

Aus der Medizinischen Klinik I

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. H. Lehnert

---

**Bedeutung des Tiefschlafes  
für kardiovaskuläre Regulationsmechanismen  
bei gesunden Probanden**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Christina Teckentrup

aus Herdecke

Lübeck 2008

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Chr. Dodt

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Klaus

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2009

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 15.05.2009

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach

-Dekan der Medizinischen Fakultät-

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1.</b>	<b>Einleitung und Fragestellung .....</b>	<b>4</b>
1.1	Allgemeine Einleitung.....	4
1.2	Blutdruckphysiologie und Baroreflex .....	5
1.2.1	Blutdruckregulationsmechanismen .....	5
1.2.2	Baroreflex-Setpoint und Baroreflex-Sensitivität.....	6
1.2.3	Zirkadianes Blutdruckprofil, Morning Surge und Dipping.....	8
1.3	Schlafarchitektur und Schlafstadien.....	9
1.4	Schlaf und Blutdruck.....	11
1.5	Fragestellung .....	14
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden .....</b>	<b>15</b>
2.1	Studienkonzept .....	15
2.2	Probanden.....	15
2.3	Apparative Messanordnungen.....	16
2.3.1	Polysomnographie .....	16
2.3.2	Langzeitblutdruckmessung.....	17
2.3.3	Mikroneurographie.....	18
2.3.4	Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	20
2.3.5	Pulmobelt <sup>®</sup> .....	20
2.3.6	Powerlab <sup>®</sup> .....	21
2.4	Laborchemische Untersuchungen .....	21
2.4.1	Sammelurinanalyse .....	21
2.5	Durchführung der Versuche .....	21
2.5.1	Versuchsnächte.....	21
2.5.2	Mikroneurographie mit pharmakogener Baroreflex-Testung .....	22
2.6	Datenanalyse und Statistik .....	23
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>25</b>
3.1	Polysomnographie.....	25
3.2	Blutdruck und Herzfrequenz .....	26
3.3	Baroreflextestung .....	32
3.3.1	Vaskulärer Baroreflex-Setpoint: .....	33
3.3.2	Baroreflexsensitivität: .....	33
3.4	Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	38

3.5	Katecholamine.....	39
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
4.1	Zunahme von Wachheit und leichtem Schlaf bei Unterdrückung des Tiefschlafes .....	40
4.2	Einfluss des Nachtschlafes auf die kardiovaskuläre Regulation.....	41
4.3	Kardiovaskuläre Veränderungen in Folge von Änderungen der Schlafdauer und Schlafqualität.....	42
4.4	Einfluss des Tiefschlafentzugs auf die morgendliche Baroreflexregulation.....	43
4.4.1	Vaskulärer und kardialer Baroreflexsetpoint .....	43
4.4.2	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA).....	43
4.4.3	Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (HRV).....	44
4.4.4	Vaskuläre und kardiale Baroreflexsensitivität .....	45
4.4.5	Morning Surge Periode und Tagesverlauf .....	46
4.4.6	Katecholamine im Sammelurin .....	47
4.5	Klinische Implikationen .....	48
4.6	Stärke und Limitation der Studie, Ausblick .....	49
4.7	Beantwortung der Fragestellung .....	50
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>67</b>

## Verwendete Abkürzungen:

ANOVA	Analysis of variance
bl	Baseline
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
Fa.	Firma
h	Stunde („hour“)
Hz	Hertz (sec. <sup>-1</sup> )
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Druck
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (Hg = Hydrargyrum)
msec	Millisekunde
n	Probandenzahl
MSNA	Muskuläre sympathische Nervenaktivität (muscle sympathetic nerve activity)
MW	Mittelwert
n.s.	nicht signifikant
o.g.	oben genannt
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p	Signifikanzniveau
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM	rapid eye movement
RR	Riva-Rocci (Vorsatz zur Kennzeichnung von Blutdruckwerten)
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
sec.	Sekunde
SEM	Standard error of mean (= Standardfehler des Mittelwerts)
SSNA	Skin sympathetic nerve activity
vs.	versus

# **1. Einleitung und Fragestellung**

## **1.1 Allgemeine Einleitung**

Die arterielle Hypertonie ist eines der wichtigsten Gesundheitsprobleme der Industrienationen. Sie ist bis zum Auftreten von Komplikationen asymptomatisch, leicht zu diagnostizieren und erfolgreich zu behandeln. Da sie jedoch wegen ihrer Symptomlosigkeit oft unerkannt und unzureichend therapiert bleibt, führt sie häufig zu letalen Komplikationen (Harrison, 2005).

Einige Studien zeigen, dass die hypertensive Gefäßerkrankung und chronische Schlafstörungen gemeinsam auftreten können: Nach Störung des Nachtschlafes bei gesunden Probanden wurde in mehreren Studien eine Steigerung des Blutdrucks am Tage und eine Erhöhung der Parameter sympathischer Aktivität beobachtet (Tochikubo et al., 1996; Lusardi et al. 1996 und 1999; Ogawa et al., 2003; Phillips und Somers, 2000). Patienten, die 5 Stunden oder weniger pro Nacht schlafen, erkranken zudem häufiger an Bluthochdruck (Gangwisch et al., 2006). 15% der Bevölkerung der Industrieländer leiden an schwerwiegenden oder chronischen Schlafstörungen. Einige dieser Personen weisen eine Verminderung des Tiefschlafes auf. Schlafstörungen belasten die Betroffenen und verursachen einen Leidensdruck, der oft im Missverhältnis zu den objektivierbaren Messgrößen der Schlafstörung wie dem Schlafelektroenzephalogramm steht (Kandel et al., 1991).

