

Aus der Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. H. L. Fehm

**Veränderte neuroendokrine Schlafarchitektur
bei Typ 1 Diabetes mellitus Patienten**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Thanh-Thuan Nguyen

aus Saigon

Lübeck 2007

1. Berichterstatter/ Berichterstatterin: Privatdozent Dr. med. Bernd Schultes

2. Berichterstatter/Berichterstatterin Privatdozentin Dr. rer. medic. Lisa Marshall

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2007

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.11.2007

Inhaltsverzeichnis:	Seite
Abkürzungsverzeichnis und Sonderzeichen	5
I Einleitung und Fragestellung	
1.1. Diabetes mellitus Typ 1	
1.1.1. Definition, Prävalenz	8
1.1.2. Klassifikation, Ätiologie, Genetik	9
1.1.3. Klinik des Diabetes mellitus	12
1.1.4. Diabetische Folgeerkrankungen	13
1.1.5. Diagnostik	16
1.1.6. Therapie und Hypoglykämie	17
1.2. Neuroendokrine Schlafarchitektur	
1.2.1. Einleitung und Definition	21
1.2.2. Bedeutung von Schlaf, Schlafdauer	22
1.2.3. Zirkadiane Rhythmik	24
1.2.4. Schlafassoziierte endokrine Aktivität	25
1.2.5. Desynchronisation des Schlafs und Krankheitsbedeutung	31
1.3. Polysomnographie	
1.3.1. Schlaf-EEG	33
1.3.2. Schlafstadien	34
1.4. Fragestellung	36
II Material und Methoden	
2.1. Untersuchungskollektiv	37
2.2. Studiendesign und Studienablauf	38
2.3. Labormethoden	40
2.4. Statistische Analyse	41
III Ergebnisse	
3.1. Schlafdaten	42
3.2. Befindlichkeit	43
3.3. Endokrine Veränderungen im Schlaf	44
3.4. Korrelationsanalyse	48

IV	Diskussion	48
V	Zusammenfassung	52
VI	Literaturverzeichnis	53
VII	Anhang	64
VIII	Danksagungen	65
IX	Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis:

AA	Autoantikörper
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADA	American Diabetes Association
ADN	autonome diabetische Neuropathie
ANOVA	Analysis of variance (maschinelle Varianzanalyse)
AUC	Area under Curve (Fläche unter der Kurve, Integralrechnung)
AZ	Aktenzeichen
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
CRH	Corticotropin-releasing hormon
CSII	Continous Subcutaneous Insulin Infusion (Insulinpumpe)
d.h.	das heisst
DCCT	Diabetes Control And Complications Trial (Research Group)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
EEG	Elektroenzephalogramm (elektr. Hirnstromableitung)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EMG	Elektromyogramm (elektr. Muskelstromableitung)
EOG	Elektrookulogramm (elektr. Augenmuskelstromableitung)
et al.	et alii (und andere)
EWL	Eigenschaftswörterliste
GAD	Glutamatdecarboxylase
ggf.	gegebenenfalls
Ghrelin	Growth hormone-release inducing hormon
GHRH	Growth hormone-releasing hormon
h	hour (Stunde)
HbA1c	glykolisiertes Hämoglobin A1
HGH	Human Growth Hormone (Wachstumshormon)
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HLA	Humanes Leukozyten Antigen
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
Hz	Hertz

IA-2	Tyrosinphosphataseantikörper
IAA	Insulinautoantikörper
ICA	islet cell antibody (Inselzellantikörper)
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
IE/IU	Internationale Einheit/ International Unit
IFG	Impaired fasting glucose (Abnormen Nüchtern glukose)
IGT	Impaired glucose tolerance (Gestörten Glukose-Toleranz)
ILMA	immunoluminetrisches Assay (Nierendiagnostik)
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
LADA	latent autoimmune diabetes with onset in adults (versteckter Autoimmundiabetes bei Erwachsenen)
m	Meter (Längenmaß)
mper1, mper2	mouse period Gen 1 und 2 ("Zirkadian-Uhren-Gene")
MODY	maturity onset diabetes of the young
Non-REM-Schlaf	Nicht-REM-Schlaf
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn (Langzeitinsulin)
OGTT	oraler Glukosetoleranz-Test
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PIAA	Proinsulinautoantikörper
P-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit (Ergebnis statistischer Signifikanztests)
r	Pearson's Korrelationskoeffizient (dimensionslos, Maß zwischen -1 und 1 für Grad des linearen Zusammenhangs zwischen 2 Merkmalen)
REM-Schlaf	Rapid Eye Movement Schlaf (Traumschlaf)
RIA	Radioimmunoassay
S1	Schlafstadium 1 (Einschlafphase, Leichtschlaf)
S2	Schlafstadium 2 (oberflächlicher Schlaf)
S3	Schlafstadium 3 (tiefer Schlaf)
S4	Schlafstadium 4 (Tiefschlaf)
SCN	Suprachiasmatischer Nukleus
sog.	sogenannt
Students t-Verteilung	Wahrscheinlichkeitsverteilung von William S.Gosset (Pseudonym Student) 1908 entwickelt (http://students_t_verteilung.know-library.net/)
SWS	slow wave sleep (Tiefschlaf)

T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
Tab.	Tabelle
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TST	total sleep time (Gesamtschlafzeit)
VK	Variationskoeffizient
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel

Sonderzeichen:

<	kleiner als
=	gleich
>	größer als
±	plus / minus
?	kleiner / gleich als
?	größer / gleich als
°C	Grad Celsius
g	Gravitationsbeschleunigung (physikalische Größe)
x	mal (Multiplikation)
β	beta

I Einleitung und Fragestellung

1.1. Diabetes mellitus Typ 1

1.1.1. Definition, Prävalenz

Der Diabetes mellitus definiert sich als eine Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels mit dem charakteristischen Leitsymptom der chronischen Hyperglykämie. Ursächlich liegt eine gestörte Insulinsekretion der pankreatischen β -Zellen, eine verminderte Insulinwirkung an den Zielorganen (Insulinresistenz) oder auch eine Kombination aus beiden Störungen vor (Kerner et al., 2001). Die chronische Hyperglykämie führt über eine für den Diabetes spezifische Mikroangiopathie zu Folgeerkrankungen primär an den Augen, den Nieren und am Nervensystem. Über eine diabetogene Makroangiopathie betreffen weitere Schädigungen vorwiegend das Herz, Gehirn sowie die peripheren Arterien. Im Jahre 2000 lag die Prävalenz des Diabetes mellitus sowohl in Europa als auch in den USA bei etwa 5-8 % (Harris et al., 1998; King et al., 1998). Schätzungsweise waren 171 Millionen Menschen von einer diabetischen Stoffwechsellage betroffen.

Der Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) manifestiert sich bevorzugt mit abrupter Symptomatik und in der Regel vor dem 40. Lebensjahr. Eine Häufung ist in den Herbst- und Wintermonaten zu beobachten (Berger, 1995). Sein Anteil an allen Diabetesformen beträgt etwa ca. 4,5 %. Die Inzidenz des Typ 1 Diabetes mellitus steigt bis zum Pubertätsalter an und fällt dann deutlich ab (Mølbak et al., 1994; Berger, 1995). In etwa 75% wird die Diagnose vor dem 18. Lebensjahr gestellt. Nach der Pubertät sind vor allem männliche Jugendliche betroffen sind (American Diabetes Association, 2006). Eine besondere Ausnahmeform stellt die Erstmanifestation des T1DM im späteren Erwachsenenalter jenseits des 40. Lebensjahres dar (sog. LADA, latent autoimmune diabetes with onset in adults), bei der eine verlängerte Restfunktion der β -Zellen eine ketoazidotische Entgleisung noch verhindert (Martin und Kolb, 1998).

Der Typ 2 Diabetes mellitus dagegen tritt meist nach dem 40. Lebensjahr auf und stellt mit 95% der Diabetesformen den größten Anteil dar. Er beruht auf einen relativen Insulinmangel verbunden mit einer peripheren Insulinresistenz (Riede und Klöppel, 1993) und ist eng mit dem metabolischen Syndrom (Syndrom X) assoziiert. Dieses besteht aus essentieller Hypertonie, stammbetonter Adipositas, Dyslipoproteinämie mit Hyperlipidämie sowie einer gestörten Glukosetoleranz. Die Adipositas geht mit einer relativen Insulinresistenz einher (Hillier und Pedula, 2001).

1.1.2. Klassifikation, Ätiologie, Genetik

Wie bereits oben angeführt, stellen der Typ 2 bzw. Typ 1 Diabetes mellitus den Hauptanteil (95% bzw. 4,5%) an den Diabetesformen dar, andere Typen sind weitaus seltener. Nach der Pathogenese werden verschiedene Typen des Diabetes mellitus unterschieden (**Tabelle 1**).

I. Typ 1 Diabetes mellitus (B-Zellzerstörung – in der Regel absolutes Insulindefizit)

- A. Immunologisch bedingt
- B. Idiopathisch

II. Typ 2 Diabetes mellitus (relativer Insulinmangel mit peripherer Insulinresistenz)

III. Andere Formen

A. Genetische Defekte der B-Zellfunktion

1. Chromosom 12, HNF-1 α (MODY3)
2. Chromosom 20, HNF-4 α (MODY1)
3. Chromosom 13, Insulin Promotor Faktor-1 (IPF-1; MODY4)
4. Chromosom 17, HNF-1 β (MODY5)
5. Chromosom 2, NeuroD1 (MODY6)
6. Mitochondriale DNA
7. Andere

B. Genetische Defekte in der Insulinwirkung

1. Typ A Insulinresistenz
2. Leprechaunismus
3. Rabson-Mendenhall-Syndrom
4. Lipoatrophischer Diabetes
5. Andere

C. Krankheiten des exokrinen Pankreas

1. Pankreatitis
2. Trauma/Pankreatektomie
3. Neoplasie
4. Zystische Fibrose
5. Hämochromatose
6. Fibrocalcinöse Pankreatopathie
7. Andere

D. Endokrinopathien

1. Akromegalie
2. Cushing Syndrom
3. Glukagonom
4. Phäochromozytom
5. Hyperthyreoidismus
6. Somatostatinom
7. Aldosteronom
8. Andere

E. Medikamentös oder chemisch induziert

1. Vacor (Rattengift)
2. Pentamidin
3. Nikotinsäure
4. Glukokortikoide
5. Schilddrüsenhormon
6. Diazoxid
7. β -Sympathomimetika
8. Thiazide
9. Dilantin
10. α -Interferon
11. Andere

F. Infektionen

1. Kongenitale Röteln
2. Cytomegalie
3. Andere

G. Weitere Formen des immunologisch bedingten Diabetes

1. Stiff-man-Syndrom
2. Anti-Insulin-Antikörper
3. Andere

H. Andere genetische mit Diabetes assoziierte Syndrome

1. Down Syndrom
2. Klinefelter Syndrom
3. Turner Syndrom
4. Wolfram Syndrom
5. Friedreich Ataxie
6. Chorea Huntington
7. Laurence-Moon-Biedl Syndrom
8. Myotonische Dystrophie
9. Porphyrie
10. Prader-Willi-Syndrom
11. Andere

IV. Gestationsdiabetes

Tab.1: *Klassifikation des Diabetes mellitus (nach ADA, 2006)*

Sie umfassen medikamentös induzierte Formen (z.B. Kortikosteroide, Thiazid-Diuretika), pankreoprive Diabetesformen nach Untergang von Pankreasgewebe wie iatrogen nach Operation, zystischer Fibrose, Hämochromatose oder bei chronischer Pankreatitis. Endokrinopathien bei Cushing Syndrom, Akromegalie oder bei Neoplasien können über eine Störung der Insulinsekretion einen diabetogenen Stoffwechsel herbeiführen.

Eine erhöhte Inzidenz für Diabetes mellitus kommt bei genetischen Syndromen (Down-Syndrom, Turner-Syndrom) vor. Der Gestationsdiabetes mit einer in der Regel

passager pathologisch gestörten Glukosetoleranz während der Schwangerschaft kann in 40 % der betroffenen Frauen sich allerdings im weiteren Verlauf zu einem manifesten Typ 2 Diabetes mellitus entwickeln. Im Folgenden wird in erster Linie auf den Typ 1 Diabetes mellitus eingegangen.

Der Typ 1 Diabetes mellitus ist überwiegend eine chronische Autoimmunerkrankung (Typ 1A). Die Ätiologie ist nicht vollständig geklärt. Neben Autoimmunprozessen wird die chronische Erkrankung auch durch Umweltfaktoren getriggert. Dies belegen diverse prospektive und retrospektive Studien. Eine chronisch progressive Inselzellentzündung (Insulinitis) wird als unmittelbare Ursache für den im Pankreas stattfindenden β -Zelluntergang angeführt. Bei der idiopathischen Form des T1DM (Typ 1B) liegt ebenfalls ein absoluter Insulinmangel vor, hierbei bleiben ein Nachweis autoimmunologischer Zusammenhänge und eine andere ätiopathogenetische Kausalität aus. Diese Subform kommt in Deutschland selten vor. Sie geht klinisch oft mit ketoazidotischen Entgleisungen einher (Imagawa et al., 2000). Die meisten Manifestationen des Diabetes mellitus erfolgen sporadisch. Zirka 10 % betreffen Verwandte ersten Grades von T1DM Patienten. Ist der Vater erkrankt, so liegt das Erkrankungsrisiko der Kinder bei ca. 5 %, bei Erkrankung der Mutter 2,5 %. Sind beide Elternteile betroffen, erhöht sich Risiko der Kinder auf 20 % (Foster und Berger, 1995). Bei eineiigen Zwillingen liegt die Konkordanz für Typ 1 Diabetes bei 30-50 % (Bottermann, 1994).

In den Industrienationen ist die Erkrankung mit dem Vorkommen von Autoimmun-Antikörpern assoziiert, die sich im Serum frisch erkrankter Patienten nachweisen lassen. Man findet eine Reihe inselspezifischer Autoantikörper (AA) wie Inselzellantikörper (ICA, islet cell antibody), Insulinautoantikörper (IAA), AK gegen Glutamatdecarboxylase (GAD), Tyrosinphosphatase (IA-2) oder gegen Proinsulin (PIAA) (Palmer et al., 1983; Kaufman et al., 1992; Passini et al., 1995). Diese Antikörper lassen sich oft bereits kurze Zeit vor Ausbruch der Erkrankung nachweisen (Gorus et al., 1997). Ihre Bedeutung in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus ist jedoch bislang unerforscht (Schlott et al., 1997). Pathohistologisch lassen sich in vielen Pankreasinseln ausgeprägte Immuzellinfiltrate nachweisen. Zum großen Teil findet man T-Lymphozyten als Infiltratzellen, desweiteren in geringerem Umfang andere Lymphozytentypen, Monozyten / Makrophagen und Granulozyten (Hänninen et al, 1992).

Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung des Typ 1 Diabetes mellitus eine prädisponierende Rolle (Muntoni et al., 1997). Etwa 20% der T1DM Patienten weisen eine positive Familienanamnese auf. Hierbei ist das genetische Diabetesrisiko mit der HLA-D-Region (Humanes Leukozyten Antigen) assoziiert. Dabei liegen die Prävalenzen der Serotypen HLA-DR3/x bei 15-25 %, HLA-DR4/x bei 20-35% und HLA-DR3/4 bei 30-40%, während Personen mit HLA-DR2 überzufällig selten von der Erkrankung betroffen sind. Allerdings ist eine genetische Prädisposition nicht alleine ausschlaggebend.

Ebenso steht eine infektiöse Genese in der Diskussion. So entwickeln bis zu 20 % der Kinder mit perinataler Rötelninfektion Jahre später einen Typ 1 Diabetes mellitus (Kolb H, 1990; Kolb H, 1995). Eine Studie hat gezeigt, dass die Masernimpfung mit einem erniedrigten Diabetesrisiko einhergeht (Dahlquist et al., 1991). Auch Infektionen mit Enteroviren, Coxsackie-B-4 Viren, Zytomegalieviren, und Adenoviren (Bottermann, 1994) können möglicherweise eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Typ 1 Diabetes mellitus spielen (Graves et al., 1997). Durch Expression von Virusproteinen an der Zelloberfläche wird die virusbefallene β -Zelle vom Immunsystem als fremd erkannt und durch körpereigene aktivierte zytotoxische T-Zellen zerstört (Söling, 1993). Es gibt ebenso Viren, die die Bildung von Antikörpern induzieren, die über eine Kreuzreaktion mit pankreatischen β -Zellproteinen die Inselzellen schädigen (Szopa et al., 1993).

Nitrosaminreiche Nahrungsmittel und Kuhmilch bzw. Rinderserumalbumin sind vermutlich diabetesfördernd (Dahlquist et al., 1991). Zwischen den Rinderalbumin- und den β -Zell-Antigenen kann es aufgrund molekularer Ähnlichkeiten zu Kreuzreaktionen kommen (Riede und Klöppel, 1993; Bottermann, 1994). Eine lange Stillzeit und proteinarme Ernährung gelten dagegen offenbar als diabetesprotektiv (Kolb, 1995). Insgesamt sprechen die Befunde für multifaktorielle Umwelteinwirkungen.

1.1.3. Klinik des Diabetes mellitus

Die typische Erstmanifestation des Typ 1 Diabetes mellitus äußert sich in den klassischen Leitbefunden ausgeprägter Polyurie, Polydipsie und Ketoazidose, oft im Rahmen körperlicher Belastung oder eines banalen Infektes. Häufig geben die Patienten eine zeitnahe starke Gewichtsabnahme an. Weitere Symptome können Leistungsminderung und Müdigkeit, Potenzstörungen und Amenorrhoe sein; Hautveränderungen (Pruritus, Rubeosis diabetica, Necrobiosis lipoidica) können neben gehäuft bakteriellen und mykotischen Hautinfektionen auftreten. Im Vergleich dazu verläuft der Typ 2 Diabetes

lange asymptomatisch und ist oft ein Zufallsbefund (Kerner et al., 2001). Der Polyurie liegt durch Überschreiten der Glukose-Nierenschwelle (etwa 160 mg/dl [8,8 mmol]) eine osmotische Diurese zugrunde. Dadurch induzierte und erhebliche Elektrolytverschiebungen führen über eine Exsikkose zu sekundärer Polydipsie. Der gestörte Elektrolyt- und Wasserhaushalt führt klinisch weiterhin zu nächtlichen Wadenkrämpfen und zu osmotisch bedingten Sehstörungen durch Turgorveränderungen der Augenlinse.

Beim ketoazidotischen Coma diabeticum, der in etwa 25 % der Erstmanifestationen des T1DM auftritt (Johnson et al., 1980), führt der Insulinmangel zur gesteigerten Glykogenolyse mit nachfolgender Hyperglykämie. Eine damit verbundene gesteigerte Lipolyse erhöht die Konzentration an Ketonkörpern wie auch freien Fettsäuren im Blut. Die überschüssig gebildeten Ketonsäuren verursachen über eine vermehrte Wasserstoffionenproduktion eine ketoazidotische Stoffwechsellage. Durch zunehmende Hyperosmolarität des Blutes kommt es zur osmotischen Diurese mit weiteren Wasser-, Natrium- und Kalium-Verlust mit letztlich Beginn eines hypovolämischen Nierenversagens.

In der sog. Honeymoon-Periode nach Therapiebeginn der notwendigen Insulintherapie erholen sich die verbliebenen β -Zellen und steigern vorübergehend die Eigeninsulinproduktion. Dieser Zustand der scheinbaren Remission der Erkrankung hält oft nur temporär (Monate bis Jahre) an, danach sistiert die körpereigene Insulinproduktion endgültig (Foster und Berger, 1995).

1.1.4. Diabetische Folgeerkrankungen

Über eine Arteriosklerose der Gefäße stellen die diabetische Mikro- und Makroangiopathie den Ausgangspunkt für Spätkomplikationen dar, die sich nachteilig auf Morbidität und Mortalität der Diabetespatienten auswirken. In **Tabelle 2** wird die relative Chance für Komplikationen schätzungsweise durch sog. Odds-Ratios angegeben. Beispielsweise ist die Chance, eine Nierenerkrankung zu erleiden, unter Patienten mit Typ1 Diabetes mellitus etwa 4,6-mal so hoch wie bei Patienten ohne Diabetes.

Die Spätkomplikationen umfassen im Rahmen der Mikroangiopathie Nieren-, Retina- und periphere Nervenerkrankungen. Die Makroangiopathie betrifft die arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Der diabetischen Mikroangiopathie liegt eine Verdickung

von Basalmembran und Intima im Bereich von Kapillaren, Arteriolen und Venolen zugrunde. Sie führt zu charakteristischen Veränderungen bestimmter Zielorgane.

