

Aus der Sektion für Psychoneurobiologie
der Universität zu Lübeck
Leiterin: Prof. Dr. med. K. Oltmanns

Auswirkungen von Slow Wave Sleep-Suppression auf den menschlichen Glukosemetabolismus

Inauguraldissertation

Zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Franziska Hyzy

aus Ludwigslust



Lübeck, 2018

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Kerstin M. Oltmanns

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

Tag der mündlichen Prüfung: 21.05.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 21.05.2019

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Allgemeine Betrachtung	1
1.2	Glukosemetabolismus	2
1.2.1	Physiologie des Glukosemetabolismus	2
1.2.2	Pathophysiologie und Folgen eines veränderten Glukosemetabolismus	3
1.3	Schlaf	8
1.3.1	Schlafarchitektur	8
1.3.2	Bedeutung des Slow Wave Sleep	9
1.3.3	Pathophysiologie des SWS und klinische Implikationen	11
1.4	Glukosemetabolismus und Schlaf	13
1.4.1	Der physiologische Glukosemetabolismus im circadianen Kontext	13
1.4.2	Beeinflussung des Glukosemetabolismus durch Schlafsuppression	14
1.5	Fragestellung	16
2	Material und Methoden	17
2.1	Probandenkollektiv	17
2.2	Vorbereitung und Studiendesign	17
2.3	Verfahren zur Ermittlung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität	20
2.3.1	Der orale Glukosetoleranztest	20
2.3.2	Bestimmung der Insulinsensitivität - der Matsuda Index	20
2.4	Versuchsablauf	21
2.5	Stanford Schläfrigkeitsskala	23
2.6	Labormethoden	23
2.7	Statistische Analyse und Auswertung der Polysomnographie	24
3	Ergebnisse	26
3.1	Polysomnographie	26
3.2	Stanford-Schläfrigkeitsskala	29
3.3	Plasmaglukose- und Hormonverläufe	29
3.3.1	Plasmaglukose	30
3.3.2	Insulin	31
3.3.3	Glukagon	32
3.4	Konzentrationsverhältnisse	32
3.4.1	Insulin-Glukagon Ratio	32
3.4.2	Matsuda-Index	33

4	Diskussion	34
4.1	Suppression der Schlafstadien	34
4.1.1	Subjektives Schläfrigkeitsgefühl nach den Interventionen	36
4.2	Plasmaglukose, Insulin und Glukagon.....	37
4.3	Stärken und Limitationen der Studie	44
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick	45
5	Zusammenfassung.....	47
6	Literatur	48
7	Anhang	58
8	Lebenslauf	59
9	Danksagung.....	60

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance
AUC	Area under the curve
BE	Blutentnahme
BMI	Body Mass Index (kg/m^2)
bl	Baseline
bsw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
BZ	Blutzucker
Ca.	circa
cm	Zentimeter
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRH	Corticotropin Releasing-Hormon
°C	Grad Celsius
dB	Dezibel
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
g	Gramm
GA	Gauge (Maß für den Außendurchmesser einer Kanüle)
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GH	Growth Hormone
GHB	Gamma-Hydroxybutyrat
h	Stunde
HHN	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
hs-CRP	hoch-sensitives C-reaktives Protein

Abkürzungsverzeichnis

Hz	Hertz (1sec ⁻¹)
Il	Interleukin
Kg	Kilogramm
kΩ	Kiloohm
min	Minute
Mio.	Millionen
Mrd.	Milliarden
MT	Movement Time
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NEFA	Nicht-veresterte Fettsäuren
n.s.	nicht signifikant
NSWS	Non Slow Wave Sleep (S 1, 2 + REM)
o.g.	oben genannt
OGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PVK	peripherer Venenkatheter
REM	Rapid Eye Movement
S1-4	Stadium 1-4
s.a.	siehe auch
sec	Sekunde
SEM	Standard Error of Mean (= Standardfehler des Mittelwerts)
SSS	Stanford-Schläfrigkeitsskala
SWS	Slow Wave Sleep (S 3 + S4)
sign.	Signifikant
s.o.	siehe oben
T2DM	Diabetes mellitus Typ 2
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor-α

Abkürzungsverzeichnis

TST	Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)
U	Umdrehungen
v.a.	vor allem
VK	Varianzkoeffizient
vs.	versus
WASO	wacher Zustand nach dem Einschlafen im Verhältnis zur Gesamtschlafdauer (in %)
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

1.1 Allgemeine Betrachtung

Ein Drittel seines Lebens verbringt der Mensch im unbewussten und scheinbar inaktiven Zustand des Schlafs (Passmore und Durnin, 1955). Allgemeine Überlegungen zu diesem Bewusstseinszustand reichen mindestens bis in die Antike zurück und reflektieren nicht nur den jeweiligen Zeitgeist, sondern auch ein schier unerschöpfliches Interesse an diesem besonderen physiologischen Prozess - so beschreibt bsw. Shakespeare den Schlaf als „...sore labour's bath, balm of hurt minds, great nature's second course, chief nourisher in life's feast...“ („Bad der wunden Müh, der Balsam kranker Seelen, das nährendste Gericht beim Fest des Lebens“ – Macbeth, II 2), während das Alte Testament empfiehlt: „Liebe den Schlaf nicht, dass du nicht arm werdest; lass deine Augen wacker sein, so wirst du Brot genug haben“ (Sprüche 20,13). Besonders letzteres Zitat beschreibt dabei die auch der heutigen Zeit entsprechende Einstellung der Gesellschaft zum Thema Schlaf. So konnte gezeigt werden, dass sich bsw. die Schlafdauer der Amerikaner innerhalb der letzten 40 Jahre um bis zu 2 - 2,5 Stunden verkürzt hat (Kripke et al., 1979; National-Sleep-Foundation 2008).

Die Konsequenzen eines solch fortschreitenden Schlafentzuges lassen sich nur verstehen, wenn die Bedeutung des Schlafes in Gänze erfasst wird. Dabei sind die vielfältigen Funktionen des physiologischen Schlafes von der Gedächtniskonsolidierung (Born et al. 2006) bis hin zur Appetitregulierung (Knutson et al., 2007) abhängig von einer ungestörten Schlafarchitektur. Es ist seit 1959 bekannt, dass auch ein Zusammenhang zwischen Schlafverhalten und Glukosemetabolismus besteht (Robin et al., 1959). Passend dazu steigt parallel zu der aktuell sinkenden Schlafdauer die Zahl der an Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) Erkrankten rapide an. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist im Zeitraum von 2000 bis 2030 mit einer Steigerung der T2DM-Prävalenz von 177 Mio. auf 366 Mio. Diabetiker zu rechnen (Wild et al., 2004). Zahlreiche Studien zu diesem Thema konnten bereits belegen, dass eine Störung des Schlafes mit einer gestörten Insulinsensitivität und/oder einer veränderten Glukosetoleranz einhergehen (Gonzalez-Ortiz et al., 2000; Gottlieb et al., 2005; Knutson et al., 2006), wobei zur Untersuchung dieser Zusammenhänge entweder ein kompletter oder ein partieller Schlafentzug erfolgte. Es gibt jedoch zudem neuere Hinweise, die vermuten lassen, dass auch bereits die selektive Unterdrückung einzelner Schlafphasen Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel zeigt (Tasali et al., 2008). Meine Arbeit soll im Weiteren den engen Zusammenhang von

Schlafsuppression auf den Glukosemetabolismus beleuchten und erstmalig belegen, dass vor allem der Tiefschlafsuppression hier eine besondere Bedeutung zukommt.

1.2 Glukosemetabolismus

1.2.1 Physiologie des Glukosemetabolismus

Für die Homöostase des Glukosemetabolismus ist die Aufrechterhaltung einer konstanten Blutzuckerkonzentration von entscheidender Bedeutung. Der dabei zugrundeliegende physiologische Normbereich entspricht einer Plasmanüchternglukose-Konzentration von 70- 99 mg/dl (Kerner und Böhm, 2004). Ihre Regulation erfolgt hauptsächlich durch die pankreatischen Hormone Insulin und Glukagon, die in ihrer antagonistischen Eigenschaft als anaboles bzw. kataboles Hormon einen ausgeglichenen Glukosehaushalt einzustellen vermögen.

Insulin und Insulinwirkmechanismus

Das von den β -Zellen des Pankreas sezernierte Insulin nimmt im Glukosestoffwechsel als wichtigstes anaboles Hormon eine besondere Rolle ein (Rasmussen et al., 1990). Seine Wirkung übt es über die Bindung an einen membranständigen Insulinrezeptor seiner Zielzellen - vor allem Muskel-, Leber- und Fettzellen - aus, wo es die Glukoseaufnahme in die Zellen über die Induktion der Expression des Glukosetransporters Typ 4 ermöglicht (Holman und Cushman, 1994) und gleichzeitig die endogene Glykogenproduktion (Glukoneogenese) in der Leber (Barthel und Schmoll, 2003) sowie die Lipolyse in Fettzellen inhibiert (Jensen et al., 1989). Des Weiteren unterstützt Insulin den Transport von nicht-veresterten Fettsäuren (NEFAs) ins Fettgewebe und deren anschließende Speicherung in Form von Triglyceriden (Baldeweg et al., 2000).

Glukagon und Glukagonwirkmechanismus

Glukagon wird von den α -Zellen des Pankreas sezerniert und hat aufgrund seiner Eigenschaft als kataboles Hormon einen antagonistischen Effekt zu Insulin. Seine wichtigste Funktion besteht in der Aufrechterhaltung einer Euglykämie während eines Fastenzustandes (Young, 2005). Dementsprechend ist der hypoglykämie Zustand (definitionsgemäß mit einem BZ < 60 mg/dl) die entscheidende Stimulation für die Glukagonsekretion (Trajanoskia et al., 1996). Das Hormon selbst wirkt hauptsächlich über einen hochspezifischen Rezeptor auf Hepatozyten, über den es in den ersten 8-12 h des

Fastens vor allem die Glykogenolyse fördert. Danach ist die Glukagon-induzierte hepatische Glukoneogenese der vorrangige Prozess zur Aufrechterhaltung einer ausreichend hohen Plasmaglukosekonzentration (Aronoff et al., 2004).

Bei einer diabetischen Stoffwechsellage zeigt sich ein verändertes Sekretionsmuster von Glukagon, wobei das aus den β -Zellen des Pankreas sezernierte Insulin die Glukagonsekretion aufgrund einer zunehmenden Insulinresistenz nicht mehr ausreichend supprimiert, sodass trotz vorherrschender Hyperglykämie Glukagon ausgeschüttet wird. Die daraus resultierende relative „Hyperglukagonämie“ bewirkt wiederum einen Abbau des hepatischen Glykogens trotz hoher Plasmaglukose, was zu einer weiteren Erhöhung des Plasmaglukosespiegels führt (Aronoff et al., 2004). Dieser Mechanismus der Glukagondysregulation trägt, zusätzlich zu anderen Faktoren, zu einer Verschlechterung der ohnehin unphysiologischen diabetischen Stoffwechsellage bei (s.u.). Mit der Eigenschaft als Antagonist zum Insulin kann mit Hilfe einer sogenannten Insulin-/Glukagon-Ratio eine Aussage über die aktuelle Stoffwechselsituation wiedergegeben werden. Der Quotient gibt daher eine Aussage über den endogenen Glukosebedarf. Während er im Fastenzustand am niedrigsten ist, steigt er bei exogener Kohlenhydratzufuhr an (Unger, 1971).

1.2.2 Pathophysiologie und Folgen eines veränderten Glukosemetabolismus

Die oben beschriebene Glukosehomöostase unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren, welche die Hormonwirkung und damit auch die resultierende Glukosekonzentration aus dem Gleichgewicht bringen können. Die Volkskrankheit T2DM stellt dabei den Endpunkt dieser Gleichgewichtsstörung dar.

Ein entscheidender Faktor für einen prognostisch schlechteren Verlauf bei pathologisch verändertem Glukosehaushalt ist dessen meist zu späte Diagnosestellung. Allein aufgrund der Anzahl diabetisch bedingter Retinopathien kann geschlussfolgert werden, dass bereits acht bis zehn Jahre vor erfolgter Diagnose eines manifesten T2DM eine Störung des Glukosehaushalts vorgelegen haben muss (Berdel et al., 2004). In 10-20 % der Fälle bestehen zum Diagnosezeitpunkt dementsprechend bereits irreversible Sekundärdefekte an Augen, Nieren und Nervensystem. Zu den Folgeerkrankungen einer chronischen Hyperglykämie zählen dabei Veränderungen auf mikro- und makrovaskulärer Ebene sowie folgende sich daraus ergebende komplexe Störungen. Diese Folgeschäden haben neben der individuellen Verschlechterung der Lebensqualität auch erhebliche ökonomische Konsequenzen für das gesamte Gesundheitssystem. So geht aus der deutschen CoDiM-Studie aus dem Jahre 2001 hervor, dass 14,2 % (30,6 Mrd. Euro) der gesamten Kosten des

Gesundheitssystem (215 Mrd. Euro) allein auf Patienten mit DM entfielen (Koster et al., 2006). Auch neuere Zahlen spiegeln diese wachsenden Kosten aufgrund der steigenden DM-Prävalenz wieder. In den USA beliefen sich die DM-assoziierten Ausgaben bsw. im Jahre 2017 auf 327 Mrd. Dollar und stiegen im Vergleich zum Jahr 2012 um 26 % (American Diabetes Association, 2018). Diese Daten untermauern die gesamtgesellschaftliche Bedeutung eines besseren Verständnisses der Volkskrankheit DM und einer daraus folgenden Implementation seiner effizienteren Prävention sowie einer frühzeitigen Erkennung.

Als Vorstufen eines manifesten DM können die „abnorme Nüchternglukosekonzentration“ (Nüchternwert ≥ 100 mg/dl) und die „gestörte Glukosetoleranz“ (2h-Wert nach oralem Glukose-Toleranz-Test ≥ 140 mg/dl und < 200 mg/dl (Kerner und Böhm, 2004)) gesehen werden. Gesicherte pathologische Veränderungen, die die Manifestation eines T2DM begünstigen, sind die verminderte periphere Insulinsensitivität, ein verändertes Insulinsekretionsmuster und die Stammfettsucht (Bogardus et al., 1984; Lillioja et al., 1993).

Die verminderte Insulinsensitivität

Insulinsensitivität beschreibt die Intensität des Ansprechens von Geweben, beispielsweise der Skelettmuskelzellen, auf die Veränderung des Insulinplasmaspiegels. Dabei ist die physiologische Antwort, mit Aufnahme der Glukose aus dem Plasma ins Gewebe und konsekutiver Senkung des Plasmaglukosespiegels, auf eine Insulinausschüttung im Falle einer verminderten Sensitivität erniedrigt. Zur Aufrechterhaltung eines euglykämischen Zustandes kommt es kompensatorisch zu einer gesteigerten Sekretion von Insulin. Die Sekretionsrate des Pankreas steigt bei Fortschreiten der Insulinresistenz weiter an, bis eine Dekompensation der β -Zellen keine weitere Steigerung mehr zulässt.

Der genaue Mechanismus der zugrundeliegenden Insulinresistenz ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Diskussion. Zum einen wird hierbei ein Defekt der Signaltransduktion propagiert, wobei prinzipiell jeder Zwischenschritt betroffen sein kann (Rezeptor, Zellmembran, zytoplasmatische Vorgänge), zum anderen werden aber auch primär nicht-zelluläre Defekte wie eine Verstärkung der Resistenz durch neuronale und hormonelle Faktoren untersucht (Holly et al., 1988; Eriksson et al., 1999; Buren et al., 2003).

Hormone, die begünstigend für eine Insulinresistenz wirken, sind v.a. Cortisol und Growth Hormone (GH), deren Sekretion mitunter bei hypoglykämischen Zuständen induziert wird.

In diesen Fällen bewirken sie durch eine Förderung der Glukoneogenese und Glukoseausschüttung aus der Leber sowie Unterdrückung der peripheren Glukoseaufnahme in Zielgewebe, wie Skelettmuskulatur oder Fettgewebe, einen Anstieg der Glukosekonzentration im Plasma. Bei einer erhöhten Konzentration dieser Hormone, sei es pharmakologisch oder endogen bedingt, begünstigen sie eine verminderte Insulinsensitivität und damit die Entwicklung einer Hyperglykämie.

Die Ausschüttung des Steroidhormons Cortisol wird dabei über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN-Achse) kontrolliert und unterliegt einem negativen Feedbackmechanismus, was bedeutet, dass ein Anstieg der Plasmacortisolkonzentration zu einer Abschwächung der Signalkette mit reduzierter Sekretion von Corticotropin-releasing Hormone (CRH) und Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) führt und die Stimulation der Nebennierenrinde und damit die Sekretion des „Endprodukts“ Cortisol abnimmt. Modulierende Faktoren, die eine Cortisolausschüttung fördern, sind darüber hinaus jedoch auch Stress, Hunger und bestimmte Zytokine (Steensberg et al., 2003). Cortisol wirkt über intrazelluläre Rezeptoren, welche gezielt an DNA-Abschnitte binden und so die Expression bestimmter Gene stimulieren. In seiner Funktion als Insulinantagonist verstärkt es dadurch die hepatische Glukoneogenese und vermindert die periphere Glukoseaufnahme. Zudem wird auf gleiche Weise die Lipolyse in Fettzellen gefördert, was wiederum die Konzentration freier unveresterter Fettsäuren (NEFAs) im Blut erhöht. Der Abbau von Aminosäuren wird ebenfalls begünstigt (Andrews et al., 1999).

Veränderte Insulinsekretionsmuster

Für die Aufrechterhaltung des euglykämischen Zustandes ist ein eng kontrolliertes Zusammenspiel von Glukosezufuhr (aus der Leber durch Glukoneogenese und Nahrungsaufnahme) und Insulinsekretion verantwortlich. Dabei unterliegt die Insulinsekretion nicht nur Stimuli durch eine erhöhte Plasmaglukosekonzentration, sondern auch oszillatorischen Schwankungen. So treten alle 5-10 min isolierte Sekretionsspitzen und alle 60-120 min größere Oszillationen auf (Guilleasseau et al., 2008). Es konnte festgestellt werden, dass dieses pulsatile Ausschüttungsmuster zur Aufrechterhaltung einer Normoglykämie wirkungsvoller ist als eine kontinuierliche Hormonsezernierung (O'Meara et al., 1993). Bei Störungen des Glukosemetabolismus sind die frühzeitig einsetzenden Oszillationen vermindert bzw. nicht mehr nachweisbar. Veränderungen im

Sekretionsmuster können dabei schon früh zu Beginn der Erkrankung gemessen werden (O'Rahilly et al., 1988).

Die Insulinausschüttung auf einen Glukosereiz erfolgt bei Gesunden in zwei Phasen: in der ersten Phase, der schnellen Insulinantwort (nach 3 - 5 min), dient das sezernierte Insulin vor allem der Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese und der Lipolyse in den Fettzellen. Dem Organismus wird so der Übergang vom Fasten- in den Nahrungsaufnahme-Modus signalisiert. Die anschließende zweite Phase ist gekennzeichnet durch eine langsamer einsetzende und lang anhaltende Insulinausschüttung (Guilleasseau et al., 2008). Im Vergleich zur ersten werden in dieser zweiten Phase größere Mengen des Hormons sezerniert, was zu einer längeren Wirkung und einer Glukoseaufnahme in die Zielzellen (wie bsw. die Skelettmuskelzelle) führt. Für Personen mit gestörtem Glukosestoffwechsel konnte gezeigt werden, dass ihre Insulinantwort in der ersten Phase erniedrigt, während sie in der zweiten Phase kompensatorisch erhöht ist (Weyer et al., 1999). Im Verlauf der fortschreitenden Insulinsekretionsstörung treten dadurch zuerst Hyperglykämien trotz hoher Insulinausschüttung auf. Im vorangeschrittenen Stadium der Erkrankung kommt es dann jedoch aufgrund der Dekompensation und der verminderten Masse an β -Zellen zu einer insgesamt verminderten Insulinausschüttung (Prentki und Nolan, 2006). Es zeigt sich das klinische Bild eines T2DM.