In der vorliegenden Arbeit sollen neue Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wie wichtig ungestörter Tiefschlaf für die Blutdruckregulation während des Tages und der Nacht ist. Dazu wurden kardiovaskuläre Parameter und die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) während und nach einer Nacht mit Tiefschlafentzug (bestehend aus den Schlafstadien S3 und S4) erfasst und mit denselben Parametern nach einer Nacht ungestörten Schlafs verglichen. Neben den Ruhewerten von Blutdruck, Herzfrequenz und MSNA wurden auch die Funktion des Baroreflexes, die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und der ambulant gemessene Blutdruck am Folgetag der Versuchsnacht erfasst.

## 1.2 Blutdruckphysiologie und Baroreflex

Voraussetzung sämtlicher Lebensvorgänge komplexer Organismen ist ein der Blutzirkulation dienendes Herz-Kreislaufsystem. Die Blutzirkulation in den Blutgefäßen wird durch die Pumpleistung des Herzens und dem totalen peripheren Gefäßwiderstand der Blutgefäße bestimmt. In den Blutgefäßen resultiert somit ein bestimmter Blutdruck.

Das Herz arbeitet nach dem Prinzip einer Druck-/Saugpumpe. Durch rhythmischen Wechsel von kardialen Blutausschlag (Systole) und Ventrikelfüllung (Diastole) wird der Körperkreislauf aufrechterhalten. Die Herzklappen verhindern dabei den Rückstrom des Blutes. Es resultiert ein diskontinuierlicher unidirektionaler Blutfluss. Nach Glättung des Blutflusses über die Windkesselfunktion der herznahen elastischen Arterien entsteht anschließend ein pulsatiler, aber kontinuierlicher Blutfluss mit charakteristischer Pulsdruckkurve. Neben dem Maximal- und Minimalwert (systolischer und diastolischer Blutdruck) und der Druckdifferenz (Amplitude) kann mittels Division des Flächenintegrals unter der aufgezeichneten Kurve durch die Pulsdauer der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) angegeben werden. Unter dem mittleren arteriellen Blutdruck wird somit der durchschnittliche, d.h. der unabhängig von den Schwankungen im Gefäßsystem herrschende Mittelwert des Blutdrucks verstanden (Schmidt et al., 2000).

### 1.2.1 Blutdruckregulationsmechanismen

Umfangreiche Mechanismen der Blutdruckregulation sind erforderlich, um den oft sehr wechselhaften Perfusionsbedarf unterschiedlicher Organe zu gewährleisten. Stellgrößen der arteriellen Blutdruckregulation sind das intravasale Volumen, der periphere vaskuläre Gesamtwiderstand und das Herzzeitvolumen. Diese Stellgrößen, und damit auch der systemische Blutdruck, werden durch lang-, mittel- und kurzfristige Regulationsmechanismen beeinflusst (Schmidt et al., 2000; Grote et al., 2004) Dabei sind die einzelnen blutdruckregulierenden Systeme eng miteinander verknüpft (Hick, 2000).

Die **langfristige** Blutdruckregulation über Tage und Wochen erfolgt hauptsächlich renal über eine Änderung des zirkulierenden Volumens. Wesentliche Mechanismen sind hierbei die Salz- und Wasser- retinierende Wirkung des Aldosterons (Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems = RAAS) und des Adiuretins (ADH) der Neurohypophyse (Cowley,

1992). Auf welcher Ebene der Referenzwert („Blutdruck-Setpoint“) dieser langsamen Regelkreise vorgegeben wird, ist bislang unklar. Angenommen wird jedoch ein zentralnervös gesteuerter Setpoint (Cowley, 1992; Thrasher, 2002; Barrett et al., 2003; Lohmeier et al., 2004; Osborn et al., 2005; Brooks und Sved, 2005).

**Mittelfristige** Regulationsmechanismen wirken innerhalb von Minuten oder Stunden. Entscheidend sind hierbei systemische und lokale, überwiegend humorale Mediatoren wie die hintereinander geschalteten Hormone Renin, Angiotensinogen sowie Angiotensin I und II des RAA-Systems. Durch eine verminderte Nierendurchblutung wird über Dehnungsrezeptoren in der Niere, wie auch über sympathische Efferenzen zum juxtaglomerulären Apparat die Freisetzung dieser Botenstoffe induziert. Diese steigern den totalen peripheren Widerstand und so in der Folge den arteriellen Blutdruck (Hick, 2000; Herold, 2004).

Für die **kurzfristige** Blutdruckregulation spielt der arterielle Baroreflexbogen eine entscheidende Rolle und ist für die vorliegende Arbeit von besonderer Bedeutung. Im Regelkreis des Baroreflexes fungieren Dehnungsrezeptoren (Aortenbogen, Carotissinus), Chemorezeptoren (Glomus aorticum, Glomus caroticum) und Volumenrezeptoren des Herzens als Sensoren des aktuellen Blutdrucks und des Volumenstatus. Diese Informationen gelangen über den N. vagus und den N. glossopharyngeus zum Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und ins Rhombenzephalon. Ausführende Stellgröße des Baroreflexes sind in erster Linie Anteile des parasympathischen und sympathischen autonomen Nervensystems mit Efferenzen zu Herz und Gefäßsystem. Hierdurch können enorme Blutdruckveränderungen innerhalb weniger Sekunden als prompte Reaktion auf geänderte, physisch oder psychisch bedingte Erfordernisse resultieren.

