vermindertem Appetit und nächtlichen Krämpfen berichtet. Präklinische Studien zur chronischen Toxizität ergaben keine Hinweise auf eine mutagene oder genotoxische Wirkung von *Withania somnifera*. Einige Studien berichten aber eine milde Herabsetzung der Aktivität des zentralen Nervensystems (ZNS-Depression) sowie einen Anstieg des Tyrosins (T4). Es zeigte sich darüber hinaus keine Hemmung der am Arzneistoffmetabolismus beteiligten Enzyme CYP3A4 und CYP2D6. Insgesamt kommt das Review zu dem Schluss einer angemessenen Sicherheit und Verträglichkeit der Einnahme von *Withania somnifera* (Tandon & Yadav, 2020, S. 1, S. 9ff). Das BfR äußerte in seiner Bewertung aus dem Jahr 2012 Bedenken hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion (Trijodthyronin und Thyroxin), abortiven Wirkung und dem Vorhandensein von Alkaloiden (BfR, 2012, S. 92, S. 95). Vor dem Hintergrund zahlreicher hinzugewonnener Studien seit dem Jahr 2012 wäre eine neuerliche Einschätzung von Interesse.

5.3 Implikationen für weitere Forschung

Die fünf untersuchten Studien zeigten überwiegend positive Ergebnisse bezüglich der schlaffördernden Wirkung von *Withania somnifera*. Vor dem Hintergrund der geringen Anzahl der Publikationen wären, um ausreichend evidente Aussagen treffen zu können, jedoch weitere Studien wünschenswert. Für künftige Studien wären vor allen Dingen Untersuchungen größerer Stichproben, einheitlicher Schlafparameter sowie längerer Interventionszeiträume erstrebenswert. Interessant wäre zudem eine weiterführende Erforschung bezüglich verschiedener Dosierungen auch im direkten Vergleich, Einnahmezeitpunkte und -häufigkeiten sowie der Verwendung unterschiedlicher Pflanzenteile. Die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen anxiolytischer, stresslösender und schlaffördernder Wirkung könnte weitere Aufschlüsse zur Wirkweise von *Withania somnifera* geben. Bezogen auf die Behandlung von Insomniepatienten wäre auch von Interesse, ob über die Verbesserung einzelner schlafbezogener Parameter hinaus auch eine therapeutische Wirksamkeit erzielt werden kann.

6 Fazit

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel eine Einschätzung bezüglich der Wirkung von *Withania somnifera* auf die Schlafqualität und Schlafquantität zu geben. Dafür wurde anhand einer systematischen Literaturrecherche und anschließenden Auswertung der aktuelle Forschungsstand ermittelt und bewertet. Zudem sollte untersucht werden, ob im Rahmen der Recherche erfasste Nebenwirkungen gegen eine Einnahme sprechen. Die Literaturrecherche wurde über die bibliografische Referenzdatenbank PubMed durchgeführt. Insgesamt konnten fünf Studien ermittelt werden, die den zuvor

festgelegten Einschlusskriterien entsprachen. Diese wurden in Anlehnung an das PICO-Schema systematisch ausgewertet und unter Zuhilfenahme des Risk-of-Bias Tool (RoB 2) in ihrer Qualität bewertet. Der Schwerpunkt der Auswertung wurde auf die Ergebnisse der Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gelegt, die auch Grundlage der anschließenden Ergebnisdiskussion waren. Die Ergebnisse deuten insgesamt auf eine gute Wirksamkeit hin. Bezogen auf die Schlafqualität ergaben sich in allen Studien für die meisten untersuchten Parameter signifikante Verbesserungen, besonders der „sleep quality“ (-Skala) und der „mental alertness on rising“ (Wachheit nach dem Aufstehen). Die Schlafquantität verbesserte sich in erster Line in Bezug auf die Einschlafzeit (SOL) und Schlafeffizienz (SE). Für die Gesamtschlafzeit (TST) und die Zeit der schlafunterbrechenden Wachphasen (WASO) ergab sich allerdings kein eindeutiges Bild. In keiner der Studien wurden Nebenwirkungen berichtet, die gegen eine Einnahme von *Withania somnifera* sprächen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen eines systematischen Reviews das 30 Humanstudien auf Nebenwirkungen untersuchte. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterliegen verschiedenen Limitationen. Diese betreffen vor allen Dingen die begrenzte Menge der Publikationen, die Größe der Gesamtpopulation, kurze Interventionszeiträume sowie Einschränkungen in der Qualitätsbewertung. Die Ergebnisse der Studien sind weitestgehend vielversprechend und liefern interessante Anknüpfungspunkte. Dennoch ist für eine fundierte Aussage über die Wirksamkeit von *Withania somnifera* auf Schlafqualität und -dauer weitere Forschung nötig.

