



Liebe Leser,

seit Wochen leben wir in schwierigen Zeiten. Viele Menschen kommen an ihre physischen und psychischen Grenzen.

Unser aktueller Newsletter informiert Sie u. a. über die Behandlung von Schlafstörungen. Vielleicht ist dieses Thema momentan auch in Ihrem Praxisalltag von Interesse.

Ich wünsche Ihnen viel Spaß beim Lesen. Bleiben Sie gesund!

Susanne Dölfen

Leiterin des Bereichs Ambulante Versorgung bei der AOK Nordost – Die Gesundheitskasse



## Die ideale Behandlung von Schlafstörungen?

Gleich vorneweg, das ideale schlaffördernde Arzneimittel gibt es nicht. Langfristig wirksame und nebenwirkungsarme Arzneimittel, welche die Schlafdauer und Schlafqualität fördern, fehlen. Bei geringer bis mäßiger Wirkung sollten insbesondere in Anbetracht des relevanten Nebenwirkungsrisikos schlaffördernde Arzneimittel mit großer Zurückhaltung eingesetzt werden. Tagesmüdigkeit und das Risiko von Stürzen sowie die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten und der Fahrtüchtigkeit sind ein hoher Preis für eine geringe schlaf-anstoßende Wirkung. Eine intensive Diagnostik zur Abklärung der Ursachen sowie nicht medikamentöse verhaltenstherapeutische Behandlungsansätze haben daher die höchste Priorität.

Das Schlafbedürfnis der Menschen ist sehr unterschiedlich: So schlafen Neugeborene bis zu 16 Stunden am Tag, Erwachsene im Durchschnitt 7 Stunden und ältere und hochalte Menschen nur 5 - 6 Stunden täglich. Der Schlaf sollte nicht allein nach quantitativen Aspekten, sondern vor allem qualitativ nach seiner erholsamen Wirkung beurteilt werden.

Jeder fünfte Erwachsene gibt an unter Schlafstörungen zu leiden – ohne dass verbindlich definiert wäre, wann man von Schlafstörungen sprechen kann. Wenn man länger als einen Monat mehr als drei Nächte pro Woche schlecht schläft, kann dies ein Hinweis auf eine chronische Schlafstörung sein. Diese kann dabei unterschiedlichste Ursachen haben (siehe Tabelle 1).

Mindestens ein Drittel der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe leidet unter

Schlafstörungen und nicht erholsamen Schlaf [1]. Der Ausschluss einer Schlafapnoe bei Patienten mit Schlafstörungen ist wichtig, da in diesem Fall eine spezifische Therapie möglich ist.

Schlafstörungen können aber auch bei folgenden Krankheiten auftreten: nach Schlaganfall [2], bei Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer [3], bei psychiatrischen Erkrankungen [4], bei einer Depression [5] und als Folge von Stress [6].

Eine gute Übersicht über mögliche Behandlungsoptionen gibt die S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ [7]. Insbesondere die nicht medikamentöse Therapie wird hier als Therapie der ersten Wahl dargestellt. Die kognitive Verhaltenstherapie soll bei Erwachsenen jeden Lebensalters als erste Behandlungsoption durchgeführt werden. Hierunter werden Entspan-

nungsmethoden, Psychoedukation, Methoden der Schlaf-/Wach-Strukturierung wie Stimuluskontrolle und Schlafrestriktion sowie kognitive Techniken zusammengefasst. Vorteile der nicht-medikamentösen Behandlungsansätze von Schlafstörungen sind die langfristige Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie [8].

Bei der Anamnese sollte daran gedacht werden, dass auch Medikamente (siehe Tabelle 2, [9]) die Ursache von Schlafstörungen sein können. Diese können sowohl die Schlafdauer als auch die Schlafqualität beeinträchtigen oder Tagesmüdigkeit verursachen.