### **1.2.2 Baroreflex-Setpoint und Baroreflex-Sensitivität**

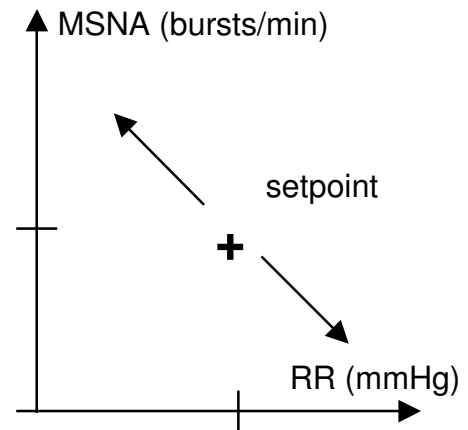
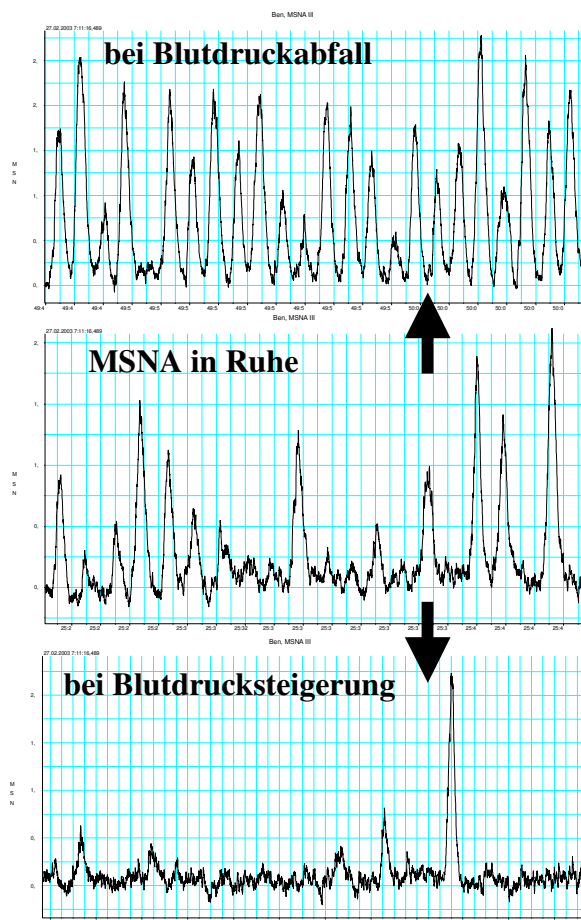
In der efferenten Baroreflex-Antwort kann ein vaskulärer von einem kardialen Schenkel unterschieden werden. Im vaskulären Schenkel gelangen postsynaptische vasokonstriktorische Impulse des Sympathikus (z.B. über die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)) zu peripheren präkapillären Widerstandsgefäßen. Dabei interagiert Noradrenalin als Neurotransmitter mit  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren der Gefäßwandmuskelzellen und bewirkt die Gefäßengstellung. In Abhängigkeit von der



MSNA werden somit der Vasotonus und der Blutdruck moduliert. Der kardiale Schenkel des Baroreflexbogens beeinflusst den Blutdruck durch Veränderungen des Herzzeitvolumens. Hierfür ist neben den positiv inotropen und chronotropen sympathischen Fasern die kardiale parasympathische Innervation mit negativ chronotroper Wirkung von entscheidender Bedeutung.

Die reflektorische schnelle Blutdruckanpassung an die im Tagesverlauf häufig und rasant wechselnden Bedürfnisse der Gewebepfusion erfordert das Zugrundeliegen eines soliden Bezugswertes („Sollwert“). Als „Sollwert“ ist in diesem Zusammenhang das Ausgangsblutdruckniveau in Ruhe anzusehen, auf welches nach Wegfallen der entsprechenden Stimuli zurückgekehrt wird. Dieser Sollwert unterliegt einer aktiven Regulation, insbesondere durch zentralnervöse blutdruckregulierende / autonome Zentren (Cowley et al., 1992; Tank et al., 2005).

Für den vaskulären Baroreflexbogen definiert sich der Sollwert - auch „Setpoint“ genannt - über das Verhältnis von MSNA und zugehörigem Blutdruck in Ruhe. Ausgehend von diesem Setpoint erfolgt im efferenten Reflexbogen bei Blutdrucksteigerung eine Minderung der MSNA mit nachfolgender Vasodilatation und konsekutiver Blutdrucksenkung. Bei Blutdruckabfall hingegen kommt es über eine MSNA-Steigerung zu einer Vasokonstriktion und damit zu einer Anhebung des Blutdrucks. In beiden Fällen wird eine Restitution des Blutdrucks an den Sollwert erreicht. Das Ausmaß, mit dem eine Änderung des Blutdrucks die postsynaptische sympathische Aktivität beeinflusst und vice versa eine Änderung der sympathoneuronalen Aktivität den Blutdruck verändert, wird als Baroreflexsensitivität bezeichnet. Bezüglich der Herzfrequenz führt eine Anhebung des Blutdrucks zu einer reflektorischen Bradykardie. Eine Hypotonie ruft hingegen eine so genannte „Bedarfstachykardie“ hervor. Der Bedarf richtet sich hierbei nach dem als Sollwert gespeicherten Perfusionsdruck (Tank et al., 2005).



