

Aus der Klinik für Innere Medizin
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. H. L. Fehm

Einfluß der Antizipation der Schlafdauer
auf die Sekretion von ACTH und Cortisol
und die Schlafstruktur

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von
Katrin Geue
aus Dortmund

Lübeck 2003

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. L. Fehm

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. phil.

Dr. med. habil. Fritz Schmielau

Tag der mündlichen Prüfung: 30.08.2004

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 30.08.2004

Gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1. EINLEITUNG	2
1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)	3
1.1.1 Allgemeiner Teil	3
1 Aktivierung der HHN-Achse durch Stress direkt bzw. durch die Antizipation stressvoller Ereignisse	3
1.1.3 Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	6
a) Corticotropin-Releasing Hormon (CRH)	6
b) Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)	7
c) Cortisol	8
1.2 Schlaf	9
1.2.1 Schlafphysiologie	9
1.2.2 Stadieneinteilung	10
1.2.3 Schlaf-Wach-Zyklus	11
1.2.4 Schlaf und zirkadiane Rhythmik	12
1.3 Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und Schlaf	12
1.4 Fragestellung	16
2.1 Probanden	17
2.2 Allgemeiner Versuchsablauf	17
2.3 Spezieller Versuchsablauf	18
2.4 Blutentnahme	18
2.5 Labormethoden	19
2.5.1 ACTH-Bestimmung	19
2.5.2 Cortisolbestimmung	20
2.6 Schlafregistrierung	20
2.7 Auswertung der Schlafstadien	21
2.8 Statistik	22
2.8.1 Hormone	22
2.8.2 Schlafstadien	22
22	
3. ERGEBNISSE	23
3.1 Hormonwerte	23
3.1.1 ACTH	23
3.1.2 Cortisol	26
3.2 Schlaf	27
4. DISKUSSION	29
4.1 Allgemein	29
4.2 Hormonwerte	29
4.3 Schlaf	33
4.4 Zusammenfassung	35
5. LITERATUR	36
6. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	47
6.1 Abbildungen	47
6.2 Tabellen	47
7. ANHANG	48
Danksagung	48
Lebenslauf	49

Abkürzungsverzeichnis

α -MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon
Abb	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DSIP	Delta-Sleep-Inducing Peptid
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GH	Growth Hormon
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
LH	Luteinisierendes Hormon
N-POMC	Proopiomelanocortin
Nucl	Nucleus
PET	Positronen Emissions Tomographie
PGE ₂	Prostaglandin E ₂
PDG 2	Prostaglandin 2
PGF _{2α}	Prostaglandin F _{2α}
POMC	Proopiomelanocortinzellen
REM	Rapid Eye Movement
SEM	Standardabweichung (standard error of the mean)
STH	Somatotropes Hormon
SWS-Schlaf	Summe aus Schlaf der Stadien 3 und 4
Tab	Tabelle
VIP	Vasoaktives Intestinales Peptid

1. Einleitung

Es ist ein erstaunliches Phänomen, das manche Menschen sehr genau die gewünschte Schlafdauer vorher bestimmen können, um dann ohne Wecker zu diesem Zeitpunkt aufzuwachen (81). Diese Erscheinung deutet darauf hin, dass auch während des Schlafes eine Einflussnahme des Bewusstseins möglich ist (52).

Schlaf wird als ein überwiegend nachts regelmäßig wiederkehrender physiologischer Erholungszustand mit Veränderungen von Bewusstseinslage und Körperfunktionen definiert. Bestimmte körperliche Veränderungen können regelmäßig beobachtet werden, wie eine stark verminderte motorische Spontanaktivität, herabgesetzte Reaktionen auf äußere Reize und jederzeitige Weckbarkeit. Herz- und Atemfrequenz nehmen im Schlaf ab und werden gleichmäßiger. Die Körpertemperatur sinkt auf ein Minimum am frühen Morgen und die Muskelspannung verändert sich während unterschiedlicher Schlafphasen. Ebenso sind charakteristische Veränderungen von Hormonspiegeln zu beobachten, insbesondere die des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und des Cortisols. Diese zeigen regelmäßig wiederkehrende Sekretionsmuster mit einem Minimum nach Schlafbeginn und einem Maximum in den frühen Morgenstunden (7, 29).

Als Gegensatz zum Schlaf wird Stress angesehen. Der Begründer der Stressforschung Hans Selye definiert Stress als den Anteil an Belastung und Verschleiß, den das Leben mit sich bringt (101). Die Stresshormone, u. a. Cortisol, spiegeln bestimmte Sekretionsmuster auf einen Reiz wider. Die Reaktion des Körpers auf diesen Reiz kann zum einen protektive Auswirkungen haben, aber auch schädigend sein für den Körper selbst (80). Bei einer Stressreaktion wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) aktiviert und es kommt dann zu einer Ausschüttung von ACTH und Cortisol.

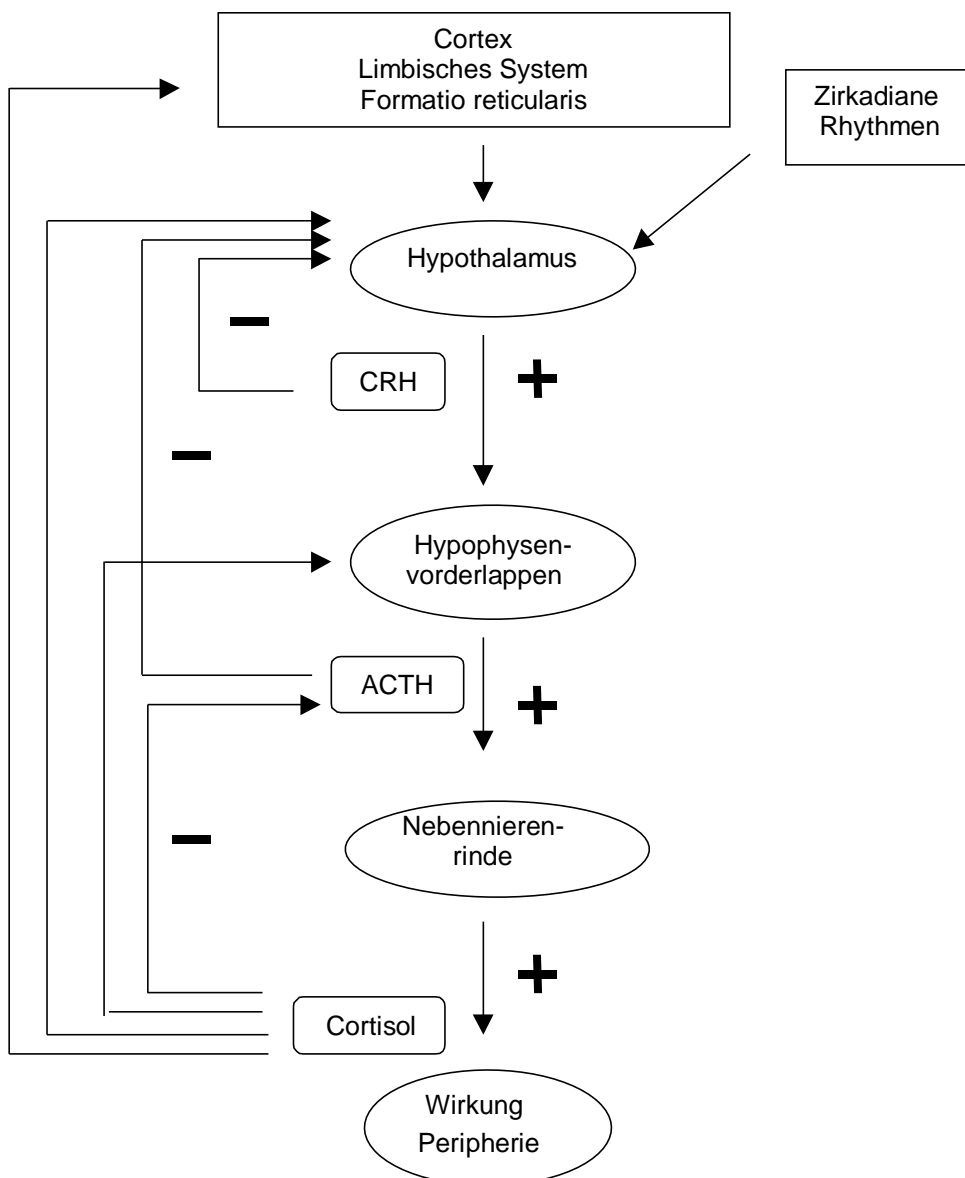
Jedoch steigen auch zum Schlafende hin ACTH und Cortisol an. Dies könnte der Vorbereitung des Organismus auf die Auseinandersetzung mit Umwelteinflüssen dienen, die tagsüber während der aktiven Phase auf den Organismus einwirken werden (100). In diesem Zusammenhang stellt sich nun die Frage, ob der Hormonanstieg kurz vor dem Aufwachen bereits die Erwartung von Stress ist oder durch den zirkadianen Rhythmus bedingt ist.

1.1 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse)

1.1.1 Allgemeiner Teil

Im Hypothalamus wird das Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) gebildet, das dann in den hypothalamo-hypophysären Kreislauf abgegeben wird (113). Im Hypophysenvorderlappen erfolgt die Produktion und Ausschüttung des ACTH, das auf dem Blutweg die Nebennierenrinde erreicht. Dort sorgt ACTH für eine gesteigerte Synthese und Freisetzung von Cortisol, dem wichtigsten Glucocorticoid. Es herrscht im allgemeinen Konsens über die Zusammenhänge der regulativen Prozesse der HHN-Achse, wie sie schematisch und auszugsweise in Abb. 1 zur Darstellung kommen:

Abb. 1: Regelkreis mit Feedbackmechanismen



Zu den übergeordneten Steuerungsmechanismen dieser Hormonachse zählen zentralnervöse Einflüsse aus Cortex, limbischen System und der Formatio reticularis (44). Auch eine endogene Aktivierung durch zirkadiane Rhythmen wird beschrieben. Diese wird durch exogene Reize modifiziert (85).

Das HHN-System wird nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung über verschiedene Feedbackmechanismen geregelt. Der *Ultra Short Feedback* greift über das CRH hemmend auf der Ebene des Hypothalamus in den Regelkreis ein (50), als Sicherheitsventil bei CRH-Überproduktion (110, 111). Auch das ACTH kann den Hypothalamus als *Short Feedback* hemmen. Glucocorticoide haben eine negative Feedbackwirkung auf einer zentralen, hypophysären und hypothalamischen Ebene; dabei sind die Glucocorticoideffekte an der Hypophyse dominant über die des Hypothalamus (35, 36). Zusätzlich existiert ein Autofeedback von Cortisol auf der Nebennierenrinden-Ebene (98).

1.1.2 Aktivierung der HHN-Achse durch Stress direkt bzw. durch die Antizipation stressvoller Ereignisse

Die HHN-Achse kann durch unterschiedliche Stimuli aktiviert werden, wobei tageszeitliche Unterschiede bestehen (28, 70).

In einer Studie von Schmidt-Reinwald wird die Vergleichbarkeit der Cortisolspiegel nach dem Aufwachen mit denen nach CRH- oder ACTH-Gabe, oder nach psychosozialem Stress herausgestellt (100). 1999 beschreiben Hucklebridge und Mitarbeiter einen Zusammenhang zwischen Cortisol-Spiegeln nach dem Aufwachen sowie erhöhten Blutzuckerwerten, die vergleichbar sind mit Werten nach psychologischem Stress. Dies könnte ein Hinweis der nächtlichen Vorbereitung auf die Anforderungen des Tages sein (56). Ebenso kommen Pruessner et al zu dem Ergebnis, dass der Cortisol-Anstieg nach dem Aufwachen unabhängig ist von Alter, Gewicht, Rauchen, der Schlafdauer, dem Aufwachzeitpunkt oder vorhergehendem Alkoholgenuss (90).

Tagsüber kann die HHN-Achse durch Mahlzeiten aktiviert werden. Dabei wirkt die Mittagsmahlzeit synchronisierend auf zirkadiane Schwankungen. Die Auswirkung der Abendmahlzeit auf die HHN-Achse ist deutlich kleiner; bedingt durch die niedrigere abendliche zirkadiane Aktivität (38, 91). Die Cortisolanstiege haben

keine begleitenden ACTH-Anstiege, sodass auch eine ACTH-unabhängige Cortisolantwort diskutiert werden kann (32, 38).

Verschiedene Stress-Situationen führen nun zu Cortisolanstiegen, so z. B. körperliche Anstrengung (10, 11) oder mentaler Stress (38, 54) ebenso wie Mahlzeiten (38). Interessant wird die Kombination unterschiedlicher Reize zu verschiedenen Tageszeiten: der Cortisolanstieg nach der Mittagsmahlzeit ist größer als nach körperlicher Aktivität. Es überlagern die Feedback-Mechanismen nach Stress den zirkadianen Rhythmus (10). In einer Studie von Singh 1999 können die Probanden in zwei Gruppen unterteilt werden: die Gruppe mit höheren Cortisolanstiegen nach körperlicher Anstrengung hat auch in anderen, z. B. psychischen Stress-Situationen, eine höhere Cortisolsekretion (103).

Weitere Stress-Faktoren, die eine Cortisol-Ausschüttung bewirken, sind Mahlzeiten oder Fasten (32, 38), Hypoglykämie und Hypotonie nach Blutung (88), körperliche Aktivität (12), und geistige Anspannung (z. B. Rechenaufgaben) (54). Nach moderater körperlicher Anstrengung zeigt sich in einer Untersuchung von Hackney 1999 ein größerer Cortisolanstieg als in Ruhebedingungen, der jedoch niedriger ist als nach exzessiver körperlicher Belastung. Diese unterschiedlichen Versuchsbedingungen haben in der darauf folgenden Nacht Auswirkungen auf die Cortisolwerte. In der Nacht nach exzessiver körperlicher Belastung sind die Werte niedriger als nach moderater Belastung (49). Die Cortisol-Antwort nach Stress durch körperliche Belastung wird durch die Tageszeit modifiziert; morgens ist der Cortisol-Anstieg stärker als abends (62, 12).

Oft reicht die Antizipation stressvoller Ereignisse, z. B. Reden in der Öffentlichkeit (74), Fallschirmspringen (23), Mahlzeiten (38, 54), oder Wettkampf bei Leistungssportlern (125) schon aus, um maximale Anstiege der HHN-Hormone vor dem eigentlichen Ereignis auszulösen.