<u>Komorbidität</u>	<u>Odds Ratio</u>
Koronare Herzkrankheit	3,32
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	3,14
Zerebrovaskuläre Erkrankungen	2,26
Arterielle Hypertonie	2,83
Augenerkrankungen	3,1
Nierenerkrankungen	4,63
Periphere Nervenerkrankungen	2,26

Tab.2: Alters- und geschlechtsadjustierte Odds Ratios für Komorbiditäten von Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Gesunden (Rendell et al., 1993)

An den Nieren kommt es bei 20 bis 30 % der Patienten zu einer diabetischen Nephropathie (Andersen et al., 1983; American Diabetes Association, 2000; Hasslacher et al., 2000). Pathohistologisch findet man eine noduläre oder diffuse Glomerulosklerose (Morbus Kimmelstiel-Wilson). Zu Beginn der Erkrankung ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) häufig noch erhöht, im weiteren Krankheitsverlauf nimmt sie jedoch ab. Ein frühes Zeichen stellt die Mikroalbuminurie dar mit 30-300 mg Albumin im 24-Stunden-Urin (Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], 1997; ADA, 2000). Eine intermittierende Mikroalbuminurie kann im Verlauf persistieren und in eine Makroalbuminurie übergehen (Mogensen et al., 1983; Mogensen, 1984). Das Endstadium dieser Erkrankung ist eine dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz.

An der Netzhaut führt die diabetische Mikroangiopathie häufig zur Retinopathie und Makulopathie (EURODIAB IDDM Complications Study, 1994). Es werden eine nicht-proliferative und eine proliferative Form unterschieden. Mehr als 50% der Diabetiker mit über 20-jähriger Erkrankung leiden an der häufigeren proliferativen Retinopathie. Bei 5 bis 7 Prozent aller Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus tritt diese Erkrankung bereits nach 5 bis 8 Jahren auf (Klein et al., 1984). Die komplikationsreichere proliferative Form geht mit Gefäßneubildungen einher, die in den Glaskörper einsprossen und zu Glaskörperblutungen und Netzhautablösung führen können. Die mildere nicht-proliferative Retinopathie tritt mit 20% der T1DM Patienten seltener auf. Sie entwickelt sich vergleichsweise oft erst nach sehr langer Erkrankungsdauer (Deckert et al., 1978). Hierbei lassen sich Mikroaneurysmen, Mikroinfarkte, ein Makulaödem, harte Exsudate sowie Punkt- und Fleckblutungen beobachten. Letztendlich kann es bei beiden Formen zur Erblindung kommen. Jährlich erblinden etwa 1700 Patienten mit Typ 1 Diabetes (Standl et

al, 1997). Wesentliche Risikofaktoren stellen systolischer Blutdruck, Retinopathiegrad und Cholesterin zu Beginn der Erstmanifestation dar (Miki et al, 2001).

Die diabetische sensomotorische Neuropathie ist eine weitere Spätkomplikation mit einer Prävalenz um 30% bei Patienten mit Typ 1 Diabetes (Ziegler, 1994). Als häufigste Manifestation tritt hierbei die symmetrische sensomotorische Neuropathie in Erscheinung, bevorzugt sind die unteren Extremitäten. Charakteristische Symptome sind Parästhesien, Taubheitsgefühle und insbesondere nächtliche Schmerzen. Frühe Zeichen sind der Verlust der Muskeleigenreflexe und des Vibrationsempfindens.

Neben der sensomotorischen Form ist die autonome diabetische Neuropathie (ADN) zu erwähnen, die grundsätzlich jedes autonom innervierte Organ betreffen kann. Begünstigende Faktoren sind Diabetesdauer und Blutzuckereinstellung. Eine kardiale autonome diabetische Neuropathie erhöht die Mortalität, die in einem Zeitraum von 5 bis 6 Jahren durchschnittlich auf das fünf- bis sechsfache ansteigen kann (Deutsche Diabetische Gesellschaft (DDG), 2004a). Gastrointestinal kann die neuronale Steuerung von Motilität, Sekretion, Perzeption und Resorption gestört sein. Möglicherweise liegt dieser autonomen Dysfunktion eine funktionelle und strukturelle Schädigung efferenter wie auch afferenter Fasern des sympathischen sowie parasympathischen Nervensystems inklusive intestinaler Ganglien zugrunde (Bittinger et al., 1999). Eine gestörte Magenentleerung mit dem Beschwerdenkomplex Übelkeit, Erbrechen, Blähungen, Völlegefühl und frühzeitiges Sättigungsgefühl liegt bei 20 bis 30% der Typ1 Diabetespatienten vor (Enck et al., 1994).

Auch treten häufiger Gallensteine, eine verzögerte Gallenblasenkontraktion und Cholezystomegalie auf (Chapman et al., 1996; Fraquelli et al., 2003). Über ein sensomotorisches Defizit mit schleichender Harnblasenfüllung kann es zu Miktionsbeschwerden kommen (verzögerter Harndrang, lange Pausen zwischen einzelnen Miktionen, verlängerte Miktionszeit und reduzierte Harnflussrate). Im dekompensierten Stadium mit Harnverhalt und Restharn gelingt die Blasenentleerung oft nur noch über die Bauchpresse. Im Endstadium der Überlaufblase mit oder ohne Harninkontinenz kommt es zu einer gestörten Miktion mit abgeschwächtem Harnstrahl und Pollakisurie (Kaplan et al., 1995; Hampel et al., 2003).

Bei der diabetischen Makroangiopathie kommt es gehäuft zur Gefäßkalzifizierung der Media (sog. Mönckeberg-Mediasklerose). Eine Arteriosklerose betrifft häufig die peripheren Gefäße und tritt bei T1DM Patienten mindestens zehn Jahre früher auf als bei Nichterkrankten. Makroangiopathische Folgeerkrankungen sind koronare Herzkrankheit,

Herzinfarkt, zerebrovaskuläre Sklerose und zerebrale Insulte sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) mit oder ohne Schmerzsymptomatik, diabetische Gangrän (Dreyer et al, 2002).

Auf Basis von diabetischer Neuropathie, Mikro- und Makroangiopathie sowie einer allgemeinen Abwehrschwäche entwickelt sich das sog. diabetische Fußsyndrom. Über chronisch verminderte sensorische Wahrnehmung und motorisch-neuropathisch bedingte Flexionsdeformität mit regionalen Druckbelastungen und Schwielenbildung der Zehen führen wiederholt schädigende Stimuli oder Traumata zu einem atypischen Gangbild und einer Ulkusbildung kann (Boyko et al., 1999; Haslbeck et al., 2000).

Die autonome Neuropathie begünstigt trockene Haut mit Rissen und Fissuren. Arteriovenöse Shunts führen zu einem warmen ödematösen Fuß mit dilatierten Fußrückenvenen (Boulton, 1996). Die Prävalenz des diabetisch-neuropathischen Fußes in der diabetischen Bevölkerung beträgt 2 bis 10 %. Der diabetische Fuß stellt mit einer Inzidenz von 3-40/100.000 Einwohner und Jahr die häufigste Ursache für Amputationen einer Extremität in Industrieländern dar (DDG, 2004 b).

1.1.5. Diagnostik

Für den Diabetes mellitus gilt eine Hyperglykämie in Begleitung klassischer Symptome wie Gewichtsabnahme, Polyurie und Polydipsie als pathognomonisch beweisend. Die Diagnose eines Diabetes mellitus darf nur mit Glukosewerten gestellt werden, die mittels einer qualitätskontrollierten Labormethode gemessen wurden. Geräte zur Blutzuckereigenmessung sind hierfür in keinem Fall geeignet. Liegen bei erhöhten Blutzuckerwerten keine Symptome vor, muss die Messung an einem anderen Tag wiederholt werden. Bei symptomatischen Patienten mit unauffälliger Blutglukosekonzentration oder bei nicht nüchtern gemessenen Spiegeln im Grenzbereich ist eine weitergehende Diagnostik notwendig.

Eine sog. (Gelegenheits-) Hyperglykämie ist definiert durch einen Blutglukosespiegel von ≥ 200 mg/dl [entspricht 11,1 mmol/l] bei einer zur beliebigen Tageszeit, unabhängig von der letzten Nahrungsaufnahme stattgefundenen Blutabnahme (venöses Plasma oder kapilläres Vollblut). Bei Nüchternglukosewerte über 126 mg/dl [7 mmol/l] im venösen Plasma spricht man von einer diabetischen Stoffwechsellage. Nüchternwerte zwischen 110-126 mg/dl [6,1-7 mmol/l] im venösen Plasma bzw. 100-110

mg/dl [5,6-6,1 mmol/l] im kapillären Vollblut bilden den Grenzbereich der sog. „Abnormen Nüchtern glukose“ (Impaired Fasting Glucose, IFG). Nüchtern beinhaltet definitionsgemäß eine Nahrungskarenz von mindestens 8 Stunden. Je nach klinischer Bedeutung der Diagnose sollten im Einzelfall Werte im Grenzbereich mehrmals in größeren zeitlichen Abständen gemessen und/oder ein oraler Glukosetoleranz-Test (OGTT) erfolgen. Findet man bei dem OGTT zwei Stunden nach oraler Gabe von 75 mg Glukose Blutzuckerwerte ≥ 200 mg/dl [11 mmol/l] im venösen Plasma oder im kapillären Vollblut, liegt ein Diabetes mellitus vor. Von einer „Gestörten Glukose-Toleranz“ (Impaired Glucose Tolerance, IGT) spricht man bei OGTT-Werten im Grenzbereich 140-200 mg/dl [7,8-11 mmol/l], bei OGTT-Werten 100-126 mg/dl [5,6-7 mmol/l] handelt es sich wiederum um eine sog. „Abnorme Nüchtern glukose“ (Impaired Fasting Glucose, IFG).

Zur therapeutischen Beurteilung des längerfristigen Glukosestoffwechsels wird der sog. „HbA1c-Wert“ herangezogen, eine glykolysierte Form des Hämoglobins. Durch die lange Halbwertszeit spiegelt die Plasmakonzentration des HbA1c den Glukosestoffwechsel der vorausgegangenen 8-12 Wochen (2-3 Monate) gut wieder (Schrezenmeir und Beyer, 1992). Der HbA1c-Wert (Normalbereich: 4,3 - 6,1%) ist aus diversen Gründen zur Zeit weder zur Diagnostik oder als Screening-Methode geeignet (Verfügbarkeit, unterschiedliche Laborstandards, höhere Kosten als Glukosemessung, Einflussfaktoren wie Hämoglobinopathien, Urämie, Hämolyse, Transfusionen). Er ist jedoch bedeutsam in der therapeutischen Verlaufskontrolle (Berger et al., 1995; Kerner, 1998). Der HbA1c-Wert ist nicht für die Diagnose von Diabetes mellitus geeignet.

1.1.6. Therapie und Hypoglykämie

Therapeutisch wird unabhängig von der Pathogenese eine möglichst normoglykämische Blutzuckereinstellung angestrebt (Nüchtern glukosewerte von 80-120 mg/dl [4,4 – 6,6 mmol/l] bzw. postprandial von 80-160 mg/dl [4,4 – 8,8 mmol/l]). Bedeutsam ist daneben die Behandlung möglicher Risikofaktoren wie Arterielle Hypertonie oder Hyperlipidämie. Die Therapieziele dienen dazu, akute Komplikationen wie Hypoglykämie und diabetische Ketoazidose sowie weiter oben genannte diabetische Spät komplikationen zu verhindern. Das Erreichen der Therapieziele bedarf eines komplexen Versorgungsangebotes aus diversen Therapiemaßnahmen. Eine zielorientierte Patientenschulung erhöht die Compliance und Eigenständigkeit der Patienten. Bedeutsam ist hierbei das Recht des

Patienten auf eine Ausbildung zur Selbsttherapie mit dem Ziel, eigene therapeutische Entscheidungen treffen zu können (Lawson et al., 1999).

Während beim Typ 2 Diabetes mellitus mit relativem Insulinmangel Therapieoptionen wie Diätetik, Gewichtsreduktion und orale Antidiabetika noch möglich sind, ist eine Insulinsubstitutionstherapie bei Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus als obligate und lebenslange Hormonersatztherapie indiziert. Künstliches oder fremdes Insulin ersetzt dabei den absoluten Insulinmangel des Patienten. Die aktuell verfügbare Insulinmenge und Insulinempfindlichkeit der Gewebe bestimmen die erforderliche Insulinwirkung. Der individuelle Insulinbedarf bei T1DM Patienten mit absolutem Insulinmangel entspricht der physiologischen Insulinsekretion. In der weiter oben erwähnten Honeymoon-Periode (temporäre Remission) ist der Insulinbedarf der Restsekretion anzupassen.

Die physiologische Insulinausschüttung, die intra- und interindividuell unterschiedlich sein kann, ist einerseits nahrungsabhängig, andererseits existiert möglicherweise eine vom Blutzuckerspiegel unabhängige, zentralnervöse zirkadiane Rhythmik der pulsatilen Insulinsekretion (Merl et al. 2004). Im Fastenzustand beträgt der basale Insulinbedarf ca. 1,0 IE/h. In der Insulinsubstitutionstherapie sind einfache und aufwändigere Strategien verfügbar (Dreyer et al, 2002). Es wird in erster Linie eine konventionelle von einer intensivierten Insulintherapie unterschieden.

Die konventionelle Insulintherapie beinhaltet feste Schemata bezüglich sowohl der Insulindosis als auch der Abfolge und Größe der Mahlzeiten (vorgegebene Kohlenhydratportionen). Es werden in der Regel zweimal täglich fixe Insulinmischungen verabreicht, die möglichst an das Essverhalten des Patienten angepasst werden. Die Blutzuckerselbstmessung erfolgt ein- bis zweimal täglich. Diese relativ starre Insulintherapie sollte bei T1DM Patienten nur vorübergehend oder ausnahmsweise angewendet werden (Dreyer et al, 2002). Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) liefert bei mehr individueller Freiheit bessere Blutzuckereinstellungen, setzt jedoch eine engmaschige Kontrolle der eingesetzten Insulindosis und damit eine zuverlässige Compliance des Patienten voraus (Houtzagers et al., 1989). Es gibt verschiedene Formen der ICT.

Die ICT mit starrer Insulindosierung umfasst drei oder mehr tägliche Injektionen bei weitgehend vorgegebener Insulindosis und Mahlzeitenabfolge, zusätzlich erfolgt die Gabe eines kurzwirksamen Insulins präprandial unter regelmäßigen Blutzuckerkontrollen

durch den Patienten. Die ICT mit flexibler, mahlzeitenassoziiertes Insulindosierung (Basis-Bolus-Prinzip) trennt strikt die Substitution von basalem und präprandialem Insulin. Das Basis-Bolus-Prinzip gibt dem Patienten mehr individuelle Freiheit und gestattet, Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme und Mahlzeitengröße festzulegen. Bei dieser aufwändigsten Variante orientiert sich der Patient an definierten Kennwerten, er sollte gut geschult und compliant sein, da die Blutzuckereinstellung und Insulindosierung hierbei primär eigenverantwortlich durch ihn erfolgen (Shah et al., 1989).

Eine weitere Therapieoption stellt die Insulinpumpentherapie dar (Continuous subcutaneous insulin injection – CSII). Der Patient trägt eine kleine Pumpe, die eine kontinuierliche basale Insulinrate in der Regel in den Bauch subkutan injiziert und gemäß eigener DosisEinstellung durch den Patienten bei Bedarf weitere Insulinmengen freigibt. Auch bei dieser Therapie sind regelmäßige Blutglukoseselbstkontrollen durch den Patienten erforderlich. Der Vorteil der Insulinpumpe ist die genaue Programmierbarkeit des basalen Insulins. Bei der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) ist eine Kontrolle der eingesetzten Insulindosis durch 24-stündiges Fasten, Teilfasten oder fraktioniertes Fasten notwendig mit dem Ziel stabiler Blutzuckerwerte im Fastenzustand.

Zur Insulinsubstitution werden langwirksame und kurzwirksame Präparate angewandt. Langzeitinsuline für den Basalbedarf sind NPH- (Neutrales Protamin Hagedorn, mit Protamin als Verzögerungssubstanz), zinkverzögerte Insuline sowie Insulin Glargin (Lantus®). Für protamin- und zinkverzögerte Insuline ist die mehrmals tägliche Injektion empfohlen, wobei die individuelle Applikationshäufigkeit bei allen Basalinsulinen von den Resultaten der Fastenteste abhängt. Als kurzwirksame Insuline stehen Normalinsulin (sog. Altinsulin) sowie schneller wirksame Analoga (Lispro [Humalog®] und Aspart [Novorapid®]) zur Verfügung. Die Anpassung der prandialen Insulindosen erfolgt am Ende der Wirkung, d.h. bei Normalinsulin nach etwa 4 – 6 Stunden, bei schneller wirkenden Insulinaloga ca. 2 – 3 Stunden nach Applikation (Dreyer et al, 2002).

Die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) erlaubt eine individuellere Anpassung an die Lebensweise des Patienten, doch bergen zu frühzeitige Blutzuckermessungen mit folglich verfrüht applizierten zweiten Insulingaben zur Korrektur dieser Werte ein hohes Risiko für schwere Hypoglykämien. Für Korrekturen im Tagesverlauf können beim Erwachsenen die „40-er-Faustregel“ verwendet werden: 1,0 IE Normal bzw. rasch wirkendes Analoginsulin senkt den aktuellen Blutzucker um etwa 40

mg/dl [2.2 mmol/l]. Eine Dosisanpassung an individuelle und situative Besonderheiten ist überaus wichtig: z.B. höhere Insulindosis bei Fieber, Dehydratation, Infektionen, Blutglukose >270 mg/dl; geringere Dosis bei körperlicher Belastung, schwerer Niereninsuffizienz sowie Nebennierenrinden- und Leberinsuffizienz.

Der erforderliche Aufwand der einzelnen Therapiearten der Insulinsubstitution nimmt von einfachen konventionellen zu aufwändigen intensivierten Formen deutlich zu (Berger et al., 1995). Der Erfolg eines Therapieregimes hängt vom Einbinden und der langfristigen Compliance des Patienten zur gewählten Strategie ab (Houtzagers et al., 1989). Das Therapieziel sollte in gegenseitigem Einvernehmen von Arzt und Patient festgelegt werden. Entscheidend ist die Entwicklungsverzögerung der diabetischen Spätkomplikationen durch das präventive Ziel einer möglichst normoglykämischen Insulintherapie (HbA1c < 7,5%) (DCCT, 1993). Zum Erreichen dieses Zieles bedarf es der aufwändigeren intensivierten Formen der Insulintherapie (Hirsch et al., 1990).

Da es für den HbA1c-Wert (Normalbereich: 4,3 - 6,1%) keinen unteren Schwellenwert bezüglich des Risikos für Spätkomplikationen besteht, ist das Einhalten niedriger HbA1c-Werte präventiv sinnvoll. Jedoch bergen niedrige HbA1c-Werte wiederum ein dreifach höheres Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (DCCT, 1991). Daher ist die Bestimmung des individuellen HbA1c-Zielwertes stets als ein Kompromiss bezüglich des Risikos von Hypoglykämien oder diabetischer Spätkomplikationen anzusehen. Sind bei Patienten unter einem Therapieregime gravierende Hypoglykämien in vorangegangenen Monaten aufgetreten, sollte ein höherer HbA1c-Wert angestrebt werden, um weitere schwere Hypoglykämien zu vermeiden und ggf. eine gestörte Hypoglykämie-Wahrnehmung zu verbessern. Bei einem HbA1c Wert von 7,5% beträgt das Hypoglykämierisiko 0,1 – 0,3 Ereignisse/Patient/Jahr und $\leq 7\%$ mikroangiopathische Komplikationen/10 Jahre. Bei Werten oberhalb 7,5% sollte die Stoffwechseleinstellung sorgfältig überprüft und korrigiert werden (DCCT, 1993).