**Abb. 1a (oben)** Graphische Darstellung von Setpoint (+) und Baroreflex-Sensitivität ( $\leftarrow + \rightarrow$ ) durch Korrelation von MSNA und Blutdruck. **Abb. 1b (links)** MSNA-Bursts unter Baseline-Bedingungen (Ruhe-MSNA in bursts/min.), sowie bei Senkung oder Anhebung des Blutdrucks mittels vasoaktiver Substanzen.

Aus Tierexperimenten kann geschlussfolgert werden, dass sich der dem Baroreflex zugrunde liegende Setpoint an längerfristige gleich bleibende Blutdruckänderungen adaptiert. Diese Adaptation wird als Resetting bezeichnet. Hieraus wurde abgeleitet, dass der Baroreflexbogen für die langfristige Blutdruckregulation nur eine untergeordnete Bedeutung haben kann (Cowley, 1992; Thrasher, 2002).

### 1.2.3 Zirkadianes Blutdruckprofil, Morning Surge und Dipping

Neben kurzfristigen Änderungen des arteriellen Blutdrucks bedingt durch physisch oder psychisch einmalige Ereignisse, gibt es charakteristische Schwankungen im Tagesverlauf. Es wird vom zirkadianen Profil des Blutdrucks gesprochen ( Veerman et al., 1995). Am Morgen ist der arterielle Blutdruck am höchsten, er fällt dann etwas im Tagesverlauf und steigt zu einem zweiten diskreteren Maximum am späten Nachmittag wieder an. Das frühmorgendliche hohe Blutdruckniveau bezeichnet man als Morning Surge. Per definitionem umfasst diese Periode die ersten zwei Stunden nach dem

Aufstehen. Der Morning Surge scheint einen wichtigen prognostischen Faktor in Bezug auf kardio-/zerebrovaskuläre Ereignisse (speziell der Hirnblutung) bei kardiovaskulären Risikopatienten darzustellen (Kario et al., 2003; Metoki et al., 2006).

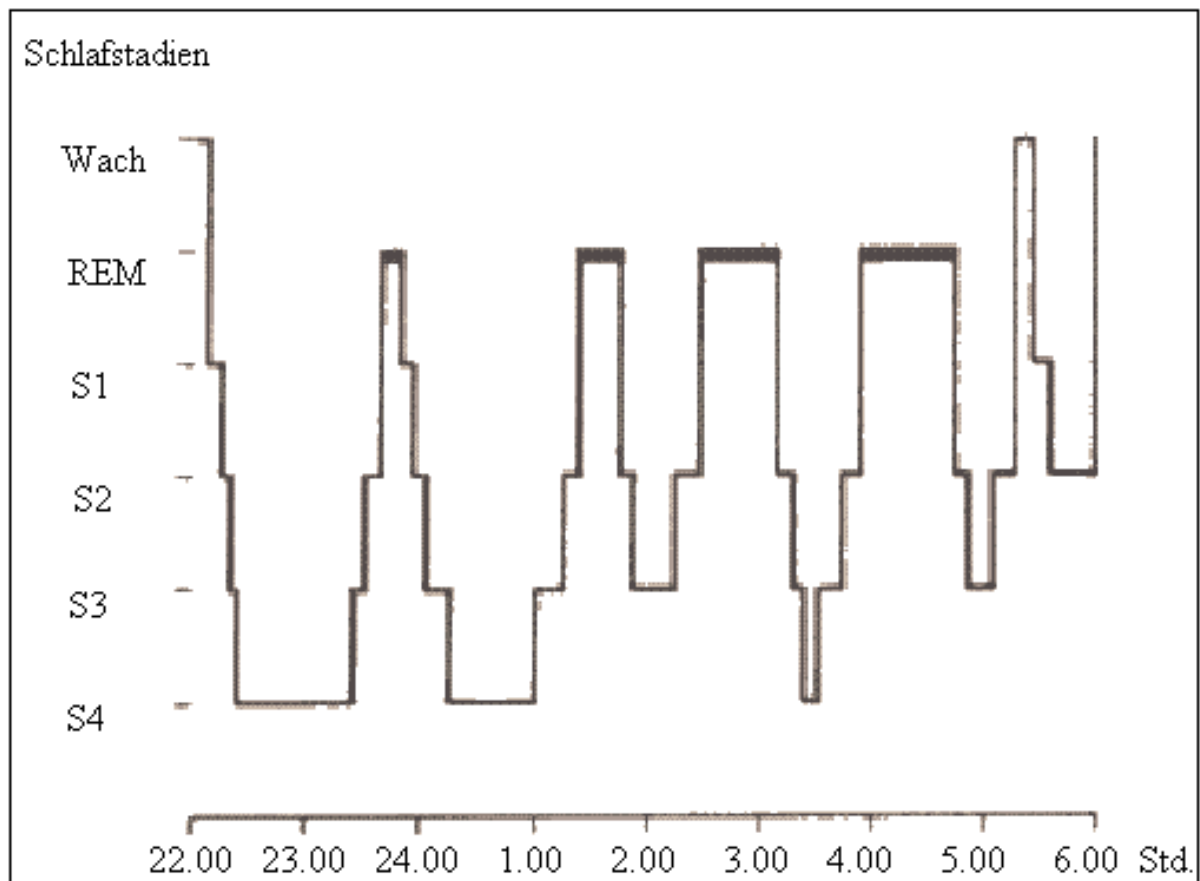
Während des Abends fällt der Blutdruck erneut, sinkt nach dem Einschlafen noch weiter ab und bleibt dann während der Nacht auf niedrigem Niveau (Veerman et al., 1995). Von nächtlichem „Blutdruck-Dipping“ spricht man, wenn der durchschnittliche nächtliche Blutdruck um mehr als 10% unter den Tagesdurchschnittswerten liegt (Frattolla et al., 1993). Eine Abschwächung des physiologischen Dippings, bzw. ein Non-Dipping, ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität assoziiert (Ohkubo et al., 2002; Lurbe et al., 2002; Cuspidi et al., 2003; Palatini, 2004).