Eine medikamentöse Therapie von Schlafstörungen ist immer dann indiziert, wenn kognitive Verhaltenstherapien nicht ausreichend wirksam oder nicht durchführbar sind. Einige wichtige Hinweise zur medikamentösen Therapie werden nachfolgend zusammengefasst [7]:

**Placebo:** Wie wichtig die Psyche für den Schlaf ist, zeigt eine Metaanalyse von 13 Studien zur Wirkung von Placebo bei Schlafstörungen. Das Einschlafen, die Schlafdauer und die empfundene Schlafqualität konnten durch Placebo verbessert werden [10]! →

Tabelle 1

### Beispiele möglicher Ursachen von Schlafstörungen

- |   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| - Sorgen oder Stress                                  | - Restless-Legs-Syndrom           |
| - Alkohol und Drogen                                  | - Einnahme bestimmter Medikamente |
| - Schmerzen und körperliche Symptome von Erkrankungen | - Schichtarbeit                   |
| - Nächtlicher Atemstillstand oder Atemaussetzer       | - Lärm                            |

Tabelle 2

### Beispiele für Arzneimittel, die Schlafstörungen verursachen können

- |               |                   |
|---------------|-------------------|
| - Fluvoxamin  | - Risperidon      |
| - Venlafaxin  | - Olanzapin       |
| - Duloxetin   | - Metoprolol      |
| - Haloperidol | - Propranolol     |
| - Thioridizin | - Corticosteroide |
| - Aripiprazol | - Theophyllin     |



**Phytotherapeutika:** 4 Metaanalysen kommen übereinstimmend zu dem Schluss, dass die methodische Qualität vorliegender Studien für Phytotherapeutika schlecht ist. Es gibt allenfalls einen Hinweis auf eine geringe Überlegenheit von Baldrian gegenüber Placebo.

**Melatonin:** Mehrere Studien zeigen eine geringe Verkürzung der Einschlafzeit. Metaanalysen kommen zu einem uneinheitlichen Ergebnis bezüglich der Wirksamkeit, zeigen aber insgesamt geringe Nebenwirkungen für Melatonin. Zugelassen ist Melatonin in retardierter Form für Patienten ab 55 Jahren mit Schlafstörungen für eine Behandlung bis zu 3 Monaten.

**Sedierende Antihistaminika:** Frei verkäuflich sind in Deutschland Diphenhydramin und Doxylamin, verschreibungspflichtig sind zum Beispiel Hydroxyzin und Promethazin. Studien, die eine gute Wirkung sedierender Antihistaminika bei Schlafstörungen zeigen, fehlen allerdings. Patienten sollten auch bei den verschreibungsfreien Varianten über mögliche anticholinerge Effekte sowie EKG-Veränderungen aufgeklärt werden.

**Benzodiazepine und Z-Substanzen:** Beide Substanzklassen sind bei kurzzeitigem Gebrauch von bis zu vier Wochen effektiv in der Behandlung von Schlafstörungen. Das Abhängigkeitspotential dieser Substanzen ist belegt. Zudem ist die Liste an potentiellen Nebenwirkungen sehr lang. Metaanalysen belegen, dass die Fahrtüchtigkeit eingeschränkt wird und zeigen einen Zusammenhang zwischen Benzodiazepingebrauch und Unfallhäufigkeit. Die Einschränkung kognitiver Fähigkeiten ist für Zolpidem und Zopiclon gezeigt worden – sogar noch einige Monate nach dem Absetzen. Die Verschlechterung der Schlafqualität, Absetz-Phänomene, Alb-



träume und gesteigerte Suizidraten sind weitere unerwünschte Wirkungen. Daher sollte eine langfristige Einnahme solcher Substanzen zur Schlafförderung vermieden werden.

**Sedierende Antidepressiva:** Doxepin ist das einzige Antidepressivum mit Zulassung für isolierte Schlafstörung in Deutschland. Bei Schlafstörungen im Rahmen depressiver Erkrankungen können auch Amitriptylin, Trimipramin oder Mir tazapin eingesetzt werden. Ihre Wirkung ist geringer ausgeprägt als die der Benzodiazepine und nur für die Kurzzeittherapie belegt. Für Trazodon sind Effekte bei Schlafstörungen bei Morbus Alzheimer gezeigt worden.