Hypoglykämien (Plasmaglukose ab <50 mg/dl [2.75 mmol/l]) stellen die häufigste und gefährlichste Komplikation in der modernen Therapie des Diabetes mellitus dar (Cryer, 1991). Es werden asymptomatische und symptomatische Hypoglykämien (Schwindel, Schwommensehen, Konzentrationsdefizit, Schwächegefühl, Hunger, Schwitzen und Zittern) unterschieden, die von Patienten noch erkannt werden. Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit treten bei etwa 25 % der T1DM Patienten im Jahr auf und bedürfen fremder Hilfe (Cryer et al., 1994; DCCT, 1995). Unter Glukosegabe

kommt es in der Regel rasch zur Besserung. Häufige Ursachen bei T1DM Patienten sind therapiebedingte Hyperinsulinämie durch Insulinüberdosierung, gesteigerte Insulinwirkung, daneben körperliche Betätigung, übermäßiger Alkoholkonsum, inadäquate Kohlenhydratzufuhr (Auslassen von Mahlzeiten) und Malabsorption bzw. Maldigestion von Kohlenhydraten bei gastrointestinalen Infektionen (Banarer und Cryer, 2004).

Die Inzidenz, schwere Hypoglykämien zu erleiden, liegt bei Patienten mit T1DM deutlich höher als bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus (hier nur 3%) und beruht auf pathophysiologische Unterschiede und therapeutisch unterschiedliche Ansätze (UKPDS Group, 1998). Auf Basis einer Wahrnehmungsstörung bezüglich Hypoglykämiesymptomen stellen nächtliche Unterzuckerungen ein weiteres Problem in der Behandlung von Patienten mit Typ 1 Diabetes dar (Cryer, 1991). Eine dreistündige nächtliche Hypoglykämie führt bereits während der nachfolgenden Episode zu einer gestörten Symptomwahrnehmung sowie zur Reduktion der hormonellen Gegenregulation (Veneman et al., 1993; Fanelli et al., 1998).

Die nächtliche Hypoglykämie bei einigen Patienten mit Typ 1 Diabetes führt nicht zu einer Aufwachreaktion (Banarer et al., 2003; Schultes et al., 2007), zum anderen setzt der Schlaf selbst die hormonelle Hypoglykämie-Gegenregulation herab (Jones et al., 1998; Gais et al., 2003). Genaue pathophysiologische Zusammenhänge von Hypoglykämiewahrnehmungsstörung und hormoneller Gegenregulation sind gegenwärtig noch weitgehend ungeklärt.

1.2. Neuroendokrine Schlafarchitektur

1.2.1. Einleitung und Definition

Die systematische Erforschung des Phänomens Schlaf reicht bis in das Jahr 1860 zurück. Bis zu Beginn des 20. Jahrhunderts herrschte aufgrund des äußeren Erscheinungsbildes die Vorstellung, dass Schlaf ein passiver, inaktiver Vorgang sei. Erst seit 1929, mit der Entwicklung des EEG's durch den Psychiater Hans Berger (Berger H, 1929; Borck C, 2005), war es mittels erster elektroenzephalographischer Aufzeichnungen der menschlichen Gehirnaktivität im Schlaf möglich, eindeutige Hinweise für einen aktiven Verhaltenszustand zu liefern. Der Schlaf als ein Zustand zentralnervöser Aktivität unterscheidet sich jedoch klar vom Wachzustand.

Die neuroendokrine Schlafarchitektur des Einzelnen umfasst im Allgemeinen komplexe, bidirektionale Wechselbeziehungen zwischen Endokriniem und Schlaf. Einerseits beeinflussen Hormone das Schlafverhalten, andererseits wirkt sich der Schlaf auch auf die sekretorische Aktivität endokriner Systeme aus. Endokrine Systeme unterliegen in den meisten Fällen einer eigenen mehr oder weniger ausgeprägten, biologisch vorgegebenen zirkadianen Rhythmik von 24 Stunden (Schultes und Fehm, 2004). Diese Rhythmik basiert auf der Aktivität organismusinterner Oszillatoren, sog. innere Uhren, mit definierten Perioden und Hauptsitz im Hypothalamus (Aschoff et al., 1982). In der Regel befinden sich biologische Prozesse im Einklang mit regelmäßig wiederkehrenden äußeren Zeitgebern wie Tag und Nacht oder feste Essenszeiten. Störungen des Schlafes (Schichtdienst, Schlafmangel) oder Krankheiten bedingen eine Destabilisierung der Systeme und können sich nachteilig auf die Gesundheit (Kognition, Stimmung, Leistungsfähigkeit) auswirken (Carskadon und Roth, 1991). Chronische Schlafstörungen können sogar mit einem Anstieg von Morbidität und Mortalität einhergehen (Barthlen GM, 2002).

1.2.2. Bedeutung von Schlaf , Schlafdauer

Der Schlaf stellt physiologisch gesehen eine periodisch auftretende Ruhepause dar, ein Bewusstseinszustand mit einer stark reduzierten Wahrnehmung der Umwelt und geringer körperlicher Aktivität. Aus biologischer Sichtweise ist Schlaf lebensnotwendig und dient dem Schutz und der Erholung des Organismus. Es handelt sich dabei um ein komplexes System, ein Zusammenspiel zentral gesteuerter Mechanismen (Roehrs T, 2000). Schlaf existiert seit je her und nahezu alle Lebewesen benötigen ihn. Er ist nach wie vor mit Rätseln verbunden. Schlaf kann als komplex gesteuerter Vorgang sowohl positiv wie auch negativ empfunden werden kann und verkörpert einen empfindlichen Marker des inneren seelischen und körperlichen Wohlbefindens. Der Mensch verbringt etwa ein Drittel seines Lebens im Schlaf (Olejniczak und Fisch, 2003).

Anlass genug für die heutige Forschung, die Funktion des Schlafes, Einflussfaktoren und Auswirkungen von Schlafstörungen näher zu beleuchten. Aus Erfahrung ist uns die therapeutische Wirkung des Schlafs als einen Vorgang bekannt, der bei Krankheiten häufig zur Besserung der Gesamtsituation beiträgt. Die Frage, warum ein Mensch überhaupt schlafen muss, kann wissenschaftlich nicht hinreichend erklärt werden. Eine erhöhte Eiweißsynthese oder die Freisetzung von Wachstumshormonen während

bestimmter Schlafstadien stützt die Hypothese, dass der Schlaf der Erholung und Stabilisierung unserer biologischen und auch geistigen Funktionen dient (Schultes B, 2007). Weiter unten im Abschnitt 1.2.5. werden Auswirkungen von Störungen des nächtlichen Schlafes als Folge der Desynchronisation der zirkadianen Rhythmik beschrieben.

Die individuelle Schlafdauer kann sehr variieren, ohne dass eine Schlafstörung vorliegt. Sie reicht von ca. 4-10 Stunden Schlaf pro Nacht. Die meisten Erwachsenen weisen eine mittlere Schlafdauer von 7-9 Stunden auf. Die Lebenserwartung ist bei Langschläfern (>9 Std.) ebenso wie bei Kurzschläfern (<5 Std.), um zwei bis drei Jahre verkürzt (Rasche et al., 1999). Dabei dauern die von zirkadianen Schrittmachern festgelegten biologischen Vorgänge bei Langschläfern (>9 Std. Schlaf) länger als bei Kurzschläfern (<6 Std.) (Aeschbach et al., 2003). Jeder besitzt somit eine individuelle Schlafdauer im zirkadianen Rhythmus, die über biologische Abläufe vorprogrammiert ist.

Dabei kann sich diese vorgegebene Schlafdauer im Laufe des Lebens ändern. Nach Iglowstein nimmt die Gesamtschlafzeit beispielsweise in der ersten Lebensphase (6. Lebensmonat bis 16. Lebensjahr) von 14,2 Stunden auf 8,1 Stunden ab (Iglowstein et al., 2003). Die Gesamtschlafzeit über 24 Stunden geht mit fortschreitendem Alter zurück (**Abbildung 1**), wobei ein Rückgang des Nachtschlafes teils mit vermehrtem Tagschlaf verbunden ist (Feinsilver 2003). Zudem neigen Menschen in höherem Lebensalter dazu, früher zu Bett zu gehen und morgens früher aufzustehen (Monk et al., 1991).

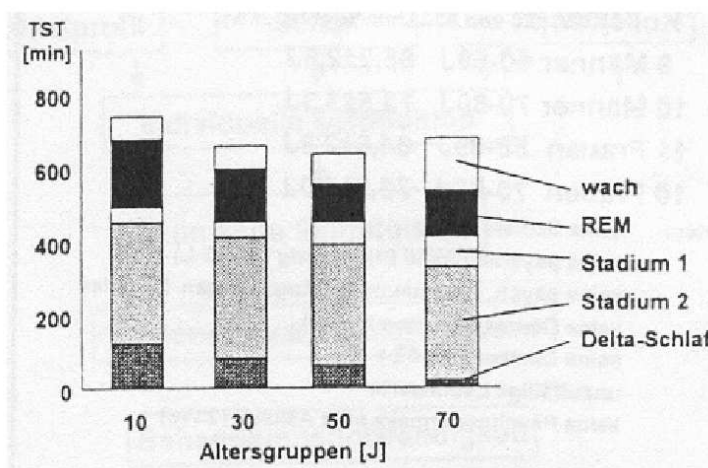


Abb.1: Schlafstadien und Lebensalter. Im Alter nehmen Tiefschlaf (Deltaschlaf) ab, Leichtschlaf (Stadium 1+2) sowie Wachphasen dagegen zu (modifiziert nach Dement et al., 1985; page 495)

Die meisten Erwachsenen weisen ein monophasisches Schlafmuster auf („tagsüber arbeiten – nachts schlafen“), während manche ältere Menschen, die nicht mehr beruflich gebunden sind, in ein bi- oder polyphasisches Schlafmuster zurückfallen. Auch Klima und Kultureinflüsse tragen zu Schlafgewohnheiten bei. Im Mittelmeerraum beispielsweise ist

man oft das biphasische Schlafverhalten („Siesta“) von klein auf gewohnt. In einer Studie mit 4 verschiedenen ethnischen Gruppen konnte ein vergleichbares Schlafmuster gezeigt werden. Demzufolge sind Schlafarchitektur, Schlafkontinuität und der REM-Schlaf durch ethnische Unterschiede nicht beeinflussbar (Rao et al., 1999).

1.2.3. Zirkadiane Rhythmik

Nahezu alle Organismen haben im Laufe der Evolution biologische Zeitgeber, sog. innere Uhren entwickelt, die dem Körper auch in Abwesenheit äußerer Faktoren Zeitinformationen liefern. Dadurch wird eine optimale Adaptation notwendiger Stoffwechselfunktionen der Tiere und Pflanzen an die im Tagesverlauf sich ändernden Umweltbedingungen gewährleistet (Oster H, 2004). In der Regel folgen ihre biologischen Prozesse einer endogenen Rhythmik von etwa 24 Stunden (Schlaf-/Wachzyklus beim Mensch, Blattbewegungen und Photosynthese bei Pflanzen), wobei die Synchronisation der inneren Uhren durch äußere „Zeitgeber“ wie Licht oder Temperatur erfolgt (www.dmoz.ch/online-lexikon/Chronobiologie). Aus eigener Erfahrung kennt man eine Tag-Nacht-Dissoziation als sog. Jetlag auf einer Reise in eine andere Zeitzone. Die ersten Tage fühlt man sich oft antriebslos und schwach. Entsprechend stellt sich unsere innere Uhr auf die unterschiedlichen Tageslängen oder Situationen im Verlaufe des Jahres ein.

Die zirkadiane Rhythmik ist nicht einfach als passive Konsequenz des Hell-Dunkel-Rhythmus anzusehen, sondern chronobiologisch Ergebnis der Aktivität sog. innere Uhren mit definierten Perioden und Hauptsitz im Hypothalamus (Aschoff et al., 1982). Wird der Hell-Dunkel-Rhythmus als äußerer Zeitgeber ausgeschlossen, kommt es zu einer Verschiebung des zirkadianen Rhythmus auf etwa 25 Stunden (Harrington et al., 1994). Die unterschiedlichen biologischen Rhythmen werden an die Phasen der äußeren Zeitgeber (Tag und Nacht, feste Mahlzeiten, soziale Kontakte) angepasst. Eine Adaptation an veränderte Zeitgeber wird endogen nur innerhalb bestimmter Grenzen toleriert. Außerhalb dieser Grenzen kommt es zur Desynchronisation der verschiedenen Rhythmen mit möglichen nachteiligen Folgen auf Organismus und Gesundheit. Ähnlich wie bei anderen Säugetieren entwickelt sich auch beim Menschen die Rhythmik bereits im Mutterleib, ehe es später zum Einfluss der Hell-Dunkel-Perioden kommt. Eine Synchronisation mit dem elterlichen Rhythmus findet erst nach der 16. postnatalen Woche statt (Rasche et al., 1999).

Anatomisch befindet sich die „Zentraluhr“ der Säugetiere im suprachiasmatischen Nukleus (SCN) des Hypothalamus; sie koordiniert untergeordnete Uhren (Taktgeber) im ganzen Körper. Aus genetischer Sicht hat man im SCN unter anderem zwei „Zirkadian-Gene“ *mper1* und *mper2* (mouse period Gen 1 und 2) identifiziert, die nach Lichtexposition überlappend exprimiert werden, bei Dunkelheit den zirkadianen Rhythmus aufrecht erhalten und bei erneutem Hell/Dunkel-Wechsel umkonditioniert werden können (Albrecht et al., 1997). Elektrophysiologisch setzt der Nucleus suprachiasmaticus über gepulste Entladung der Neuronen Neuromodulatoren (Hormone) in die Blutbahn frei und bewirkt auf diese Weise eine rhythmische Aktivierung der Zielorgane (Rasche et al., 1999). Bei einer Funktionsstörung kommt es zum Ausfall der Aktivitätsrhythmen, also des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Ein zweiter Schrittmacher der endogenen Rhythmik ist im ventromedialen Kern des Hypothalamus lokalisiert. Er beeinflusst die Rhythmen von Temperatur, Nahrungsaufnahme, Plasmaglukosespiegel, Insulin und freien Fettsäuren. Diese Rhythmisierungen können mit den vom SCN gesteuerten Funktionen wiederum über eine reziproke Verbindung synchronisiert werden. Speziell verantwortlich für die Schlaf-Wach-Rhythmik sind die *Formatio reticularis*, der *Locus coeruleus* und der *Nucleus raphe* und deren Neurotransmitter Acetylcholin, Noradrenalin und Serotonin (Rasche et al., 1999).

Zur Unterscheidung der Effekte des Schlafes von denen zirkadianer Rhythmen auf das Endokrinium wird in der Grundlagenforschung experimentell die Schlafzeit von Studienobjekten um einige Stunden verschoben. Alternativ wird Schlafentzug als Kontrollbedingung eingeführt, wobei diese Wachzustände eigene Effekte auf das Endokrinium haben können. Eine weitere Erschwernis der Datenerhebung, nämlich die des Einflusses der Nahrungsaufnahme auf viele endokrine Systeme, wird wissenschaftlich durch kontinuierliche Einfuhr von Nährstoffen über z.B. Magensonde oder intravenöse Infusionen versucht zu umgehen (Schultes, 2007).

1.2.4. Schlafassoziierte endokrine Aktivität

Neben dem Nervensystem, das sich über elektrische Impulse sowie Neurotransmitter an die Erfolgsorgane mitteilt, stellt das Endokrinium ein Kommunikationsnetz des Organismus dar, das mittels Hormonen als Botenstoffe über die Blutbahn agiert. Der Einfluss des Schlafes auf endokrine Aktivität erfolgt im Allgemeinen auf hypothalamischer

Ebene. Häufig lässt sich jedoch nicht eindeutig trennen, ob Einflüsse von Schlaf auf hypothalamischer oder direkt hypophysärer Ebene ablaufen.

Beispielsweise korreliert die sekretorische Antwort des hypophysär gebildeten Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) auf die Stimulation durch das Corticotropin-releasing Hormons (CRH) aus dem Hypothalamus während des Schlafes deutlich weniger als während des Wachzustandes (Born und Fehm, 1998b). Desweiteren lässt sich laborchemisch die sekretorische Aktivität des Hypothalamus mittels Bestimmungen hypothalamischer Releasing-Hormone oft nicht sicher erfassen.

Als einführendes Beispiel zu den physiologischen neuroendokrinen Schlafarchitekturen einiger schlafassoziiierter Hormone stellt **Abbildung 2** graphisch normale nächtliche Hormonverläufe von Kortisol und Wachstumshormon bei gesunden Probanden dar. Im Folgenden werden diese und weitere Hormonprofile näher beschrieben.

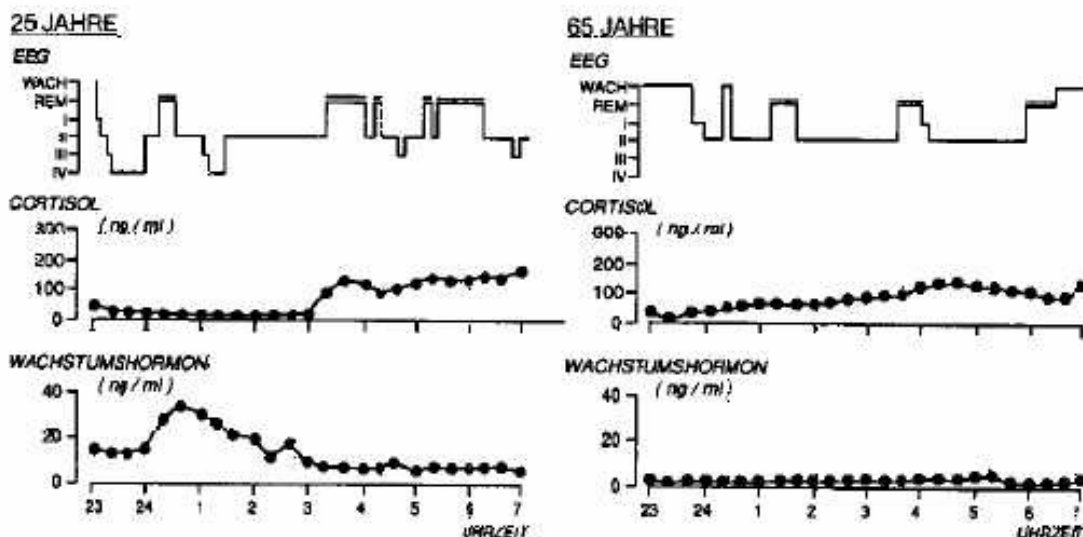


Abb.2: Schlaf-EEG und physiologische, nächtliche Hormonsekretion von Cortisol und HGH. Beim jungen Erwachsenen korreliert die HGH-Sekretion mit dem Tiefschlaf, während Cortisolsekretion im Schlaf vermindert ist und zum Morgen hin ansteigt. Im Alter finden sich bei beiden Hormonen erniedrigte Blutspiegel (nach van Coevorden et al., 1991)

- ACTH und Kortisol: Relativ gut gesicherte Daten gibt es über den hemmenden Einfluss (**Tabelle 3** weiter unten) des Tag- wie Nachtschlafes auf das Sekretionsverhalten der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse), wobei der Verlauf von ACTH und Kortisol korrelieren. In den ersten Stunden des nächtlichen Schlafes ist die Kortisolkonzentration erniedrigt und erreicht ein Minimum (Nadir) (Jarrett et al., 1983). Diesem absoluten Minimum des Kortisolspiegels steht der kontinuierliche

Anstieg der ACTH- und Kortisolkonzentrationen im Blut während der zweiten Schlafhälfte ab etwa 2:00 und 3:00 Uhr gegenüber. Bereits 1966 wurde der zirkadiane Kortisolverlauf von Weitzmann et al. beobachtet und die Hypothese postuliert, dass der Schlaf und insbesondere der Tiefschlaf zu Schlafbeginn die Kortisolsekretion hemmen (Weitzmann et al., 1983). Auch konnte nachgewiesen werden, dass der Tagschlaf einen supprimierenden Effekt auf die Kortisolsekretion ausübt (van Cauter et al., 1991).

Die deutlich reduzierte Aktivierbarkeit der HHN-Achse während des frühen, tiefschlafgeprägten nächtlichen Schlafs wurden durch Born und Fehm bestätigt (**Abbildung 3**). Sie konnten zeigen, dass die Kortisolsekretion nicht nur mit dem frühen Nachtschlaf negativ korreliert, sondern diese auch in späteren Schlafphasen noch deutlich unter den Werten für Wachperioden liegt (Born und Fehm, 1998b).