### **1.3 Schlafarchitektur und Schlafstadien**

Der Schlaf ist kein einheitlicher Bewusstseinszustand. Anhand der mittels EEG abgeleiteten Hirnstromkurven lassen sich fünf unterschiedliche Schlafstadien (S1-S4 [Non-REM-Schlaf] und REM-Schlaf) auf Grund standardisierter Kriterien voneinander abgrenzen. Die Schlafstadien S3 und S4 entsprechen dem Tiefschlaf und werden zusammen als slow wave sleep bezeichnet. Mit zunehmender Schlaftiefe (S1 bis S4) nimmt die Reaktionsfähigkeit auf akustische Reize kontinuierlich / schrittweise ab (Rechtschaffen und Kales, 1968; Jovanović, 1971; Koella, 1973).

Im Verlauf einer Nacht werden die einzelnen Schlafstadien mehrfach durchlaufen. Der sieben- bis achtstündige Nachtschlaf hat somit einen zyklischen Verlauf, wobei im Allgemeinen die im jeweiligen Zyklus erreichte Schlaftiefe gegen Morgen abnimmt. Etwa alle 90 Minuten sind Perioden mit relativ flachem, unregelmäßigem EEG und rascher Aktivität zu verzeichnen. Das besondere Kennzeichen dieser Phasen sind unregelmäßige, rasche, horizontale und vertikale Augenbewegungen mit Frequenzen von 5-10 Hz, auch Rapid Eye Movement (REM) genannt, die man mit bitemporalen sowie supra- und infraorbitalen Elektroden registrieren kann (Christian, 1982; Schmidt et al., 2000). Die Weckschwelle ist während dieser sog. REM-Phase gegenüber dem slow wave sleep (S3 und S4) erhöht und der periphere Muskeltonus ist stärker herabgesetzt (Christian, 1982; Schmidt et al., 2000). Während der Tiefschlafanteil abnimmt, nimmt die Dauer der REM-Phasen je Zyklus im Verlauf des Nachtschlafs von anfänglich 5-10 Minuten auf 22 Minuten in der letzten Schlafphase zu, aus der man in der Regel erwacht. Die Länge des Non-REM-Schlafes (S1 bis S4) beträgt zu Beginn 70-80 Minuten je Zyklus. Im 2. und 3. Schlafzyklus

werden die Non-REM-Phasen länger und betragen bis zu 110 Minuten, um sich anschließend zu verkürzen. Dabei macht das S2-Schlafstadium ca. 50% der Gesamtschlafdauer aus und wird im Laufe des Schlafes zunehmend dominanter (Zee und Turek, 1999).



## 1.4 Schlaf und Blutdruck

In der aktuellen Literatur lassen sich zahlreiche Belege für die wichtige Bedeutung des Schlafes für den menschlichen Organismus finden, die auch auf die Blutdruckregulation Einfluss haben könnten:

So konnte gezeigt werden, dass gesunder Schlaf einen stabilisierenden Effekt auf die Konsolidierung basaler und zirkadianer Sollwerte endokriner und metabolischer Achsen hat. Stoffwechselgesunde junge Männer entwickelten beispielsweise nach einwöchiger Reduktion der Schlafdauer von acht auf fünf Stunden eine Verlangsamung der Glucoseclearance um 60%. Auf die Schilddrüsenhormon-, Glukokortikoidsekretion und die Hypothalamus-Hypophysenachse wirkt ein ausreichender Nachtschlaf stabilisierend (Spiegel et al., 1999). Einige dieser neurohumoralen Achsen beeinflussen den arteriellen Blutdruck nachhaltig und zeigen ihrerseits zirkadiane Rhythmen (Brandenberger et al., 1994; Charloux et al., 1999; 2001).

Die Schlafdauer besitzt weitere entscheidende Einflüsse auf die protektive Funktion des Schlafes. Sowohl Langschläfer (> 9 Stunden Schlaf) als auch Kurzschläfer (< 5 Stunden Schlaf) weisen eine verkürzte Lebenserwartung auf, eine mittlere Schlafdauer von 6-8 Stunden geht somit mit einer höheren Lebenserwartung einher (Horne, 1988). Auch erkrankten Patienten, die 5 Stunden oder weniger Schlaf pro Nacht erhalten, häufiger an Bluthochdruck (Gangwisch et al., 2006).

Während des Schlafes mit physiologischem Dipping sind die nächtlichen Blutdruckwerte niedriger als die Tagesblutdruckwerte, es zeigt sich jedoch keine sympathische Gegenregulation wie es nach dem Baroreflexmechanismus eigentlich zu erwarten wäre (Hornyak et al., 1991; Somers et al., 1993). Die MSNA ist sogar deutlich reduziert. Dieses entspricht nach der Definition von 1.2.2 einer Verschiebung des Setpoints/ Downward-Resetting. Dies zeigt sich in den Tiefschlafphasen am deutlichsten und ist als wesentlicher Mechanismus des Dippings anzusehen. Der kardiale Parasymphathikus ist im Gegenzug aktiviert (Mancia, 1993).