**Antipsychotika:** Zugelassen für die Behandlung von Schlafstörungen sind Melperon und Pipamperon, die insbesondere bei älteren Patienten häufig verordnet werden. Andere Antipsychotika sollten nur bei psychotischen Erkrankungen mit Schlafstörungen eingesetzt werden, nicht aber bei isolierter Schlafstörung. Eine Vielzahl unerwünschter Nebenwirkungen ist beschrieben: z. B. extrapyramidale Symptome, Hangover, Verwirrtheit oder Stürze.

Autor: Prof. Dr. Daniel Grandt, Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Klinikum Saarbrücken/Vorstandsmitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

**Quellen:**

1. Zhang, Y., et al., Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2019. 45: p. 1-17.
2. Baylan, S., et al., Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2020. 49: p. 101222.
3. Ferini-Strambi, L., et al., Therapy for Insomnia and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Curr Treat Options Neurol*, 2020. 22(2): p. 4.
4. Lee, J.Y., B. Farrell, and A.M. Holbrook, Deprescribing benzodiazepine receptor agonists taken for insomnia: a review and key messages from practice guidelines. *Pol Arch Intern Med*, 2019. 129(1): p. 43-49.
5. Riemann, D., et al., Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology*, 2020. 45(1): p. 74-89.
6. Yang, B., et al., Association between insomnia and job stress: a meta-analysis. *Sleep Breath*, 2018. 22(4): p. 1221-1231.
7. Riemann, D., et al., European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2017. 26(6): p. 675-700.
8. Van der Zweerde, T., et al., Cognitive behavioral therapy for insomnia: A meta-analysis of long-term effects in controlled studies. *Sleep Med Rev*, 2019. 48: p. 101208.
9. Van Gastel, A., Drug-Induced Insomnia and Excessive Sleepiness. *Sleep Med Clin*, 2018. 13(2): p. 147-159.
10. Yeung, V., et al., A systematic review and meta-analysis of placebo versus no treatment for insomnia symptoms. *Sleep Med Rev*, 2018. 38: p. 17-27.

**Beachten Sie bitte die geltenden Verordnungseinschränkungen gemäß der Arzneimittel-Richtlinie Anlage III:**

Hypnotika und Sedativa sind nur in Ausnahmefällen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zur Behandlung von Schlafstörungen verordnungsfähig:

- zur Kurzzeittherapie bis zu 4 Wochen oder
- zur Behandlung eines gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus bei vollständig blinden Personen oder
- zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störung und/oder Smith-Magenis-Syndrom, wenn Schlafhygienemaßnahmen unzureichend waren.

Eine längerfristige Anwendung von Hypnotika oder Sedativa ist nur in medizinisch begründeten Einzelfällen zulässig und ist besonders zu begründen.

**Exkurs: Schlafstörungen im ICD-Katalog**

Bei der Dokumentation von Schlafstörungen ist zu beachten, dass diese ursachenbezogen unterteilt werden. Man unterscheidet einerseits zwischen nichtorganischen Schlafstörungen, bei denen emotionale Ursachen als primärer Faktor bestehen. Andererseits gibt es die organische Insomnie, die durch anderenorts klassifizierte körperliche Störungen (z. B. Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom, Enuresis) verursacht werden können. Daher sollte auch die ursächliche Erkrankung bei der Dokumentation nicht vergessen werden.

## Arzneimittel-Richtlinie aktuell

Seit dem 22. Februar 2020 sind Desloratadin-Tabletten sowohl als verschreibungspflichtige als auch verschreibungsfreie Variante auf dem deutschen Markt verfügbar. Eine seltene Situation, denn weder die Dosis noch die Packungsgröße unterscheiden sich hierbei. Zugelassen sind diese Arzneimittel bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zur Besserung der Symptomatik bei allergischer Rhinitis oder Urtikaria.