Literaturverzeichnis

- American Academy of Sleep Medicine. (o.J.). *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) (Online)*. <https://learn.aasm.org/Public/Catalog/Details.aspx?id=%2FfgqQVDMQIT%2FEDy86PWgqgQ%3D%3D&returnurl=%2fUsers%2fUserOn-lineCourse.aspx%3fLearningActivityID%3d%252fgqQVDMQIT%252fEDy86PWgqgQ%253d%253d>. Stand 21.08.2021
- American Psychiatric Association. (o.J.). *DSM-5 Fact Sheets*. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/dsm-5-fact-sheets>. Stand 21.08.2021
- Bharti, V. K., Malik, J. K., & Gupta, R. C. (2016). Ashwagandha: Multiple Health Benefits. In R. C. Gupta (Hrsg.), *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity* (1. Auflage, S. 717–733). Elsevier, Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802147-7.00052-8>
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Hrsg.). (2014). *Stoffliste des Bundes und der Bundesländer*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05807-8>
- Bundesinstitut für Risikobewertung. (2012). *Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen*. BfR.
- Cochrane Deutschland, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften- Institut für Medizinisches Wissensmanagement, & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. (2021). *Manual zur Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien* (2. Auflage, 2021). Verfügbar bei: Cochrane Deutschland: <https://www.cochrane.de/de/literaturbewertung>; AWMF: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html>; ÄZQ: <https://www.leitlinien.de/methodik>. DOI: 10.6094/UNIFR/194900, <https://freidok.uni-freiburg.de/data/194900>.)
- Cochrane Deutschland Stiftung, Institut für Evidenz in der Medizin, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Freiburg, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-Institut für Medizinisches Wissensmanagement, & Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. (2020). *Manual Systematische Recherche für Evidenzsynthesen und Leitlinien*. (2.1 Auflage, 14.12.2020). Verfügbar bei: Cochrane Deutschland: <https://www.cochrane.de/de/literatur-recherche>; AWMF: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html>; ÄZQ: <https://www.aezq.de/aezq/publikationen/azq-partner#literaturrecherche>. DOI: 10.6094/UNIFR/174468, <https://freidok.uni-freiburg.de/data/174468>. <https://doi.org/10.6094/UNIFR/174468>
- Crönlein, T. (2020). Die insomnische Störung. In T. Crönlein, W. Galetke, & P. Young, *Schlafmedizin 1x1: Praxisorientiertes Basiswissen* (S. 31–54). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-60406-9>
- Crönlein, T., Galetke, W., & Young, P. (2020). Schlaf und Schlafmedizin – Grundlagen. In T. Crönlein, W. Galetke, & P. Young, *Schlafmedizin 1x1: Praxisorientiertes Basiswissen* (S. 1–30). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-60406-9>