Es besteht die Annahme, dass das Resetting bzw. die Herabregulierung des Blutdrucks während des Schlafes für die Setpoint-Konsolidierung auf ein niedrigeres Blutdruckniveau bedeutsam ist. Dieses Downward-Resetting hat eventuell einen wichtigen Einfluss auf das Tagesblutdruckniveau. Diese Annahme ist nicht belegt, stützt sich jedoch auf die Beobachtung, dass Bedingungen mit gestörtem Dipping bzw. anhaltend hoher sympathischer Aktivität während der Nacht mit therapieresistenter Blutdruckerhöhung auch

während des Tages assoziiert sind (Tochikubo et al., 1996; Lusardi et al., 1999). Es gilt ferner als bewiesen, dass Schlafentzug in der Nacht zu einer Erhöhung der sympathischen Aktivität am Tage führt und damit zum Bluthochdruck beitragen kann.

Bisher konnten lediglich einige indirekte Erkenntnisse über die Wechselwirkung von Schlaf und Blutdruckverhalten gesammelt werden: Normotensive Patienten mit fehlendem nächtlichen Blutdruckabfall („Non-Dipper“) entwickeln häufiger eine Hypertonie als „Dipper“ (Hojo et al., 1997). Eine Verminderung der Ausprägung des physiologischen Dippings führt zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (Ohkubo et al., 2002). Hypertensive Non-Dipper haben eine schlechtere Prognose hinsichtlich einer hypertensiven Endorganschädigung als Hypertoniker mit physiologischem nächtlichen Dipping (Frisina et al., 1996; Ragot et al., 1999; Morgan, 2002). Störung des Nachtschlafes bei gesunden Probanden resultiert mehreren Studien zufolge in einer Steigerung des Blutdrucks am Folgetage, in einer Erhöhung der Parameter sympathischer Aktivität und somit in einer Änderung des Baroreflex-Setpoints (Tochikubo et al., 1996; Lusardi et al., 1999). Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) zeichnen sich durch Hypoxien und intrathorakale Druckerhöhungen mit durch wiederkehrende „Stresssituationen“ bedingten, zentralnervös vermittelten Aufweckreaktionen („arousals“) und einer Sympathoexzitation aus (Herold, 2004). Diese Patienten weisen häufig eine primäre arterielle Hypertonie mit starker sympathischer Aktivität in Ruhe auf, so dass das OSAS als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Hypertonie gelten muss (Millman et al., 1991; Brooks et al., 1997; Narkiewicz et al., 1998; Grote et al., 1999; Jiva 2001; Grote, 2002). Dabei ist letztendlich nicht geklärt, ob auch die OSAS-bedingte Schlafstörung, die durch fast vollständiges Fehlen von Tiefschlaf gekennzeichnet ist (Fietze et al., 2004), zu der Sympathoexzitation und dadurch zur Blutdruckerhöhung beiträgt.

Kardiovaskuläre Todesfälle treten insbesondere in den frühen Morgenstunden auf (Muller et al., 1985 und 1987; Middlekauf, 1995; Vanoli et al., 1995; Veerman et al., 1995; Morgan, 2002). Als ursächlich wurden hier zum Einen eine nächtliche Veränderung der sympathischen Aktivität und ein ausgeprägter „Morning Surge“, aber auch die verschobene Endorgansensitivität gegenüber sympathischen Neurotransmittern (Tofler et al., 1987) vermutet. Unklar ist, ob auch eine gestörte Schlafqualität zu diesem Phänomen beiträgt. Menschen im höheren Lebensalter schlafen insgesamt weniger, wachen häufiger auf und zeigen verringerte REM- Phasendauern und deutlich weniger Tiefschlaf (Kandel et al., 1991). Gleichzeitig erhöht sich der Blutdruck eines Menschen im Alter signifikant. Hier

spielen unterschiedliche Faktoren eine Rolle, die Bedeutung des Einflusses einzelner Schlafphasen ist auch in diesem Fall bisher nicht eindeutig geklärt.

Zusammenfassend geht man also davon aus, dass das relativ niedrige sympathische Aktivitätsniveau während ungestörten Schlafes für eine physiologische Einstellung und Konsolidierung des Setpoints bedeutsam ist. Bei gestörtem Schlafverhalten kann folglich eine Dysregulation und Erhöhung des Setpoints auftreten. Gelänge es, den Einfluss der einzelnen Schlafstadien auf die Sollwertregelung der neuronalen sympathischen Aktivität näher zu charakterisieren, könnten sich daraus Behandlungsmöglichkeiten verbreiteter Erkrankungen ergeben.

In einer für diese Arbeit wegbereitenden Studie an demselben Probandenkollektiv konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass die Setpoint Verschiebung während des Nachtschlafes nicht passive Folge verminderter körperlicher Aktivität oder durch das Wegfallen psychischer Stimuli bedingt ist, sondern ein aktiver endogen schlaf-getriggelter Vorgang ist (Sayk et al., 2007). Da dieser blutdrucksenkende Effekt während des Tiefschlafs am deutlichsten ist (Somers et al., 1993), und ungestörter tieferer Schlaf mit vermehrtem Dipping assoziiert ist (Loredo et al., 2004), stellt sich die Frage, ob der Dipping-Effekt durch selektiven Tiefschlafentzug aufgehoben werden kann.

## 1.5 Fragestellung

Einige Beobachtungen sprechen dafür, dass der ungestörte Nachtschlaf mit physiologischer Schlafarchitektur einen protektiven Effekt auf die Blutdruckregulation hat. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch nicht bekannt.