So reicht die Präsentation einer Mahlzeit (das Erwarten der Nahrungsaufnahme als Stress-Stimulus) schon aus, um gleiche Cortisolanstiege wie bei mentalem Stress durch Rechenaufgaben, oder der Mahlzeit-Einnahme selbst beobachten zu können (54). Die Erwartungshaltung, bzw. die Gewöhnung an einen Stressreiz beobachten Whelan und Mitarbeiter 2002 in einer Studie, in welcher Cortisolwerte im Speichel bei gesunden Probanden nach dem Aufwachen, vor und nach Chirotherapie über 5 Wochen untersucht wurden. Die anfangs noch vor der Therapie erhöhten Werte erreichen mit zunehmender Versuchsdauer fast wieder

Normalwerte. Dies kann im Sinne einer negativen Antizipation gewertet werden (123). Kirschbaum und Mitarbeiter zeigen 1995 in einer Studie, dass der Gewöhnungseffekt auf Stressreize Probanden in zwei Gruppen unterteilen lässt: eine Gruppe, die bei wiederholtem, gleichen psychischen Stress (Rechenaufgaben sowie Reden in der Öffentlichkeit) sinkende Cortisolwerte haben, und die andere Gruppe, bei der die Antizipation oder der Lerneffekt für gleichbleibende Werte sorgt (67). Auch Deinzer et al unterscheiden 1997 bei Probanden, die ihre ersten drei Fallschirmsprünge machen, zwei Gruppen: diejenigen, mit dem Gewöhnungseffekt und tendenziell sinkenden Cortisolwerten, und die andere Gruppe mit gleichbleibenden Werten. Auffallend sind jedoch die Cortisolwerte vor den Fallschirmsprüngen; die Gruppe mit den tendenziell abfallenden Werten zeigt vorher signifikant höhere Werte (23). Noch genauer wurde die Stressantizipation von Lupien 1997 untersucht. Die Cortisolwerte wurden vor und nach Situationen mit unterschiedlichen Stress bestimmt. Die stressärmere Bedingung besteht aus einem Aufmerksamkeitstest; Sprechen in der Öffentlichkeit gilt als stressreichere Bedingung. Die Probanden teilen sich in "Responder", die 60 Minuten vor dem Stressreiz erhöhte Cortisolwerte haben und in "Non-Responder", bei denen der Cortisolanstieg 25 Minuten vor dem eigentlichen Stressereignis beginnt. Es wurde zusätzlich vor und nach der Versuchsreihe ein Gedächtnistest durchgeführt. In der stressarmen Bedingung können keine Unterschiede gefunden werden. Jedoch schneiden die "Responder" der stressreichen Bedingung deutlich schlechter im Gedächtnistest ab. Die Antizipation von Stress verursacht noch stärker als der Stress selbst in dieser Versuchsreihe eine Aktivierung der HHN-Achse (74).

1.1.3 Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

a) Corticotropin-Releasing Hormon (CRH)

Das CRH ist ein Peptidhormon aus 41 Aminosäuren, das 1981 von Vale und Mitarbeitern isoliert wurde (114). Im Hypothalamus, besonders im Nucl. paraventricularis und Nucl. supraopticus wird CRH gebildet, welches dann in den hypothalamo-hypophysären Kreislauf abgegeben wird (76, 113). Die CRH-

Ausschüttung erfolgt episodisch (2-3 Stöße/Stunde), parallel zur ACTH- und Cortisol-Rhythmik (109).

Die CRH-Freisetzung kann durch die Neurotransmitter Acetylcholin, Epinephrin, Histamin, Prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) und Prostaglandin E_2 (PGE_2) gefördert werden; hemmend wirken Melatonin, Norepinephrin, ACTH und Glucocorticoide (59). CRH selbst hat keine adrenocorticotrope Aktivität.

CRH ist ein potenter Mediator der ACTH-Synthese und -Freisetzung aus der Hypophyse (86). Im Hypophysenvorderlappen bewirkt CRH eine Aktivierung der Adenylatcyclase in der Zellmembran, sowie eine Erhöhung der intrazellulären cyclo-Adenosinmonophosphat (cAMP)-Spiegel, und somit die Ausschüttung von ACTH und β -Endorphin. Außerdem wird die Prolaktin-, Gonadotropin- und Somatotropin-Sekretion reguliert. Die Wirkung von CRH auf die ACTH-Freisetzung erfolgt über mehrere intrazelluläre "second messenger" wie Calcium und cAMP (5).

b) Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Das ACTH ist ein einkettiges Peptidhormon mit 39 Aminosäuren und einer Plasmahalbwertszeit von 6 - 15 Minuten (59). Es wird im Hypophysenvorderlappen, vorwiegend in den basophilen Zellen, gebildet und mit einer Periodenfrequenz von 55 bis 140 Minuten, einer ultradianen Rhythmik folgend, in den Blutkreislauf abgegeben (40). Zunächst wird in den Proopiomelanocortinzellen des Hypophysenvorderlappens ein hochmolekulares Protein (POMC) gebildet, von dem dann ACTH, α -Melanozyten-stimulierendes Hormon (α -MSH), β -Endorphin und β -Lipotropin abgespalten werden (75).

Dabei unterliegt die ACTH-Freisetzung primär der Kontrolle des CRH, das Sekretion und Synthese stimuliert (5). Es besteht jedoch über Zytokine eine enge Verbindung zwischen dem Immunsystem und der HHN-Achse. So aktivieren Zytokine wie Interleukin (IL)-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha die HHN-Achse unterschiedlich stark (104); dies geschieht durch verschiedene Mechanismen (25). Nach IL-6-Gabe steigen die ACTH- und Cortisol-Werte ein bis zwei Stunden später an (79). Goebel und Mitarbeiter fanden 2002 in einer Studie an Patienten mit Multipler Sklerose nach Interferon beta-Gabe sowohl einen Cortisol-Anstieg, als auch Erhöhungen von IL-6, IL-10 und TNF alpha (46).

Die wechselseitigen Mechanismen zwischen HHN-Achse und Immunsystem werden im Sinne eines Feedback-Systems reguliert, wobei die Zytokine als Mediatoren wirken, besonders in der Nebenniere (78, 4). So können überschießende Entzündungsreaktionen kontrolliert werden (4), bzw. chronisch-entzündliche Krankheiten wie Rheumatoide Arthritis bei Fehlregulationen entstehen (79).

c) Cortisol

Das Steroidhormon Cortisol wird in der Zona fasciculata in der Nebennierenrinde gebildet. Die Biosynthese geht von Cholesterin aus. Im Blut ist Cortisol an das Transportprotein Transcortin gebunden. Als lipophile Substanzen können Steroidhormone die Zellmembran per diffusionem penetrieren. Die Wirkung erfolgt über intrazelluläre Rezeptoren, die dann die Proteinsynthese stimulieren. Die Plasmahalbwertszeit für Cortisol beträgt 80 - 120 Minuten.

Die Funktionen von Cortisol sind vielfältig, wobei zu den wichtigsten die Induktion der Gluconeogenese und die Unterdrückung unspezifischer Immunreaktionen zählen (85). Der Abbau erfolgt vorwiegend in der Leber (u. a. zu Cortolonen und Tetrahydrocortisol), danach werden die Metaboliten größtenteils über die Niere in konjugierter Form ausgeschieden.

Als Freisetzungstimulus ist hauptsächlich ACTH bekannt, das über membranständige Rezeptoren unter Vermittlung von cAMP als "second messenger" wirkt (19). Auch ACTH anderen Ursprungs als aus der Hypophyse kann die adrenale Medulla aktivieren, um dann parakrin auf den adrenalen Cortex oder auf Zellen des Immunsystems zu wirken (33). Weitere Hormone modulieren die Cortisolfreisetzung (34), u. a. Opioid (22), Catecholamine (96) oder Growth Hormon (GH) (14).

Die Cortisol-Freisetzung folgt einem zirkadianen Rhythmus mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem Minimum am späten Abend (43, 112). Insgesamt können beim Menschen bis zu 19 sekretorische Episoden innerhalb eines 24 - Stunden - Zyklus beobachtet werden (120). Diese zirkadiane Rhythmik wird von ultradianen Impulsen mit Periodenlängen von 95 bis 100 Minuten überlagert (68).

1.2 Schlaf

1.2.1 Schlafphysiologie

Schlaf ist eine eigenständige Organisationsform des Gehirns, der Gegenpart zum Wachzustand. Schlaf kommt ubiquitär bei Säugetieren und Vögeln vor, im Rahmen eines allgemeinen Ruhe-Aktivitäts-Zyklus. Schlaf ist essentiell für das Leben, zur Regulation des Energieflusses (53, 95). Bei Ratten kann experimenteller Schlafentzug über den Verlust von Gewicht, Regulation der Körpertemperatur und der metabolischen Kontrolle bis zum Tode führen. Jederzeit kann durch Schlaf eine vollständige Rückkehr zum Normalzustand erfolgen, mit einem deutlichen Rebound-Effekt (93). Dass Schlaf funktionell wichtig ist, ist allgemein anerkannt. Der genaue Grund ist dafür jedoch nicht bekannt. Mehrere Theorien werden verfolgt, in welchen die Bedeutung des Schlafes für das Konservieren der metabolischen Energie, für den Erhalt der höheren mentalen Funktionen, für die Thermoregulation und die neurale Maturation sowie für die mentale Gesundheit herausgestellt werden (95).

Frühe Schlafstudien mit Durchtrennungs- und Ableitungsexperimenten erlaubten Jouvet 1969, die Serotonin-Theorie des Schlafes aufzustellen (60). Durch eine Modifikation der Theorie von Jouvet wirkt Serotonin nicht direkt, sondern über die Synthese von schlafinduzierenden Faktoren, die teilweise spezifisch REM- und/oder nonREM-Schlaf anregen können (61). So wurden verschiedene endogene schlaffördernde Substanzen gefunden: Muramyl, eine Substanz aus der Zellwand von Bakterien, Delta Sleep-Inducing Peptide (DSIP) und eine langkettige Fettsäure (Cis-9,10-octadecenoamid). Ebenso gibt es sogenannte Schlaf-Faktoren: Growth Hormon (GH) und Prostaglandin (PDG) 2 erhöhen sowohl REM- als auch nonREM-Schlaf. Arginin Vasotocin erhöht den nonREM-Schlaf-Anteil und vermindert REM-Schlaf. Insulin steigert nonREM-Schlaf. Weitere Substanzen produzieren selektive REM-Schlaf-Erhöhungen: Vasoaktives Intestinales Peptid (VIP), Cholezystokinin und Bombesin, Somatostatin und Prolaktin (15, 95).

Die Schlaf-Wach-Rhythmik wird über einen neuronalen Verbund unterschiedlicher Kerne des caudalen Hirnstammes reguliert, wobei cholinerge Aktivität begünstigend, serotonerge und noradrenerge Impulse hemmend auf den REM-Schlaf wirken. NonREM-Schlaf wird hauptsächlich über serotonerge Mechanismen ausgelöst (53).

Das genaue anatomische Korrelat für die nonREM- und REM-Schlaf-auslösenden Mechanismen ist unklar. Positronen-Emissions-Tomographien (PET) helfen bei der Suche nach den beteiligten Hirnregionen (77, 51). Der regelmäßige Wechsel von REM- und nonREM-Schlaf wird vom Nucl. suprachiasmaticus im Hypothalamus kontrolliert. Die EEG-Synchronisation während des nonREM-Schlafes erfolgt im Nucl. raphe, Nucl. tractus solitarius und im vorderen Hypothalamus (53). Als Folge der Erregung des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems kann die EEG-Desynchronisation im REM-Schlaf gesehen werden (77). Die weitere Projektion erfolgt über vorwiegend cholinerge Bahnen, die über sub- und hypothalamische Strukturen den Cortex erreichen. Diese Bahnen werden zum Teil von Neuronen des Nucl. reticularis magnocellularis und des Nucl. raphe magnus versorgt.

1.2.2 Stadieneinteilung

Der Schlaf wird mittels Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) eingeteilt in NonREM (rapid eye movement)- und REM-Schlaf.

Hierbei wird der NonREM- Schlaf nochmals in vier Stadien nach Rechtschaffen und Kales unterteilt (94). Im Stadium 1 herrschen niederamplitudiges EEG mit gemischten Frequenzen im Thetabereich ohne schnelle Augenbewegungen vor. Geringamplitude Thetawellen, K-Komplexe und Schlafspindeln kennzeichnen das Stadium 2. Die Stadien 3 und 4 unterscheiden sich durch den zunehmenden prozentualen Deltaschlafanteil. Mit zunehmender Schlaftiefe nimmt der Anteil an den Stadien 3 und 4 zu, gleichzeitig steigt die Weckschwelle an. Der Tiefschlaf beginnt meistens 40 Minuten nach dem Einschlafen und überwiegt in der ersten Nachthälfte.

Im REM-Schlaf hingegen wird ein desynchronisiertes, Stadium 1-ähnliches EEG beschrieben. Charakteristisch und auch namensgebend sind die schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements/REM) und der geringe Muskeltonus. Gehäuft werden Traumerlebnisse diesen Phasen zugeordnet. Insgesamt liegt hier die Weckschwelle höher als im NonREM-Schlaf. Ein normaler Schlafzyklus beginnt mit NonREM-Schlaf, durchläuft die Stadien 1 bis 4, und wird mit REM-Schlaf beendet (1). Diese zyklische Abfolge von NonREM- und REM-Schlaf folgt

einem ultradianen Rhythmus mit einer Periodik von ca. 90 - 100 Minuten mit 3-5 Zyklen pro Nacht (95).

1.2.3 Schlaf-Wach-Zyklus

Im Alter von 3 bis 8 Jahren wird eine regelmäßige Schlafstruktur mit einer Periodizität der Hormonwerte, u. a. von ACTH und Cortisol, erreicht. Dieser Zusammenhang ist sehr stabil und kann weder durch verlängerte Bettruhe, Fasten, Nahrungsaufnahme oder Schlafentzug gestört werden (70, 95). Die Gesamtschlaf-dauer bleibt von Tag zu Tag relativ konstant, auch wenn die äußeren Bedingungen, wie körperliche Aktivität, ereignisreiche bzw. Routine-Tage, sensorische Deprivation oder visuelle Stimulation, variieren (95).