Adipositas

Ein weiterer wichtiger Faktor zur Genese einer gestörten Glukosetoleranz ist die Adipositas, die laut WHO definitionsgemäß ab einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 besteht (World-Health-Organisation 2011). Ein Zusammenhang von Adipositas und einem veränderten Glukosemetabolismus wird hierbei bereits in der epidemiologischen Korrelation zwischen T2DM und Fettleibigkeit deutlich. So war bsw. in einem US-weiten Vergleich aus dem Jahr 2000 der Bundesstaat Mississippi gleichwohl bei der Prävalenz von Adipositas als auch des Diabetes mellitus führend (Prävalenz Adipositas: 24,3 %, T2DM: 8,8 % vs. Gesamtdurchschnitt 19,8 % und 7,3 %) (Mokdad et al., 2001). Fett als endokrines Organ hat wesentlichen Einfluss auf Insulinsensitivität und -sekretion. So konnte gezeigt werden, dass eine positive Korrelation zwischen der Fettgesamtmenge (v.a. von abdominellem Fett) und der Konzentration freier Fettsäuren im Plasma besteht (Boden, 1997). Dem zugrunde liegt eine bei Adipositas gesteigerte Lipolyse der Triglyceride im Speicherfett, welche aus der meist gleichzeitig vorliegenden verminderten Insulinsensitivität resultiert. Insulin hemmt in seiner Wirkung als anaboles Hormon bei

Normalgewichtigen die Freisetzung von Fettsäuren aus ihrer Speicherform, den Triglyceriden. Beim adipösen Menschen ist dieser Mechanismus jedoch gestört und es kommt aufgrund der fehlenden Insulin-induzierten Lipolysehemmung auch bei hohen Blutzuckerspiegeln zur ungebremsten Freisetzung unveresterter Fettsäuren in den Blutkreislauf (Jensen et al., 1989). Die vermehrt freigesetzten Fettsäuren konkurrieren daraufhin mit der Plasmaglukose um die Aufnahme in die Zelle und führen somit zu einer weiteren Erhöhung der Plasmaglukosekonzentration sowie konsekutiv zu einer erhöhten Insulinausschüttung. Des Weiteren stimulieren die freigesetzten Fettsäuren ihrerseits die hepatische Glukoneogenese, was ebenfalls einen eigenen entscheidenden Pathomechanismus für die Entstehung eines T2DM darstellt, da sie weder durch Hyperinsulinämie noch Hyperglykämie unterdrückt werden kann. Parallel dazu erfolgt bei hohen Plasmaspiegeln freier Fettsäuren eine reduzierte Glukoseaufnahme der Leber aus der Vena portae, was die Plasmaglukosekonzentration zusätzlich erhöht (Berdel et al., 2004). Weiterhin sezerniert Fettgewebe die Gewebshormone Adiponectin und Resistin sowie das Zytokin $\text{TNF}\alpha$, die ebenfalls als ursächliche Faktoren einer Insulinresistenz diskutiert werden (Hube und Hauner, 1999; Steppan et al., 2001; Koleva et al., 2013).

Anhand von Zwillingsstudien konnte außerdem bewiesen werden, dass auch genetische Faktoren Einfluss auf die Genese des T2DM haben (Newman et al., 1987). Dabei kann die Konkordanzrate bei eineiigen Zwillingen 60-90 % betragen (Berdel et al., 2004). Die exakten Genloci für diese Prädisposition sind jedoch bis heute nicht genau bekannt. Zusätzlich zu den oben genannten Hauptkomponenten der Pathogenese beeinflussen hohes Alter, ein Lebenswandel mit geringer körperlicher Aktivität, hyperkalorische Ernährung, Stress, Nikotinkonsum sowie diabetogene Medikamente den Verlauf der Diabetes mellitus-Genese negativ (Facchini et al., 1992; Koh-Banerjee et al., 2004; Dwyer et al., 2009). Dem T2DM unterliegt somit ein allgemein anerkannter multimodal bedingter Pathomechanismus, dem zusätzlich eine genetische Prädisposition zugrunde liegen kann (Samocha-Bonet, 2010). Dass auch Schlafentzug ein die Pathogenese des T2DM begünstigender Faktor ist, gehört hingegen trotz guter Datenlage noch nicht zum Allgemeinverständnis der Erkrankung.

1.3 Schlaf

1.3.1 Schlafarchitektur

Bis zu der Entwicklung des Elektroenzephalogrammes (EEG) im Jahre 1925 durch den Psychiater Hans Berger (Borberly, 1998) galt Schlaf als passiver, inaktiver Zustand. Anhand der elektroenzephalographischen Messungen war es von nun an möglich, Hirnströme aufzuzeichnen und somit auch eine nächtliche Hirnaktivität bei körperlicher Ruhe nachzuweisen. Im Jahre 1968 veröffentlichten Rechtschaffen und Kales mit dem „Manual for standardized terminology, techniques and scoringsystem for sleep stages of human subjects“ die bis heute international gültigen Regeln zur Auswertung von EEGs (Rechtschaffen und Kales, 1968). Laut dieser existieren definitionsgemäß verschiedene Stadien, die während einer Nacht regulär in zyklischen Abständen von 90-120 min durchlaufen werden (Lucassen et al., 2012). Ein solcher Zyklus umfasst dabei die Stadien S1, S2, S3, S4 sowie den Rapid Eye Movement-Schlaf (REM-Schlaf). In der ersten Nachthälfte dominiert der Slow Wave Sleep (SWS) - Stadium 3 und 4 - der im Verlauf der Nacht jedoch immer weniger Anteil am jeweiligen Schlafzyklus einnimmt, womit sich das Verhältnis zu Gunsten des REM-Schlafes - dem charakteristischen Stadium der 2. Nachthälfte (im Folgenden mit S 1 und 2 auch als NSWS bezeichnet) verschiebt. Je nach Schlafdauer wiederholt sich der gesamte Zyklus drei bis fünf Mal (Lucassen et al., 2012). Im Einzelnen werden die Schlafstadien vom Wachzustand abgegrenzt und wie folgt definiert:

Wachzustand

Der Wachzustand ist durch hohe neuronale Aktivität gekennzeichnet, die sich im EEG als ungleichmäßige, individuelle Grundrhythmen mit vorherrschender α -Aktivität (Frequenz: 8-13 Hz, Amplitude: 50-75 μ V) abbildet.

Stadium 1 = S1

S1 kann als Übergangsstadium vom entspannten Wachzustand zum Schlaf bezeichnet werden. Hier zeigt sich eine verminderte α -Aktivität ($< 50\%$) und ein vermehrtes Vorkommen von θ -Wellen (4-7 Hz). Neben der EEG-Aktivität verändern sich während dieser Phase ebenfalls Elektromyogramm (EMG) und Elektrookulogramm (EOG). Im EOG können dabei typischerweise rollende Augenbewegungen aufgezeichnet werden, während das EMG eine Verminderung der Skelettmuskelaktivität (verminderte Amplitude) aufweist.

Stadium 2 = S2

In S2 bleibt der Grundrhythmus der Potentiale im Vergleich zu S1 gleich. Eine S2-charakteristische Veränderung ist dagegen das Hinzukommen sogenannter Schlafspindeln und K-Komplexe. Unter *Schlafspindeln* versteht man dabei ein frequenzhomogenes Muster mit 12-14 Hz, welches mindestens 0,5 sec anhält. *K-Komplexe* sind hingegen definiert als negative, steil abfallende Ausschläge, auf welche eine langsam biphasisch negativ-positive Welle folgt. Diese muss dann wiederum mindestens 0,5 sec andauern.

Stadium 3 = S3 und Stadium 4 = S4

S3 und S4 werden als so genannter Tiefschlaf - Slow Wave Sleep (SWS) - zusammengefasst. Kennzeichnend für S3 ist das Vorkommen von mindestens 20 %, aber weniger als 50 %, Deltawellenaktivität, wobei diese als Wellen mit einer Frequenz von $\leq 2/\text{sec}$ und einer Amplitude von über 75 μV charakterisiert sind. Nehmen diese Deltawellen im Verlauf mehr als 50 % der Epoche ein, spricht man vom Schlafstadium 4. In beiden Stadien können weiterhin die oben beschriebenen Schlafspindeln auftreten.

Augenbewegungen sind in diesem Stadium dagegen nicht mehr vorhanden. Das EMG zeigt einen im Vergleich zu Stadium 2 noch ausgeprägter verminderten Muskeltonus.

Rapid Eye Movement = REM

Der REM-Schlaf ist durch eine geringe Amplitude der EEG-Oszillationen (Theta- und Alphawellen) und den im EMG am stärksten erniedrigten Skelettmuskeltonus gekennzeichnet. Seine Benennung leitet sich von den für diese Schlafphase charakteristischen ruckartig-schnellen, vertikalen und horizontalen Augenbewegungen ab. Hinweisend für den Übergang in das REM-Stadium sind außerdem die über dem Vertex und den vorderen Hirnabschnitten ableitbaren „Sägezahnwellen“. Dabei handelt es sich um seriell auftretende negative Wellen mit einer Frequenz von 2-5 Hz. Die Unterscheidung zu S1 oder dem Wachzustand fällt durch die sich ähnelnde EEG-Aktivität bisweilen schwer. Hinweisend sind in diesem Fall das REM-typische EOG und das EMG. Enthält eine Epoche ein Bewegungsarousal, wird sie nicht als REM bewertet (für die Anwendung der Scoring-Regeln bei der Echtzeit-Evaluation s.a. 2.2).

1.3.2 Bedeutung des Slow Wave Sleep

Die als Slow Wave Sleep (SWS) zusammengefassten Schlafstadien 3 und 4 sind im EEG durch eine erhöhte Aktivität von Deltawellen auszumachen und dominieren die erste Nachthälfte. Des Weiteren werden Somniloquie (nächtliches Sprechen im Schlaf) und Somnambulismus nur in dieser Schlafphase beobachtet, die ca. 10-25 % der Gesamtschlafdauer einnimmt. Der Anteil des SWS an der Gesamtschlafzeit ist demzufolge

sehr variabel und reflektiert wahrscheinlich das individuelle und situative Schlafbedürfnis, da er nach Schlafentzug in der Folgenacht deutlich ansteigt (Dijk, 1995; Akerstedt et al., 2009). Dieses Phänomen unterstreicht die integrale Rolle des Tiefschlafes für die Regeneration des Organismus. Diese wird weiterhin ersichtlich, wenn man dessen unterschiedlichen Funktionen im Einzelnen betrachtet.

So spielt der SWS beispielsweise eine entscheidende Rolle in der Gedächtnisbildung, in welcher insbesondere das Hippocampus-abhängige deklarative Gedächtnis eines ausreichenden SWS-Anteils zur Konsolidierung bedarf (Marshall und Born, 2007). Eine weitere wichtige Funktion scheint SWS auch beim Erlernen sowohl visuomotorischer als auch perzeptueller Fähigkeiten einzunehmen, da Probanden mit Tiefschlafentzug signifikant schlechter in entsprechenden Tests abschnitten als Kontrollgruppen mit ausreichend SWS (Aeschbach et al., 2008; Landsness et al., 2009).

Des Weiteren besteht ein nachgewiesener Zusammenhang zwischen SWS und diversen endokrinen Prozessen. Aufgrund circadian schwankender Sekretionsmuster verschiedener Hormone nimmt SWS eine restorative Rolle im Schlafzyklus ein, in welcher bsw. eine vermehrte Ausschüttung von Growth Hormon (GH), einem anabolen Hormon, beobachtet werden kann (Takahashi et al., 1968). Im Gegensatz dazu findet sich gleichzeitig in der SWS-dominierten ersten Nachthälfte eine physiologisch verminderte Ausschüttung von Cortisol. Störungen des Schlafablaufs führen außerdem zu einer verstärkten Sekretion dieses Stresshormons (Späth-Schwalbe et al., 1991; Spiegel et al., 1999). Dieser Mechanismus ist insofern von Relevanz, als dass Cortisol einen diabetogenen Effekt hat und sein verändertes Sekretionsmuster während der Nacht Einfluss auf die Glukosehomöostase nehmen kann (Gottlieb et al., 2005; Stamatakis und Punjabi, 2010). Ferner ist der Tiefschlaf durch die niedrigste Sympathikusaktivität im Tagesverlauf gekennzeichnet, was die Interpretation des SWS als Moment größter körperlicher Ruhe unterstützt (Brandenberger et al., 2001). Korrelierend hierzu sind zu diesem Zeitpunkt Blutdruck und Herzfrequenz auf ein Minimum reduziert (Sayk et al., 2010), wodurch der SWS auch zu kardiovaskulären Regulationsmechanismen beiträgt (s. Abb. 1).

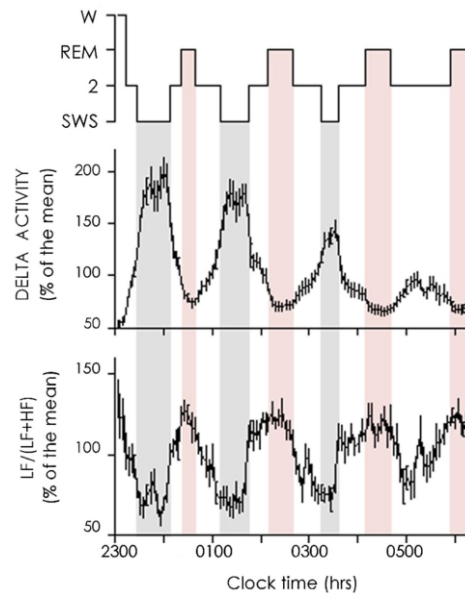


Abb. 1: „Die Beziehung der SWS-Aktivität und cardialer sympatho-vagaler Balance, ermittelt durch Spektralanalyse der Herzfrequenzvariabilität. Teilnehmer waren junge, gesunde Männer. Hohe Slow-Wave-Aktivität ist assoziiert mit niedriger sympatho-vagaler Balance, hohem vagalen Tonus und/oder niedrigem Sympathikus-Tonus. Diese enge Verbindung zwischen Slow-Wave-Aktivität und sympatho-vagaler Balance ist einer der Hauptmechanismen, der peripheren Einflussnahme des SWS.“ Aus Brandenberger et al. (2001).

Bei gestörtem SWS ist eine erhöhte Sympathikusaktivität zu beobachten. Über die Wirkung auf das vegetative Nervensystem wird besonders deutlich, dass SWS daher nicht nur Einfluss auf zentrale neuroendokrine Systeme, sondern auch auf periphere Organsysteme nehmen kann. Ein Zusammenhang zur Glukosehomöostase besteht hier insoweit, als das der Sympathikotonus über Rezeptoren an den β -Zellen des Pankreas die Insulinsekretion moduliert (Begg und Woods, 2013). So konnte in Tierexperimenten gezeigt werden, dass bei einer Unterdrückung des Vagotonus eine vermehrte Insulinsekretion zu verzeichnen war (Blat, 2001).

1.3.3 Pathophysiologie des SWS und klinische Implikationen

Die klinische Bedeutung der o.g. SWS-Funktionen wird deutlich, wenn betrachtet wird, unter welch vielfältigen Umständen SWS verringert sein kann. So nimmt der Tiefschlaf bsw. im höheren Alter regulär ab. An einem Kollektiv von 149 Männern zeigten Van Cauter et al., dass sich die SWS-Dauer im Vergleich der 16 - 25-jährigen zu den 36 - 50-jährigen von 18,9 % SWS-Anteil der Gesamtschlafdauer auf 3,4 % reduzierte. Auch der REM-Schlafanteil ist im Alter reduziert, wobei das Ausmaß seiner Reduktion jedoch geringer ausfällt. Mit diesen Veränderungen in der Schlafarchitektur gehen veränderte

hormonelle Sekretionsmuster einher. So wird im Alter bsw. weniger GH sezerniert und abendlich vermehrt Cortisol produziert (Van Cauter et al., 2000).

Ein weiteres Phänomen, das zu vermindertem Tiefschlaf führt, ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS). Der dem zugrundeliegende Pathomechanismus wird zum einen in der nächtlichen Hypoxie an sich gesehen, welche eine Glukoseintoleranz begünstigt (Oltmanns et al., 2004). Zum anderen ist ein synergistischer Effekt durch den Anstieg der Sympathikusaktivität während der sauerstoffmangelbedingten Mikroarousals denkbar (Aldabal und Bahammam, 2011). Dies wiederum führt zu einer nächtlich erhöhten Cortisolausschüttung mit negativen Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus. Es besteht eine deutliche Assoziation bei Patienten, die sowohl an OSAS als auch an T2DM leiden (Punjabi und Polotsky, 2005; Aronsohn et al., 2010). In klinischen Experimenten wurde dargelegt, dass bei OSAS-Patienten allein durch eine nicht-invasive nächtliche Beatmungsunterstützung mittels eines „Continuous Positive Airway Pressure“ (CPAP-Therapie) eine Optimierung von Insulinsensitivität und Blutglukoselevel erreicht werden kann (Harsch et al., 2004; Dawson et al., 2008; Pamidi et al., 2015). Dies legt die Vermutung nahe, dass neben einer verbesserten Oxygenierung auch die normalisierte Schlafarchitektur mit einem höheren SWS-Anteil einen positiven Einfluss auf den Glukosemetabolismus haben könnte (Babu et al., 2005; Eskelinen et al., 2007; Aronsohn et al., 2010). Ähnlich dazu findet sich auch bei Patienten mit affektiven Störungen (v.a. Depression) eine Verminderung des nächtlichen SWS-Anteils (Benca et al., 1992), die sogar bei klinischer Remission bestehen bleibt (Giles et al., 1993). Einige Studien in diesem Bereich deuten diesbezüglich auf eine hereditäre Komponente hin, da auch Verwandte ersten Grades von Patienten mit unipolarer Depression eine veränderte Schlafarchitektur aufweisen, wobei dieser Aspekt noch weiterer Untersuchungen bedarf (Giles et al., 1998). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch übergewichtige Menschen im Vergleich zu Normalgewichtigen eine reduzierte SWS-Dauer aufweisen (Mokhlesi et al., 2011).

Nicht nur endogene Ursachen haben einen Einfluss auf die SWS-Dauer, sondern unter anderem auch Pharmaka verschiedenster Substanzklassen und Wirkungsweisen. So verändern beispielsweise einige Pharmaka die normale Schlafarchitektur bzw. verringern die Dauer von SWS. Zu diesen Pharmaka mit Einfluss auf die Schlafarchitektur im Sinne einer Verminderung von SWS gehören teilweise häufig verschriebene Substanzen: Opiate (Dimsdale et al., 2007; Shaw et al., 2005), Benzodiazepine (Tobler et al., 2001) und Phenytoin (Legros und Bazil, 2003). Es sind jedoch auch Substanzen bekannt, die eine

Stimulierung von SWS bewirken. Für Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) und Ritanserin konnte über eine vermehrte Ausschüttung von Growth Hormone eine Zunahme von SWS bewiesen werden (Gronfier et al., 1996; Van Cauter et al., 1997).

1.4 Glukosemetabolismus und Schlaf

1.4.1 Der physiologische Glukosemetabolismus im circadianen Kontext

Der Begriff Glukosetoleranz beschreibt die Fähigkeit des Organismus, nach exogener Glukosezufuhr einen gewissen Plasmaglukosespiegel nicht zu überschreiten. Laut Definition der „Deutschen Diabetes-Gesellschaft“ sollte zwei Stunden nach einer standardisierten Glukosebelastung (Oraler Glukosetoleranztest = OGTT) der Plasmaglukosespiegel nicht höher als 199 mg/dl sein, bzw. bei einer Nüchternmessung < 126 mg/dl; bei höheren Plasmaglukosekonzentrationen liegt definitionsgemäß eine gestörte Glukosetoleranz vor (Kerner und Brückel, 2013). Beeinflusst wird der Plasmaglukosespiegel, wie bereits beschrieben, durch die Glukoneogenese und den Glukoseverbrauch der unterschiedlichen Organe, wie z.B. das Gehirn, welches primär insulinunabhängig Glukose aufnimmt.

Im Kontext des Glukosemetabolismus spielt das Gehirn allein dadurch eine zentrale Rolle, als dass es gemessen an seiner geringen Masse (2 % des Gesamtkörpergewichtes) einen verhältnismäßig sehr hohen Glukoseverbrauch hat. Es nimmt über transmembranäre Proteine - die Glukosetransporter (GLUT) - vorrangig insulinunabhängig Glukose auf. Insgesamt werden zehn verschiedene GLUT-Transporter im menschlichen Gehirn bzw. seinen Zellen exprimiert (Szablewski, 2017). Die wichtigste Funktion für die Aufnahme von Glukose aus dem peripheren Blutkreislauf erfüllt jedoch der GLUT-1 an der Blut-Hirn-Schranke, welcher insulinunabhängig Glukose ins Gehirn aufnimmt. Anteilig setzt das Gehirn bei normalem Ernährungsstatus 20 % und im Hungerzustand sogar bis zu 50 % der vorhandenen Gesamtglukose im Körper um (Hanlon und Van Cauter, 2011). Dadurch wird deutlich, dass der Großteil der Glukose insulinunabhängig aufgenommen wird, da im Hungerzustand die Insulinkonzentration regulatorisch auf ein niedriges Niveau gesenkt wird. Bezogen auf den Schlaf, lässt sich jedoch nachweisen, dass der allgemeine Glukoseverbrauch des Gehirns während des SWS im Vergleich zum Wachzustand insgesamt deutlich reduziert ist (Nofzinger et al., 2002).