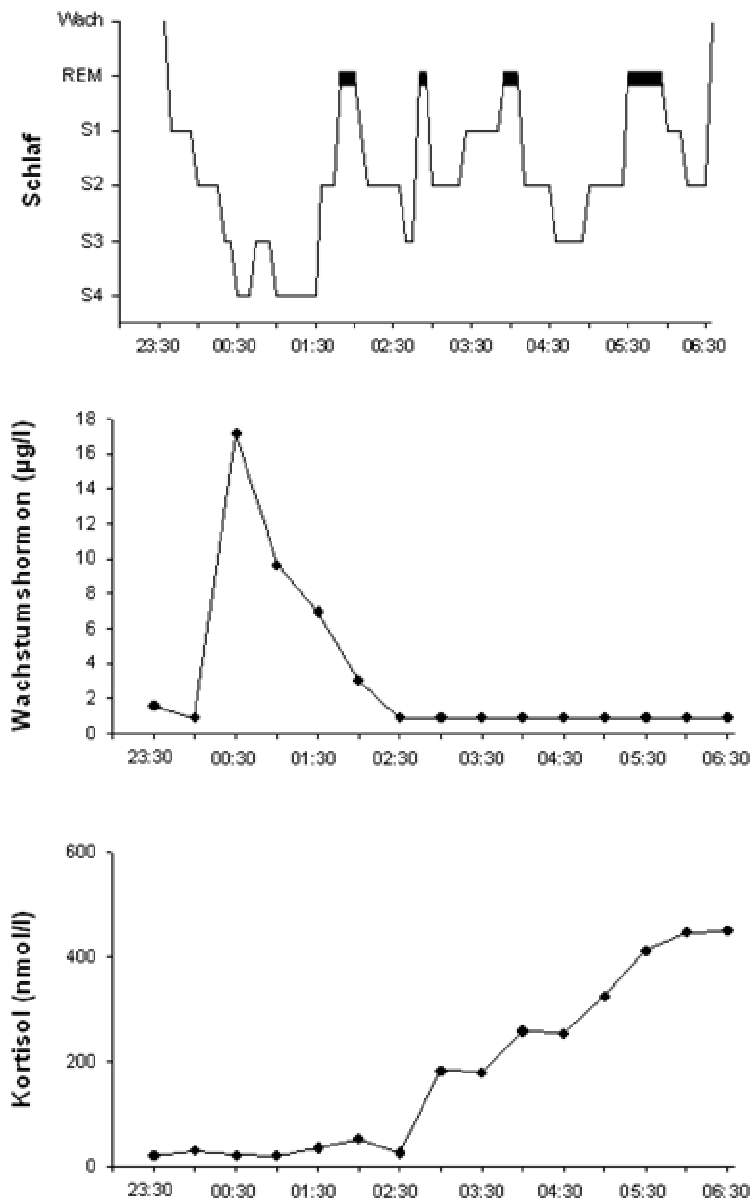


Abb.3: Typisches neuro-endokrines Schlafprofil eines gesunden 34-jährigen Mannes für Wachstumshormon und Kortisol (Born und Fehm, 1998b)

Andere Studien fanden heraus, dass die Neuropeptide CRH (Cortisol-Releasing Hormone) und GHRH (Growth Hormone-Releasing Hormone) sich gegenseitig beeinflussen und eine wichtige Rolle in der Schlafregulation spielen (Steiger und Holsboer, 1997). Die stündliche Gabe von CRH zwischen 22 und 1 Uhr stimulierte über eine Erhöhung von ACTH die Kortisolsekretion bei gleichzeitiger Hemmung von GHRH, Wachstumshormon und Tiefschlaf (Holsboer et al., 1988). Dagegen führte die stündliche Gabe von GHRH zu inversen Effekten. Wachstumshormonspiegel und der Tiefschlaf nahmen zu und CRH- und Kortisolausschüttung waren deutlich inhibiert (Steiger et al., 1992).

Veränderungen dieses Gleichgewichtes zwischen CRH und GHRH tragen somit vermutlich auch zu Veränderungen der schlafassoziierten endokrinologischen Aktivität von Kortisol und Wachstumshormon bei. Eine weitere Studie bestätigte den schlafbeeinträchtigenden Effekt hoher Kortisolspiegel (Vgontzas et al., 2002). Desweiteren konnte gezeigt werden, dass der Aktivitätsanstieg der HHN-Achse vor dem Aufwachen zeitlich abhängig vom antizipierten Aufwachzeitpunkt ist und diese Aktivitätszunahme wiederum den Aufwachprozess zu triggern scheint. Schließlich steigert das Aufwachen selbst die ACTH- und Kortisolausschüttung um ein weiteres (Born et al., 1999).

Die Studie an gesunden Probanden (**Abbildung 4**) zeigte, dass erwarteter langer Schlaf (9Uhr) im Vergleich zu angekündigtem frühem Gewecktwerden (6Uhr) mit einem verminderten Anstieg der ACTH-Konzentration im Blut in den Morgenstunden einhergeht. Ein annähernd identischer Verlauf der ACTH-Werte gab es bei Probanden, bei mit Erwartung auf längeres Ausschlafen zu Bett gingen, aber dann überraschend früh geweckt wurden.

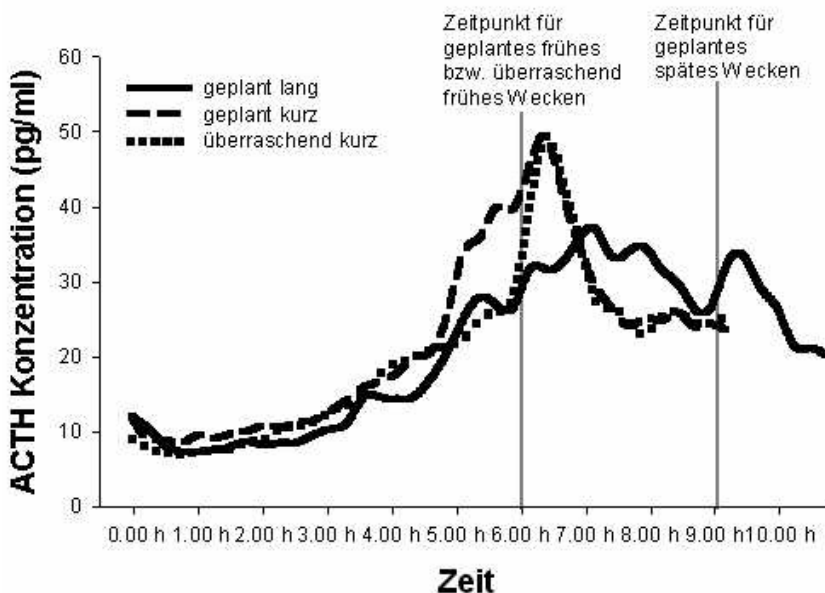


Abb.4: Morgendlicher Verlauf der ACTH Konzentration im Plasma in Abhängigkeit vom antizipierten und tatsächlichen Aufwachzeitpunkt (modifiziert nach Born et al. Nature 1999)

- Wachstumshormon (HGH, human growth hormone): Anders als bei der HHN-Achse induziert der Schlaf die hypophysäre Sekretion des Wachstumshormons (**Tabelle 3** weiter unten). Bereits nach Mitte des 20. Jahrhunderts wurde ein schlafinduzierender Effekt von Wachstumshormon beschrieben (Takahashi et al., 1968). Es gibt derweil eindeutige Beobachtungen, dass der Schlafbeginn mit vermehrter Sekretion von Wachstumshormon einhergeht (Born et al., 1988; Steiger et al., 1996). Kurz nach der Einschlafphase zu Beginn der Nacht kommt es, besonders durch den Tiefschlaf gefördert, zur maximalen Ausschüttung von Wachstumshormon, während sie in der zweiten Nachthälfte auf einem niedrigen Niveau verbleibt (**Abbildung 3** siehe oben). Neben der Wachstumsregulation bis zum Ende der Pubertät stimuliert das Hormon die Zellregeneration beim Erwachsenen. Somit leistet die nächtliche Ausschüttung von Wachstumshormon einen wichtigen Beitrag zur Erholung des Körpers im Schlaf sowie zum regelrechten Körperwachstum.

Das Wachstumshormon gilt als ein schlafabhängiges Hormon. Lässt man die Probanden tagsüber schlafen, kommt es ebenfalls zu einem vergleichbaren Anstieg der Wachstumshormonspiegel. Bei verzögertem Einschlafen ist die HGH-Ausschüttung gestört und der Sekretionsgipfel erscheint nach einer Latenzphase (Roehrs, 2000). Bleiben Versuchspersonen bei Schlafentzug jedoch nachts wach, geht dies mit einer deutlich verringerten Sekretion einher und ein HGH-Peak bleibt aus (Steiger et al., 1987). Weiterhin sind beim HGH im Tagesverlauf deutliche geschlechts- und altersspezifische Unterschiede bekannt. Während beim Mann ein HGH-Peak unmittelbar nach Schlafbeginn sich einstellt, zeigt das weibliche Sekretionsmuster einen uneinheitlicheren Verlauf auf mit mehreren sowie häufig niedrigeren Sekretionsgipfeln (van Cauter und Copinschi, 2000; Antonijevic et al., 2000b).

Mit dem Alter nehmen die Tiefschlafphasen und gleichzeitig die Ausschüttung von Wachstumshormon ab (**Abbildung 2** weiter oben). Zudem ist bekannt, dass die Gabe von GHRH (Growth Hormone-Releasing Hormone) den Schlaf von jungen wie alten Menschen fördert und Somatostatin den Schlaf älterer Menschen verschlechtert (Frieboes et al., 1997).

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über den deutlichen Einfluss des Schlafes auf das Sekretionsverhalten der in diesem Kapitel beschriebenen endokrinen Systeme.

Endokrines System	Einfluss des Schlafes	Stärke des Einflusses
Wachstumshormon	Früher nächtlicher Schlaf (Tiefschlaf) erhöht die Sekretion	stark
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse	Früher nächtlicher Schlaf (Tiefschlaf) vermindert die sekretorische Aktivität und besonders die Stimulierbarkeit der Achse	moderat
Prolaktin	erhöht die Sekretion	stark
Thyreoida-stimulierendes Hormon (TSH)	Früher nächtlicher Schlaf (Tiefschlaf) vermindert die Sekretion	moderat
Leptin	erhöht die Sekretion	moderat
Ghrelin	erhöht die Sekretion	moderat

***Tab.3:** Akuter Einfluss von Schlaf auf das Sekretionsverhalten verschiedener endokriner Systeme (Schultes, 2007)*

- Prolaktin: Auf die Sekretion des hypophysären Prolaktins besitzt Schlaf besonders fördernden Einfluss (**Tabelle 3**). Insbesondere der Tiefschlaf setzt in hohem Maße Prolaktin aus der Hypophyse frei. Dieser Effekt ist auch während Schlafepisoden am Tag zu beobachten. Es gibt Hinweise, dass Prolaktin den Schlaf und insbesondere den REM-Schlaf fördert. Das Aufwachen hingegen führt zu einem raschen Abfall der Prolaktinkonzentration im Blut. Die biologische Funktion der Interaktion zwischen Prolaktin und Schlaf ist bisher unklar. Das Katecholamin Dopamin spielt eine inhibitorische Rolle in der Prolaktinsekretion. Ein reduzierter dopaminerger Tonus während des Schlafes bahnt offensichtlich die Prolaktinfreisetzung im Schlaf.

- TSH (Thyreoida stimulierendes Hormon oder Thyreotropin): Schlaf wirkt auf die thyreotrope Achse inhibitorisch (**Tabelle 3**). Vor dem Einschlafen kommt es durch zirkadiane Einflüsse zu einem Anstieg der TSH-Spiegel im Blut. Dieser wird im Folgenden durch die Tiefschlafphase der ersten Nachthälfte gebremst. Diese Suppression hält im weiteren Schlaf an. Bedingt durch lange Halbwertszeiten von Thyroxin bzw. Trijodthyronin bleiben ihre Konzentrationen im Blut während des Schlafes nahezu unbeeinflusst.

- Leptin und Ghrelin: Einen moderat fördernden Einfluss übt Schlaf auf die Sekretion der für die Körpergewichtsregulation bedeutsamen, in ihrer biologischen Funktion jedoch nicht endgültig geklärten Hormone Leptin und Ghrelin (**Tabelle 3**). Leptin, ein appetitzügelndes Hormon aus Fettzellen, hemmt das Auftreten von

Hungergefühlen und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Regulierung des Fettstoffwechsels. Ghrelin (= Growth Hormone Release Inducing Hormon) ist ein appetitanregendes sowie seinem Akronym nach Wachstumshormon stimulierendes Hormon, welches in der Magenschleimhaut produziert wird. Schlaffunktionen und die Regulation des Körpergewichts hängen somit offenbar eng miteinander zusammen.

- Melatonin (aus dem Pinealorgan = Epiphyse/Zirbeldrüse): Die Hormonproduktion des schlaffördernden Melatonins wird von Tageslicht in das Auge gehemmt, sie beginnt jedoch mit Anbruch der Dunkelheit und bleibt auf einem erhöhten Niveau bis zum Sonnenaufgang (Roehrs 2000). Die Melatoninsekretion wird als ein guter Indikator der endogenen biologischen Uhr angesehen (Lewy et al., 1996). Das Melatonin hat neben der schlaffördernden Wirkung noch diverse Steuerungsfunktionen wie Kontrolle des Tag-Nacht-Rhythmus, Hemmung reproduktiver Prozesse, Steigerung der Immunantwort sowie Reduktion von Zellschäden (Nagtegaal et al., 1998).

Während der neunziger Jahre wurden weitere Funktionen und Effekte von Melatonin auf den menschlichen Organismus entdeckt beispielsweise nächtliche Senkung der Körperkerntemperatur (Cagnacci et al., 1992), was einen tieferen Schlaf (Park et al., 1999) und eine gesteigerte Schlafqualität nach sich zieht (Kendler 1997). Im Alter geht die Melatoninproduktion zurück. Eine Studie konnte einen positiven Effekt von Melatonin auf den Schlaf von schlafgestörten älteren Menschen nachweisen. Demnach kann ein verminderter Melatoninspiegel ein Faktor bei Schlaflosigkeit sein kann (Olde Rickert und Rigaud, 2001). Veränderte Melatoninsekretion steht in Zusammenhang mit einer gestörten Schlaf-Wach-Rhythmik älterer Menschen sowie Alzheimer-Patienten (Skene und Swaab, 2003). Trotz dieser Erkenntnisse sind noch nicht alle Einzelheiten über Melatonin ausreichend erklärt.

1.2.5. Desynchronisation des Schlafs und Krankheitsbedeutung

Schlafstörungen und Schlafmangel sind in den westlich geprägten Gesellschaften keine Rarität mehr. Parallel nimmt die Prävalenz etwa von Adipositas und Diabetes mellitus drastisch zu. Wie in den vorangegangenen Abschnitten dargelegt, beeinflusst Schlaf verschiedene, potentiell klinisch bedeutsame endokrine Funktionen, deren „innere Uhren“ als Zeichen der Adaptation in der Regel im Einklang mit äußeren Zeitgebern stehen. Auf diese Weise kann Schlaf grundsätzlich als stabilisierend auf die Gesundheit des Einzelnen angesehen werden.

Kommt es endogen oder exogen zur Desynchronisation dieser komplexen Rhythmen, gerät also die Balance der neuroendokrinen Rhythmik durch beispielsweise außergewöhnlich belastende Ereignisse, Schichtdienste oder lange Flugreisen aus den Fugen, so kann dies über akute Schlafdefizite und subchronische Schlafstörungen weitergehend zu nachteiligen Auswirkungen auf den Organismus führen. Ein unbefriedigender Schlaf wirkt sich bei jungen wie auch älteren Menschen ähnlich mit Tagesmüdigkeit aus. Zudem sind Aufmerksamkeit, Kognition und Gedächtnis beeinträchtigt, depressiven Störungen und Unfallgefahr nehmen zu (Roehrs und Roth, 1994).

Eine andere Studie hat festgestellt, dass ein mehrtägiger Schlafentzug nicht grundsätzlich körperliche Schädigungen zur Folge hat. Jedoch erhöhe sich unwiderstehlich der Schlafdruck. Die Versuchspersonen konnten ohne sekundenkurze Mikroschlafanfälle praktisch nicht mehr wach gehalten werden. Konsequenzen sind ausgeprägte Müdigkeit mit psychischen Veränderungen und schweren Leistungseinbußen (Jordan und Hajak, 1997).

Spontane oder experimentelle Störungen der zirkadianen Rhythmik können die Kognition beeinträchtigen und zu Stimmungsschwankungen führen. Erhöhte man beispielsweise bei Probanden während des frühen nächtlichen Schlafs mittels Hydrocortisoninfusionen die Kortisolkonzentrationen, so führte dies zu einer deutlichen Beeinträchtigung der morgendlichen Gedächtnisleistung (Born und Fehm, 1998b).

Wie weiter oben erwähnt, nimmt mit zunehmendem Alter neben der Gesamtschlafdauer auch der Anteil des Tiefschlafs am Gesamtschlaf ab (**Abbildung 5**). Damit sind deutlich reduzierte Wachstumshormonspiegel verbunden (van Cauter et al., 2000). Der Rückgang des REM-Schlafes im Alter resultiert hingegen in erster Linie aus dem Kortisolanstieg (Vgontzas et al., 2003).

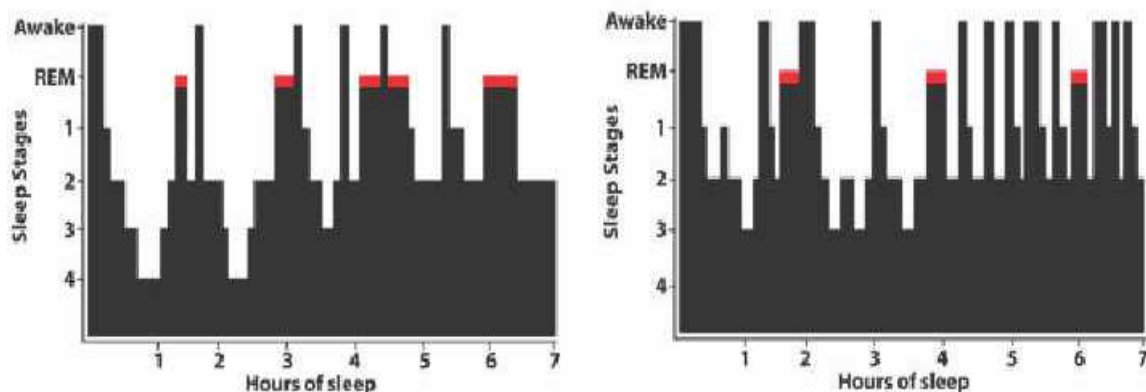


Abb.5: Schlafarchitektur eines jungen Erwachsenen (links) und Schlafarchitektur eines 70-jährigen (rechts), aus: www.kindundschlaf.de

Somit scheinen erniedrigte Kortisolkonzentrationen bei gleichzeitig erhöhtem Wachstumshormonsniveau in der frühen ersten Nachthälfte offensichtlich Einfluss auf die Effektivität schlafassoziierter Gedächtnisbildung zu haben. Alle diese Erkenntnisse könnten insbesondere bei älteren Menschen mitverantwortlich sein für die Verschlechterung der Gedächtnisleistung ebenso wie für Störungen des Glukosestoffwechsels. Schlafdefizite beeinträchtigen letztendlich auf diese Weise Gesundheit, Sicherheit und Produktivität (Carskadon und Roth, 1991; Rosenthal et al., 1993). Da Kortisol den Glukosestoffwechsel stark beeinflusst, spielt es als möglicher Faktor für schlafmangelbedingte Störungen im Glukosestoffwechsel eine bedeutende Rolle (Schultes et al., 2005).

Zusammenfassend übt Schlaf einen stabilisierenden Einfluss auf endokrine Systeme aus. Schlafdefizite dagegen können hormonelle Gleichgewichte destabilisieren und zu endokrinen Störungen führen. Schlafmangel hat somit offenbar hormonell vermittelt Anteil an der Entstehung chronischer Erkrankungen wie beispielsweise Adipositas und Diabetes mellitus (Schmid und Schultes, 2006). Gemäß aktuelleren Studien können unbehandelte Schlafstörungen tatsächlich die Gesundheit des Patienten gefährden und zu einem Anstieg von Morbidität und Mortalität führen (Barthlen 2002).

1.3. Polysomnographie

1.3.1. Schlaf-EEG

Die Messung der hirnelektrischen Aktivität im Schlaf mittels Elektroenzephalogramm (EEG) der Augenbewegungen (EOG) und der Muskelanspannung (EMG) ist ein international angewandtes und standardisiertes Routineverfahren in der neurologischen Diagnostik (Rechtschaffen und Kales, 1968) zur objektiven Erfassung und Beurteilung des Schlafes. Die Ableitung erfolgt bipolar zwischen zwei Elektroden auf der Kopfhaut oder unipolar zwischen einer Elektrode auf der Kopfhaut und einer indifferenten Elektrode (Ohrläppchen). Es werden die Amplitude, Frequenz, Verteilung, Form und Häufigkeit der im EEG aufgezeichneten Hirnpotentiale ausgewertet (Schmidt, 1985). **Abbildung 6** stellt wichtige Hirnpotentiale dar.