Das Schlafende ist Teil des physiologischen Rhythmus. Dies wird deutlich durch Messung verschiedener physiologischer Parameter, wie Körpertemperatur (18, 126) und Hormone der HHN-Achse (106). Die Freisetzung von ACTH und Cortisol steigt ab der zweiten Nachthälfte stark an und erreicht ein morgendliches Maximum zum Zeitpunkt des spontanen Erwachens (115). Die Mechanismen, die den natürlichen, ungestörten Schlafvorgang beenden, sind noch unklar (118). Das Aufwachen beginnt zunächst mit dem Wiedererlangen des Bewußtseins; 20 bis 30 Minuten später wird dann der Wachzustand erreicht. In einer Studie im Jahre 2002 konnten Balkin und Mitarbeiter anhand von PET-Aufnahmen in der ersten Phase die Häufung der neuronalen Aktivität bevorzugt in zentralen Regionen wie im Hirnstamm und im Thalamus lokalisieren; später dann im vorderen Stirnlappen und im Nucl. ventralis intermedius des Thalamus (3).

Webb und Mitarbeiter untersuchten 1970 die Persönlichkeitsmerkmale natürlicher Lang- und Kurz-Schläfer, sowie die Dauer der unterschiedlichen Schlafstadien. Hierbei gelten Studenten, die regelmäßig länger als 9 ½ Stunden schlafen, als Langschläfer. In die Gruppe der Kurz-Schläfer werden die Studenten eingeteilt, die weniger als 5 ½ Stunden durchschnittliche Schlafdauer pro Nacht benötigen. Die Kurz-Schläfer schlafen effizienter, d. h. sie verbringen weniger Zeit in Wach- und in leichten Schlafstadien und Stadium 3. So hat die durchschnittliche Schlafzeit in Stadium 4 und REM die gleiche Dauer wie bei den Lang-Schläfern. In dieser Studie kann keine Aussage über die Beziehung zwischen Schlaflänge und Psychopathologie getroffen werden. Eine selbstgewählte Kürzung der Schlafdauer ist ohne Konsequenzen (116). Eine weitere Studie zu diesem Thema führten Webb und Mitarbeiter 1971 an Studenten der Universität von Florida durch. Nach

Einteilung in natürliche Kurz- und Langschläfer wird das Ergebnis der vorhergehenden Studie bestätigt; die Kurz-Schläfer nutzen die Schlafzeit effizienter. In der längeren Schlafzeit der Lang-Schläfer wird der Schlafzyklus fortgesetzt (117).

1.2.4 Schlaf und zirkadiane Rhythmik

Der zirkadiane Aspekt der Schlafregulation ist weitgehend unabhängig vom Schlaf-Wach-Zyklus und wird durch einen Oszillator, eine Art innere Uhr, im Hypothalamus gesteuert (1). Dem endogenen Rhythmus folgen u. a. die Cortisol-freisetzung, die Körpertemperatur und der Schlaf-Wach-Rhythmus. Die natürliche Phasenlänge liegt im Bereich von 24 Stunden. Der endogene Rhythmus wird an die Umgebung angepaßt durch sogenannte "Zeitgeber", wie z. B. das Sonnenlicht (95). Im Rahmen einer Studie 1991 wurde in der Antarktis an Wissenschaftlern die Auswirkung der Überwinterns auf Schlaf, Hormonhaushalt und Elektrolyte untersucht. Nach dem letzten Sonnenuntergang zeigen alle Individuen unterschiedliche, endogene "free-running" Rhythmen durch die Wintermonate. Sobald die Sonne wieder aufgeht, erfolgt eine erneute Synchronisation an das Tageslicht (65).

Moore-Ede und Mitarbeiter postulierten 1981 die Existenz von zwei Zeitgebern: der Zeitgeber X moduliert Körpertemperatur, REM-Schlaf und Cortisol-Sekretion. Der Y-Zeitgeber ist verantwortlich für den Schlaf-Aktivitäts-Rhythmus, den nonREM-Schlaf und die GH-Sekretion (82). Das Zentrum zur Koordination der unterschiedlichen Rhythmen wird im Nucl. suprachiasmaticus vermutet (83). Im Hypothalamus wird der zirkadiane Rhythmus initiiert, sowohl Größe als auch Amplitude sind abhängig von Veränderungen der Empfindlichkeit der Hypophyse und der Nebenniere (59).

1.3 Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und Schlaf

Es gibt Unterschiede zwischen den nächtlichen Sekretionsmustern vieler Hormone zu denen des Tages, insbesondere die von ACTH und Cortisol. Während der Schlaf-Wach-Rhythmus einem zirkadianen Zyklus folgt, zeigt der Schlaf selber durch die regelmäßige Abfolge der NonREM- und REM-Phasen eine ausgeprägte ultradiane Rhythmik. Die mittlere Dauer eines solchen NonREM-REM-Zyklus

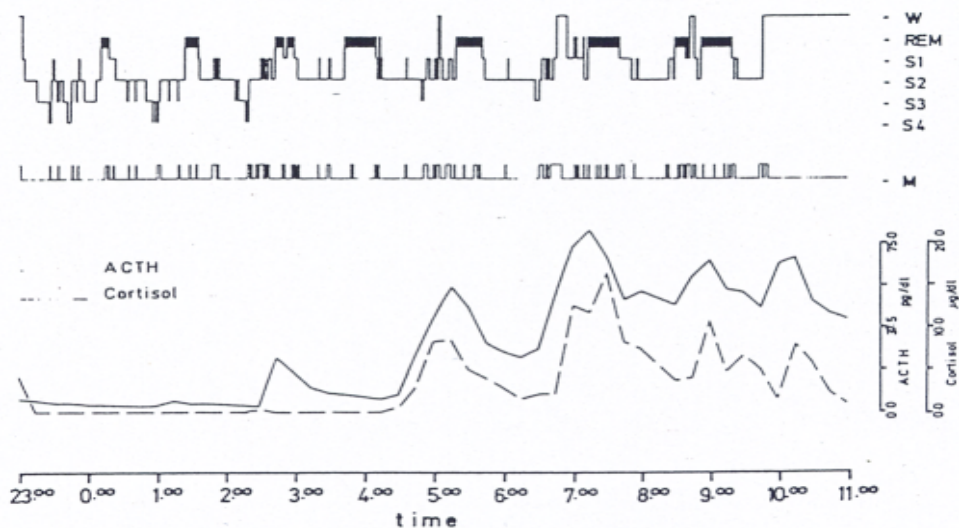
beträgt 100 Minuten; in dieser Zeitspanne treten auch die ultradianen Schwankungen der Hormone auf.

Während der ersten beiden Schlafzyklen erreicht die Cortisolkonzentration ihr Minimum im Tagesverlauf, steigt dann zwischen 2 und 4 Uhr an, um nach einigen weiteren Oszillationen bis zum Erwachen die höchste Konzentration zu erreichen (122). Der physiologische Stimulus der nächtlichen Cortisolsekretion liegt vermutlich zu Beginn des 3. Schlafzyklus (31).

Auch STH (Somatotropes Hormon) wird in enger Assoziation zum Schlafgeschehen freigesetzt. Unmittelbar nach dem Einschlafen kommt es zu einem erheblichen STH-Anstieg, der durch späteres Einschlafen verschoben werden kann (66).

Beim erwachsenen Mann finden sich Zusammenhänge zwischen Schlafgeschehen und der Sekretion des Luteinisierenden Hormones (LH). Im Vergleich zur Wachperiode zeigen sich während des Schlafes signifikant höhere durchschnittliche LH-Konzentrationen. Die Anstiege fallen meist in die Mitte eines Schlafzyklus, REM-Schlaf tritt während Zeiten abfallender Hormonspiegel auf (66, 87).

Abb 2: Verlauf von ACTH und Cortisol in Bezug zur Schlafstruktur



In zahlreichen Studien wurde die Schlafepisode manipuliert, um dadurch gezielt die Veränderungen der Cortisolkonzentrationen beobachten zu können, durch Schlafunterbrechung (105, 121), Schlafverzögerung/Schlafverlängerung (106, 116) oder Schlafentzug (84). Auch die Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus wurde in diesem Zusammenhang untersucht (102, 120).

Ebenso wurden Untersuchungen durchgeführt, um den Wechsel der Schlafzyklen mit Hormonveränderungen korrelieren zu können. REM-Schlaf ist mit verminderter adrenocorticaler Aktivität assoziiert (40). Bei gesunden Probanden fällt der erste nächtliche Plasmacortisolanstieg unter normalen Schlafbedingungen in die Zeit zwischen der ersten und der zweiten REM-Phase (7, 58, 71). Hingegen konnten in einer Einzelfallstudie keine konstanten Zusammenhänge zwischen Plasmacortisolspiegeln und Schlafstadien gefunden werden (30).

Späth-Schwalbe et al. untersuchten 1992 in einer Versuchsreihe bei ungestörtem Schlaf das Aufwachen und die Auswirkungen auf die HHN-Achse (106). Die Probanden wurden in zwei Gruppen unterteilt, die Kurz- und die Langschläfer. Die Kurzschläfer haben signifikant erhöhte Cortisolwerte während der gesamten Schlafphase, schon ab Schlafbeginn. Spontanes Erwachen erfolgt nicht ausschließlich nach REM-Phasen. Nach dem Erwachen sind kurze deutliche Anstiege sowohl für ACTH als auch Cortisol zu beobachten; wobei jedoch der Anstieg bei den Langschläfern größer ist. Kurz nach dem Erwachen, die Probanden liegen weiterhin im Bett, fallen die ACTH- und Cortisol-Werte abrupt ab. Dies weist auf die Bedeutung der Wachphase nach dem Schlaf zum Beenden der endogenen Aktivierung der HHN-Achse hin. So ist der Wechsel vom Schlaf zum Wachstadium morgens unter ungestörten Bedingungen assoziiert mit dem Wechsel von einer verstärkten zur verminderten endogenen Sekretion der Hormone der HHN-Achse.

In diesem Zusammenhang untersuchten Born und Mitarbeiter 1988 den Einfluß von partieller REM-Schlaf-Deprivation und Weckreizen auf die nächtliche Cortisolsekretion (8). In der Kontrollnacht wurden sinkende Cortisolwerte in REM-Phasen beobachtet, hingegen steigt im Stadium 1 die Cortisolsekretion. Bei gezielter REM-Deprivation ebenso wie nach Weckreizen in non-REM-Phasen sinken die Cortisolwerte. So haben kurze Weckreize einen hemmenden Einfluß auf die HHN-Achse.

Es gibt Studien, die den Einfluß der HHN-Hormone auf den Schlaf untersuchen. Die Gabe von CRH führt zu einer Abnahme der Delta- und REM-Schlafanteile (55). Auch die Gabe von ACTH 12 Stunden vor Schlafbeginn führt zu einer Reduktion der Delta- und REM-Schlafanteile (45). Bei stündlichen ACTH-Gaben in der ersten Nachthälfte finden sich vermehrt nächtliche Wach- und Stadium 1-Phasen (39). Kurzfristige Gaben von natürlichen und synthetischen

Glucocorticoiden können den REM-Schlaf-Anteil pro Nacht verringern (9, 29). Gleichzeitig kann so eine Reduktion (35) oder Erhöhung (37) des Delta-Schlaf-Anteiles der Nacht erzielt werden. Diese unterschiedliche Wirkung kann durch zwei Glucocorticoid-Rezeptoren im ZNS erklärt werden (20, 92). Der Rezeptortyp I im ZNS kann nur durch körpereigenes Cortisol aktiviert werden und reguliert den Deltaschlaf. Glucocorticoideffekte auf den REM-Schlaf werden dagegen über den Rezeptortyp II vermittelt, der sowohl synthetische als auch natürliche Corticoide binden kann (6).

Bei depressiven Patienten werden endokrine Veränderungen deutlich bei der Beobachtung von Schlafstörungen. Diese betreffen auch das HHN-System. Die Störungen des Cortisolsekretionsmusters sind teilweise so regelmäßig, dass die reduzierte Zeitspanne zwischen Schlafbeginn und nächtlichem Cortisolanstieg als biologisches Korrelat der depressiven Erkrankung gewertet werden kann. Gleiches gilt für die insgesamt erhöhten Cortisolspiegel. Diese Veränderungen können als Krankheitsmarker zur Diagnose genutzt werden. Nach Therapie der Depression, also in klinischer Remission, bleiben diese Veränderungen bestehen. Sie werden jedoch schwächer (58, 73). Kupfer und Mitarbeiter konnten 1978 aufgrund der Regelmäßigkeit der Störungen des Schlaf-EEGs die depressiven Syndrome mit einem dichotomen Einteilungsschema differenzieren (72). Anhand der REM-Latenz ist eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Depression möglich. Die primäre Depression kann durch die Beobachtung von Schlafeffizienz, REM- und Delta-Schlafanteilen in einen psychotischen und einen nicht-psychotischen Typ subsumiert werden. Die sekundäre Depression wird noch unterteilt nach zusätzlicher Zweiterkrankung, REM-Aktivität und Wachphasen.

Die aufgeführten Ergebnisse geben zusammenfassend einen Hinweis auf die komplizierten wechselseitigen Beziehungen zwischen zentralnervösen Prozessen während des Schlafes und der Sekretion der HHN-Hormone, welche in afferenter und efferenter Richtung für die Schlafqualität und den Hormonhaushalt von Bedeutung sind.

1.4 Fragestellung

Schlaf gilt als Gegenpart zum stressreichen Wachzustand. Im Rahmen einer Stressreaktion reagieren die Hormone der HHN-Achse mit einem Anstieg von ACTH und Cortisol. Diese Hormone zeigen auch im Schlaf sehr charakteristische Verläufe, mit einem Anstieg zum Schlafende. Ist dieser Anstieg bereits Teil der Erwartung von Stress, dem Aufwachen? Oder entspricht dieser Anstieg eher der zirkadianen Rhythmik?

In der Studie von Späth-Schwalbe 1992 wurde der Verlauf von ACTH und Cortisol bei ungestörtem Ausschlafen untersucht (106). Anhand dieser Schlafdauer werden die Probanden in Lang- und Kurzschläfer unterteilt. Bei den Kurzschläfern können deutlich höhere Cortisolspiegel während der gesamten Schlafphase gemessen werden. Nach dem Aufwachen sind deutliche Anstiege von ACTH und Cortisol zu beobachten, um danach wieder abzusinken.

In dieser Studie hat es den Anschein, dass die Menge Cortisol, die in der Nacht ausgeschüttet wird, gleich ist - unabhängig von der Schlafdauer. Dadurch entsteht die Frage, ob das Sekretionsmuster der HHN-Achse bei unterschiedlich langer Schlafdauer verändert wird. Die gleiche Frage stellt sich auch bezüglich der Verteilung der Schlafstadien. Gibt es Unterschiede abhängig von der - geplanten - Schlafdauer? Inwieweit hat die Antizipation der Schlafdauer Einfluß auf die nächtliche Hormonsekretion? Was passiert mit den Hormonverläufen nach überraschend frühem Aufwecken?

