

AUS DER KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

DER UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. FRITZ HOHAGEN

**DIE AUSWIRKUNGEN INTRAVENÖSER ALKOHOLGABE AUF SCHLAF UND
HORMONSEKRETION BEI GESUNDEN MÄNNLICHEN PROBANDEN**

ERGEBNISSE AUS DER SAM-STUDIE

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

an der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Karen Voigt

aus Hamburg

Lübeck 2017

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Junghanns

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Stefan Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2018

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 17.07.2018

Promotionskommission der Sektion Medizin

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	III
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1. EINLEITUNG	1
1.1 ALKOHOL (ETHANOL)	1
1.1.1 Allgemeines.....	1
1.1.2 Alkoholismus.....	3
1.1.3 Folgen des chronischen Alkoholkonsums.....	4
1.2 CORTISOL	5
1.2.1 Allgemeines.....	5
1.2.2 Cortisol Awakening Response	7
1.2.3 Hypercortisolismus.....	7
1.2.4 Hypocortisolismus.....	8
1.3 ADIPONEKTIN	9
1.4 GHRELIN.....	10
1.5 LEPTIN	10
1.6 RESISTIN.....	11
1.7 SCHLAF.....	12
1.7.1 Polysomnographie und Schlafstadien.....	12
1.7.2 Schlafstadien nach der American Academy of Sleep Medicine.....	14
1.7.3 Schlaf und Alkohol.....	15
1.8 FRAGESTELLUNG	15
2. MATERIAL UND METHODEN	17
2.1 PROBANDENKOLLEKTIV.....	17
2.2 STUDIENDESIGN	18
2.3 VERSUCHSABLAUF	19
2.4 EXPERIMENTALINFUSION.....	21
2.5 LABORANALYTIK	22
2.6 AUSWERTUNG	23
2.7 NEUROKOGNITIVE TESTS.....	24
3. AUSWERTUNG	25
3.1 PROBANDENKOLLEKTIV.....	25
3.2 SCHLAF.....	25
3.3 CORTISOL	30
3.3.1 Serumcortisol	30

3.3.2 Speichelcortisol	32
3.3.3 Urincortisol	33
3.4 PEPTIDHORMONE	34
3.4.1 Adiponektin	35
3.4.2 Ghrelin	36
3.4.3 Leptin	36
3.4.4 Resistin	37
3.5 ALKOHOL	37
4. DISKUSSION	38
4.1. SCHLAF UND ALKOHOL	38
4.2 CORTISOL UND ALKOHOL	44
4.2.1 Serumcortisol und Speichelcortisol	44
4.2.2 Urincortisol	45
4.3 PEPTIDHORMONE UND ALKOHOL	46
4.3.1 Adiponektin	46
4.3.2 Ghrelin	48
4.3.3 Leptin	49
4.3.4 Resistin	51
4.4 AUSBLICK	54
5. ZUSAMMENFASSUNG	56
6. LITERATURVERZEICHNIS	57
7. ANHANG	67
7.1 AUDIT	67
7.2 BDI	69
7.3 PSQI	73
7.4 EDINBURGH- HÄNDIGKEITS- FRAGEBOGEN	79
7.5 VORABINTERVIEW	81
7.6 CHECKLISTE SAM	82
7.7 STANFORD SLEEPINESS SCALE	92
7.8 ABENDPROTOKOLL UND MORGENPROTOKOLL	94
7.9 AUSHANG ZUR PROBANDENREKRUTIERUNG	96
7.10 TABELLEN	98
8. DANKSAGUNG	100
9. CURRICULUM VITAE	101

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Alkoholdehydrogenase
ALDH	Acetaldehyddehydrogenase
ANOVA	Analysis of variance
AUDIT	Alcohol Use Disorder Test
BMI	Body Mass Index (kg KG/ m ²)
BDI	Becks Depressions Inventar
CAR	Cortisol awakening response
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
dl	Deziliter
DM	Diabetes mellitus
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
Fa.	Firma
GOAT	Ghrelin-O-Acyl-Transferase
GSHR	Growth hormone secretagogue receptor

ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde
HPA-Achse	hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
HMW	high molecular weight
Hz	Hertz
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems, 10. Revision
IL	Interleukin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
LMW	low molecular weight
m	Meter
m²	Quadratmeter
MMW	medium molecular weight
MEOS	Mikrosomales Ethanol-Oxidierendes System
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
Min.	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol

Mrd.	Milliarden
ng	Nanogramm
NNR	Nebennierenrinde
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NREM Schlaf	non-REM Schlaf
P	p-Wert
PAL	Paar Assoziiertes Lernen
pg	Pikogramm
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM Schlaf	Rapid Eye Movement Schlaf
RNA	Ribonukleinsäure
R&K	Rechtschaffen und Kales
SLE	Systemischer Lupus Erythematodes
SSS	Stanford Sleepiness Scale
SWS	Slow Wave Sleep
TNF	Tumornekrosefaktor
vs.	versus
<	kleiner als
>	größer als
=	gleich

+	plus
-	minus
%	Prozent
‰	Promille

1. EINLEITUNG

1.1 ALKOHOL (ETHANOL)

1.1.1 Allgemeines

Ethanol ist ein Alkohol mit der Summenformel C_2H_6O . Ethanol ist laut dem Römpp Online Chemielexikon „eine klare, farblose, würzig riechend und brennend schmeckende leicht entzündliche, hygroskopische Flüssigkeit“ [109]. Ethanol verbrennt mit schwach leuchtender Flamme zu Kohlendioxid und Wasser nach $C_2H_5OH + 3 O_2 \rightarrow 2 CO_2 + 3 H_2O$.

Erste Hinweise auf den Genuss ethanolhaltiger Getränke konnten bereits Schriften aus dem alten Ägypten zeigen. Über viele Jahrtausende wurden so aus Früchten unter Verwendung von Wildhefen alkoholische Getränke hergestellt. 1808 wurde durch Nicolas-Théodore de Saussure die chemische Zusammensetzung von Ethanol bestimmt. 1815 stellte Joseph-Louis Gay-Lussac die chemische Gleichung der alkoholischen Gärung ($C_6H_{12}O_6 + 2 ADP + 2 P_i \rightarrow C_2H_5OH + 2 CO_2 + 2 ATP + 2 H_2O$) auf.

Alkohol ist in der freien Natur häufig zu finden, da z.B. Hefen wie *Saccharomyces cerevisiae* Ethanol als Stoffwechselprodukt produzieren. Alkohol wird aktuell, sofern er nicht durch Gärung in Getränken vorhanden ist, chemisch hergestellt. Er wird vor allem in Genussmitteln, als Desinfektionsmittel und als Lösungsmittel eingesetzt.

Die Resorption erfolgt sowohl über den Magen als auch über den Dünndarm, wobei der größere Teil dort absorbiert wird [137]. Alkohol wird zu über 90% in der Leber metabolisiert und zu ca. 5-10% durch Alkoholdehydrogenasen in der Magenschleimhaut verstoffwechselt. Der Rest wird unverändert über Haut, Lunge und Nieren ausgeschieden. Der vorrangige Metabolismus geschieht über die Alkoholdehydrogenase (ADH). Diese katalysiert Alkohol zu Acetaldehyd, welches durch die Acetaldehyddehydrogenase (ALDH) zu Acetat oxidiert wird (siehe Abbildung 1).

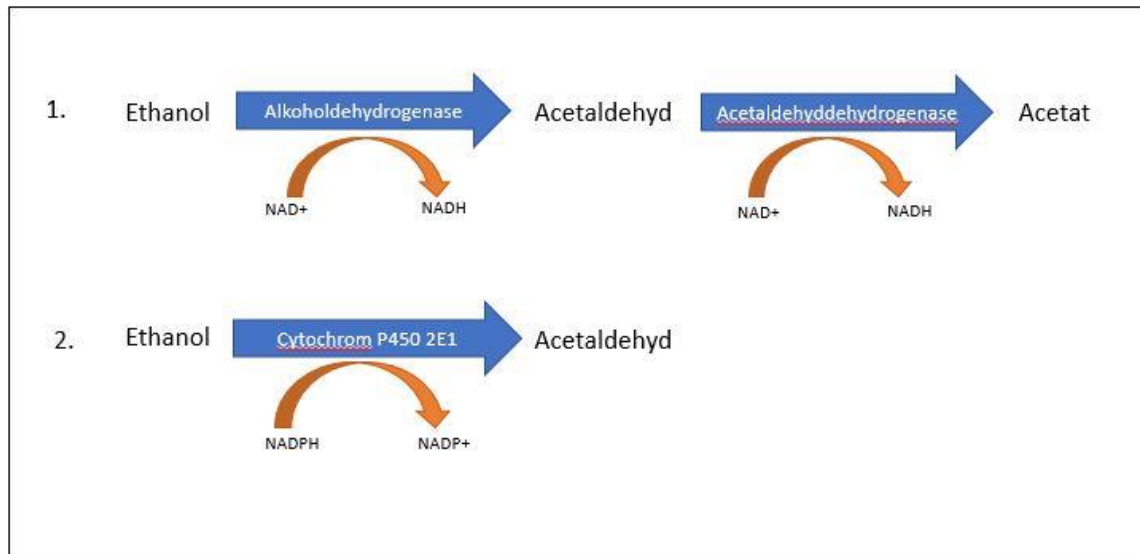


Abbildung 1: Abbauwege von Ethanol. 1. Oxidativer Weg, 2. MEOS.

Es sind sieben Gene bekannt, die die ADH kodieren (ADH 1A-C, 4, 5, 6, 7). Für ADH1B konnte gezeigt werden, dass bei Vorliegen dieses Allels die Wahrscheinlichkeit einer Alkoholabhängigkeit sinkt. Es wird vermutet, dass die Enzyme den Ethanol schneller katabolisieren, so dass größere Mengen Acetaldehyd anfallen, welche dann zu Flush, Übelkeit und Kopfschmerzen führen [132].

ALDH wird durch zwei Gene kodiert (ALDH1 und ALDH2). Das ALDH2*2 Allel ist mit einer deutlich reduzierten Wahrscheinlichkeit für Alkoholabhängigkeit assoziiert. Der hier erwartete Mechanismus ist, dass die ALDH hier ein defektes Protein synthetisiert, so dass das Acetaldehyd nicht abgebaut werden kann und daher akkumuliert. ALDH2*2 kommt fast ausschließlich bei Asiaten vor [42].

Ein kleinerer Teil des aufgenommenen Ethanols wird über das Mikrosomale Ethanol-Oxidierende System (MEOS) katabolisiert [80, 121]. Das MEOS ist an Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) gebunden und befindet sich im endoplasmatischen Retikulum von Hepatozyten. Auch hier führt der Abbau über Acetaldehyd zu Acetat. Regelmäßiger Alkoholkonsum steigert die Aktivität des MEOS.

1.1.2 Alkoholismus

In Deutschland werden pro Jahr ca. 10l reiner Alkohol pro Kopf konsumiert. 11,7% aller Deutschen konsumieren Alkohol in riskanten Dosierungen (entsprechend >30g/ Tag für Männer und >20g/ Tag für Frauen). 1,6% aller Deutschen gelten als alkoholabhängig. Der volkswirtschaftliche Schaden, der durch Alkoholismus verursacht wird, wird mit ca. 27 Mrd. Euro jährlich beziffert. Auf das Gesundheitssystem direkt entfallen 7,4 Mrd. Euro [86].

Nach der ICD-10 kann man den Alkoholismus in zwei Untergruppen unterscheiden. Die erste ist der „schädliche Gebrauch“ (F10.1). Dieser liegt vor, wenn die konsumierende Person sich durch Alkohol selbst psychisch oder physisch Schaden zufügt, ohne dass die Kriterien für ein Alkoholabhängigkeitssyndrom vorliegen.

Das Alkoholabhängigkeitssyndrom wird unter F10.2 klassifiziert. Dafür müssen in den letzten 12 Monaten gleichzeitig drei oder mehr der folgenden sechs Kriterien vorgelegen haben:

1. Craving (Zwang bzw. starkes verlangen Alkohol zu konsumieren)
2. fortgesetzter Alkoholkonsum, obwohl bereits schädliche Folgen eingetreten sind
3. durch den Konsum werden andere Interessen zunehmend vernachlässigt
4. der Konsument hat über Menge, Dauer und Häufigkeit des Alkoholkonsums keine ausreichende Kontrolle mehr
5. es kommt zu einem Alkoholentzugssyndrom bei Beendigung des Konsums
6. es liegt eine Toleranzentwicklung vor

Als Nebenwirkungen des Konsums sind zuerst die akute Alkoholintoxikation (F10.0) zu nennen. Mit steigendem Blutalkoholgehalt kommt es zu zunehmender Gang- und Standunsicherheit, Koordinationsstörungen und Verhaltensstörungen wie gesteigertem Affekt und Enthemmung. Dazu kommen Dysarthrie und Schwindel. In den Augen ist ein Nystagmus nachweisbar. Ab hohen Blutalkoholkonzentrationen kommt es zu Somnolenz und Koma bis zum Tod, entweder durch Aspiration an Erbrochenem oder durch Atemdepression. Blutalkoholkonzentrationen ab 5‰ sind zu ca. 50% tödlich [38].

1.1.3 Folgen des chronischen Alkoholkonsums

Die Folgen des chronischen Alkoholkonsums sind vielfältig. Sie können grob unterteilt neuro-psychiatrischer oder somatischer Art sein.

Bei Entzug von Alkohol kommt es zu einem Alkoholentzugsdelir mit vegetativer Symptomatik (Schwitzen, Ruhetachykardie), Unruhe und Halluzinationen. Weiterhin kann es bei Entzug zu epileptischen Anfällen kommen. Durch die Mangelernährung kann eine durch Vitamin-B1-Mangel (Thiaminmangel) induzierte Wernicke-Enzephalopathie entstehen, welche durch die Trias Ataxie, Verwirrung und Augenmuskelparese gekennzeichnet ist. Die Behandlung besteht durch parenterale Substitution von Thiamin. Die Wernicke-Enzephalopathie hat unbehandelt eine Letalität von 10%, wobei durch Therapie eine Besserung eintritt.

Bleibt sie unbehandelt, tritt bei ca. 85% der Betroffenen das Korsakow-Syndrom auf [31]. Eine vorangegangene Wernicke-Enzephalopathie ist aber keine Voraussetzung. Ebenso ist hier der Thiaminmangel ursächlich. Die Patienten leiden an einer anterograden Amnesie, wobei Erinnerungen, die vor Krankheitsbeginn liegen, relativ unbeeinträchtigt sind. Dazu können die Betroffenen konfabulieren [31, 53, 74]. Darüber hinaus kann es zur Entwicklung eines Demenzsyndroms, zu einer Polyneuropathie, Kleinhirnatrophie und Alkoholpsychosen kommen [53].

Chronischer Alkoholkonsum führt zu Schäden an verschiedenen Organen. Durch den Abbau von Alkohol in der Leber zu Acetaldehyd kommt es zur direkten Leberschädigung. Dies führt zu alkoholbedingter Fettleber und zur Leberzirrhose mit einem erhöhten Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom. Durch den fibrotischen Umbau des Leberparenchyms erhöht sich der Blutdruck in der Pfortader. Die Folgen sind unter anderem die Ausbildung von Ösophagusvarizen, eine portale hypertensive Gastropathie, Aszites, die spontan bakterielle Peritonitis, das hepatorenale Syndrom und die zirrhotische Kardiomyopathie. Weitere Komplikationen sind Gastritis, Refluxösophagitis akute Pankreatitis und das Mallory-Weiss-Syndrom. Durch regelmäßigen Alkoholkonsum steigt das Risiko für Krebserkrankungen. Insbesondere ist das Risiko, an einem Karzinom im Kopf-Hals-Bereich

oder des Ösophagus zu erkranken, deutlich erhöht. Rauchen erhöht dieses Risiko nochmals [38, 125].

1.2 CORTISOL

1.2.1 Allgemeines

Cortisol ist ein Steroidhormon aus der Gruppe der Glukokortikoide und wird in der in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde aus Cholesterin synthetisiert. Der überwiegende Teil ist an das cortisolbindende Globulin und Albumin gebunden (etwa 90%), die restlichen 10% liegen in freier Form vor [25]. Es ist lipidlöslich und entfaltet seine Wirkung durch Bindung an den im Zytosol liegenden Glucocorticoidrezeptor und aktiviert das Glucocorticoidrezeptorgen NR3C1 [7, 12, 105, 136]. Die Bildung unterliegt höheren Regulationsmechanismen. Im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus wird zunächst Corticotropin Releasing Hormone (CRH) gebildet. Dies aktiviert die Ausschüttung von Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen. ACTH stimuliert in der Nebennierenrinde die Synthese von Cortison. Dies wird durch das Enzym 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 1 zu Cortisol aktiviert [25]. Innerhalb der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse besteht eine negative Rückkopplung. Ein hoher Cortisolspiegel blockiert die Synthese von CRH und ACTH (siehe Abbildung 2).

Cortisol ist „das“ Stresshormon des menschlichen Organismus, da es innerhalb von kurzer Zeit auf Stress jeglicher Art (physisch, psychisch) reagiert [32].

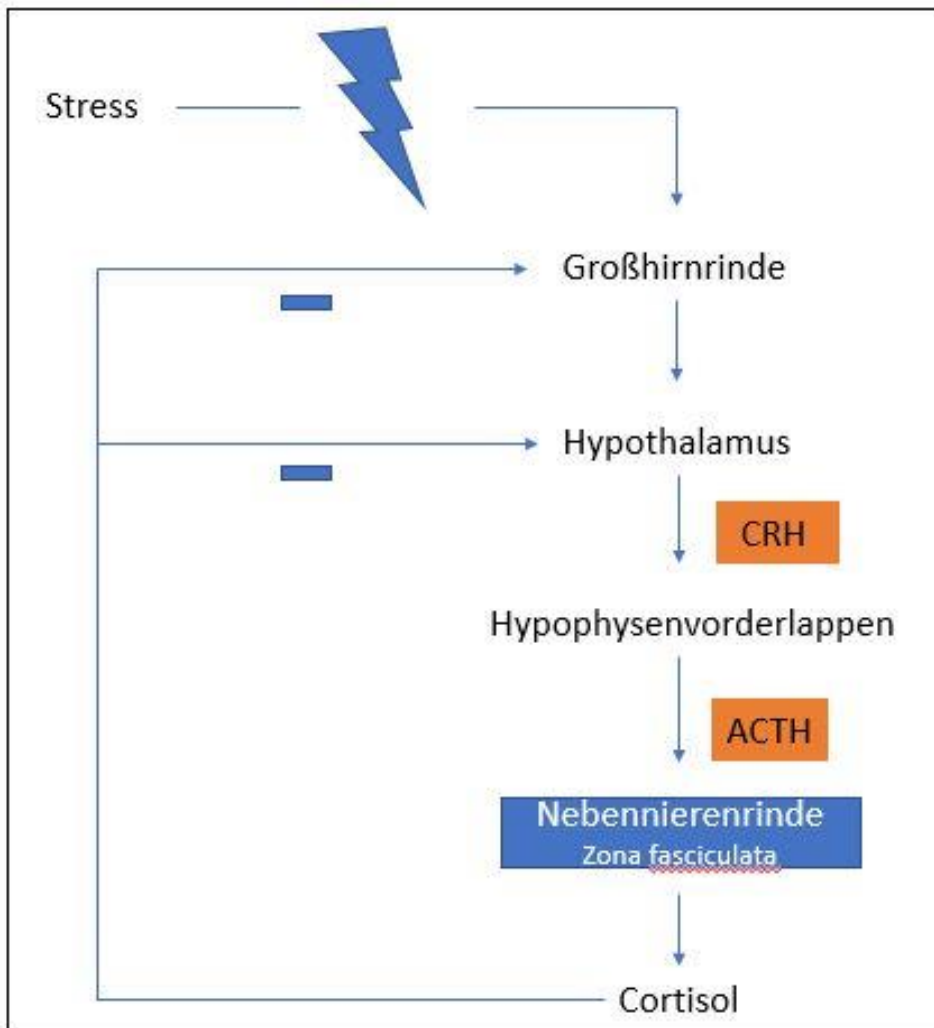


Abbildung 2: Regulation von Cortisol. Hohe Cortisolspiegel haben eine hemmende Wirkung auf Großhirnrinde und Hypothalamus (neg. feedback). Adaptiert nach [54]

Es greift regulierend in den Stoffwechsel von Kohlehydraten, Proteinen, Lipiden sowie Nucleinsäuren ein. Durch seine insulinantagonistische Wirkung erhöht es den Blutglucosespiegel [68]. Cortisol wirkt antiinflammatorisch, indem es die Produktion und den Effekt von Lymphokinen und Prostaglandinen sowie unter anderem die Bildung von Interferon, IL-1 und IL-6 hemmt. Ende der 40er Jahre beschrieben Hench und Kendall erstmals, dass mit einem Hormon aus der Nebennierenrinde die Rheumatoide Arthritis behandelt werden könne [52].

1.2.2 Cortisol Awakening Response

Cortisol unterliegt einer circadianen Rhythmik. Diese wird vom Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus gesteuert [37]. Die niedrigsten Spiegel werden gegen Beginn des Nachtschlafes gemessen. Es kommt in den Morgenstunden zu einem langsamen Anstieg. Ca. 45-60 Min. nach dem Aufwachen erreicht der Spiegel sein Maximum, danach fällt er im Tagesverlauf wieder ab [75, 134]. Dieser Mechanismus wird als Cortisol Awakening Response bezeichnet [27]. Dieser Effekt wurde erstmals 1997 durch Pruessner beschrieben [103].

1.2.3 Hypercortisolismus

Ein Überangebot von Cortisol führt zu einem Cushing-Syndrom. Dies ist mit einem typischen Phänotyp verbunden, der durch Stammfettsucht („Vollmondgesicht“ und „Stiernacken“) und Striae rubrae gezeichnet ist [43]. Hinzukommen weitere Symptome wie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, arterielle Hypertonie, diabetogene Stoffwechsellage, Myopathie, Depressionen, Osteoporose, gestörte Wundheilung, dünnere Haut, Menstruationsstörungen und Libidoveränderungen [126]. Die häufigste Ursache ist die externe Zufuhr von Glucocorticoiden oder ACTH (iatrogenes Cushing-Syndrom) zur Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen.

Deutlich seltener ist das endogene Cushing-Syndrom, welches durch vermehrte Sekretion von Cortisol oder ACTH entsteht [93]. Man unterscheidet ACTH-abhängige (75%) und ACTH-unabhängige (15%) Formen. Bei den ACTH-abhängigen Formen liegt zu über 70% ein zentrales Cushing-Syndrom vor, es handelt sich im Großteil der Fälle um ein Mikroadenom des Hypophysenvorderlappens. Dies ist der eigentliche Morbus Cushing. In 10% der Fälle liegt eine ektope ACTH-Sekretion vor, die paraneoplastisch bedingt ist. Bei einem adrenalen Cushing-Syndrom liegt ein cortisolproduzierender Tumor der Nebennierenrinde (NNR) vor.

1.2.4 Hypocortisolismus

Eine Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) führt zu einem Cortisolmangel. Die häufigste Form ist ein zu rasches Absetzen einer Langzeittherapie mit Glucokorticoiden. Daneben werden die primäre NNRI und die sekundäre NNRI unterschieden. Die primäre Form wird als Morbus Addison bezeichnet. In 80% der Fälle ist eine Autoimmunreaktion dafür verantwortlich, bei welcher sich Antikörper gegen die cortisolproduzierenden Zellen bilden. Malignome können durch verdrängendes Wachstum ebenfalls zu einer Insuffizienz führen.

Eine akute NNRI kann im Rahmen einer Meningokokken-Sepsis auftreten. Im Rahmen des sogenannten Waterhouse-Friedrichsen-Syndroms führt eine disseminierte intravasale Gerinnung zu einer Infarzierung der NNR und damit zum Funktionsverlust. Bei der sekundären Form besteht eine Verminderung von ACTH, durch Insuffizienz von Hypophysenvorderlappen oder Hypothalamus.

Es gibt vier Leitsymptome, die die NNRI charakterisieren.

1. Schwäche und Ermüdung
2. Hyperpigmentierung von Haut und Schleimhäuten
3. Gewichtsverlust
4. Arterielle Hypotonie

Kommt es zu einer akuten Stresssituation, kann es bei einer unerkannten Insuffizienz zu einer Addisonkrise kommen. Es bestehen Exsikkose, akuter Blutdruckabfall mit Schocksymptomatik, Pseudoperitonitis, Hypoglykämie. Später kommt es zu Delir und Koma. Die Therapie besteht in Volumensubstitution und intravenöser Gabe von Hydrocortison [53].

1.3 ADIPONEKTIN

Adiponektin oder auch ACRP30 (Adipocyte complement-related Protein 30) ist ein von Adipozyten produziertes, 30kDa schweres, Peptidhormon, welches 1995 erstmals durch Scherer et. al. beschrieben wurde [111]. Adiponektin liegt im Serum in verschiedenen molekularen Gewichten vor. Die kleinste Form ist ein Trimer, dies wird als low-molecular weight (LMW) beschrieben. Durch Disulfidbrücken bilden sich größere Einheiten [94]. Das medium molecular weight (MMW) Adiponektin liegt als Hexamer vor. Größere Komplexe (Dodekamere und Oktadekamere) werden als high molecular weight (HMW) bezeichnet [112, 119, 131].