Auch andere Komponenten der Glukosehomöostase zeigen im Tagesverlauf variierende Profile. An gesunden Probanden, die einer über den Tagesverlauf konstanten

Glukoseinfusion ausgesetzt waren, konnte gezeigt werden, dass ausgeprägte Schwankungen der Plasmaglukosekonzentration zwischen Tag und Nacht bestanden. Insbesondere im SWS stieg die Plasmaglukosekonzentration und Insulinsekretionsrate unter kontinuierlicher Glukoseinfusion deutlich an und normalisierte sich in der zweiten, von REM-Schlaf geprägten, Nachthälfte (Scheen et al., 1996). Die Glukosetoleranz nimmt folglich physiologisch im Tagesverlauf und vor allem während des SWS signifikant ab. Ursächlich hierfür sind zum einen der reduzierte Glukoseverbrauch von Gehirn, Skelettmuskel etc., zum anderen die Verringerung von Insulinsensitivität und -ausschüttung zur Nacht hin (Knutson et al., 2007). Damit liegt die Vermutung nahe, dass Störungen des Schlafzyklus und einzelner Schlafphasen Einfluss auf die Glukosetoleranz ausüben.

1.4.2 **Beeinflussung des Glukosemetabolismus durch Schlafsuppression**

Bereits anhand epidemiologischer Daten wird die Korrelation aus Schlafsuppression und Störung der Glukosehomöostase deutlich. Eine großangelegte japanische Studie untersuchte in einem longitudinalen Studiendesign über 4,5 Jahre den Zusammenhang langer Arbeitszeiten und Schlafsuppression mit der Inzidenz von T2DM und zeigte deutlich, dass allein in der Suppression der Schlafdauer ein Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes besteht (Kuwahara et al., 2018). Anhand klinischer Studienmodelle wurden in weiteren Untersuchungen anhand unterschiedlicher Suppressionsdauer und -art Effekte von Schlafstörungen auf den Glukosemetabolismus differenziert untersucht. Anfänglich sahen die Studiendesigns einen kompletten Schlafentzug vor. Kuhn et al. etwa setzten ihre Probanden einem Schlafentzug von 72-126 Stunden aus und stellten als erste eine anschließend verminderte Glukosetoleranz fest (Kuhn et al., 1969; Morselli et al., 2010). Die Bedingung des kompletten Schlafentzuges ist hierbei jedoch ein Umstand, der unter natürlichen Bedingungen selten vorkommt. Somit ahmen Studien, welche lediglich einen partiellen Schlafentzug simulieren, eher die gesellschaftlichen Gegebenheiten mit einer fortschreitenden Schlafrestriktion nach. Spiegel et al. konnten so bei einer Schlafdauer von vier Stunden über fünf bis sechs Nächte eine um 40 % verminderte Glukosetoleranz im Vergleich zu Kontrollnächten (12 h Schlaf) nachweisen (Spiegel et al., 1999). Weitere Studien mit unterschiedlich langer partieller Schlafdeprivation über verschiedene Zeiträume (ein Tag bis zu einer Woche) untermauern ebenfalls die Bedeutung einer ausreichenden täglichen Schlafdauer. Im Vergleich zu Kontrollnächten konnte bei deren Verkürzung eine signifikant reduzierte Glukosetoleranz und verminderte periphere Insulinsensitivität nachgewiesen werden (Buxton et al., 2010;

Donga et al., 2010). Auch Studienmodelle, die einen fragmentierten Schlafzyklus erzeugten, bestätigten dessen negativen Effekt auf den Glukosemetabolismus des Folgetages. So konnten bsw. Stamatakis et al. eine um 20 - 25 % verminderte Insulinsensitivität bereits nach schlafstadien-unabhängigen ungezielten akustischen Störungen über die Dauer einer einzigen Nacht feststellen (Stamatakis et al., 2010). Es gibt jedoch auch Daten die belegen, dass einzelne Schlafphasen eine besondere Bedeutung für die Glukosehomöostase einnehmen - insbesondere der Tiefschlaf. Tasali et al. zeigten, dass die selektive Suppression von SWS über drei Nächte unter Erhalt der Gesamtschlafdauer die morgendliche Glukosetoleranz reduziert (Tasali et al., 2008). Im Studiendesign war jedoch keine Kontrollnacht eingeschlossen, womit der Effekt einer generellen Schlafstörung im Vergleich zur Störung einer spezifischen Schlafphase auf den Glukosemetabolismus nicht ausreichend belegt ist. Dies soll anhand einer Kontrollnacht mit gezielter Störung von Non-Slow Wave Sleep (NSWS-Schlafstadien 1, 2, und REM-Schlaf) und einer ungestörten Schlafnacht Gegenstand meiner Studie sein.

Die Arbeit soll im Folgenden dazu beitragen, den Zusammenhang von gezielter Schlafsuppression und den daraus resultierenden Veränderungen des Glukosemetabolismus zu untersuchen.

1.5 Fragestellung

In zahlreichen epidemiologischen und klinischen Studien konnte eine unmittelbare Verbindung zwischen Schlafentzug und negativen Auswirkungen auf den Glukosemetabolismus beim Menschen gezeigt werden. Aus früheren Arbeiten ergeben sich Hinweise, dass nicht nur die allgemeine Schlafdauer, sondern explizit das ausreichende Auftreten von Tiefschlaf (SWS) einen Einfluss auf den Glukosemetabolismus nimmt und eine gezielte Tiefschlafsuppression mit einer verminderten Glukosetoleranz einhergeht. Als Mediatoren dieser Beobachtung werden vor allem Veränderungen in der Hormonsekretion, insbesondere von Insulin und Glukagon, diskutiert. In der vorhandenen Literatur findet sich jedoch kein expliziter Vergleich von spezifischer Störung des SWS vs. Störung von NSWS und einhergehender Beeinflussung des Glukosemetabolismus. Meine Studie soll daher dazu beitragen, die unterschiedlichen Funktionen der jeweiligen Schlafstadien in Bezug auf die Glukosehomöostase zu differenzieren. Aufgrund der vorbestehenden Datenlage werden folgende Hypothesen formuliert:

1. Nach nur einer Nacht SWS-Suppression lässt sich eine Verminderung der Glukosetoleranz beim gesunden Probanden nach OGTT feststellen, welche sich in der NSWS-Bedingung nicht zeigt.
2. Nach selektiver SWS-Suppression werden für Insulin und Glukose erhöhte Serum- bzw. Plasmakonzentrationen erwartet, wohingegen die Glukagonkonzentration konsekutiv reduziert sein sollte. Unter der NSWS-Bedingung werden diese Alterationen der Hormon- und Glukosekonzentrationen nicht auftreten.
3. Es zeigt sich eine verminderte Insulinsensitivität nach der SWS-Suppression im Vergleich zur NSWS-Suppression, die keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität haben sollte.
4. Die Insulin-Glukagon-Ratio ist nach SWS-Störung im Vergleich zur NSWS- und zur Schlafbedingung erhöht.
5. Die Störung der verschiedenen Schlafstadien bedingt eine Veränderung der subjektiv empfundenen Schläfrigkeit am Folgetag.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Für die Studie wurden 16 männliche gesunde Probanden gewonnen. Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 - 30 Jahren, ein BMI zwischen 20 - 25 kg/m² sowie körperliche und geistige Gesundheit (Mittelwert (MW) $\pm$ Standardfehler (SEM) der eingeschlossenen Probanden: Alter 22,1 $\pm$ 0,8 Jahre; BMI (in kg/m²): 23,2 $\pm$ 0,3). Anamnestisch sollte zusätzlich eine habituelle Schlafdauer von sieben bis neun Stunden vorliegen. Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie: ein unregelmäßiger Tag-Nachtrhythmus (Schichtarbeit, kürzlich unternommene Langstreckenflüge), akute und chronische Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Nikotinkonsum, Alkohol- sowie Drogenabusus, Schlafstörungen, als auch jegliche Faktoren, die den Nachtschlaf beeinträchtigen könnten, wie z.B. körperlicher oder psychischer Stress. Der Gesundheitszustand der Probanden wurde weiterhin durch eine körperliche Untersuchung und eine Routine-Blutentnahme überprüft, wobei ein besonders wichtiger Parameter für die Aufnahme in die Studie eine normwertige Konzentration der Plasmaglukose zum Ausschluss einer vorliegenden Störung des Glukosestoffwechsels war. Des Weiteren durchliefen die Probanden vor Einschluss in die Studie eine Habituationsnacht im Schlaflabor; so konnten sie sich an die neue Schlafumgebung, an das Schlafen mit den Messinstrumenten und einem peripheren Venenkatheter (PVK) gewöhnen. Mittels polysomnographischer Aufzeichnungen während der Habituationsnacht wurde außerdem kontrolliert, ob die Probanden eine physiologische Schlafarchitektur aufwiesen und mindestens 40 Minuten SWS pro Nacht zeigten. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Die Studie entspricht der Deklaration von Helsinki und wurde von der Wissenschaftlichen Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (genehmigt am 08.07.2009; Aktenzeichen 06-094).

2.2 Vorbereitung und Studiendesign

Bei meiner Forschungsarbeit handelt es sich um eine randomisierte, einfach verblindete Studie, welche drei experimentelle Bedingungen beinhaltet: Unterdrückung des SWS-Schlafes, Unterdrückung des NSWS-Schlafes und eine Nacht ohne Störungen als Referenznacht.

Zur Vermeidung von Gewöhnung und Antizipation wurden die Probanden anhand einer vorher festgelegten Randomisierung in unterschiedlicher Reihenfolge den oben genannten Bedingungen ausgesetzt. Die Probanden selbst wussten im Vorfeld nicht, welche Bedingung sie in der jeweiligen Versuchsnacht durchlaufen würden. Zwischen den Versuchsnächten lagen mindestens 14 Tage, um Interferenzen zwischen den Messungen zu vermeiden.

Die Suppression der unterschiedlichen Schlafphasen in den Versuchsnächten richtete sich nach den polysomnographischen Aufzeichnungen mittels digitalem EEG-Gerät (Firma Somnomedics: Gerät SOMNOscreenTM10-20). Die Ableitungen wurden folgendermaßen angebracht (genaues Anbringungsschema s.a. Abb.2):

- EEG: An der Schädelkalotte (C3, C4, F3, F4, P3, P4)
- EOG: Supra- und infraorbital an der linken Orbita zur Aufzeichnung vertikaler Augenbewegungen sowie beidseits lateral der Orbita zur Aufzeichnung horizontaler Bewegungen
- EMG: Am Unterkiefer zur Aufzeichnung des Skelettmuskeltonus
- EKG: Oberhalb der rechten Brust und lateral unterhalb der linken Brust (Ein-Kanal-EKG)

Die Aufzeichnungen wurden direkt auf den PC des Versuchsleiters übertragen, sodass sie in Echtzeit nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales bewertet werden konnten (Rechtschaffen und Kales 1968).

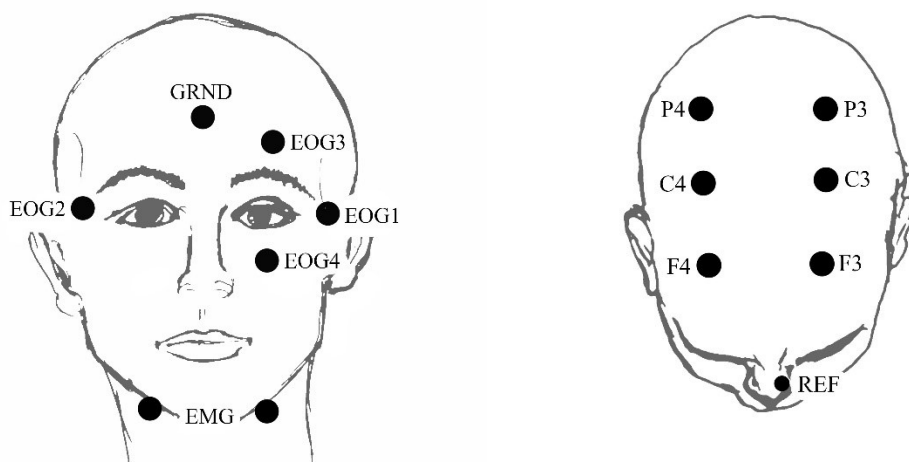


Abb. 2: Schema der Elektrodenanbringung zur Polysomnographie (nach Rechtschaffen und Kales 1968)

Anhand der Erkenntnisse aus Pilot-Studien wurde zur selektiven Störung der einzelnen Schlafphasen mittels eines akustischen Störsignales interveniert. Der Störton wurde über zwei Lautsprecherboxen präsentiert, welche sich auf Kopfhöhe des Probanden in ca. 30 cm Entfernung befanden. Der verwendete Ton hatte die standardisierte Frequenz von 532 Hz und einen basalen Schalldruckpegel von 35 dB. Alle fünf Sekunden nahm letzterer um 3 dB bis zu einem Maximum von 62 dB zu. Je nach randomisierter Versuchsbedingung wurde der Ton manuell im Nebenraum aktiviert bis vom Probanden das zu störende Schlafstadium verlassen wurde (z.B. in der SWS-Störnacht aus SWS ins Schlafstadium 2). Zur Aktivierung des Störtones wurden wie oben beschrieben die Kriterien zum Echtzeit-Scoring von Rechtschaffen und Kales verwendet. So galt für die SWS-Störnächte: Einschalten des Tones bei Auftreten von ≥ 6 Deltawellen (Amplitude von ≥ 75 mV und Frequenz von ≥ 2 Hz) innerhalb einer 30-sekündigen Schlafperiode („Epoche“). Entsprechend wurde der Störton vom Versuchsleiter beendet, wenn das EEG ≤ 6 Deltawellen pro Epoche aufwies, sich Spindeln oder K-Komplexe zeigten oder ein Arousal in der Epoche erschien.

In den Nächten mit der Bedingung NSW-S-Störung erfolgte die Orientierung zur Intervention am REM-Schlaf. REM-Schlaf ist die charakteristische Schlafphase der zweiten Nachthälfte und entspricht mit seinem Anteil am physiologischen Schlaf ungefähr der gleichen Dauer wie SWS (Jauch-Chara et al., 2008). Daher wurde der Störton in den NSW-S-Nächten bei den für REM-Schlaf typischen EEG-Merkmalen präsentiert, d.h. bei entgegengesetzten rotierenden Rapid Eye Movements (abgeleitet mit dem EOG) in Kombination mit einem Niedervoltage-EMG. Der Ton wurde ausgeschaltet sobald der Proband im EMG einen erhöhten Skelettmuskeltonus aufwies, sich in der Epoche K-Komplexe, Spindeln oder Arousals zeigten. In beiden Experimentalnächten sollte die Störung dabei so angepasst sein, dass der Proband nur in ein anderes Schlafstadium wechselte, aber nicht erwachte.

In den Kontrollnächten erfolgten keine Interventionen. Zur Gewährleistung des einfach-blinden Studiendesigns wurden hier dennoch die Lautsprecherboxen am Abend angebracht und eingeschaltet, ohne dass während des Schlafes der Störton aktiviert wurde. Das EEG wurde analog zu den Versuchsnächten aufgezeichnet und abschließend erneut nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales ausgewertet.

2.3 Verfahren zur Ermittlung der Glukosetoleranz und Insulinsensitivität

2.3.1 Der orale Glukosetoleranztest

Die Ermittlung der Glukosetoleranz im klinischen Alltag erfolgte nach Empfehlung der „Deutschen Diabetes-Gesellschaft“ (DDG) unter anderem mittels des oralen Glukosetoleranztests (OGTT). Für die vorliegende Studie wurde das etablierte Verfahren daher ebenfalls gewählt. Ein OGTT enthält standardisiert 75 g Glukose, gelöst in 200-300 ml Wasser. Für eine korrekte Durchführung sollte die Testung morgens nach 10-16 stündiger Nahrungskarenz erfolgen und die Testsubstanz innerhalb von maximal fünf Minuten getrunken werden. Um falsch erhöhte Werte zu vermeiden, war es außerdem entscheidend, dass die Versuchsperson drei Tage vor Testung ausreichend Kohlenhydrate konsumierte (mindestens 150 g/Tag), worauf unsere Probanden explizit hingewiesen wurden.

Zur Auswertung eines OGTT ist die Plasmaglukosekonzentration 2 Stunden nach Trinken der Glukoselösung entscheidend. Hierfür gilt gemäß den Richtlinien der DDG (Nauck et al., 2018):

- bei Werten ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ist ein Diabetes mellitus diagnostiziert
- bei Werten < 200 mg/dl (11,1 mmol/l) und ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l) liegt eine „gestörte Glukosetoleranz“ vor
- bei Werten < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) besteht kein Diabetes mellitus

2.3.2 Bestimmung der Insulinsensitivität - der Matsuda Index

Im Zusammenhang mit experimentellen Studien zum Glukosemetabolismus ist die Mitbetrachtung von Insulinkonzentration und -sensitivität entscheidend. Zur Ermittlung der Insulinsensitivität stehen dabei verschiedene Verfahren zu Verfügung, wobei die Hyperinsulinämische-euglykämische Clamptechnik den Goldstandard darstellt (DeFronzo et al., 1979). Neben dieser sehr aufwändigen Methode gibt es jedoch auch mathematische Modelle zur Ermittlung der Insulinsensitivität, wie den Matsuda-Index, welcher in meiner Arbeit Verwendung findet (Matsuda und DeFronzo, 1999). Dieser schließt sowohl die Insulin- und Glukosekonzentration des Nüchternwertes vor OGTT als auch die Mittelwerte der Konzentrationen zur jeweiligen Zeit der Glukosemessungen (z.B. 30, 60 min nach OGTT) mit in die Berechnungen ein. Der Matsuda-Index stellt eine Alternative zur Bestimmung der Insulinsensitivität im Vergleich zur hyperinsulinämischen Glukose-Clamp-Technik dar und weist eine hohe Übereinstimmung ($p < 0,0001$) von experimentell (Clamp) vs. rechnerisch bestimmtem Ergebnis auf. Daher kann er als zuverlässige

Methode zur rechnerischen Ermittlung der Insulinsensitivität betrachtet werden, sodass meiner Studie die methodisch einfachere Berechnung der Insulinsensitivität anhand des Matsuda-Index zugrunde gelegt werden konnte.

Matsuda – Index

$$= \sqrt{\frac{10\,000}{\text{Nüchternglukose} \times \text{Nüchterninsulin} \times (\text{Durchschnittswert Glukose} \times \text{Durchschnittswert Insulin während des OGTT})}}$$

In meiner Arbeit gingen die Werte der Glukose- und Insulinkonzentration vor OGTT (Nüchternglukose und Nüchterninsulin) in die Berechnung ein, die dem Baselinewert, gemittelt aus der BE von 8:00 Uhr und 8:15 Uhr entsprechen. Der Matsuda-Index wurde mit den Daten der Glukose- und Insulinkonzentrationen zwischen 8:45 Uhr und 12:15 Uhr (30, 60, 90, 120, 180, 240 min nach OGTT) berechnet.

2.4 Versuchsablauf

Vor Versuchsbeginn wurden die Probanden um bestimmte Verhaltensweisen gebeten, um Interferenzen auf die Versuchsergebnisse zu vermeiden. Sie wurden instruiert, ab 24 h vor der Experimentalnacht keinen Alkohol und/oder koffeinhaltige Getränke zu konsumieren und ab 48 h vor den Versuchsnächten auf körperlich anstrengende Aktivitäten zu verzichten. Des Weiteren wurden sie angehalten, am Tag der Versuchsnacht spätestens um 8:00 Uhr aufzustehen und ab 12:00 Uhr nüchtern zu bleiben, wobei der Konsum von ungesüßtem Tee oder Wasser durchgehend gestattet war. Die Versuchsnächte fanden im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie statt. Die Zimmer waren geräuscharm und konnten verdunkelt werden, sodass sie eine geeignete störungsfreie Umgebung für die Untersuchungen boten.

Alle Untersuchungen können in folgende Phasen unterteilt werden: Baselinephase (Eintreffen des Probanden bis Einschlafen), Interventionsphase (beschrieben in 2.2) und Messphase (Aufwachen des Probanden bis zur letzten BE).

Am Abend vor der Versuchsnacht fand sich der Proband um 18:00 Uhr zum Beginn der Baselinephase im Schlaflabor ein. Anschließend wurde der Proband gewogen und durch Nachfragen überprüft, ob er sich an die vereinbarten Bedingungen vor Versuchsbeginn gehalten habe (s.o. 2.1). Es folgte das Legen eines venösen Zugangs (BD Adsyte Pro™ 18 GA; Becton Dickinson S.A., Madrid, Spanien) in eine oberflächliche Cubitalvene und die

erste Blutentnahme (BE). Um den venösen Zugang offen zu halten, wurde eine NaCl-Infusionslösung (11 isotone NaCl-Lösung 0,9 %; BC Berlin-Chemie AG, Germany) an den Zugang angeschlossen, die über einen Dreiwegehahn langsam, aber fortwährend über die gesamte Versuchseinheit infundiert wurde. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Proband im Zustand der 6 h Nahrungskarenz (letzte Mahlzeit 12:00 Uhr), sodass anhand der ersten BE der Nüchtern-Blutzucker sowie die Nüchtern-Insulinkonzentration gemessen werden konnten. Es folgte ein standardisiertes Abendessen um 18:30 Uhr, bei dem die Probanden gebeten wurden, die Mahlzeit möglichst vollständig aufzuessen, um vergleichbare Ausgangsbedingungen für die anschließenden Messungen zu erreichen. Anschließend wurden die Elektroden für die polysomnographischen Aufzeichnungen geklebt, die die Fixierung von EEG, EOG, EMG und EKG beinhalteten (s.o.). Um Störfaktoren, wie zu hohe Hautwiderstände, auszuschließen und die korrekte Lage der geklebten Elektroden zu ermitteln, fand abschließend eine Bio-Eichung statt, anhand derer die Qualität der EEG-Übertragung vor der Aufzeichnung beurteilt werden konnte und gegebenenfalls korrigiert wurde (Korrektur bei Messung von Hautwiderständen $\geq 5 \text{ k}\Omega$).