Um diese Fragen zu beantworten, ist die folgende Studie durchgeführt worden.

2. Material und Methoden

2.1 Probanden

An der Untersuchung nahmen 9 weibliche und 8 männliche Probanden im Alter von 20 bis 34 Jahren teil (mittleres Alter $25,8 \pm 0,8$ SEM (Standardabweichung)). Drei Probanden mußten wegen mangelnder Compliance aus der Studie ausgeschlossen werden. Diese Probanden gaben nach der Bedingung „Überraschung“ an, nicht überrascht worden zu sein. Die Versuchspersonen waren geistig und körperlich gesund, Nichtraucher und nahmen keinerlei Medikamente ein. Sie waren gute Schläfer, d. h. sie konnten gut einschlafen und morgens bis mindestens 9 Uhr ausschlafen. Vor den Versuchsnächten sollten mindestens vier Wochen mit regulären Schlaf-Wach-Rhythmen vergangen sein, mit einem Schlafbeginn zwischen 23.00 und 1.00 Uhr sowie einem morgendlichen Aufstehen zwischen 7.00 und 8.30 Uhr. Die Probanden wurden vor der Teilnahme über Voraussetzungen, Ablauf und Risiken aufgeklärt und legten ihr Einverständnis schriftlich nieder. Desweiteren wurden sie über das Ziel der Studie, die Untersuchung der verschiedenen Hormonkonzentrationen im Blut im Schlaf- und Wachzustand, informiert. Die gleichzeitige Teilnahme an anderen Versuchen war untersagt. Die Studie war von der örtlichen Ethikkommission genehmigt worden.

2.2 Allgemeiner Versuchsablauf

Die Versuche fanden von April bis Juli 1995 im Schlaflabor der Klinik für Innere Medizin der Universität zu Lübeck statt. Das Schlaflabor bestand aus zwei separaten, schallgeschützten Zimmern, in denen die Probanden schliefen. Über Infrarotkameras konnten die Zimmer überwacht werden. Durch eine kleine Wandöffnung waren diese beiden Räume mit dem gemeinsamen Vorraum verbunden. Dort stand auch das EEG-Gerät. Durch diese Verbindung wurde über ein Schlauchsystem Blut entnommen, so dass der Schlaf dadurch nicht gestört wurde. Die Weiterbearbeitung und das Zentrifugieren der Proben fand in einem anderen, eigens dafür vorgesehenen Raum statt.

Den eigentlichen Untersuchungsnächten im Schlaflabor ging jeweils eine Eingewöhnungsnacht voraus. Die Untersuchungsnächte waren für den einzelnen

Probanden über einen Monat verteilt. Der zeitliche Abstand betrug mindestens fünf, maximal sieben versuchsfreie Nächte. Die Reihenfolge der Bedingungen war über die Versuchspersonen balanciert. Am Untersuchungstag selbst sollten die Probanden zwischen 7.00 und 8.00 Uhr aufstehen und auf einen Mittagsschlaf verzichten. Ansonsten sollten sie ihren normalen Tagesablauf nicht verändern. Am Abend fanden sie sich bis 23.00 Uhr im Schlaflabor ein. Dort wurde eine Venenverweilkanüle zur Blutentnahme gelegt und die EEG-, EOG- und EMG-Ableitungen vorbereitet.

2.3 Spezieller Versuchsablauf

Um 00.00 Uhr wurde das Licht gelöscht und der eigentliche Versuch begann, ebenso wie die EEG-Aufzeichnung und die viertelstündlichen Blutentnahmen. Als Bedingung "Kurz" galt ein angekündigtes Wecken um 6 Uhr mit nachfolgenden Blutentnahmen bis 9 Uhr. In der Bedingung "Lang" sollten die Probanden bis 9 Uhr schlafen, danach wurde noch bis 10.30 Uhr im Bett Blut abgenommen. Bei der Bedingung "Überraschung" wurde den Probanden ebenfalls gesagt, sie dürften bis 9 Uhr schlafen; sie wurden aber schon um 6 Uhr geweckt, und es wurde ihnen weiterhin bis 9 Uhr Blut entnommen.

Vor jeder Versuchsnacht wurden die Probanden über die zu erwartende Schlafdauer informiert; danach machten sie anhand eines standardisierten Fragebogens Angaben, u. a. zur Schlafqualität, zu nächtlichen Wachphasen und zum Überraschungseffekt (in der Bedingung "Überraschung").

2.4 Blutentnahme

Die Blutentnahmen für ACTH und Cortisol erfolgten alle 15 Minuten über ein Schlauchsystem vom Vorraum aus. Zu diesem Zweck wurde in eine großlumige Vene am Unterarm eine Venenverweilkanüle (Venflon R 2 1.2/45 mm, BOC Ohmed AB, Erlangen) gelegt. Zum Offenhalten der Venenverweilkanüle wurde zwischen den Blutentnahmen geringe Mengen Kochsalzlösung (Isotonische Kochsalzlösung 0.9%, Bernburg) infundiert (ca. 300 ml/Nacht). Bei der Blutentnahme wurden Monovetten der Firma Sarstedt verwendet: für die Cortisolbestimmung im Serum eine 7.5 ml Monovette S Sarstedt mit Gel/Gerinnungsförderer und für die ACTH-Bestimmung im Plasma eine 2.7 ml

Monovette KE Sarstedt mit Kalium-EDTA. Das abgenommene Blut wurde gleich danach bei einer Temperatur von 4° C mit 4000 U/min für 10 Minuten zentrifugiert (Sigma Laborzentrifuge 3K10). Anschließend wurden Plasma bzw. Serum abpipettiert und bis zur Auswertung bei - 20 ° tiefgefroren.

2.5 Labormethoden

Die Blutproben einer Versuchsnacht wurden im Doppelansatz im selben Assay mit anschließender Mittelwertbildung bestimmt. Unter Mithilfe des medizinisch-technischen Assistenzpersonals wurden die Messungen mit kommerziell erhältlichen halbautomatischen Kits durchgeführt.

2.5.1 ACTH-Bestimmung

Für die ACTH-Bestimmung im Plasma wurde der Immunoluminometrische Assay (Lumitest ACTH[®], Fa. Henning Berlin GmbH) benutzt, welcher nach dem Prinzip der Coated Tube Technik arbeitete. So wurden in diesem Assay zwei antigenspezifische monoklonale Antikörper im Überschuß eingesetzt, die das ACTH als Antigen erkennen. Einer dieser beiden anti-ACTH-Antikörper war lumineszent markiert (Tracer), der andere an der Innenseite des Röhrchens fixiert (Coated Tube Technik). Nun wurde zuerst das ACTH durch den an der Röhrchenoberfläche fixierten Antikörper aus der Probe extrahiert, um dann mit dem lumineszentmarkierten Antikörper verbunden zu werden. Nach mehrfachem Waschen wurde durch das Messen des Lumineszenzsignals im Luminometer der an der Röhrchenwand verbliebene Traceranteil ermittelt. Dieser war der ACTH-Konzentration der jeweiligen Probandenprobe direkt proportional. Anhand einer Standardkurve konnte so die ACTH-Konzentration ermittelt werden. Die Normalwerte betragen morgens 2,2-13,2 pmol/L und abends 1,3-6,6 pmol/L. Die Sensitivität des Assays betrug 0,44 pmol/L. Ein Assaylauf mit maximal 100 Bestimmungen beinhaltete mindestens 14 Standards und 6 Kontrollen unterschiedlicher Konzentration (Fa. Henning) im Doppelansatz. Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient (Präzision und Reproduzierbarkeit) waren kleiner als 8 % bei ACTH-Konzentrationen zwischen 2,2 und 220 pmol/L.

2.5.2 Cortisolbestimmung

Serum-Cortisol wurde mit einem kompetitiven ELISA (Enzym - Test Cortisol[®], Boehringer Mannheim Immundiagnostika) bestimmt. Nichtmarkiertes Cortisol, entsprechend dem Probandenserum, und eine Inkubationslösung (Cortisol-POD-Konjugat) konkurrierten um die Bindungsplätze an Cortisol-Antikörpern, die an die feste Phase wandständig am Röhrchen gebunden waren. Nach Inkubation und Trennung der gebundenen und freien Komponenten durch eine Waschlösung erfolgte eine Farbreaktion mit Substrat-Chromogenlösung (ABTS[®]), die mit dem POD-Bestandteil des Cortisol-POD-Konjugates reagierte. Diese Farbentwicklung wurde anhand einer Extinktionsmessung im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 420 nm quantifiziert, wobei gegen Substrat-Chromogen-Lösung (ABTS[®]) gemessen wurde. Die Extinktion war der Konzentration an Cortisol im Probandenserum reziprok. Anhand der gleichzeitig mitbestimmten Standardseren mit bekannten Cortisol-Konzentrationen konnte somit der Cortisolgehalt der Proben ermittelt werden. Die Normalwerte lagen morgens zwischen 193 und 690 nmol/L und abends zwischen 55 und 248 nmol/L. Die Sensitivität lag bei 27,6 nmol/L. Ein Assaylauf mit maximal 200 Bestimmungen beinhaltete mindestens 20 Standards und 12 Kontrollen unterschiedlicher Konzentration (Lyphocheck[®] der Fa. Biorad) im Doppelansatz. Intra- und Inter-Assay-Variationskoeffizient betrug weniger als 5% bei Konzentrationen zwischen 50 und 822,7 nmol/L.

2.6 Schlafregistrierung

Zur Beurteilung des Schlafes wurde die polysomnographische Aufzeichnung mit dem EEG-Gerät Nicolet EEG 1A97 durchgeführt. Für das EEG wurden die Ableitungen C_z und F_z gegen eine Referenzelektrode an der Nase genutzt. Das EOG wurde mittels vier Elektroden abgeleitet, so dass sowohl horizontale als auch vertikale Augenbewegungen registriert werden konnten. Das EMG wurde mittels zweier mentaler Elektroden erfaßt. Das EEG wurde mit einer Standardpapiergeschwindigkeit von 10 mm/sec von 00.00 bis 6.00 bzw. bis 9.00 Uhr aufgezeichnet.

2.7 Auswertung der Schlafstadien

Die Auswertung der Schlafstadien erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales von 1968 (94).

Im Zustand W (Wach) enthielt das EEG vorherrschend α -Wellen und/oder flache Amplituden einer gemischten Aktivität. Als Bewegungsabschnitt (MT) wurde die Einteilungsepoche bezeichnet, in der die polygraphische Ableitung durch Bewegungen verdeckt war, und so nicht eindeutig einem anderen Schlafstadium zuzuordnen war. Das Schlafstadium 1 war gekennzeichnet durch ein niederamplitudes EEG mit gemischten Frequenzen im Thetabereich (2-7 Hz) ohne schnelle Augenbewegungen (REM). Geringamplitude Thetawellen (4-7 Hz), K-Komplexe und Schlafspindeln (12-14 Hz) waren charakteristisch für das Stadium 2. Die Schlafstadien 3 und 4 wurden unterschieden durch den prozentualen Delta-schlafanteil. Das Stadium 3 enthielt 20-50% hochamplitude (75 μ V), niederfrequente (< 2 Hz) Deltawellen, das Stadium 4 mehr als 50 % hochamplitude (75 μ V), niederfrequente (< 2 Hz) Deltawellen. Der REM-Schlaf wies ein desynchronisiertes, niederamplitudiges EEG mit Thetarhythmus auf. Dazu kamen Rapid Eye Movements und ein minimaler Muskeltonus.

Die Schlafstadienauswertung erfolgte visuell in 30-Sekunden-Einheiten. Die Einschlaflatenz umfaßte den Zeitraum von 0.00 Uhr ("Licht aus") bis zum erstmaligen Auftreten einer Schlafphase 1, der eine Phase 2 folgte (Einschlafzeitpunkt). Als Schlafdauer wurde die Zeitspanne vom Schlafbeginn bis zum Wecken um 6.00 Uhr bezeichnet; bei der Versuchsbedingung "Lang" wurde zum besseren Vergleich die Schlafdauer ebenfalls nur vom Schlafbeginn bis 6.00 Uhr genauer analysiert. Als Latenz 2 wurde die Zeitspanne definiert vom Schlafbeginn bis zum ersten Auftreten eines Stadiums 2. Gleiches galt für Latenz 3, 4 bzw. REM.

Es wurde die Gesamtschlafdauer ausgewertet. Ebenso erfolgte eine separate Analyse der ersten Nachthälfte (von 0.00 Uhr bis 3.00 Uhr) und der zweiten Nachthälfte (von 3.00 Uhr bis 6.00 Uhr).

2.8 Statistik

2.8.1 Hormone

Zunächst wurde die absolute ACTH- und Cortisol-Ausschüttung als Summe aller Viertelstundenwerte berechnet. Durch Division mit der Gesamtschlafdauer erhielt man die durchschnittlichen Werte. Weiterhin wurden die Mittelwerte \pm SEM der Hormone für die einzelnen Zeitpunkte berechnet. Besonderes Augenmerk wurde auf die Zeitspanne eine Stunde vor bis eine Stunde nach dem Aufwecken um 6.00 Uhr gelegt. Unterschiede zwischen den mittleren Hormonspiegeln wurden anschließend mittels Varianzanalyse (ANOVA) mit einem Bedingungsfaktor und einem Zeitfaktor auf statistische Signifikanz überprüft.