Die Adiponektinkonzentration im Serum scheint im Tagesverlauf zu schwanken. Es kommt zu einem nächtlichen Abfall bis zum Nadir in den frühen Morgenstunden [46]. Die Daten zur Gewichtsreduktion sind hingegen uneinheitlich. Während eine langfristige, relevante Gewichtsabnahme, resultierend aus reduzierter Kalorienzufuhr, zu einem Anstieg der Adiponektinkonzentration führt, konnten andere Studien dies für eine kurzzeitige Kalorienreduktion nicht belegen [120].

Im Gegensatz zu anderen Adipokinen ist ein hoher Adiponektinspiegel protektiv für die Entstehung von Diabetes mellitus Typ 2 und koronarer Herzkrankheit [15]. Es steigert die Insulinsensitivität und fördert die Insulinsekretion [88]. Pischon et. al. konnten zeigen, dass Patienten mit einem hohen Serumadiponektinspiegel ein deutlich niedrigeres Risiko haben, in den nächsten sechs Jahren einen Myocardinfarkt zu erleiden [99, 100].

Adiponektin nimmt eine protektive Rolle in der Entstehung der Atherosklerose ein. Okamoto et. al. konnten 2002 an Mäusen zeigen, dass Adiponektin die Menge des atherosklerotischen Plaques in vivo reduziert [90]. Nachfolgend haben sie herausgefunden, dass Adiponektin den Makrophagen tissue factor inhibiert, welcher eine zentrale Rolle in der Entstehung der Thrombose bei rupturierten atherosklerotischen Plaques spielt [89].

1.4 GHRELIN

Ghrelin („*growth hormone release inducing*“) wurde 1999 erstmals durch Kojima und Kangawa beschrieben [73]. Es besteht aus 28 Aminosäuren und wird von den Belegzellen des Magens, sowie in Hypothalamus und Pankreas produziert [73]. Ghrelin bindet an den Somatotropinrezeptor 1a (engl. Growth hormone secretagogue receptor, GSHR) und kann dadurch die Ausschüttung von Somatotropin aus dem Hypophysenvorderlappen stimulieren [73]. Es führt durch seine zentrale Wirkung zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und auch zu steigendem Körpergewicht [123]. Längere Fastenperioden führen zu einem gesteigerten Ghrelinspiegel [146]. Mit zunehmendem Hungergefühl steigen die Plasmaghrelinspiegel, um nach einer Mahlzeit wieder abzufallen [29, 124, 138]. Parenteral verabreichtes Ghrelin führt zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme [36]. Ghrelin wird im endoplasmatischen Reticulum der Zelle durch eine Ghrelin-O-Acyl-Transferase (GOAT) acetyliert [140, 141, 145]. Weitere Studien an Mäusen haben gezeigt, dass das GOAT-Ghrelin System dem Gehirn das Vorhandensein von Nahrung meldet [71]. Es wurden verschiedene Prozesse beschrieben, in die Ghrelin regulierend eingreift. Unter anderem wurde ein Effekt auf den Schlaf [122, 133], die Magen-Darm-Motilität [83] und die Regulation des Glucose-Stoffwechsels [107] beschrieben.

1.5 LEPTIN

Ebenso wie Adiponektin ist Leptin ein vorrangig von Adipozyten produziertes Peptidhormon. Es wurde 1994 erstmals von Zhang et. al. beschrieben [144]. Die Leptinkonzentration im Blut korreliert mit dem Körperfettgehalt [28]. Leptin unterliegt einer circadianen Rhythmik, bei der der Nadir am Nachmittag und der maximale Spiegel gegen Mitternacht vorliegen [79]. Leptin hat einen zentralen Feedbackmechanismus, welcher durch Leptinrezeptoren im zentralen Nervensystem vermittelt wird [41].

Energiedefizienz führt zu einem niedrigen Leptinspiegel. Dies führt über das Dopaminsystem zur Nahrungsaufnahme und vermindertem Energieverbrauch. Leptin hat eine regulierende Funktion im Glucose- und Fettstoffwechsel [62]. Es vermindert den Blutglucosespiegel und den Glucagonspiegel. Dazu blockiert es die Glucose-vermittelte

Insulinsekretion. Weiterhin kommt es über neuroendokrine Regulationsmechanismen zur verminderten Produktion von Schilddrüsenhormonen, IGF-1, Testosteron und LH (Luteinisierendes Hormon) [95].

Durch Nahrungsaufnahme steigt der Leptinspiegel. Trotz einer hohen Leptinexpression bei adipösen Menschen führen hohe Leptinspiegel aber nicht zu einer Gewichtsreduktion, so dass hier eine Leptinresistenz angenommen wird. Auch eine Applikation exogenen Leptins hat bei Übergewichtigen keinen Effekt [57]. Liegt hingegen eine angeborene Leptindefizienz vor, führt die externe Zufuhr zu einer deutlichen Gewichtsabnahme mit einer verbesserten Insulinsensitivität und einer Reduktion von Steatosis hepatis und Blutfetten [44].

Neue Daten zeigen einen positiven Effekt des Leptinspiegels auf die kardiovaskuläre Mortalität von älteren Frauen. Für Männer konnte dieser Effekt nicht gezeigt werden [85].

1.6 RESISTIN

Resistin ist wie Adiponektin ein Peptidhormon, welches von Adipozyten produziert wird. Es wurde 2001 erstmals durch die Arbeitsgruppe um Lazar et al. beschrieben [118]. Dazu konnte es beim Menschen in weiteren Geweben wie Magen, Skelettmuskulatur, Milz, Thymus, Schilddrüse, Uterus und Plazenta nachgewiesen werden. Der Name steht für *resistance to insulin*.

Die Kollegen um Lazar konnten herausarbeiten, dass bei genetisch veränderten fettleibigen Mäusen, sowie Wildtyp Mäusen, die eine hochkalorische Diät erhalten haben, die Resistin Spiegel erhöht sind. Das gleiche konnte für übergewichtige Menschen gezeigt werden [116]. Das orale Antidiabetikum Rosiglitazon hingegen führt zu einer Verminderung des Serum-Resistin-Spiegels [84]. Die Gabe rekombinanten Resistins führte zu einer verminderten Glucoseaufnahme durch Insulin [118].

Die Studienlage zur Insulinresistenz ist heterogen. Während Silha et. al. in ihren Untersuchungen eine positive Korrelation des Resistinspiegels mit dem Ausmaß der Insulinresistenz festgestellt haben [115], konnten Lee et al. dies in ihrer Studie nicht

belegen [77]. Eine weitere Studie konnte eine positive Korrelation zwischen CRP und Serumresistin bei saudi-arabischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls, dass die Patienten mit DM Typ 2 einen signifikant höheren Resistinspiegel hatten [3]. Der Resistinspiegel korreliert mit proinflammatorischen Zytokinen wie CRP, IL-6 und TNF- α [96]. Weiterhin konnte bei in-vitro Versuchen gezeigt werden, dass die Expression von Resistin mRNA durch IL-1, IL-6, TNF- α und Lipopolysaccharid steigt [65].

Es wird ein Zusammenhang zwischen Resistin und der Entstehung von Atherosklerose vermutet. Cho et al konnten zeigen, dass Resistin durch Aktivierung von Monozyten eine lokale Entzündungsreaktion der Gefäßwand hervorruft [26]. Mehrere Studien zeigen weiterhin, dass Resistin ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität unter Patienten mit Diabetes mellitus, Koronarer Herzkrankheit (KHK), Patienten mit akutem Myocardinfarkt und Patienten mit chronischem Nierenversagen und Hypertonus ohne bekannte KHK ist [45, 70, 128].

Eine Studie konnte bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematodes (SLE) einen Zusammenhang zwischen Resistin und Entzündungsaktivität, Nierenbeteiligung, Verlust der Knochendichte und der Höhe der benötigten Glucocorticoiddosis feststellen [6].

1.7 SCHLAF

1.7.1 Polysomnographie und Schlafstadien

1929 beschrieb Hans Berger erstmals, dass die elektrische Aktivität des Gehirns durch den intakten Schädel graphisch dargestellt werden konnte. Er beschrieb weiterhin, dass sich die Hirnströme beim Schlafen verändern [16]. Die wurde nachfolgend von Adrian bestätigt [1].

Dement und Kleitman beschrieben 1957 erstmals aufgrund der schnellen Augenbewegungen den REM-Schlaf und dokumentierten, dass sich dieser mit NREM-Schlaf über die Nacht abwechselt. Dazu stellten sie eine erste Einteilung der Schlafstadien vor [34].

Rechtschaffen und Kales entwickelten 1968 Richtlinien, um die unterschiedlichen Episoden des Nachtschlafs im EEG zu kategorisieren [106]. Dazu beschrieben sie auch, auf welche Art und Weise die Messung zu erfolgen haben soll.

Die Ableitung des EEGs kann entweder unipolar (eine auf der Kopfschwarte angebrachte Elektrode mit einer Referenzelektrode am Ohrläppchen) oder bipolar (zwei auf der Kopfschwarte befestigte Elektroden) erfolgen. Die so gemessene elektrische Aktivität kann nach Amplitude, Frequenz, Struktur sowie absoluter Häufigkeit beurteilt werden. Dazu soll ein EMG am Kinn angebracht werden.

Um die Augenbewegungen zu detektieren, werden EOGs platziert. Diese werden unterhalb und lateral des einen Auges sowie lateral und oberhalb des anderen Auges angebracht. Die Referenzelektrode hierfür wird am Mastoid platziert. Die Schlafstadien sollten epochenweise, also alle 20 oder 30 Sekunden bewertet werden.

Nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales unterscheidet man fünf Schlafstadien (Stadium I-IV und REM-Schlaf). Zusätzlich gibt es das W-Stadium (w = wach). Die Schlafstadien werden im Verlauf einer Nacht 4-7 Mal zyklisch durchlaufen. Zusätzlich werden starke Bewegungen des Untersuchten als Movement Time klassifiziert. Die Definition der Movement Time sind starke Bewegungen in mehr als 50% der Zeit einer Epoche. In Tabelle 1 sind die Kriterien zur Einteilung zusammengefasst.

Schlafstadium	Bewertungskriterien
Wach	>50% einer Epoche bestehen aus alpha Aktivität (8-13Hz), oder niedriger Amplitude und mittlerer (2-7 Hz) Frequenz.
Stadium I	50% der Epoche besteht aus Wellen niedriger Amplitude und mittlerer Frequenz (2-7Hz). Die alpha-Aktivität ist <50%. Häufig beobachtet sind langsam rollende Augenbewegungen.
Stadium II	Schlafspindeln und/ oder K-Komplexe, jeweils >0,5 sec. Dauer. <20% Delta-Wellen mit hoher Amplitude (>75 µV, <2Hz) und niedriger Frequenz.
Stadium III	20%-50% einer Epoche bestehen aus Deltawellen.

Stadium IV	>50% Nachweis von Deltawellen.
REM	Niedrige Amplitude mit mittlerer Frequenz (2-7Hz), dazu episodische schnelle Augenbewegungen und verminderte EMG Aktivität.

Tabelle 1: Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales [106].

1.7.2 Schlafstadien nach der American Academy of Sleep Medicine

2007 hat die American Academy of Sleep Medicine (AASM) eine überarbeitete Nomenklatur zur Kategorisierung des Nachtschlafes veröffentlicht [114]. Die neue Stadieneinteilung ist der untenstehenden Tabelle 2 zu entnehmen.

Stadium W	Wach
Stadium N1	NREM-Schlaf 1
Stadium N2	NREM-Schlaf 2
Stadium N3	NREM-Schlaf 3
Stadium R	REM-Schlaf

Tabelle 2: Einteilung der Schlafstadien nach der AASM.

Die Kollegen um Michael Silber empfehlen zur besseren Detektion drei statt bislang einer EEG-Ableitung, da sich Schlafspindeln am besten zentral, K-Komplexe und Delta-Aktivität okzipital und alpha-Wellen frontal ableiten lassen. Stadium II ist durch spontane K-Komplexe und/ oder Schlafspindeln definiert. K-Komplexe gefolgt von Aktivität (Arousal), reichen nicht mehr aus, um ein Stadium II zu definieren. Die Stadien III und IV wurden zu einem Stadium N3 zusammengefasst.

Die Bestimmung des REM Schlafs wurde spezifiziert. Die Kollegen erklärten, dass REM-Schlaf dann vorliege, wenn drei Komponenten zusammenkommen. Diese sind ein EEG mit gemischter Frequenz und niedriger Amplitude, schnelle Augenbewegungen („rapid eye movement“) und ein niedriger Muskeltonus in der Kinnmuskulatur. Die Movement Time wurde entfernt, da laut Meinung der Kollegen eine solche Bewegung ein Erwachen zur

Folge hat. Stattdessen wird nun bei Vorhandensein von alpha-Wellen die Epoche als „w“ klassifiziert, ansonsten blieb das bisherige Schlafstadium bestehen.

1.7.3 Schlaf und Alkohol

Bei Menschen, die regelhaft Alkohol konsumieren, zeigen sich Veränderungen in der Schlafarchitektur. Bereits in den 1970er und 80er Jahren haben verschiedene Arbeitsgruppen ähnliche Ergebnisse publiziert [4, 49, 130, 143]. Insgesamt zeigte sich, dass die Einschlafdauer verlängert ist, wohingegen die Gesamtdauer des Schlafes abgenommen hat. Die Anzahl der Epochen mit slow wave sleep (SWS), also Stadium III oder IV nach Rechtschaffen und Kales, nahm während Phasen aktiven Trinkens zu, normalisierte sich aber bei Abstinenz auf das Niveau Gesunder. Die REM-Latenz ist verlängert und der REM-Schlaf ist bei Patienten, die Alkohol trinken, vermindert. Bei Abstinenz kommt es zunächst zu einem REM-Rebound. Junghanns et. al. konnten zeigen, dass abstinenten Alkoholabhängige noch über Monate einen verminderten SWS haben, der sich nur sehr langsam wieder normalisiert [62].

1.8 FRAGESTELLUNG

Moderater Alkoholkonsum ist in der Gesellschaft verbreitet und allgemein akzeptiert. Alkoholabhängigkeit führt hingegen zu weitreichenden physischen und psychischen Schäden. Veränderungen der circadianen Cortisolsekretion und eine veränderte Schlafarchitektur sind für alkoholabhängige Menschen beschrieben. Im Tierversuch konnten bei längerer Alkoholgabe Veränderungen der Serumspiegel für Adiponektin, Resistin und Leptin nachgewiesen werden [101].

Während solche Effekte für Menschen mit chronischem Alkoholabusus mehrfach untersucht worden sind, gibt es nur wenige Studien, die dies bei gesunden Menschen und moderatem Alkoholkonsum untersuchten.

Wir haben uns gefragt, ob bereits eine einmalige, moderate Alkoholgabe bei gesunden Probanden zu signifikanten Veränderungen der nächtlichen Cortisolsekretion und der

Schlafarchitektur führt. Dazu wollten wir herausfinden, ob der Schlaf durch die Alkoholgabe ebenfalls beeinträchtigt ist. Zuletzt wurde geprüft, ob sich die Serumspiegel von Leptin, Resistin, Adiponektin und Ghrelin nach Alkoholgabe zur Placebogabe unterscheiden. Bei abstinenten Alkoholabhängigen wurden hier Veränderungen festgestellt, für moderaten Alkoholkonsum liegen aber ebenfalls nur wenige Daten vor.

Alle Teilnehmer haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben. Die Studie wurde im Vorfeld von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (eingereicht Juni 2006, genehmigt Juli 2006, Aktenzeichen 06-100) und gemäß der Deklaration von Helsinki genehmigt.

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

1. Einmalige Alkoholgabe bis auf einen Alkoholspiegel von 0,5‰ verändert die Schlafarchitektur.
2. Einmalige Alkoholgabe bis auf einen Alkoholspiegel von 0,5‰ stört die nächtliche Rhythmik der HPA-Achse.
3. Einmalige Alkoholgabe bis auf einen Alkoholspiegel von 0,5‰ beeinflusst die Sekretion der Peptidhormone Adiponektin, Leptin, Resistin und Ghrelin.

2. MATERIAL UND METHODEN

Die Studie ist ein Teil der positiv begutachteten Projekte A5 und A9 des Sonderforschungsbereichs (TR-SFB) 654 und der DFG-Studie JU 430/1-1.

2.1 PROBANDENKOLLEKTIV

Die Probanden wurden über Aushänge in der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck geworben. Frauen konnten aufgrund der menstruationszyklusbedingten hormonellen Schwankungen nicht an der Studie teilnehmen. Nach Rückmeldung per Telefon oder Email erfolgte telefonisch ein Vorabinterview, ob etwaige Ausschlusskriterien vorliegen (siehe Anhang Kapitel 7.5).

Bei positivem Ergebnis erhielten die Probanden eine Eingangsuntersuchung, die ein EKG, eine Blutentnahme (Blutbild, γ GT), sowie eine körperliche Untersuchung beinhaltet. Dazu wurden die aktuelle Körpergröße und das aktuelle Gewicht bestimmt. Im Rahmen der Eingangsuntersuchung wurden die Punkte riskanter Alkoholkonsum (Alcohol Use Disorder Test, AUDIT [110]), ebenso wie Depression (Becks Depressions Inventar, BDI [13]) und Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI [22]) durch Selbstauskunftsfragebögen abgefragt. Da auch neurokognitive Tests geplant waren, welche die Benutzung der nicht-dominanten Hand erforderlich machten, wurde die Händigkeit mittels Edinburgh-Händigkeits-Fragebogen [91] erfasst. Die Tests sind im Anhang zu finden.

Bei Hinweisen auf kritischen Alkoholkonsum (AUDIT ≥ 8), Depressionen (BDI ≥ 12) oder Schlafstörungen (PSQI ≥ 7) wurden die Probanden nicht in die Studie aufgenommen. Konsum illegaler Drogen war ebenso wie die Einnahme von Medikamenten nicht zulässig. Ein BMI über 30/m² oder Arbeit im Schichtdienst waren ebenfalls ein Ausschlusskriterium. Die Teilnehmer verpflichteten sich, während der Dauer der Studie sowie acht Wochen danach auf Blutspenden zu verzichten.

Es erfolgte eine mündliche, sowie schriftliche Aufklärung. Die Versuchspersonen erklärten sich schriftlich mit Ablauf und Design der Studie einverstanden (informed consent) und konnten sie jederzeit ohne Angabe von Gründen ohne eigenen Nachteil abbrechen. Als Aufwandsentschädigung wurden 150 Euro gezahlt.

2.2 STUDIENDESIGN

Der Konsum von Alkohol ist vom Konsumenten in der Regel mit einer Erwartungshaltung an die Wirkung des Alkohols geknüpft. Um diese zu umgehen, wurde ein randomisiert-doppelblindes Studiendesign gewählt. Bei einer oralen Administration kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Proband Verum und Placebo auseinanderhalten kann, daher wurde für diese Studie eine parenterale Verabreichung gewählt. Ein weiterer Vorteil der parenteralen Verabreichung in unserer Studie war, dass wir so in der Lage waren, den Probanden die Testlösung erst während des Schlafens zu applizieren, um eventuelle Effekte durch die Erwartungshaltung des Probanden zu minimieren. Test- und Placebonächte waren randomisiert. Die Experimentalinfusion wurde separat hergestellt, so dass auch die den Versuch durchführenden Personen keine Kenntnis über Test- oder Placebonacht hatten.

Die Probanden mussten vor den Versuchsnächten zunächst eine Adaptationsnacht absolvieren. In dieser wurde überprüft, ob der Proband in der Lage ist, mit einem Polysomnographiesystem ausgestattet, unter Schlaflaborbedingungen zu schlafen. Dazu konnten so gegebenenfalls Schlafstörungen, die nicht durch den PSQI aufgedeckt wurden, detektiert werden. Auf diese wurde verzichtet, sofern der Teilnehmer bereits an einer anderen Schlafstudie im gleichen Schlaflabor teilgenommen hat. Auffälligkeiten in der Adaptationsnacht hätten den Ausschluss aus der Studie zur Folge gehabt.

Auf die Adaptationsnacht folgten zwei Testnächte (eine Alkohol- und eine Kontrollnacht). Zwischen den Testnächten vergingen fünf bis zehn Tage ($M= 7,6$ Tage, $SD= 3,44$).

2.3 VERSUCHSABLAUF

Am Versuchstag waren die Teilnehmer ab 13h angehalten worden, keinen Kaffee mehr zu trinken, keinen außergewöhnlichen Belastungen nachzugehen und in den 24h vor dem Versuch, keinen Alkohol zu konsumieren.

Die Teilnehmer fanden sich um 19:30h im Schlaflabor ein. Es fand zunächst eine Atemalkoholkontrolle statt. Bei Positivität wäre der Proband von der Studie ausgeschlossen worden. Es erfolgte zunächst ein neurokognitiver Test, das Fingertapping. Um 19:55h wurde der Proband angehalten, zur Toilette zu gehen und Urin zu lassen, da ab 20:00h bis zum Aufstehen der Urin gesammelt wurde.

Nachfolgend wurde am Unterarm eine Venenverweilkanüle (Vasofix® Fa. Braun, Melsungen, Lumen: 1,3mm (grün) oder 1,5mm (weiß)) fixiert. Über diese lief kontinuierlich 0,9% Natriumchloridlösung, um die Rückläufigkeit des Venenzugangs zu gewährleisten. Während der Versuchsnächte wurden hierüber die Testinfusionen verabreicht. Die Blutentnahmen zur Bestimmung des Cortisols und des Blutalkoholspiegels wurden ebenfalls über diesen Zugang entnommen. Die Blutentnahme sowie die Infusion wurden über eine Verlängerungsleitung (CombiDyn®, Fa. Braun, Melsungen) im angrenzenden Raum vorgenommen, so dass der Proband hierüber keine Kenntnis erlangen konnte. Vor der eigentlichen Blutentnahme wurden die sich in der Leitung befindende Infusionslösung sowie 5ml Blut aspiriert und verworfen.

Zur Bestimmung des Speichelcortisols wurden insgesamt sechs Speichelproben in jeweils eine Salivette® (Sarstedt AG und Co., Nümbrecht) (zwei abends und vier morgens) abgegeben. Bei jeder Abgabe sollte der Proband auf der Stanford Sleepiness Scale [56] Angaben zu seiner Tagesschläfrigkeit ausfüllen (siehe Tabelle 3 und Kap. 7.7).

Die Probanden schliefen in einem komplett verdunkelten, nach außen schallisolierten Zimmer. Der Schlaf wurde während der Testnächte kontinuierlich über Polysomnographie (Sagura-Polysomnographiesystem, Dr. Sagura Medizintechnik GmbH, Mühlheim) aufgezeichnet. Weiterhin wurde der schlafende Proband per Video aufgezeichnet.

Das EEG wurde gemäß den Empfehlungen nach Rechtschaffen und Kales über zwei Messelektroden (C3, C4) am behaarten Kopf abgeleitet, die jeweiligen Referenzen saßen

am Processus mastoideus. Zur Bestimmung des EOGs wurden weitere Elektroden im Gesicht platziert: Zur Messung der vertikalen Augenbewegungen jeweils eine ober- und unterhalb des rechten oder linken Auges und je eine am rechten und linken Os temporale zur Bestimmung der horizontalen Bewegungen. Das EMG wurde mit zwei Elektroden am Kinn abgeleitet. Zusätzlich wurde ein 1-Kanal-EKG und ein Pulsoxymeter angeschlossen. Der nasale Luftfluss, thorakale und abdominale Atemexkursion wurden ebenfalls aufgezeichnet. Um 21:45h erfolgte die Abgabe der ersten Speichelprobe (Salivette® 1), danach wurden der Digit Span (Zahlenspannentest) und der PAL-Fragebogen (Paar assoziiertes Lernen) durchgeführt. Nachfolgend wurde die zweite Speichelprobe abgegeben. Vor dem Schlafengehen füllten die Probanden das Abendprotokoll (siehe Anhang, Kapitel 7.8) aus. Gegen 23:00h gingen die Probanden schlafen. Mit dem Löschen des Lichts wurde mit den Blutentnahmen begonnen.

Diese erfolgten in zwanzigminütigem Abstand. Zehn Minuten nach Erreichen von Schlafstadium II startete die Experimentalinfusion (siehe auch Kapitel 2.4). Die Startgeschwindigkeit betrug ca. 60 Tropfen/Min. Nach fünf Minuten wurde die Laufrate auf 90 Tropfen/Min. erhöht. Nach einer Viertelstunde wurde die Infusionslaufrate auf 120 Tropfen/Min. eingestellt. Währenddessen wurden die Blutentnahmen pausiert. Nach Beendigung der Testlösung wurde zusätzlich im stündlichen Abstand eine Blutentnahme zur Bestimmung des Blutalkoholspiegels durchgeführt.