Im ruhigen Wachzustand bei geschlossenen Augen beobachtet man sog. Alpha-Wellen (8 -13 Hz langsame Wellen mit Maximum über Okkzipitalhirnregion) bei einem gesunden

Erwachsenen. Beim Öffnen der Augen, auf Sinnesreiz oder bei geistiger Tätigkeit treten hochfrequentere sog. Beta-Wellen (14-16 Hz) niedrigerer Amplitude auf. Im Schlaf herrschen deutlich langsamere sog. Theta- (4-8 Hz) und Delta-Wellen (0,3-3,9 Hz) höherer Amplitude vor (Christian, 1982). Episodische sog. Schlafspindeln (11-15Hz) sind spezifisch für Schlafstadium 2, treten dort zu den Theta-Wellen auf und bestätigen das sichere Einschlafen.

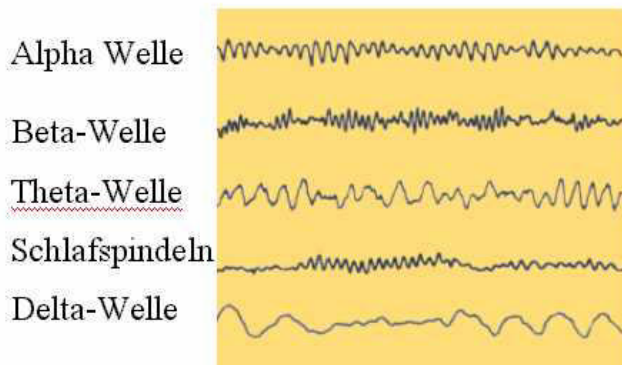


Abb.6: Verschiedene Hirnstrompotentiale im Schlaf-EEG (www.schlafmedizin-aktuell.de)

1.3.2. Schlafstadien

Der Schlaf lässt sich anhand des EEG in definierte Schlafstadien einteilen und somit dokumentieren (**Abbildung 7**): Wachzustand, Non-REM-Schlaf aus Schlafstadien S1 (Einschlafphase, Leichtschlaf), S2 (oberflächlicher Schlaf), S3 und S4 (Tiefschlaf, slow wave sleep SWS) sowie REM-Schlaf (Traumschlaf).

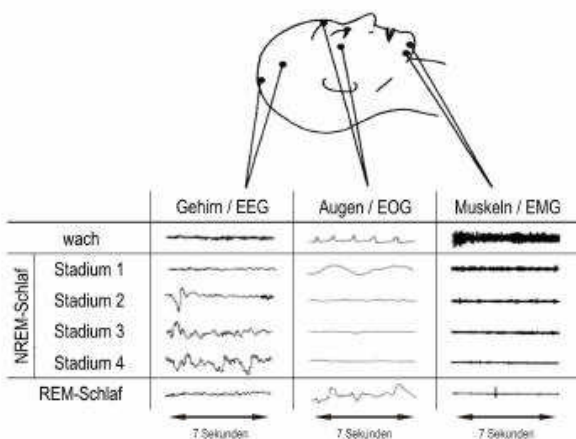


Abb.7: Schlafstadien mittels Stromkurven von Gehirn (EEG), Augen (EOG) und Muskeln (EMG). Mit zunehmender Tiefe des NREM-Schlafes (Stadium 1-4) werden die Hirnstrompotentiale größer und langsamer, wobei die Muskelspannung der Skelettmuskulatur abnimmt. Augenbewegungen finden sich allein in der Wachphase und charakteristisch im REM-Schlaf (Borbély, 1998).

In der Ermüdungsphase vor dem Schlaf beobachtet man als Ausdruck der Entspannung einen kurzzeitigen Amplitudenanstieg der Alpha-Wellen, danach werden sie kleiner und langsamer. Während des Einschlafstadiums S1 werden die Alpha-Wellen von

flachen Theta-Wellen (5-7 Hz) mit Maximum über dem frontalen Bereich abgelöst. Zudem treten dort und parietal kleine Beta-Wellen auf.

Das S1-Schlafstadium stellt eine inhomogene Phase mit intermittierenden Serien von Alpha-Wellen als Ausdruck kurzzeitiger Bewusstseinsaufhellungen dar, bevor es zum endgültigen Schlaf kommt. In dieser noch wechselhaften Phase lassen sich noch horizontale und unwillkürlich langsame Pendelbewegungen der Augen (0,2 – 0,6 Hz) registrieren, die sich beim Übergang in tiefere Schlafstadien oder beim Aufwachen verlieren.

Im Stadium S2 treten vorwiegend Theta-Wellen auf. Dazu erscheinen sog. Schlafspindeln, spindelförmige episodische Rhythmen in 10- bis 20-sekündigen Abständen (11-15 Hz). Sie sind typisch für das S2-Schlafstadium und dokumentieren das sichere Einschlafen. Die Stadien 3 und 4 werden zusammengefasst als Tiefschlaf oder „Slow-Wave“-Schlaf bezeichnet, da hier langsame Theta- und Delta-Wellen (1-3 Hz) vorkommen (Jovanović, 1971; Koella, 1973; Feinsilver 2003).

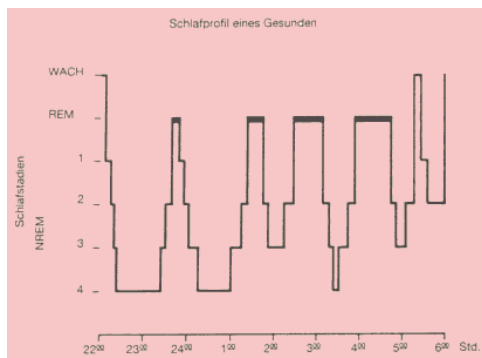
Der REM-Schlaf ist durch Folgendes gekennzeichnet: unregelmäßige, rasche, horizontale und vertikale Augenbewegungen im EOG (5-10 Hz) sowie flache, unregelmäßige Hirnströme mit rascher Aktivität Theta-Wellen (4 bis 8 Hz) und langsame Alphawellen im EEG. Zudem ist die Weckschwelle im Vergleich zur Tiefschlafphase stark erhöht bei maximal herabgesetztem Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur, ausgenommen Herz, Zwerchfell und Augenmuskeln (Christian, 1982; Schmidt, 1985; <http://de.wikipedia.org/wiki/REM-Schlaf>).

Während einer Nacht werden die einzelnen Schlafstadien wiederholt durchlaufen. Die Periodendauer eines NREM-REM-Zyklus beträgt 90-120 Minuten, welche in einer 7-8 stündigen Nacht 3-6 Mal wiederholt wird (Roehrs, 2000). Die einzelnen Phasen des Schlafzyklus variieren in ihrer Länge. **Table 4** stellt den Prozentualen Anteil der Schlafstadien am Gesamtschlaf dar.

Schlafstadium	Anteil am Gesamtschlaf
NREM 1	2-5 %
NREM 2	45-50 %
NREM 3	3-8 %
NREM 4	10-15 %
REM	20-25 %

Tab.4: *Prozentuale Anteile der Schlafstadien am Gesamtschlaf dar (nach Jordan und Hajak, 1997)*

Die Tiefschlafphasen (Delta-Schlaf, NREM 3 und 4) dominieren in den ersten Schlafstunden, nehmen dann an Dauer zugunsten leichterer Schlafstadien zum Schlafende weiter ab (**Abbildung 8**). Im letzten Zyklus dominiert die S2-Phase (Zee und Turek, 1999). Ebenso nimmt die REM-Phase von Beginn der Schlafenszeit (etwa 5-10 Min.) bis in die frühen Morgenstunden (etwa 25 Min.) auf Kosten der Tiefschlafphase (Feinsilver 2003) zu. Häufig erwacht man morgendlich aus dem REM-Schlaf heraus (Christian, 1982).



Bendtson et al., 1991; DCCT, 1991) und zu gesteigerter Sekretion von Kortisol sowie Wachstumshormon (Mitrakou et al., 1991; Cryer, 1997; Sandoval et al., 2006) führt. In unserer Studie beobachteten wir 14 T1DM Patienten und 14 gesunde Kontrollprobanden während des Nachtschlafes über 7 Stunden unter nicht-hypoglykämischen Bedingungen. Schlafassoziierte Hormone wurden regelmäßig alle 30 Minuten gemessen. Die Befindlichkeit wurde anhand eines standardisierten Fragebogens abgefragt.

Die vorliegende experimentelle Studie geht folgenden Fragen nach:

- Welche Veränderungen im Vergleich zu Gesunden gibt es in der neuroendokrinen Schlafarchitektur bei T1DM Patienten unter nicht-hypoglykämischen Studienbedingungen?
- Wie ist bezüglich der Schlafqualität die Befindlichkeit am Morgen nach dem Schlaf bei T1DM Patienten?

II Material und Methoden

2.1. Untersuchungskollektiv

An der experimentellen Studie nahmen freiwillig 14 Probanden mit Typ1 Diabetes mellitus (davon 7 Frauen) sowie 14 gesunde Probanden (davon 7 Frauen) zwischen 20 bis 40 Jahren teil, die in Alter (Durchschnittsalter \pm Standardfehler: $31,3 \pm 2,6$ Jahre und $28,9 \pm 1,5$ Jahre) und Body-Mass-Index ($24,2 \pm 0,8$ kg/m² und $23,1 \pm 0,7$ kg/m²) vergleichbar übereinstimmten.

Die Probanden hatten in den 4 Wochen vor Studienbeginn einen regelmäßigen Tag- und Nachtrhythmus und arbeiteten nicht im Schichtdienst, insbesondere keine Nachtdienste. Alle gesunden Studienteilnehmer nahmen keine Medikamente ein. Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden wesentliche Informationen zu Erkrankungen in der Familie und zur Lebensführung erfasst. Zudem wurde der Gesundheitszustand der Testpersonen anhand einer körperlichen Untersuchung und eines Routinelabors beurteilt. Während der Zeit, an der sie an den Experimenten beteiligt waren, nahmen die Testpersonen an keinen weiteren Studien oder Blutspenden teil.

Probanden mit T1DM wurden nur in die Studie aufgenommen, wenn sie keine klinischen Hinweise für diabetische Komplikationen aufwiesen. Die durchschnittliche Erkrankungsdauer dieser T1DM Patienten betrug $9,3 \pm 1,6$ Jahre (Zeitspanne: 1 - 23

Jahre), und der mittlere HbA1c-Wert war um $7,7 \pm 0,3$ % (Wertebereich: 6,0 – 10,0 %; obere Normwertgrenze 6,7 %). Zehn Patienten mit T1DM führten eine intensivierete Insulintherapie durch mit täglich wenigstens drei Injektionen Normalinsulin und ein bis zwei Injektionen langwirksamem Insulin. Die verbleibenden vier T1DM Patienten wurden mit einer Insulinpumpentherapie mit kontinuierlicher subkutaner Insulininjektion (CSII) behandelt. Die durchschnittliche kumulative Insulindosis betrug 54,9 IE pro Tag (Standardfehler $\pm 3,9$ IE).

Die Studie wurde vor der Durchführung der Experimente entsprechend der Deklaration von Helsinki von der Ethikkommission der Universität Lübeck geprüft und bewilligt (AZ: 00-127). Alle Probanden wurden über den Ablauf und das Ziel der Studie aufgeklärt und erteilten schriftlich ihre Einwilligung zur Durchführung der erforderlichen Untersuchungen sowie der Blutabnahmen.

2.2. Studiendesign und Studienablauf

Die Probanden wurden angewiesen, an den Tagen vor den Versuchen keinen Alkohol zu trinken, keine schweren körperlichen Tätigkeiten auszuüben und spätestens um 23 Uhr zu Bett zu gehen. An den Versuchstagen sollten sie keine koffeinhaltigen Getränke zu sich nehmen und ab 19:30 Uhr nüchtern bleiben. Eine Eingewöhnungsnacht bot den Testpersonen die Gelegenheit, die Räumlichkeiten und Versuchsbedingungen mitsamt der Versuchsapparatur kennen zu lernen.

Im Anschluss an die Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor folgte die Versuchsnacht. Die Testpersonen stellten sich um 20 Uhr im Schlaflabor vor. Angaben der Probanden zu Symptomen, Befindlichkeit und Müdigkeit wurden mittels Fragebögen und einer standardisierten Adjektiv-Kontrollliste (Eigenschaftswörterliste, EWL) (Janke und Debus, 1978) abends zwischen 20:30-20:50 Uhr sowie am Morgen zwischen 6:50-7:10 Uhr nach der Versuchsnacht aufgenommen. Es wurden zwei intravenöse Kunststoff-Verweilkanülen (Braunülen®) gelegt, eine am Handrücken für die Glukose-Infusionslösung, die andere in der Kubitalvene des anderen Arms für die regelmäßige Blutprobenentnahme.

Zur Schlafstadienüberwachung mittels standardisierter Polysomnographie (**Abbildung 9**) wurden Elektroden auf die Kopfhaut (Elektroenzephalogramm, EEG), um die Augen (horizontales und vertikales Elektroofokulogramm, EOG) als auch am Kinn (Elektromyogramm, EMG) platziert.

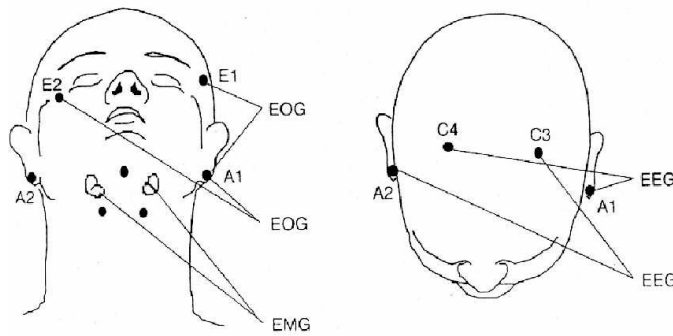


Abb.9: Positionierung der Elektroden für Aufzeichnung von elektrischen Strömen von Gehirn (Elektroenzephalogramm, EEG), durch Augenbewegungen (Elektrookulogramm EOG) sowie der Muskelspannung (Elektromyogramm, EMG) nach Rechtschaffen und Kales, 1968

Die Infusionen und Blutabnahmen führten wir über 2 m lange, 1×2 mm dünne Kunststoffinfusionsschläuche durch (Combidyn Druckschlauch, Pressure Monitoring Tubing PE 1×2 mm, 200 cm, transparent, B. Braun Melsungen A.G., Germany), die zusammen mit den ableitenden EEG-Elektroden vom schallgedämpften Schlafraum der Probanden über eine kleine 10x10cm große Wandöffnung in unser Arbeitslabor nebenan geführt wurden. In unserem Arbeitslabor befanden sich Infusomaten, Zentrifugen und zur Schlafdokumentation das EEG-Gerät (EEG-Serie 4400, Nihon Kohden GmbH, Germany).

Die Probanden begaben sich nach den Versuchsvorbereitungen zu Bett, um 23 Uhr wurde das Licht abgeschaltet. Während des Schlafes wurde der Proband mit einer Videokamera überwacht. Um 6:30 Uhr wurden die Testpersonen geweckt. Blutproben wurden während des Schlafes in diesem Zeitraum regelmäßig alle 30 Minuten genommen. Das Blut wurde in vorgekühlte Polystyrolröhrchen gesammelt und anschließend kühl gelagert. Die gewonnenen Blutproben wurden spätestens nach zwanzig Minuten bei 4°C bei 2000×g zentrifugiert (Sigma ZK 15, SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Germany) und in 1,5 ml große Eppendorfgefäße abpipettiert. Die Proben wurden anschließend eingefroren und bis zur Assay-Durchführung in Kühltruhen bei minus 80°C gelagert.

Der Schlaf der Probanden wurde zu keinem Zeitpunkt der Studie durch die Laborarbeiten und die dadurch verursachten Geräusche gestört. Die polysomnographischen Aufzeichnungen wurden während des Schlafes stets kontrolliert. Aus den Blutproben wurde die Plasmaglukose stets direkt gemessen. Spontane nächtliche Unterzuckerungen (<70mg/dl [$<3,9$ mmol/l]) bei den Probanden mit T1DM wurden vorsichtig mittels Infusionen mit 20%iger Glukoselösung (Delta Pharma, Pfullingen, Deutschland) vermieden. Dies war bei 5 Personen der Fall. Anhand der EEG-Aufzeichnungen konnten später die einzelnen Schlafstadien bestimmt werden.

2.3. Labormethoden

Schlafdokumentation: Die polysomnographischen EEG-Aufzeichnungen wurden visuell in 30 Sekunden-Abschnitten nach standardisierten Leitlinien ausgewertet (Rechtschaffen und Kales, 1993) und von einer weiteren Person überprüft, um Fehler bei der Schlafstadienbestimmung zu vermeiden. Für die Analyse des Schlafes wurden folgende Parameter definiert: Ende der ersten Nachthälfte mit Anfang der zweiten Nachthälfte um 3:00 Uhr, Gesamtschlafzeit (TST, total sleep time), Wachzeit (Dauer des Wachseins nach dem Schlafeintritt), Schlafstadien S1, S2, S3, S4, SWS (slow wave sleep, zusammengesetzt aus den Schlafstadien S3 und S4), REM-Schlaf (in Minuten und % der Gesamtschlafzeit). Körperbewegungen anhand des EMG waren dabei zur Differenzierung unterstützend.

Befindlichkeit: Eine standardisierte Eigenschaftswörterliste (EWL) wurde verwendet, um aktuelle Befindlichkeit, Emotionen und Müdigkeit vor wie nach dem Schlaf zu erfassen (Janke und Debus, 1978). Sie besteht aus insgesamt 123 Adjektiven, die 14 Emotionszustände beschreiben: 'Aktiviertheit', 'Desaktiviertheit', 'Müdigkeit', 'Benommenheit', 'Extravertiertheit', 'Introvertiertheit', 'Selbstsicherheit', 'Wohlbefinden', 'Erregtheit', 'Empfindlichkeit', 'Ärger', 'Ängstlichkeit', 'Betrübtheit' und 'Verträumtheit'. Die Probanden mussten ankreuzen, ob die einzelnen Adjektive ihrer aktuellen Stimmung entsprechen oder nicht. Aus den Angaben konnte bei der Auswertung auf die Stimmung des Probanden geschlossen werden.

Blutprobenanalyse (Assays): Zur Bestimmung der Plasmaglukose-Konzentration über die Glukoseoxidase-Methode wurde das Gerät Glucose Analyzer II verwendet (Beckman Instruments, Incorporation, Palo Alto, California). Folgende Analyseverfahren und Geräte dienten der Hormonbestimmung im Blut: Geräte mit dem Radioimmunoassay-Verfahren (RIA) wurden zur Messung des Serum-Insulins (Pharmacia Insulin RIA 100, Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden; Insulin Inter-Assay-Variationskoeffizient (VK) von <5,8% und Intra-Assay-VK <5,4%) sowie des Serum-Wachstumshormons (HGH) (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA; HGH Inter-Assay-VK <3,4%, Intra-Assay-VK <1,6%) angewandt. Das Plasma-ACTH wurde mit Hilfe eines Immunlumineszenz-Assays bestimmt (ILMA; Lumitest, Brahms Diagnostica, Berlin, Germany; ACTH Inter-Assay-VK <5,1%, Intra-Assay-VK <3,2%). Die Serumkonzentration von Kortisol wurde mittels ELISA-Verfahren (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; Enzymun-Test Cortisol, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany;

Kortisol Inter-Assay-VK $\leq 3,9\%$ und einem Intra-Assay-VK von $\leq 2,0\%$) gemessen. Weiterhin erfolgte die Analyse der Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin mit Hilfe der HPLC-Technik (High Pressure Liquid Chromatography; Adrenalin: Inter-Assay-VK $<5,6\%$, Intra-Assay-VK $<2,9\%$; Noradrenalin: Inter-Assay-VK $<5,6\%$, Intra-Assay-VK $<2,9\%$). Schließlich wurden mittels Immulite (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) folgende Hormone bestimmt: Serum-Prolaktin (Inter-Assay-VK $<6,4\%$, Intra-Assay-VK $<5,7\%$), Serum-Leptin (Inter-Assay-VK $<3,3\%$, Intra-Assay-VK $<3,0\%$) und Serum-TSH (Inter-Assay-VK $<10,0\%$, Intra-Assay-VK $<6,2\%$).