2.8.2 Schlafstadien

Der Schlaf aller Probanden wurde deskriptiv analysiert. Mittelwerte \pm SEM wurden für die Schlafdauer und die absoluten bzw. relativen Anteile der einzelnen Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Hormonwerte

3.1.1 ACTH

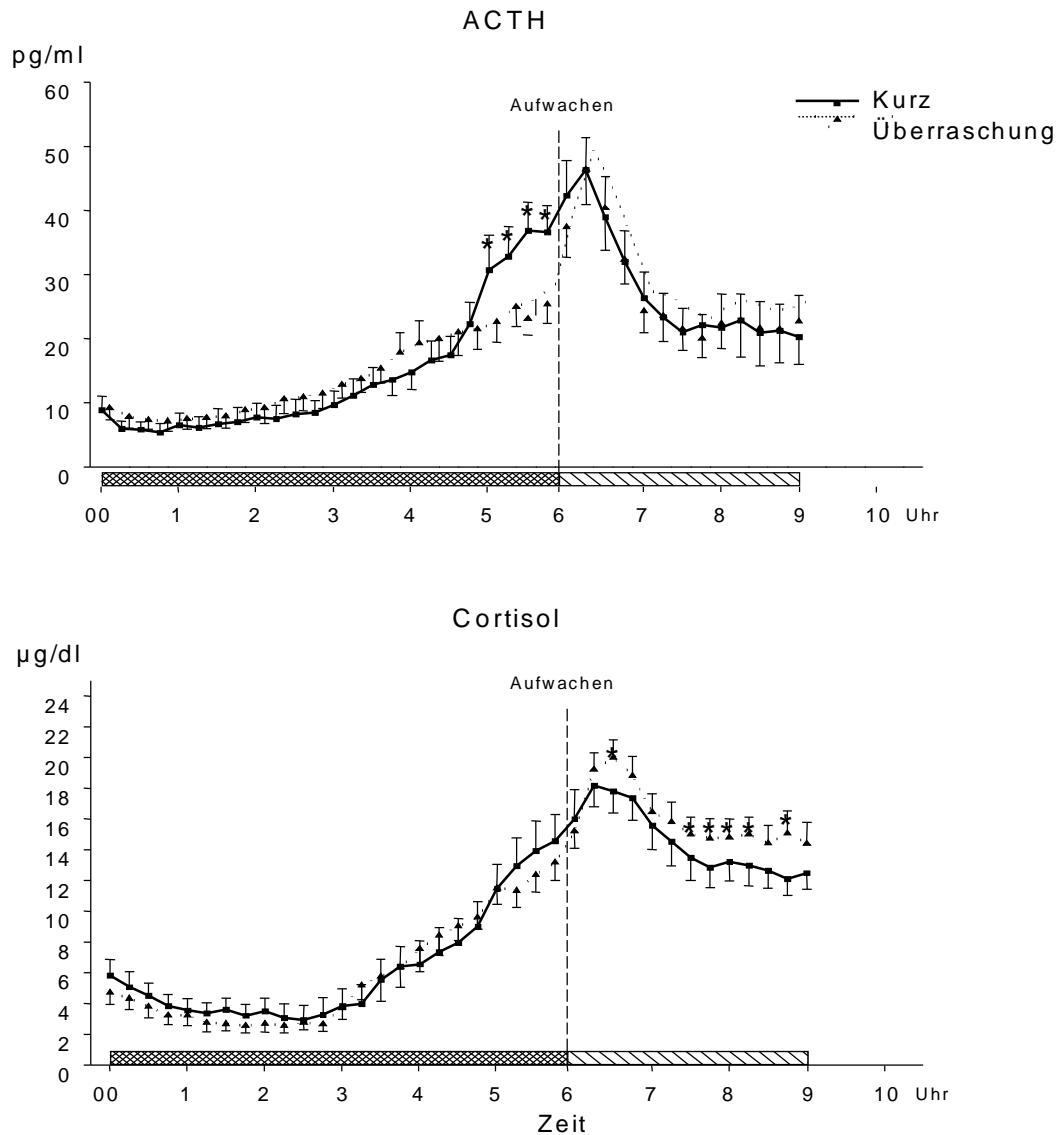
Bei allen Bedingungen konnte ein gradueller Anstieg der ACTH-Werte zum Schlafende hin beobachtet werden. Der ACTH-Anstieg nach Schlafbeginn der Bedingung „Kurz“ mit 317.6 ± 9.1 Minuten war im Vergleich zu den beiden anderen Bedingungen signifikant früher ($p < 0.01$) als mit 337.9 ± 7.9 Minuten für die Bedingung „Überraschung“ und 321.0 ± 7.4 Minuten in der Bedingung „Lang“. Für die gesamte Nacht zeigten die durchschnittlichen ACTH-Werte signifikante Unterschiede ($p < 0.05$) zwischen der Bedingung „Kurz“ (18.3 ± 2.0 pg/ml) und der Bedingung „Lang“ (14.1 ± 2.1 pg/ml). Eine Unterteilung der Nacht in zwei Hälften führte zu geringen Unterschieden in der ersten Nachthälfte von 0.00 Uhr bis 3.00 Uhr (Bedingung „Kurz“ 10.1 ± 1.8 pg/ml, Bedingung „Lang“ 8.4 ± 1.7 pg/ml, Bedingung „Überraschung“ 9.0 ± 1.9 pg/ml). Es konnten vorübergehende kleinere ACTH-Anstiege in diesen frühen Schlafperioden gefunden werden. In der zweiten Nachthälfte (von 3.00 Uhr bis 6.00 Uhr) hingegen waren deutlich höhere ACTH-Werte in der Bedingung „Kurz“ (26.3 ± 2.6 pg/ml) im Vergleich zur Bedingung „Lang“ (19.8 ± 2.7 pg/ml, $p < 0.01$) und der Bedingung „Überraschung“ (21.6 ± 2.6 pg/ml, $p < 0.025$) zu beschreiben.

Eine Analyse der einzelnen Zeitpunkte der Blutentnahmen führte besonders in der letzten Stunde vor dem Aufwachen zu vielversprechenden Ergebnissen. Bei erwartetem Schlafende um 6.00 Uhr (Bedingung „Kurz“) war ein deutlicher Anstieg der ACTH-Spiegel (37.3 ± 3.6 pg/ml, Mittelwert \pm SEM) in der letzten Stunde vor dem Aufwachen zu verzeichnen. Im Vergleich dazu waren die ACTH-Spiegel in beiden anderen Bedingungen niedriger: für die Bedingung „Überraschung“ 25.5 ± 2.7 pg/ml ($p < 0.005$) und für die Bedingung „Lang“ 26.5 ± 4.1 pg/ml ($p < 0.05$).

Morgens nach dem Aufwecken stiegen die ACTH-Konzentrationen bei allen Bedingungen deutlich an, das Anstiegsmaximum war nach 30 Minuten erreicht. Danach fielen die Werte wieder ab. In Bezug zur ACTH-Konzentration vor dem Aufwachen war der Anstieg in der Bedingung „Überraschung“ (22.1 ± 3.9 pg/ml)

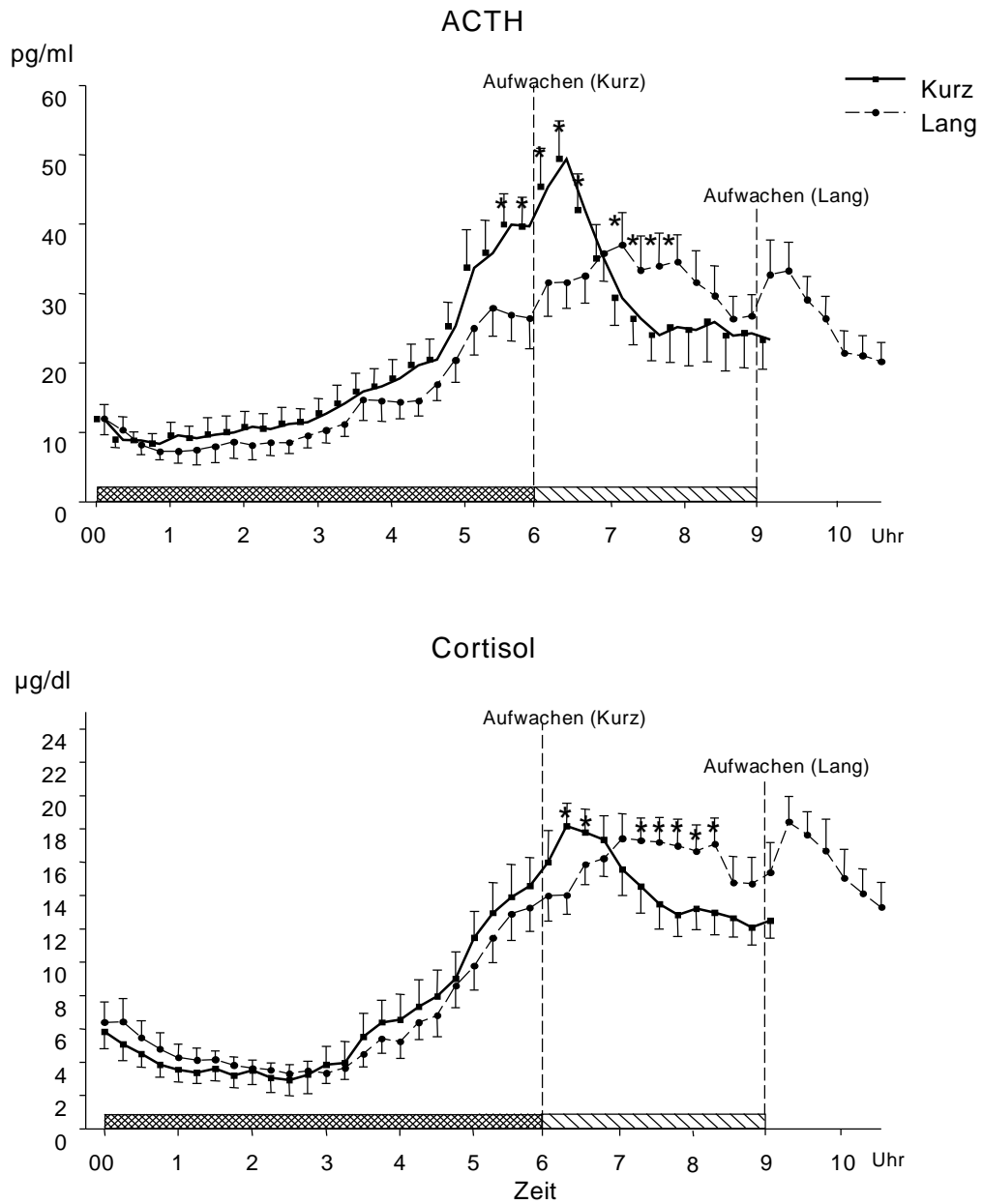
größer als in der Bedingung „Kurz“ (10.6 ± 3.2 pg/ml, $p < 0.01$) und der Bedingung „Lang“ (12.2 ± 3.3 pg/ml, $p < 0.05$).

Abb 3: Bedingung „Kurz“ und Bedingung „Überraschung“



Legende:

Mittelwert (\pm SEM) der Plasma ACTH-(obere Reihe) und Cortisol-Konzentrationen (untere Reihe) während der Bedingung „Kurz“ mit erwartetem Aufwecken um 6 Uhr (dicke Striche) (A) im Vergleich zu der Bedingung „Überraschung“ mit Aufwecken um 6 Uhr (erwartetes Aufwecken um 9 Uhr, punktierte Linie); die vertikale Linie zeigt den Aufwachzeitpunkt an. Sterne kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede bei paarweisem Vergleich.

Abb 4: Bedingung „Kurz“ und Bedingung „Lang“**Legende:**

Mittelwert (\pm SEM) der Plasma ACTH-(obere Reihe) und Cortisol-Konzentrationen (untere Reihe) während der Bedingung „Kurz“ (mit erwartetem Aufwachen um 6 Uhr - dicke Striche) (B) im Vergleich mit der Bedingung „Lang“ (Aufwachen um 9 Uhr - dünne gestrichelte Linie); die vertikale Linie zeigt den Aufwachzeitpunkt an. Sterne kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede bei paarweisem Vergleich.

Tab. 1: Hormonwerte ACTH und Cortisol

Bedingung	Kurz		Überraschung		Lang	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
ACTH						
Gesamte Nacht	18,3	2,0	15,4	2,2	14,1	2,14 *
1. Nachthälfte (0-3 Uhr)	10,1	1,8	9,0	1,9	8,4	1,7
2. Nachthälfte (3-6 Uhr)	26,3	2,6	21,6	2,6 *	19,8	2,7 *
Vor dem Aufwachen (5-6 Uhr)	37,6	3,6	25,5	2,7 *	26,5	4,1 *
Anstieg nach dem Aufwachen	10,6	3,2 *	22,1	3,9	12,2	3,3 *
Maximum	52,4	5,0	42,6	4,4	36,3	4,9
Minimum	6,7	1,1	6,0	1,6	5,6	1,2
Latenz (in Minuten)	317,6	9,1	337,9	7,93 *	321,0	7,38 *
CORTISOL						
Gesamte Nacht	6,5	0,9	6,2	0,7	6,1	0,6
1. Nachthälfte (0-3 Uhr)	3,5	0,7	3,1	0,5	4,1	0,5
2. Nachthälfte (3-6 Uhr)	9,4	1,4	9,3	0,9	8,1	1,0
Vor dem Aufwachen (5-6 Uhr)						
Anstieg nach dem Aufwachen	4,0	1,0 *	7,3	0,7	3,5	0,1 *
Maximum	17,7	1,7	16,1	1,0	15,4	1,3
Minimum	1,5	0,4	1,7	0,4	1,7	0,4
Latenz (in Minuten)	319,7	8,9	342,2	5,5	308,0	24,7

Legende:

Mittelwert (\pm SEM) der Plasma ACTH-(in pg/ml) und Cortisol-Konzentrationen (in μ g/ml) für die Versuchsbedingungen „Kurz“ (mit erwartetem Aufwecken um 6 Uhr), „Überraschung“ (Aufwecken um 6 Uhr, erwartetes Aufwecken um 9 Uhr) und „Lang“ (Aufwecken um 9 Uhr). Sterne kennzeichnen statistisch signifikante Unterschiede bei paarweisem Vergleich.

3.1.2 Cortisol

Im allgemeinen folgten die Cortisol-Konzentrationen mit einer gewissen Zeitverzögerung den ACTH-Veränderungen. Jedoch waren die Cortisolspiegel-Veränderungen nicht so ausgeprägt. Die Konzentrationen bei den verschiedenen Bedingungen unterschieden sich zum Schlafende, besonders in der letzten Stunde vor dem Aufwachen, nicht. Sie waren deutlich höher nach dem unerwarteten Aufwecken der Bedingung „Überraschung“ als bei erwartetem Schlafende.

Parallel zu den ACTH-Anstiegen nach dem Aufwecken konnten auch begleitende Cortisolveränderungen beobachtet werden, so das in der Bedingung „Überraschung“ der Cortisol-Anstieg mit $7.3 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$ im Vergleich zu dem Wert vor dem Aufwachen größer war als bei beiden anderen Bedingungen mit $4.0 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.025$) für die Bedingung „Kurz“ und $3.5 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$ ($p < 0.005$) für die Bedingung „Lang“. Nach dem Aufwachen stiegen die Cortisolwerte bis zu einem Maximum nach 45 Minuten an, um danach wieder abzufallen.