Mit dem Wecken um 7:00h wurde Salivette 3 abgenommen und die letzte Blutentnahme durchgeführt; aus dieser wurden zusätzlich noch Leptin, Ghrelin, Adiponektin und Resistin bestimmt. 15 Minuten nach dem Erwachen erfolgte die vierte Speichelprobe. Danach durfte der Proband aufstehen und das Polysomnographiesystem und die Venenverweilkanüle wurden entfernt. Nachfolgend wurde der PAL abgefragt. Wachter der Proband eigenständig zwischen sechs Uhr und sieben Uhr auf, musste er ebenfalls bis zur vierten Speichelprobe im Bett bleiben. 30 Minuten nach dem Aufstehen musste die fünfte Speichelprobe abgegeben werden. Daraufhin wurde erneut das Fingertapping durchgeführt. Die letzte Salivette wurde eine Stunde nach dem Aufstehen asserviert. Die Probanden erhielten dann mehrere Selbstauskunftsfragebögen, unter anderem das Morgenprotokoll (siehe Kap. 7.8) und erneut die Stanford Sleepiness Scale.

Dazu wurden die Probanden gefragt, ob sie glaubten, Alkohol oder Placebo bekommen zu haben. Zuletzt erfolgten drei weitere neurokognitive Tests und die Probanden erhielten ein Trinkprotokoll für die folgende Woche.

Vigilanz	Skala
Fühle mich aktiv, vital, voll da, hellwach	1
Habe einen klaren Kopf, bin aber nicht in Top-Form; kann mich konzentrieren	2
Wach, aber entspannt; reagiere, bin aber nicht so ganz da	3
Etwas benommen, schlaff	4
Benommen, verliere das Interesse am wachbleiben, trügerisch	5
Schläfrig, benommen, kämpfe mit dem Schlaf; würde mich gerne hinlegen	6
Kämpfe nicht mehr gegen den Schlaf, schlafe gleich ein; traumartige Gedanken	7
Schlafend	X

Tabelle 3: Stanford Sleepiness Scale, deutsche Übersetzung [56]

2.4 EXPERIMENTALINFUSION

Die 250ml Testinfusion wurde für jeden Probanden körperlsgewichtsadaptiert nach der Widmark-Formel [117, 135] hergestellt ($A = c \cdot p \cdot r$; A= aufgenommene Alkoholmenge in Gramm, c= Blutalkoholkonzentration, hier 0,5 g/L, p= individueller Reduktionsfaktor nach Watson und Ulrich. Ca. 0,7 für junge Männer, siehe Tabelle 4).

Körperlänge (cm)	Gewicht (kg)	Alkoholmenge (g)	Alkoholmenge in ml 95% Lösung
165-185	60	29	35
	65	30	36
	70	32	39
	75	34	41
	80	35	42
	85	36	43
	90	37	45
	95	38	46
190-200	80	36	43
	85	37	45
	90	38	46
	95	39	47
	100	40	48

Tabelle 4: Berechnung der Alkoholmenge auf Grundlage der Widmarkformel.

Als Berechnungsgrundlage diente die sogenannte forensische Berechnung [113]. Diese setzt eigentlich ein Resorptionsdefizit von 10% sowie eine Abbaurate von 0,1 Promille pro Stunde voraus. Da bei intravenöser Gabe kein Resorptionsdefizit vorliegen kann, lag der zu erwartende Blutalkoholspiegel bei ca. 0,55 Promille. Hieraus resultierte eine durchschnittliche Abbauzeit von 3,7-5,5h. Der Wert wurde so gewählt, dass die Probanden am Morgen sicher keinen Restalkohol mehr im Blut hatten. Nach Beendigung der Infusion erfolgte eine Blutentnahme zur Kontrolle des Blutalkoholwertes. In der letzten Blutentnahme am morgen erfolgte erneut eine Bestimmung des Blutalkoholgehalts.

2.5 LABORANALYTIK

Cortisol und Alkohol wurden aus dem Serum bestimmt. Die Blutproben wurden dafür direkt nach Abnahme bei 4000 U/ min. bei 4°C über 10 min. zentrifugiert (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen). Die Cortisolproben wurden zunächst bei -18°C tiefgefroren. Ab dem nächsten Morgen wurden sie dann bei -80°C bis zur endgültigen Verarbeitung aufbewahrt. Die Alkoholproben wurden bei 4°C aufbewahrt und nach Ende der Versuchsnacht ins Labor gebracht, wo sie umgehend ausgewertet wurden.

Urin- und Speichelproben wurden bis zur endgültigen Analyse ebenfalls bei -18°C tiefgefroren.

Die Serumcortisolproben wurden durch ein Radioimmunoassay ausgewertet (Immulite Siemens, Eschborn). Die Sensitivität lag bei $0,2\ \mu\text{g}/\text{dl}$, der Intra-Assay-Variationskoeffizient bei $\leq 5\%$ und der Inter-Assay-Variationskoeffizient bei $< 6,5\%$.

Die Speichelproben wurden, bevor sie mittels Radioimmunoassay untersucht wurden, durch Auftauen, Mischen und Zentrifugieren (10 min. bei $10000\ \text{g}$) vorbereitet. Die Cortisolkonzentration wurde ebenfalls mittels eines handelsüblichen Radioimmunoassays (Coat-A-Count Cortisol, DPC Biermann, Bad Nauheim) bestimmt. Das Assay kann so ein messbares Intervall von 2 bis $150\ \text{nmol}/\text{l}$ darstellen. Bei einem Cortisolwert von $11\ \text{nmol}/\text{l}$ beträgt die Abweichung 9% und bei Cortisolwerten um $34\ \text{nmol}/\text{l}$ 7% .

Adiponektin und Resistin wurden jeweils durch einen spezifischen ELISA (Fa. Mediagnost, Reutlingen) ausgewertet. Für Adiponektin lag die analytische Sensitivität bei $< 0,6\ \mu\text{g}/\text{l}$, Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient wurden mit $< 10\%$ angegeben. Die analytische Sensitivität für Resistin lag bei $0,0042\ \mu\text{g}/\text{l}$, die Intra- und Inter-Assay Varianz lag bei $< 10\%$. Ghrelin und Leptin wurden durch einen Radioimmunoassay (Fa. Mediagnost, Reutlingen) bestimmt. Die analytische Sensitivität lag für Ghrelin bei $40\ \text{ng}/\text{l}$, für Leptin wurde sie mit $0,1\ \mu\text{g}/\text{l}$ angegeben. Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient wurden mit $< 10\%$ angegeben.

2.6 AUSWERTUNG

Das Polysomnogramm wurde gemäß der Kriterien nach Rechtschaffen und Kales [106] bewertet. Die 2007 von der American Academy of Sleep Medicine veröffentlichten Kriterien [114] waren zum Zeitpunkt des Studienbeginns noch nicht publiziert. Die relevanten Unterschiede des neuen Scoring-Systems zu dem von Rechtschaffen und Kales sind in Kapitel 1.7 aufgeführt.

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Software IBM SPSS Statistics Version 17 und Version 22. Die Ergebnisse sind, sofern nicht anders angegeben, als

Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Das Signifikanzniveau wurde auf $\leq 0,05$ festgelegt und in den Graphiken mit einem * dargestellt. Ein Signifikanzniveau von $\leq 0,01$ wurde mit ** gekennzeichnet. Unter einem Trend verstehen wir einen p-Wert $< 0,1$ und $> 0,05$. Dieser wird in den Abbildungen mit „t“ aufgezeigt. Die Serumcortisolwerte wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse ausgewertet. Die Schlafparameter, Speichelcortisol und Urinkortisol, sowie die Adipokine wurden mittels einfaktorieller Varianzanalysen ausgewertet. Bei Analysen mit Messwiederholung wurde der Mauchly-Test auf Sphärizität angewendet. War dieser signifikant, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewandt.

Die Ergebnisse werden in der Auswertung als Mittelwert angegeben, die Standardabweichung ist in Klammern dahinter notiert. Die statistischen Berechnungen erfolgten durch Prof. Dr. med. Klaus Junghanns.

Die Graphen wurden mit GraphPad Prism® Version 6 erstellt. Auch hier ist der Mittelwert dargestellt, der Standardabweichung wird als Balken nach oben und/oder nach unten dargestellt.

2.7 NEUROKOGNITIVE TESTS

Neben der oben genannten Fragestellung wurde weiterhin untersucht, inwiefern die Gabe von Alkohol die Gedächtniskonsolidierung und das Risikoverhalten beeinflusst. Die Probanden führten hierzu verschiedene neurokognitive Tests durch. Abends erfolgte das Paar-assozierte Lernen, PAL (ein Wortpaarassoziationstest), Fingertapping und der Digit Span. Hier mussten die Probanden aufsteigende Zahlenreihen korrekt wiedergeben. Morgens wurde zusätzlich noch der Iowa Gambling Task (ein Spielkartentest, der die Risikofreude des Probanden testet), der Stroop Test (Testet die Farb-Wort-Interferenz) und das Priming durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Tests sind Inhalt einer anderen Dissertation und werden hier daher nicht weiter beschrieben.

3. AUSWERTUNG

3.1 PROBANDENKOLLEKTIV

Es wurden 37 Probanden in die Studie eingeschlossen. Alle Teilnehmer waren völlig gesund und nahmen keine Medikamente oder illegale Drogen zu sich. Probanden asiatischer Herkunft waren nicht im Kollektiv. Von 37 eingeschlossenen Probanden haben 35 die Studie abgeschlossen. Ein Proband beendete die Studie, da er die Venenverweilkanüle nicht tolerierte. Ein weiterer erschien nicht zur Eingewöhnungsnacht. Die statistischen Daten sowie die Ergebnisse der im Screening erhobenen Scores zeigt Tabelle 5.

Kollektiv: 37 männliche Studenten
Alter 23,49 (2,99)
BMI 23,84 (2,13)
BDI Score 1,43 (2,16)
AUDIT Score 5,55 (2,17)
PSQI Score 2,54 (1,67)

Tabelle 5: Statistische Angaben zum Probandenkollektiv. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

3.2 SCHLAF

Es konnten die Daten von 35 Probanden ausgewertet werden. Die deskriptive Statistik der Schlafparameter ergab, dass die Probanden in der Alkoholnacht insgesamt weniger schliefen (405,47 Min. (48,05) vs. 428,31 Min. (45,75)). Dies war nicht signifikant ($F= 0,624$, $p=0,435$, $\epsilon^2= 0,018$), siehe Abbildung 3.

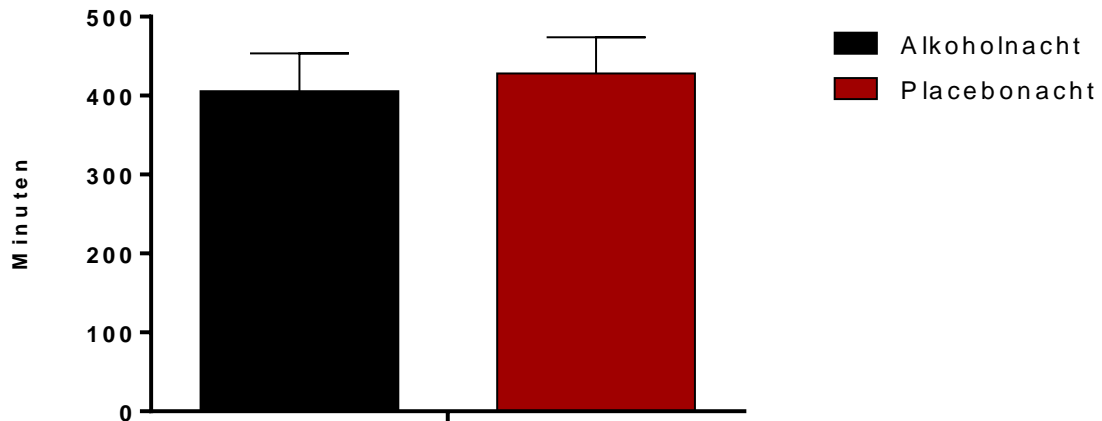


Abbildung 3: Gesamtschlafzeit in Minuten.

Es zeigte sich, dass die Probanden in der Alkoholnacht im Polysomnogramm signifikant mehr Schlafstadium I aufwiesen (7,04% (4,48) vs. 5,07% (2,55) ($F= 5,491$, $p = 0,019$, $\epsilon^2= 0,155$). Dazu waren die Probanden häufiger wach (13,14 (6,24) vs. 10,76 (4,79), $F= 5,323$, $p= 0,027$, $\epsilon^2= 0,135$) und der Anteil der Wachperioden an der Gesamtschlafzeit war signifikant erhöht (13,39% (9,85) vs. 9,32% (7,3), $F= 5,491$, $p= 0,025$, $\epsilon^2= 0,139$).

Die Zeitspanne (Latenz) vom Löschen des Lichts bis zum Erreichen von Schlafstadium IV war signifikant verlängert (52,36 min. (52,12) vs. 28,29 min. (12,22), $F= 5,87$, $p= 0,021$, $\epsilon^2= 0,147$). Das gleiche galt für die REM-Latenz (133,0 min. (66,77) vs. 108,35 min. (56,16), $F= 4,432$, $p= 0,043$, $\epsilon^2= 0,115$), siehe Abbildung 2. Für die Latenz bis Schlafstadium 2 und bis Schlafstadium 3 zeigte sich jeweils ein Trend (Schlafstadium 2: 24,27 min. (18,53) vs. 18,71 min. (13,23), $F= 3,849$, $p= 0,058$, $\epsilon^2= 0,102$; Schlafstadium 3: 33,07 min. (42,30) vs. 19,85 min. (12,16), $F= 3,049$, $p=0,090$, $\epsilon^2= 0,082$).

Eine Auflistung aller Parameter befindet sich in Tabelle 6 im Anhang (siehe Kapitel 7.10, hier befinden sich auch alle weiteren im Anhang befindlichen Tabellen).

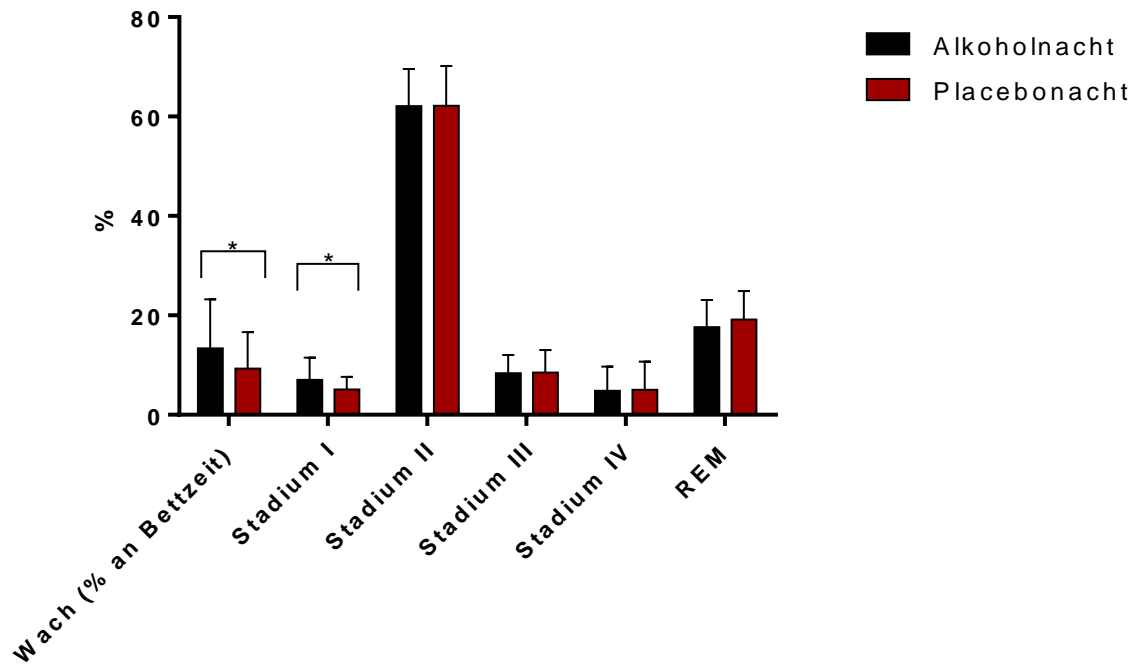


Abbildung 4: Verteilung der Schlafstadien in % an der Bettzeit. Die Probanden sind in der Alkoholnacht signifikant länger wach ($p=0,027$) und befinden sich länger in Schlafstadium I ($p=0,019$).

Die Probanden beantworteten am Morgen die fünf Fragen des Morgenprotokolls (siehe Kapitel 7.8). Bei Frage 2 („Wie erholt sind Sie?“) wurde in der Alkoholnacht eine signifikant schlechtere Erholung angegeben (2,66 (0,97) vs. 2,26 (0,82), $F=4,288$, $p=0,046$, $\epsilon^2=0,112$). In den übrigen Fragen im Schlafprotokoll zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Nächten.

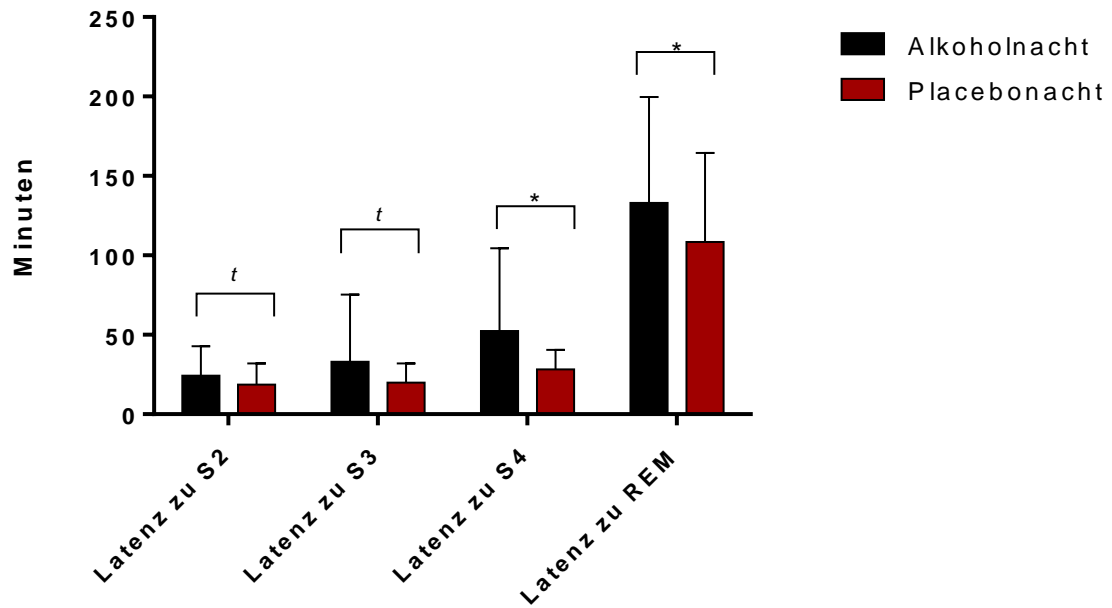


Abbildung 5: Latenz von „Licht aus“ bis zum Erreichen des jeweiligen Schlafstadiums. Es zeigt sich ein Trend für S2 ($p=0,058$) und S3 ($p=0,09$). Die Latenzen für S4 ($p=0,021$) und REM ($p=0,043$) sind signifikant.

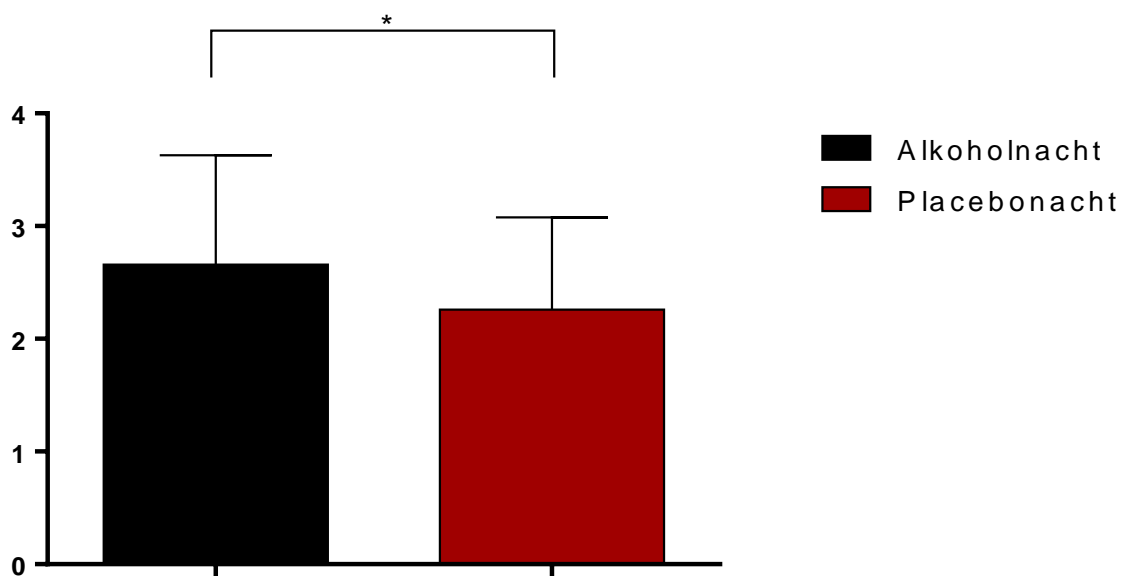


Abbildung 6: Frage 2 des Morgenprotokolls: „Wie erholt sind Sie?“, $p=0,046$. Skalierung in Schulnoten von 1-6 (1= sehr erholt, 6= nicht erholt).

Die parallel zur Abgabe der Speichelproben ausgefüllte Stanford Sleepiness Scale zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen Testnacht und Kontrollnacht (siehe Abbildung 7 und Tabelle 7 im Anhang).

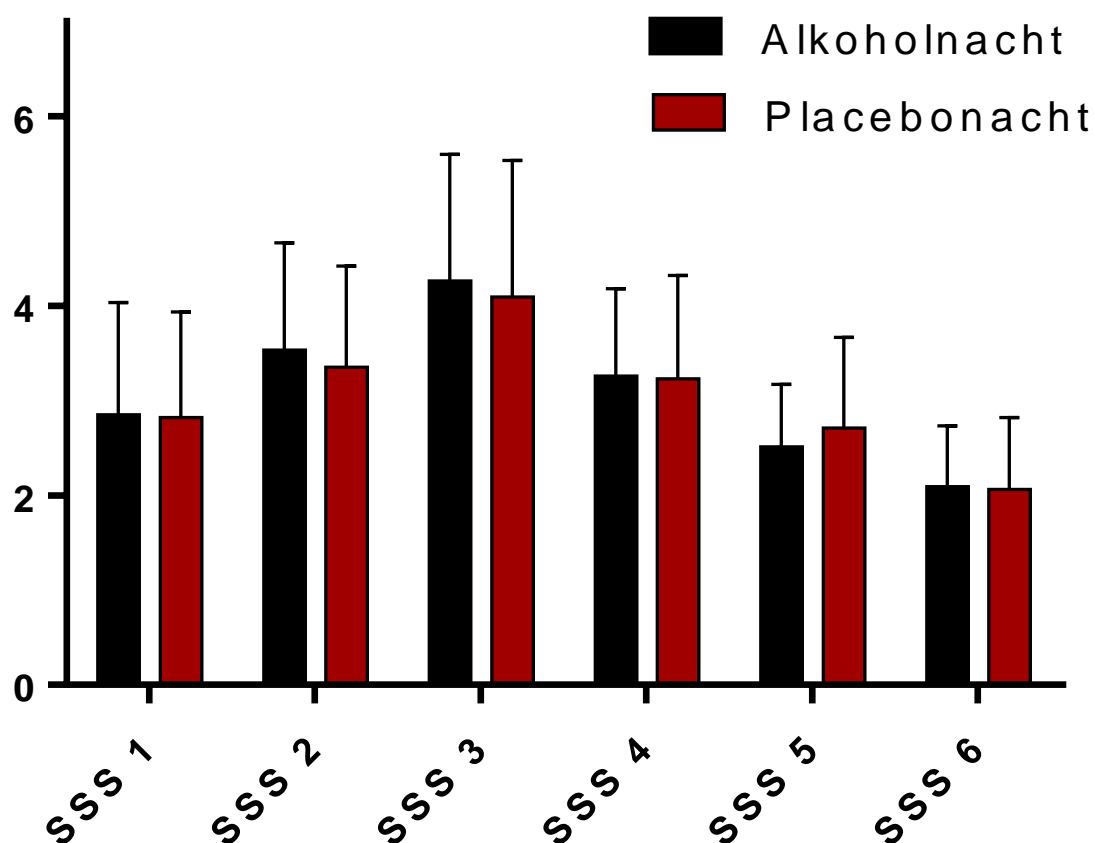


Abbildung 7: Stanford Sleepiness Scale. Die Angaben der Probanden für die aktuell empfundene subjektive Schläfrigkeit unterscheiden sich zwischen Alkoholnacht und Placebonacht nicht signifikant.

3.3 CORTISOL

3.3.1 Serumcortisol

Die Blutentnahmen für das Serumcortisol erfolgten in zwanzigminütigem Abstand. Sie wurden während der Infusion pausiert, die letzte Blutentnahme erfolgte direkt nach dem Erwachen.