Ab ca. 22:00 Uhr bestand bis 12:15 Uhr des Folgetages Bettruhe. Die Probanden wurden gebeten, nicht mehr aufzustehen und Toilettengänge im Zimmer mit Hilfe einer Urinflasche zu erledigen. Um 23:00 Uhr wurde das Licht gelöscht und die Interventionsphase mit Störung der jeweils randomisierten Schlafphase anhand der o.g. EEG-Kriterien eingeleitet. Die EEG-Übertragung erfolgte in Echtzeit, sodass eine direkte Intervention mittels Störsignal jederzeit erfolgen konnte. Um 7:00 Uhr morgens wurde die Interventionsphase beendet, der Proband geweckt und mit den Untersuchungen der Messphase begonnen. Dabei wurde die erste morgendliche BE um 8:00 Uhr und die zweite um 8:15 Uhr durchgeführt. Aus diesen Blutentnahmen erfolgte durch Mittelwertbildung die Ermittlung des morgendlichen Baselinennüchternwertes. Nach der 8:15 Uhr BE nahm der Proband die standardisierte Glukoselösung zu sich, welche 70 g Glukose gelöst in 300 ml Flüssigkeit enthielt (OGTT-ACCU-Chek®Dextro®O.G.T. 300 ml Saft, Roche, Grenzach-Wyhlen). Anschließend fanden im halbstündigen Intervall Verlaufs-Blutentnahmen um 8:45 Uhr, 9:15 Uhr, 9:45 Uhr, 10:15 Uhr, 10:45 Uhr, 11:15 Uhr und 12:15 Uhr statt. Um die Glukose- und Insulinkonzentration unbeeinflusst messen zu können, wurden die Probanden instruiert, in dieser Zeit lediglich Mineralwasser zu sich zu nehmen. Des Weiteren galt für sie ab dem Erwachen weiterhin Bettruhe, sodass vermehrte körperliche Aktivität als Einflussfaktor auf den Glukoseverbrauch ausgeschlossen werden konnte. Die Messphase endete mit der letzten BE um 12:15 Uhr.

2.5 Stanford Schläfrigkeitsskala

Um eine Einschätzung der Probanden über ihre subjektiv empfundene Schläfrigkeit zu gewinnen, wurde ihnen um 18:00 Uhr und 07:15 Uhr des Folgetages die Stanford-Schläfrigkeitsskala präsentiert (s. Anhang 1 (Hoddes et al. 1973)). Hier wurden die Probanden gebeten, ihre aktuelle Schläfrigkeit zu bewerten, wobei sie aus acht verschiedenen Antwortmöglichkeiten wählen konnten (von „fühle mich aktiv“ bis „ich schlafe“).

2.6 Labormethoden

Für die zu bestimmenden Konzentrationen von Glukose, Insulin und Glukagon im Blut erfolgte die Abnahme mit Sarstedt-Monovetten (Sarstedt AG&Co Nümbrecht Germany) wie folgt:

- Glukosekonzentration aus Fluoridplasmamonovetten: S-Monovette®, 2,7 ml; Inhalt: Fluorid
- Insulin Serummonovetten: S-Monovette®, 2,6 ml, Sarstedt, Inhalt: Granulat und Gerinnungsaktivator
- Glukagon EDTA-Monovetten: S-Monovette®, 2,7 ml; Inhalt: Kalium-Ethylendiamintetraessigsäure.

Vor jeder Experimentalnacht wurden die EDTA-Monovetten vom Versuchsleiter mit je 100 µl Aprotinin (Trasylol) vorgelegt. Dieses diente zur Stabilisierung von Glukagon. Alle Proben wurden nach Abnahme bei 4000 U/min und 4 °C für 10 min zentrifugiert (Zentrifuge: Universal 32R; Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany). Der resultierende Überstand wurde danach in die dafür vorgesehenen Eppendorfgläser pipettiert und bei -80 °C im Tiefkühlschrank gelagert. Die Bestimmung der Glukose- und Hormonkonzentrationen verlief wie folgt:

Die Bestimmung der Glukosekonzentrationen erfolgte aus dem Fluoridplasma durch die Hexokinase-Methode (Nicholas Institute Diagnostics; Bad Vilbel, Germany) mit einem Variationskoeffizienten (VK) von < 4,2 % für Intra- und Interassay. Die Serum-Insulinkonzentration wurde mittels eines immunologischen Assays (Immulite; LKIN1 kit; DPC Biermann, Los Angeles, CA) mit einem Interassay VK von 6,1 % und Intraassay VK von < 5,2 % gemessen. Abschließend wurde die Glukagonbestimmung mit Hilfe eines radioimmunologischen Assays (Serenio Diagnostics, Freiburg, Germany) mit einem

Interassay VK von $< 6,1 \%$ und einem Intraassay VK $< 4,9 \%$ durchgeführt. Die Bestimmung der Plasmaglukose erfolgte im Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck. Die Hormonanalysen wurden im Institut für Neuroendokrinologie der Universität zu Lübeck durchgeführt.

2.7 Statistische Analyse und Auswertung der Polysomnographie

Die statistische Auswertung aller gesammelten Daten erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Zur Analyse der Hormon- und Glukoseverläufe nach OGTT wurde die Area under the curve (AUC) unter Anwendung der Trapezformel berechnet, sodass versuchsbedingungsabhängige Unterschiede der Glukose- und Hormonkonzentrationen über den gesamten Tagesverlauf ermittelt werden konnten. Die Nüchternwerte von 8:00 Uhr und 8:15 Uhr wurden gemittelt und werden im Folgenden als Baseline-Werte verwendet. Zur Berechnung der AUC wurden die Baseline-Werte sowie die jeweiligen Konzentrationen von Glukose, Glukagon und Insulin der anschließenden postprandialen Blutentnahmen verwendet. Die statistische Evaluierung von signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen (SWS, NSWS, Schlaf) wurde mittels einfaktorieller Varianzanalyse (analysis of variance = ANOVA) durchgeführt. Bei signifikantem ANOVA-Haupteffekt wurde zur weiteren Evaluierung der Einzelvergleiche der gepaarte Student's T-Test gewählt. Diese Vorgehensweise erfolgte sowohl für die Auswertung der Glukosekonzentrationen und der hormonellen Parameter, als auch für die Schlafarchitektur und die Stanford-Schläfrigkeitsskala. Zur Überprüfung der Datennormalverteilung erfolgte die Anwendung des Shapiro-Wilk Tests. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt als Mittelwert (MW) $\pm$ Standardfehler (SEM).

Bezüglich der Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnungen wurde wie beschrieben nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales vorgegangen. Hierfür erfolgte die Differenzierung der Schlafstadien in Wach, Schlafphase 1-4 (S 3 und 4 wurden als SWS zusammengefasst) sowie REM-Schlaf. Weiterhin erfolgte die Bestimmung von Bewegungsartefakten („movement Time“-MT), Wachzeit nach Schlafbeginn („wake after sleep onset“-WASO) und der Gesamtschlafzeit („total sleep time“-TST). Zur Ermittlung der Schlafunterbrechungen für jeweils die SWS- und NSWS-Störnacht wurde anschließend der Arousal-Index anhand der American Academy of Sleep 2-Kriterien ermittelt. Der

Arousal-Index gibt definitionsgemäß die Anzahl der Arousals pro Stunde wider (Buysse et al. 1991).

3 Ergebnisse

3.1 Polysomnographie

Die Ergebnisse der polysomnographischen Auswertungen finden sich in Tabelle 1. Diese enthält die Schlafdauer in Minuten sowie die prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien für die jeweilige Versuchsnacht.

Tab. 1: Schlafstadien, Schlafdauer und Interventionszahl/-dauer der drei experimentellen Bedingungen für die Gesamtnacht sowie unterteilt in erste und zweite Nachthälfte.

	Referenz/Schlafnacht	SWS-Suppression	NSWS-Suppression
Gesamte Nacht			
Akustische Stimuli			
- Anzahl (n)	-	68.1 ± 7.8	63.3 ± 4.6
- Dauer (min)	-	29.0 ± 5.5	32.1 ± 4.0
TST (min)	468.6 ± 5.1	467.7 ± 3.8	457.9 ± 4.4
WASO (%)	3.5 ± 0.6	6.1 ± 1.6	4.0 ± 0.5
S1 (%)	7.6 ± 1.1 ^{##}	10.3 ± 1.9	12.1 ± 1.5 ^{##}
S2 (%)	47.0 ± 2.1 ⁺⁺	58.7 ± 1.8 ^{++,**}	50.1 ± 1.7 ^{**}
SWS (%)	19.0 ± 1.5 ^{++,#}	4.0 ± 1.0 ^{++,**}	15.5 ± 1.4 ^{**,#}
REM (%)	21.6 ± 1.2 [#]	18.7 ± 1.6	16.9 ± 1.6 [#]
Arousal (%)	1.5 ± 0.4	2.2 ± 0.5	1.5 ± 0.2
Erste Nachthälfte			
Akustische Stimuli			
- Anzahl (n)	-	45.5 ± 5.9 ^{**}	16.2 ± 1.9 ^{**}
- Dauer (min)	-	21.2 ± 3.9 ^{**}	7.7 ± 1.4 ^{**}
TST (min)	234.1 ± 2.4	234.2 ± 1.9	229.1 ± 2.2
WASO (%)	3.0 ± 0.7	6.6 ± 2.1	2.2 ± 0.6
S1 (%)	7.1 ± 1.6 ⁺	11.4 ± 1.8 ⁺	9.7 ± 2.4
S2 (%)	45.0 ± 2.6 ⁺⁺	62.6 ± 2.4 ^{++,**}	48.6 ± 2.1 ^{**}
SWS (%)	27.8 ± 2.2 ⁺⁺	5.3 ± 1.4 ^{++,**}	27.0 ± 2.9 ^{**}
REM (%)	16.0 ± 1.7 ⁺	12.0 ± 1.6 ⁺	11.2 ± 2.0
Arousal (%)	1.2 ± 2.4	2.1 ± 0.6	1.3 ± 0.3

Zweite Nachthälfte

Akustische Stimuli

- Anzahl (n)	-	24.4 ± 3.5**	45.8 ± 4.2**
- Dauer (min)	-	8.9 ± 2.0**	24.6 ± 3.6**
TST (min)	233.6 ± 2.4	233.5 ± 1.9	228.4 ± 2.1
WASO (%)	4.0 ± 0.9	5.7 ± 1.9	5.8 ± 1.3
S1 (%)	8.0 ± 1.1 ^{##}	9.2 ± 2.2**	14.2 ± 1.4 ^{**,##}
S2 (%)	49.0 ± 2.4	54.7 ± 2.1	51.7 ± 1.8
SWS (%)	10.1 ± 2.3 ^{++,*}	2.7 ± 0.7 ⁺⁺	3.9 ± 1.5*
REM (%)	27.0 ± 1.6 [#]	25.4 ± 2.1	22.7 ± 2.3 [#]
Arousal (%)	1.9 ± 0.7	2.3 ± 0.6	1.6 ± 0.2

Die Angabe der Daten erfolgt als Mittelwert ± Standardfehler. Die prozentualen Angaben für die einzelnen Schlafstadien beziehen sich auf die Gesamtschlafdauer (TST). Die Stadien 3 und 4 wurden zu SWS zusammengefasst. WASO = Wachzustand nach Schlafbeginn, S1= Stadium 1, S2 = Stadium 2, REM = Rapid Eye Movement-Schlaf, Arousal-Index = Anzahl der Arousals pro Schlafstunde.

p < 0,05, ## p < 0,01 Vergleich NSWS-Störnacht vs. Schlafnacht

* p < 0,05, ** p < 0,01 Vergleich SWS-Störnacht vs. NSWS-Störnacht

+ p < 0,05, ++ p < 0,01 Vergleich SWS-Störnacht vs. Schlafnacht

Die Berechnung der P-Werte erfolgte anhand gepaarter Student's-T-Tests

Die Zusammenschau der Ergebnisse zeigt, dass die Gesamtschlafdauer unter allen Bedingungen gleich war ($p = 0,15$ für den ANOVA-Haupteffekt). Ebenso war die Dauer, die nach Schlafbeginn in wachem Zustand (WASO) verbracht wurde, zwischen allen drei Bedingungen vergleichbar ($p = 0,13$ für den ANOVA-Haupteffekt). Dies belegt, dass die Probanden in den gestörten Nächten trotz Störsignal nicht signifikant mehr Zeit im Wach-Stadium verbrachten als in den Kontrollnächten und damit ein Erwecken durch den Störton vermieden werden konnte. Trotz unterschiedlicher Störbedingungen mit jeweils SWS- und NSWS-Störung waren die Anzahl und Dauer der akustischen Interventionen in beiden Nächten nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,32$), sodass für die Auswertung von einer ähnlichen Intensität der Störungen für beide Bedingungen (NSWS und SWS) ausgegangen werden kann. Die zeitliche Verteilung der Störungen unterscheidet sich erwartungsgemäß für die unterschiedlichen Interventionsnächte.

SWS-Suppression

In den SWS-Suppressionsnächten wurde das akustische Störsignal v.a. in der ersten Nachthälfte aktiviert. So wurde in der ersten, SWS-dominierten Nachthälfte fast doppelt so oft interveniert wie in der zweiten (1. Hälfte: $45,5 \pm 5,9$ Störungen vs. 2. Hälfte: $24,4 \pm 3,5$ Störungen). Im Vergleich zur Kontrollnacht wurde so mittels des akustischen Störtones in der ersten Nachthälfte eine Reduktion des Tiefschlafs von $27,8 \pm 2,2$ % auf $5,3 \pm 1,4$ % erzielt. Bezogen auf die Gesamtschlafdauer konnte der Tiefschlaf in den SWS-Suppressionsnächten im Vergleich zu den Referenznächten von 19 % ($\pm 1,5$) auf 4 % ($\pm 1,0$) hochsignifikant verringert werden ($p < 0,001$ für den ANOVA-Haupteffekt). Begleitend zeigt sich in den SWS-Interventionsnächten ein prozentual erhöhtes Vorkommen von S2 im Vergleich zur physiologischen Schlafnacht und NSW-S-Störnacht (SWS-Störnacht: $58,7 \pm 1,8$ % vs. Schlafnacht $47,0 \pm 2,1$ %; NSW-S-Störnacht $50,1 \pm 1,7$ %; $p < 0,001$ für den ANOVA-Haupteffekt). Der REM-Anteil in den SWS-Nächten wies im Vergleich zur Kontrollnacht keine signifikante Änderung auf (REM in SWS-Störnacht: $18,7 \pm 1,6$ % vs. Schlafnacht $21,6 \pm 1,2$ %; $p > 0,05$).

NSWS-Suppression

Verglichen mit der SWS-Störnacht fanden die akustischen Interventionen in der NSW-S-Störnacht v.a. in der zweiten Nachthälfte statt (1. Hälfte: $16,2 \pm 1,9$ Störungen vs. 2. Hälfte: $45,8 \pm 4,2$ Störungen; $p < 0,01$ für den ANOVA-Haupteffekt). Das dominierende Stadium in dieser Zeit ist wie oben beschrieben der REM-Schlaf, welcher in den NSW-S-Störnächten signifikant verringert werden konnte (Schlafnacht: $27,0 \pm 1,6$ % vs. NSW-S-Störnacht: $22,7 \pm 2,3$ %; $p < 0,05$ für den ANOVA-Haupteffekt). In Bezug auf die Gesamtschlafdauer, zeigte sich eine Reduktion des REM-Schlafes (Schlafnacht: $21,6 \pm 1,2$ % vs. NSW-S-Störnacht: $16,9 \pm 1,6$ %; $p < 0,05$) sowie eine Verminderung der SWS-Zeit mit einem Anteil von $15,5 \pm 1,4$ %. Dieser war im Vergleich zur SWS-Interventionsnacht (4 %) jedoch immer noch mehr als dreifach so hoch. Hieraus ergibt sich im Vergleich der SWS-Anteile für die beiden Interventionsnächte ein hochsignifikanter Unterschied ($p < 0,01$). Das Stadium 1 zeigt in den NSW-S-Störnächten ein erhöhtes Vorkommen und ist mit einem Anteil von $12,1 \pm 1,5$ % im Vergleich zu Kontrollnacht ($7,6 \pm 1,1$ %) signifikant erhöht ($p < 0,05$).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass in der SWS-Suppressionsnacht eine deutliche Reduktion des SWS-Anteils erreicht werden konnte. Kompensatorisch findet sich hier in

der Schlafarchitektur ein erhöhtes Vorkommen von weniger tiefen Schlafstadien, v.a. S2. In der NSWS-Störmacht konnte v.a. der REM-Schlaf signifikant unterdrückt werden. Auch der SWS-Schlaf war hier leicht vermindert während S1 signifikant häufiger auftrat. Die Zeit im Wachzustand nach dem Einschlafen war hingegen bei allen Bedingungen vergleichbar ($p = 0,13$ für den ANOVA-Haupteffekt).

Anhand dieser Erkenntnisse kann für die anschließende Diskussion der Ergebnisse von selektiver Schlafdeprivation gesprochen werden, da durch den gezielten Einsatz des akustischen Störsignals die intendierten Schlafphasen in den jeweiligen Störmächten signifikant verringert werden konnten.

3.2 Stanford-Schläfrigkeitsskala

Die Stanford-Schläfrigkeitsskala diente der Erfassung der subjektiv empfundenen Müdigkeit. Je höher der angegebene numerische Wert, desto schläfriger fühlte sich der Proband. Für die Auswertung wurden die Probandenangaben der verschiedenen Experimentalnächte miteinander verglichen, um zu ermitteln, ob die subjektive Müdigkeit zwischen ihnen variierte. Für die erste Befragung um 18:00 Uhr vor den Interventionen konnte dabei kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Schlaf vs. SWS: $3,06 \pm 0,28$ vs. $2,94 \pm 0,23$; $p = 0,71$; Schlaf vs. NSWS: $3,06 \pm 0,28$ vs. $2,75 \pm 0,21$; $p = 0,42$; SWS vs. NSWS: $2,94 \pm 0,23$ vs. $2,75 \pm 0,21$; $p = 0,62$). Dies unterstreicht, dass die Ausgangssituation vor Intervention für alle drei Nächte gleich war. Die Befragung am nächsten Morgen um 07:15 Uhr zeigte demgegenüber jedoch signifikante Unterschiede des subjektiv empfundenen Wachheitsgrades. Hierbei gaben die Probanden nach der NSWS Störmacht an, sich schläfriger zu fühlen als nach der Kontrollnacht (NSWS vs. Schlaf: $4,56 \pm 0,35$ vs. $3,81 \pm 0,32$; $p = 0,02$). Für den Wachheitsgrad nach SWS-Störung konnten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Schlaf- oder NSWS-Nacht gefunden werden (SWS vs. Schlaf: $4,38 \pm 0,32$ vs. $3,81 \pm 0,32$, $p = 0,07$; SWS vs. NSWS: $4,38 \pm 0,32$ vs. $4,56 \pm 0,35$; $p = 0,59$). Somit scheinen vor allem Störungen in der zweiten Nachthälfte Einfluss auf die subjektiv empfundene Müdigkeit zu haben.

3.3 Plasmaglukose- und Hormonverläufe

Im Folgenden soll auf die interventionsabhängigen Glukose- und Hormonkonzentrationen im Tagesverlauf eingegangen werden. Dafür werden die Verläufe von Glukose, Insulin

und Glukagon in den verschiedenen Schlafbedingungen ausgewertet. Weiterhin werden die Konzentrationsverhältnisse von Insulin zu Glukagon (als Insulin-Glukagon-Ratio) und Insulin zu Glukose (in Form des Matsuda-Index) beschrieben.

3.3.1 Plasmaglukose

In der morgendlichen Baseline-Messung lassen sich keine interventionsabhängigen Unterschiede in der Konzentration der Plasmaglukose feststellen ($p = 0,60$, Abb. 3).

Postprandial zeigen sich jedoch signifikante Abweichungen im Tagesprofil der einzelnen Versuchsbedingungen. Nach der SWS-Störbedingung weist die Konzentrationsänderung der Plasmaglukose im zeitlichen Verlauf mit $24,5 \pm 0,4 \text{ mmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$ verglichen mit der Schlafnacht ($23,6 \pm 0,3 \text{ mmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$; $p = 0,03$) und der NSWS-Nacht ($23,3 \pm 0,4 \text{ mmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$; $p = 0,03$) die höchste Differenz auf. Vergleicht man hingegen die Referenznacht mit der NSWS-Störnacht, zeigt sich im Tagesverlauf kein signifikanter Unterschied für die Plasmaglukosekonzentrationsänderung im zeitlichen Verlauf ($p = 0,24$).