3.2 Schlaf

Tab. 2: Schlaf zwischen 0 Uhr und 6 Uhr

<i>Bedingung</i>	<i>Kurz</i>		<i>Überraschung</i>		<i>Lang</i>	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
Zeit (Minuten)						
Schlafbeginn	13,57	3,08	8,18	1,71	9,82	3,20
Totale Schlafzeit	346,43	3,08	351,82	1,71	350,18	3,20
Prozent (%)						
Stadium Wach	1,62	0,82	0,59	0,04	2,99	1,86
Stadium S1	8,56	0,27	7,10	1,72	9,33	1,84
Stadium S2	35,40	1,38	35,72	2,20	37,01	2,82
Stadium SWS	37,05	3,68	37,69	3,59	33,85	4,17
Stadium REM	17,36	1,14	18,88	1,38	16,80	1,59
Latenz (Minuten, mit Bezug zum Schlafbeginn)						
Stadium S2	6,93	2,30	5,61	0,97	5,36	1,30
Stadium SWS	17,97	4,35	12,79	1,52	14,29	2,18
Stadium REM	95,39	11,59	83,40	6,47	111,93	13,75

Legende:

Mittelwert (\pm SEM) der Schlafparameter für die Bedingungen „Kurz“, „Überraschung“ und „Lang“ zwischen 0.00 Uhr (Licht aus) und 6.00 Uhr (wenn die Probanden aufgeweckt wurden in den Bedingungen „Kurz“ und „Überraschung“). Schlafstadium Wach (nach Schlafbeginn), Stadium 1, Stadium 2, SWS-Schlaf (als Summe von Stadium 3 und Stadium 4), und REM-Schlaf wurden bestimmt nach den Standardkriterien und angegeben als Prozent der Gesamtschlafdauer (die Zeit zwischen Schlafbeginn und endgültigem Aufwachen). Schlafbeginn (in Minuten) wird bestimmt in Bezug zum Lichtlöschen; die Latenz für die einzelnen Schlafstadien wird bezogen auf den Schlafbeginn. Keiner der Unterschiede zwischen den einzelnen Bedingungen erreichte statistische Signifikanz.

Bei den Schlafergebnissen ließen sich, im Vergleich zu den Hormonwerten, nur geringe Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsbedingungen herausarbeiten. Diese erreichten keine statistische Signifikanz. Insbesondere der Schlaf der Bedingung „Kurz“ war vergleichbar dem der Bedingung „Überraschung“.

Die Einschlafzeiten unterschieden sich nicht. Die Gesamtschlafdauer wurde durch das Studiendesign vorgegeben. Bei der Bedingung „Lang“ wurden nur die ersten 6 Stunden mit den anderen Bedingungen verglichen. Eine differenziertere Analyse des Schlafes zwischen 5 und 6 Uhr, in welcher die ACTH-Spiegel in der Bedingung „Kurz“ signifikant anstiegen, führte ebenfalls zu keinen signifikanten Ergebnissen. Die Unterschiede bezüglich des Anteils der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf und der Latenz bis zum Auftreten bestimmter Schlafstadien erreichten keine statistische Signifikanz.

4. Diskussion

4.1 Allgemein

Normalerweise ist die Erwartungshaltung vor bestimmten Ereignissen mit der Stressreaktion selbst vergleichbar. Es wurde nun untersucht, ob eine "Stressreaktion" im Schlaf (entsprechend der Antizipation der Schlafdauer und dem erwarteten Aufweckstimulus) vorhanden war und sich in Veränderungen der HHN-Achse widerspiegelte. So wurde untersucht, ob die Antizipation der Schlafdauer einen Einfluss auf die nächtliche ACTH- und Cortisol-Sekretion hatte. In der Bedingung „Überraschung“ sollten die Probanden bis 9.00 Uhr schlafen, wurden aber überraschend um 6.00 Uhr geweckt. In den beiden anderen Kontroll-Bedingungen erwarteten die Probanden, bis 6.00 Uhr (Bedingung „Kurz“) bzw. bis 9.00 Uhr (Bedingung „Lang“) zu schlafen und wurden zu diesen Zeiten auch tatsächlich geweckt.

Durch den Versuchsaufbau wurde der natürliche Schlafablauf geringgradig beeinflusst, z. B. durch die Venenpunktion. So führte diese anfangs zu einer Erhöhung der Plasma-Cortisol-Konzentrationen (21). Deshalb wurden die Vorbereitungen eine Stunde vor dem eigentlichen Versuchsbeginn durchgeführt, um diesen Einfluß so gering wie möglich zu halten. Auch der Schlaf selbst wurde durch den Venen-verweilkatheter verändert (2). Diesen Einflüssen unterlagen jedoch alle drei Versuchsbedingungen gleichermaßen.

4.2 Hormonwerte

Während der ersten und der zweiten Nachthälfte waren die mittleren Plasma-ACTH-Werte in der Bedingung „Kurz“ signifikant höher als in der Bedingung „Lang“. Gleiches galt für die zweite Nachthälfte im Vergleich zur Bedingung „Überraschung“. Wenn man nur die zweite Nachthälfte betrachtete, stiegen die ACTH-Konzentrationen in der Bedingung „Kurz“ früher an als in den beiden anderen Bedingungen und erreichten in der Stunde vor dem Aufwachen zwischen 5.00 und 6.00 Uhr statistische Signifikanz (Abb. 3 und 4). Zwischen der Bedingung „Überraschung“ und der Bedingung „Lang“ konnten in dieser Zeitspanne keine Unterschiede der Hormonwerte gefunden werden.

Diese Resultate entsprachen unserer Erwartung: die Antizipation eines frühen Aufweckens konnte eine frühere endogene HHN-Aktivierung induzieren. Der von uns beobachtete frühe ACTH-Anstieg in der Bedingung „Kurz“ zeigte, dass eine messbare Reaktion der Erwartungshaltung im Schlaf gefunden wurde. Dies wurde bisher mit Wachbewußtsein in Verbindung gebracht. Der Einfluß der Antizipation der Schlafdauer wurde insbesondere im letzten Schlafabschnitt deutlich. Dieses impliziert, dass sie während des gesamten Schlafes vorhanden war.

Somit könnte eine dauerhafte Kontrolle während des Schlafes möglich sein. Diese Beobachtung weicht von der Aussage anderer Studien ab, die eine kontinuierliche Kontrolle über die motorische Aktivität bei Schlafbeginn beschrieben, welche jedoch bei Fortschreiten und Vertiefen des Schlafes nachließ (47, 48).

Überraschenderweise konnten keine parallelen Cortisolveränderungen gefunden werden. Dies könnte durch die Tatsache bedingt sein, dass die Cortisolspiegel 20 bis 30 Minuten nach den ACTH-Veränderungen anstiegen. Deshalb wurden sie durch die Effekte des Aufwachens überdeckt. Diese Divergenzen zwischen ACTH- und Cortisolspiegeln könnten aber auch zusätzlichen Faktoren zugeschrieben werden, die für eine Verbindung der Hypophysen- und Nebennieren-Aktivität im Schlaf verantwortlich sind (42, 47). Die Dissoziation der früh ansteigenden ACTH-Spiegel ohne eine entsprechende Veränderung der Cortisol-Werte vor dem Aufwachen könnte auch durch Veränderungen des Cortisol-bindenden Globulins oder der adrenalen Empfindlichkeit auf ACTH während des Wechsels vom Schlaf zum Wachzustand zustande kommen (19, 107, 108). Die Mechanismen, die in dieser Übergangsphase vom Schlaf zum Wachzustand wirken, müssten jedoch noch genauer untersucht werden.

Insofern steht die vorliegende Untersuchung im Einklang zur Aussage anderer Studien, dass der frühmorgendliche Cortisolanstieg nicht unbedingt in direkter Beziehung zum ACTH-Anstieg steht und eventuell sogar unabhängig davon ist (11, 24, 34, 69). Die Beziehung zwischen ACTH und Cortisol ist vielschichtig. Nicht jedem ACTH-Maximum folgt ein Cortisolanstieg. Zudem beginnt der Cortisol-Spiegel 20 bis 30 Minuten später als die ACTH-Konzentrationen anzusteigen, so dass zwar teilweise ein qualitatives Beziehungsmuster gefunden werden kann, sicher aber keine quantitative Beziehung (43). Auch Kaneko und Mitarbeiter konnten keine quantitative Verbindung zwischen ACTH- und Cortisolanstiegen finden (63, 64). Unsere Ergebnisse scheinen auf den ersten Blick denen einer

Studie von Späth-Schwalbe und Mitarbeitern von 1992 zu widersprechen (106), in der die nächtliche ACTH- und Cortisol-Sekretion von "natürlichen" Kurz- und Langschläfern verglichen wurden. Dort wurden verminderte ACTH-Spiegel in der Gruppe der Kurz-Schläfer im Vergleich zu den Lang-Schläfern gefunden, die nächtlichen Cortisol-Spiegel der Kurz-Schläfer waren hingegen höher als die der Lang-Schläfer. In unserer Studie jedoch zeigten sich im Vergleich der Bedingung „Kurz“ zur Bedingung „Lang“ in der Stunde vor dem Erwachen signifikant höhere ACTH-Werte aufgrund der Antizipation des früheren Erwachens. Beim Cortisol konnten keine Unterschiede festgestellt werden.

Der direkte Vergleich beider Studien wird erschwert durch das unterschiedliche Studiendesign: in der Studie von Späth-Schwalbe konnten die Schläfer so lange schlafen, wie sie wollten. Eine Unterteilung in "natürliche" Kurz- oder Lang-Schläfer erfolgte später nach der Gesamtschlafzeit. In der vorliegenden Studie nahm jeder Proband an allen drei Versuchsbedingungen teil. Deshalb können die möglichen Unterschiede, bedingt durch individuelles, "natürliches" Schlafverhalten, nicht beurteilt werden, weil sie nicht gemessen wurden.

So scheint die ACTH-Sekretion einer dualen Kontrolle zu unterliegen, nämlich der des zirkadianen Rhythmus und der willentlichen Beeinflussung durch Erwartungshaltungen. Hingegen wird der Verlauf der Plasma-Cortisol-Spiegel eher durch die zirkadiane, endogene Rhythmik gelenkt.

Morgendliches Aufwachen führte zu einem deutlichen Anstieg der Plasma-ACTH-Werte mit einem Maximum 30 Minuten nach dem Aufwecken in allen Bedingungen. Die Rückkehr zu normalen Werten erfolgte nach 90 Minuten, während die Probanden noch im Bett lagen. 15 Minuten später als bei der ACTH-Sekretion fanden sich parallele Anstiege der Cortisolwerte (Abb. 3 und 4.). Diese Beobachtung ist nicht neu und wurde von zahlreichen Studiengruppen bereits beschrieben (89, 106, 105, 119). Die Studien zeigten, dass Aufwachen am Morgen die ACTH- und Cortisol-Freisetzung über eine Aktivierung der HHN-Achse stimuliert.

Unabhängig vom Ende der Schlafphase, tags oder nachts, stiegen die Plasma-Cortisolwerte 10 bis 20 Minuten nach dem Aufwachen signifikant an (119). Gleiches gilt für die Cortisolwerte im Speichel, die einen Anstieg um 50 bis 75% 30 Minuten nach dem Aufwachen verzeichneten. Dies war unabhängig von Alter, Gewicht, Schlafdauer und dem Aufwachzeitpunkt (90). Ebenso wie wir (s. Abb. 4)

konnten Edwards und Mitarbeiter 2001 in einer Studie zeigen, dass der morgendliche Cortisolanstieg im Speichel bei Frühaufstehern deutlich höher war als bei Spätaufstehern (27). Dieser frühere Cortisolanstieg könnte einer früheren Aktivierung der HNN-Achse als Vorbereitung auf die Anforderungen des Tages entsprechen (56, 27). Wenn nun in Versuchsreihen die Cortisolwerte auf den Aufwachzeitpunkt synchronisiert wurden, ließen sich vergleichbare Werte im gesamten Tagesverlauf finden (26). Licht nach dem Aufwachen am Morgen verstärkte den Cortisol-Anstieg signifikant um bis zu 35% (99). Der gleiche Versuchsablauf am Abend zeigte keinen Einfluss durch zusätzliche Lichtexposition.

In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluss von Melatonin auf die zirkadiane Rhythmik zu sehen. Melatonin wird in der Hypophyse unter Kontrolle des Nucl. Suprachiasmaticus gebildet. Es wird hauptsächlich nachts sezerniert mit einem Maximum um 3 Uhr als Antwort auf den Tag-Nacht-Wechsel. Melatonin synchronisiert biologische Zyklen, wie Körpertemperatur und den Schlaf-Wach-Rhythmus (16, 17, 65). So entspricht Melatonin einem endogenen Zeitgeber (17). Der therapeutische Nutzen liegt in der Anwendung bei Störungen der biologischen Rhythmen, z. B. bei Jet-Lag, Schicht-Dienst oder Schlaflosigkeit bei Blinden (17). Bei vollständig Blinden existiert ein "free-running" Rhythmus mit einer stabilen, jedoch nicht 24-Stunden-Phasenlänge. Melatonin kann, zur richtigen Zeit gegeben, zeitabhängige zirkadiane Rhythmen induzieren (97). Bei Nachtarbeitern ist der Grad und die Verschiebung der Phasenlänge individuell sehr variabel. Melatonin kann eine Phasenverschiebung in die gewünschte Richtung vereinfachen (97). So kann Melatonin Schlaf induzieren, wenn der homöostatische Zyklus insuffizient ist; ebenso wie den Wachzustand verstärken und Phasenverschiebungen induzieren (13, 124). Der Einflußmodus von Melatonin als zusätzlicher Regulationsfaktor kann in der vorliegenden Studie nur vermutet werden, da keine Messungen zugrunde lagen.

Trotz der signifikanten Unterschiede der Plasma-ACTH-Spiegel zwischen der Bedingung „Überraschung“ und der Bedingung „Kurz“ in der letzten Stunde *vor* dem Aufwachen wurden keine weiteren Unterschiede nach 30 Minuten *nach* dem Aufwachen beobachtet. Der Anstieg der ACTH-Spiegel - ausgehend von niedrigeren Werten im Schlaf - war deutlich stärker in der Bedingung „Überraschung“ als in der Bedingung „Kurz“ (Abb. 3).

Dieser Anstieg könnte durch den Stress des überraschenden Aufweckens verursacht sein, so dass so die niedrigeren ACTH-Spiegel des vorausgegangenen Schlafes kompensiert wurden. Parallel dazu stiegen die Cortisol-Spiegel nach dem Aufwachen der Bedingung „Überraschung“ im Vergleich zur Bedingung „Kurz“ stärker an und blieben auf einem signifikant höheren Niveau für den Rest der Beobachtungszeit. Dies könnte durch den vorausgegangenen ACTH-Anstieg verursacht worden sein. Die Cortisol-Clearance ist deutlich geringer als die von ACTH (41, 57), so dass hier teilweise eine Erklärung für den langsameren Cortisol-Abfall nach dem Aufwach-Maximum liegen könnte. In der Bedingung „Überraschung“ blieben so die Cortisol-Werte über mehr als zwei Stunden auf einem signifikant höheren Spiegel als in der Bedingung „Kurz“ (Abb. 3).