### Was ist der Hintergrund?

In Deutschland sind Desloratadin-Präparate diverser Firmen auf dem Markt. Manche sind zentral in der gesamten EU zugelassen, andere nur auf nationaler Ebene. Die aktuelle Änderung der Arzneimittelverschreibungsverordnung führt dazu, dass Desloratadin-Präparate auch ohne Rezept in der Apotheke gekauft werden können – allerdings nur diejenigen mit einer nationalen Zulassung.

### Konsequenzen in der Praxis

In der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) findet

sich eine Vorgabe bezüglich des **vorrangigen Einsatzes von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln**. Liegt demnach ein Wirkstoff sowohl in einer verschreibungspflichtigen als auch in einer verschreibungsfreien Variante vor, soll entsprechend AM-RL § 12 Abs. 11 der behandelnde Arzt primär das nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel (z. B. Cetirizin, Levocetirizin, Loratadin, Desloratadin) zu Lasten des Versicherten verordnen, solange dieses zur Behandlung einer Erkrankung medizinisch notwendig, zweckmäßig und ausreichend ist. Die Verordnung eines verschreibungspflichtigen Arzneimittels kann andernfalls unwirtschaftlich sein.

Ausnahmen ergeben sich nur, wenn das verschreibungspflichtige Präparat in einer Indikation eingesetzt wird, für welche das verschreibungsfreie Medikament nicht zugelassen ist oder falls sich unter diesem kein ausreichender Therapieerfolg einstellt. In diesen Einzelfällen kann auf das verschreibungspflichtige Arzneimittel (z. B. Fexofenadin, Ebastin) ausgewichen werden. Die

Gründe hierfür sollten in der Patientenakte vermerkt werden.

Nur unter gewissen Umständen können nicht verschreibungspflichtige Antihistaminika zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet werden (AM-RL Anlage I):

- in Notfallssets zur Behandlung bei Bienen-, Wespen-, Hornissengift-Allergien,
- zur Behandlung schwerer, rezidivierender Urticarien,
- bei schwerwiegendem, anhaltendem Pruritus,
- zur Behandlung bei persistierender allergischer Rhinitis mit schwerwiegender Symptomatik, bei der eine topische nasale Behandlung mit Glukokortikoiden nicht ausreichend ist.



**Gemeinsamer Bundesausschuss**

## Rezept im Fokus Tödliche Atemdepression unter Gabapentin möglich!

**Die Kombinationstherapie von Gabapentin oder Pregabalin mit Opioiden kann zu einer tödlichen Atemdepression führen. Klären Sie Ihre Risikopatienten über die Gefahr sowie mögliche Symptome einer Atem- und ZNS-Depression (z. B. Verwirrtheit, Lethargie, erschwerte Atmung oder Zyanose) auf? Diese sollten bei Auftreten genannter Symptome überwacht werden. Bei Therapiebeginn ist die niedrigste Dosis zu wählen und vorsichtig zu titrieren, bei Niereninsuffizienz ist die Dosierung anzupassen.**

Das dargestellte Rezept zeigt eine häufige Schmerzmedikation: das GABA-Analogen Gabapentin zusammen mit dem Opioid Oxycodon. Aktuell warnt die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) bei dieser Kombination vor schweren Atemdepressionen. Betroffen sind vor allem ältere Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion (z. B. COPD) oder Patienten, bei denen eine Kombination von Gabapentin oder Pregabalin mit Opioiden bzw. anderen zentraldämpfenden Arzneimitteln (z. B. Antidepressiva, Antihistaminika, Anxiolytika) erfolgt.

Im Zeitraum von 2012 bis 2017 wurden bei der FDA 15 Berichte über Atemdepression unter Gabapentin und 34 Berichte unter Pregabalin dokumentiert. 12 Patienten sind

daran verstorben. Die meisten Betroffenen hatten mindestens einen respiratorischen Risikofaktor oder wurden gleichzeitig mit zentraldämpfenden Arzneimitteln behandelt. Zwei randomisierte, drei Beobachtungsstudien sowie mehrere Tierversuche bestärken diese Auswertung.