- Deshpande, A., Irani, N., Balkrishnan, R., & Benny, I. R. (2020). A randomized, double blind, placebo controlled study to evaluate the effects of ashwagandha (*Withania somnifera*) extract on sleep quality in healthy adults. *Sleep Medicine*, 72, 28–36. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.012>
- Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. (2019a). *DIMDI - ICD-10-GM Version 2020: Kapitel V Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)*. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-f50-f59.htm>. Stand 21.08.2021
- Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. (2019b). *DIMDI - ICD-10-GM Version 2020: Kapitel VI Krankheiten des Nervensystems (G00-G99)*. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-g40-g47.htm#G47.0>. Stand 21.08.2021
- European Commission. (o.J.). *EU Novel food catalogue (v.1.2): Withania somnifera*. https://ec.europa.eu/food/safety/novel_food/catalogue/search/public/index.cfm. Stand 21.08.2021
- European Medicines Agency, & Committee on Herbal Medicinal Products. (2012). *Public statement on Withania somnifera (L.) Dunal, radix*. EMA/HMPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/draft-public-statement-withania-somnifera-l-dunal-radix-first-version_en.pdf
- European Medicines Agency, & Committee on Herbal Medicinal Products. (2018). *Call for scientific data for the review of the HMPC assessment on Withania somnifera (L.) Dunal, radix*. EMA/HMPC. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-call-data/call-scientific-data-review-hmpc-assessment-withania-somnifera-l-dunal-radix-first-version_en.pdf
- Fietze, I., & Penzel, T. (2019). Schlafstörungen – Prävalenz, Bedeutung und Implikationen für die Prävention und Gesundheitsförderung. In M. Tiemann & M. Mohokum (Hrsg.), *Prävention und Gesundheitsförderung* (S. 1–8). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-55793-8_63-1
- Higgins, J. P. T., Jelena, S., Page, M. J., & Sterne, J. A. C. (2019). *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)*. RoB2 Development Group. <https://sites.google.com/site/riskofbi-astool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>.
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (2021). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (version 6.2, updated February 2021). Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- Kaushik, M. K., Kaul, S. C., Wadhwa, R., Yanagisawa, M., & Urade, Y. (2017). Triethylene glycol, an active component of Ashwagandha (*Withania somnifera*) leaves, is responsible for sleep induction. *PLoS ONE*, 12(2), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172508>
- Kelgane, S. B., Salve, J., Sampara, P., & Debnath, K. (2020). Efficacy and Tolerability of Ashwagandha Root Extract in the Elderly for Improvement of General Well-being and Sleep: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Cureus*, 12(2): e7083, 1–18. <https://doi.org/10.7759/cureus.7083>

- Kumar, A., & Kalonia, H. (2008). Effect of *Withania somnifera* on Sleep-Wake Cycle in Sleep-Disturbed Rats: Possible GABAergic Mechanism. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(6), 806–810. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.49130>
- Langade, D., Kanchi, S., Salve, J., Debnath, K., & Ambegaokar, D. (2019). Efficacy and Safety of Ashwagandha (*Withania somnifera*) Root Extract in Insomnia and Anxiety: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *Cureus*, 11(9): e5797, 1–22. <https://doi.org/10.7759/cureus.5797>
- Langade, D., Thakare, V., Kanchi, S., & Kelgane, S. (2021). Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Journal of Ethnopharmacology*, 264, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113276>
- Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe, S., Littlewood, A., Marshall, C., Metzendorf, M., Noel-Storr, A., Rader, T., Shokraneh, F., Thomas, J., & Wieland, L. S. (2021). Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Hrsg.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (version 6.2, updated February 2021, S. 1–95). Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook.
- Lopresti, A., & Smith, S. (2021). Ashwagandha (*Withania somnifera*) for the treatment and enhancement of mental and physical conditions: A systematic review of human trials. *Journal of Herbal Medicine*, 28, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2021.100434>
- Marschall, J., Hildebrandt, S., Sydow, H., & Nolting, H.-D. (2017). *Gesundheitsreport 2017: Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Schlafstörungen*. medhochzwei Verlag.
- Maurer, J. T., Weeß, H.-G., & Schredl, M. (2018). Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In B. A. Stuck, J. T. Maurer, A. A. Schlarb, M. Schredl, & H.-G. Weeß, *Praxis der Schlafmedizin* (3., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage, S. 1–21). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54383-2_1
- McKenzie, J. E., Brennan, S. E., Ryan, R. E., Thomson, H. J., Johnston, R. V., & Thomas, J. (2020). Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. In J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Hrsg.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (version 6.1, updated September 2020). Cochrane. www.training.cochrane.org/handbook
- Mirjalili, M., Moyano, E., Cusido, R., & Palazon, J. (2009). Steroidal Lactones from *Withania somnifera*, an Ancient Plant for Novel Medicine. *Molecules*, 14, 2373–2393. <https://doi.org/10.3390/molecules14072373>
- Mishra, L.-C., Singh, B. B., & Dagenais, S. (2000). Scientific Basis for the Therapeutic Use of *Withania somnifera* (Ashwagandha): A Review. *Alternative Medicine Review*, 5(4), 334–346. <https://alt-medrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v5-4-334.pdf>