4.3 Schlaf

In einer Vielzahl von Studien wurde über Zusammenhänge der nächtlichen HHN-Aktivität und Schlaf berichtet (7, 8, 37, 40, 106). In unserer Untersuchung wurden während der letzten Stunde vor dem Aufwachen signifikante Unterschiede der ACTH-Werte im Vergleich der verschiedenen Bedingungen gefunden, so dass entsprechend auch Unterschiede in der Schlafstruktur zu erwarten waren. Jedoch abgesehen von der Tatsache, dass die SWS-Latenz signifikant länger war in der Bedingung „Kurz“ als in den beiden anderen Bedingungen, konnten keine Unterschiede der Schlafstruktur zwischen der Bedingung „Kurz“ und der Bedingung „Überraschung“ gefunden werden (Tab. 2). Die standardisierte Auswertung des Schlafes konnte eine genaue Beschreibung der Schlafarchitektur liefern, ergab aber keine Aussage bezüglich der Antizipation.

Diese Resultate sprachen somit gegen einen bedeutsamen Einfluss der Antizipation der Schlafdauer auf die Schlafstruktur. Andere Autoren konnten in ähnlichen Untersuchungen zumindest Unterschiede der Stadium 2 -Dauer nachweisen (106, 116, 117), aber auch diese traten in unserer Studie nicht auf (Tab. 2).

Diese Diskrepanz war möglicherweise dadurch bedingt, dass die Schlafdaten in der vorliegenden Studien aus der Zeit zwischen 0.00 Uhr und 6.00 Uhr verglichen wurden, obwohl die Probanden in der Bedingung „Lang“ drei Stunden länger schliefen. Ausserdem wurde in unserer Studie der Schlaf artifizial beendet,

während die Probanden in den anderen Studien ad libitum ausschlafen durften. Bei den „natürlichen“ Lang- oder Kurz-Schläfern könnte die Veränderung der Schlafstruktur eher durch eine teilweise Adaptation an die zirkadiane Rhythmik bedingt sein als durch die Schlaf-Antizipation.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die signifikanten Veränderungen der nächtlichen ACTH-Konzentrationen nicht von messbaren Veränderungen der Schlafstruktur begleitet wurden.

4.4 Zusammenfassung

In dieser Studie wurde untersucht, wie sich die Antizipation der Schlafdauer auf die Sekretion von ACTH und Cortisol und die Schlafstruktur auswirkt. Die Regulation der Schlafdauer, insbesondere das Schlafende, ist eingebettet in den zirkadianen Rhythmus, der mit einer charakteristischen Sekretion der HHN-Hormone einhergeht. Normalerweise steigen ACTH und Cortisol zum Schlafende hin an und erreichen das Tagesmaximum zum Zeitpunkt des spontanen Erwachens. Auch im Rahmen der Stressreaktion, bzw. der Erwartung von Stress, werden ACTH und Cortisol über die HHN-Achse ausgeschüttet.

Hier wurde nun untersucht, ob der nächtliche Anstieg von ACTH und Cortisol bei unterschiedlicher Schlafdauer der Antizipation des Aufwachstresses entsprechen kann. In zwei von drei Versuchsnächten sollten die 15 Probanden bis 6 bzw. 9 Uhr schlafen, um dann auch zu diesen Zeiten geweckt zu werden. In der Überraschungsnacht sollten die Probanden auch bis um 9 Uhr schlafen, wurden aber um 6 Uhr geweckt. Das Hormon ACTH stieg in der Stunde vor dem erwarteten Aufwachen in der Bedingung "Kurz" im Vergleich zu den anderen beiden Bedingungen signifikant an. Das ist ein Hinweis für den Einfluß der Antizipation der Schlafdauer auf die nächtliche ACTH-Sekretion. Beim Cortisol konnte dieser Anstieg nicht gefunden werden – entsprechend einer ACTH-unabhängigen Cortisol-Sekretion in dieser Phase. Nach dem Aufwachen wurde ein Anstieg von ACTH und Cortisol in allen drei Bedingungen beobachtet, entsprechend einer Antwort auf den Aufwachstress. Dieser Anstieg war in der Bedingung "Überraschung" am deutlichsten. Die Antizipation der Schlafdauer hat in dieser Studie keine meßbaren Veränderungen der Schlafstruktur gezeigt.

Der Anstieg der ACTH-Sekretion vor der erwarteten Aufwachzeit zeigt, dass Antizipation, die eigentlich ein Charakteristikum des Wachzustandes ist, auch den Schlaf mitbeeinflusst. Der ACTH-Anstieg kann auch spontanes Erwachen erleichtern. Dieser Regulationsweg ermöglicht es, eine schnelle Adaptation der endokrinen Aktivität an die Schlafdauer zu gewähren.

5. Literatur

1. Achermann P, Borbely AA. 1995 Konzepte und Modelle der Schlafregulation. *Wien-Med-Wochenschr* 145: 402-406.
2. Adam K. 1982 Sleep is changed by blood sampling through an indwelling venous catheter. *Sleep* 5: 154-158.
3. Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, Jeffries K, Varga M, Baldwin P, Belenky G, Herscovitch P. 2002 The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain* 125: 2308-2019.
4. Besedovsky HO, del Rey A. 2000 The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol* 59: 26-30.
5. Bilezikjian LM, Vale WW. 1987 Regulation of ACTH-secretion from corticotrophs: the interaction of vasopressin and CRF. *Ann NY Acad Science* 512: 85-96.
6. Born J, De Kloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL. 1991 Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticoid receptors. *Am J Physiol* 260: E183-E188.
7. Born J, Kern W, Bieber K, Fehm-Wolfsdorf G, Schiebe M, Fehm HL. 1986 Night time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages. *Biol Psychiatry* 21: 1415.
8. Born J, Schenk U, Späth-Schwalbe E, Fehm HL. 1988 Influence of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. *Biol Psychiatry* 24: 801-811.
9. Born J, Zwick A, Roth G, Fehm-Wolfsdorf G, Fehm HL. 1987 Differential effects of hydrocortison, fluocortolone and aldosterone on nocturnal sleep in humans. *Acta Endocrinol* 116: 129-137.
10. Brandenberger G, Follenius M, Hietter B. 1982 Feedback from meal-related peaks determines diurnal changes in cortisol response to exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 592-596.
11. Brandenberger G, Follenius M, Muzet A, Siméoni M, Reinhardt B. 1984 Interactions between spontaneous and provoked cortisol secretory episodes in man. *J Clin Endocrinol Metab* 59: 406-411.

12. Brandenberger G, Follenius M. 1975 Influence of timing and intensity of muscular exercise on temporal patterns of plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 845-849.
13. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. 2003 Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 15: 432-437.
14. Castro-Magana M, Maddaiah VT, Collipp PJ, Angulo M. 1983 Synergistic effects of growth hormone therapy on plasma levels of 11-deoxycortisol and cortisol in growth hormone deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 662-667.
15. Clarenbach P, Birmanns B, Jarausch-Hancke C. 1988 The effect of ritanserin on sleep and hormones in man. In: Koella Wp, Obal F, Schulz H, Visser P: *Sleep*. Fischer, Stuttgart, 355-358.
16. Claustrat B, Brun J, Borson-Chazot F. 2001 Melatonin and circadian rhythm. *Rev Neurol (Paris)* 157: S121-125.
17. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Chazot G. 1998 Melatonin: From the Hormone to the Drug? *Restor Neurol Neurosci* 12: 151-157.
18. Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer R. 1980 Human sleep: its duration and organisation depends on its circadian phase. *Science* 210: 1264-1267.
19. Dallman MF, Engeland WC, Rose JC, Wilkinson CW, Shinsako J, Siedenburg F. 1978 Nycthemeral rhythm in adrenal responsiveness to ACTH. *Am J Physiol* 235: 210-218.
20. De Kloet ER, Reul JMHM, De Ronde FSW, Bloemers M, Ratka A. 1987 Function and plasticity of brain corticosteroid receptor systems: action of neuropeptides. *J Steroid Biochem* 25: 723.
21. De Lacerda L, Kowarski A, Migeon CJ. 1973 Diurnal variation of the metabolic clearance rate of cortisol: Effect on measurement of cortisol production rate. *J Clin Endocrinol Metabol* 36: 1043-1049.
22. De Souza EB, van Loon GR. 1982 D-Ala²-met-enkephalinamide, a potent opioid peptide, alters pituitary-adrenocortical secretion in rats. *Endocrinology* 111: 1483-1490.

23. Deinzer R, Kirschbaum C, Gresele C, Hellhammer H. 1997 Adrenocortical responses to repeated parachute jumping and subsequent h-CRH challenge in inexperienced healthy subjects. *Physiol Behav* 61: 507-511.
24. Dempsher DP, Gann DS. 1983 Increased cortisol secretion after small hemorrhage is not attributable to changes in adrenocorticotropin. *Endocrinology* 113: 86-93.
25. Dunn AJ. 2000 Cytokine activation of the HPA axis. *Ann N Y Acad Sci*; 917: 608-617.
26. Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. 2001 Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life Sci* 23: 2093-2103.
27. Edwards S, Evans P, Hucklebridge F, Clow A. 2001 Association between time of awakening and diurnal cortisol secretory activity. *Psychoneuroendocrinology* 26: 613-622.
28. Engeland WC, Shinsako J, Winget M, Vernikos-Danellis J, Dallman MF. 1977 Circadian patterns of stress-induced ACTH-secretion are modified by corticosterone responses. *Endocrinology* 100: 138-147.
29. Fehm HL, Benkowitz R, Kern W, Fehm-Wolfsdorf G, Pauschinger R, Born J. 1986 Influences of corticosteroids, dexamethasone and hydrocortisone on sleep in humans. *Neuropsychobiology* 16: 196-204.
30. Fehm HL, Bieber K, Benkowitz R, Fehm-Wolfsdorf G, Voigt KH, Born J. 1986 Relationships between sleep stages and plasma cortisol: a single case study. *Acta Endocrinol* 111: 264-270.
31. Fehm HL, Born J. 1991 Evidence for entrainment of nocturnal cortisol secretion to sleep processes in human beings. *Neuroendocrinology* 53: 171-176.
32. Fehm HL, Holl R, Klein W, Voigt KH. 1983 The meal-related peak in plasma cortisol is not mediated by radioimmunoassayable ACTH. *Clin Physiol Biochem* 1: 329.
33. Fehm HL, Holl R, Späth-Schwalbe E, Born J, Voigt KH. 1988 Ability of corticotropin releasing hormone to stimulate cortisol secretion independent from pituitary adrenocorticotropin. *Life Sci* 42: 679-686.
34. Fehm HL, Holl R, Steiner K, Klein E, Voigt KH. 1984 Evidence for ACTH-unrelated mechanisms in the regulation of cortisol secretion in man. *Klin Wochenschr* 62: 19-24.

35. Fehm HL, Voigt KH, Kummer G, Lang R, Pfeiffer EF. 1976 Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH secretion in hypoadrenocortism. *J Clin Invest* 63: 247-253.
36. Fehm HL, Voigt KH, Kummer G, Pfeiffer EF. 1979 Positive rate sensitive corticosteroid feedback mechanism of ACTH secretion in Cushing's disease. *J Clin Invest* 64: 102.
37. Feinberg M, Carroll BJ, King D, Greden GF. 1984 The effect of dexamethason on sleep: preliminary results in eleven patients. *Biol Psychiat* 19: 771-775.
38. Follenius M, Brandenberger G, Hietter B, Siméoni M, Reinhardt B. 1982 Diurnal cortisol peaks and their relationships to meals. *J Clin Endocrinol Metab* 55: 757-761.
39. Follenius M, Brandenberger G, Muzet A. 1985 ACTH-provoked cortisol peaks during sleep and their effect on endogenous secretory activity. *Hormon Metab Res* 17: 602-606.
40. Follenius M, Brandenberger G, Simon C, Schienger IL. 1988 REM sleep in humans begins during decreased secretory activity of the anterior pituitary. *Sleep* 11: 546-555.
41. Follenius M, Simon C, Brandenberger G, Lenzi P. 1987 Ultradian plasma corticotropin and cortisol rhythms: time series analyses. *J Endocrinol Invest* 10: 261.
42. Fukata J, Imura H, Nakao K. 1993 Cytokines as mediators in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical function. *J Endocrinol Invest* 16: 141-155.
43. Gallagher TF, Yoshida K, Roffwarg HD, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L. 1973 ACTH and cortisol secretory patterns in man. *J Clin Endocrinol Metab* 36: 1058-1068.
44. Gann DS, Ward DC, Carlson ED. 1978 Neural control of ACTH: a homeostatic reflex. *Recent Prog Horm Res* 34: 357-400.
45. Gillin JC, Jacobs LS, Snyder F, Henk RJ. 1974 Effects of ACTH on the sleep of normal subjects and patients with Addison's disease. *Neuroendocrinology* 15: 21-31.
46. Goebel MU, Baase J, Pithan V, Exton M, Saller B, Schedlowski M, Limmroth V. 2002 Acute interferon beta-1b administration alters hypothalamic-pituitary-

- adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinology* 27: 881-892.
47. Gonzales-Hernandez JA, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Späth-Schwalbe E, Jirikowski G, Scherbaum WA. 1994 Interleukin-6 messenger ribonucleic acid expression in human adrenal gland in vivo: new clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1492-1497.
 48. Granda AM, Hammack JT. 1961 Operant behaviour during sleep. *Science* 133: 1485-1486.
 49. Hackney AC, Viru A. 1999 Twenty-four-hour cortisol response to multiple daily exercise sessions of moderate and high intensity. *Clin Physiol* 19: 178-182.
 50. Hermus ARMM, Pieters GFFM, Smals AGH, Benraad THJ, Kloppenburg PWC. 1984 Plasma adrenocorticotropin, cortisol and aldosterone responses to corticotropin-releasing factor: modulatory effect of basal cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 58: 187-191.
 51. Hobson JA, Stickgold R, Pace-Schott EF. 1998 The neuropsychology of REM sleep dreaming. *Neuroreport* 16: R1-14.
 52. Hobson JA, Stickgold R. 1995 In: *The cognitive Neurosciences* (ed. Gazzaniga M.) 1373-1389, MIT Press, Cambridge.
 53. Hobson JA. 1990 Sleep and dreaming. *J Neurosci* 10: 371-382.
 54. Holl R, Fehm HL, Voigt KH, Teller W. 1984 The "midday surge" in plasma cortisol induced by mental stress. *Horm Metabol Res* 16: 158-159.
 55. Holsboer F, Gerken A, Stalla GK, Müller OA. 1987 Blunted aldosterone and ACTH release after human corticotropin-releasing hormone in depression. *Am J Psychiat* 144: 229-231.
 56. Hucklebrigde FH, Clow A, Abeyguneratne T, Huezio-Diaz P, Evans P. 1999 The awaking cortisol response and blood glucose levels. *Life Sci* 64: 931-937.
 57. Iranmanesh A, Lizarralde G, Short D, Veldhuis JD. 1990 Intensive venous sampling paradigms disclose high frequency adrenocorticotropin release episodes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 71: 1276-1283.
 58. Jarret DB, Coble PA, Kupfer DJ. 1983 Reduced cortisol latency in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 40: 506-511.
 59. Jones MT, Gillham B. 1988 Factors involved in the regulation of adrenocorticotropin hormone/ β -lipotropic hormone. *Physiol Rev* 68: 743-818.