Als Resultat fordert die FDA nun die Aufnahme von Warnhinweisen in die Fach-

informationen von Pregabalin und Gabapentin. In Deutschland enthalten bislang nur die Fachinformationen von Gabapentin-haltigen Präparaten einen entsprechenden Hinweis.

### Quellen:

FDA: Risikoinformation vom 19. Dez. 2019, [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) 01/20 vom 24.01.2020  
Fachinformationen der Wirkstoffe Pregabalin und Gabapentin

Gebühr frei		Krankenkasse bzw. Kostenträger <b>AOK Nordost</b>		BVG	Hilfsmittel	Impfstoff	Bedarf	Spr.-St.	Begr.-Pflicht	Apotheken-Nummer / IK	
Geb. <input checked="" type="checkbox"/>		Name, Vorname des Versicherten		6	7	8	9				
noctu		geb. am		Zuzahlung		Gesamt-Brutto					
Sonstige				0		116,92					
Unfall		Kostenträgerkennung		Versicherten-Nr.		Status		Arzneimittel-/Hilfsmittel-Nr.			
Arbeitsunfall						500000		1. Verordnung		Faktor	Taxe
		Betriebsstätten-Nr.		Arzt-Nr.		Datum		05049005		1	8393
						30.07.19		2. Verordnung		1	3008
								3. Verordnung		1	291
								Vertrauensarztstempel			
								Rp. (Bitte Leerräume durchstreichen)			
								Oxycodon Hcl AL 10mg Ret RET N3 100 St PZN: 05049005 2x1			
								Gabapentin Micro Lab300mg HKP N2 100 ST PZN: 10517106			
								b b b h			
										300719	
										Abgabedat in der Apot	
										Unterschrift des Arztes Muster 16 (10.2014)	
										Bei Arbeitsunfall auszufüllen!	
										Unfalltag	
										Unfallbetrieb oder Arbeitgebernummer	

## Wirkstoff im Spotlight: Methocarbamol

Der aktuelle Arzneiverordnungs-Report 2019 listet Methocarbamol als das am zweithäufigsten verordnete Muskelrelaxanz in Deutschland. Dabei sollten Muskelrelaxanzien bei akuten sowie chronischen nichtspezifischen Kreuzschmerzen nur angewendet werden, wenn nichtmedikamentöse Maßnahmen oder die alleinige Gabe von nichtopioiden Analgetika zu keiner Besserung führen. Grund genug den Wirkstoff genauer „unter die Lupe“ zu nehmen.

### Eigenschaften und Indikation

Methocarbamol ist ein zentralwirkendes Muskelrelaxanz. Die Wirkung beruht auf einer Hemmung der postsynaptischen Reflexleitung im Rückenmark und subkortikalen Zentren. Die Indikation umfasst die symptomatische Behandlung schmerzhafter Muskelverspannungen, insbesondere des unteren Rückenbereichs (Lumbago) bei Erwachsenen.

### Studienlage

Die Evidenzlage für die Wirksamkeit von Methocarbamol im Vergleich zu Placebo ist uneindeutig. Aussagekräftige Studiendaten über die Wirksamkeit im Vergleich zur medikamentösen Standardtherapie mit einem nichtopioiden Analgetikum fehlen. Eine im Jahr 2018 veröffentlichte Studie wies keinen Zusatznutzen der Kombination eines Muskelrelaxanz (Methocarbamol oder Orphenadrin) mit Naproxen im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum (NSAR) auf.

### Nebenwirkungen und Interaktionen

Muskelrelaxanzien sollten auf Grund ihrer Nebenwirkungen wie Sedierung, Benommenheit, Beeinträchtigung der Fahrtauglich-



keit, allergische Reaktion und gastrointestinale Beschwerden restriktiv eingesetzt werden. Insbesondere bei älteren Menschen kommt es zu Verträglichkeitsproblemen und einem erhöhten Unfallrisiko. So klassifiziert die BEERS-Liste Methocarbamol als ein potentiell inadäquates Arzneimittel für ältere Menschen.