2.4. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen der erhobenen Hormon- sowie Schlafdaten erfolgten mittels ANOVA (Analysis of variance, maschinelle Varianzanalyse). Ergebnisse werden als Mittelwerte \pm mittlere Standardfehler angegeben.

Die ANOVA berücksichtigt die Faktoren „Zeit“ (dieser repräsentiert die verschiedenen Messungen im Laufe der Nacht) und „Gruppe“ (dieser unterscheidet Probanden mit T1DM und gesunde Testpersonen). Die Flächenwerte unter der Kurve (AUC-Werte), berechnet sowohl für die komplette Nacht als auch getrennt für die erste bzw. zweite Nachthälfte (23:30-3:00 Uhr bzw. 3:00 – 6:30 Uhr), wurden unter Verwendung des sog. unpaired Student's t-Tests zwischen beiden Probandengruppen verglichen.

ANOVA diente ebenso der Analyse der adjektivischen Eigenschaftswörterliste (EWL), wobei die Faktoren „Zeit“ (dieser unterscheidet ‚Abend‘ und ‚Morgen‘) und „Gruppe“ (repräsentiert Probanden mit T1DM und gesunde Testpersonen) berücksichtigt wurden.

Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten (Pearson-Korrelationsanalysen) wurde durchgeführt, um die Wechselbeziehungen zwischen Schlafstadien und AUC-Werten für Wachstumshormon, Kortisol und ACTH zu untersuchen. Ein P-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen.

III Ergebnisse

3.1. Schlafdaten

Tabelle 5 fasst die polysomnographisch erhobenen Schlafdaten zusammen. Die Gesamtschlafzeit (TST) in Minuten unterschied sich zwischen Patienten mit T1DM und gesunden Probanden nicht (395 ± 15 gegenüber 404 ± 10 Minuten; $P = 0,93$). In beiden Gruppen war in der ersten Nachthälfte der Tiefschlaf (SWS, Slow Wave Sleep) vorherrschend, wohingegen der REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte vorwiegend anzutreffen war. Dies entspricht dem Verlaufsmuster einer typischen nächtlichen Schlaf-Architektur.

	T1DM Patienten	Gesunde Probanden	P-Wert
Erste Nachthälfte			
TST (Minuten)	$202,8 \pm 0,8$	$201,7 \pm 1,6$	0,83
Wachzeit (%)	$0,7 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,8$	0,25
S1 (%)	$11,9 \pm 1,7$	$17,8 \pm 3,3$	0,59
S2 (%)	$58,6 \pm 3,1$	$47,5 \pm 4,0$	0,04
SWS (%)	$21,3 \pm 3,7$	$24,7 \pm 3,3$	0,09
REM (%)	$7,5 \pm 1,5$	$8,6 \pm 1,8$	0,38
Bewegung (%)	$12,3 \pm 2,0$	$12,7 \pm 2,2$	0,33
Zweite Nachthälfte			
TST (Minuten)	$194,6 \pm 9,1$	$208,4 \pm 7,4$	0,69
Wachzeit (%)	$3,1 \pm 1,6$	$3,9 \pm 2,2$	0,21
S1 (%)	$16,3 \pm 2,4$	$20,3 \pm 4,9$	0,27
S2 (%)	$52,6 \pm 3,0$	$46,6 \pm 5,4$	0,04
SWS (%)	$8,3 \pm 2,3$	$7,0 \pm 2,0$	0,66
REM (%)	$20,0 \pm 2,3$	$22,2 \pm 2,5$	0,27
Bewegung (%)	$13,0 \pm 1,7$	$17,8 \pm 3,4$	0,68
Komplette Nacht			
TST (Minuten)	395 ± 15	404 ± 10	0,93
Wachzeit (%)	$1,8 \pm 0,8$	$2,6 \pm 1,1$	0,52
S1 (%)	$14,2 \pm 1,7$	$19,2 \pm 3,3$	0,34
S2 (%)	$55,6 \pm 2,4$	$47,2 \pm 4,1$	0,01
SWS (%)	$14,7 \pm 2,6$	$14,9 \pm 2,3$	0,75
REM (%)	$13,9 \pm 1,5$	$15,5 \pm 1,3$	0,58
Bewegung (%)	$12,4 \pm 1,7$	$15,1 \pm 2,3$	0,23

Tab.5: Schlafparameter während der ersten und der zweiten Nachthälfte (als Mittelwerte \pm Standardfehler, Prozent-Werte bezogen auf die Gesamtschlafzeit); TST – Gesamtschlafzeit (total sleep time) in Minuten; Wachzeit - Dauer des Wachseins nach dem Schlafeintritt; S1, S2 – Schlafstadium 1, Schlafstadium 2; SWS – Tiefschlafzeit (slow wave sleep) aus Schlafstadium 3 und 4; REM - sog. REM-Schlaf (rapid eye movement, „Traumschlaf“); P-Werte errechnet unter Verwendung des unpaired Student's t-Tests

Im Vergleich zu den gesunden Probanden zeigen die Patienten mit T1DM während der ersten Nachthälfte einen tendenziell leichteren Schlaf, d.h. sie verbrachten etwas weniger Zeit in der Tiefschlafphase (SWS) ($P = 0,09$). Dagegen verbrachten die Patienten mit T1DM sowohl in der ersten ($P = 0,04$) wie auch in der zweiten Nachthälfte ($P = 0,04$) signifikant längere Zeit im Schlafstadium 2 als die gesunden Testpersonen.

3.2. Befindlichkeit

Tabelle 6 (siehe Anhang) stellt die Befindlichkeitsergebnisse aus der Abfrage mittels der Eigenschaftswörterliste (EWL) zusammen. Überwiegend ergab die Auswertung keine signifikanten Unterschiede in der Befindlichkeit zwischen unseren beiden Versuchsgruppen.

Anders als bei den gesunden Probanden fällt bei Patienten mit T1DM der deutliche Anstieg des Gefühls der ‚Benommenheit‘ im Laufe der Nacht auf ($P < 0,001$ für ‚Zeit x Gruppe‘-Interaktion). Ebenso gaben die T1DM Patienten ein stark vermehrtes Gefühl ‚Müdigkeit‘ über die Nacht an ($P = 0,05$ für ‚Zeit x Gruppe‘), während dieses Gefühl bei den gesunden Probanden deutlich rückläufig war.

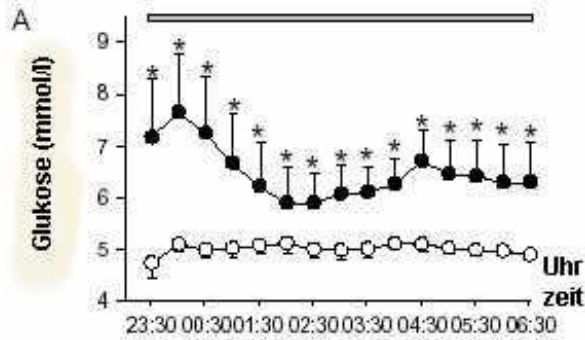
3.3. Endokrine Veränderungen im Schlaf

In unserer Studie haben wir während eines 7-stündigen Nachtschlafes unter nicht-hypoglykämischen Bedingungen bei Typ 1 Diabetes mellitus Patienten ebenso wie bei gesunden Kontrollprobanden regelmäßig alle 30 Minuten Blut abgenommen. Aus diesen Blutproben wurden für jede einzelne Person die Konzentrationen von Plasmaglukose sowie 9 ausgewählten schlafassoziierten Hormonen bestimmt. Nach der statistischen Auswertung wurden die Resultate der nächtlichen Hormonverläufe beider Versuchsgruppen graphisch gegenübergestellt. Im Folgenden werden die erhobenen nächtlichen Hormonprofile auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen nacheinander für Glukose bzw. jedes der neun Hormone verglichen und die Ergebnisse graphisch dargestellt.

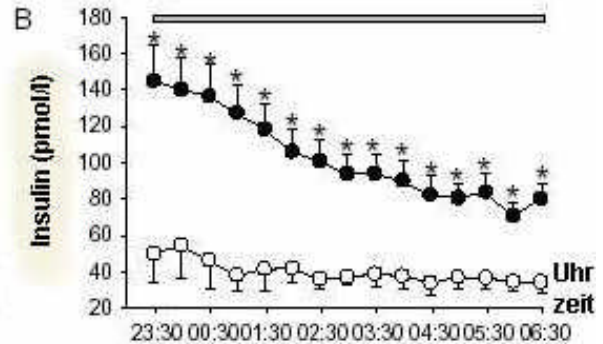
Erläuterung zu den Abbildungen 10A-J:

- Es sind die mittleren Blutkonzentrationen mit Standardfehler während eines 7-stündigen Nachtschlafs dargestellt für die gemessene Plasmaglukose (A) und die Hormone Insulin (B), ACTH (C), Kortisol (D), Wachstumshormon HGH (E), Adrenalin (F), Noradrenalin (G), Prolaktin (H), Leptin (I) sowie TSH (J).
- Die schwarzen Kreise stehen für Werte der 14 T1DM Patienten und die offene Kreise entsprechend für die 14 gesunden Kontrollprobanden.
- Waagerechte graue Balken symbolisieren Zeitintervalle, d.h. erste oder zweite Nachthälfte oder komplette Nacht, mit signifikant erhöhten Hormonkonzentrationen mit $P < 0,05$ mittels der maschinellen Varianzanalyse ANOVA. bei T1DM Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden.
- * = P -Werte $< 0,05$ errechnet unter Verwendung des unpaired Student's t -Tests

- Plasmaglukose und Insulin: Bei Patienten mit T1DM waren die Blutspiegel für Plasmaglukose ($P = 0,02$; **Abb. 10A**) und Serum-Insulin ($P < 0,001$; **Abb. 10B**) über die Nacht generell höher als bei den gesunden Kontrollprobanden. Im Laufe der Nacht zeigte sich eine Abnahme der Plasmaglukosespiegel, jedoch konnte diese Veränderung in der statistischen Auswertung nicht bestätigt werden ($P > 0,32$ für entsprechende Haupt- und Interaktionseffekte). Die Konzentration des Serum-Insulins nahm über die Nacht ab ($P < 0,001$ für den Zeithaupteffekt), dies ausgesprochen deutlich bei den Patienten mit T1DM ($P = 0,009$ für „Zeit x Gruppe“).

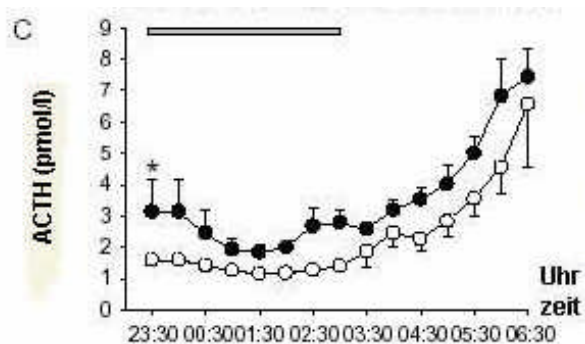


*Abb.10A: Nächtliches Hormonprofil
Glukose*

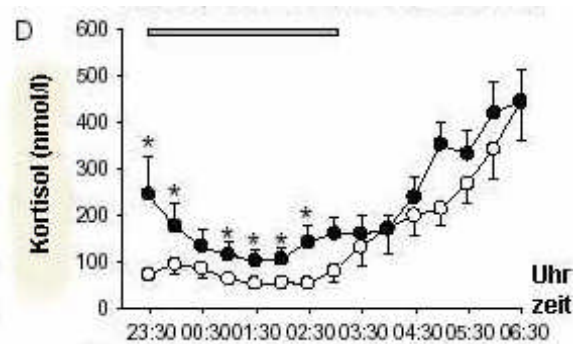


*Abb.10B: Nächtliches Hormonprofil
Insulin*

- ACTH, Kortisol: Die Blutkonzentrationen von Plasma-ACTH (**Abb. 10C**) und Serum-Kortisol (**Abb. 10D**) nehmen bei beiden Gruppen im Laufe der Nacht zu ($P < 0,001$ und $P = 0,002$ für die entsprechenden Zeithaupteffekte). Absolut betrachtet, liegen die ACTH Plasmaspiegel bei T1DM Patienten tendenziell höher als bei den Gesunden ($P = 0,05$), gleiches gilt für die mittlere Kortisolkonzentration, obwohl dort dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war ($P = 0,16$). Der $AUC_{23:30-03:00 \text{ Uhr}}$ der ersten Nachthälfte für ACTH war in T1DM Patienten signifikant höher (256 ± 39 gegenüber 163 ± 13 pmol/l*min; $P = 0,01$). Der $AUC_{23:30-03:00 \text{ Uhr}}$ für Kortisol bei T1DM Patienten in der ersten Nachthälfte erschien höher als bei den gesunden Probanden (14.624 ± 3.603 gegen 8.123 ± 1.230 nmol/l*min; $P = 0,07$). Für die zweite Nachthälfte gab es keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen: $AUC_{03:00-06:30 \text{ Uhr}}$ für ACTH (509 ± 53 gegenüber 392 ± 62 pmol/l*min; $P = 0,16$) und für Kortisol ($29,571 \pm 4,306$ gegen $23,797 \pm 4,055$ nmol/l*min; $P = 0,36$).



*Abb.10C: Nächtliches Hormonprofil
ACTH*



*Abb.10D: Nächtliches Hormonprofil
Kortisol*

- Die Wachstumshormon-Konzentrationen (HGH, **Abb. 10E**) im Serum wiesen bei beiden Gruppen ein Maximum am Anfang der Nacht gegen 0:30 Uhr auf. Daraufhin nahmen die Werte bis zum Morgen kontinuierlich ab ($P = 0,001$ für Zeithaupteffekt). Ähnlich wie bei vorgenannten Hormonen waren auch hier die absoluten HGH-Werte bei den T1DM Patienten signifikant höher bei den Gesunden ($P = 0,05$ für Gruppenhaupteffekt). Sowohl der $AUC_{23:30-06:30h}$ für die gesamte Nacht (951 ± 173 gegen $640 \pm 89 \mu g/l \cdot min$; $P = 0,03$) als auch der $AUC_{03:00-06:30h}$ für die zweite Nachthälfte (291 ± 72 gegen $126 \pm 14 \mu g/l \cdot min$; $P = 0,016$) waren bei T1DM Patienten höher als bei der gesunden Kontrollgruppe.

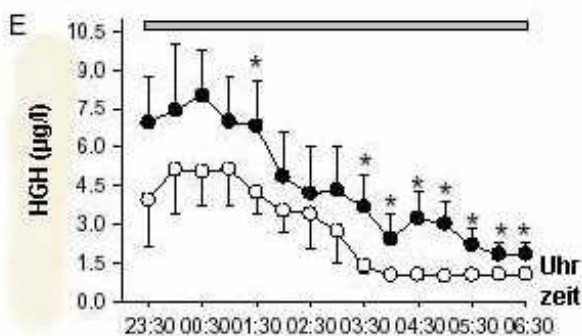


Abb.10E: Nächtliches Hormonprofil Wachstumshormon (HGH)

- Katecholamine: Insgesamt wiesen die T1DM Patienten tendenziell höhere Plasma-Adrenalinpiegel (**Abb. 10F**) als die gesunden Probanden auf ($P = 0,05$ für Gruppenhaupteffekt). Im Vergleich waren die AUC-Werte bei den T1DM Patienten signifikant höher als bei den Kontrollprobanden, diese sowohl während der gesamten Nacht (17.443 ± 2.077 gegenüber $13.669 \pm 663 \mu g/l \cdot min$; $P = 0,02$) als auch in der ersten Nachthälfte (9.070 ± 1.061 gegen $6.903 \pm 429 \mu g/l \cdot min$; $P = 0,04$). Dagegen lagen keine relevanten Gruppenunterschiede bezüglich der Plasma-Noradrenalinpiegel vor ($P > 0,6$; **Abb. 10G**).

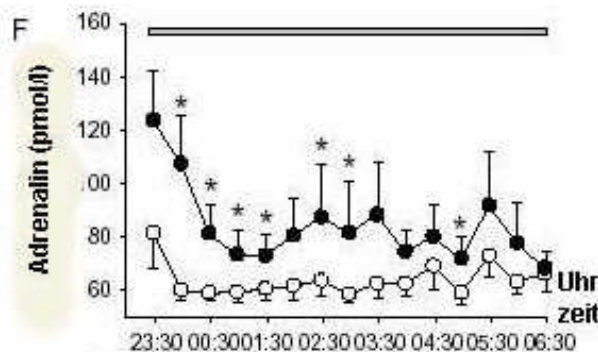


Abb.10F: Nächtliches Hormonprofil Adrenalin

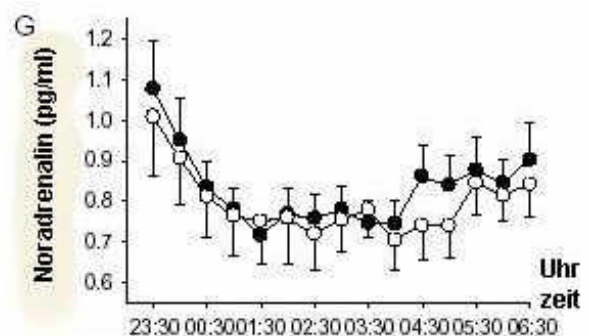


Abb.10G: Nächtliches Hormonprofil Noradrenalin

- Prolaktin, TSH, Leptin: Die Konzentrationen für Serum Prolaktin ($P < 0,001$ für Zeithaupteffekt; **Abb. 10H**) und Serum Leptin ($P = 0,022$; **Abb. 10I**) zeigten separat in beiden Gruppen einen Anstieg im Laufe der Nacht, ohne dass im Vergleich zwischen diesen Gruppen ein signifikanter Unterschied bestand ($P > 0,1$ für alle Effekte), die gleiche Beobachtung lieferten die berechneten AUC-Werte für Prolaktin und Leptin ($P > 0,2$). Die TSH-Konzentration im Serum nahm während der Nacht ab ($P < 0,001$ für Zeithaupteffekt; **Abb. 10J**), jedoch lag auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen vor ($P > 0,32$ für alle Werte). Folglich ergaben ebenso die AUC-Werte keinen Unterschied zwischen den T1DM Patienten und gesunden Probanden ($P > 0,25$ für alle Werte).

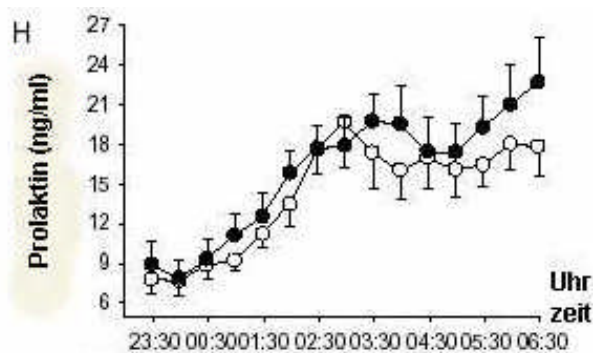


Abb.10H: Nächtliches Hormonprofil Prolaktin

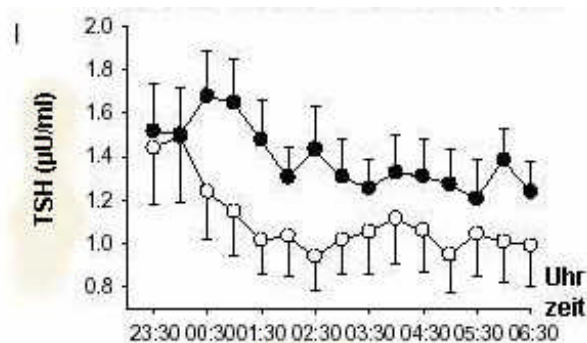


Abb.10H: Nächtliches Hormonprofil TSH

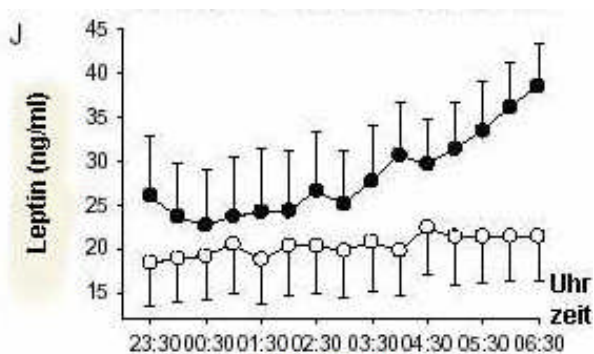


Abb.10H: Nächtliches Hormonprofil Leptin

3.4. Korrelationsanalyse

Bei Patienten mit T1DM sowie gesunden Probanden ergab die Korrelationsanalyse der AUC-Werte_{23:30-06:30Uhr} des Wachstumshormons für die gesamte Nacht keine Übereinstimmungen weder für das Schlafstadium S2 (jeweils $r = -0,268$, $P = 35$; $r = -0,225$, $P = 0,44$) noch für die Tiefschlafphase SWS ($r = 0,184$, $P = 0,53$; $r = -0,150$, $P = 0,61$).