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2011). Bevorzugte Report Items für systematische Übersichten und Meta-Analysen: Das PRISMA-Statement. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 136(08), e9–e15. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1272978>
- Monograph: *Withania somnifera*. (2004). *Alternative Medicine Review*, 9(2), 211–214. <https://alt-medrev.com/wp-content/uploads/2019/02/v9-2-211.pdf>
- Morin, C. M., Bélanger, L., LeBlanc, M., Ivers, H., Savard, J., Espie, C. A., Mérette, C., Baillargeon, L., & Grégoire, J.-P. (2009). The Natural History of Insomnia: A Population-Based 3-Year Longitudinal Study. *Archives of Internal Medicine*, 169(5), 447–453. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.610>
- Ohayon, M. (2011). Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. *Sleep Medicine Research*, 2, 1–9. <https://doi.org/10.17241/smr.2011.2.1.1>
- Ohayon, M. M. (2002). Epidemiology of insomnia: What we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*, 6(2), 97–111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>
- Parthasarathy, S., Vasquez, M. M., Halonen, M., Bootzin, R., Quan, S. F., Martinez, F. D., & Guerra, S. (2015). Persistent insomnia is associated with mortality risk. *The American Journal of Medicine*, 128(3), 268-275.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.015>
- Pollmächer, T. (2019b). Insomnien. In T. C. Wetter, R. Popp, M. Arzt, & T. Pollmächer (Hrsg.), *ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen* (1. Auflage, S. 67–75). Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-21021-1.00005-9>
- Pollmächer, T. (2019a). Klassifikation von Schlafstörungen. In T. C. Wetter, R. Popp, M. Arzt, & T. Pollmächer (Hrsg.), *ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen* (1. Auflage, S. 21–23). Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-21021-1.00002-3>
- Popp, R. (2019). Grundlagen des Schlafs. In T. C. Wetter, R. Popp, M. Arzt, & T. Pollmächer (Hrsg.), *ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen* (1. Auflage, S. 1–19). Urban & Fischer. <https://doi.org/10.1016/B978-3-437-21021-1.00001-1>
- Rayees, S., & Malik, F. (2017). *Withania somnifera*: From Traditional Use to Evidence Based Medicinal Prominence. In S. C. Kaul & R. Wadhwa (Hrsg.), *Science of Ashwagandha: Preventive and Therapeutic Potentials* (1. Auflage, S. 81–103). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59192-6_4
- Riemann, D., Baum, E., Cohrs, S., Crönlein, T., Hajak, G., Hertenstein, E., Kloße, P., Langhorst, J., Mayer, G., Nissen, C., Pollmächer, T., Rabstein, S., Schlarb, A., Sitter, H., Weeß, H.-G., Wetter, T., & Spiegelhalder, K. (2017). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen: Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. *Somnologie*, 21(1), 2–44. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0097-x>
- riskofbias.info. (2019). *Risk of bias tools—Current version of RoB 2*. <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>. Stand 21.08.2021