Bei Betrachtung der Ergebnisse konnte für den Hauptfaktor Zeit ein signifikanter Unterschied berechnet werden ($F= 112, 549$, $p< 0,001$, $\epsilon^2= 0,768$). Ebenso zeigte sich eine Signifikanz in der Interaktion Infusionsart* Zeit ($F= 4,308$, $p< 0,001$, $\epsilon^2= 0,112$).

Betrachtet man die einzelnen Messwerte mittels T-Test, sind in der Alkoholnacht zu fünf Zeitpunkten die Cortisolspiegel im Vergleich zur Placebonacht signifikant vermindert. Die ersten beiden Messzeitpunkte sind kurz nach Beendigung der Infusion um 1:40 Uhr ($1,22 \mu\text{g/dl}$ ($0,60$) vs. $1,71 \mu\text{g/dl}$ ($1,26$), $t= -2,375$, $p= 0,023$) sowie um 2:20 Uhr ($1,72 \mu\text{g/dl}$ ($1,26$) vs. $2,81 \mu\text{g/dl}$ ($2,37$), $t= -2,789$, $p= 0,009$).

Die drei weiteren sind in den Morgenstunden um 5:40 Uhr ($7,36 \mu\text{g/dl}$ ($2,76$) vs. $8,67 \mu\text{g/dl}$ ($3,45$), $t= -2,340$, $p= 0,025$), 6:20 Uhr ($8,33 \mu\text{g/dl}$ ($3,19$) vs. $11,86 \mu\text{g/dl}$ ($3,93$), $t= -4,491$, $p< 0,001$) und 6:40 Uhr ($9,48 \mu\text{g/dl}$ ($2,81$) vs. $11,83 \mu\text{g/dl}$ ($2,55$), $t= -3,627$, $p= 0,001$) gemessen worden.

Um 6:00 Uhr ist der Cortisolspiegel in der Alkoholnacht ebenfalls vermindert, dies war aber nicht signifikant ($8,12 \mu\text{g/dl}$ ($3,14$) vs. $9,65 \mu\text{g/dl}$ ($5,06$), $t= -1,852$, $p= 0,073$).

Um 3:00 Uhr ($4,55 \mu\text{g/dl}$ ($3,46$) vs. $3,17 \mu\text{g/dl}$ ($3,29$, $t= 1,959$, $p= 0,058$) und um 3:20 Uhr ($5,27 \mu\text{g/dl}$ ($2,91$) vs. $3,93 \mu\text{g/dl}$ ($3,75$), $t= 1,738$, $p= 0,091$) waren die Cortisolspiegel in der Alkoholnacht deutlich höher als in der Placebonacht, dies war aber ebenfalls nicht signifikant. Der Verlauf der Werte ist in Abbildung 8 dargestellt, die gesamten Werte sind in Tabelle 8 im Anhang aufgelistet.

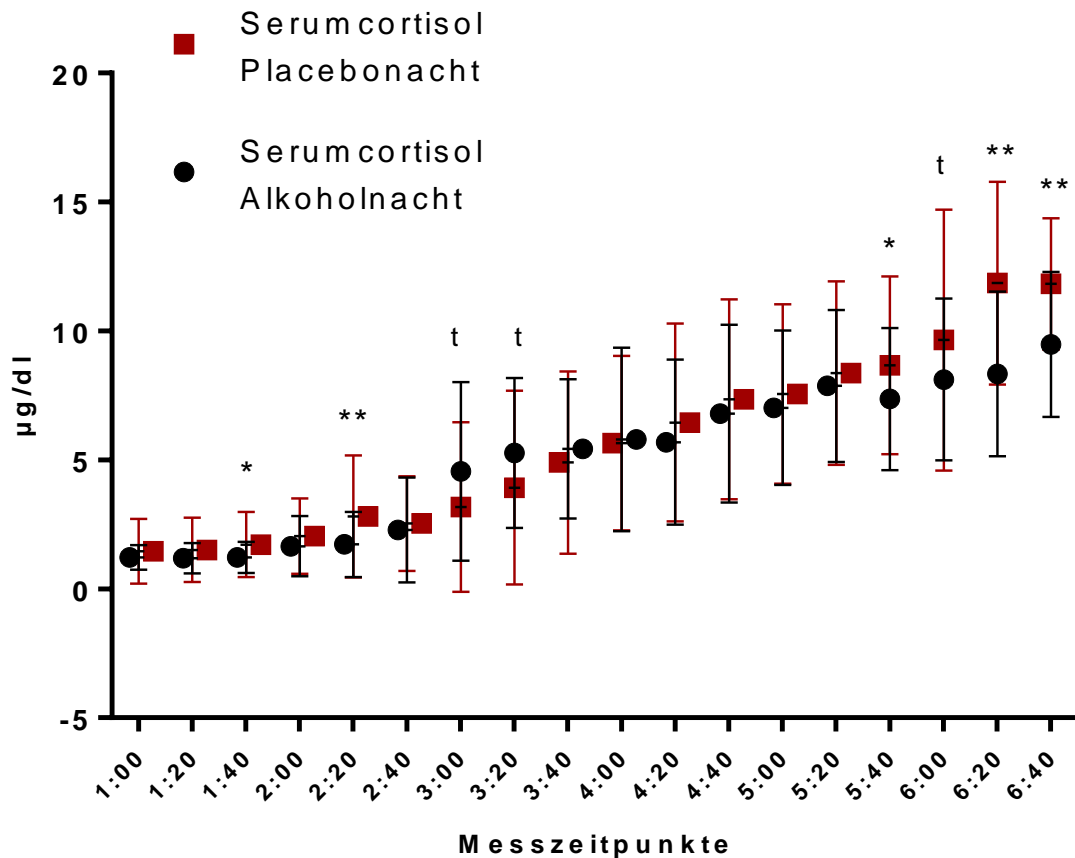


Abbildung 8: Vergleich des Serumcortisols von Alkoholnacht und Placebonacht über die Zeit. Auf der Y-Achse ist der Serumcortisolspiegel in $\mu\text{g}/\text{dl}$, auf der X-Achse die Messzeitpunkte zur jeweiligen Uhrzeit angegeben.

Wenn man den Verlauf der einzelnen Cortisolwerte betrachtet, fällt auf, dass in der Alkoholnacht Nadir und maximaler Cortisolwert näher zusammen sind als in der Placebonacht. Diese Differenz wird im T-Test signifikant ($8,137 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($4,266$) vs. $11,90 \mu\text{g}/\text{dl}$ ($5,316$), $t = -3,05$, $p = 0,007$, $d = 0,79$).

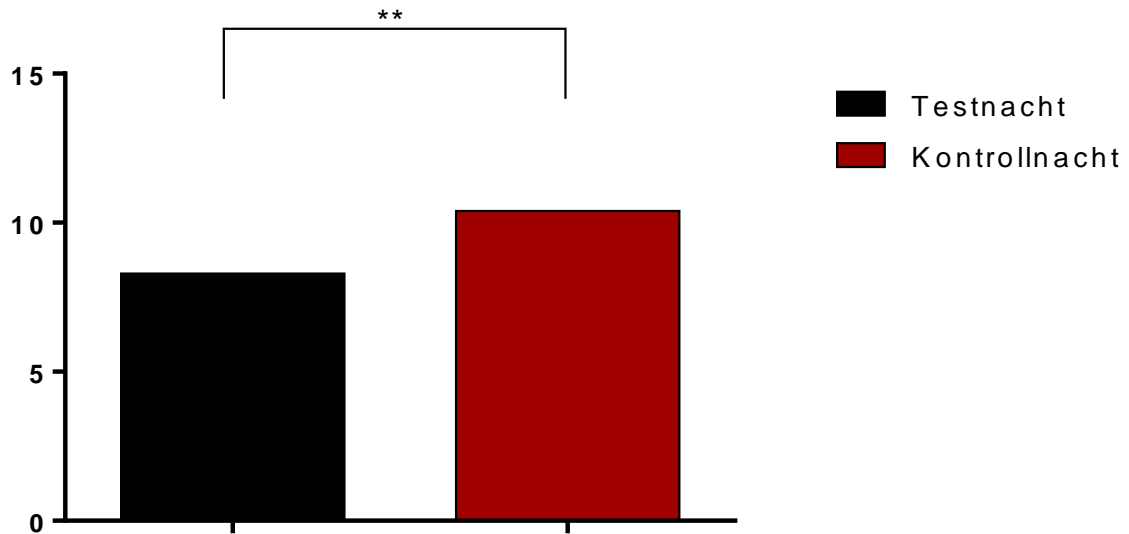


Abbildung 9: Die Differenz zwischen minimalem und maximalen Nachtcortisol ist in der Testnacht signifikant niedriger ($p=0,009$).

3.3.2 Speichelcortisol

Im Verlauf einer Versuchsnacht wurde an sechs verschiedenen Zeitpunkten eine Speichelprobe (Salivette) gewonnen. Zwei am Abend, eine davon direkt vor dem Schlafen, vier weitere am Morgen, Probe Nr. 3 direkt nach dem Erwachen, die Proben 4 bis 6 15, 30 bzw. 60 Min. nach dem Aufwachen. Die deskriptive Statistik zeigen Abbildung 10, sowie Tabelle 9 im Anhang.

Auch beim Speichelcortisol zeigt sich ein signifikanter Einfluss des Hauptfaktors Zeit ($F=21,319$, $p<0,001$, $\epsilon^2=0,385$). Für den Hauptfaktor Infusionsart ($F=1,398$, $p=0,245$, $\epsilon^2=0,04$), sowie für die Interaktion Morgencortisol * Infusionsart ($F=0,522$, $p=0,662$, $\epsilon^2=0,015$) konnte keine Signifikanz erreicht werden.

Variable	Faktor	F	P	Signifikanz	ϵ^2
Speichelcortisol	Zeit	21,319	<0,001	**	0,385
	Infusionsart	1,398	0,245	n.s.	0,04
	Morgencortisol*Zeit	0,522	0,662	n.s.	0,015

Tabelle 10: Ergebnisse der Varianzanalyse mit Messwiederholung der abhängigen Variable Speichelcortisol.

Betrachtet man nur die Werte, die vor dem Schlafengehen bestimmt wurden (Salivette 1 und 2), zeigt sich ebenfalls kein Unterschied (0,12 (0,08) vs. 0,14 (0,14), $T = -0,653$, $p = 0,052$).

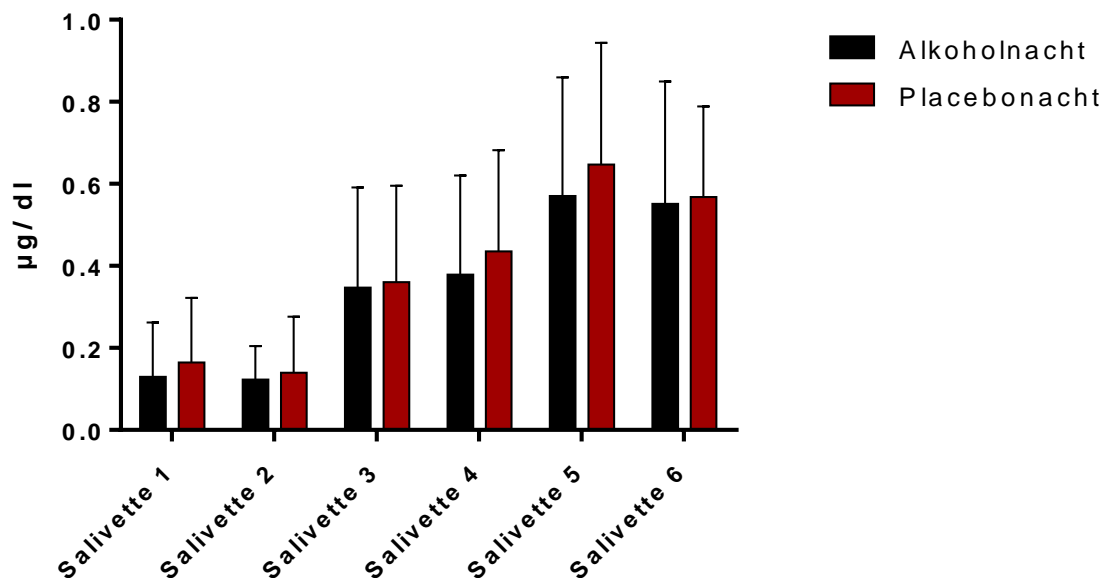


Abbildung 10: Beim Speichelcortisol ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messnächten.

3.3.3 Urincortisol

Von 35 Probanden, die die Studie absolviert haben, konnten die Sammelurine von 26 Probanden ausgewertet werden. Bei den verbliebenen 9 Probanden führten Abgabefehler (Urinieren in die Toilette statt in den Sammelbehälter) zu einer Nichtauswertbarkeit. Es ergab sich ein mittlerer Urincortisolwert von 132,69 nmol/ 12h in der Testnacht vs. 157,88

nmol/ 12h in der Kontrollnacht. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($t = -1,245$, $p = 0,225$).

Variable	Alkoholnacht M (SD)	Placebonacht M (SD)	T	p	Signifikanz
Urin-cortisol	132,69 (99,74)	157,88 (115,01)	-1,245	0,225	n.s.

Tabelle 11: Urin-cortisol im Sammelurin über 12h. Werte in nmol/12h.

3.4 PEPTIDHORMONE

Die Bestimmung der Peptidhormone Leptin, Ghrelin, Adiponektin und Resistin erfolgte in einer abschließenden Blutentnahme zusammen mit Cortisol und Ethanol direkt nach dem Erwachen.

Hier konnten von insgesamt 32 Probanden Proben ausgewertet werden. Bei drei Probanden war die Venenverweilkanüle nicht mehr ausreichend rückläufig. Bei Adiponektin lag nach der Alkoholnacht ein signifikant verminderter Spiegel vor ($4,531 \mu\text{g/ml}$ ($1,821$) vs. $4,91 \mu\text{g/ml}$ ($2,540$), $T = -2,102$, $p = 0,044$, $d = 0,17$).

3.4.1 Adiponektin

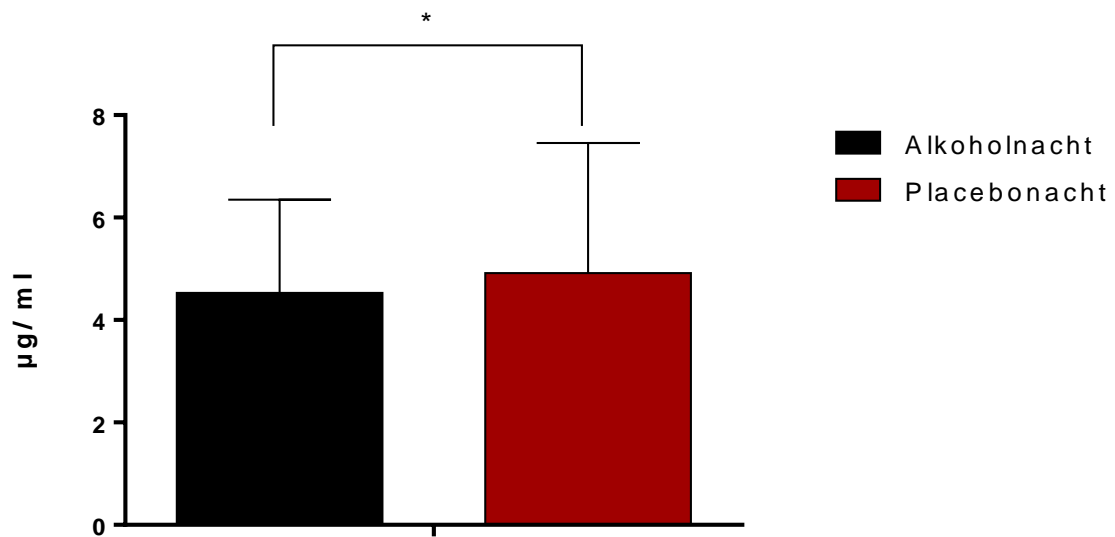


Abbildung 11: Adiponektin im Serum nach Erwachen in µg/dl. In der Alkoholnacht zeigt sich ein signifikant niedrigerer Adiponektinspiegel ($p=0,044$).

Bei den übrigen bestimmten Peptidhormonen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Nächten festgestellt werden, siehe auch Tabelle 12 im Anhang und Abbildungen 12-14.

3.4.2 Ghrelin

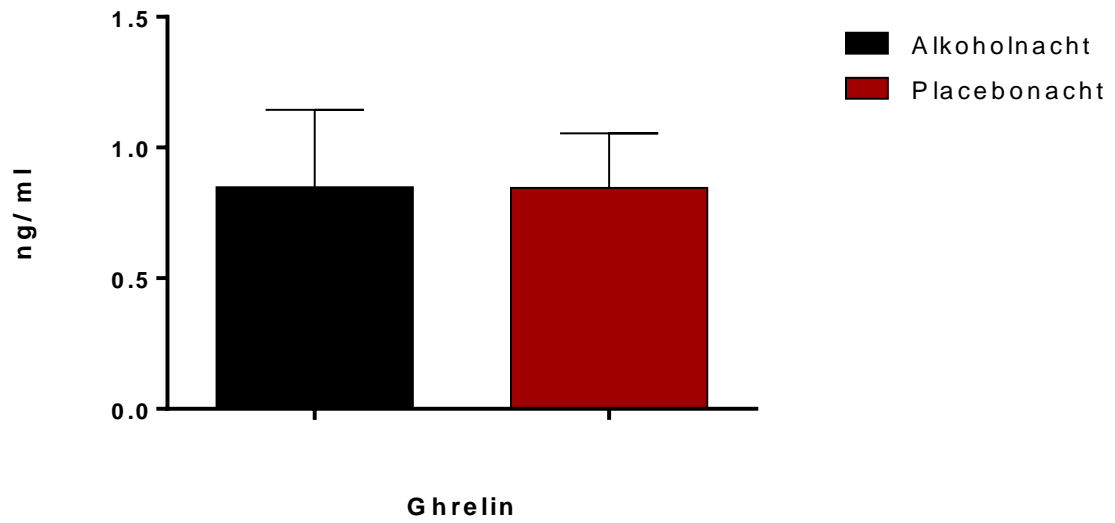


Abbildung 12: Ghrelin im Serum, $p=0,957$.

3.4.3 Leptin

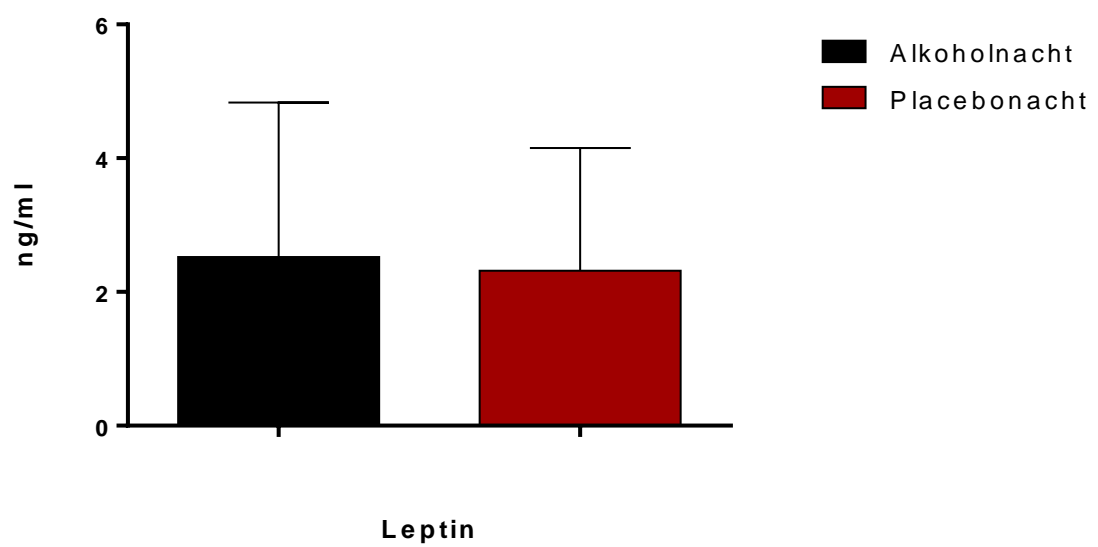


Abbildung 13: Leptin im Serum, $p=0,368$.

3.4.4 Resistin

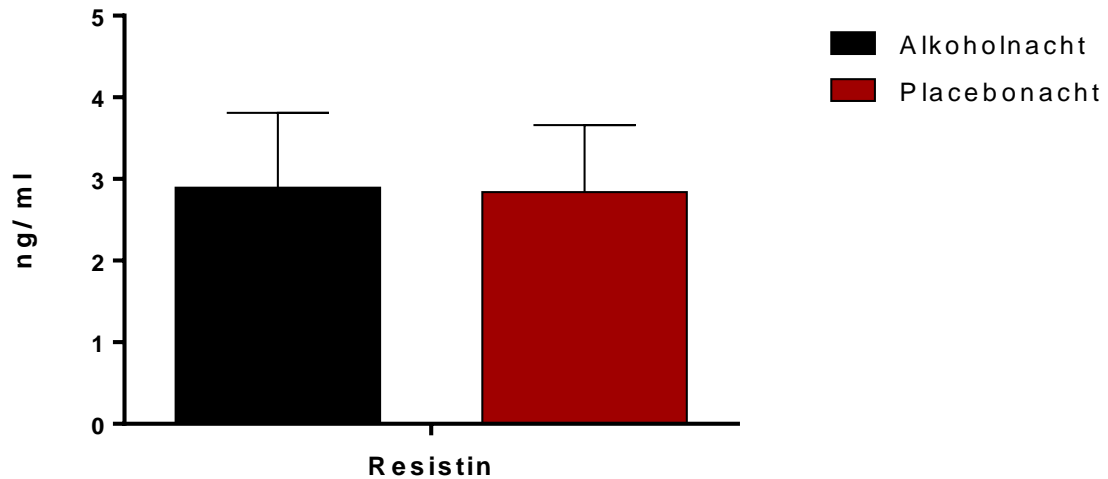


Abbildung 14: Resistin im Serum, $p=0,563$.

3.5 ALKOHOL

Die Auswertung der Alkoholproben ergab, dass alle Probanden unmittelbar nach Beendigung der Experimentalinfusion einen Blutalkoholspiegel zwischen 0,5 und 0,6 Promille hatten. In der letzten Blutentnahme morgens wurden in sämtlichen Proben 0,0 Promille gemessen. In der morgendlichen Abfrage, ob die Probanden glauben, Alkohol oder Placebo bekommen zu haben, konnten die Teilnehmer keine Zuordnung erzielen.

Weiterhin ist zu erwähnen, dass kein Proband aufgrund eines auffälligen Atemalkoholtests am Vorabend ausgeschlossen wurde.

4. DISKUSSION

4.1. SCHLAF UND ALKOHOL

Die Ergebnisse unserer Studie haben gezeigt, dass die Infusion von 0,4 g Ethanol pro kg Körpergewicht in 250ml 0,9% Natriumchloridlösung über einen Zeitraum von 90 Min. während des Nachtschlafs zu einer veränderten Schlafarchitektur führt. Die Probanden wiesen mehr Schlafstadium I, eine erhöhte Wachzeit, sowie eine größere Latenz bis zum Schlafstadium IV und zu REM-Schlaf auf. Die Latenzen zu den Schlafstadien II und III waren ebenfalls verlängert, die Ergebnisse wurden aber nicht signifikant.

Wir sehen in diesem Punkt unsere erste Hypothese bestätigt, dass schon die einmalige Gabe von Alkohol bis zu einem Alkoholspiegel von 0,5 Promille die Schlafarchitektur verändert. Wir konnten in unserem Probandenkollektiv zeigen, dass auch moderate Mengen an Alkohol zu einer Veränderung des Schlafs führen.

Eine ältere Studie von Kobayashi et. al. aus dem Jahr 1998 [72] untersuchte die Auswirkung von Ethanol auf den Schlaf von zehn männlichen Probanden (mittleres Alter 21,5 Jahre). Die Kollegen führten ebenfalls eine Adaptations-, eine Test- und eine Placebonacht durch. Die Alkoholmenge wurde so gewählt, dass eine Dosis von 0,8g/ kg erreicht wurde. Die Dosis wurde um 22:00 Uhr verabreicht. Es zeigte sich, dass in der Alkoholnacht die Dauer für das Schlafstadium I und die Latenz bis zum REM-Schlaf verlängert waren, wobei die Gesamt REM-Dauer vermindert war. Die Ergebnisse hinsichtlich des Schlafstadiums I und der REM-Latenz entsprechen unseren.