Ähnlich nicht-korrelierende Ergebnisse für diese Schlafstadien fanden sich bei den entsprechenden AUC-Werten des Wachstumshormons für die erste wie zweite Nachthälfte (alle $P > 0,15$). Eine signifikante Korrelation fehlte ebenfalls bezüglich AUC-Werte_{23:30-06:30Uhr} für ACTH der gesamten Nacht für S2 und SWS (T1DM-Patienten: $r = -0,188$; $P = 0,52$; $r = -0,060$, $P = 0,84$; gesunde Probanden: $r = -0,196$, $P = 0,501$; $r = 0,125$, $P = 0,67$) und AUC_{23:30-06:30Uhr} für Kortisol für Schlafstadium S2 (T1DM: $r = 0,011$; $P = 0,97$; gesunde Probanden: $r = -0,312$, $P = 0,28$).

Eine negative Korrelation zeigte sich jedoch bei den Gesunden bezüglich AUC_{23:30-06:30Uhr} für die Tiefschlafphase SWS bei Kortisol ($r = -0,546$, $P = 0,04$), aber nicht bei T1DM Patienten ($r = -0,167$; $P = 0,57$). Bei den Gesunden korrelierten AUC_{23:30-03:00Uhr} und AUC_{03:00-06:30Uhr} für Kortisol mit der SWS-Phase (jeweils $r = -0,569$, $P = 0,03$; $r = -0,599$, $P = 0,02$), dagegen nicht mit dem Schlafstadium S2 (alle $r > -0,304$, $P > 0,29$). Bei T1DM Patienten zeigten sich keine Korrelationen der Werte AUC_{23:30-03:00Uhr} und AUC_{03:00-06:30Uhr} für Kortisol mit den Schlafstadien S2 und SWS ($P > 0,52$).

IV Diskussion

Unsere Daten unter nicht-hypoglykämischen Bedingungen zeigen diskrete Veränderungen in der neuroendokrinen Schlafarchitektur von Patienten mit Typ1 Diabetes mellitus (T1DM) im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Während Wachstumshormon (HGH) - und Adrenalinpiegel bei T1DM Patienten die ganze Nacht hindurch erhöht waren, war die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) mit ACTH und Kortisol dagegen vornehmlich in der frühen Hälfte des Schlafes gesteigert.

Vor dem Hintergrund dieser endokrinen Veränderungen ist eine weitere wichtige Beobachtung, dass bei T1DM Patienten tendenziell ein oberflächlicherer Schlaf mit

entsprechend geringeren Tiefschlafphasen (SWS, slow wave sleep) in der ersten Nachthälfte vorliegt. Dafür nahm in dieser Gruppe insgesamt der Anteil an Schlafstadium S2 im Laufe der Nacht zu. Auch geben die Abfrageergebnisse über Symptome und Befindlichkeit, die von den Probanden vor und nach der Versuchsnacht erhoben wurden, Hinweis auf einen weniger erholsamen Schlaf der T1DM Patienten im Vergleich zu den Gesunden.

Unsere Untersuchungsergebnisse über die gesteigerte Aktivität der HHN-Achse sowie erhöhten HGH-Konzentrationen im Blut bei Patienten mit Typ1 Diabetes mellitus stimmen mit vorangegangenen Studien anderer Arbeitsgruppen (Cameron et al., 1984; Serrano et al., 1990) überein. Jedoch wurde nur bei einer dieser Studien die Schlafarchitektur mittels Polysomnographie überwacht. Zudem schloss keine Studie Maßnahmen ein, die eine nächtliche Hypoglykämie ausschloss. Dabei ist eine spontan auftretende Unterzuckerung während des Schlafes bei T1DM Patienten nicht selten und daher eine nicht unbedeutende Störvariable auf die gemessenen Hormonkonzentrationen.

Durch behutsam stabilisierende Kontrolle der nächtlichen Blutzuckerspiegel bei unserer T1DM Patientengruppe mittels Glukoseinfusionen leistet unsere Studie einen fundierten Beitrag zu den Ergebnissen früherer Arbeitsgruppen. Sie bestätigt vorliegende Hinweise, dass bei T1DM Patienten während der Nacht eine erhöhte Aktivität der HHN-Achse, erhöhte Wachstumshormon- (HGH) sowie Adrenalinpiegel vorliegen, die zusammen mit einer oberflächlicheren Schlaftiefe einhergeht. Somit scheint diese dargestellte neuroendokrine Schlafarchitektur unabhängig von nächtlichen hypoglykämischen Episoden zu existieren.

Unsere Beobachtungen und Daten erlauben jedoch keine Aussage über Ursache-Wirkung-Zusammenhänge. Dessen ungeachtet lassen die Ergebnisse vermuten, dass der Anstieg der sekretorischen Aktivität der HHN-Achse in der ersten Nachthälfte aus der in dieser Zeit abnehmenden Tiefschlafphase (SWS) bei zunehmenden S2-Phasen resultiert. Einerseits ist aus Studien bekannt, dass Tiefschlaf die HHN-Achse inhibiert (Späth-Schwalbe et al., 1993; Späth-Schwalbe et al., 1994; Bierwolf et al., 1997). Andererseits müsste verminderter Tiefschlaf bei T1DM Patienten mit erniedrigten statt wie in unserer Studie erhöhten HGH-Konzentrationen assoziiert sein, denn es konnte gezeigt werden, dass die Sekretion von Wachstumshormon im Schlaf eng mit dem Tiefschlaf und entsprechender Synchronisation im EEG einhergeht (Sassin et al., 1969). Im Angesicht der relativ moderaten Abnahme der Tiefschlafphase, erscheint es weiterhin

unwahrscheinlich, dass die beobachteten Änderungen in der neuroendokrinen Aktivität bei T1DM Patienten ausschließlich die Folge von Veränderungen in der Schlafarchitektur sind.

Wie in unserer Studie dargelegt, weisen T1DM Patienten häufig erhöhte Spiegel an Plasmaglukose und Insulin aufgrund der Tatsache auf, dass selbst ausgefeilte Regime der Insulinsubstitution wie die Insulinpumpe die physiologische Regulation des Glukosestoffwechsels nicht vollkommen nachahmen können. Abgesehen von nächtlichen Unterzuckerungsphasen können vermutlich selbst dauerhaft erhöhte Glukose- und Insulinkonzentrationen gleichermaßen die Aktivität der HHN-Achse und Sekretion von Adrenalin stimulieren. Tatsächlich belegen vorhergehende Studien einen stimulierenden Einfluss des Insulins auf die HHN-Achse (Fruehwald-Schultes et al., 1999) und auf zirkulierendes Adrenalin (Tack et al., 1998; Kern et al., 2000; Kern et al., 2005) bei Wachzustand am Tage.

Weiterhin konnte sowohl für Patienten mit Typ 1 als auch Typ 2 Diabetes mellitus gezeigt werden, dass eine insgesamt erhöhte Aktivität der HHN-Achse bei spontaner Aktivität ebenso wie unter diversen Stimulations- und Suppressionsbedingungen (Cameron et al., 1984, Cameron et al., 1987; Roy et al., 1990; Oltmanns et al., 2006) vorliegt. Einige dieser Studien weisen darauf hin, dass das Maß der Blutzuckereinstellung, d.h. der Grad der Hyperglykämie, die sekretorische Aktivität der HHN-Achse beeinflusst. Auch wurden bei T1DM Patienten erhöhte Adrenalinkonzentrationen im Blut beschrieben (Del Rio et al., 1989; Del Rio et al., 1992; Peters et al., 1996).

Trotz dieser zahlreichen Erkenntnisse im Wachzustand gibt es bisher keine direkte Untersuchung über den Einfluss der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie auf die neuroendokrine Schlafarchitektur. Eine Studie hat unter normoglykämien Bedingungen den Effekt von Human- und Schweineinsulin auf den Schlaf bei T1DM untersucht (Del Rio et al., 1989). Es wurde bei Humaninsulin ein weniger erholsamer Schlaf angegeben sowie eine Verminderung der 14-Hz Spindelfrequenz beim Wechsel von Schweine- auf Humaninsulin beobachtet. Jedoch schloss diese Studie keine gesunden Kontrollprobanden ohne Insulinanwendung ein, so dass dies die Ergebnisinterpretation erschwert.

Die in unserer Studie erhöhten Blutspiegel von ACTH, Kortisol, Adrenalin sowie GHG lassen zusammen betrachtet den Annahme zu, dass grundsätzlich eine verstärkte Aktivität der neuroendokrinen Stresssysteme bei T1DM Patienten während des Schlafes vorliegt. Neben der bestehenden Hyperglykämie und Hyperinsulinämie könnten zusätzlich

psychologische Faktoren wie die Krankheitsbelastung selber zu einer Aktivierung dieser Stressmechanismen beitragen. Die Angaben über die Befindlichkeit, die keine Hinweise auf Veränderungen bezüglich 'Selbstsicherheit' sowie 'Wohlbefinden' der T1DM Gruppe liefert, machen die vorgenannte psychische Einflussnahme jedoch unwahrscheinlich.

Unsere Ergebnisse besitzen eine klinische Relevanz für T1DM Patienten. Chronische Beeinträchtigungen des Schlafes (Kojima et al., 2000; Nilsson et al., 2001; Tamakoshi et al., 2004; Somers, 2005) ebenso wie die erhöhte Aktivität neuroendokriner Stresssysteme (Rosmond und Bjorntop, 2000; Lundberg, 2005) ziehen bekanntermaßen eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach sich. Vor diesem Hintergrund kann man spekulieren, dass einige negative Effekte des Typ 1 Diabetes mellitus auf die menschliche Gesundheit durch die Veränderungen der Schlafqualität und der neuroendokrinen Aktivität vermittelt sind. Veränderungen der neuroendokrinen Schlafarchitektur könnten daher in Zukunft einen neuen therapeutischen Ansatzpunkt darstellen.

V Zusammenfassung

Der modulierende Einfluss des nächtlichen Schlafes auf die sekretorische Aktivität neuroendokriner Systeme wird zunehmend als ein wesentlicher Faktor in Bezug auf die Gesundheit des Menschen wahrgenommen. Störungen des Schlafes können aus dem Erkrankungsprozess chronisch erkrankter Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus (T1DM) resultieren bzw. selbst wiederum zu dem Krankheitsverlauf beitragen. In einer explorativen Studie wurde die neuroendokrine Schlafarchitektur unter kontrollierten, nicht-hypoglykämischen Bedingungen bei 14 T1DM Patienten sowie 14 gesunden Kontrollprobanden untersucht. Mit Hilfe einer standardisierten Polysomnographie wurde die Schlafstruktur erfasst und Blutproben wurden regelmäßig alle 30 Minuten über einen intravenösen Zugang gewonnen. Eine standardisierte Eigenschaftswörterliste (EWL) wurde eingesetzt zur Erfassung der Befindlichkeit der Probanden vor wie nach der Versuchsnacht.

Im Vergleich zu der gesunden Gruppe wiesen T1DM Patienten erwartungsgemäß beständig erhöhte Konzentrationen an Plasmaglukose ($P = 0,024$) und Serum-Insulin ($P < 0,001$) während der Nacht auf. Zusätzlich zu diesen charakteristischen Veränderungen im Glukosestoffwechsel zeigte die Patientengruppe ebenso höhere Blutspiegel an Wachstumshormon ($P = 0,001$) und Adrenalin ($P = 0,023$) für die gesamte Nacht ebenso wie auch höhere Spiegel von ACTH ($P = 0,010$) und von Kortisol ($P = 0,072$) für die erste Nachthälfte. Es fiel auf, dass T1DM Patienten einen oberflächlicheren Schlaf hatten und tendenziell weniger Zeit im Tiefschlaf ($P = 0,093$) verbrachten, welcher in der ersten Nachthälfte vorherrscht. Dagegen war in dieser Zeit ein erhöhter Anteil des leichteren Schlafstadiums S2 vorzufinden ($P = 0,008$). Diese Beobachtungen wurden begleitet von dem Befund eines auch subjektiv bei T1DM Patienten weniger erholsamen Schlafes.

Zusammengefasst deuten unsere Daten auf Veränderungen in der neuroendokrinen Schlafarchitektur bei Patienten mit T1DM hin, die durch gesteigerte Aktivierung endokriner Stresssysteme gekennzeichnet sind. Diese Alterationen könnten längerfristig nachteilige Auswirkungen auf das Krankheitsgeschehen der T1DM Patienten ausüben und deren Gesundheit zusätzlich beeinträchtigen.

VI Literaturverzeichnis

- Aeschbach D, Sher L, Postolache TT, Matthews JR, Jackson MA, Wehr TA. A longer biological night in long sleepers than in short sleepers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 26-30
- Albrecht U, Sun ZS, Eichele G, Lee CC. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, *mper1* and *mper2*, to light. *Cell* 1997; 91: 1055-64
- American Diabetes Association (ADA). Clinical practice recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000; 23
- American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006; 29: 43-48
- Andersen AR, Christiansen JS, Andersen JK, Kreiner S, Deckert T. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study. *Diabetologia* 1983; 25: 496-501
- Antonišević IA, Murck H, Frieboes RM, Steiger A. Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part II: hormone secretion. *Sleep Res Online* 2000b; 3:15-21
- Aschoff J, Daan S, Groos GA. Vertebrate circadian systems: Structure and physiology. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1982
- Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004; 88: 1107-1116
- Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1195-1203
- Barthlen GM. Sleep disorders: Obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, and insomnia in geriatric patients. *Geriatrics* 2002; 57: 34-39
- Bendtsen I, Gade J, Rosenfalck AM, Thomsen CE, Wildschjødts G, Binder C. Nocturnal electroencephalogram registrations in type 1 (insulin dependent) diabetic patients with hypoglycaemia. *Diabetologia* 1991; 34: 750-756
- Bendtsen I, Kverneland A, Pramming S, Binder C. Incidence of nocturnal hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. *Acta Med Scand* 1988; 223: 543-548
- Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch f Psychiatr* 1929; 87: 527-570
- Berger M, Mühlhauser I. Implementation of intensified insulin therapy: a European perspective. *Diabet Med* 1995; 12: 201-208
- Berger M. Definition und Klassifikation des Diabetes mellitus. In: Berger M. (Hrsg). *Diabetes mellitus*. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg, 1995; 12-14
- Berger M. Epidemiologie des Diabetes mellitus. In: Berger M. (Hrsg). *Diabetes mellitus*.

München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg, 1995; 15-22

Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL. Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J Neuroendocrinol* 1997; 9: 479-484

Bittinger M, Barnert J, Wienbeck M. Autonomic dysfunction and the gastrointestinal tract. *Clin Auton Res* 1999; 9: 75-81

Borbély A. Das Geheimnis des Schlafs. Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. Universität Zürich: Internet-Ausgabe: <http://www.unizh.ch/phar/sleep/buch/>. 1998

Borck C. Hirnströme. Eine Kulturgeschichte der Elektroenzephalographie. Göttingen: Wallstein Verlag 2005; 2: 120

Born J, Fehm HL. Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998b; 106: 153-163

Born J, Hansen K, Marshall L, Molle M, Fehm HL. Timing the end of nocturnal sleep. *Nature* 1999; 397:29-30

Born J, Muth S, Fehm HL. The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13: 233-243

Bottermann P. Diabetes mellitus. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Hrsg). *Innere Medizin*. 3. Auflage. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg 1994; 861-884

Boulton AJM. The Pathogenesis of Diabetic Foot Problems. an overview. *Diabet Med* 1996; 13: 12-16

Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Davignon DR, Smith DG. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1999; 22:1036-1042

Cagnacci A, Elliott JA, Yen SSC. Melatonin: A major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 447-452

Cameron OG, Kronfol Z, Greden JF, Carroll BJ. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1090-1095

Cameron OG, Thomas B, Tiongco D, Hariharan M, Greden JF. Hypercortisolism in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 662-664

Carskadon M, Roth T. Sleep restriction. In: Monk T (ed). *Sleep, sleepiness and performance*. New York: Wiley and Sons Ltd., 1991; 155-167

Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eagar GM, Allan RB. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1996; 41:2222-2228

Christian W: *Klinische Elektroencephalographie. Lehrbuch und Atlas*. 3. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart und New York, Thieme 1982; 15-43

Cryer PE. Banting lecture. Hypoglycemia. The limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1994; 43:1378-1389

Cryer PE. Hierarchy of physiological responses to hypoglycemia. relevance to clinical hypoglycemia in type I (insulin dependent) diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997; 29: 92-96

Cryer PE. Hypoglycemia. The limiting factor in the management of IDDM. *Diabetes* 1991; 43: 1378-1389

Dahlquist G, Blom L, Lonnberg G. The Swedish Childhood Diabetes Study - a multivariate analysis of risk determinants for diabetes in different age groups. *Diabetologia* 1991; 34: 757-762

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) Group. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1415-1427

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-459

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986

Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978; 14: 363-370

Del Rio G, Baldini A, Carani C, Della Casa L. Adrenomedullary hyperactivity in type I diabetic patients before and during continuous subcutaneous insulin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 555-559

Del Rio G, Marrama P, Della Casa L. High urinary excretion of adrenaline in insulin dependent diabetic subjects. *Horm Metab Res* 1992; 26: 106-108

Dement WC, Richardson G, Prinz P, Carskadon M, Kripke O, Czeisler C. Changes of sleep and wakefulness with age. In C. Finch & E.L. Schneider (Eds.), *Handbook of the biology of aging* 1985; 2: 692-717

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle diabetischen Neuropathie. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. 2004a

Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004b, 13:9-30

Dreyer M, Berger M, Kiess W, Lüdecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhäusl W. Evidenzbasierte Leitlinie - Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG). 2002

Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, Czerner D, Tschöpe D, Ziegler D, Strohmeier G, Gries FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z*

Gastroenterol 1994; 32:637-641

EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-285

Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, Terkamp C, Ovalle F, Craft S, Cryer PE. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes* 1998; 47: 1920-1927

Feinsilver SH. Sleep in the elderly. What is normal? *Clin. Geriatr. Med.* 2003; 19:177-188, viii

Foster DW, Berger M. Diabetes mellitus. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, Schmailzl KJG. *Harrisons Innere Medizin Bd.2*, 13. Auflage, 1995; 2314-2338

Fraquelli M, Pagliarulo M, Collucci A, Paggi S, Conze D. Gallbladder motility in obesity, diabetes mellitus and coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2003, 35: 12-16

Frieboes RM, Murck H, Schier T, Holsboer F, Steiger A. Somatostatin impairs sleep in elderly human subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997;16: 339-345

Fruehwald-Schultes B, Kern W, Bong W, Wellhoener P, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A. Supraphysiological hyperinsulinemia acutely increases hypothalamic- pituitary-adrenal secretory activity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3041-3046

Gais S, Born J, Peters A, Schultes B, Heindl B, Fehm HL, Kern W. Hypoglycemia counterregulation during sleep. *Sleep* 2003; 26: 55-59

Gale EA, Tattersall RB. Unrecognised nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetics. *Lancet* 1979; 1: 1049-1052

Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M. The role of enteroviral infections in the development of IDDM. *Diabetes*, 1997; 46: 161-167

Hampel C, Gillitzer R, Pahernik S, Melchior S, Thüroff JW. Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urologe* 2003; 42: 1556-1563

Hänninen A, Jalkanen S, Salmi M, Toikkanen S, Nikolakaros G, Simell O. Macrophages, T cell receptor usage, and endothelial cell activation in the pancreas at the onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *J. clin. Invest.* 1992; 90: 1901-1910

Harrington ME, Rusak B, Mistleberger RE. Anatomy and physiology of the mammalian circadian system. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co 1994; 40-50

Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutritional Examination Survey 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-24

Haslbeck M, Redaelli M, Parandeh-Shab F, Neundörfer B, Stracke H, Ziegler D. Diagnostik,

Therapie und Verlaufskontrolle der sensomotorischen diabetischen Neuropathien. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R (Hrsg.). 1. Auflage. Deutsche Diabetes Gesellschaft 2000

Hasslacher C, Gandjour A, Redaelli M, Bretzel RG, Danne D, Ritz E, Sawicki P, Walter H. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie. Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) 2000

Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care* 2001; 24:1522-1527

Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS. Intensive insulin therapy for treatment of type I-diabetes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1265-1283

Holsboer et al. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology* 1988; 48: 32-38

Houtzagers CM, Visser AP, Berntzen PA, van der Stap H, van Maarschalkerweerd WW, Heine RJ et al. Multiple daily insulin injections improve self-confidence. *Diabet Med* 1989; 6: 512-519

<http://de.wikipedia.org/wiki/REM-Schlaf> (Tag des Zugriffs: 8.8.2007)

Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH. Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and general trends. *Pediatrics* 2003; 111: 302-307

Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-307

Janke W, Debus G. *Die Eigenschaftswörterliste EWL*. Göttingen, Hogrefe, 1978

Jarrett DB, Coble PA, Kupfer DJ. Reduced Cortisol Latency in Depressive Illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 506-511

Johnson DD, Palumbo PJ, Chu CP. Diabetic ketoacidosis in a community-based population. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 83-88

Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, Byrne G, Sticks S, Tamborlane WV. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998; 338: 1657-1662

Jordan W, Hajak G. *Gestörter Schlaf – was tun ?*, Arcis Verlag, München 1997; 16-17

Jovanovic UJ. *Normal Sleep in Man*. Stuttgart: Hippokrates 1971

Kaplan SA, Te AE, Blaivas JG. Urodynamic findings in patients with diabetic cystopathy. *J Urol* 1995; 153: 342-344

Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus.