Andere muskelrelaxierende Wirkstoffe stellen aus verschiedenen Gründen keine Alternative dar: Entweder fehlt die Zulassung des Muskelrelaxanz für akute und chronische nichtspezifische Rückenschmerzen (z. B. Baclofen), die Datenlage ist noch weniger belastbar als bei Methocarbamol (z. B. Orphenadrin) oder die Nebenwirkungen sind nicht tragbar (z. B. Diazepam).

### Dauer der Anwendung und Leitlinienempfehlung

Methocarbamol sollte laut Fachinformation nicht länger als 30 Tage eingenommen werden.

Die Nationale Versorgungsleitlinie „Nicht-

spezifischer Kreuzschmerz“ empfiehlt keine Anwendung von zentralen Muskelrelaxanzien zur Behandlung akuter oder chronischer nicht-spezifischer Kreuzschmerzen. Der Therapie-Fokus sollte stattdessen auf der Aktivität des Patienten liegen. Schmerzlindernde Medikamente stellen lediglich eine adjuvante Option dar.

Ist eine medikamentöse Schmerztherapie unumgänglich, sind NSAR am ehesten empfohlen. Metamizol, Coxibe und Opioide können unter strikten Vorgaben angewendet werden. Bei Opioiden ist eine regelmäßige Reevaluation der Therapie unabdingbar.

### Quellen:

Schwabe, Paffrath, Ludwig, Klauber: Arzneiverordnungs-Report 2019. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2019, S. 811

Kassenärztliche Bundesvereinigung: Wirkstoff AKTUELL: Methocarbamol oral 2/2015. Stand 11.05.2015

Recordati Pharma GmbH: Fachinformation Ortoton® Stand: 08.2018

Bundesärztekammer: Nationale Versorgungsleitlinie: Nicht-spezifischer Kreuzschmerz, Kurzfassung, AWMF-Leitlinien-Register Nr. nvl-007; Stand: 2. Auflage 2017

Die AOK Nordost – Die Gesundheitskasse unterstützt Ihre Patienten bei diesem sensiblen Thema mit zahlreichen Service-Angeboten, wie z. B. dem [Rückenaktiv Präventionsprogramm](#), [RückenSPEZIAL-Chronifizierungsvermeidung](#) oder der [App Kaia – Digitale Unterstützung gegen Rückenschmerzen](#). Verweisen Sie interessierte AOK Nordost-Versicherte gerne an uns.

### Kontakt

AOK Nordost – Die Gesundheitskasse  
Arzneimittelversorgung  
14456 Potsdam

E-Mail-Service: [www.aok.de/nordost/mail](http://www.aok.de/nordost/mail)  
Internet: [www.aok.de/nordost](http://www.aok.de/nordost)  
Telefon: 0800 265080-24000 (kostenfrei)

Dies ist eine Information gemäß § 73 Absatz 8 des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V).

Weitere Informationen für AOK Vertragspartner finden Sie auch im Internet unter: [www.aok-gesundheitspartner.de/nordost](http://www.aok-gesundheitspartner.de/nordost).

### Impressum

Herausgeber und verantwortlich: AOK Nordost – Die Gesundheitskasse, Brandenburger Straße 72, 14467 Potsdam

Rechtsform: Körperschaft des öffentlichen Rechts mit Selbstverwaltung, Vertretungsberechtigt: Daniela Teichert – Vorsitzende des Vorstandes der AOK Nordost, Hans-Joachim Fritzen – Stellvertretender Vorsitzender des Vorstandes der AOK Nordost

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten geschlechtsneutral.

Bilder: Shutterstock, Logo „Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)“, juristische Person des öffentlichen Rechts, Wegelystr. 8, 10623 Berlin