Um hierzu weitere Erkenntnisse zu sammeln, wurde in einer einfach verblindeten, placebo-kontrollierten Fall-Kontroll-Studie an jungen, gesunden Probanden untersucht, welche Veränderungen von Blutdruck und Baroreflexverhalten am Folgetag durch selektiven Tiefschlafentzug auftreten.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

Resultiert das nächtliche Verhindern der Tiefschlafphasen in einer Verschiebung des Baroreflexsetpoints oder der Baroreflexsensitivität am Folgetag?

Wird durch selektiven Tiefschlafentzug bei gesunden, normotensiven Probanden das physiologische nächtliche Blutdruck-Dipping verhindert?

Kommt es bereits nach einmaligem Tiefschlafentzug zu einem veränderten arteriellen Blutdruck bzw. einer veränderten Herzfrequenz am Folgetag, speziell während der Morning Surge Periode?



## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studienkonzept**

Die vorliegende Studie erfolgte im Rahmen des DFG-Projekts „Plastizität und Schlaf“ (SFB 564). Durchgeführt wurde sie an der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck im Schlaflabor der Station 41c. Die Studie wurde durch die Ethikkommission (AZ 06-094) der Universität zu Lübeck als ethisch unbedenklich eingestuft.

Es handelt sich um eine einfach verblindete, placebo-kontrollierte Fall-Kontroll-Studie an jungen, gesunden Probanden. Jeder Proband unterzog sich drei Versuchsnächten im Schlaflabor. Die erste Versuchsnacht diente der Gewöhnung der Probanden an die Schlafbedingungen im Schlaflabor („*Eingewöhnungsnacht*“). Die hierbei erhobenen polysomnographischen Daten flossen nicht in die Auswertung der Studie ein. Die Reihenfolge der zwei weiteren Versuchsnächte erfolgte randomisiert. Während der Verum-Bedingung („*Tiefschlafentzug*“) wurde der SWS durch einen Sinusweckton gestört, sobald im kontinuierlich aufgezeichneten EEG  $\delta$ - bzw. Tiefschlaf erkannt wurde. Die Schlafarchitektur wurde polysomnographisch protokolliert. Im Anschluss an die Versuchsnächte fanden jeweils mikroneurographische Messungen zur Bestimmung der sympathischen Nervenaktivität zum Gefäßmuskelbett (MSNA) mit medikamentöser Baroreflex-Testung statt. Der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz und die Herzratenvariabilität wurden während der Versuchsnächte und der MSNA am Folgetag aufgezeichnet. Im weiteren Verlauf des jeweiligen Tages erfolgte eine ambulante Blutdruckmessung mit Hilfe eines oszillometrischen Langzeitblutdruckmessgeräts. Zudem erfolgten jeweils vor und nach jeder Versuchsnacht eine Blutentnahme und eine Urinprobe zur Bestimmung blutdruckassoziierter Parameter.

### **2.2 Probanden**

Für die Studie konnten 14 (7 männliche und 7 weibliche) gesunde Nichtraucher als Probanden gewonnen werden. Vorab erfolgte eine mündliche und schriftliche Aufklärung über den Ablauf der Studie, und die Probanden gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Eine Probandin brach die weitere Teilnahme während der Studie auf eigenen Wunsch ab, ihre Daten flossen nicht in die Auswertung ein.

Die übrigen 13 Probanden waren zwischen 21 und 29 Jahre alt (24,8 Jahre  $\pm$  1,58 Jahre), gesund, normalgewichtig (BMI: Männer: 22,5 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,84 kg/m<sup>2</sup>; Frauen 21,34 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2,32 kg/m<sup>2</sup>) und ohne chronische oder gegenwärtige medikamentöse Beeinflussung. Weitere Anforderungen an die Probanden waren ein Tages- und Nachtblutdruck im Normalbereich (<130/<85 mmHg), was anhand der Daten der Eingewöhnungsnacht verifiziert wurde, sowie eine negative Familienanamnese betreffend eines arteriellen Hypertonus. Keiner der Probanden arbeitete zwei Wochen vor oder während des Versuchszeitraums im Schicht- oder Nachtdienst. Die Versuchsnächte waren jeweils um mindestens vier Tage voneinander separiert, während derer die Probanden ungestört zu Hause schliefen. Die Probanden wurden aufgefordert, einen Tag vor und während der Versuchstage selbst auf koffein- und alkoholhaltige Getränke zu verzichten. Um hormonelle Einflüsse auf Blutdruck und Schlaf zu minimieren, befanden sich alle weiblichen Versuchspersonen zum Zeitpunkt der Versuchsnächte in der ersten Hälfte ihres ovariellen Zyklus.

## **2.3 Apparative Messanordnungen**

### **2.3.1 Polysomnographie**

Zur Erfassung der nächtlichen Schlafstadien wurde unter Verwendung von 10 Standard-Ableitelektroden ein Elektroenzephalogramm (EEG) an den Vertex-Ableitpositionen C3/A2 und C4/A1, ein Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG, Mentum) abgeleitet. Die Aufzeichnung der Daten erfolgte sowohl analog auf Papier als auch in digitalisierter Form. Ableitung und spätere Auswertung der Polysomnographie erfolgten gemäß der international etablierten Richtlinien von Rechtschaffen und Kales aus dem Jahr 1968. Dies beinhaltet die Unterteilung in 30 Sekunden dauernde Epochen und die Unterscheidung von 6 Schlafstadien (0-5). Der Begriff des Schlafstadiums 0 ist etwas irreführend, da hierdurch der wache Zustand des Probanden beschrieben wird. Die Stadien 1 und 2 stehen für den leichten Schlaf. Stadium 1 ist durch Verlangsamung des EEGs mit Niedervoltage, langsames Augenrollen und Abnahme des  $\alpha$ -Rhythmus auf weniger als 50% der Zeit gekennzeichnet. Charakteristisch für Stadium 2 ist das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen. Unter einer Schlafspindel versteht man 6-7 rasche Wellen, die innerhalb einer halben Sekunde auftauchen. Ein K-Komplex ist definiert als eine scharfe negative Welle,