60. Jouvett M. 1967 Neurophysiology of the state of sleep. *Physiol Rev* 47: 117-177.
61. Jouvett M. 1984 Indolamines and sleep-inducing factors. *Exp Brain Res (Suppl)* 8: 81-94.
62. Kanaley JA, Weltman JY, Pieper KS, Weltman A, Hartman ML. 2001 Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of day. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 2881-2889.
63. Kaneko H, Hiroshige J, Shinsako J, Dallman MF. 1980 Diurnal changes in amplification of hormone rhythms in the adrenocortical system. *Am J Physiol* 239: R309-316.
64. Kaneko M, Kaneko K, Shinsako J, Dallman MF. 1981 Adrenal sensitivity to adrenocorticotropin varies diurnally. *Endocrinol* 109:70.
65. Kennaway DJ, Van Dorp CF. 1991 Free-running rhythms of melatonin, cortisol, electrolytes, and sleep in humans in Antarctica. *Am J Physiol* 260: R1137-1144.
66. Kern W, Born J, Fehm HL. 1991 Chronobiologische Phänomene in der Endokrinologie. *Internist* 32: 389-396.
67. Kirschbaum C, Pruessner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, Schommer N, Hellhammer DH. 1995 Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy man. *Psychosom Med* 57: 468-474.
68. Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. 1971 Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 32: 266-284.
69. Krieger DT, Allen W. 1975 Relationship of bioassayable and immunoassayable plasma ACTH and cortisol concentrations in normal subjects and patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 10: 675-687.
70. Krieger DT. 1975 Rhythms of ACTH and corticosteroid secretion in health and disease, and their experimental modification. *J Steroid Biochem* 6: 785-791.
71. Kupfer DJ, Bulik CM, Jarrett DB. 1983 Nighttime plasma cortisol secretion and EEG-sleep - are they associated? *Psychiatry Res* 10: 191-199.
72. Kupfer DJ, Foster FG, Coble P, McPartland RJ, Ulrich RF. 1978 The application of EEG-sleep for differential diagnosis of affective disorders. *Am J Psychiatry* 135: 69-74.

73. Linkowsky P, Mendlewicz J, Kerkhofs M, et al. 1987 24-hour profiles of adrenocorticotropin, cortisol, and growth hormone in major depressive illness: effect of antidepressant treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 141.
74. Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Nair NP, Hauger RL, McEwen BS, Meaney MJ. 1997 Stress induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol activity. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 2070-2075.
75. Mains RE, Eipper BA, Ling N. 1977 Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc Natl Acad Sci* 74: 3014-3018.
76. Makara GB, Antoni FA, Stark E, Kerteszi M. 1984 Hypothalamic organization of CRF containing structures. *Neuroendocr Perspect* 3: 71-119.
77. Maquet P, Peters J, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Franck G. 1996 Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 380: 163-166.
78. Marx C, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA, Bornstein SR. 1998 Regulation of adrenocortical function by cytokines--relevance for immune-endocrine interaction. *Horm Metab Res* 30: 416-420.
79. Mastorakos G, Ilias I. 2000 Relationship between interleukin-6 (IL-6) and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 59: 75-79.
80. Mc Ewen BS. 1998 Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 338: 171-179.
81. Moorcroft WH, Kayser KH, Griggs AJ. 1997 Subjective and objective confirmation of the ability to self-awaken at a self-predetermined time without using external means. *Sleep* 20: 40-45.
82. Moore-Ede MC, Sulzman FM. 1981 Internal temporal order. In: *Handbook of Behavioral Neurobiology: Biological Rhythms*. NY, Plenum, 215-241.
83. Moore-Ede RY, Eichler E. 1972 Loss of circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Res* 42: 201-206.
84. Moses JM, Johnson LC, Naitoh P, Lubin A. 1975 Sleep Stage Deprivation and Total Sleep Loss: Effects on Sleep Behavior. *Psychophysiology* 12: 141-146.
85. Munck A, Guyre PM, Holbrook NI. 1984 Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrine Rev* 5: 25-44.

86. Orth DN. 1992 Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocr Rev* 16: 164-191.
87. Pietrowsky R, Meyrer R, Kern W, Born J, Fehm HL. 1994 Effects of diurnal sleep on secretion of cortisol, luteinizing hormone, and growth hormone in man. *J Clin Endocrinol* 78: 683-687.
88. Pitts AF, Preston MA 2nd, Jaeckle RS, Meller W, Kathol RG. 1990 Simulated acute hemorrhage through lower body negative pressure as an activator of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Hormon Metab Res* 22: 436-443.
89. Pruessner J, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. 1997 Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 61: 2539-2549.
90. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. 1997 Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci* 61: 2539-2549.
91. Quigley ME, Yen SSC. 1979 A mid-day surge in cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 945-947.
92. Ratka A, Sutanto W, Bloemers M, De Kloet ER. 1989 On the role of brain mineralocorticoid (type 1) and glucocorticoid (type 2) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 50: 117-123.
93. Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA. 1989 Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep* 12: 68-87.
94. Rechtschaffen A, Kales A. 1968 A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages in human subjects. Washington DC: National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network.
95. Rechtschaffen A, Siegel JM. 2000 Sleep and Dreaming. In: Principles of Neuroscience. Fourth Edition, Edited by Kandel ER, Schwartz JH and Jessel TM. McGraw-Hill, New York, 936-947.
96. Rivier C, Vale W. 1983 Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature* 305: 325-327.

97. Sack RL, Lewy AJ. 1997 Melatonin as a chronobiotic: treatment of circadian desynchrony in night workers and the blind. *J Biol Rhythms* 12: 595-603.
98. Saito H, Ichikawa Y, Homma M. 1979 Direct inhibitory effect of dexamethasone on steroidogenesis of human adrenal in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 861-863.
99. Scheer FA, Buijs RM. 1999 Light affects morning salivary cortisol in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3395-3398.
100. Schmidt-Reinwald A, Pruessner JC, Hellhammer DH, Federenko I, Rohleder N, Schurmeyer TH, Kirschbaum C. 1999 The cortisol response to awaking in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm. *Life Sci* 64: 1653-1660.
101. Selye H. 1956 *The stress of life*. McGraw-Hill, New York.
102. Siedenburg F, Shinsako J, Dallman Mary F. 1977 Separation of circadian rhythms in circulating ACTH and adrenal corticosterone (B) by a 180° phase shift in light cycle. *Endocrinology/ Amsterdam Endocrine society* 100 A; 272.
103. Singh A, Petrides JS, Gold PW, Chrousos Gp, Deuster PA. 1999 Differential hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity to psychological and physical stress. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1944-1948.
104. Späth-Schwalbe E, Born J, Schrezenmeier H, Bornstein SR, Stromeyer P, Drechsler S, Fehm HL, Porzsolt F. 1994 Interleukin-6 stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis in man. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1212-1214.
105. Späth-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. 1991 Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry* 29: 575-584.
106. Späth-Schwalbe E, Schöller T, Kern W, Fehm HL, Born J. 1992 Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1431-1435.
107. Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Körting N, Fehm HL, Born J. 1994 Sleep and wakefulness affect the responsiveness of the pituitary-adrenocortical axis to arginine vasopressin in humans. *Neuroendocrinology* 60: 544-548.

108. Späth-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, Kern W, Born J, Fehm HL. 1993 Corticotropin-releasing hormone induced ACTH and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *Clin Endocrinol Metab* 77: 1170-1173.
109. Suda T, Tomori N, Yajima F. 1985 Immunoreactive corticotropin-releasing factor in human plasma. *J Clin Invest* 76: 2026-2029.
110. Suda T, Yajima F, Tomori N, Sumitomo T, Nakagami Y, Ushiyama T, Demura H, Shizume K. 1986 Inhibitory effect of adrenocorticotropin on corticotropin-releasing factor release from rat hypothalamus in vitro. *Endocrinology* 118: 459-461.
111. Suda T, Yajima F, Tomori N. 1987 A short negative feedback mechanism regulating corticotropin-releasing hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 909-913.
112. Tyler FH, Migeon C, Florentin AA, Samuels LT. 1954 The diurnal variation of 17-hydroxycorticosteroid levels in plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 14: 744.
113. Vale W, Greer M. 1985 Corticotropin-releasing factor: introduction. *Fed Proc* 44: 145-146.
114. Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. 1981 Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. *Science* 213: 1394-1497.
115. Van Cauter E, Turek FW. 1995 In *Endocrinology*, Vol 3. (ed. DeGroot, LJ) 2487-2548, Saunders, Philadelphia.
116. Webb WB, Agnew HW. 1970 Sleep stage characteristics of long and short sleepers. *Science* 168; 146-147.
117. Webb WB, Friel J. 1971 Sleep stage and personality characteristics of "natural" long and short sleepers. *Science* 171; 587-588.
118. Webb WB. 1978 The spontaneous ending of sleep. *Perceptual Motor Skills* 46: 984-986.
119. Weibel L, Follenius M, Spiegel K, Ehrhart J, Brandenberger G. 1995 Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. *Sleep* 18: 549-556.
120. Weitzman ED, Fukushima D, Nogiere G, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. 1971 Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 33: 14-22.

121. Weitzman ED, Nogeire C, Perlow M, Fukushima D, Sassin J, McGregor P, Gallagher TF, Hellman L. 1974 Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 1018-1030.
122. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. 1983 Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 56: 352-360.
123. Whelan TL, Dishman JD, Burke J, Levine S, Sciotti V. 2002 The effect of chiropractic manipulation on salivary cortisol levels. *J Manipulative Physiol Ther* 25: 149-153.
124. Zhdanova IV, Tucci V. 2003 Melatonin, Circadian Rhythms, and Sleep. *Curr Treat Options Neurol* 5: 225-229.
125. Zimmermann E. 1996 Leistung und Schlaf bei Sportlern. *Wien. Med Wschr* 146: 280-282.
126. Zulley J, Wever R, Aschoff J. 1981 The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch* 391: 314-318.

6. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

6.1 Abbildungen

Abb. 1: Regelkreis mit Feedbackmechanismen

Abb. 2: Verlauf von ACTH und Cortisol in Bezug zur Schlafstruktur
aus: Späth-Schwalbe E, Born J, Kern W, Fehm HL:
Endocrinologische Aspekte der Schlags. In : Schläfke ME, Gehlen W
und Schäfer T: Schlaf- und schlafbezogene autonome Störungen.
Sonderdruck 4, Abb 1, Universitätsverlag Dr. N. Brockmeyer,
Bochum, 1990.

Abb. 3: Ergebnis Hormone – Bedingung "Kurz" und Bedingung
"Überraschung"

Abb. 4: Ergebnis Hormone – Bedingung "Kurz" und Bedingung "Lang"

6.2 Tabellen

Tab. 1: Ergebnis – Hormonwerte ACTH und Cortisol

Tab. 2: Ergebnis – Schlaf zwischen 0 Uhr und 6 Uhr

7. Anhang

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm, möchte ich zuerst Dank sagen für die Vergabe des Dissertationsthemas, die Überlassung von Arbeitsplatz und Materialien sowie für sein großes Interesse und die hilfreiche Beratung während der Durchführung.

Herrn Prof. Dr. rer. soz. Jan Born aus der Forschergruppe Klinische Neuroendokrinologie danke ich für die ausgezeichnete Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung, ebenso wie für die geduldige Korrektur der Dissertation.

Frau Dr. med. Kirsten Hansen aus der Forschergruppe Klinische Neuroendokrinologie danke ich für die Betreuung und Anleitung während meiner Arbeit, für die Hilfe bei der Literaturwahl und die Beratung bei der Entstehung und Korrektur des Manuskriptes.

Frau Baxmann, Frau Otterbein und Frau Zinke aus dem Klinischen Labor der Klinik für Innere Medizin der MUL danke ich für die Durchführung der Hormonbestimmungen und für die Beratung in labortechnischen Fragen.

Und nicht zuletzt möchte ich auch meinen Eltern danken, die mir das Studium und diese Dissertation durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Katrein Geue
Geburtsdatum: 11. Oktober 1970
Geburtsort: Dortmund
Anschrift: Gramastr. 56
92660 Neustadt

Ausbildung

1977 - 1981 Grundschole, Dortmund
1981 - 1990 Gymnasium, Dortmund
1990 - 1997 Medizinstudium an der Ruhr-Universität Bochum und der
Medizinischen Universität zu Lübeck
mit Auslandssemester an der Karl-Franzens-Universität in
Graz und Praktischem Jahr am Landeskrankenhaus in Graz
mit Wahlfach Gynäkologie
1997 - 1998 Medizinische Universität zu Lübeck
Promotionssemester
18. Mai 2004 Facharztprüfung zur Fachärztin für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe

Ärztliche Tätigkeit

1998 - 1999 Evangelisches Krankenhaus, Regensburg
Ärztin im Praktikum für Geburtshilfe und Gynäkologie
1999 - 2000 Klinik St. Hedwig, Regensburg
Assistenzärztin für Geburtshilfe und Gynäkologie
2000 – 2004 Kreiskrankenhaus Neustadt, Neustadt a. d. Waldnaab
Assistenzärztin für Geburtshilfe und Gynäkologie
Seit August 2004 Klinikum Fichtelgebirge, Haus Marktredwitz, Marktredwitz
Fachärztin für Geburtshilfe und Gynäkologie