J Clin Invest 1992; 89: 283-292

Kendler BS. Melatonin: Media hype or therapeutic breakthrough? *Nurse Pract* 1997; 22:66-67,71-72,77

Kern W, Fittje A, Fohr W, Kerner W, Born J, Fehm HL. Increase in systolic blood pressure and catecholamine level during hyperinsulinemia in a placebo-controlled euglycemic clamp in healthy subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 498-505

Kern W, Peters A, Born J, Fehm HL, Schultes B. Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia. *Metabolism* 2005; 54: 391-396

Kerner W, Fuchs C, Redaelli M, Böhm BO, Köbberling J, Scherbaum W, Tillil H. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Lauterbach KW, Joost HG (Hrsg). *Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG*, 2001

Kerner W. Klassifikation und Diagnose des Diabetes mellitus. *Dt Ärztebl* 1998; 95: A-3144-3148

King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431

Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526

Koella WP. *Physiologie des Schlafes*. Urban Taschenbücher 174. Stuttgart: Kohlhammer 1973

Kojima M, Wakai K, Kawamura T, Tamakoshi A, Aoki R, Lin Y, Nakayama T, Horibe H, Aoki N, Ohno Y. Sleep patterns and total mortality: a 12-year follow-up study in Japan. *J Epidemiol* 2000; 10: 87-93

Kolb H. Ätiopathogenese und Genetik. In: Berger M (Hrsg). *Diabetes mellitus*. München, Wien und Baltimore. Urban und Schwarzenberg, 1995; 209-214

Kolb H. Diabetes. In: Gemsa D, Kalden JR, Resch K (Hrsg): *Immunologie. Grundlagen, Klinik, Praxis*. Stuttgart und New York. Thieme, 1990; 503-511

Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: B35-39

Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL. Phase shifting the human circadian clock using melatonin. *Behav Brain Res* 1996; 73:131-134

Lundberg U. Stress hormones in health and illness: the roles of work and gender. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 1017-1021

Martin S, Kolb H. Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ1. *Diabetes und Stoffwechsel* 7 (1998); 17-24

- Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Hubold C, Hallschmid M, Born J, Fehm HL, Schultes B. Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma Glukose during fasting lean and overweight humans. *Metabolism* 2004; 53: 1449-1453
- Miki E, Lu M, Lee ET, Keen H, Bennett PH, Russell D. The incidence of visual impairment and its determinants in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001; 44: 31-36
- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1991; 260: E67-74
- Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983; 32: 64-78
- Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984; 310: 356-360
- Mølbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabetic Medicine* 1994; 11: 650-655
- Monk et al. Circadian characteristics of healthy 80-year-olds and their relationship to objectively recorded sleep. *J Gerontol* 1991; 46: M171-175
- Muntoni S, Fonte MT, Stoduto S, Marietti G, Bizzarri C, Crinò A., Ciampalini P, Multari G, Suppa MA, Matteoli MC, Lucentini L, Sebastini LM, Visalli N, Pozzilli P, Boscherini B, Muntoni S. Incidence of insulin-dependent diabetic mellitus among Sardinian heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 1997; 349:160-162
- Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG. A placebo-controlled crossover study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset. *J Sleep Res* 1998; 7:135-143
- Nilsson PM, Nilsson JA, Hedblad B, Berglund G: Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality--consequences of mental strain? *J Intern Med* 2001; 250: 521-529
- Olde Rickert MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr* 2001; 34: 491-497
- Olejniczak PW, Fisch BJ. Sleep disorders. *Med Clin North Am* 2003; 87: 803-833
- Oltmanns KM, Dodt B, Schultes B, Raspe HH, Schweiger U, Born J, Fehm HL, Peters A. Cortisol correlates with metabolic disturbances in a population study of type 2 diabetic patients. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 325-331
- Oster, Henrik. Molekulare Mechanismen zirkadianer Uhren. Max-Planck-Institut Hannover, Jahrbuch 2004, Endokrinologie
<http://www.mpg.de/bilderBerichteDokumente/dokumentation/jahrbuch/2004/endokrinologie/forschungsSchwerpunkt/index.html> , 2004

Pagel JF. Non-Dreamers. *Sleep Med* 2003; 4: 235-241

Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 1983; 222:1337-1339

Park SJ, Tokura H. Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A. *Chronobiol Int* 1999; 16:359-371

Passini N, Larigan JD, Genovese S, Appella E, Sinigaglia F, Rogge L. The 37/40-kilodalton autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus is the putative tyrosine phosphatase IA-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9412-9416

Peters A, Gromeier S, Kohlmann T, Look D, Kerner W. Nocturnal blood pressure elevation is related to adrenomedullary hyperactivity, but not to hyperinsulinemia, in nonobese normoalbuminuric type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 507-512

Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Ronn B, Binder C. Nocturnal hypoglycaemia in patients receiving conventional treatment with insulin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 376-379

Rao U, Poland RE, Lutchmansingh P, Ott, GE, McCracken JT, Lin, KM. Relationship between ethnicity and sleep patterns in normal controls: implications for psychopathology and treatment. *J Psychiatr Res* 1999; 33: 419-426

Rasche K, Sanner B, Schäfer T, Schläfke ME, Sturm A, Zideck W, Schultze-Werninghaus G (Hrsg.). *Schlafbezogene Atmungsstörungen in Klinik und Praxis*. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 1999; 17-19, 21

Rechtschaffen A, Kales A. A manual for standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. *Neurological Information Network* 1993

Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service, University of California, 1968

Rendell M, Kimmel DB, Bamisedun O, ET OD, Fulmer J. The health care status of the diabetic population as reflected by physician claims to a major insurer. *Arch Intern Med* 1993, 1360-1366

Riede UN, Klöppel G. Inselorgan. In: Riede UN, Schäfer HE (Hrsg). *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 3. Auflage, Stuttgart und New York. Thieme 1993; 1015-1020

Roehrs T, Roth T. Transient and short-term insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders Co 1994, 486-493

Roehrs T. Sleep physiology and pathophysiology. *Clin Cornerstone* 2000; 2: 1-15

Rosenthal L, Roehrs TA, Rosen, A, Roth T. Level of sleepiness and total sleep time following

- various time in bed conditions. *Sleep* 1993; 16:226-232
- Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247: 188-197
- Roy M, Collier B, Roy A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation among diabetic outpatients. *Psychiatry Res* 1990; 31: 31-37
- Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Acute, same-day effects of antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E1331-E1338
- Sassin JF, Parker DC, Mace JW, Gotlin RW, Johnson LC, Rossman LG. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-walking cycles. *Science* 1969; 165: 513-515
- Schlott NC, Roep BO, Wegmann DR, Yu L, Wang TB, Eisenbarth GS. T-cell reactivity to GAD65 peptide sequences shared with coxsackie virus protein in recent-onset IDDM, post-onset IDDM patients and control subjects. *Diabetologia* 1997; 40: 332-338
- Schmid S, Schultes B. Sleep Loss - A Risk Factor for Obesity and Diabetes? Schlafmangel - Risikofaktor für Adipositas und Diabetes? *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2006; 1: 122-127
- Schmidt RF. Integrative Funktionen des Zentralnervensystems. In: *Physiologie des Menschen*. Schmidt RF und Thews G (Hrsg.). Zwanzigste, korrigierte Auflage. Berlin, Heidelberg, New York und Tokio, Springer, 1985; 158-189
- Schrezenmeir J, Beyer J. Diabetes mellitus. In: Wolff HP und Weihrauch TR (Hrsg). *Internistische Therapie* 1992/1993. 9. Auflage. München, Wien und Baltimore, Urban und Schwarzenberg, 1992; 776-845
- Schultes B, Fehm HL: Zirkadiane Rhythmen in der Endokrinologie. *Der Internist* 2004; 45: 983-93
- Schultes B, Gais S, Kern W, Peters A, Fehm HL, Born J. Patients with Type 1 Diabetes mellitus fail to awake in response to hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: A 149
- Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, Hallschmid M, Reiprich E, Kern W, Oltmanns KM, Peters A, Fehm HL, Born J. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med.* 2007; 4: e69.
- Schultes B, Schmid S, Peters A, Born J, Fehm HL. Sleep loss and the development of diabetes: A review of current evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005; 113: 563-567
- Schultes B. Endokrinium und Schlaf. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg). *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Mit CD-ROM. Springer Verlag 2007, S. 349 -354
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of Diabetic Cardiovascular Disease 1997; SIGN Publication Number 19
- Serrano RM, Navascues I, Ordonez A, Saban J, Nunez A, Sanchez M, Garcia AE. Nocturnal

- growth hormone surges in type 1 diabetes mellitus are both sleep- and glycemia-dependent: assessment under continuous sleep monitoring. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10: 1-8,1
- Shah SC, Malone JI, Simpson NE. A randomized trial of intensive insulin therapy in newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 320: 550-554
- Skene DJ, Swaab DF. Melatonin rhythmicity: effect of age and Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 2003; 38: 199-206
- Söling HD. Diabetes mellitus. In: Hierholzer K, Schmidt RF (Hrsg). *Pathophysiologie des Menschen*. Weinheim, VCH, 1993; Kap.18.3
- Somers VK. Sleep - a new cardiovascular frontier. *N Engl J Med* 2005; 353: 2070-2073
- Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Korting N, Fehm HL, Born J. Sleep and wakefulness affect the responsiveness of the pituitary-adrenocortical axis to arginine vasopressin in humans. *Neuroendocrinology* 1994; 60: 544-548
- Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, Kern W, Born J, Fehm HL. Corticotropin releasing hormone induced ACTH and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1170-1173
- Standl E, Maurer D: Neuerblindungen bei Diabetikern 1995 in Oberbayern. *Diabetes und Stoffwechsel* 1997; 6 (Suppl.1) 16
- Steiger A und Holsboer F. Neuropeptides and Human Sleep. *Sleep* 1997; 20: 1038-1052
- Steiger A, Lauer C, Rothe B, Holsboer F. Modulation of the sleep EEG and of nocturnal secretion of growth hormone and cortisol by clonidine administered during REM or non-REM sleep. *J Sleep Res* 1996; 11: 37-41
- Steiger et al. Effects of growth hormone releasing-hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology* 1992; 56: 566-573
- Steiger et al. Sleep electroencephalography and the secretion of cortisol and growth hormone in normal controls. *Acta endocrinologica (Copenh.)* 1987; 116: 36-42
- Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses - some recent developments. *Diabetologia*, 1993; 36: 687-695
- Tack CJ, Lenders JW, Willemsen JJ, van Druten JA, Thien T, Lutterman JA, Smits P. Insulin stimulates epinephrine release under euglycemic conditions in humans. *Metabolism* 1998; 47: 243-249
- Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during Sleep. *Clin Invest* 47: 2079-2090 Depression, sleep, and antidepressants. *Journal of Clinical Psychiatry* 1968; 59 Suppl 4: 55-65
- Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep* 2004; 27: 51-54

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853
- van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky KS. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88: 934-942
- van Cauter E, Copinschi G. Interrelationships between growth hormone and sleep. *Growth Horm IGF Res* 2000; 10 Suppl B: 57-62
- van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 2000; 284:861-8
- van Coevorden et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 260, 1991; E651-E661
- Veneman T, Mitrakou A, Mookan M, Cryer PE, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993; 42: 1233-1237
- Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002; 31:15-36
- Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin H, Prolo P, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Impaired Nighttime Sleep in Healthy Old Versus Young Adults Is Associated with Elevated Plasma Interleukin-6 and Cortisol Levels: Physiologic and Therapeutic Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2087-2095
- Weitzman ED, Zimmermann JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 352-358
- www.dmoz.ch/online-lexikon/Chronobiologie (Synchronisation der inneren Uhren an äußere Zeitgeber, Tag des Zugriffs: 8.8.2007)
- www.kindundschlaf.de/schlaf-behinderte-wahrnehmung.htm (Abbildungen "Schlafarchitektur jungen und alten Erwachsenen", Tag des Zugriffs: 8.8.2007)
- www.schlafmedizin-aktuell.de (Abbildungen "Hirnstrompotentiale", Tag des Zugriffs: 8.8.2007)
- Zee PC, Turek FW. Introduction to sleep and circadian rhythm. In: Regulation of sleep and circadian rhythm (Zee PC, Turek FW, eds),. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999; 1-18
- Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Hummel M, Mollenhauer U, Vordemann J, Lenz A, Standl E. On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 1993; 36:402-408

VII Anhang

Tab.6 (zu Kapitel 3.2): Die Befindlichkeit der Testpersonen anhand einer standardisierten adjektivischen Abfrageliste (Eigenschaftswörterliste EWL) bezüglich 14 Emotionszuständen vor und nach dem Nachtschlaf (Daten sind Mittelwerte \pm Standardfehler, berechnet mittels der Varianzanalyse ANOVA einschließlich wiederholter Messfaktoren 'Zeit' („Abend“ gegenüber „Morgen“) und 'Gruppe' (T1DM Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden)

	Typ1 Diabetes mellitus Patienten		Gesunde Kontrollprobanden		Zeit	P-Wert	
	Abend	Morgen	Abend	Morgen		Gruppe	Zeit x Gruppe
Aktiviertheit	0,40 \pm 0,08	0,25 \pm 0,08	0,40 \pm 0,08	0,40 \pm 0,09	0,18	0,45	0,13
Desaktiviertheit	0,22 \pm 0,06	0,28 \pm 0,08	0,20 \pm 0,06	0,22 \pm 0,07	0,38	0,64	0,62
Müdigkeit	0,28 \pm 0,07	0,38 \pm 0,06	0,32 \pm 0,07	0,21 \pm 0,04	0,87	0,35	0,05
Benommenheit	0,07 \pm 0,04	0,34 \pm 0,05	0,13 \pm 0,04	0,13 \pm 0,06	0,001	0,18	<0,001
Extravertiertheit	0,63 \pm 0,05	0,59 \pm 0,08	0,57 \pm 0,08	0,54 \pm 0,08	0,51	0,54	0,85
Introvertiertheit	0,17 \pm 0,08	0,16 \pm 0,08	0,13 \pm 0,05	0,11 \pm 0,05	0,77	0,62	0,91
Selbstsicherheit	0,59 \pm 0,07	0,56 \pm 0,09	0,51 \pm 0,08	0,54 \pm 0,08	0,91	0,61	0,63
Wohlbefinden	0,54 \pm 0,09	0,49 \pm 0,09	0,65 \pm 0,08	0,70 \pm 0,07	0,91	0,16	0,25
Erregtheit	0,18 \pm 0,05	0,09 \pm 0,04	0,19 \pm 0,07	0,10 \pm 0,03	0,01	0,91	0,90
Empfindlichkeit	0,10 \pm 0,06	0,04 \pm 0,03	0,04 \pm 0,02	0,00 \pm 0,00	0,13	0,89	0,98
Ärger	0,08 \pm 0,04	0,07 \pm 0,05	0,05 \pm 0,04	0,01 \pm 0,01	0,14	0,22	0,82
Ängstlichkeit	0,08 \pm 0,04	0,07 \pm 0,05	0,05 \pm 0,04	0,01 \pm 0,01	0,252	0,38	0,45
Betrübtheit	0,11 \pm 0,06	0,08 \pm 0,07	0,04 \pm 0,02	0,01 \pm 0,01	0,07	0,29	0,81
Verträumtheit	0,18 \pm 0,07	0,33 \pm 0,07	0,20 \pm 0,07	0,25 \pm 0,06	0,41	0,29	0,14

VIII Danksagungen

Ich bedanke mich ganz herzlich bei PD Dr. B. Schultes für die Vergabe des Dissertationsthemas sowie bei Prof. Dr. H.L. Fehm (Medizinische Klinik I) für die Bereitstellung der zur Durchführung der Studie benötigten wissenschaftlichen Einrichtungen.

Ein besonderer Dank gebührt Herrn PD Dr. B. Schultes für die gewissenhafte Begleitung der Studie, während der Durchführung der Experimente sowie bei der statistischen Auswertung und der graphischen Darstellung der erhobenen Daten.

Desweiteren bedanke ich mich bei Christiane Otten für die fachkundige Unterstützung bei der Versuchsvorbereitung mitsamt der Durchführung der Hormonanalysen, sowie bei Anja Otterbein für ihren hilfreichen Beistand bei der EEG-Auswertung.

Nicht zuletzt danke ich meinen Mitdotorandinnen Kamila Chara, Eva Reiprich und Caterina Colmorgen für die gute Zusammenarbeit. Ohne sie wären die Experimente nicht strukturiert durchführbar und die langen Versuchsnächte ohne das geteilte Freud und Leid wesentlich erfahrungsärmer gewesen.

IX Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Thanh-Thuan Nguyen
Anschrift: Geibelstrasse 12,
23611 Bad Schwartau
Geburtsdatum und -ort: 31.7.1977 in Saigon/Vietnam
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch



Schulbildung:

1984-1988 Grundschole Bad Schwartau
1989-1997 Leibniz-Gymnasium Bad Schwartau
Mai 1997 Abitur am Leibniz-Gymnasium Bad Schwartau
1997-1998 Zivildienst im Helios Agnes-Karll-Krankenhaus

Hochschulbildung:

1998-2005 Abgeschlossenes Studium der Humanmedizin
an der Universität zu Lübeck, 1.Staatsprüfung
Matrikel-Nr. 493798

Approbation als Arzt: 28.11.2005

Berufsausbildung:

4/2006-9/2007 Assistenzarzt im Helios Agnes-Karll-
Krankenhaus in Bad Schwartau

Dissertationsarbeit:

Beginn der Schlaflabor-Experimente: 2002
Medizinische Klinik I,
Direktor: Prof. Dr. H.L. Fehm,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Campus Lübeck

Bad Schwartau, den 8.8.07

Thanh-Thuan Nguyen

Erklärungen

1) **Eigenständigkeitserklärung**

Hiermit versichere ich, Thanh-Thuan Nguyen, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel: „Veränderte neuroendokrine Schlafarchitektur bei Typ 1 Diabetes mellitus Patienten“ selbständig verfasst habe und die Literaturquellen vollständig angegeben sind. Als Hilfsmittel bei der Durchführung der Studie und Verfassung der Schrift dienten mir die darin angegebenen Materialien und Geräte.

2) **Erklärung über die von einer Ethikkommission genehmigten Untersuchungen**

Hiermit erkläre ich, Thanh-Thuan Nguyen, dass die von mir durchgeführten Untersuchungen von der Ethikkommission der Medizinischen Universität zu Lübeck geprüft und genehmigt wurden (AZ: 00-127).

3) **Erklärung über sonstige Promotionsverfahren**

Dies ist meine einzige Dissertation und es besteht kein Zulassungsantrag oder Promotionsverfahren andernorts.

4) **Erklärung über Zuhörer bei der mündlichen Prüfung**

Zuhörer sind willkommen.

Hiermit erkläre ich die Richtigkeit der Erklärungen 1)-4).

Bad Schwartau, den 8.8.2007

Thanh-Thuan Nguyen