Leider sind die Angaben zur Studiendurchführung nur sehr dürftig. So wird zum Beispiel nicht angegeben, ob die Probanden den Alkohol oral oder parenteral verabreicht bekommen haben. Das Polysomnogramm wurde in der Adaptationsnacht von 23:00 Uhr bis 7:30 Uhr aufgezeichnet, Angaben zur Test- und Placebonacht gibt es jedoch nicht. So wird auch nicht deutlich, ob die Probanden bei Alkoholgabe bereits geschlafen haben, oder nicht. Zu vermuten ist, dass sich die Bettzeiten von Adaptationsnacht und den Testnächten ungefähr entsprechen. Dass die Kollegen hinsichtlich Stadium I und REM Schlaf ein unserem

entsprechenden Ergebnis haben, kann hier durchaus mit der höheren Alkoholdosis zusammenhängen. Eine Mutmaßung ist hier ein verspäteter Schlafbeginn, sowie das bei oraler Alkoholaufnahme vorhandene Resorptionsdefizit, so dass sich die Blutalkoholspiegel der Probanden der Studie von Kobayashi und unserer Studie zu entsprechenden Messzeitpunkten ähneln. Einschränkend muss hierzu erwähnt werden, dass zur genetischen Herkunft auch keine Aussage getroffen wurde. Da die Studie aber in Japan durchgeführt wurde, ist zumindest anzunehmen, dass die Probanden asiatischer Herkunft waren. Die Kollegen selber verglichen ihre Ergebnisse mit einer Studie von Dijk et. al. [35] (s.u.), deren Probanden mutmaßlich kaukasischer Herkunft sind. Zur Erwartungshaltung der Probanden kann hier aufgrund der fehlenden Angaben ebenfalls keine Aussage gemacht werden.

Die bereits weiter oben erwähnte Studie von Dijk et. al. untersuchte bereits 1992 den Effekt einer einmaligen Alkoholgabe auf das Schlaf-EEG. Das Ziel der Kollegen war es, herauszufinden, ob die Effekte von Ethanol auf das EEG über Benzodiazepinrezeptoren vermittelt werden. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Bezüglich der Schlafparameter konnten die Kollegen keine signifikanten Änderungen feststellen.

Ebrahim et. al. führten in einem Review die Veränderungen von moderatem Alkoholkonsum auf den Schlaf auf [39]. Die Kollegen werteten zwanzig Studien, die die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf den Schlaf untersuchten, aus.

Unsere Ergebnisse decken sich nicht komplett mit den Ergebnissen der Studien aus dieser Übersicht. Die Autoren beschreiben, dass der REM-Schlaf in der ersten Nachthälfte bei hohem Alkoholkonsum signifikant vermindert war. Bei niedrigen und mittleren Dosen war nur ein Trend abgrenzbar. Dies ist kongruent zu unseren Ergebnissen, bei denen sich der verminderte REM Schlaf in der verlängerten REM Latenz widerspiegelt. Im Gegensatz zum Review von Ebrahim konnten wir allerdings keine Zunahme des SWS beobachten. Ein großer Nachteil dieses Review ist, dass die Kollegen die Signifikanz einzelner Ergebnisse nicht gesondert darstellen, so dass hier die zusammengefassten Ergebnisse kritisch hinterfragt werden müssen [102].

Nachfolgend sind einige Studien aus dem o.g. Review näher ausgeführt.

Ebrahim et. al. haben in ihrem Review eine Unterteilung nach Alkoholdosierung (low dose alcohol studies, entsprechend 0,15 und 0,49 mg/kg KG, moderate dose studies = 0,5 bis 0,74 mg/kg KG und high dose studies \geq 0,75 mg/ kg KG) und nach Geschlecht (männlich, weiblich, gemischt) vorgenommen. Unsere Dosierung entspricht der „Low Dose“ Unterteilung (0,15- 0,49 mg/kg). Betrachtet man nur die Studien, deren Probandenkollektiv rein männlich ist, ist hier lediglich eine Studie genannt.

MacLean et. al. untersuchten bereits 1982 an zehn gesunden männlichen Probanden, welche Auswirkungen der Konsum einer definierten Menge Alkohol auf den Schlaf hat [82]. In deren Studie haben die Probanden an fünf aufeinander folgenden Terminen jeweils keinen, 0,25g, 0,5g, 0,75g oder 1g Ethanol 96% pro kg KG gemischt mit 3ml Enziantinktur und mit Orangensaft auf 500ml Gesamtmenge aufgefüllt zu sich genommen. Das Setting war ebenfalls verblindet. Es zeigte sich zum einem eine signifikante Zunahme des SWS in den ersten drei Stunden des Nachtschlafes. Diese war dosisabhängig. Weiterhin zeigte sich, ebenfalls dosisabhängig, eine Zunahme der REM-Latenz, wobei diese nicht signifikant war. Auch hier ist der hauptsächliche Unterschied, dass der Alkohol vor dem Schlafen getrunken werden musste, so dass insbesondere bei den höheren Dosierungen anzunehmen ist, dass die Probanden den Alkohol herausgeschmeckt haben.

Eine 2015 veröffentlichte Studie von der Arbeitsgruppe um Chan et. al. hat die Auswirkungen von einmaligem Alkoholkonsum auf den Schlaf von 18-21-jährigen Collegestudenten untersucht. Die Kollegen haben 24 gesunden Probanden (12 weiblich, 12 männlich), entweder Alkohol oder Placebo verabreicht und dann das Schlaf-EEG ausgewertet. Hier haben die Probanden ebenfalls drei Nächte absolviert (eine Adaptationsnacht, eine Alkoholnacht und eine Placebonacht). Die Alkoholdosis wurde so gewählt, dass alle Probanden eine Atemalkoholkonzentration von 0,1% erreichten. Die Testlösung bestand aus Vodka mit Orangensaft, die Placebolösung aus Orangensaft mit einem Strohhalm, der in Vodka getaucht wurde. Als Ergebnis beschreiben die Autoren eine Zunahme der Deltawellen als Indikator für SWS. Gleichzeitig zeigte sich aber eine Zunahme frontaler Alpha-Wellen. Die Autoren vermuten, dass diese nächtliches Erwachen begünstigen könnten und mit den Deltawellen konkurrierten.

Auch in dieser Studie wurde der Alkohol vor dem Schlafen oral verabreicht. Wie die Autoren selbst kritisch anmerken, ist es zweifelhaft, dass die Probanden nicht bemerkt haben, dass sie Alkohol zu sich genommen haben. Sie glauben aber nicht, dass die objektiven Schlafparameter dadurch verändert wurden.

Van Reen et. al. kommen in ihrer Studie zu einem ähnlichen Ergebnis. Sie haben die Effekte eines moderaten Alkoholkonsums bei sieben jungen Frauen auf Schlaf und EEG untersucht [127]. Die Probandinnen haben 0,49g/kg KG Alkohol in der Stunde vor dem Schlafengehen erhalten. Deren Probandinnen zeigten signifikant weniger REM-Schlaf während der Testnacht, sowie eine Zunahme des SWS in den frühen Schlafzyklen. Dabei war der Anteil von Schlafstadium II und REM-Schlaf in den späten Schlafzyklen ebenfalls höher. In unserer Studie ist der Anteil des REM-Schlafes nicht signifikant vermindert, die REM-Latenz aber verlängert.

Ein Unterschied liegt zum einen im Studiendesign. Die Probanden unserer Studie schliefen bei Alkoholadministration, während in den anderen Studien die Testlösung oral verabreicht wurde. Da die Probandinnen mit einem Blutalkoholspiegel ins Bett gegangen sind, bestand hier die Möglichkeit, dass der Prozess des Einschlafens bereits durch die Alkoholgabe beeinflusst gewesen sein könnte. Weiterhin war die Studie von van Reen im Gegensatz zu unserer nicht doppelt- sondern nur einfach-verblindet. Alkohol wurde nie in der ersten Nacht gegeben, um den Schlaf in der darauffolgenden Nacht nicht zu beeinflussen. In unserer Studie hatten wir keine aufeinanderfolgenden Testnächte.

Vorrangig ist aber anzumerken, dass man aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede eine Studie mit Frauen mit einer an Männern durchgeführten Studie nur eingeschränkt vergleichen kann.

Betrachtet man auch Studien, die den Effekt von Alkohol auf den Schlaf alkoholabhängiger Patienten untersuchen, ist insbesondere eine Arbeit von Brower aus dem Jahr 2001 [21] besonders hervorzuheben (siehe auch Kapitel 1.7.3).

In dieser sind einige Studien aus den 70er- und frühen 80er-Jahren aufgeführt, von denen nachfolgend einige genauer aufgeführt sind. Da alle Studienprotokolle die Verabreichung

großer Mengen Alkohol an alkoholranke Menschen beinhalten, sind sie aus heutiger Sicht ethisch sehr fragwürdig und würden so auch nicht mehr durchgeführt werden.

Insbesondere sind hier Studien von Allen et. al., Gross et. al., Gross und HasteY sowie Wagman und Allen zu erwähnen [5, 48, 49, 130]. Hier zeigte sich eine verlängerte Einschlaf latenz, ein größerer Anteil an SWS und weniger REM-Schlaf bei verlängerter REM-Latenz. Betrachtet man den Schlaf während der Entzugsphase, bleibt die verlängerte Einschlaf latenz bestehen. SWS- und REM-Latenz zeigten sich vermindert, während sich die Dauer des REM-Schlafs sogar über das Ausgangsmaß hin verlängert.

Nachfolgend ist eine der Studien näher dargestellt.

Wagman und Allen untersuchten den Effekt von Alkoholkonsum und Abstinenz auf den SWS von alkoholranken Männern [130]. Sechs männliche Alkoholiker, die ansonsten keine weiteren Erkrankungen hatten (mittl. Erkrankungsdauer acht Jahre) wurden stationär aufgenommen. Zunächst bekamen sie entweder 18 oz. (entsprechend ca. 530 ml) 95% Alkohol pro Tag oder das Benzodiazepin Chlordiazepoxid für jeweils drei Tage, bevor ein siebentägiger Entzug stattfand. Danach startete Alkoholphase mit zunächst 18 oz. 95% Alkohol/ Tag für fünf Tage. Danach wurde die Dosis auf 26 oz. (entsprechend ca. 769 ml) für weitere fünf Tage erhöht. Für mindestens einen weiteren Tag wurden 32 oz. (entsprechend ca. 946 ml) verabreicht. Vor einer weiteren Abstinenzphase wurde die Dosis sukzessive bis auf 18 oz./ Tag reduziert. Während des Experiments wurden in jeder Nacht der Schlaf entsprechend der Kriterien von R&K aufgezeichnet. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg des SWS während der Alkoholkonsumphase von initial 3% vor Beginn bis auf 15% nach Konsum von 32 oz. Dieser Anstieg war nach Beendigung der Alkoholphase wieder rückläufig.

Auch hier zeigte sich eine Verlängerung des SWS. Einen Vergleich mit unserem Kollektiv macht aber schon der deutliche Unterschied in der verabreichten Alkoholmenge schwierig.

Junghanns et. al. untersuchten in einer Studie, ob chronischer Alkoholkonsum einen negativen Effekt auf das deklarative Gedächtnis hat. Es wurden 24 Patienten mit kurzer Abstinenzzeit (21,9 +/- 7,6 Tage) mit 12 Patienten mit längerer Abstinenzzeit (mehrere Monate, 115,7 +/- 43,8 Tage) verglichen. Vergleicht man die Ergebnisse zusätzlich mit

einem normativen Kollektiv, zeigt sich, dass die Teilnehmer einen höheren Anteil an Schlafstadium I hatten und weniger SWS aufwiesen. Die Dauer und das Ausmaß des Alkoholkonsums hatten einen negativen Effekt auf den NREM-Schlaf und das deklarative Gedächtnis [62]. Diese Ergebnisse sind kongruent zu unseren. Hier ist insbesondere hervorzuheben, dass bereits eine einmalige Alkoholgabe zu o.g. Veränderungen der Schlafarchitektur führt.

Lydon et. al. haben eine Studie mit 150 Teilnehmern durchgeführt, um herauszufinden, ob sich der Schlaf in der alltäglichen Umgebung nach Alkoholkonsum anders verhält, als unter Schlaflaborbedingungen. Hierfür haben die Probanden über 60 Tage täglich Angaben zu Alkoholkonsum, Schlafqualität und Schlafdauer gemacht. Hier zeigte sich, dass die Probanden nach Alkoholkonsum eine verminderte Schlafqualität angaben, die Dauer des Schlafes aber nicht beeinflusst wurde [81]. Diese Studie lässt sich nicht mit den anderen Vergleichen, was aber auch nicht die Intention der durchführenden Kollegen war. Das Ziel war vielmehr, einen Vergleich im täglichen Leben zu haben.

Betrachtet man die vorliegenden Studien, ist der Hauptunterschied zu unserer, dass der Alkohol vor dem Schlaf appliziert wurde. Eine weitere Studie mit vergleichbarem Versuchsaufbau und parenteraler Gabe während des Schlafes ist in der Literatur nicht zu finden. Die sedierende Wirkung des Alkohols kann durch unser Studiendesign nicht abgebildet werden. Dadurch lässt sich erklären, dass die Zunahme des SWS, wie sie bei den anderen Autoren beschrieben wird, sich bei uns nicht darstellt.

Eine zusätzliche Ursache für die verlängerte Latenz bis zum Tiefschlaf könnte die mögliche venenreizende Wirkung des Ethanol gewesen sein. Dass Schmerzen den Schlaf beeinflussen, ist lange bekannt [9, 98].

4.2 CORTISOL UND ALKOHOL

4.2.1 Serumcortisol und Speichelcortisol

Ein Hauptergebnis unserer Studie war, dass die Differenz der maximal und minimal gemessenen Cortisolwerte signifikant vermindert war und daraus folgend auch der Cortisol awakening response (CAR) in der Alkoholnacht signifikant niedriger war als in der Kontrollnacht. Für die Speichelcortisolwerte konnten wir dies nicht bestätigen. Dies stimmt mit Daten von alkoholabhängigen Patienten überein. Junghanns et al. konnten in mehreren Studien zeigen, dass der CAR bei alkoholabhängigen Patienten vermindert ist [61–63]. Ehrenreich belegte, dass sich dieser Effekt nach mehreren Monaten Abstinenz langsam normalisiert [40]. Während Junghanns die Veränderung der Cortisolsekretion auch mittels Speichelcortisol nachweisen konnte, ist bei unserem Kollektiv nur der Unterschied im Serumcortisol signifikant unterschiedlich. Zwar sind die Speichelcortisolwerte, die morgens nach der Testnacht gemessen wurden niedriger, sie erreichen aber keine Signifikanz. Eine Erklärung wäre, dass bei der Messung des Speichelcortisols nur Anteil des freien Cortisols bestimmt wird. Dieser macht aber nur einen geringen Teil aus (ca. 98% sind an Proteine gebunden), so dass hier die Differenz der absoluten Menge nicht ausreicht, um eine Signifikanz zu erreichen. Wenn hingegen auch das gebundene Cortisol hinzugenommen wird, welches den weitaus größeren Teil ausmacht, kann hierdurch Signifikanz erreicht werden.

Weiterhin ist anzumerken, dass unsere Probanden aus einer gesunden Stichprobe ohne Hinweise für eine Alkoholabhängigkeit rekrutiert wurden, während die anderen Kollegen ihre Proben an alkoholabhängigen Patienten erhoben haben. Relevant ist, dass bereits eine geringe Alkoholdosis ausreicht, um die Aktivität der HPA-Achse zu beeinträchtigen. Hervorzuheben ist hier, dass dadurch, dass die Probanden geschlafen haben, kein Erwartungseffekt die Sekretion beeinflussen konnte.

Dass der Erwartungseffekt relevant ist, zeigt zum Beispiel Balodis in einer Studie, in der Probanden, die glauben, sie würden Alkohol konsumieren, vergleichbare Antworten in einem Stresstest angaben, ebenso wie die Probanden, die Verum erhalten haben. Dazu hatten diese ebenfalls einen niedrigeren Anstieg im Speichelcortisol, als die Gruppe die wissend keinen Alkohol bekommen hat [11].

Zu gegenteiligen Ergebnissen kommen Boschloo et. al., die Daten aus der NESDA Studie (Netherlands Study of Depression and Anxiety) ausgewertet haben [20]. Die Kollegen verglichen den basalen Cortisolspiegel, CAR und Abendcortisol (gemessen aus Saliva) von Studienteilnehmern, die entweder keinen Alkohol, moderat oder viel Alkohol konsumieren. Dazu wurde noch separat nach Personen, die alkoholabhängig sind, bzw. in ihrem Leben einmal alkoholkrank waren differenziert. Die Studie weist ein sehr großes Probandenkollektiv auf. Insgesamt wurden Daten von 2947 Personen erhoben, davon waren 498 als Nichttrinker, 2112 als moderate Trinker und 337 als Vieltrinker klassifiziert. Hierbei zeigte sich, dass die Gruppe mit dem hohen Alkoholkonsum verglichen mit denen, die moderat Alkohol konsumieren, einen höheren CAR hatte. Zwischen der Gruppe mit moderatem Konsum und ohne Alkoholkonsum konnte hingegen kein Unterschied festgestellt werden. Im Verhältnis zu unserem Kollektiv hat die Studie von Boschloo eine deutlich höhere Probandenzahl aufzuweisen. Die Teilnehmer haben ihre Speichelproben zu Hause gesammelt, so dass die Kollegen auf die Angaben des einzelnen Teilnehmers angewiesen waren, während in unserer Studie die Probe unter stationären Bedingungen archiviert wurde. Ob die Teilnehmer zu einer einheitlichen Uhrzeit aufgestanden sind, können die Autoren nicht angeben. Während bei uns aber Auffälligkeiten in den Fragebögen für Schlafstörungen und Depression ein Ausschlusskriterium waren, ist dies im niederländischen Kollektiv nicht abgefragt worden. Backhaus et. al. zeigten, dass z.B. bei Patienten mit Insomnie ein verminderter CAR vorliegt [10]. Dazu wird es mittlerweile als erwiesen angesehen, dass die circadiane Rhythmik bei Patienten mit Depression gestört ist [14, 33]. Zur Untersuchung des CAR bei Depression gibt es mehrere Studien, die sowohl über einen erhöhten [8, 19, 47, 129] als auch über einen verminderten CAR berichten [64, 76]. Unsere Klientel wies keinerlei depressive Symptomatik auf.

4.2.2 Urincortisol

Im 12h Sammelurin konnte bezüglich der enthaltenen Cortisolmenge ebenfalls kein signifikanter Unterschied ausgemacht werden. In Zusammenschau mit den Serumcortisolwerten ist dies aber plausibel, da signifikante Unterschied, der in den

Serumproben nachgewiesen wurde ca. zwei Stunden vor Abgabe des Sammelurins lag und kurzfristige Schwankungen nicht über das Urincortisol detektiert werden können [60].

4.3 PEPTIDHORMONE UND ALKOHOL

Verschiedene Studien haben Anhaltspunkte dafür gezeigt, dass Adiponektin, Leptin und Ghrelin bei Alkoholikern, aber auch Abstinenzlern verändert sind. Wie Wurst et. al. [139] aber zusammengefasst haben, liegen Studien, die dies bei moderatem Alkoholkonsum belegen, bislang noch nicht vor.

Am 17.07.2017 sind bei pubmed.com für die Suchbegriffe „resistin and alcohol“ lediglich 77 Ergebnisse verzeichnet, während für „adiponectin and alcohol“ 551, für „leptin and alcohol“ 939 und für „ghrelin and alcohol“ 272 Ergebnisse angezeigt worden sind.

4.3.1 Adiponektin

Bei Adiponektin ließ sich nach der Testnacht eine signifikante Verminderung nachweisen (4,53µg/ml vs. 4,91 µg/ml; p= 0,044). Dieses Ergebnis steht in Gegensatz zu verschiedenen Studien unter anderem von Beulens et. al., Imhof und Sierksma et. al [18, 58, 59]. In der erstgenannten Studie wurden u.a. die Adiponektinspiegel nach vierwöchigem Whiskykonsum gemessen. Als Vergleich diente Wasser. Es nahmen elf normalgewichtige (BMI 18-25/m²) und sieben übergewichtige Probanden (BMI >27/m²) teil. Die Probanden nahmen pro Tag 100ml Whisky (ca. 32g Ethanol) zu sich. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich ein 12% Anstieg der Adiponektinspiegel. Eine Besonderheit dieser Studie ist, dass Adiponektin in unterschiedlichen Molekulargewichten gesondert gemessen wurde. Insbesondere war ein Anstieg des „high molecular weight“ Adiponektin auffällig, weniger des „medium molecular weight“ Adiponektin. Das „low molecular weight“ Adiponektin zeigte keine signifikante Spiegeländerung.

Die Studie von Sierksma war ebenfalls eine cross-over study. Es nahmen insgesamt 24 männliche Probanden teil. 12 nahmen die ersten 17 Tage beginnend mit den Abendmahlzeiten Whisky (entsprechend 40g Ethanol pro Tag) zu sich. Die anderen Wasser.

Nach 17 Tagen wurde gewechselt. Hier zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Plasma Adiponektinspiegel in der Whiskygruppe.

Im Gegensatz zu unserer Studie sind die insgesamt verabreichten Ethanolmengen deutlich höher. In der Studie von Sierksma wurde dazu eine standardisierte Mahlzeit konsumiert. Die Adiponektinmessung erfolgte auch nicht mehrfach, sondern einmalig nach Beendigung des Alkoholintervalls.

In der Studie von Imhof wurden insgesamt 72 Probanden eingeschlossen. Auch hier wurde ein cross-over Design gewählt. Jeweils 12 Frauen und 12 Männer erhielten nach Randomisierung entweder Bier, Rotwein oder Ethanol (Gesamtalkoholmenge Männer 30g/die, Frauen 20g/die), bzw. die äquivalente Menge alkoholfreien Weins oder Bieres bzw. Wasser für insgesamt 21 Tage. Danach folgte eine „wash-out“ Periode für 14 Tage. Danach erfolgte eine zweite Testperiode mit dem jeweils anderen Testgetränk. Hier konnte kein konsistenter Effekt der konsumierten Getränke nachgewiesen werden. Während bei Frauen nur durch Konsum von Rotwein der Adiponektinspiegel signifikant anstieg, war dies bei den männlichen Probanden umgekehrt. Bei diesen wurde nur durch den Konsum von Bier und Ethanol ein signifikanter Anstieg des Adiponektinspiegels verzeichnet. Die Autoren vermuteten eine Auswirkung der Sexualhormone auf die Ergebnisse sowie, da die Studie über drei Wochen lief und die Autoren auf die Angabe der Probanden in den Studienprotokollen angewiesen waren, eine fehlende Adhärenz zum Studienprotokoll.

Beulens et. al. haben die Auswirkungen „moderaten Alkoholkonsums“ auf Adiponektin, Ghrelin, Leptin und Resistin, sowie die Insulinsensitivität bei schlanken und übergewichtigen jungen Männern untersucht [17]. Die Probanden haben über drei Wochen entweder drei Dosen „normales“ oder alkoholfreies Bier täglich zu sich genommen, entsprechend 40g Ethanol täglich. Hier zeigte sich, dass sowohl Adiponektin, als auch Ghrelin signifikant erhöht waren. Hier bestand der hauptsächlichste Unterschied sicherlich in der Dauer der Studie und in der Menge des konsumierten Alkohols. Eine Menge von 40g täglich für Männer wird bereits als riskanter Konsum eingestuft (siehe auch Kap. 1.1.2). Dazu wurde in dieser Studie weniger der Effekt einer einzelnen Alkoholgabe, sondern eher der Effekt eines chronischen Alkoholkonsums überprüft. Ebenso ist auch hier eine bestimmte Erwartungshaltung der Teilnehmer mitzudiskutieren.

Unsere Ergebnisse decken sich allerdings mit Beobachtungen, welche Nishise et. al. [87] in einer japanischen Kohorte gemacht haben. Dort wurde die Abhängigkeit des Adiponektinspiegels zur Menge des konsumierten Alkohols an einer Bevölkerungskohorte mittels Fragebogen und Blutentnahme ermittelt. Es zeigte sich, dass sich der Adiponektinspiegel umgekehrt proportional zur Alkoholmenge verhält. Die Ergebnisse konnten Kawamoto et. al. in einer ähnlich strukturierten Studie bestätigen [66]. In dieser Studie wurde ebenfalls nur das „high molecular weight“ Adiponektin berücksichtigt.

Yu et. al [142] konnten hingegen in ihrer Studie an Ratten nachweisen, dass eine dauerhafte Gabe von Ethanol über Magensonde nach 22 Wochen zu einer ausgeprägten Verminderung der Adiponektinkonzentration in Serum und Fettgewebe führt. In dieser Studie konnte ein dosisabhängiger Effekt nachgewiesen werden.

Eine Möglichkeit, dass sich unsere Studienergebnisse von denen anderer kaukasischer Probanden unterscheiden, ist, dass wir keine orale, sondern eine parenterale Applikation gewählt haben. Eine mögliche lokale, (in Magen und Duodenum) durch den Alkohol vermittelte, Hormonaktivierung kann so nicht stattfinden. Zum anderen haben wir keinen Messzeitpunkt direkt nach Beendigung der Testinfusion, sondern erst, wenn sich die Serumalkoholkonzentration wieder normalisiert hat. Mögliche kurzfristige Schwankungen des Adiponektinspiegels konnten so nicht detektiert werden. Ebenso kann ein eventuelles Reboundphänomen nicht ausgeschlossen werden.