- riskofbias.info. (o.J.). *Risk of bias tools—Robvis (visualization tool)*. <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/robvis-visualization-tool>. Stand 21.08.2021
- Roth, T., Coulouvrat, C., Hajak, G., Lakoma, M. D., Sampson, N. A., Shahly, V., Shillington, A. C., Stephenson, J. J., Walsh, J. K., & Kessler, R. C. (2011). Prevalence and Perceived Health Associated with Insomnia Based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition Criteria: Results from the America Insomnia Survey. *Bio-logical Psychiatry*, *69*(6), 592–600. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.10.023>
- Salve, J., Pate, S., Debnath, K., & Langade, D. (2019). Adaptogenic and Anxiolytic Effects of Ashwagandha Root Extract in Healthy Adults: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Clinical Study. *Cureus*, *11*(12): e6466, 1–12. <https://doi.org/10.7759/cureus.6466>
- Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M., & Cohrs, S. (2013). Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, *56*, 740–748. <https://doi.org/10.1007/s00103-013-1689-2>
- Statistisches Bundesamt. (2021). *Durchschnittliche Lebenserwartung (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter*. Statistisches Bundesamt. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=12621-0002&zeitscheiben=16&sachmerkmal=ALT577&sachschlüssel=ALTVOLL000,ALTVOLL020,ALTVOLL040,ALTVOLL060,ALTVOLL065,ALTVOLL080#abreadcrumb>. Stand 21.08.2021
- Tandon, N., & Yadav, S. S. (2020). Safety and clinical effectiveness of Withania Somnifera (Linn.) Dunal root in human ailments. *Journal of Ethnopharmacology*, *255*, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112768>
- Verma, S., Lall, N., & Meyer, D. (2021). A Wonder Plant Withania: Pharmacological and Chemical Perspectives. In S. C. Mandal, R. Chakraborty, & S. Sen (Hrsg.), *Evidence Based Validation of Traditional Medicines A comprehensive Approach* (1. Auflage, S. 873–900). Springer Singapore. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-8127-4>
- Weeß, H.-G. (2018a). Diagnostische Methoden. In B. A. Stuck, J. T. Maurer, A. A. Schlarb, M. Schredl, & H.-G. Weeß, *Praxis der Schlafmedizin* (3., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage, S. 23–85). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54383-2_2
- Weeß, H.-G. (2018b). Insomnien. In B. A. Stuck, J. T. Maurer, A. A. Schlarb, M. Schredl, & H.-G. Weeß, *Praxis der Schlafmedizin* (3., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage, S. 87–122). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54383-2_3
- World Health Organization (Hrsg.). (1992). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. WHO. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37958/9241544228_eng.pdf?sequence=8&isAllowed=y

World Health Organization (Hrsg.). (2009). Radix Withaniae. In *WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 4.* (S. 373–391). WHO. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>

Rechtsquellenverzeichnis

Verordnung (EU) 2015/2283 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. November 2015 über neuartige Lebensmittel, zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 des Europäischen Parlaments und des Rates und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 258/97 des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 1852/2001 der Kommission, ABl. L 327 S. 1, zuletzt geändert durch Art. 8 VO (EU) 2019/1381 vom 20.6.2019, ABl. L 231 S. 1.

Verordnung (EG) Nr. 1925/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 20. Dezember 2006 über den Zusatz von Vitaminen und Mineralstoffen sowie bestimmten anderen Stoffen zu Lebensmitteln, ABl. L 404 S. 26, ber. ABl. 2008 L 50 S. 71c, zuletzt geändert durch Art. 1 VO (EU) 2021/468 vom 18.3.2021, ABl. L 96 S. 6.