Im Tagesprofil (Abb. 3) zeigt sich, dass die Glukosekonzentration nach der SWS-Störnacht bis 11:15 Uhr über den Werten der anderen Nächte liegt. Erst in der letzten Messung um 12:15 Uhr gleicht sie sich dann den Konzentrationen der NSWS- und Schlafnacht an.

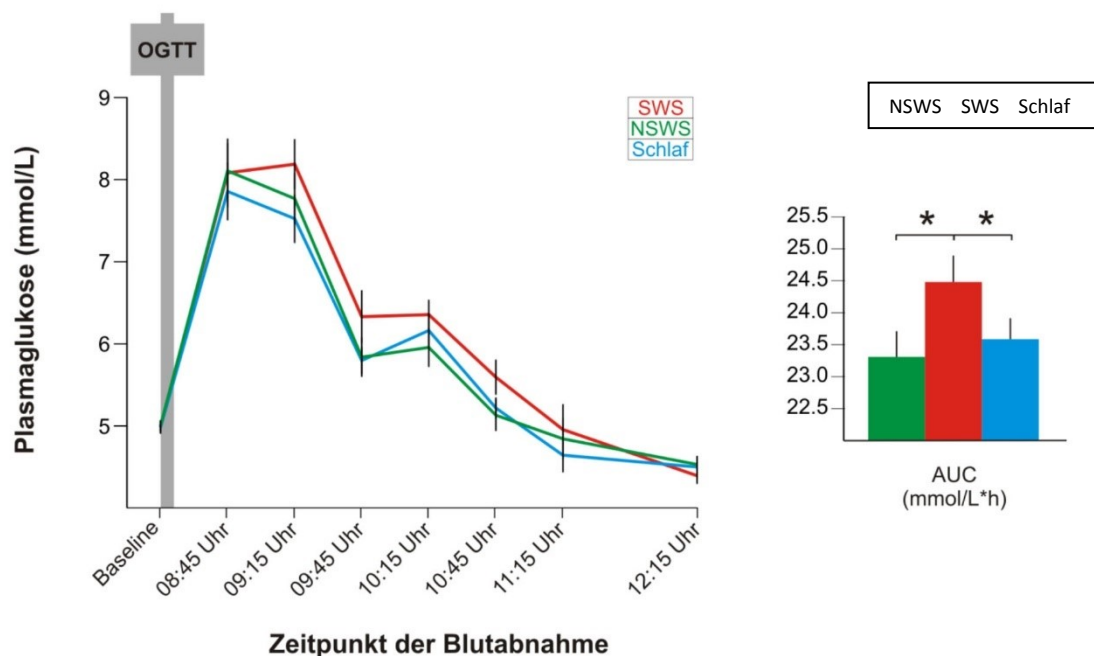


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf (08:00 -12:15 Uhr) der Plasmaglukosekonzentration in mmol/l nach OGTT für die unterschiedlichen Versuchsbedingungen (SWS - rot, NSWS - grün, Schlaf - blau). Alle Werte werden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler dargestellt. Das Balkendiagramm bildet die Plasmaglukose-Antwort auf den OGTT als Area under the curve (AUC) ab. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ wurden anhand des gepaarten Student's T-Tests berechnet.

3.3.2 Insulin

Das Hormon Insulin zeigt bei den Baseline-Werten (Mittelwert $\pm$ SEM der 8:00 Uhr und 8:15 Uhr BE) für keine der Versuchsbedingungen signifikante Unterschiede ($p = 0,11$ für den ANOVA-Haupteffekt, Abb. 4). Nach OGTT jedoch variieren die Hormonkonzentrationen im Vergleich der einzelnen Versuchsbedingungen. So lässt sich eine signifikante Erhöhung der Insulinkonzentration nach SWS-Störbedingung im Vergleich zur NSWS- und Schlafnacht feststellen. Der Mittelwert der Insulinkonzentration beträgt für die SWS-Störung $585,8 \pm 64,1 \text{ pmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$ und ist damit im Vergleich zur Schlafnacht ($452,7 \pm 50,2 \text{ pmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$; $p < 0,01$) und NSWS-Störnacht ($413,0 \pm 44,4 \text{ pmol l}^{-1} \text{ h}^{-1}$; $p < 0,001$) statistisch signifikant erhöht. Vergleicht man die Stichproben aus NSWS-Störnacht und Schlafnacht ergibt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (NSWS vs. Schlaf $p = 0,84$).

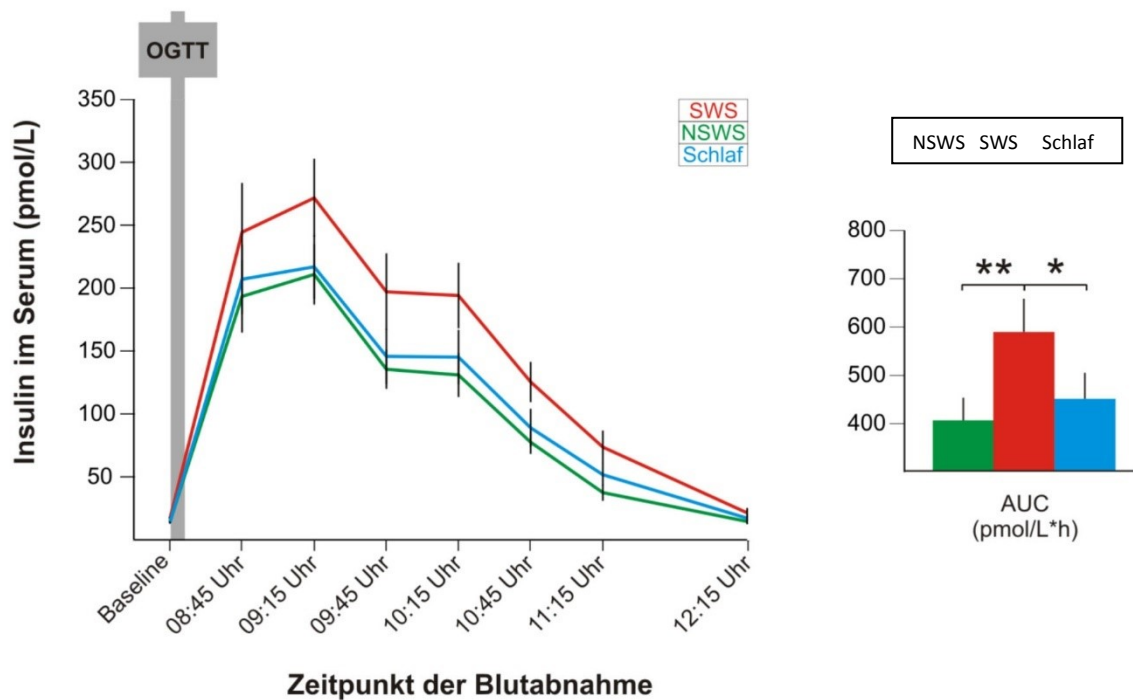


Abb. 4: Graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufes (08:00-12:15Uhr) der Seruminsulinkonzentration in pmol/l nach OGTT für die unterschiedlichen Versuchsbedingungen (SWS - rot, NSWS - grün, Schlaf - blau). Alle Werte werden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler dargestellt. Das Balkendiagramm bildet die hormonelle Antwort auf den OGTT als Area under the curve (AUC) ab. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ wurden anhand des gepaarten Student's T-Tests berechnet.

3.3.3 Glukagon

Für die Plasmakonzentration von Glukagon ergaben sich weder für den Baselinewert ($p = 0,22$), noch für die postprandialen Konzentrationen im Tagesverlauf schlafinterventionsbedingte Unterschiede ($p = 0,14$ für den ANOVA-Haupteffekt). Der Verlauf der Plasmakonzentration von Glukagon findet sich in Abb. 5.

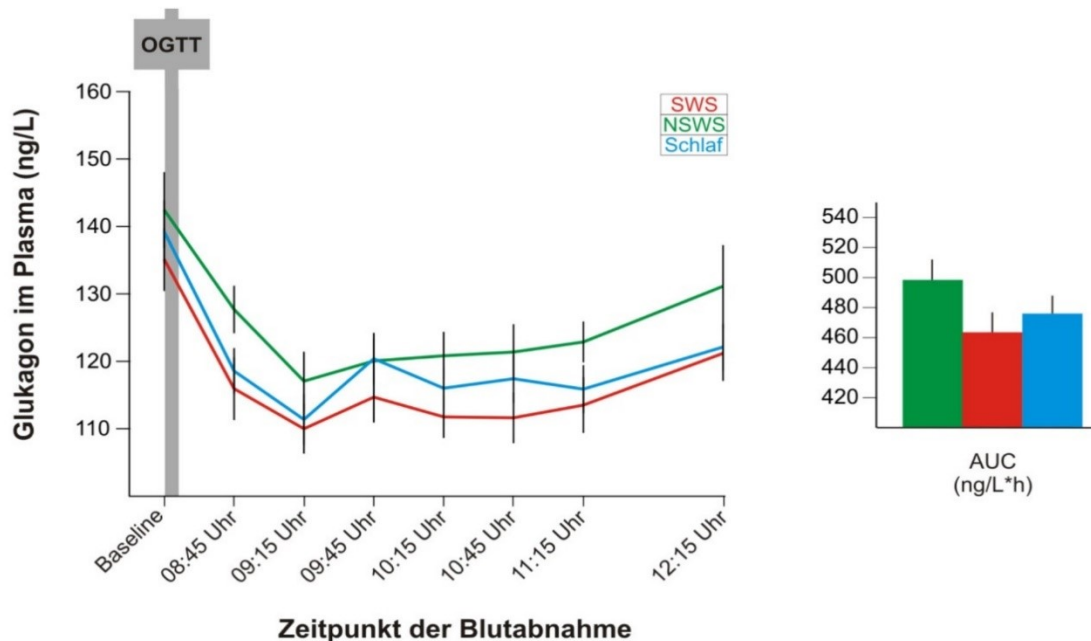


Abb. 5: Graphische Darstellung des zeitlichen Verlaufes (08:00-12:15 Uhr) der Glukagonkonzentration in ng/l nach OGTT für die unterschiedlichen Versuchsbedingungen (SWS - rot, NSWS - grün, Schlaf - blau). Alle Werte werden als Mittelwert $\pm$ Standardfehler dargestellt. Das Balkendiagramm bildet die hormonelle Antwort auf den OGTT als Area under the curve (AUC) ab. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ wurden anhand des gepaarten Student's T-Tests berechnet.

3.4 Konzentrationsverhältnisse

3.4.1 Insulin-Glukagon Ratio

Die Insulin-Glukagon-Ratio gibt Aufschluss über die aktuelle Stoffwechsellage, in der sich ein Organismus zum jeweiligen Zeitpunkt befindet, so weist ein erhöhter Wert auf eine anabole Stoffwechsellage hin. Nach der SWS-Störmacht zeigt sich eine signifikant erhöhte postprandiale Insulin-Glukagon-Ratio verglichen mit der NSWS-Bedingung (SWS vs. NSWS: $4,4 \pm 0,5$ vs. $2,9 \pm 0,3$; $p < 0,001$) oder der Schlafnacht ($3,4 \pm 0,4$; $p = 0,004$). Die NSWS-Störmacht weist im Vergleich zur Schlafnacht im Gegensatz dazu keinen signifikanten Unterschied in der Insulin-Glukagon-Ratio auf ($p = 0,098$). Somit zeichnet

sich allein nach der SWS-Störnacht ein neu aufgetretenes Ungleichgewicht zwischen den Konzentrationsverhältnissen von Insulin zu Glukagon ab.

3.4.2 Matsuda-Index

Der Matsuda-Index bezeichnet ein Standardverfahren zur Berechnung der postprandialen Insulinsensitivität. In der SWS-Störnacht zeigt sich hierbei der niedrigste Mittelwert verglichen mit der NSWS-Störnacht (SWS vs. NSWS: $2,28 \pm 0,19$ vs. $2,88 \pm 0,21$; $p < 0,01$) und der Schlafnacht ($2,71 \pm 0,22$; $p < 0,01$). Eine Paarung der Stichproben von NSWS-Störnacht vs. Schlafnacht weist hingegen keinen signifikanten Unterschied auf ($p = 0,27$). Durch SWS-Suppression wurde damit die Insulinsensitivität im Vergleich zur NSWS-Störnacht und Schlafnacht um 20 % bzw. 15 % vermindert. Die Ergebnisse sind in Abb. 6 dargestellt und veranschaulichen die signifikante Verminderung der Insulinsensitivität nach SWS-Störnacht im Vergleich zu NSWS-Störnacht und Kontrollnacht.

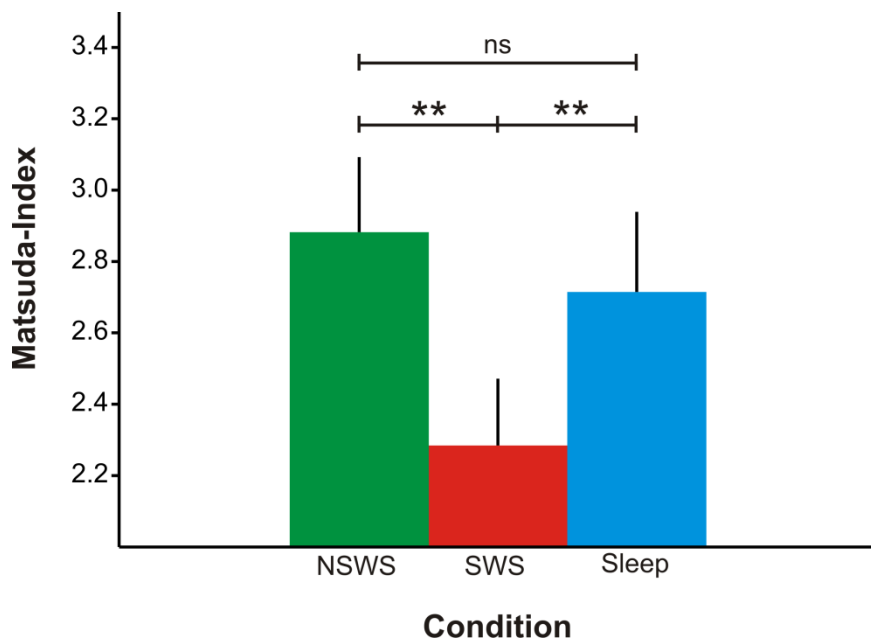


Abb. 6: Darstellung der postprandialen Insulinsensitivität anhand des Matsuda-Index. Die Daten zeigen die Mittelwerte der unterschiedlichen Versuchsnächte mit dem jeweiligen Standardfehler des Mittelwerts. ** $p < 0,01$ errechnet unter Anwendung des gepaarten Student's T-Tests.

4 Diskussion

In meiner Studie wurde der Effekt von gezielter SWS- und NWS-Suppression im Vergleich zu einer physiologischen Schlafnacht auf den Glukosemetabolismus junger gesunder Männer untersucht. Die Resultate der Studie zeigen, dass bereits nach einer Nacht Tiefschlafsuppression bei erhaltener Gesamtschlafdauer eine signifikante Erhöhung der Plasmaglukose und Insulinsekretion im Vergleich zur NWS- und Kontrollnacht zu verzeichnen waren. Weiterhin resultierte hieraus eine deutlich verminderte Insulinsensitivität nach der SWS-Störnacht. Die Plasmakonzentration von Glukagon war durch die SWS-Suppression unbeeinflusst. Dementsprechend ergab sich eine erhöhte Insulin-Glukagon-Ratio und somit ein Indikator für eine anabole Stoffwechsellaage. Im Kontrast hierzu fanden sich keine Einflüsse des REM-Schlafes auf die Parameter der Glukosehomöostase.

4.1 Suppression der Schlafstadien

Die polysomnographischen Aufzeichnungen erlaubten, eine gezielte und spezifische Unterdrückung der Schlafstadien durchzuführen, ohne die physiologische Gesamtschlafdauer zu verändern. Daher kann von selektiver SWS-Suppression gesprochen werden. Vor allem SWS wurde durch die akustischen Störsignale um 79 % stark vermindert, was zu einer signifikanten Zunahme des leichteren Schlafstadiums S 2 führte. Die vergleichende NWS-Suppressionsnacht wies nach unspezifischer Schlafstadiensuppression, orientierend am REM-Schlaf, eine signifikante Reduktion von 22 % auf 17 % REM-Schlaf anteilig an der Gesamtschlafdauer auf. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass sich die Störung des REM-Schlafes, trotz gleicher Interventionsanzahl- und Intensität, weniger effektiv in Bezug auf die verbliebene REM-Dauer gestaltete als die SWS-Störung. Grund hierfür könnte eine schwerere Erweckbarkeit aus diesem Stadium mittels akustischer Interventionen sein, was bereits in früheren Untersuchungen festgestellt wurde (Williams et al., 1964). Weiterhin ist bekannt, dass es während des REM-Schlafes zu einer Übernahme externer, akustischer Stimuli in das Traumgeschehen kommen kann (Maquet et al., 2005). Auch unsere Probanden berichteten interessanterweise davon, kurz vor dem Aufwachen von lauten Sirenen geträumt zu haben. Dieses Phänomen könnte die verminderte Störanfälligkeit gegenüber akustischen Signalen erklären und auch die Tatsache, dass in meiner Studie zwar eine signifikante REM-

Suppression erreicht werden konnte, jedoch nicht zu gleichem Anteil, wie es bei der SWS-Störung möglich war.

SWS sprach auf die akustischen Interventionen dagegen sehr gut an. In anderen Studiendesigns konnte ebenfalls eine suffiziente SWS-Reduktion erreicht werden. In der Studie von Bonnet erfolgte die Störung von SWS ebenfalls in Echtzeit. Die Probanden wurden jedoch vollständig erweckt, sodass der Anteil für das Stadium „Wach“ stark zunahm (Bonnet, 1986). In zitierter Studie wurde auf diese Weise sogar eine SWS-Deprivation auf 2 - 3 % Gesamtanteil erreicht. S 4 konnte vollständig unterdrückt werden. In einer anschließenden Erholungsnacht nahm SWS dafür signifikant zu (von 20 % in der Kontrollnacht auf 24 % in der Erholungsnacht). Somit ist noch eine stärkere Reduktion des SWS-Anteils an der Gesamtschlafdauer möglich, jedoch mit deutlicher Erhöhung des Wach-Anteils, was in unserem Studiendesign vermieden werden konnte und somit die Gesamtschlafdauer nicht reduziert war.

Weitere Arbeiten erreichten gleichermaßen eine suffiziente Unterdrückung von SWS mittels akustischem Störsignal, mit einer vergleichbaren Kompensation der Gesamtschlafdauer durch die Stadien 1 und 2 (Tiemeier et al., 2002; Tasali et al., 2008). Tiemeier et al. reduzierten den SWS-Anteil von 14 % auf 2 % und stellten eine kompensatorische Zunahme von S 1 fest. Tasali et. al. konnten in drei aufeinanderfolgenden Nächten SWS um fast 90 % vermindern, woraus eine Zunahme von S 2 resultierte. Die Gesamtschlafdauer wurde, wie in unserer Studie, nicht beeinflusst. Bezüglich einer Änderung der Schlafarchitektur sind unsere Ergebnisse mit den Beobachtungen einer italienischen Studie vergleichbar, die sich mit der Frage nach Schlafarchitekturänderung bei 2 Nächten aufeinanderfolgender, akustisch vermittelter SWS-Deprivation befasste (Mittelwert SWS-Anteil Nacht 1: 0,29 min, Nacht 2: 0,65 min (Ferrara et al., 1999)). In der anschließenden Erholungsnacht wurden die Anteile der Schlafphasen nach zwei Interventionsnächten untersucht. Ferrara et al. zeigten, dass bei einer selektiven SWS-Deprivation nur S 2 signifikant erhöht war. Interessanterweise musste in der zweiten Deprivationsnacht die Anzahl und Intensität der Störungen erhöht werden, um den SWS zu stören, als läge ein kompensatorischer „SWS-Druck“ vor. Bemerkenswert ist, dass in der anschließenden Erholungsnacht ein signifikant höherer Anteil an SWS gemessen wurde als in der Kontrollnacht und S 2 stark erniedrigt war. Diese Befunde unterstreichen die für den Organismus starke Bedeutung von SWS. Anhand der zitierten Studien darf jedoch nicht geschlussfolgert werden, dass Schlafrestriktion immer eine erhöhte SWS-Dauer nach sich zieht. Nur in Versuchen mit

vollständigem oder zeitlich begrenztem partiellen Schlafentzug konnte eine kompensatorisch erhöhte SWS-Dauer beobachtet werden. Unter chronischer Schlafdeprivation war dieser Effekt nicht mehr feststellbar und es resultierte eine verminderte SWS-Dauer. Diese Tatsache ist entscheidend für die Diskussion einer zunehmend verkürzten Schlafdauer der Bevölkerung und einer damit einhergehenden chronischen Verminderung von SWS, ein Phänomen, das als „Allostase“ bezeichnet wird (Kim et al., 2007). Die starke Verminderung von SWS, die in unserer Studie artifiziell hergestellt wurde, ähnelt der physiologischen Änderung der Schlafarchitektur im Alter. So nimmt der SWS-Anteil im Laufe des Lebens stark ab - sind es noch 80-100 min bei jungen Erwachsenen, verringert er sich bei über 60 Jährigen auf < 20 min (Van Cauter et al., 2000). Wir können daher davon ausgehen, dass wir mit unserem Studiendesign ein nicht unreales Szenario kreiert haben, sondern unsere Schlafdeprivation den physiologischen Schlaf im Alter oder bei chronischen „Kurzschläfern“ simuliert.