Die unterschiedlichen Studienergebnisse zeigen, dass zwischen Alkoholapplikation und Adiponektinspiegel kein linearer Zusammenhang besteht, sondern dass hier viele unterschiedliche Stoffwechselforgänge eingreifen. Für ein weiteres Verständnis bedarf es weiterer Studien.

4.3.2 Ghrelin

Calissendorff et. al. [24] konnten in einer Studie an acht gesunden Probanden zeigen, dass der moderate Genuss von Alkohol zu einem signifikanten Abfall des Ghrelinspiegels nach 30 bzw. 60 Minuten führt. In dieser Studie fand die Ghrelinbestimmung mindestens sechs Stunden nach der Infusion statt. Hier konnte keine signifikante Ghrelininhibierung mehr

nachgewiesen werden (1289,47 pg/ml vs. 846,28 pg/ml; $p=0,349$). Hier ist zu mutmaßen, dass es sich hier um einen kurzfristigen Effekt handeln könnte, der maximal so lange vorhanden ist, solange Alkohol im Serum nachweisbar ist. Bedauerlicherweise sah das Studiendesign der o.g. Studie eine Blutentnahme, nachdem der Alkohol komplett abgebaut war, nicht vor. Dies hätte eine bessere Vergleichbarkeit zu dieser Studie geschaffen.

Bei abstinenten Alkoholikern zeigte sich nach Fasten hingegen ein erhöhter Ghrelinspiegel im Vergleich zu gesunden Probanden [69]. Dies konnte in einer Folgestudie an abstinenten Probanden mit Diabetes mellitus bzw. diabetogener Stoffwechsellage bestätigt werden [70]. In den für diese Dissertation erhobenen Messwerten konnte dies nicht nachgewiesen werden, aber unsere Stichprobe beinhaltete ja auch ausschließlich männliche Personen, die nur in geringen Mengen Alkohol konsumieren.

Leggio et. al. konnten bei 43 alkoholabhängigen Probanden zeigen, dass intravenös verabreichtes Ghrelin das Verlangen zu trinken signifikant steigert [78]. Um einen gleichen Ausgangswert zu haben, mussten die Probanden vor Versuchsbeginn gefastet haben. Alle erhielten zunächst ein identisches Frühstück. Nachfolgend wurde die Testinfusion appliziert (entweder 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ghrelin, 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ghrelin oder Placebo). Danach wurde zunächst Saft angeboten, gefolgt von Alkohol. Diese Reihenfolge wurde bei allen Probanden beibehalten. Es zeigte sich, dass die Applikation von 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Ghrelin das Trinkverlangen signifikant steigerte.

Im Rahmen dieses Versuchs wurde auch untersucht, welchen Effekt das intravenös verabreichte Ghrelin auf den Insulinspiegel und das Verlangen zu trinken hat [51]. Hier zeigte sich, dass der Insulinspiegel signifikant vermindert wurde, der reduzierte Insulinspiegel aber im Gegensatz zum Ghrelinspiegel keinen Einfluss auf das Trinkverlangen hatte.

4.3.3 Leptin

Im Gegensatz zu Adiponektin konnte in unserer Studie bei der Bestimmung von Leptin kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (2,52 ng/ml vs. 2,31 ng/ml; $p=0,368$). Diese Beobachtung deckt sich mit einer Studie von Dammann et. al. [30], in der bei 17 gesunden

Probanden der Effekt von oraler Alkoholgabe auf den Leptinspiegel untersucht wurde. Dort ließ sich zu verschiedenen Messzeitpunkten (vor Alkoholgabe, beim Maximum des Alkoholspiegels und am nächsten Morgen) kein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo darstellen. Dies ist insbesondere interessant, weil hier ein direkter Vergleich möglich ist. Der von Dammann diskutierte subjektive Alkoholeffekt (in der Studie wurde das Placebo mit einem Tropfen Vodka „aromatisiert“), liegt bei unserer Studie nicht vor, weil Verum bzw. Placebo nachts verabreicht wurden.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu Untersuchungen von Raben et. al. [104] sowie Ergebnissen von Calissendorf und Røjdmark[23, 108]. Die Arbeitsgruppe um Raben hat den Einfluss von Mahlzeiten mit unterschiedlicher Zusammensetzung, aber ähnlicher Energiedichte auf die Thermogenese, Hunger und Leptinausschüttung untersucht. Hier zeigt sich im Gegensatz zur protein-, fett-, oder kohlenhydratreichen Mahlzeit eine signifikante Verminderung von Leptin bei der alkoholreichen Mahlzeit. Hier ist zu beachten, dass die maximale Suppression zwischen 45 und 75 min. postprandial nachzuweisen war. 300 min. nach der Mahlzeit waren wieder die Ausgangswerte erreicht. Unser Messzeitpunkt lag ebenfalls mindestens 300 min. nach Ende der Testinfusion, so dass wir in diesem Sinn nur die Aussage bestätigen können, dass es zwischen Verum und Placebo zu diesem Zeitpunkt keinen Unterschied gibt. Weiterhin gibt es zu beachten, dass in unserem Experiment nur Alkohol verabreicht wurde, während in der Studie von Raben et. al. eine komplette Mahlzeit, bestehend aus Kohlenhydraten, Proteinen, Fett und Alkohol verabreicht wurde. Bei der komplexen Interaktion der Sättigungshormone können hier bislang nicht bekannte Nebeneffekte auftreten.

Røjdmark zeigte an 14 gesunden Probanden (7 weiblich, 7 männlich), dass der Leptinspiegel nach Alkoholkonsum sowohl tagsüber, als auch nachts, signifikant absinkt und dass dieser Effekt auch bis zu sechs Stunden nachweisbar ist. Es zeigte sich aber auch, dass der Effekt mit sinkendem Alkoholspiegel nachlässt. In diesem Experiment wurden keine weiteren Lebensmittel konsumiert, so dass ein Effekt von Kohlenhydraten auf die Leptinkonzentration ausgeschlossen werden kann. Leider wurde in der Veröffentlichung keine Aussage zum Serumalkoholspiegel während der letzten Leptinmessung getroffen. Sollte nach sechs Stunden noch Alkohol im Serum nachweisbar gewesen sein, passt dies zum oben genannten Effekt. In unserer Studie war nach fünf Stunden kein Alkohol mehr

nachweisbar, somit wären auch eventuelle Effekte vom Alkohol auf den Leptinspiegel nicht mehr vorhanden. Weiterhin wurde keine Aussage darüber getroffen, ob die Probanden während des nächtlichen Experiments schlafen durften oder nicht. Dass dies durchaus eine relevante Frage ist, zeigen verschiedene Publikationen, die sich mit dem Thema Schlaf, Schlafstörungen und die Aus- und Wechselwirkung auf Leptin befassen.

So wiesen z.B. Peng et al. bei chinesischen Patienten mit Schlafapnoesyndrom höhere Leptinspiegel im Vergleich zu Gesunden nach [97].

Olson et. al. untersuchten bei 58 gesunden Probanden den Zusammenhang zwischen Dauer des REM-Schlafs und dem Leptinspiegel [92]. Hier zeigte sich, dass je mehr REM-Schlaf vorliegt, der Leptinspiegel desto niedriger war.

Die oben erwähnte Studie von Calissendorff stammt aus der gleichen Arbeitsgruppe und befasst sich damit, ob die durch Alkohol induzierte Leptinsupprimierung catecholamininduziert sei. Hierfür fanden sich keine ausreichenden Anhaltspunkte.

Die Arbeitsgruppe um Haass-Koffler und Leggio untersuchte an 43 alkoholabhängigen Probanden den Effekt intravenös verabreichten Ghrelins vs. Placebo auf den Serumleptinspiegel [50]. Hier zeigte sich in der Verumgruppe ein signifikanter Abfall des Leptinsspiegels. Den Probanden wurde nachfolgend entweder ein alkoholisches Getränk oder Saft angeboten. Hier zeigte sich, dass die Probanden in der Verumgruppe ein starkes Verlangen nach Alkohol, nicht aber nach Saft hatten.

Die Durchführung dieser Studie ist insbesondere auch für unsere Ergebnisse interessant, da sie zeigt, dass die Leptinspiegel kurzzeitigen Schwankungen unterliegen, was die Vermutung unterstützt, dass eventuelle Schwankungen bei unseren Probanden durch die einmalige Messung morgens nicht erfasst werden konnten.

4.3.4 Resistin

Insbesondere der Zusammenhang von Resistin und Alkoholkonsum ist nur wenig untersucht.

Wir konnten in unserer Studie keinen Zusammenhang zwischen Alkoholgabe und Serumkonzentration von Resistin feststellen. Zu den gleichen Ergebnissen kommt die Arbeitsgruppe von Beulens. Die Studie ist in Kapitel 4.3.1 bereits beschrieben. Eine Auswirkung auf Resistin konnte hier nicht dargestellt werden [17]. Bei alkoholabhängigen Patienten sind hingegen erhöhte Resistinspiegel nachgewiesen worden. Hillemacher et al. konnten dies in einer Studie an Alkoholikern, welche sich unter klinischen Bedingungen einer Entzugsbehandlung unterzogen haben, nachweisen. Die Resistinspiegel stiegen nach einer Woche Abstinenz noch geringfügig weiter. Einen Zusammenhang zum Craving konnte für Resistin hingegen nicht belegt werden [55]. Akkişi Kumsar und Dilbaz konnten diese Ergebnisse in ihrem Kollektiv bestätigen. Auch hier konnte kein Zusammenhang zwischen Craving und Resistin festgestellt werden [2]. Die oben bereits erwähnte Studie von Yu hat auch die Auswirkungen des Ethanols auf Resistin untersucht. Hier konnten in den Sera von den Ratten, die mittlere und hohe Ethanoldosierungen erhalten haben, signifikant erhöhte Resistinwerte gefunden werden [142].

Pravdova et. al. konnten ebenfalls bei Ratten zeigen, dass eine regelmäßige Alkoholaufnahme zu einer verminderten Resistin mRNA Expression im Fettgewebe führt, die Serumkonzentration von Resistin aber steigt [101]. In der Studie wurden drei Gruppen männlicher Ratten beobachtet. Die erste Gruppe erhielt eine „standard pelleted laboratory diet“, dem Trinkwasser wurde 6% Ethanol zugesetzt, wovon die Ratten ad libitum trinken konnten. Die zweite Gruppe erhielt die Menge Futter, die die erste Gruppe am Vortag gefressen hat, dazu normales Trinkwasser (paired fed group). Gruppe drei erhielt ebenfalls das übliche Futter, durfte aber fressen, soviel sie wollte und Trinkwasser nach Bedarf zu sich nehmen. Nach 28 Tagen wurden die Ratten decapitiert und untersucht. Im Ergebnis hatten Gruppe eins und Gruppe zwei ca. 10% weniger Energie zu sich genommen. Dazu führte der Alkoholkonsum zu erhöhten Serumspiegeln von Leptin und Resistin. Die Adiponectinspiegel waren sowohl in der Alkoholgruppe als auch in der paired fed Gruppe erhöht, so dass die Autoren dies nicht auf den Alkohol, sondern auf die geminderte Nahrungsaufnahme zurückführten.

Die Ergebnisse aus dem Tiermodell korrelieren mit denen der alkoholabhängigen Patienten. Hier wäre zu überlegen, welche Rolle die Dosis des Alkohols ausmacht, da die signifikanten Ergebnisse auch bei den Ratten aus der höchst-dosierten Gruppe

nachgewiesen wurden. Dazu scheint hier der Faktor Zeit eine relevante Rolle zu spielen, da weder in unserem Probandenkollektiv, noch in dem von Beulens ein signifikanter Unterschied in der Serumkonzentration nachgewiesen wurde. Ob dies nur durch die erhöhte Gesamtdosis oder auch durch weitere hormonelle Wechselwirkungen erfolgt, muss in weiteren Studien geklärt werden.

4.4 AUSBLICK

Eine Limitation dieser Studie ist sicherlich die geringe Probandenzahl. 35 Probanden sind zwar eine Anzahl, die sich im vergleichbaren Rahmen mit ähnlichen Studien findet, aber eine deutlich höhere Probandenzahl bringt eine bessere statistische Aussagekraft mit sich.

Im Rahmen der Diskussion wurde bereits deutlich, dass mehr Peptidhormonbestimmungen über den Zeitraum der Nacht wünschenswert gewesen wären. Die einzelne Blutentnahme am Morgen ist eine Momentaufnahme. Mehrere Blutentnahmen hätten den Verlauf besser abgebildet. Kurzfristige Spiegelveränderungen konnten so nicht detektiert werden, außerdem ist für Leptin und Ghrelin eine circadiane Rhythmik beschrieben. Insbesondere wären einige Bestimmungen direkt nach Alkohol-, bzw. Placebogabe interessant gewesen, da dies eine größere Vergleichbarkeit zu anderen Studien geschaffen hätte.

Ein große Stärke unserer Studie ist hingegen, dass wir einen randomisiert-doppelverblindeten Versuchsaufbau gewählt haben. Alkoholkonsum ist, wie bereits ausgeführt, an große Erwartungshaltungen seitens des Konsumenten geknüpft. Diese konnten so vermieden werden. Dadurch, dass jeder Proband sowohl Verum als auch Placebo erhalten hat, konnten wir sowohl intraindividuell als auch interindividuell vergleichen.

Die klinische Relevanz wird in dem Punkt deutlich, dass wir zeigen konnten, dass eine einzelne akute Alkoholgabe die nächtlichen Cortisolspiegel signifikant beeinflusst und dass sich dies bis auf den Cortisol awakening response auswirkt, obwohl zu dem Zeitpunkt kein erhöhter Blutalkoholspiegel mehr vorlag.

Basierend auf unseren Ergebnissen, ergeben sich mehrere Anknüpfungspunkte, an denen weitere Studien lohnenswert wären. Um die Peptidhormone genauer zu untersuchen, wäre ein vergleichbares Design, nur mit regelmäßiger Messung der Peptidhormone interessant. Um die circadiane Rhythmik abzubilden, wären hier Blutentnahmen am Abend, in regelmäßigen Abständen im nächtlichen Verlauf sowie morgens sinnvoll.

Eine Idee wäre es auch, zu untersuchen, inwiefern eine orale Alkoholgabe eine andere Auswirkung auf die Cortisolsekretion hat, als die parenterale Verabreichung. Hier sollte aber im Design ein intra- und interpersoneller Vergleich berücksichtigt werden.

Da sich adipöse Menschen in ihren Adipokinspiegeln von normosomen Menschen unterscheiden, wäre eine Folgestudie, welche sich mit der Auswirkung der nächtlichen Alkoholgabe auf die Adipokinspiegel von Adipösen befasst, interessant.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Moderater Alkoholkonsum ist in unserer Gesellschaft weit verbreitet und allgemein akzeptiert. Von kritischem Konsum, bzw. Alkoholabhängigkeit ist bekannt, dass er weitreichende physische und kognitive Schäden verursacht. Unter anderem sind hier Störungen der Schlafarchitektur, sowie der Cortisol- und Peptidhormonsekretion zu nennen. Um herauszufinden, inwiefern eine einmalige akute Alkoholgabe bereits in diese Prozesse eingreift, führten wir eine randomisierte, doppelverblindete Studie durch.

35 jungen, gesunden, männlichen Probanden wurde in zwei Testnächten im Schlaflabor einmal eine alkoholhaltige Infusion (entsprechend 0,5 Promille Blutalkoholgehalt) nach Eintritt des Nachtschlafs (Schlafstadium II nach Rechtschaffen und Kales) infundiert. In der zweiten Nacht wurde Placebo (isotone Natriumchloridlösung) verwendet. Der Schlaf wurde mittels Polysomnographie überwacht. Der Cortisolspiegel wurde durch 20-minütige Blutentnahmen während des Schlafens bestimmt. In der letzten Blutentnahme nach dem Erwachen wurden zusätzlich Adiponektin, Leptin, Ghrelin und Resistin überprüft. Weiterhin wurde Cortisol in Speichel und Urin gemessen.

Wir konnten feststellen, dass der Schlaf in Dauer und Qualität nach Alkoholgabe gemindert war. Die Probanden lagen häufiger wach ($p = 0,027$) und wiesen mehr Schlafstadium I ($p = 0,019$) auf. Die Latenz vom Löschen des Lichts bis zum Eintritt in Schlafstadium IV ($p = 0,021$) und bis zum REM Schlaf ($p = 0,043$) war signifikant verlängert. Die Latenzen zu Schlafstadium II und III waren nicht signifikant verlängert.

Der Cortisol awakening response fiel in der Alkoholnacht signifikant geringer aus ($p = 0,001$). Im Speichelcortisol und im Sammelurin auf Cortisol konnten hingegen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Von den in der letzten Blutentnahme bestimmten Peptidhormonen Adiponektin, Resistin, Leptin und Ghrelin war nur Adiponektin nach der Alkoholnacht signifikant vermindert ($p = 0,044$).

Die einmalige Applikation von Alkohol während des Schlafens führt zu einer verlängerten Latenz bis zum Erreichen des Slow Wave Sleep. Dazu waren die Qualität und die Dauer des Schlafes beeinträchtigt.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 *Adrian ED.* The electrical activity of the cortex: (section of neurology). Proc. R. Soc. Med. 1936.; 29: 197–200
- 2 *Akkişi Kumsar N, Dilbaz N.* Relationship between craving and ghrelin, adiponectin, and resistin levels in patients with alcoholism. Alcohol. Clin. Exp. Res. 2015.; 39: 702–9
- 3 *Al-Daghri N, Chetty R, McTernan PG, Al-Rubean K, u. a.* Serum resistin is associated with c-reactive protein & ldl cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a saudi population. Cardiovasc. Diabetol. 2005.; 4: 10
- 4 *Allen RP, Wagman AM, Funderburk FR.* Slow wave sleep changes: alcohol tolerance and treatment implications. Adv. Exp. Med. Biol. 1977.; 85A: 629–40
- 5 *Allen RP, Wagman AM, Funderburk FR, Wells DT.* Slow wave sleep: a predictor of individual differences in response to drinking? Biol. Psychiatry 1980.; 15: 345–48
- 6 *Almehed K, d’Elia HF, Bokarewa M, Carlsten H.* Role of resistin as a marker of inflammation in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res. Ther. 2008.; 10: R15
- 7 *Arriza JL, Weinberger C, Cerelli G, Glaser TM, u. a.* Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary dna: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. Science (80-.). 1987.; 237: 268–75
- 8 *Aubry J-M, Jermann F, Gex-Fabry M, Bockhorn L, u. a.* The cortisol awakening response in patients remitted from depression. J. Psychiatr. Res. 2010.; 44: 1199–1204
- 9 *Axén I.* Pain-related sleep disturbance - a prospective study with repeated measures. Clin. J. Pain 2015;
- 10 *Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F.* Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. Psychoneuroendocrinology 2004.; 29: 1184–91
- 11 *Balodis IM, Wynne-Edwards KE, Olmstead MC.* The stress-response-dampening effects of placebo. Horm. Behav. 2011.; 59: 465–72
- 12 *Baschant U, Tuckermann J.* The role of the glucocorticoid receptor in inflammation and immunity. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2010.; 120: 69–75
- 13 *Beck, AT, Ward, CH, Mendelson, M, Mock, J, Erbaugh J.* An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961.; S. 561–71
- 14 *Belvederi Murri M, Pariante C, Mondelli V, Masotti M, u. a.* Hpa axis and aging in depression: systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 2014.; 41: 46–62
- 15 *Berg AH, Scherer PE.* Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. Circ. Res. 2005.; 96: 939–49
- 16 *Berger H.* Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. Arch. Psychiatr.

- Nervenkr. 1933.; 99: 555–74
- 17 *Beulens JWJ, de Zoete EC, Kok FJ, Schaafsma G, u. a.* Effect of moderate alcohol consumption on adipokines and insulin sensitivity in lean and overweight men: a diet intervention study. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008.; 62: 1098–1105
 - 18 *Beulens JWJ, Van Loon LJC, Kok FJ, Pelsers M, u. a.* The effect of moderate alcohol consumption on adiponectin oligomers and muscle oxidative capacity: a human intervention study. *Diabetologia* 2007.; 50: 1388–92
 - 19 *Bhagwagar Z, Hafizi S, Cowen PJ.* Increase in concentration of waking salivary cortisol in recovered patients with depression. *Am. J. Psychiatry* 2003.; 160: 1890–91
 - 20 *Boschloo L, Vogelzangs N, Licht CMM, Vreeburg S a, u. a.* Heavy alcohol use, rather than alcohol dependence, is associated with dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the autonomic nervous system. *Drug Alcohol Depend.* 2011.; 116: 170–76
 - 21 *Brower KJ.* Alcohol's effects on sleep in alcoholics. *Alcohol Res. Health* 2001.; 25: 110–25
 - 22 *Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, u. a.* The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989.; 28: 193–213
 - 23 *Calissendorff J, Brismar K, Röjdmarm S.* Is decreased leptin secretion after alcohol ingestion catecholamine-mediated? *Alcohol Alcohol* 2004.; 39: 281–86
 - 24 *Calissendorff J, Danielsson O, Brismar K, Rojdmarm S.* Inhibitory effect of alcohol on ghrelin secretion in normal man. *Eur. J. Endocrinol.* 2005.; 152: 743–47
 - 25 *Chapman KE, Coutinho AE, Zhang Z, Kipari T, u. a.* Changing glucocorticoid action: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in acute and chronic inflammation. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2013.; 137: 82–92
 - 26 *Cho Y, Lee S-E, Lee H-C, Hur J, u. a.* Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011.; 57: 99–109
 - 27 *Clow a, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F.* The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 2004.; 7: 29–37
 - 28 *Considine R V, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, u. a.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996.; 334: 292–95
 - 29 *Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, u. a.* A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001.; 50: 1714–19
 - 30 *Dammann G, Dierkes J, Graf M, Wiesbeck GA, u. a.* No significant effect of acute moderate alcohol intake on leptin levels in healthy male volunteers. *Addict. Biol.* 2005.; 10: 357–64
 - 31 *Day E, Bentham PW, Callaghan R, Kuruvilla T, u. a.* Thiamine for prevention and

- treatment of wernicke-korsakoff syndrome in people who abuse alcohol. *Cochrane database Syst. Rev.* 2013.; 7: CD004033
- 32 *de Kloet ER, Joëls M, Holsboer F.* Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005.; 6: 463–75
- 33 *Dedovic K, Ngiam J.* The cortisol awakening response and major depression: examining the evidence. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015.; 11: 1181–89
- 34 *Dement W, Kleitman N.* Cyclic variations in eeg during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1957.; 9: 673–90
- 35 *Dijk DJ, Brunner DP, Aeschbach D, Tobler I, u. a.* The effects of ethanol on human sleep eeg power spectra differ from those of benzodiazepine receptor agonists. *Neuropsychopharmacology* 1992.; 7: 225–32
- 36 *Druce MR, Wren AM, Park AJ, Milton JE, u. a.* Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int. J. Obes. (Lond).* 2005.; 29: 1130–36
- 37 *Dunlap JC.* Molecular bases for circadian clocks. *Cell* 1999.; 96: 271–90
- 38 *Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Alkoholabhängigkeit.* Suchtmedizinische Reihe, Band 1, Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V., Hamm, 2013
- 39 *Ebrahim IO, Shapiro CM, Williams AJ, Fenwick PB.* Alcohol and sleep i: effects on normal sleep. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013.; 37: 539–49
- 40 *Ehrenreich H, Schuck J, Stender N, Pilz J, u. a.* Endocrine and hemodynamic effects of stress versus systemic crf in alcoholics during early and medium term abstinence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1997.; 21: 1285–93
- 41 *Elmqvist JK, Bjørbaek C, Ahima RS, Flier JS, u. a.* Distributions of leptin receptor mrna isoforms in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* 1998.; 395: 535–47
- 42 *Eng MY, Luczak SE, Wall TL.* Aldh2, adh1b, and adh1c genotypes in asians: a literature review. *Alcohol Res. Health* 2007.; 30: 22–27
- 43 *Engleman EP, Kunkel P, Welsh JE, Molyneaux MG.* Experiences with cortisone given orally. *Calif. Med.* 1951.; 75: 1–5
- 44 *Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, u. a.* Beneficial effects of leptin on obesity, t cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.* 2002.; 110: 1093–1103
- 45 *Fontana A, Spadaro S, Copetti M, Spoto B, u. a.* Association between resistin levels and all-cause and cardiovascular mortality: a new study and a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015.; 10: e0120419
- 46 *Gavrila A, Peng C-K, Chan JL, Mietus JE, u. a.* Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003.; 88: 2838–43
- 47 *Gex-Fabry M, Jermann F, Kosel M, Rossier MF, u. a.* Salivary cortisol profiles in patients remitted from recurrent depression: one-year follow-up of a mindfulness-based cognitive therapy trial. *J. Psychiatr. Res.* 2012.; 46: 80–86

- 48 *Gross MM, Goodenough DR, Haste J, Lewis E.* Experimental study of sleep in chronic alcoholics before, during, and after four days of heavy drinking, with a nondrinking comparison. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1973.; 215: 254–65
- 49 *Gross MM, Haste JM.* The relation between baseline slow wave sleep and the slow wave sleep response to alcohol in alcoholics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1975.; 59: 467–75
- 50 *Haass-Koffler CL, Aoun EG, Swift RM, de la Monte SM, u. a.* Leptin levels are reduced by intravenous ghrelin administration and correlated with cue-induced alcohol craving. *Transl. Psychiatry* 2015.; 5: e646
- 51 *Haass-Koffler CL, Giovenco DE, Lee MR, Zywiak WH, u. a.* Serum insulin levels are reduced by intravenous ghrelin administration but do not correlate with alcohol craving in alcohol-dependent individuals. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016.; 19:
- 52 *Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF.* The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone: compound e) and of pituitary adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann. Rheum. Dis.* 1949.; 8: 97–104
- 53 *Herold G.* *Innere Medizin.* 2016; Köln, S. 938–43
- 54 *Herold G.* *Innere Medizin.* 2017, Köln. 781 S.
- 55 *Hillemacher T, Weinland C, Heberlein A, Gröschl M, u. a.* Increased levels of adiponectin and resistin in alcohol dependence--possible link to craving. *Drug Alcohol Depend.* 2009.; 99: 333–37
- 56 *Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, u. a.* Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973.; 10: 431–36
- 57 *Hukshorn CJ, van Dielen FMH, Buurman WA, Westerterp-Plantenga MS, u. a.* The effect of pegylated recombinant human leptin (peg-ob) on weight loss and inflammatory status in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002.; 26: 504–9
- 58 *Ierksma AAS.* Effect of moderate alcohol consumption. 2004;; S. 184–89
- 59 *Imhof A, Plamper I, Maier S, Trischler G, u. a.* Effect of drinking on adiponectin in healthy men and women: a randomized intervention study of water, ethanol, red wine, and beer with or without alcohol. *Diabetes Care* 2009.; 32: 1101–3
- 60 *Jung C, Greco S, Nguyen HHT, Ho JT, u. a.* Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocr. Disord.* 2014.; 14: 91
- 61 *Junghanns K, Backhaus J, Tietz U, Lange W, u. a.* Impaired serum cortisol stress response is a predictor of early relapse. *Alcohol Alcohol.* 38: 189–93
- 62 *Junghanns K, Horbach R, Ehrenthal D, Blank S, u. a.* Chronic and high alcohol consumption has a negative impact on sleep and sleep-associated consolidation of declarative memory. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2009.; 33: 893–97
- 63 *Junghanns K, Horbach R, Ehrenthal D, Blank S, u. a.* Cortisol awakening response in abstinent alcohol-dependent patients as a marker of hpa-axis dysfunction.