Anhang

Tabellen der Qualitätsbewertung aus "Excel tool to implement RoB 2" (riskofbias.info, 2019)

Unique ID	A1	Study ID	Langade et al.; 2021	Assessor	
Ref or Label	Arm-A healthy	Aim	adhering to intervention (the 'per-tocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	Ashwagandha root extract 600 mg	Comparator	placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	actigraphy; PSQI; mental alertness on rising; sleep quality questionnaire	Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	Y	"Stratified randomization was performed for Arm-A and Arm-B separately using a computer-based predetermined randomization block of 40. Each block had subjects randomized to either the Ashwagandha group or the placebo group." "The treatment and placebo medication packs were tamper-proof and identical in appearance and weight. The packs were coded to conceal their contents, and the label contained the subject serial number only. The randomization codes were maintained in separate sealed envelopes for each patient. It was allowed to open by the investigator only after the subject was enrolled and received the serial number." "There was no significant difference between the two groups regarding age, BMI, blood pressure (systolic and diastolic), pulse rate, respiratory rate and other baseline parameters (p > 0.05)"
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y	Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N	N	
Risk of bias judgement				Low	

Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N		“The placebo group received only starch as the placebo capsules that were of the same size, shape, odor, color, and taste as the Ashwagandha capsule.”
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N		“During data collection, the research coordinators, the study investigators, and the attending care personnel were not allowed to access the randomization codes and allocations.”
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	Y		“It was decided to take strict notes on the concomitant medications and it should be provided to the participants of insomnia, if required, after proper evaluation. Interestingly, none of the subjects received any concomitant medication during the study period. This helped the study to avoid any unnecessary biased outcomes.”
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA		
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA		
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NA		
Bias due to missing outcome data	Risk of bias judgement			
	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN		10 % of participants dropped out. "In Arm-A, 2 subjects withdrew from both Ashwagandha and the placebo group. There were no missing data in the [...] participants who completed the study."
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN		No analyses to assess effects of missing data.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY		Proportions of missing outcome data does not differ between intervention groups.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN		
	Risk of bias judgement			
Some concerns				

Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Measurements were appropriate.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Measurements were similar between intervention groups.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	“Researchers including statisticians, outcome assessors, and data analysts were all blinded related to the patients group assignments”
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No pre-specified plan available.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Unique ID	A2	Study ID	Langade et al.; 2021	Assessor		
Ref or Label	Arm-B insomnia	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions	
Experimental	Ashwagandha root extract 600 mg	Comparator	placebo	Source	Journal article(s)	
Outcome	actigraphy; PSQI; mental alertness on rising; sleep quality questionnaire	Results		Weight	1	
Domain	Signalling question					
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Response	Y	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?				Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?				N	
Risk of bias judgement						
Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?				N	
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?				N	
<p>“Stratified randomization was performed for Arm-A and Arm-B separately using a computer-based predetermined randomization block of 40. Each block had subjects randomized to either the Ashwagandha group or the placebo group.”</p> <p>“The treatment and placebo medication packs were tamper-proof and identical in appearance and weight. The packs were coded to conceal their contents, and the label contained the subject serial number only. The randomization codes were maintained in separate sealed envelopes for each patient. It was allowed to open by the investigator only after the subject was enrolled and received the serial number.”</p> <p>“There was no significant difference between the two groups regarding age, BMI, blood pressure (systolic and diastolic), pulse rate, respiratory rate and other baseline parameters ($p > 0.05$)”</p> <p>“The placebo group received only starch as the placebo capsules that were of the same size, shape, odor, color, and taste as the Ashwagandha capsule.”</p> <p>“During data collection, the research coordinators, the study investigators, and the attending care personnel were not allowed to access the randomization codes and allocations.”</p>						

	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	Y	"It was decided to take strict notes on the concomitant medications and it should be provided to the participants of insomnia, if required, after proper evaluation. Interestingly, none of the subjects received any concomitant medication during the study period. This helped the study to avoid any unnecessary biased outcomes."
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA	
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA	
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PN	7,5 % of participants dropped out.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	"In Arm-B, 3 participants withdrew from the placebo group. There were no missing data in the [...] participants who completed the study."
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	No analyses to assess effects of missing data.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY	Proportions of missing outcome data differs between intervention groups.
	Risk of bias judgement	High	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Measurements were appropriate.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Measurements were similar between intervention groups.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"Researchers including statisticians, outcome assessors, and data analysts were all blinded related to the patients group assignments"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	