4.1.1 Subjektives Schläfrigkeitsgefühl nach den Interventionen

Die Auswertung der Stanford-Schläfrigkeitsskala (SSS) ergab eine signifikant stärkere subjektive Müdigkeit für die Nächte nach den NSWS-Interventionen und der Verminderung des REM-Anteils. Die SWS-Störung zeigte lediglich eine Tendenz zur verstärkten Müdigkeit, war jedoch nicht signifikant. Die Ursache könnte im Verteilungsmuster der beiden Schlafphasen liegen. SWS als dominierendes Stadium der ersten Nachthälfte hat nach unseren Daten weniger Einfluss auf die subjektive Schläfrigkeit des Folgetages im Vergleich zum REM-Schlaf, dem dominierenden Stadium der zweiten Nachthälfte. In der Arbeit von Bonnet zeigte sich ebenfalls ein signifikant höherer SSS-Wert nach den Interventionsnächten, die mit einer Verminderung des REM-Schlafes einhergingen (Bonnet, 1986). Allerdings ist in den Deprivationsnächten von Bonnet auch der SWS signifikant vermindert, sodass hier keine genaue Trennung der Effekte der jeweiligen Schlafphasen möglich ist. In der Studie von Spiegel et al. mit einer Schlafdeprivation auf vier Stunden war anteilig der REM-Schlaf am stärksten vermindert (Spiegel et al., 1999). SWS war in der Gesamtverteilung nicht signifikant gestört. Auch hier zeigte sich ein deutlich erhöhter Wert in der SSS für die subjektiv wahrgenommene Schläfrigkeit im Vergleich zur Kontrollnacht. Es kann daher vermutet werden, dass vor allem ein ausreichender REM-Schlaf entscheidend für die subjektive Wachheit am nächsten Morgen ist.

4.2 Plasmaglukose, Insulin und Glukagon

Die Hypothese, dass eine SWS-Deprivation mit einer Verschlechterung der Glukosehomöostase einhergeht, konnten unsere Daten bestätigen. Für den Folgetag nach SWS-Suppression konnte eine signifikante Erhöhung von Plasmaglukose und Insulinausschüttung festgestellt werden, aus welcher eine verminderte Insulinsensitivität resultiert. So wurde die Insulinsensitivität im Vergleich zur NSWS-Nacht um 20 % bzw. 15 % im Vergleich zur Kontrollnacht reduziert. Eine Veränderung der Glukagonsekretion wurde nicht beobachtet. Unseren Erkenntnissen zufolge sind diese gewonnenen Daten somit nicht von der Anzahl nächtlicher Störungen oder NSWS-Suppression abhängig, sondern alleinig von der selektiven SWS-Suppression. Beeindruckend ist die Tatsache, dass schon nach einer einzelnen Versuchsnacht ein signifikant negativer Effekt auf die Glukosehomöostase erreicht wurde, was zeigt, wie vulnerabel der Glukosemetabolismus in Hinblick auf den SWS ist.

Unsere Daten bestätigen die Erkenntnisse früherer Studien, die bei selektiver Schlafdeprivation erstmals Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von SWS und Glukosemetabolismus sahen. Tasali et al. erreichten eine starke Reduktion von SWS in drei aufeinanderfolgenden Nächten mit einer Verminderung von Glukosetoleranz und Insulinsensitivität um 23 % und 25 % im Vergleich zur Schlafnacht (Tasali et al., 2008). Anhand unserer Daten, die im Gegensatz zur Arbeit von Tasali et al. eine Kontrollnacht mit NSWS-Suppression enthalten, lässt sich nun differenzieren, dass alleinig nach SWS-Suppression o.g. Effekte auftreten, nicht aber nach NSWS-Suppression.

Weiterhin konnte Tasali keine Veränderung der peripheren Insulinkonzentration feststellen, wohingegen unsere Daten einen deutlichen Anstieg der Insulinkonzentration von 29 % im Vergleich zur Kontrollnacht aufzeigen. Dies ist möglicherweise darin begründet, dass nach drei Nächten konsekutiver SWS-Störung eine Adaption der Insulinsekretion erfolgt, wohingegen nach nur einer gestörten Nacht noch eine vermehrte Insulinsekretion beobachtet werden kann. Die Verminderung von Glukosetoleranz und Insulinsensitivität hingegen sind mit unseren Daten vergleichbar. Wie bereits beschrieben lassen sich unsere Ergebnisse im Vergleich zur Arbeit von Tasali jedoch eindeutig der Suppression von SWS zuordnen, da in der NSWS-Bedingung weder ein Einfluss auf die Glukosetoleranz noch auf Insulinsekretion und -sensitivität beobachtet werden konnte. Ein eventueller Störfaktor in den Daten von Tasali et al. ist darüber hinaus die Tatsache, dass ein gemischtes Probandenkollektiv gewählt wurde, da vier der neun Probanden weiblich waren. Variierende hormonelle Einflüsse durch den weiblichen Zyklus auf den

Glukosemetabolismus sind bekannt (Basu et al., 2006). Unsere Daten wurden ausschließlich an Männern erhoben und sind daher nicht anfällig für Beeinflussungen dieser Art. Es obliegt daher weiteren Untersuchungen, geschlechterübergeordnete Unterschiede oder Gemeinsamkeiten in der Glukosehomöostase nach SWS-Störung zu untersuchen, um so Erkenntnisse hinsichtlich einer Allgemeingültigkeit unserer Befunde zu gewinnen.

Eine Studie mit einem anderen Studiendesign, die in Kontrast zu unseren Ergebnissen steht, ist die Arbeit von Buxton et al. (Buxton et al., 2010). Die Ergebnisse stehen insofern mit unseren im Widerspruch, als dass sich hier eine Verminderung der Insulinsensitivität bei unveränderter SWS-Dauer zeigte. Es wurde nach 8 Nächten mit verlängerter Schlafdauer (< 10 h) eine einwöchige Schlafdeprivation angeschlossen (5 h/Nacht). Zur Untersuchung des Glukosemetabolismus dienten ein ivGTT sowie die hyperinsulinämische Glukose-Clamp-Technik. Mit beiden Methoden konnten Buxton et al. eine Verminderung der Insulinsensitivität feststellen (-20 % mit ivGTT, -11 % mit Clamp-Technik). Die polysomnographischen Ergebnisse dieser Studie verzeichnen für die Schlafdeprivationsbedingung zwar eine deutliche Verminderung der Gesamtschlafzeit, jedoch wurde SWS nicht signifikant unterdrückt. Eine ähnlich konzipierte Studie mit Verminderung der Gesamtschlafzeit bei Erhalt der SWS-Dauer erbrachte ebenfalls eine verminderte Insulinsensitivität bei jungen gesunden Probanden (Klingenberg et al., 2013). Ein Kritikpunkt der Studie von Buxton et al. ist gegebenenfalls im Probandenkollektiv zu sehen. Es handelte sich zwar ausschließlich um junge Männer, jedoch wurden auch Personen mit einem BMI bis zu 30 eingeschlossen. Übergewicht ist per se bereits ein Risikofaktor für eine diabetogene Stoffwechsellage mit möglicherweise bereits reduzierter Insulinsensitivität und kann somit einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben (Mokdad et al., 2001). Es könnte bei übergewichtigen Probanden zu einer veränderten metabolischen Reaktion auf den Schlafentzug gekommen sein, die sich in Form einer stärker verminderten Insulinsensitivität äußert (Koren et al., 2011). Daher bräute eine vergleichende Studie mit normal- vs. übergewichtigen Probanden entscheidende Zusatzerkenntnisse. Möglicherweise hat auch das vorangehende „Lang-Schlafintervall“ mit einer Schlafdauer bis zu 10 Stunden noch einen Effekt auf die Messwerte, da eine verminderte Insulinsensitivität auch bei Personen mit erhöhter Schlafdauer beobachtet wurde (Liu et al., 2013). Des Weiteren kann diskutiert werden, dass Buxton et al. keinen kompensatorischen Anstieg der Insulinkonzentration verzeichnen konnten, während in der Arbeit von Klingenberg et al. eine Erhöhung der Insulinkonzentration beobachtet wurde,

nicht aber eine Veränderung der Plasmaglukose. Unsere Daten zeigen, dass trotz einer vermehrten Insulinkonzentration eine erhöhte Plasmaglukose aus den SWS-Nächten resultierte. Die Tatsache, dass trotz einer kompensatorisch gesteigerten

Insulinkonzentration eine erhöhte Plasmaglukose gemessen wurde, betont somit den tiefgreifenden Effekt einer SWS-Störung für die Glukosehomöostase.

Ein anderes Studienmodell mit ungezielter Schlaffragmentation stützt unsere Erkenntnisse.

Stamatakis et al. untersuchten den Glukosemetabolismus nach zwei Nächten

unspezifischer Schlafstörung (ca. 31,4 akustische Stimuli pro Stunde, (Stamatakis und

Punjabi, 2010)). So konnten SWS- und REM-Schlaf unterdrückt werden. Der SWS-Anteil

wurde im Gegensatz zum REM-Schlaf bei unveränderter Gesamtschlafdauer signifikant

vermindert. Es konnte eine verminderte Insulinsensitivität von - 25 % berechnet werden

sowie eine um 20 % verringerte Glukose-Effektivität. Letztere beschreibt, inwiefern

Glukose unter basalen Insulinleveln die endogene Glukoseproduktion unterdrückt und die

Glukoseaufnahme steigert (Tokuyama et al., 1998). Dies zeigt erneut, dass auch nach

unbeeinflusster Schlafdauer unter alleiniger Suppression von SWS ein messbarer Effekt

auf die Insulinsensitivität beobachtet werden kann.

Die besondere Rolle des SWS wird außerdem indirekt durch eine niederländische Arbeit

gestützt, in der die Untersuchung des Glukosemetabolismus nach Schlaffragmentierung

erfolgte (Gonnissen et al., 2012). Die Probanden wurden in regelmäßigen Abständen

geweckt. Die REM-Schlafdauer konnte so signifikant vermindert werden, jedoch blieb der

SWS konstant. In den anschließenden Messungen konnte bei unverändertem SWS-Anteil

keine Änderung der Plasmaglukosekonzentration nachgewiesen werden. Die

Insulinkonzentration war am folgenden Morgen sogar vermindert. Dies spricht ebenfalls

dafür, dass trotz geringerer REM-Dauer bei ausreichend SWS-Anteil kein negativer Effekt

auf die Insulinsensitivität besteht. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Schmid et

al., welche zeigte, dass trotz einer Verminderung der Schlafdauer (auf 4,5 h) bei

uneingeschränkter SWS-Dauer kein Einfluss auf Glukosekonzentration, Insulin und

Insulinsensitivität messbar war (Schmid et al., 2009).

Interessant scheint weiterhin die Frage, wie im Alltag eine Reversibilität der o.g. Effekte

nach Schlafentzug verläuft bzw. inwiefern sich ein Erholungsschlaf nach chronischem

Schlafentzug auf die Insulinsensitivität auswirkt (Killick et al. 2015). Bei chronischen

Kurzschläfern wurden drei Erholungsnächte (10 h) am Wochenende beurteilt, in denen

sich im Vergleich zur Kontrollnacht mit 6 Stunden Schlaf eine deutliche Verbesserung der

Insulinsensitivität zeigte. Eine weitere Gruppe durchlief drei Nächte 10-stündigen Schlaf

mit SWS-Suppression, welche zwar signifikant, jedoch mit einer absoluten Reduktion von 12 min sehr gering ausfiel. Hier zeigten sich entgegen unserer Erkenntnisse keine Unterschiede in der Insulinsensitivität; allerdings handelt es sich auch um ein Kollektiv mit vorangegangener dauerhafter Schlafdeprivation. Dennoch ist die Tatsache, dass Erholungsschlaf bei chronischen Kurzschläfern eine Verbesserung der Insulinsensitivität bewirkt, für den klinischen Alltag ein wichtiger Ansatz. In einer Fall-Kontroll-Studie mit polysomnographischen Aufzeichnungen bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern konnte unsere These ebenfalls erhärtet werden. In der Arbeit von Pallayova et al. wurde gezeigt, dass sowohl die SWS-Dauer als auch die NSWS-Dauer bei einer verschlechterten Glukosestoffwechsellaage verändert sind. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus Typ 2 über eine reduzierte SWS-Dauer im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe verfügten, während der NSWS-Anteil erhöht war (Pallayova et al. 2010).

Die Relevanz unserer Daten wird weiterhin durch eine dänische Kohortenstudie unterstrichen, welche ein Kollektiv betrachtete, dass unfreiwillig einer permanenten nächtlichen akustischen Störung ausgesetzt war, nämlich nächtlichem Straßenlärm (Sorensen et al. 2013). Unter der Vorstellung, dass insbesondere Tiefschlaf durch ungezielte akustische Störungen beeinflusst wird und weniger der REM-Schlaf (s.a. 4.1) kann vermutet werden, dass vor allem die Dauer von SWS beeinträchtigt war, allerdings wahrscheinlich auch der Wachzustand und die Gesamtschlafdauer. Dieses Setting stellt somit gewissermaßen eine natürliche SWS-Suppression im Alltag dar und hatte nachweislich einen negativen Einfluss auf den Glukosemetabolismus. Nach Sorensen et al. zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang von Personen, die über mehrere Jahre nächtlichem Straßenlärm ausgesetzt waren und der Inzidenz für Diabetes mellitus Typ 2. So wiesen Personen, die nachts einem um 10 dB höheren Level an Straßenlärm ausgesetzt waren als der Durchschnitt der Kohorte eine um 1,1 erhöhte Inzidenzrate für T2DM auf als Studienteilnehmer mit ungestörter Umgebung. Inwiefern sich ein Einfluss auf Insulinsensitivität/-sekretion und Glukagonsekretion findet, geht aus den Daten leider nicht hervor, da lediglich T2DM betrachtet wurde. Dabei ist die Zahl der Personen, die möglicherweise bereits eine verminderte Glukosetoleranz aufweisen, in den Daten noch gar nicht berücksichtigt. Geht man davon aus, dass die Personen in dieser Studie eine Verminderung der Schlafqualität durch wiederholte akustische Störungen erfuhren, ergänzen diese Daten unsere These und schlagen die Brücke zwischen der artifiziellen Störung im Schlaflabor und der Schlafstörung aus dem natürlichen Umfeld eines

Individuums.

Die Datenlage zum Hormonverlauf von Glukagon in Schlafstudien ist erstaunlicherweise beschränkt. Als wichtigster Antagonist von Insulin wird es in den wenigsten Studien, die sich mit Insulin und Insulinsensitivität bei Schlafdeprivation befassen, mit benannt. Unsere Daten zeigen keine signifikante Veränderung im Tagesprofil von Glukagon im Vergleich der SWS-Nacht zur NSWS- und Schlafnacht. Die Insulin-Glukagon-Ratio mit einer signifikanten Erhöhung in der SWS-Nacht spiegelt dies aufgrund der unproportionalen Konzentrationserhöhung von Insulin ebenfalls wider. Unter der Annahme, dass erhöhte Plasmaglukose und Insulinsekretion einen Reiz zur Unterdrückung der Glukagonsekretion darstellen, steckt auch hierin eine entscheidende Aussage. Ein Faktor bei der Entstehung einer verminderten Glukosetoleranz ist auch die relative „Hyperglukagonämie“ (Aronoff et al., 2004). Unsere Ergebnisse zeigen zwar keine Erhöhung der Glukagonkonzentration, jedoch auch keine gegenregulatorische Verminderung bei erhöhter Plasmaglukose und gesteigerter Insulinsekretion. Diese Verläufe könnten folglich ebenso als fehlender kompensatorischer Effekt interpretiert werden und betonen die verschlechterte Stoffwechsellage bei SWS-Deprivation.

In der Studie von Schmid et al. wurden die Glukagonverläufe unter einer Schlafdauer von viereinhalb Stunden bestimmt und zeigten erstaunlicherweise eine Verminderung der Glukagonkonzentration (Schmid et al., 2009). Auch in einem weiteren Studienmodell zeigte sich ein ähnlicher Trend nach zwei aufeinanderfolgenden Nächten reduzierten Schlafes mit einer Schlafdauer von vier Stunden (Schmid et al., 2011). Dort konnte bei einer Verschlechterung der Insulinsensitivität und Erhöhung der Plasmaglukose nach Schlafrestriktion ebenfalls ein erniedrigtes Plasmaglukagon beobachtet werden. Die Annahme, dass eine Verschlechterung der Glukosehomöostase durch Schlafstörung mit einer Hyperglukagonämie einhergeht, lässt sich anhand dieser Daten nicht bestätigen. In beiden Studien konnte der SWS nicht signifikant supprimiert werden, sondern lediglich die Gesamtschlafdauer. Im Kontext mit unseren Ergebnissen kann daher vermutet werden, dass der SWS auch einen Einfluss auf die Glukagonsekretion hat. Möglicherweise sind jedoch andere Studiendesigns mit längeren Experimentalphasen nötig, um den Effekt einer vermehrten Glukagonausschüttung zu erzielen. Im Tierversuch mit Ratten konnte nach extremem Schlafentzug eine Erhöhung des Plasmaglukagons gemessen werden (Martins et al., 2010). Um die Auswirkungen von chronischer Schlafdeprivation auf Glukagon beim Menschen zu erfassen, sind daher weitere Untersuchungen notwendig.

Die Mechanismen, die unseren Beobachtungen zu Grunde liegen, sind wahrscheinlich

vielfältiger Genese. In Schlafsuppressionsstudien, die eine Veränderung der Glukosehomöostase feststellten, fanden sich verschiedene Hinweise, die mögliche Erklärungen für unsere Ergebnisse liefern. Tasali et al. beobachteten eine Erhöhung der Sympathikusaktivität um 14 % (Tasali et al., 2008). Berücksichtigt man, dass SWS unter physiologischen Bedingungen das Stadium mit der niedrigsten sympathischen Aktivität repräsentiert (Brandenberger et al., 2001) und dass eine erhöhte sympathische Aktivität mit einer gesteigerten Insulinresistenz verbunden ist (Lucassen et al., 2012), ist hierüber ein Einfluss auf die Glukosehomöostase bei Schlafstörungen denkbar. Daher liegt es nahe, dass besonders der SWS ein vulnerables Stadium in Bezug auf die sympathovagale Balance darstellt und dass eine Verminderung von SWS mit konsekutiver Erhöhung der sympathischen Aktivität somit Einfluss auf den Glukosemetabolismus hat. Bekannt ist, dass eine vermehrte Sympathikusaktivität über eine Inhibierung der intrazellulären Glukoseaufnahme die Plasmaglukosekonzentration erhöht. Des Weiteren induziert sympathische Aktivität eine verminderte Insulinsensitivität und steigert die hepatische Glukoneogenese. All diese Faktoren stellen charakteristische Veränderungen der Glukoseintoleranz dar (Fehm et al., 2006). Lediglich die von uns beobachtete erhöhte Insulinausschüttung lässt sich nicht mit der physiologischen Wirkungsweise des Sympathikus erklären. Es kann jedoch spekuliert werden, dass diese Beobachtung, losgelöst von der sympathischen Aktivität, einen Adaptionsprozess aufgrund der erhöhten Plasmaglukose widerspiegelt.

Einen weiteren wichtigen Erklärungsansatz für eine Verschlechterung des Glukosemetabolismus bietet der Einfluss von SWS auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HHN) vermittelt über die Wirkung von Cortisol. Als Antagonist von Insulin begünstigt es eine diabetogene Stoffwechsellage. Der mit dem Schlafentzug verbundene Stress wird als Stimulator der HHN-Achse diskutiert (Crestani et al., 2013). Passend zu dieser Annahme zeigten Studien mit partieller oder vollständiger Schlafdeprivation erhöhte Cortisolkonzentrationen am folgenden Nachmittag und Abend (Spiegel et al., 1999; Nedeltcheva et al., 2009; Benedict et al., 2011). In direktem Kontext des SWS lässt sich anmerken, dass Tasali et al. keinen signifikanten Effekt der Cortisolkonzentration nach gezielter SWS-Deprivation beobachten konnten (Tasali et al., 2008), während andere Studien nach zweitägiger Schlaffragmentation und verminderter SWS-Dauer erhöhte morgendliche Cortisolspiegel gemessen haben (Stamatakis et al., 2010). Aufgrund unseres Studiendesigns lässt sich jedoch kein unmittelbarer Zusammenhang unserer Ergebnisse und der sympathovagalen Balance bzw.