- Psychoneuroendocrinology. 32: 1133–37
- 64 *Kabia FM, Rhebergen D, van Exel E, Stek ML, u. a.* The predictive value of cortisol levels on 2-year course of depression in older persons. *Psychoneuroendocrinology* 2015.; 63: 320–26
- 65 *Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, u. a.* Resistin messenger-rna expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003.; 309: 286–90
- 66 *Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Miki T, u. a.* Alcohol drinking status is associated with serum high molecular weight adiponectin in community-dwelling japanese men. *J. Atheroscler. Thromb.* 2010.; 17: 953–62
- 67 *Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS.* Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann. Intern. Med.* 2010.; 152: 93–100
- 68 *Kendall EC.* Some observations on the hormone of the adrenal cortex designated compound e. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* 1949.; 24: 298–301
- 69 *Kim D-J, Yoon S-J, Choi B, Kim T-S, u. a.* Increased fasting plasma ghrelin levels during alcohol abstinence. *Alcohol Alcohol* 2005.; 40: 76–79
- 70 *Kim JH, Kim SJ, Lee WY, Cheon YH, u. a.* The effects of alcohol abstinence on bdnf, ghrelin, and leptin secretions in alcohol-dependent patients with glucose intolerance. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013.; 37 Suppl 1: E52-8
- 71 *Kirchner H, Gutierrez JA, Solenberg PJ, Pfluger PT, u. a.* Goat links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat. Med.* 2009.; 15: 741–45
- 72 *Kobayashi T, Misaki K, Nakagawa H, Okuda K, u. a.* Alcohol effect on sleep electroencephalography by fast fourier transformation. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 1998.; 52: 154–55
- 73 *Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, u. a.* Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999.; 402: 656–60
- 74 *Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ.* The korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol.* 44: 148–54
- 75 *Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP.* Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;
- 76 *Kwon OJ, Kim M, Lee HS, Sung K-K, u. a.* The cortisol awakening response in patients with poststroke depression is blunted and negatively correlated with depressive mood. *Biomed Res. Int.* 2015.; 2015: 709230
- 77 *Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, u. a.* Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003.; 88: 4848–56
- 78 *Leggio L, Zywiak WH, Fricchione SR, Edwards SM, u. a.* Intravenous ghrelin

- administration increases alcohol craving in alcohol-dependent heavy drinkers: a preliminary investigation. *Biol. Psychiatry* 2014.; 76: 734–41
- 79 *Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, Cizza G, u. a.* Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat. Med.* 1997.; 3: 575–79
- 80 *Lieber CS, Rubin E, DeCarli LM.* Hepatic microsomal ethanol oxidizing system (meos): differentiation from alcohol dehydrogenase and nadph oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1970.; 40: 858–65
- 81 *Lydon DM, Ram N, Conroy DE, Pincus AL, u. a.* The within-person association between alcohol use and sleep duration and quality in situ: an experience sampling study. *Addict. Behav.* 2016.; 61: 68–73
- 82 *MacLean AW, Cairns J.* Dose-response effects of ethanol on the sleep of young men. *J. Stud. Alcohol* 1982.; 43: 434–44
- 83 *Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, u. a.* Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000.; 276: 905–8
- 84 *McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, Chetty R, u. a.* Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003.; 88: 6098–6106
- 85 *Mishra S, Harris TB, Hsueh W-C, Hue T, u. a.* The association of serum leptin with mortality in older adults. *PLoS One* 2015.; 10: e0140763
- 86 *Mortler M.* *Alkohol: Situation in Deutschland.* <http://www.drogenbeauftragte.de/drogen-und-sucht/alkohol/alkohol-situation-in-deutschland.html>, Zugriff 04.11.2015
- 87 *Nishise Y, Saito T, Makino N, Okumoto K, u. a.* Relationship between alcohol consumption and serum adiponectin levels: the takahata study--a cross-sectional study of a healthy japanese population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010.; 95: 3828–35
- 88 *Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, Hashimoto S, u. a.* Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration. *Diabetologia* 2008.; 51: 827–35
- 89 *Okamoto Y, Ishii S, Croce K, Katsumata H, u. a.* Adiponectin inhibits macrophage tissue factor, a key trigger of thrombosis in disrupted atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2013.; 226: 373–77
- 90 *Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, u. a.* Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation* 2002.; 106: 2767–70
- 91 *Oldfield RC.* The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971.; 9: 97–113
- 92 *Olson CA, Hamilton NA, Somers VK.* Percentage of rem sleep is associated with overnight change in leptin. *J. Sleep Res.* 2016.; 25: 419–25
- 93 *Orth DN.* Cushing's syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1995.; 332: 791–803

- 94 *Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, u. a.* Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone acrp30/adiponectin. implications fpr metabolic regulation and bioactivity. *J. Biol. Chem.* 2003.; 278: 9073–85
- 95 *Park H-K, Ahima RS.* Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism.* 2015.; 64: 24–34
- 96 *Park HK, Ahima RS.* Resistin in rodents and humans. *Diabetes Metab. J.* 2013.; 37: 404–14
- 97 *Peng Y, Zhou L, Cao Y, Chen P, u. a.* Relation between serum leptin levels, lipid profiles and neurocognitive deficits in chinese osahs patients. *Int. J. Neurosci.* 2017;; S. 1–7
- 98 *Pilowsky I, Crettenden I, Townley M.* Sleep disturbance in pain clinic patients. *Pain* 1985.; 23: 27–33
- 99 *Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, u. a.* Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004.; 291: 1730–37
- 100 *Pischon T, Hu FB, Girman CJ, Rifai N, u. a.* Plasma total and high molecular weight adiponectin levels and risk of coronary heart disease in women. *Atherosclerosis* 2011.; 219: 322–29
- 101 *Pravdova E, Macho L, Fickova M.* Alcohol intake modifies leptin, adiponectin and resistin serum levels and their mrna expressions in adipose tissue of rats. *Endocr. Regul.* 2009.; 43: 117–25
- 102 *Pressman MR, Grunstein RR, Mahowald MW, Schenck CH, u. a.* Alcohol and sleep review: flawed design, methods, and statistics cannot support conclusions. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015.; 39: 941–43
- 103 *Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, u. a.* Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* 1997.; 61: 2539–49
- 104 *Raben A, Agerholm-Larsen L, Flint A, Holst JJ, u. a.* Meals with similar energy densities but rich in protein, fat, carbohydrate, or alcohol have different effects on energy expenditure and substrate metabolism but not on appetite and energy intake. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003.; 77: 91–100
- 105 *Rauch A, Seitz S, Baschant U, Schilling AF, u. a.* Glucocorticoids suppress bone formation by attenuating osteoblast differentiation via the monomeric glucocorticoid receptor. *Cell Metab.* 2010.; 11: 517–31
- 106 *Rechtschaffen, A Kales A.* A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1961; 1-57
- 107 *Reed JA, Benoit SC, Pfluger PT, Tschöp MH, u. a.* Mice with chronically increased circulating ghrelin develop age-related glucose intolerance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008.; 294: E752-60
- 108 *Röjdmarm S, Calissendorff J, Brismar K.* Alcohol ingestion decreases both diurnal and nocturnal secretion of leptin in healthy individuals. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2001.; 55:

- 109 *Römpf Online Chemie Lexikon*. roempp.thieme.de; Zugriff 03.11.2015.
- 110 *Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, u. a.* Development of the alcohol use disorders identification test (audit): who collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption--ii. *Addiction* 1993.; 88: 791–804
- 111 *Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, u. a.* A novel serum protein similar to c1q, produced exclusively in adipocytes. *J. Biol. Chem.* 1995.; 270: 26746–49
- 112 *Schraw T, Wang Z V, Halberg N, Hawkins M, u. a.* Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology* 2008.; 149: 2270–82
- 113 *Seidl S, Jensen U, Alt A.* The calculation of blood ethanol concentrations in males and females. *Int. J. Legal Med.* 2000.; 114: 71–77
- 114 *Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, u. a.* The visual scoring of sleep in adults. *J. Clin. Sleep Med.* 2007.; 3: 121–31
- 115 *Silha J V, Krsek M, Skrha J V, Sucharda P, u. a.* Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol.* 2003.; 149: 331–35
- 116 *Silha J V, Murphy LJ.* Serum resistin (fizz3) protein is increased in obese humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004.; 89: 1977; author reply 1977-8
- 117 *Simpson G.* Medicolegal alcohol determination: widmark revisited. *Clin. Chem.* 1988.; 34: 888–89
- 118 *Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, u. a.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001.; 409: 307–12
- 119 *Suzuki S, Wilson-Kubalek EM, Wert D, Tsao T-S, u. a.* The oligomeric structure of high molecular weight adiponectin. *FEBS Lett.* 2007.; 581: 809–14
- 120 *Swarbrick MM, Havel PJ.* Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2008.; 6: 87–102
- 121 *Takagi T, Alderman J, Lieber CS.* In vivo roles of alcohol dehydrogenase (adh), catalase and the microsomal ethanol oxidizing system (meos) in deermice. *Alcohol.* 2: 9–12
- 122 *Tolle V, Bassant M-H, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, u. a.* Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with gh, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 2002.; 143: 1353–61
- 123 *Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML.* Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000.; 407: 908–13
- 124 *Tschöp M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, u. a.* Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *J. Endocrinol. Invest.* 2001.; 24: RC19-21
- 125 *Uptodate*; www.uptodate.com. Zugriff 22.11.2017.
- 126 *Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, u. a.* The european registry on cushing's

- syndrome: 2-year experience. baseline demographic and clinical characteristics. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2011.; 165: 383–92
- 127 *Van Reen E, Jenni OG, Carskadon M a.* Effects of alcohol on sleep and the sleep electroencephalogram in healthy young women. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2006.; 30: 974–81
- 128 *Vlahakos D V, Dalamaga M, Marouga A, Bacharaki D, u. a.* 1c.09: serum resistin as an independent biomarker associated with all-cause and cardiovascular mortality in elderly hypertensive, non-diabetic patients with chronic kidney disease (ckd). *J. Hypertens.* 2015.; 33 Suppl 1: e11-2
- 129 *Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, van Pelt J, DeRijk RH, u. a.* Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009.; 66: 617
- 130 *Wagman AM, Allen RP.* Effects of alcohol ingestion and abstinence on slow wave sleep of alcoholics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1975.; 59: 453–66
- 131 *Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, u. a.* Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *J. Biol. Chem.* 2003.; 278: 40352–63
- 132 *Wall TL, Luczak SE, Hiller-Sturmhöfel S.* Biology, genetics, and environment: underlying factors influencing alcohol metabolism. *Alcohol Res.* 2016.; 38: 59–68
- 133 *Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, u. a.* Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003.; 284: E407-15
- 134 *Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, u. a.* Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1971.; 33: 14–22
- 135 *Widmark E.* *Die theoretischen Grundlagen und die praktische Verwendbarkeit der gerichtlich-medizinischen Alkoholbestimmung.* Urban und Schwarzenberg, Berlin, Wien, 1932.
- 136 *Wiley JW, Higgins GA, Athey BD.* Stress and glucocorticoid receptor transcriptional programming in time and space: implications for the brain-gut axis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016.; 28: 12–25
- 137 *Wilkinson PK.* Pharmacokinetics of ethanol: a review. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1980.; 4: 6–21
- 138 *Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, u. a.* The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000.; 141: 4325–28
- 139 *Wurst FM, Rasmussen DD, Hillemacher T, Kraus T, u. a.* Alcoholism, craving, and hormones: the role of leptin, ghrelin, prolactin, and the pro-opiomelanocortin system in modulating ethanol intake. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2007.; 31: 1963–67
- 140 *Yang J, Brown MS, Liang G, Grishin N V, u. a.* Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell* 2008.; 132: 387–96

- 141 *Yang J, Zhao T-J, Goldstein JL, Brown MS.* Inhibition of ghrelin o-acyltransferase (goat) by octanoylated pentapeptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008.; 105: 10750–55
- 142 *Yu H, Li S, Cao M, Jiang X, u. a.* Effects of chronic ethanol consumption on levels of adipokines in visceral adipose tissues and sera of rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010.; 31: 461–69
- 143 *Zarcone V.* Alcoholism and sleep. *Adv. Biosci.* 21: 29–38
- 144 *Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, u. a.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994.; 372: 425–32
- 145 *Zhao T-J, Liang G, Li RL, Xie X, u. a.* Ghrelin o-acyltransferase (goat) is essential for growth hormone-mediated survival of calorie-restricted mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010.; 107: 7467–72
- 146 *Zhao T-J, Sakata I, Li RL, Liang G, u. a.* Ghrelin secretion stimulated by {beta}1-adrenergic receptors in cultured ghrelinoma cells and in fasted mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010.; 107: 15868–73

7. ANHANG

7.1 AUDIT

Wie oft trinken Sie Alkohol?	Nie	1 mal im Monat oder seltener	2-4 mal im Monat	2-3 mal in der Woche	4 oder mehr mal in der Woche
Wenn Sie Alkohol trinken, wie viele Gläser (Dosen) Bier, Wein, Sekt, Schnaps, Rum, Weinbrand, Whisky usw. trinken Sie pro Tag?	1 - 2	3 - 4	5 - 6	7 - 9	10 oder mehr
Wie oft trinken Sie 6 oder mehr Gläser (Dosen) Bier, Wein, Sekt, Schnaps, Whisky usw. pro Tag?	Nie	Weniger als 1 mal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft hatten Sie im letzten Jahr das Gefühl, Sie könnten nicht aufhören zu trinken, wenn Sie angefangen haben?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft konnten Sie im letzten Jahr nicht das tun, was von Ihnen erwartet wurde, weil Sie Alkohol getrunken haben?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft brauchten Sie in den letzten 12 Monaten nach einem Tag mit viel Alkoholgenuss morgens ein alkoholisches Getränk, um in Gang zu kommen?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft haben Sie im letzten Jahr nach dem Alkoholtrinken Gewissensbisse oder Schuldgefühle gehabt?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Wie oft konnten Sie sich im letzten Jahr nicht an die Ereignisse der Nacht zuvor erinnern, weil Sie Alkohol getrunken hatten?	Nie	Weniger als einmal im Monat	Einmal im Monat	Einmal in der Woche	Fast täglich
Haben Sie sich oder einen anderen schon einmal unter Alkoholeinfluss verletzt?		Ja, aber			Ja,

	Nein	nicht im letzten Jahr			im letzten Jahr
Hat ein Verwandter, Freund oder Arzt schon einmal Bedenken wegen Ihres Trinkens gehabt oder Ihnen geraten, weniger zu trinken?	Nein	Ja, aber nicht im letzten Jahr			Ja, im letzten Jahr

Modifiziert nach Wetterling T, Veltrup C. Diagnostik und Therapie von Alkoholproblemen. Springer, Berlin,1993

7.2 BDI

Beck-Depressions-Inventar (BDI)	
<p>Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,</p> <p>dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0,1,2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.</p>	
A	<p><input type="checkbox"/> 0 Ich bin nicht traurig.</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Ich bin traurig.</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.</p>
B	<p><input type="checkbox"/> 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.</p>
C	<p><input type="checkbox"/> 0 Ich fühle mich nicht als Versager.</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt.</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.</p> <p><input type="checkbox"/> 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.</p>
D	<p><input type="checkbox"/> 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.</p> <p><input type="checkbox"/> 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.</p> <p><input type="checkbox"/> 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.</p>

	<input type="checkbox"/> 3	Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.
E	<input type="checkbox"/> 0	Ich habe keine Schuldgefühle.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich habe häufig Schuldgefühle.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich habe fast immer Schuldgefühle.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich habe immer Schuldgefühle.
F	<input type="checkbox"/> 0	Ich habe nicht das Gefühl, bestraft zu sein.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu sein.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich erwarte, bestraft zu werden.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.
G	<input type="checkbox"/> 0	Ich bin nicht von mir enttäuscht.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich bin von mir enttäuscht.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich finde mich fürchterlich.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich hasse mich.
H	<input type="checkbox"/> 0	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.
I	<input type="checkbox"/> 0	Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich möchte mich am liebsten umbringen.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.
J	<input type="checkbox"/> 0	Ich weine nicht öfter als früher.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich weine jetzt mehr als früher.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich weine jetzt die ganze Zeit.

	<input type="checkbox"/> 3	Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.
K	<input type="checkbox"/> 0	Ich bin nicht reizbarer als sonst.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich fühle mich dauernd gereizt.
	<input type="checkbox"/> 3	Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.

Beck-Depressions-Inventar (BDI)		
L	<input type="checkbox"/> 0	Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.
M	<input type="checkbox"/> 0	Ich bin so entschlußfreudig wie immer.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.
	<input type="checkbox"/> 2	Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.
N	<input type="checkbox"/> 0	Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehn als früher.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich finde mich häßlich.
O	<input type="checkbox"/> 0	Ich kann so gut arbeiten wie früher.
	<input type="checkbox"/> 1	Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.
	<input type="checkbox"/> 2	Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.
	<input type="checkbox"/> 3	Ich bin unfähig zu arbeiten.
P	<input type="checkbox"/> 0	Ich schlafe so gut wie sonst.

	<input type="checkbox"/> 1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher. <input type="checkbox"/> 2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen. <input type="checkbox"/> 3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.
Q	<input type="checkbox"/> 0 Ich ermüde nicht stärker als sonst. <input type="checkbox"/> 1 Ich ermüde schneller als früher. <input type="checkbox"/> 2 Fast alles ermüdet mich. <input type="checkbox"/> 3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.
R	<input type="checkbox"/> 0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst. <input type="checkbox"/> 1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher. <input type="checkbox"/> 2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.
S	<input type="checkbox"/> 0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen. <input type="checkbox"/> 1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen. <input type="checkbox"/> 2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen. Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> Nein
T	<input type="checkbox"/> 0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst. <input type="checkbox"/> 1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung. <input type="checkbox"/> 2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken. <input type="checkbox"/> 3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.
U	<input type="checkbox"/> 0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt. <input type="checkbox"/> 1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher. <input type="checkbox"/> 2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex. <input type="checkbox"/> 3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.

7.3 PSQI

Pittsburgh Sleep Quality Index (nach Buysse et al., 1989)			
<p>Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,</p> <p>die folgenden Fragen beziehen sich auf ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten zwei Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten zwei Wochen beziehen.</p>			
Bitte beantworten Sie alle Fragen!			
<p>1. Wann sind Sie während der letzten Woche gewöhnlich abends zu Bett gegangen? (übliche Uhrzeit, z.B. 22:15)</p>			
	Std.	Min.	
<p>2. Wie lange hat es während der letzten Woche gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind? (übliche Dauer in Minuten, z.B. 15 Min.)</p>			
		Min.	
<p>3. Wann sind Sie während der letzten Woche gewöhnlich morgens aufgestanden? (übliche Uhrzeit, z.B. 07:15)</p>			
	Std.	Min.	
<p>4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten Woche pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Effektive Schlafzeit pro Nacht, das muss nicht mit der Anzahl der Stunden übereinstimmen, die Sie im Bett verbracht haben.)</p>			
	Std.	Min.	
<p>5. Wie oft haben Sie während der letzten Woche schlecht geschlafen, weil...</p> <p>a) ... Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten? <input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht</p> <p style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche</p> <p style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche</p> <p style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche</p> <p>b) ... Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind? <input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht</p> <p style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche</p>			

- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- c) ... Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- d) ... Sie Beschwerden beim Atmen hatten?
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- e) ... Sie husten mussten oder laut geschnarcht haben?
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- f) ... Ihnen zu kalt war?
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche

- g) ... Ihnen zu warm war?
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- h) ... Sie schlecht geträumt hatten?
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche

5. Wie oft haben Sie während der letzten Woche schlecht geschlafen, weil... (Fortsetzung)

- i) ... Sie Schmerzen hatten?
- 0 während der letzten Woche gar nicht
- 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche
- 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
- j) ...andere Gründe? Bitte beschreiben:
- _____ 0 während der letzten Woche gar nicht
- _____ 1 weniger als einmal in der letzten Woche
- _____

	<p>Wie oft während der letzten Zeit konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen? <input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche</p>
<p>6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten Woche beurteilen?</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 sehr gut</p> <p><input type="checkbox"/> 1 ziemlich gut</p> <p><input type="checkbox"/> 2 ziemlich schlecht</p> <p><input type="checkbox"/> 3 sehr schlecht</p>
<p>7. Wie oft haben Sie während der letzten Woche Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)? Wenn ja, bitte Präparat und Dosis angeben: _____</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht</p> <p><input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche</p>
<p>8. Wie oft hatten Sie während der letzten Woche Schwierigkeiten, wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht</p> <p><input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche</p> <p><input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche</p>
<p>9. Hatten Sie während der letzten Woche Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 keine Probleme</p> <p><input type="checkbox"/> 1 kaum Probleme</p> <p><input type="checkbox"/> 2 etwas Probleme</p> <p><input type="checkbox"/> 3 große Probleme</p>
<p>10. Schlafen Sie alleine im Zimmer?</p>	<p><input type="checkbox"/> 0 ja</p>

	<input type="checkbox"/> 1 ja, aber ein Partner/ Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer <input type="checkbox"/> 2 nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett <input type="checkbox"/> 3 nein, der Partner schläft im selben Bett
<p>11. Falls Sie einen Mitbewohner oder Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat:</p> <p>a) Lautes Schnarchen:</p>	<input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht <input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
<p>b) Lange Atempausen während des Schlafes:</p>	<input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht <input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
<p>c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafs:</p>	<input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht <input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche

d) Nächtliche Phasen der Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes:	<input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht <input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche
e) Andere Formen von Unruhe während des Schlafens; bitte beschreiben:	<input type="checkbox"/> 0 während der letzten Woche gar nicht <input type="checkbox"/> 1 weniger als einmal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 2 einmal oder zweimal in der letzten Woche <input type="checkbox"/> 3 dreimal oder häufiger in der letzten Woche

7.4 EDINBURGH- HÄNDIGKEITS- FRAGEBOGEN

Nachname Vorname

Geburtsdatum Geschlecht

Sind Sie Rechtshänder Linkshänder Beidhänder

Wenn Rechts- oder Linkshänder:

Hatten Sie jemals die Vorliebe für die andere Hand (z.B. als Kind)? Ja Nein weiß nicht

Bitte kreuzen Sie an, für welche Aktivität Sie immer die linke Hand benutzen, gewöhnlich die linke Hand, keinen Vorzug haben, gewöhnlich die rechte Hand oder immer die rechte Hand benutzen.

Bitte beantworten Sie jede Frage und lassen Sie eine Frage nur dann aus, wenn Sie keinerlei Erfahrung mit der jeweiligen Tätigkeit haben sollten.

		immer links 1	gewöhnlich links 2	kein Vorzug 3	gewöhnlich rechts 4	immer rechts 5
a.	Schreiben					
b.	Zeichnen					
c.	Werfen					
d.	Schere					
e.	Zahnbürste					
f.	Messer (um Brot zu schneiden)					

g.	Löffel					
h.	Besen (obere Hand)					
i.	Streichholz anzünden (Hand, die das Streichholz hält)					
j.	Schachtel öffnen (Hand, mit der der Deckel geöffnet wird)					

Sind Sie umgewöhnt worden (z.B. vom Links- zum Rechtshänder)?