	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No pre-specified plan available.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Unique ID	B1	Study ID	Keigane et al.; 2020	Assessor	
Ref or Label	Elderly (healthy)	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	Ashwagandha root extract 600 mg	Comparator	placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	sleepiness scale; mental alertness on the rise; sleep quality	Results		Weight	1
Domain	Signalling question				
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	<p>Comments</p> <p>"Following the screening, research coordinators randomized the eligible participants through computer-based predetermined randomization [...] The randomization list had non-stratified blocks of the same length."</p> <p>"The treatment and placebo medication packs were made tamper-proof and identical in appearance and weight. All the packs were coded to conceal their contents along with proper labeling that contained the subject serial number (ID of the study). After the participants were enrolled, they were provided with the medication pack having the corresponding serial number only. [...] the randomization codes were covered in aluminum foil and placed in a separate sealed envelope for each patient."</p> <p>"The outcome indicates that the study population was quite homogenous with no significant statistical differences between the groups with reference to the baseline demographic characteristics."</p>	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		
Risk of bias judgement			Low		

Bias due to deviations from intended interventions	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"All the capsules used in this study were identical in appearance, shape, color, and packaging. [...] placebo capsules were kept with a cloth-covered envelope containing Ashwagandha root extract so that the odor of Ashwagandha permeates the placebo capsules" "During data collection, the research coordinators, the study investigators, and the attending care personnel were not allowed to access the randomization codes and allocations. Unblinding was allowed only after completion of the entire data collection or in case of any serious adverse event."
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	NI	
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA	
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA	
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NI	
Bias due to missing outcome data	Risk of bias judgement	Low	
	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N	22 % of participants dropped out. "The study was initiated with 50 participants, [...] The final per-protocol analysis was done using the data of the 39 participants." No analyses to assess effects of missing data.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	Proportions of missing outcome data does not differ between intervention groups.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Measurements were appropriate.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Measurements were similar between intervention groups.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"During data collection, the research coordinators, the study investigators, and the attending care personnel were not allowed to access the randomization codes and allocations. [...] Data analysts and responsible personnel of reporting study results were also unaware of the identity of the study groups."
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No pre-specified plan available.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Unique ID	C1	Study ID	Deshpande et al.; 2020	Assessor
Ref or Label	helathy adults	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)	
Experimental	extract from ashwagandha root and leaves 120 mg	Comparator	placebo	Source
Outcome	RSQ-W; actigraphy	Results		Weight
Domain	Signalling question			Response
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	Comments "Block-randomization was performed by the independent statistician using SPSS software. [...] The enrolled subjects were assigned to either of the two study groups according to the centralized computer generated randomization" "The study was designed as a double blinded study such that the investigator and subject were unaware of the treatment allocated." -no more specific description "The demographic characteristics of subjects [...] indicate that the study population was homogenous, with no statistically significant differences between the groups with respect to demographic variables."
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N	
Bias due to deviations from intended interventions	Risk of bias judgement			Low
	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?		PN	"To maintain blindness of study treatment, opaque capsules were used"
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PN	"The study was designed as a double blinded study such that the investigator and subject were unaware of the treatment allocated." -no more specific description
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?		NA	

	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA		
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA		
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY		"154 subjects met the study criteria and were randomized into two groups (77 subjects in each group). Four subjects (two from each group) withdrew before treatment exposure, thus, 150 subjects (75 in each study group) received the intervention. [...] All the subjects who had received the interventional products were included in the analysis. The analyses were taken with intent to treat"
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY		4 % of participants dropped out. "Out of 75 subjects in each group, 73 subjects completed the study in placebo group and two subjects were lost to follow up. Similarly in ashwagandha group, 71 subjects completed the study and four subjects were lost to follow up."
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?			
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PY		Proportions of missing outcome data differs between intervention groups.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PY		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		Measurements were appropriate.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		Measurements were similar between intervention groups.