Cortisolkonzentration aufzeigen. Daher scheinen fortführende Untersuchungen diesbezüglich von großer Relevanz.

Als weiterer potentieller Effekt, der unsere Beobachtungen erklärt, ist möglicherweise eine Aktivierung proinflammatorischer Prozesse zu diskutieren. Eine vermehrte Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren nach Schlafentzug wurde mehrfach dokumentiert (Mullington et al., 2010; Faraut et al., 2012). So konnte jeweils nach Schlafsuppression insbesondere ein Anstieg von Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Il-6, Il-17 und hoch-sensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) nachgewiesen werden (Irwin et al., 2006; van Leeuwen et al., 2009; Faraut et al., 2011) sowie erhöhte Leukozytenkonzentrationen (van Leeuwen et al., 2009). Weiterhin sind all diese Marker mit einer Verschlechterung der Insulinresistenz assoziiert (Wieser et al., 2013; Odegaard, 2013) bzw. sind proinflammatorische Prozesse bereits ein anerkannter Prädiktor für das Auftreten von T2DM (Wang et al., 2013; Bao et al., 2018). Spezifisch für SWS konnte darüber hinaus sogar eine inverse Korrelation von SWS-Dauer und Il-6 Konzentration aufgezeigt werden (Burgos et al. 2006), wohingegen beim REM-Schlaf eine vermehrte REM-Dauer mit erhöhter Il-6-Konzentration in Zusammenhang gebracht wurde (Thomas et al., 2011). Im Kontrast dazu steht die bereits zitierte Studie von Stamatakis et al., in der sich trotz signifikant reduzierter SWS-Dauer keine Veränderung von Il-6 und hs-CRP-Konzentrationen messen ließ (Stamatakis et al., 2010), sodass hier eine abschließende Schlussfolgerung derzeit nicht möglich ist.

Es finden sich noch weitere Mechanismen, die zur Interpretation unserer Ergebnisse beitragen könnten. Die Bedeutung, die SWS speziell für das Gehirn hat, zeigt sich in Beobachtungen von Schlaf und zerebralem Glukoseverbrauch. Wie bereits beschrieben, stellt SWS das Stadium mit der niedrigsten zerebralen Glukoseaufnahme dar (Maquet, 1995; Nofzinger et al., 2002). Es ist daher denkbar, dass über eine Störung von SWS Einfluss auf die zentralnervöse Steuerung des Glukosemetabolismus genommen wird und so Abweichungen zentralnervös gelenkter Sekretionsmuster erfolgen. Darüber hinaus muss auch die Rolle des Schlafes auf das metabolische Gedächtnis des Gehirns als mögliche Ursache für die vorliegenden Befunde diskutiert werden. Ein kritischer Einfluss von SWS auf metabolische Prozesse scheint denkbar, da bekanntermaßen die Gedächtniskonsolidierung durchaus von SWS beeinträchtigt wird (Plihal et al., 1999; Born et al., 2006). Ein Eingreifen in diesen Konsolidierungsprozess könnte daher in einer Veränderung der angestrebten „Soll-Werte“ resultieren (Peters et al., 2004; St Clair Gibson et al., 2005) und so bsw. erhöhte Plasmaglukosespiegel bewirken. Der zentrale

Mechanismus, der unsere Beobachtungen bedingt, lässt sich anhand unserer Methodik jedoch nicht nachvollziehen und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen werden.

4.3 Stärken und Limitationen der Studie

Wie alle human-experimentellen Schlafstudien weist auch unsere Studie methodische Einschränkungen auf. So ist allein das Schlaflabor und sein Umfeld eine für den Probanden ungewohnte Umgebung und hat möglicherweise einen modifizierenden Einfluss auf das Schlafverhalten, auch wenn vorausgehend eine Habituationsnacht erfolgte. Des Weiteren ist unsere Studie lediglich eine Momentaufnahme der Veränderungen des Glukosemetabolismus nach den jeweiligen Experimentalnächten. Inwiefern es zu einer Adaptation nach mehreren SWS-Störnächten kommt bzw. wie schnell sich der Organismus nach den Experimentalnächten erholt, ist nicht aus unseren Ergebnissen abzuleiten. Es können daher allein aus den hier vorgestellten Daten keine Aussagen über Auswirkungen eines chronischen SWS-Entzuges getroffen werden.

Vorteile, aber auch Limitationen, sind in unserem Probandenkollektiv begründet. Dieses umfasste ausschließlich junge, gesunde, normalgewichtige Männer, die nach strengen Kriterien ausgewählt wurden. Ein Einfluss exogener Störfaktoren, wie Medikamente und Drogen, führte zum Ausschluss. Personen mit unregelmäßigem Schlafrhythmus, Schichtarbeiter und habituelle Kurz- und Langschläfer wurden ebenfalls ausgeschlossen. Zudem wurde die Schlafqualität des Einzelnen im Voraus anhand einer ausreichenden SWS-Aktivität geprüft. Anhand der Ergebnisse aus diesem streng ausgewählten Kollektiv lassen sich jedoch keine Schlussfolgerungen in Bezug auf Frauen, ältere Menschen, Übergewichtige und Personen mit einem bereits eingeschränkten Glukosemetabolismus ziehen, wodurch die Übertragbarkeit unserer Daten limitiert ist. Dennoch muss berücksichtigt werden, dass eine Verschlechterung der Stoffwechsellage bereits nach einer Nacht SWS-Störung bei gesunden Probanden durchaus die besondere Bedeutung von SWS für den Glukosemetabolismus betonen könnte.

Weiterhin sollte in Folgestudien die Bestimmung der Cortisolkonzentration sowie die Messung der Sympathikusaktivität durchgeführt werden, um oben diskutierte Mediatoren unserer Beobachtungen bewerten zu können. Bezüglich der Schlafdeprivation lässt sich festhalten, dass sowohl eine signifikante Störung von NSWS-Schlaf und SWS erreicht werden konnten. Die NSWS-Störung gestaltete sich jedoch schwieriger und konnte nicht in gleichem Maße wie die SWS-Störung realisiert werden. Dennoch liegt ein entscheidender

Vorteil unserer Untersuchungen in der selektiven Schlafstörung. So war es durch den Entzug einzelner Schlafphasen möglich, eine realitätsnähere Situation zu simulieren, in der vor allem die Schlafqualität mit resultierend erhöhtem Anteil leichter Schlafstadien beeinträchtigt ist.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Meine Studie konnte bestätigen, dass allein die gezielte Unterdrückung von SWS bei unveränderter Gesamtschlafdauer mit einer Verminderung der Glukosetoleranz einhergeht. Hinsichtlich der einzelnen Mechanismen, die diesen Effekt determinieren kann hier keine Aussage getroffen werden und es bedarf weiterer Untersuchungen die Pathophysiologie, die unseren Daten zu Grunde liegt, zu beleuchten. Die Tatsache, dass unser Probandenkollektiv nur aus jungen, gesunden Männern bestand und bei diesen, signifikante Veränderungen von Plasmaglukose und Insulinkonzentration gesehen wurden, stellt zwangsläufig die Frage, wie sich eine SWS-Suppression bei Personen mit bereits vorliegender Glukosetoleranzstörung auswirken würde. Weiterhin lassen sich aus den hier gewonnenen Ergebnissen keine Vorhersagen für chronische Schlafstörungen treffen. Betrachtet man jedoch die vielfältigen Bedingungen die mit einer SWS-Suppression einhergehen, wie beispielsweise das Schlafapnoesyndrom, der Rückgang der SWS-Dauer im Alter, medikamentös induzierte SWS-Suppression oder chronische Kurzschläfer, wird die mögliche Tragweite unserer Beobachtungen deutlich. Die vorliegenden Daten unterstützen somit die klinische Relevanz eines qualitativ hochwertigen Schlafes und das Verständnis um den Zusammenhang von Schlaf und der Volkskrankheit Diabetes mellitus. Berücksichtigt man die steigende Inzidenz von Diabetes mellitus und die weitreichenden Folgen für Individuum und Gesundheitsökonomie, wird deutlich, dass jeder Beitrag zur Erfassung der multifaktoriellen Genese für die klinische Diagnostik von eminenter Bedeutung ist. Die Konsequenz für den klinischen Alltag könnte darin bestehen, die entsprechenden Risikogruppen, bei denen eine reduzierte SWS-Dauer vermutet wird, regelmäßigen Kontrollen der Glukosetoleranz zu unterziehen und eine Verbesserung der Schlafarchitektur anzustreben. Weiterhin könnte auch bei einem schlecht einstellbaren Diabetes mellitus differentialdiagnostisch eine begleitende Schlafstörung wie bsw. das Schlafapnoesyndrom erwogen werden, um über eine entsprechende Optimierung der Schlafstruktur die Grundkrankheit effektiver behandeln zu können. Darüber hinaus stellen möglicherweise auch Pharmaka, die SWS-fördernd wirken, einen interessanten Ansatz zur Therapie von Patienten mit nachweislich reduziertem SWS dar, vor allem wenn

berücksichtigt wird, dass der SWS-Anteil im Laufe des Lebens stark abnimmt und dieses Phänomen aufgrund der demographischen Entwicklung immer mehr Menschen betreffen wird. Bislang nachgewiesene pharmakologische Optionen für eine Stimulierung von SWS sind die orale Zufuhr von Gamma-Hydroxybutyrat (GHB) oder Ritanserin, sodass anschließende Studien mit der Fragestellung nach einem positiven Effekt auf SWS-Dauer und Glukosemetabolismus interessant wären.

Zusammenfassend bedürfen letztere Gedankenansätze weiterer Untersuchungen an unterschiedlichen Probandenkollektiven, um weitere Einblicke in die Pathophysiologie der hier gewonnenen Erkenntnisse zu erreichen und perspektivisch klinische Empfehlungen aussprechen zu können.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung: Epidemiologische und klinische Studien zeigen, dass ein enger Zusammenhang von Schlafdeprivation mit einem erhöhten Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 besteht. Frühere Arbeiten vermuten in diesem Kontext einen Zusammenhang von SWS-Deprivation und einer Verminderung der Glukosetoleranz. Im klinischen Alltag bestehen vielfältige Bedingungen mit SWS-Deprivation bsw. beim OSAS, Insomnie, einigen psychiatrischen Erkrankungen oder durch pharmakologisch induzierte SWS-Reduktion. Meine Arbeit untersuchte daher, ob insbesondere die gezielte Suppression von Tiefschlaf (SWS) - im Vergleich zu einer Störung von REM-Schlaf (NWS) - gegenüber physiologischem Schlaf einen negativen Effekt auf die Glukosehomöostase hat.

Material und Methoden: In einer randomisierten Crossover-Studie durchliefen 16 junge, normalgewichtigen Männer drei separate Experimentalnächte: eine Nacht mit Störung von SWS, eine weitere Nacht mit Störung von NWS-Schlaf und eine Kontrollnacht. Die Interventionen erfolgten mittels akustischer Signale, sobald die Probanden das zu störende Schlafstadium erreichten, und wurde beendet, wenn das zu störende Stadium verlassen wurde. Am Folgetag schlossen sich ein oraler Glukosetoleranztest sowie Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von Plasmaglukose, Insulin und Glukagon an.

Ergebnisse: Die polysomnographischen Aufzeichnungen zeigten für die jeweilige Störnacht sowohl eine signifikante Verminderung des SWS-, als auch des REM-Schlafs. Die im Anschluss an den OGTT gemessenen Verläufe von Plasmaglukose und Insulin waren nach der SWS-Störnacht im Vergleich zu Kontroll- und NWS-Störnacht signifikant erhöht (für beide: Glukose: $p = 0,03$; Insulin $p < 0,01$). Unter Kalkulation des Matsuda-Index war die Insulinsensitivität nach der SWS-Störnacht im Vergleich zur NWS-Nacht um 20 % reduziert. Für die Glukagon-Konzentration ließ sich kein signifikanter Effekt ermitteln.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass nur nach einer Nacht SWS-Störung eine signifikant erhöhte Plasmaglukosekonzentration und eine verminderte Insulinsensitivität bei gleichbleibender Glukagonkonzentration und damit anaboler Stoffwechselsituation zu verzeichnen war. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass insbesondere der SWS ein entscheidender Faktor im Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Veränderungen der Glukosehomöostase ist. Für den klinischen Alltag kann daher eine engmaschige Kontrolle des Glukosemetabolismus bei Personen mit potentiell vermindertem SWS diskutiert werden.

6 Literatur

- Aeschbach D., Cutler A.J., Ronda J.M. (2008). "A role for non-rapid-eye-movement sleep homeostasis in perceptual learning." J Neurosci 28(11): 2766-2772.
- Akerstedt T., Kecklund G., Ingre M., Lekander M., Axelsson J. (2009). "Sleep homeostasis during repeated sleep restriction and recovery: support from EEG dynamics." Sleep 32(2): 217-222.
- Aldabal L. und Bahammam A.S. (2011). "Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation." Open Respir Med J 5: 31-43.
- Andrews R.C. und Walker B.R. (1999). "Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets." Clin Sci (Lond) 96(5): 513-523.
- Aronoff L., Berkowitz K., Shreiner B., Want L. (2004). "Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon." Diabetes Spectrum Volume 17, Number 3, 2004 17(3): 183-190.
- Aronsohn R.S., Whitmore H., Van Cauter E., Tasali E. (2010). "Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes." Am J Respir Crit Care Med 181(5): 507-513.
- American Diabetes Association (2018). "Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017." Diabetes Care 41(5): 917-928.
- Babu A.R., Herdegen J., Fogelfeld L., Shott S., Mazzone T. (2005). "Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea." Arch Intern Med 165(4): 447-452.
- Baldeweg S.E., Golay A., Natali A., Balkau B., Del Prato S., Coppack S.W. (2000). "Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)." Eur J Clin Invest 30(1): 45-52.
- Bao X, Borne Y., Johnson L., Muhammad I.F., Persson M., Niu K., Engström (2018). "Comparing the inflammatory profiles for incidence of diabetes mellitus and cardiovascular diseases: a prospective study exploring the 'common soil' hypothesis." Cardiovasc Diabetol 17(1): 87.
- Barthel A. und Schmoll D. (2003). "Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis." Am J Physiol Endocrinol Metab 285(4): E685-692.
- Basu R., Dalla Man C., Campioni M., Basu A., Klee G., Toffolo G., Cobelli C., Rizza R.A. (2006). "Effects of age and sex on postprandial glucose metabolism: differences in glucose turnover, insulin secretion, insulin action, and hepatic insulin extraction." Diabetes 55(7): 2001-2014.
- Begg D.P. und Woods S.C. (2013). "Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective." Adv Physiol Educ 37(1): 53-60.
- Benca R.M., Obermeyer W.H., Thisted R.A., Gillin J.C. (1992). "Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis." Arch Gen Psychiatry 49(8): 651-668; discussion 669-670.
- Benedict C., Hallschmid M., Lassen A., Mahnke C., Schultes B., Schiöth H.B., Born J., Lange T. (2011). "Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men." Am J Clin Nutr 93(6): 1229-1236.

- Berdel M.B., Classen M., Diehl V., Kochsiek K., Schmiegel W. (2004). Innere Medizin. Kap. Stoffwechsel, S. 1531-1561, 5. Auflage, München, Urban & Fischer.
- Blat S. und Malbert C.H. (2001). "The vagus is inhibitory of insulin secretion under fasting conditions." Am J Physiol Endocrinol Metab. 281(4): 782-788.
- Boden G. (1997). "Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM." Diabetes 46(1): 3-10.
- Bogardus S.L., Howard B.V., Reaven G., Mott D. (1984). "Relationships between insulin secretion, insulin action, and fasting plasma glucose concentration in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects." The Journal of Clinical Investigation 74: 1238-1246.
- Bonnet M.H. (1986). "Performance and sleepiness following moderate sleep disruption and slow wave sleep deprivation." Physiol Behav 37(6): 915-918.
- Borberly A. (1998). "Das Geheimnis des Schlafes- Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung." Tag des Zugriffs 12.10.11, from <http://www.pharma.uzh.ch/static/schlafbuch/INHALT.htm>.
- Born J., Rasch B., Gais S. (2006). "Sleep to remember." Neuroscientist 12(5): 410-424.
- Brandenberger G., Ehrhart J., Piquard F., Simon C. (2001). "Inverse coupling between ultradian oscillations in delta wave activity and heart rate variability during sleep." Clin Neurophysiol 112(6): 992-996.
- Buren J., Lindmark S., Renström F., Eriksson J.W. (2003). "In vitro reversal of hyperglycemia normalizes insulin action in fat cells from type 2 diabetes patients: is cellular insulin resistance caused by glucotoxicity in vivo?" Metabolism 52(2): 239-245.
- Burgos I., Richter L., Klein T., Fiebich B., Feige B., Lieb K., Vorderholzer U., Riemann D. (2006). "Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study." Brain Behav Immun 20(3): 246-53.
- Buxton O.M., Pavlova M., Reid E.W., Wang W., Simonson D.C., Adler G.K. (2010). "Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men." Diabetes 59(9): 2126-2133.
- Buyse D.J., Reynolds C.F. III, Monk T.H., Hoch C.C., Yeager A.L., Kupfer D.J. (1991). "Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)." Sleep 14 (4): 331-8.
- Crestani C.C., Alves F.H., Gomes F.V., Resstel L.B., Correa F.M., Herman J.P. (2013). "Mechanisms in the bed nucleus of the stria terminalis involved in control of autonomic and neuroendocrine functions: a review." Curr Neuropharmacol 11(2): 141-159.
- Dawson A., Abel S.L., Loving R.T., Dailey G., Shadan F.F., Cronin J.W., Kripke D.F., Kline L.E. (2008). "CPAP therapy of obstructive sleep apnea in type 2 diabetics improves glycemic control during sleep." J Clin Sleep Med 4(6): 538-542.
- DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. (1979). "Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance." Am J Physiol 237(3): E214-223.
- Dijk, D. J. (1995). "EEG slow waves and sleep spindles: windows on the sleeping brain." Behav Brain Res 69(1-2): 109-116.

- Dimsdale J.E., Norman D., DeJardin D., Wallace M.S. (2007). "The effect of opioids on sleep architecture." J Clin Sleep Med 3(1): 33-36.
- Donga E., Van Dijk M., Van Dijk J.G., Biermasz N.R., Lammer G.J., Van Kralingen K.W., Crossmit E.P., Romijn J.A. (2010). "A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects." J Clin Endocrinol Metab 95(6): 2963-2968.
- Dwyer T., Magnussen C.G., Schmidt M.D., Ukoumunne O.C., Ponsonby A.L., Raitakari O.T., Zimmet P.Z., Blair S.N., Thomson R., Cleland V.J., Venn A. (2009). "Decline in physical fitness from childhood to adulthood associated with increased obesity and insulin resistance in adults." Diabetes Care 32(4): 683-687.
- Eriksson, J. W., Smith U., Waagstein F., Wysocki M., Jansson P.A. (1999). "Glucose turnover and adipose tissue lipolysis are insulin-resistant in healthy relatives of type 2 diabetes patients: is cellular insulin resistance a secondary phenomenon?" Diabetes 48(8): 1572-1578.
- Eskelinen V., Uibu T., Himanen S.L. (2007). "nCPAP treatment of obstructive sleep apnea increases slow wave sleep in prefrontal EEG." Clin EEG Neurosci 38(3): 148-154.
- Facchini F.S., Hollenbeck C.B., Jeppesen J., Chen Y.D., Reaven G.M. (1992). "Insulin resistance and cigarette smoking." Lancet 339(8802): 1128-1130.
- Faraut B., Boudjeltia K.Z., Dyzma M., Rousseau A., David E., Stenuit P., Franck T., Van Antwerpen P., Vanhaeverbeek M., Kerkhofs M. (2011). "Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction." Brain Behav Immun 25(1): 16-24.
- Faraut B., Boudjeltia K.Z., Vanhamme L., Kerkhofs M. (2012). "Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery." Sleep Med Rev 16(2): 137-49.
- Fehm H.L., Kern W., Peters A. (2006). "The selfish brain: competition for energy resources." Prog Brain Res 153: 129-140.
- Ferrara M., De Gennaro L., Bertini M. (1999). "Selective slow-wave sleep (SWS) deprivation and SWS rebound: do we need a fixed SWS amount per night?" Sleep Res Online 2(1): 15-19.
- Giles D.E., Jarrett R.B., Rush A.J., Biggs M.M., Roffwarg H.P. (1993). "Prospective assessment of electroencephalographic sleep in remitted major depression." Psychiatry Res 46(3): 269-284.
- Giles D.E., Kupfer D.J., Rush A.J., Roffwarg H.P. (1998). "Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression." Am J Psychiatry 155(2): 192-199.
- Gonnissen H.K., Hursel R., Rutters F., Martens E.A., Westerterp -Plantenga M.S. (2012). "Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h in healthy men." Br J Nutr: 1-9.
- Gonzalez-Ortiz M., Martinez-Abundis E., Balcazar-Munoz B.R., Pascoe-Gonzalez S. (2000). "Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects." Diabetes Nutr Metab 13(2): 80-83.

- Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Newman A.B., Resnick H.E., Redline S., Baldwin C.M., Nieto F.J. (2005). "Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance." Arch Intern Med 165(8): 863-867.
- Gronfier C., Luthringer R., Follenius M., Schaltenbrand N., Macher J.P., Muzet A., Brandenberger G. (1996). "A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves." Sleep 19(10): 817-824.
- Guilleasseau P.J., Virally M.T., Laloi-Michelin M., Medeau V., Kevorkian J.P. (2008). "Abnormalities in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus." Diabetes & Metabolism 34: 43-48.
- Hanlon E.C. und Van Cauter E. (2011). "Quantification of sleep behavior and of its impact on the cross-talk between the brain and peripheral metabolism." Proc Natl Acad Sci U S A 108 Suppl 3: 15609-15616.
- Harsch I.A., Schahin S.P., Brückner K., Radespiel-Tröger M., Fuchs F.S., Hahn E.G., Konturek P.C., Lohmann T., Ficker J.H. (2004). "The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes." Respiration 71(3): 252-259.
- Hoddes E., Zarcone V., Smythe H., Phillips R., Dement W.C. (1973). "Quantification of sleepiness: a new approach." Psychophysiology 10(4): 431-436.
- Holly J.M., Amiel S.A., Sandhu R.R., Rees L.H., Wass J.A. (1988). "The role of growth hormone in diabetes mellitus." J Endocrinol 118(3): 353-364.
- Holman G.D. und Cushman S.W. (1994). "Subcellular localization and trafficking of the GLUT4 glucose transporter isoform in insulin-responsive cells." Bioessays 16(10): 753-759.
- Hube F. und Hauner H. (1999). "The role of TNF-alpha in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance?" Horm Metab Res 31(12): 626-631.
- Irwin M.R., Wang M., Campomayor C.O., Collado-Hidalgo A., Cole S. (2006). "Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation." Arch Intern Med 166(16): 1756-62.
- Jauch-Chara K., Schmid S.M., Hallschmid M., Born J., Schultes B. (2008). "Altered neuroendocrine sleep architecture in patients with type 1 diabetes." Diabetes Care 31(6): 1183-1188.
- Jensen M.D., Caruso M., Heiling V., Miles J.M. (1989). "Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects." Diabetes 38(12): 1595-1601.
- Kerner W., Fuchs C., Redaelli M., Böhm B.O., Köbberling J., Scherbaum W.A., Tillil H. (2004). "Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus." Tag des Zugriffs: 11.10.2011, from http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf.
- Kerner W., Brückel J. (2013) "Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus." Tag des Zugriffs: 13.05.2018, <http://www.deutsche-diabetes->

gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2013/DuS_S2-13_Praxisempfehlungen_Def_Klass_und_Diagnostik_DM_S104-S107.pdf

Killick R., Hoyos C.M., Melehan K.L., Dungan GC 2nd, Poh J., Liu P.Y. (2015). "Metabolic and hormonal effects of 'catch-up' sleep in men with chronic, repetitive, lifestyle-driven sleep restriction" *Clin Endocrinol (Oxf)* 83(4): 498-507.

Kim Y., Laposky A.D., Bergmann B.M., Turek F.W. (2007). "Repeated sleep restriction in rats leads to homeostatic and allostatic responses during recovery sleep." *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(25): 10697-10702.

Klingenberg L., Chaput J.P., Holmbäck U., Visby T., Jennum P., Nikolic M., Astrup A., Sjödin A. (2013). "Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys." *Sleep* 36(7): 1085-1090.

Knutson K.L., Ryden A.M., Mander B.A., Van Cauter E. (2006). "Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus." *Arch Intern Med* 166(16): 1768-1774.

Knutson K.L., Spiegel K., Penev P., Van Cauter E. (2007). "The metabolic consequences of sleep deprivation." *Sleep Med Rev* 11(3): 163-178.

Koh-Banerjee P., Wang Y., Hu F.B., Spiegelmann D., Willett W.C., Rimm E.B. (2004). "Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men." *Am J Epidemiol* 159(12): 1150-1159.

Koleva D.I., Orbetzova M.M., Atanassova P.K. (2013). "Adipose tissue hormones and appetite and body weight regulators in insulin resistance." *Folia Med (Plovdiv)* 55(1): 25-32.

Koren D., Levitt Katz L.E., Brar P.C., Gallagher P.R., Berkowitz R.I., Brooks L.J. (2011). "Sleep architecture and glucose and insulin homeostasis in obese adolescents." *Diabetes Care* 34(11): 2442-2447.

Koster I., von Ferber L., Ihle P., Schubert I., Hauner H. (2006). "The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany--the CoDiM study." *Diabetologia* 49(7): 1498-1504.

Kripke D., Garfinkel S.R., Hammond E. (1979). "Short and long sleep and sleeping pills. Is increased mortality associated?" *Archives of General Psychiatry* 36: 103-116.

Kuhn E., Brodan V., Brodanova M., Rysanek K. (1969). "Metabolic reflection of sleep deprivation." *Act Nerv Super (Praha)* 11(3): 165-174.

Kuwahara K., Imai T., Miyamoto T., Kochi T., Eguchi M., Nishihara A., Nakagawa T., Yamamoto S., Honda T., Kabe I., Mizoue T., Dohi S. (2018). "Sleep Duration Modifies the Association of Overtime Work With Risk of Developing Type 2 Diabetes: Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study." *J Epidemiology* 28(7): 336-340.

Landsness E.C., Crupi D., Hulse B.K., Peterson M.J., Huber R., Ansari H., Coen M., Cirelli C., Benca R.M., Ghilardi M.F., Tononi G. (2009). "Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: a causal role for slow waves." *Sleep* 32(10): 1273-1284.

Legros B. und Bazil C.W. (2003). "Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study." *Sleep Med* 4(1): 51-55.

- Lillioj S., Mott D.M., Spraul M., Ferraro R., Foley J.E., Ravussin E., Knwoler W.C., Bennett P.H., Bogardus C. (1993). "Insulin Resistance and Insulin Secretory Dysfunction as Precursors of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Prospective Studies of Pima Indians." New England Journal of Medicine 329(27): 1988-1992.
- Liu Y., Wheaton A.G., Chapman D.P., Croft J.B. (2013). "Sleep Duration and Chronic Diseases among US Adults Age 45 Years and Older: Evidence From the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System." Sleep 36(10): 1421-1427.
- Lucassen E.A., Rother K.I., Cizza G. (2012). "Interacting epidemics? Sleep curtailment, insulin resistance, and obesity." Ann N Y Acad Sci 1264(1): 110-134.
- Maquet P. (1995). "Sleep function(s) and cerebral metabolism." Behav Brain Res 69(1-2): 75-83.
- Maquet P., Ruby P., Maudoux A., Albouy G., Sterpenich V., Dang-Vu T., Desseilles M., Boly M., Perrin F., Peigneux P., Laureys S. (2005). "Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data." Prog Brain Res 150: 219-227.
- Marshall L., Born J. (2007). "The contribution of sleep to hippocampus-dependent memory consolidation." Trends Cogn Sci 11(10): 442-450.
- Martins P.J., Marques M.S., Tufik S., D'Almeida V. (2010). "Orexin activation precedes increased NPY expression, hyperphagia, and metabolic changes in response to sleep deprivation." Am J Physiol Endocrinol Metab 298(3): E726-734.
- Matsuda M., DeFronzo R.A. (1999). "Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp." Diabetes Care 22: 1462-1470.
- Mokdad A.H., Bowman B.A., Ford E.S., Vinicor F., Marks J.S., Koplan J.P. (2001). "The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States." JAMA 286(10): 1195-1200.
- Mokhlesi B., Pannain S., Ghods F., Knutson K. (2011). "Predictors of slow-wave sleep in a clinic-based sample." J Sleep Res.
- Morselli L., Leproult R., Balbo M., Spiegel K. (2010). "Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite." Clinical Endocrinology& Metabolism 24(5): 687-702.
- Mullington J.M., Simpson N.S., Meier-Ewert H.K., Haack M. (2010). "Sleep loss and inflammation." Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 24(5): 775-84.
- National-Sleep-Foundation (2008). Sleep in America Poll. Archives of General Psychiatry. 36: 103-116.
- Nauck M., Petersmann A., Müller-Wieland D., Schleicher E., Müller U., Landgraf R., Freckmann G., Heinemann L., (2018). "Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus." Tag des Zugriffs: 15.12.2018 from https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisempfehlungen/2018/DuS_S2_2018_Praxisempfehlungen_02_Diagnostik.pdf
- Nedeltsheva A., Kessler L., Imperial J., Penev P.D. (2009). "Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance." J Clin Endocrinol Metab 94(9): 3242-3250.

- Newman B., Selby J.V., King M.C., Slemenda C., Fabsitz R., Friedman G.D. (1987). "Concordance for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in male twins." Diabetologia 30(10): 763-768.
- Nofzinger E.A., Buysse D.J., Miewald J.M., Meltzer C.C., Price J.C., Sembrat R.C., Ombao H., Reynolds C.F., Monk T.H., Hall M., Kupfer D.J., Moore R.Y. (2002). "Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking." Brain 125(Pt 5): 1105-1115.
- Odegaard J.I., Chawla A. (2013). "Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis." Science 339(6116): 172-7.
- O'Meara N.M., Van Cauter E., Polonsky K.S. (1993). "Lack of Control by Glucose of Ultradian Insulin Secretory Oscillations in Impaired Glucose Tolerance and in Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus" Journal of Clinical Investigation 92(July 1993): 262-271.
- O'Rahilly S., Turner R.C., Matthews D.R. (1988). "Impaired Pulsatile Secretion of Insulin in Relatives of Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes." New England Journal of Medicine 318(19): 1225-1230.
- Oltmanns K.M., Gehring H., Rudolf S., Schultes B., Rook S., Schweiger U., Born J., Fehm H.L., Peters A. (2004). "Hypoxia causes glucose intolerance in humans." Am J Respir Crit Care Med 169(11): 1231-1237.
- Pallayova M., Donic V., Gresova S., Peregrim I., Tomori Z. (2010). "Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and nondiabetic controls?" J Diabetes Sci Technol 4(2): 344-352.
- Pamidi S., Wroblewski K., Stepien M., Sharif-Sidi K., Kilkus J., Whitmore H., Tasali E. (2015). "Eight Hours of Nightly CPAP Treatment of Obstructive Sleep Apnea Improves Glucose Metabolism in Prediabetes: A Randomized Controlled Trial." Am J Respir Crit Care Med.
- Passmore R. und Durnin J.V. (1955). "Human energy expenditure." Physiol Rev 35(4): 801-840.
- Peters A., Schweiger U., Pellerin L., Hubold C., Oltmanns K.M., Conrad M., Schultes B., Born J., Fehm H.L. (2004). "The selfish brain: competition for energy resources." Neurosci Biobehav Rev 28(2): 143-180.
- Plihal W. und Born J. (1999). "Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory." Psychophysiology 36(5): 571-582.
- Prentki M. und Nolan C.J. (2006). "Islet beta cell failure in type 2 diabetes." The Journal of Clinical Investigation 116(7): 1802-1812.
- Punjabi N.M. und Polotsky V.Y. (2005). "Disorders of glucose metabolism in sleep apnea." J Appl Physiol 99(5): 1998-2007.
- Rasmussen H., Zawalich K.C., Ganesan S., Calle R., Zawalich W.S. (1990). "Physiology and pathophysiology of insulin secretion." Diabetes Care 13(6): 655-666.
- Rechtschaffen A. und Kales A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep of human subjects. National Institutes of Health Publication no. 204. Washington DC, U.S. Government Printing Office.

- Robin E.D., Travis D.M., Julian D.G., Boshell B.R. (1959). "Metabolic patterns during physiologic sleep. I. Blood glucose regulation during sleep in normal and diabetic subjects." J Clin Invest 38: 2229-2233.
- Samocha-Bonet D., Campbell L.V., Viardot A., Freund J., Tam C.S., Greenfield J.R., Heilbronn L.K. (2010). "A family history of type 2 diabetes increases risk factors associated with overfeeding." Diabetologia 53(8): 1700-1708.
- Sayk F., Teckentrup C., Becker C., Heutling D., Wellhöner P., Lehnert H., Dodt C. (2010). "Effects of selective slow-wave sleep deprivation on nocturnal blood pressure dipping and daytime blood pressure regulation." Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 298(1): R191-197.
- Scheen A.J., Byrne M.M., Plat L., Leproult R., Van Cauter E. (1996). "Relationships between sleep quality and glucose regulation in normal humans." Am J Physiol 271(2 Pt 1): E261-270.
- Schmid S.M., Hallschmid M., Jauch-Chara K., Wilms B., Lehnert H., Born J., Schultes B. (2011). "Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction." Sleep 34(3): 371-377.
- Schmid, S.M., Jauch-Chara K., Hallschmid M., Schultes B. (2009). "Mild sleep restriction acutely reduces plasma glucagon levels in healthy men." J Clin Endocrinol Metab 94(12): 5169-5173.
- Shaw I.R., Lavigne G., Mayer P., Choiniere M. (2005). "Acute intravenous administration of morphine perturbs sleep architecture in healthy pain-free young adults: a preliminary study." Sleep 28(6): 677-682.
- Sorensen M., Andersen Z.J., Nordsborg R.B., Becker T., Tjønneland A., Overvad K., Raaschou-Nielsen O. (2013). "Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: a cohort study." Environ Health Perspect 121(2): 217-222.
- Späth-Schwalbe E., Gofferje M., Kern W., Born J., Fehm H.L. (1991). "Sleep Disruption Alters Nocturnal ACTH and Cortisol Secretory Pattern." Biol. Psychiatry 29: 575-584.
- Spiegel K., Leproult R., Van Cauter E. (1999). "Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function." Lancet 354(9188): 1435-1439.
- St Clair Gibson A., Goedecke J.H., Harley Y.X., Myers L.J., Lambert M.I., Noakes T.D., Lambert E.V. (2005). "Metabolic setpoint control mechanisms in different physiological systems at rest and during exercise." J Theor Biol 236(1): 60-72.
- Stamatakis K.A. und Punjabi N.M. (2010). "Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects." Chest 137(1): 95-101.
- Steensberg A., Fischer C.P., Keller C., Møller K., Pedersen B.K. (2003). "IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans." Am J Physiol Endocrinol Metab 285(2): E433-437.
- Steppan C.M., Bailey S.T., Bhat S., Brown E.J., Banerjee R.R., Wright C.M., Patel H.R., Ahima R.S., Lazar M.A. (2001). "The hormone resistin links obesity to diabetes." Nature 409(6818): 307-312.
- Szablewski L. (2017). "Glucose Transporters in Brain: In Health and in Alzheimer's Disease." Journal of Alzheimer's disease 55(4):1307-1320.

- Takahashi Y., Kipnis D.M., Daughaday W.H. (1968). "Growth hormone secretion during sleep." The Journal of Clinical Investigation 47(9): 2079-2090.
- Tasali E., Leproult R., Ehrmann D.A., Van Cauter E. (2008). "Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans." Proc Natl Acad Sci USA 105(3): 1044-1049.
- Thomas K.S., Motivala S., Olmstead R., Irwin M.R. (2011). "Sleep depth and fatigue: role of cellular inflammatory activation." Brain Behav Immun 25(1): 53-8.
- Tiemeier H., Pelzer E., Jönck L., Möller H.J., Rao M.L. (2002). "Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation." Neuropsychobiology 45(2): 81-86.
- Tobler I., Kopp C., Deboer T., Rudolph U. (2001). "Diazepam-induced changes in sleep: role of the alpha 1 GABA(A) receptor subtype." Proc Natl Acad Sci USA 98(11): 6464-6469.
- Tokuyama K. und Suzuki M. (1998). "Intravenous glucose tolerance test-derived glucose effectiveness in endurance-trained rats." Metabolism 47(2): 190-4.
- Trajanoski Z., Brunner G.A., Gfrerer R.J., Wach P., Pieber T.R. (1996). "Accuracy of home blood glucose meters during hypoglycemia." Diabetes Care 19(12): 1412-1415.
- Unger R.H. (1971). "Glucagon and the insulin: glucagon ratio in diabetes and other catabolic illnesses." Diabetes 20(12): 834-838.
- Van Cauter E., Leproult R., Plat L. (2000). "Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men." JAMA 284: 861-868.
- Van Cauter E., Plat L., Scharf M.B., Leproult R., Cespedes S., L'Hermite-Baleriaux M., Copinschi G. (1997). "Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men." J Clin Invest 100(3): 745-753.
- Van Leeuwen W.M., Lehto M., Karisola P., Lindholm H., Luukkonen R., Sallinen M., Härmä M., Porkka-Heiskanen T., Alenius H. (2009). "Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP." PLoS One 4(2): e4589.
- Wang X., Bao W., Liu J., Ouyang Y.Y., Wang D., Rong S., Xiao X., Shan Z.L., Zhang Y., Yao P., Liu L.G. (2013). "Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis." Diabetes Care 36(1): 166-75.
- Weyer C., Bogardus C., Mott D.M., Pratley R.E. (1999). "The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus." The Journal of Clinical Investigation 104: 787-794.
- Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. (2004). "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030." Diabetes Care 27(5): 1047-1053.
- Williams H.L., Hammack J.T., Daly R.L., Dement W.C., Lubin A. (1964). "Responses to Auditory Stimulation, Sleep Loss and the Eeg Stages of Sleep." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 16: 269-279.
- Wieser V., Moschen A.R., Tilg H. (2013). "Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective." Arch Immunol Ther Exp 61(2): 119-25.

World-Health-Organisation. (2011). "Fact Sheet N°311- Obesity and Overweight." Tag des Zugriffs: 24.11.11, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

Young, A. (2005). "Inhibition of glucagon secretion." Adv Pharmacol 52: 151-171.

7 Anhang

Anhang 1: Der Fragebogen zur Stanford-Schläfrigkeitsskala

Proband: Datum: Bedingung 1/2/3

Im Folgenden soll der Grad der Schläfrigkeit (wie wach fühlen Sie sich?) erhoben werden.

Kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen an!

Schläfrigkeitsgrad	Punktwert
Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam oder sehr wach	1
Ich kann konzentriert arbeiten, habe aber kein Leistungshoch	2
Ich fühle mich wach, entspannt und aufnahmefähig, aber nicht voll konzentriert	3
Ich fühle mich irgendwie träge	4
Ich fühle mich träge, verlangsamt und könnte mich hinlegen	5
Ich fühle mich schläfrig, kämpfe gegen die Müdigkeit und würde mich lieber hinlegen	6
Ich bin kurz vor dem Einschlafen und habe bereits Traumdeutungen	7
Ich schlafe	8

8 Lebenslauf

Franziska Hyzy, geb. Sabban

geboren am 06.08.1986 in Ludwigslust



Persönlicher Werdegang:

09/1999- 07/2006 Abitur am Goethe-Gymnasium Ludwigslust

10/2006-05/2013 Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck

11/2013-09/2014 Weiterbildung als Assistenzärztin Innere Medizin Sana Klinik Eutin
seit 11/2014 Weiterbildung als Assistenzärztin Innere Medizin der Medizinischen
Klinik III am UK-SH Campus Lübeck

Zeitraum der Dissertation:

09/2009- 08/2010 Datenerhebung

Publikationen:

Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men.

Herzog N1, Jauch-Chara K, Hyzy F, Richter A, Friedrich A, Benedict C, Oltmanns KM.

Psychoneuroendocrinology. 2013 Oct;38(10):2075-82. doi:

10.1016/j.psyneuen.2013.03.018. Epub 2013 Apr 17.

9 Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns für die Bereitstellung des Themas sowie die anschließenden Anregungen und die hervorragende Betreuung.

Weiterhin danke ich Alexia Friedrich und PD Dr. Christian Benedict für die Unterstützung im experimentellen Teil der Arbeitsphase.

Dr. Susanne Dieckelmann und Dr. Sabine Groch danke ich für ihre technische und fachliche Mithilfe bei der Einarbeitung in die Polysomnographie und Hilfe bei anschließenden Fragen. Mein Dank gilt ebenso den labor-technischen Assistentinnen des neuroendokrिनologischen Instituts für die Durchführung der hormon-analytischen Untersuchungen der Blutproben.

Für die Unterstützung bei der Auswertung der Ergebnisse gilt mein Dank Dr. Nina Herzog, die immer geduldig und zuverlässig helfend zur Seite stand.

Ich danke weiterhin Prof. Dr. med. Peter Dominik, meiner Cousine Anja Garbe und meinem Verlobten Dr. Simon Giertz für Korrekturlesungen und wertvolle Anregungen.

Der experimentelle Teil der Arbeit war nur möglich mit der Unterstützung meiner Mit-Doktorandin und Freundin Anne Richter, deren Ruhe, Hilfsbereitschaft und Ausdauer ich ihr nie vergessen werde.

Zuletzt gilt großer Dank meiner wunderbaren Familie, insbesondere meiner Mutter, meinem Bruder, meinem Verlobten und meinem kleinen Sohn Paul Leonard, für all das Glück und die Kraft, die sie mir jeden Tag geben.