Ja Nein weiß nicht

Gesamtpunktzahl: _____

7.6 CHECKLISTE SAM

Checkliste SAM

Version 21. März 2007

Telefoninterview

	Bemerkung	Datum	Hdz.
Kurzscreeningbogen			
Termin für Eingangsuntersuchung			

Eingangsuntersuchung

	Bemerkung	Uhrzeit	Hdz.
Untersuchungstermin für:			
Datum:			
Untersucher:			
Proband kommt in die Hochschulambulanz			
Eingangsginterview mit BDI(<12), AUDIT, PSQI(<7)			
Internistische und neurologische körperliche Untersuchung, Aufklärung Testung			
EKG			
Bestimmung von GGT und kleinem Blutbild			
Bestimmung der Körperlänge			
Bestimmung des Gewichtes (in Unterhose und Strümpfen)			
Aufklärung und unterschriebene Einwilligungen			
1. generelle Einwilligung			

2. Polysomnographie			
Letzte Blutspende am:			
Letzter Nachtdienst am:			
Letzter Drogenkonsum am:			
Täglicher Kaffeekonsum (Tassen):			
Täglicher Zigarettenkonsum:			
Frühere Teilnahme an Schlafstudien:			
Auswertung und Entscheidung über Studieneinschluss			
Termine ausmachen			
Trinkprotokoll aushändigen			

Adaptationsnacht

	Bemerkung	Uhrzeit	Hdz.
Untersucher:			
Datum:			
Proband kommt ins Schlaflabor (19:45h)			
Proband soll sich bettfertig machen			
Proband kleben: Gustav (Sagura-Ableitung)			
Abendprotokoll			
Bioeichung			
Licht aus, Bettzeiten 23:00 bis 7:00			
Ableitung starten			
Lageplan beginnen			

Wecken um 7:00			
Abkabeln			
Morgenprotokoll			
Proband darf nach Hause gehen			
1.Messnacht am:			
Tagebuch für 2 Tage aushändigen			
EEG auf Apnoen und Beinbewegungen untersuchen			

1. Messnacht

	Bemerkung	Uhrzeit	Hdz
Untersucher:			
Datum:			
Proband kommt ins Schlaflabor (19:30)			
Atemalkohol-Kontrolle			
Fingertapping 3 Speicherdatei umbenennen			
Proband soll um 19:55 zur Toilette gehen und Urin lassen, ab 20:00 wird der Urin gesammelt bis zum ersten Urinlassen nach dem Aufstehen VOR BRAUNÜLE			
19:50-20:45 Braunüle anlegen (lieber dominanter Arm) und NaCl 0,9% zum Offenhalten anschließen			

Kleben Paul (Sagura-System)			
21:45-22:30			
Speichelprobe1			
Digit Span			
PAL Studentenversion1 bis 50%Kriterium			
Speichelprobe 2			
22:30 – 23:00 max. 15 Min. Zwischenzeit			
Abendprotokoll			
Bioeichung			
Ca. 23:00: 1. Cortisol-Entnahme (2ml) (direkt zentrifugieren 4000,4°C, 10min)) alle 20 Min. Abnahme bis zum Wecken	3600/ 8min/ 4°C		
Ableitung starten			
Licht aus, Bettzeiten 23:00 bis 7:00			
Lageplan beginnen			
Sobald erstmalig Schlafstadium 2 für 10 Min. erreicht wird: Gabe von Experimentalinfusion (250 ml) über 60 Min. beginnend mit max. 60 Tr/min nach 5 Min. Steigerung auf ca. 90 Tr/min nach 15 Min. mit Zielgeschwindigkeit 120 Tr/min laufen lassen Serum für Alkohol bei erster Cortisol- Abnahme nach Ende Infusion und dann			

stündlich über die nächsten 3 Std. mitabnehmen (5ml abnehmen)			
Während der Gabe der Experimentalinfusion wird kein Blut abgenommen			
Wecken um 7:00			
Bei Spontanwach zwischen 6:00 und 7:00: Proband bleibt noch bis PAL im Bett!			
Speichelprobe 3 direkt nach dem Aufwachen			
Letzte Blutentnahme für Serum-Cortisol, Blutalkoholkonzentration, Leptin u. Grehlin			
Braunüle entfernen unbedingt vor Fingertapping			
nach 15 Min. Speichelprobe 4			
Aufstehen und Abkabeln			
Abfrage PAL			
30 Min. nach dem Spontanwach Speichelprobe 5			
Abfrage Fingertapping 3 (Speicherdatei!) Abfrage Digit Span			
60 Min. nach dem Spontanwach Speichelprobe 6			
Beim regulären Wecken: Proband bleibt noch bis PAL im Bett!			

7:00 Speichelprobe 3			
letzte Blutentnahme für Serum-Cortisol, - Alkohol, Leptin und Ghrelin			
Braunüle entfernen			
7:15 Speichelprobe 4			
darf Aufstehen			
7:15 Abfrage PAL Abfrage Digit Span			
7:30 Speichelprobe 5			
Abfrage Fingertapping 3 (Speicherdatei)			
8:00 Speichelprobe 6 (60 Minuten nach dem Wecken)			
Morgenprotokoll und Stanford Sleepiness Scale, AUQ-G, STAI-X1, ASTS,			
Frage: Alkohol bekommen?			
Durchführung 1.) Priming 2.) Stroop 3.) IGT Speicherdateien umbenennen!			
Probanden erhalten das Trinkprotokoll für die Folgewoche			
2. Messnacht am:			
Gesamtmenge Urin dokumentieren inkl. Uhrzeit der letzten Abgabe, 10ml Probe abnehmen, tiefgefrieren bei -20° C			
Alkohol-Serumproben werden im Kühlschrank gelassen und am Morgen in die			

Klinische Chemie gebracht; Cortisol-Serumproben + Speichelproben jeweils bei -20° lagern (gleich nach Abnahme zentrifugieren und Serum tiefgefrieren.)			
--	--	--	--

2. Messnacht

	Bemerkung	Uhrzeit	Hdz
Untersucher:			
Datum:			
Proband kommt ins Schlaflabor (19:30)			
Atemalkohol-Kontrolle			
Fingertapping 4 (Speicherdatei umbenennen) Vor Braunüle			
Proband soll um 19:55 zur Toilette gehen und Urin lassen, ab 20:00 wird der Urin gesammelt bis zum ersten Urinlassen nach dem Aufstehen			
19:50-20:45 Braunüle anlegen (lieber dominanter Arm) und NaCl 0,9% zum Offenhalten anschließen			
Kleben Paul (Sagura-System)			
21:45-22:30 Speichelprobe 1(direkt zentrifugieren) Digit Span PAL Studentenversion 2 bis 50%Kriterium			
Speichelprobe 2			

22:30 - 23:00 max. 15 Min.			
Abendprotokoll			
Bioeichung			
Ca. 23:00: 1.Cortisol-Entnahme (2ml) (direkt zentrifugieren 4000,4°C, 10min)) alle 20 Min Abnahme von bis zum Wecken			
Ableitung starten			
Licht aus, Bettzeiten 23:00 bis 7:00			
Lageplan beginnen			
Sobald erstmalig Schlafstadium 2 für 10 Minuten erreicht wird: Gabe von Experimentalinfusion (250 ml) über 60 Min. beginnend mit max. 60 Tr/min nach 5 Min. Steigerung auf ca. 90 Tr/min nach 15 Min. mit Zielgeschwindigkeit 120 Tr/min laufen lassen. Serum für Alkohol bei erster Cortisol-Abnahme nach Ende Infusion und dann stündlich über die nächsten 3 Std. mitabnehmen (5ml abnehmen) Während der Gabe der Experimentalinfusion wird kein Blut abgenommen			
Wecken um 7:00			
Bei Spontanwach zwischen 6:00 und 7:00:			

Proband bleibt noch bis PAL im Bett!			
Speichelprobe 3 direkt nach dem Aufwachen			
letzte Blutentnahme für Serum-Cortisol, - Alkohol, Leptin und Grehlin			
Braunülen-Entfernung			
nach weiteren 15 Min. Speichelprobe 4			
Darf Aufstehen			
Abfrage PAL			
30 Min. nach dem Spontanwach Speichelprobe 5			
danach Abfrage Fingertapping 4 Speicherdatei umbenennen Abfrage Digit Span			
60 Min. nach dem Spontanwach Speichelprobe 6			
Beim regulären Wecken: Proband bleibt noch bis PAL im Bett			
7:00 Speichelprobe 3			
letzte Serum-Cortisolprobe und einmalig Blut für Leptin/Ghrelin-Bestimmung			
Braunülen-Entfernung			
7:15 Speichelprobe 4			
7:15 Abfrage PAL			

Abfrage Digit span			
7:30 Speichelprobe 5			
Abfrage Fingertapping 4 Speicherdatei			
8:00 Speichelprobe 6 (60 Min. nach dem Wecken)			
Morgenprotokoll und Stanford Sleepiness Scale, AUQ-G, STAI-X1, ASTS			
Frage: Alkohol bekommen?			
Abkabeln			
Evtl. letzte Urinabgabe			
Durchführung 1. Priming 2. Stroop 3.IGT Speicherdateien umbenennen			
Trinkprotokoll für Folgewoche			
Gesamtmenge Urin dokumentieren inkl. Uhrzeit der letzten Abgabe, 10ml Probe abnehmen, tiefgefrieren bei -20° C			
Alkohol-Serumproben werden in Kühlschrank gelassen und am Morgen in die Klinische Chemie gebracht; Cortisol-Serumprobe + Speichelproben) jeweils bei -20° lagern (gleich nach Abnahme zentrifugieren und Serum tiefgefrieren.)			

7.7 STANFORD SLEEPINESS SCALE

Wählen Sie eine der auf der nächsten Seite aufgelisteten Aussagen aus, die am besten Ihren 'Schläfrigkeitzzustand' beschreibt. Schreiben Sie dann die Nummer dieser Aussage in das entsprechende Kästchen des untenstehenden Diagramms. Beschreiben Sie während jedem 15-Minuten-Intervall, wie Sie sich in diesem Moment fühlen.

	Bei Salivette 1	Bei Salivette 2	Bei Salivette 3	Bei Salivette 4	Bei Salivette 5	Bei Salivette 6
1 Aktiv und munter; aufmerksam; hellwach						
2 Leistungsfähig auf hohem, aber nicht höchsten Niveau; fähig sich zu konzentrieren.						
3 Entspannt; wach; nicht vollkommen aufmerksam; aufnahmefähig.						
4 Ein wenig matt; nicht auf der Höhe; nachlassend.						
5 Mattigkeit; das Interesse wachzubleiben beginnt verlorenzugehen; verlangsamt.						
6 Schläfrigkeit; ziehe es vor, mich hinzulegen; gegen den Schlaf						

anzukämpfen; dösig.						
7 Fast schon träumend; kurz vor Schlafbeginn; Ringen um das Wachbleiben verloren.						
X Schlafend (falls Sie während irgendwelchen Zeitperioden schlafen, tragen Sie bitte ein „X“ in die entsprechenden Kästchen ein).						

7.8 ABENDPROTOKOLL UND MORGENPROTOKOLL

<p>Müdigkeit über Tag (bitte umkreisen) 1 = keine Tagesmüdigkeit 6 = starke Tagesmüdigkeit</p>	<p>1 2 3 4 5 6</p>
<p>Konzentration über Tag (bitte umkreisen) 1 = sehr konzentriert 6 = sehr unkonzentriert</p>	<p>1 2 3 4 5 6</p>
<p>Stimmung (bitte umkreisen) 1 = sehr gut 6 = sehr schlecht</p>	<p>1 2 3 4 5 6</p>
<p>Schlaf am Tag wie z.B. Nickerchen vorm Fernseher, Mittagsschlaf.. (Dauer in Std./Min.)</p>	<p>Std. Min.</p>
<p>Was glauben Sie, wie Ihr Schlaf in der kommenden Nacht werden wird? (Bitte umkreisen) 1 = sehr gut 6 = sehr schlecht Wenn Sie es nicht einschätzen können, geben Sie ‚weiß nicht‘ an.</p>	<p>1 2 3 4 5 6</p> <p><input type="checkbox"/> weiß nicht</p>
<p>Koffeinhaltige Getränke (Kaffee, Cola, Red Bull) Art, Menge und Uhrzeit angeben</p>	
<p>Gabe es etwas Besonderes am Tage? (angeben)</p>	

Datum: Pat.nr.:

Wie beurteilen Sie Ihren Schlaf der letzten Nacht? (bitte umkreisen) 1 = sehr gut 6 = sehr schlecht	1 2 3 4 5 6
Wie fühlen Sie sich jetzt: 1 = sehr gut erholt 6 = sehr schlecht erholt	1 2 3 4 5 6
Licht aus (Uhrzeit eintragen)	
Grobe Schätzung der Einschlafdauer (in Minuten eintragen)	
Wie oft Nachts aufgewacht: bitte Zahl eintragen!	
Dauer des Wachliegezeit insgesamt (grob geschätzt, in Minuten)	
Wann sind Sie morgens aufgestanden (Uhrzeit)	
Wie lange haben Sie ca. geschlafen? (Std./Min., grobe Schätzung!)	

Gute Schläfer gesucht!

Wir suchen männliche gesunde Probanden für eine Uni-Studie zur Wirkung von Alkohol auf den Schlaf und das Gedächtnis.

Voraussetzungen:

männlich, 20-30 Jahre

keine Vorerkrankungen

keine Medikamente

kein Alkohol- / Drogenmissbrauch

mittlere Reife / Abitur



Anforderungen:

3 Messnächte im Schlaflabor

Infusion mit Alkohol

Blutentnahmen

Gedächtnistestungen

Urin-/Speichelproben

Entschädigung: € 150.-

Kontakt:

Karen Fröhlich 0179 - 79 77 598

cuivienen@gmx.de

Bettina Böhm

bettinaboehm@gmx.net

7.10 TABELLEN

Variable	Alkoholgabe M (SD)	Placebogabe M (SD)	F	P	Signifi- kanz	ϵ^2
Gesamtschlafzeit (min.)	405,47 (48,05)	428,31 (45,75)	0,624	0,435	n.s.	0,018
Anzahl Wachperioden	13,14 (6,24)	10,76 (4,79)	5,323	0,027	*	0,135
Latenz zu S 2 (min.)	24,27 (18,53)	18,71 (13,23)	3,849	0,058	n.s.	0,102
Latenz zu S 3 (min.)	33,07 (42,30)	19,85 (12,16)	3,049	0,090	n.s.	0,082
Latenz zu S4 (min.)	52,36 (52,12)	28,29 (12,22)	5,870	0,021	*	0,147
Latenz zu REM (min.)	133,0 (66,77)	108,35 (56,16)	4,432	0,043	*	0,115
Wach an Bettzeit (%)	13,39 (9,85)	9,32 (7,30)	5,491	0,025	*	0,139
S1 an Schlafzeit (%)	7,04 (4,48)	5,07 (2,55)	6,070	0,019	*	0,155
S2 an Schlafzeit (%)	62,08 (7,51)	62,18 (7,99)	0,042	0,839	n.s.	0,001
S3 an Schlafzeit (%)	8,36 (3,66)	8,50 (4,50)	0,024	0,877	n.s.	0,001
S4 an Schlafzeit (%)	4,81 (4,88)	5,00 (5,70)	0,016	0,901	n.s.	0,000
NREM an Schlafzeit (%)	75,65 (6,67)	75,69 (6,36)	0,140	0,711	n.s.	0,004
REM an Schlafzeit (%)	17,65 (5,47)	19,18 (5,72)	1,509	0,228	n.s.	0,044
Schlafbewertung	3,31 (1,16)	2,94 (1,08)	2,275	0,141	n.s.	0,063
Erholtsein	2,66 (0,97)	2,26 (0,82)	4,288	0,046	*	0,112

Tabelle 6: Deskriptive Statistiken und Tests der Schlafparameter. Schlafbewertung und Erholtsein angegeben in Schulnoten (1-6).

Variable	Alkoholnacht (SD)	Placebonacht (SD)	T	P	Signifikanz
SSS 1	2,85 (1,18)	2,82 (1,11)	0,206	0,838	n.s.
SSS 2	3,53 (1,13)	3,35 (1,07)	0,497	0,350	n.s.
SSS 3	4,26 (1,34)	4,09 (1,44)	1,000	0,324	n.s.
SSS 4	3,26 (0,92)	3,23 (1,09)	0,154	0,879	n.s.
SSS 5	2,51 (0,66)	2,71 (0,96)	-1,096	0,281	n.s.
SSS 6	2,09 (0,64)	2,06 (0,76)	0,226	0,823	n.s.

Tabelle 7: Ergebnisse der Stanford Sleepiness Scale.

Uhrzeit	Serumcortisol Alkohalnacht M (SD)	Serumcortisol Placebonacht M (SD)	T (df= 34)	t-Test p	Signifikanz
1:00h	1,21 (0,48)	1,46 (1,25)	-1,085	0,286	n.s.
1:20h	1,19 (0,59)	1,51 (1,25)	-1,494	0,144	n.s.
1:40h	1,22 (0,60)	1,71 (1,26)	-2,375	0,023	*
2:00h	1,65 (1,17)	2,04 (1,46)	-1,298	0,203	n.s.
2:20h	1,72 (1,26)	2,81 (2,37)	-2,789	0,009	**
2:40h	2,28 (2,03)	2,53 (1,84)	-0,623	0,537	n.s.
3:00h	4,55 (3,46)	3,17 (3,29)	1,959	0,058	n.s. (Trend)
3:20h	5,27 (2,91)	3,93 (3,75)	1,738	0,091	n.s. (Trend)
3:40h	5,43 (2,70)	4,90 (3,54)	0,679	0,502	n.s.
4:00h	5,79 (3,56)	5,65 (3,38)	0,166	0,869	n.s.
4:20h	5,68 (3,20)	6,45 (3,83)	-0,921	0,363	n.s.
4:40h	6,79 (3,45)	7,35 (3,87)	-0,828	0,413	n.s.
5:00h	7,02 (3,00)	7,56 (3,48)	-0,838	0,408	n.s.
5:20h	7,87 (2,95)	8,37 (3,56)	-0,753	0,456	n.s.
5:40h	7,36 (2,76)	8,67 (3,45)	-2,340	0,025	*
6:00h	8,12 (3,14)	9,65 (5,06)	-1,852	0,073	n.s. (Trend)
6:20h	8,33 (3,19)	11,86 (3,93)	-4,491	0,000	**
6:40h	9,48 (2,81)	11,83 (2,56)	-3,627	0,001	**

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der Serumcortisolwerte.

Variable	Alkohalnacht M (SD)	Placebonacht M (SD)	T	P	Signifikanz
Speichelcortisol					
Salivette 3	0,346 (0,233)	0,356 (0,225)			n.s.
Salivette 4	0,382 (0,232)	0,426 (0,239)			n.s.
Salivette 5	0,579 (0,280)	0,648 (0,290)			n.s.
Salivette 6	0,550 (0,285)	0,574 (0,212)			n.s.

Tabelle 9: deskriptive Statistik des morgens bestimmten Speichelcortisols

Variable	Alkohol	Placebo	T	P	Signifikanz
Adiponektin	4,531 (1,82)	4,915 (2,54)	-2,102	0,044	*
Ghrelin	0,848 (0,29)	0,846 (0,21)	0,055	0,957	n.s.
Leptin	2,523 (2,31)	2,316 (1,83)	0,914	0,368	n.s.
Resistin	2,895 (0,92)	2,842 (0,82)	0,585	0,563	n.s.

Tabelle 12: Deskriptive Statistik der Peptidhormone. Adiponektin angegeben in µg/ml, die übrigen in ng/ml. Angegeben sind Mittelwert und Standardabweichung in Klammern.

8. DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich Prof. Dr. med. Fritz Hohagen für die Nutzung des Schlaflabors danken.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Klaus Junghanns danke ich für die langjährige, freundliche Betreuung, dafür, dass er immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte und dafür, dass er nie die Geduld verloren hat, obwohl diese Arbeit schon viel früher hätte fertig sein sollen.

Danke an Frau Jolanta Chwalko, die gute Seele des Schlaflabors. Sie stand uns während der Versuche immer mit Rat und Tat zur Seite und war auch während des langwierigen Schreibprozesses, wenn z.B. nochmals Akten aus dem Archiv benötigt wurden, immer helfend zur Stelle.

Dipl.-Psych. Maren Schütze danke ich für das geduldige Erklären der weitergehenden statistischen Berechnungen.

Danke an Dr. med. Christian Ziems, unseren Betreuer der ersten Stunde, der für uns die Voruntersuchungen der Probanden durchgeführt hat, sowie auch am Wochenende abends ins Schlaflabor kam, um die Testlösungen zuzubereiten.

Danke an meine Mitdotorandin Bettina Weilandt, mit der ich die vielen Nächte im Schlaflabor verbracht habe.

Ich danke meinen Eltern Käthe und Willi Frank für ihre Liebe und Fürsorge. Sie haben meine Neugier auf unbekannte Dinge nie gebremst und ohne sie wäre ich keine Ärztin geworden.

Ich danke meinem Bruder Prof. Dr. med. Derk Frank für die vielen Tipps zum Erstellen einer wissenschaftlichen Arbeit und für das gewissenhafte Korrekturlesen.

Zuletzt möchte ich meinem Mann Christopher Voigt für seine Motivation und Unterstützung danken. Ich fühle mich sehr bereichert, immer auch auf fachlicher Ebene mit dir sprechen und diskutieren zu können!

9. CURRICULUM VITAE

ZUR PERSON

Name	Karen Voigt geb. Frank
Geburtsdatum/-ort	28. Juli 1983 in Hamburg
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet mit Christopher Voigt
Kinder	Linus Voigt, geb. 11. April 2013 Mieke Voigt, geb. 04. August 2017



BERUFLICHE LAUFBAHN

06/2017-	Elternzeit
12/2015-	Assistenzärztin, Asklepios Klinik Altona, Hamburg, 4. Medizinische Abteilung, Rheumatologie, Klinische Immunologie, Nephrologie
01/2015- 06/2015	Im Rahmen einer Rotationsvereinbarung Assistenzärztin in der Zentralen Notaufnahme E0 und der internistischen Aufnahmestation CF1, Medizinische Klinik I, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
02/2013- 01/2014	Elternzeit
05/2012- 11/2015	Assistenzärztin Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation
07/2011- 12/2011	Im Rahmen einer Rotationsvereinbarung Assistenzärztin auf der Internistischen Intensivstation 12a1/ 12a2. UK-SH, Campus Lübeck
07/2009- 05/2012	Assistenzärztin Klinikum Bad Bramstedt, Klinik für Rheumatologie und Immunologie
05/2009	Approbation als Ärztin

STUDIUM

05/2009	2. Ärztliche Prüfung Note 2,5 („gut“)
03/2007-11/2008	Durchführung des klinischen Teils der Dissertation

08/2007- 7/2008	Praktisches Jahr	
	<i>Chirurgie:</i>	Haukeland Sykehus, Bergen, Norwegen (ERASMUS Stipendium)
	<i>Wahlfach:</i>	Pädiatrie, UK-SH Campus Lübeck, Prof. Dr. E. Herting
	<i>Innere Medizin:</i>	Rheumaklinik Bad Bramstedt, Prof. Dr. W. Gross
10/2002- 5/2009	Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck	

PUBLIKATIONEN

Die Auswirkungen einer Alkoholinfusion auf den Schlaf, die Cortisolsekretion und die Gedächtniskonsolidierung. Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie, Junghanns K, Schuetze M, Ziems C, Voigt K, Weilandt B, Koch N, Nagel M, Goeder R, Wetterling T, Somnologie 2016 Jan, pp. 1-8.

Successful use of bortezomib in a patient with systemic lupus erythematosus and multiple myeloma, Fröhlich K, Holle JU, Aries PM, Gross WL, Moosig F, Ann Rheum Dis., 2010 Dec 2010

FORTBILDUNGEN UND FACHGESELLSCHAFTEN

03/2017	Rheuma Update, Wiesbaden
06/2016	DGRh Facharztkurs Rheumatologie, Düsseldorf
06/2016	Arthrosonographiekurs Grundlagen, Prof. Dr. Sattler, Bad Dürkheim
03/2015	Hämatologisches Zytologieseminar, Grundkurs, St.- Antonius-Hospital, Eschweiler
03/2015	Rheuma Update, Wiesbaden
10/2014	10th Educational Course, EBMT Lymphoma Working Party, Nikosia, Zypern
03/2014	Rheuma Update, Wiesbaden
03/2013	Rheuma Update, Wiesbaden
12/2010 (DEGUM)	Grundkurs Echokardiographie, Deutsches Herzzentrum Berlin
01/2010 (DEGUM)	Grundkurs Abdomensonographie, Asklepios Heidberg Hamburg

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