	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	"The study was designed as a double blinded study such that the investigator and subject were unaware of the treatment allocated."
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No pre-specified plan available.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Unique ID	D1	Study ID	Salve et al.; 2019	Assessor	
Ref or Label	helathy adults	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	Ashwagandha root extract 250mg/600mg	Comparator	placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	sleep quality questionnaire	Results		Weight	1
Domain	Signalling question				
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Response	Comments "Participants were randomized into three (two active treatment and one placebo treatment) groups through 1 : 1 : 1 randomization and they were allocated with the numbered treatment bottles. All the bottles were randomly allocated a number using computer software and labeled identically except for the allocation number. The randomization code was maintained independently to keep the investigators blind to the treatment allocation." "The demographic characteristics of the three groups indicated that the study population was homogenous with no statistically significant differences between the groups."
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			PY	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
Bias due to deviations from intended interventions	Risk of bias judgement				
	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			Low	"The capsules containing Ashwagandha and placebo were of exact shape, size and color, and appearance." "The randomization code was maintained independently to keep the investigators blind to the treatment allocation"
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N	
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?			NI	
2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?			NA		

	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA		
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NI		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y		3 % of participants dropped out.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA		"60 participants met the inclusion criteria and were enrolled to participate. Two participants dropped out of the study (one from Ashwagandha 250 and the other from the placebo group), as they did not report during follow-up (lost to follow-up)."
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		Measurements were appropriate
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		Measurements were similar between intervention groups.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N		"The capsules containing Ashwagandha and placebo were of exact shape, size and color, and appearance."
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA		
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI		No pre-specified plan available.

	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Unique ID	E1	Study ID	Langade et al.; 2019	Assessor	
Ref or Label	Insomnia	Aim	adhering to intervention (the 'per-protocol' effect)	The effect of adhering to intervention...	occurrence of non-protocol interventions
Experimental	Ashwagandha root extract 600 mg	Comparator	placebo	Source	Journal article(s)
Outcome	actigraphy; PSQI; mental alertness on rising; sleep quality questionnaire	Results		Weight	1
Domain	Signalling question			Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?			Y	"The randomization was done using PC-based software (Rando 1.2 R.Raveendran, 2004). The test and control products were packed in a way that the experimental and control study materials were identical in appearance. The packs were coded to conceal the nature of the drugs and the label contained the patient serial number which was the study ID." "Once the participants were enrolled, they were provided with the study medication pack having the corresponding serial number. The randomization codes were provided in a separate sealed envelope for each participant" "The two groups were similar with respect to the age, body mass index (BMI) and gender distribution at baseline."
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?			Y	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?			N	
Bias due to deviations from intended interventions	Risk of bias judgement			Low	"The placebo was a starch powder which was identical to test capsules. Both the test product and the placebo were coated in a capsule of exact shape, size, and colour." "The randomization codes were provided in a separate
	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?			N	
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?			N	

				sealed envelope for each participant and the envelope was opened by the investigator after the subjects were enrolled and received the serial number. Participants were not aware of their group assignments in this trial. Researchers and clinicians were blinded as well."
	2.3. [If applicable:] If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were important non-protocol interventions balanced across intervention groups?	NI		
	2.4. [If applicable:] Were there failures in implementing the intervention that could have affected the outcome?	NA		
	2.5. [If applicable:] Was there non-adherence to the assigned intervention regimen that could have affected participants' outcomes?	NA		
	2.6. If N/PN/NI to 2.3, or Y/PY/NI to 2.4 or 2.5: Was an appropriate analysis used to estimate the effect of adhering to the intervention?	NI		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y		3 % of participants dropped out. "60 participants underwent randomization [...] Two participants (one from each group) withdrew from the study due to non-compliance to actigraphy"
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA		
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA		
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA		
	Risk of bias judgement	Low		
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N		Measurements were appropriate
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN		Measurements were similar between intervention groups.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN		"Participants were not aware of their group assignments in this trial. Researchers and clinicians were blinded as well."

	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	NI	No pre-specified plan available.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NI	No trial protocol or statistical analysis plan available.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 23. August 2021

Ulrike Kargus