die direkt von einer positiven Komponente gefolgt wird. Die Gesamtdauer des Komplexes muss dabei definitionsgemäß über einer halben Sekunde liegen. Die Stadien 3 und 4 bezeichnen den Tiefschlaf. Kennzeichnend hierfür sind langsame Wellen mit einer Frequenz von 0,5 Hz oder langsamer und einer Amplitude von über 75 $\mu$ V ( $\delta$ -Wellen). Liegen in mehr als 20% der Zeit  $\delta$ -Wellen vor, spricht man vom Stadium 3, bei einem Anteil größer als 50% vom Stadium 4. In der vorliegenden Studie wurden die Stadien 3 und 4, wie in entsprechender Literatur üblich, als Tiefschlaf zusammengefasst. Stadium 5 bezeichnet den REM-Schlaf. Dieses Schlafstadium ist durch einen geringen Skelettmuskeltonus (niedrig-amplitudiges EMG), ein niedervoltages, schnelles EEG und charakteristische, schnelle sakkadenartige Augenbewegungen (rapid eye movement (REM)) im EOG gekennzeichnet. Perioden, die auf Grund starker Bewegungen des schlafenden Probanden nicht klar einem Stadium zugeordnet werden konnten, wurden unter „movement time“ (Stadium 8) zusammengefasst (Rechtschaffen und Kales, 1968; Jovanović, 1971; Koella, 1973).

Angaben über die absolute Schlafdauer, wie auch über die relative Dauer der einzelnen Schlafstadien, ergänzten die Auswertung der Schlafarchitektur. Als „absolute Schlafdauer“ wurde dabei die Zeit zwischen erstem Auftreten einer Periode des Schlafstadiums 1, die von einer Periode des Schlafstadiums 2 gefolgt wurde und dem Zeitpunkt des morgendlichen Weckens definiert. Die relative Dauer der Schlafstadien wurde als prozentualer Anteil des Schlafstadiums an der absoluten Schlafdauer angegeben.

### **2.3.2 Langzeitblutdruckmessung**

Zur Langzeitblutdruckmessung wurde ein portables Oberarm-Langzeitblutdruckmessgerät (SpaceLabs<sup>®</sup>, Redmond, WA) verwendet, welches die volle Bewegungsfreiheit der Probanden gewährleistete. Das Gerät ermöglichte neben der Aufzeichnung des systolischen und diastolischen Blutdrucks auch die Aufzeichnung der Herzfrequenz. Während der Versuchsnächte wurde in 30minütigem Abstand gemessen, in der übrigen Zeit alle 20 Minuten.

Die Daten der Langzeitblutdruckmessung während der Eingewöhnungsnächte dienten dem Ausschluss einer arteriellen Hypertonie, während der Placebonächte der Kontrolle eines physiologischen Dippings und während der Verumnächte der Messung einer potentiellen Blutdruckveränderung durch den Tiefschlafentzug. Außerdem wurde der

ambulante Blutdruck nach den Versuchsnächten bis zum Abend (19:30 Uhr) nach der Versuchsnacht aufgezeichnet, um etwaige persistierende Blutdruckveränderungen am Folgetag zu erfassen.

### **2.3.3 Mikroneurographie**

Die Mikroneurographie nach Vallbo und Hagbarth (Vallbo et al., 1979) stellt eine minimal-invasive Methode zur spezifischen intraneuralen Erfassung der blutdruckregulierenden efferenten sympathischen Nervenaktivität zum Muskelgefäßbett (muskuläre sympathische Nervenaktivität, MSNA) dar.

Zur Ableitung der MSNA wurden sterilisierte, feine, isolierte, konisch zulaufende Wolfram-Mikroelektroden mit einem Durchmesser von 0,2 mm am Schaft und einer geätzten, wenige Mikrometer dünnen, nicht isolierten Spitze verwendet. Gemessen wurde gegen eine zweite, subkutan gelegene Referenzelektrode. Die Impedanz der Ableitelektrode (20-100 k $\Omega$ ) war dabei größer als die Impedanz der Referenzelektrode.

Die Untersuchungen erfolgten in entspannter Rückenlage des Probanden mit leicht angehobener Lagerung eines Beines in einer eigens hierfür angefertigten Schaumstoffschiene. Nach palpatorischer Lagebestimmung des N. peroneus unterhalb des Fibulaköpfchens erfolgte dessen genauere Lokalisation durch transdermale elektrische Stimulation. Die applizierte Spannung betrug 30-70 Volt über eine Reizdauer von 1 msec bei einer Stimulationsfrequenz von 1 Hz. Immer wenn die Stimulation deutliche, unwillkürliche und impulssynchrone Kontraktionen in der innervierten Unterschenkelmuskulatur hervorrief, wurde die Stelle mit einem Filzstift markiert und auf diese Weise der Nervenverlauf über ca. 5 cm auf der Haut angezeichnet.

Anschließend wurde die Referenzelektrode ca. 3 cm vom Nervenverlauf entfernt in das Subkutangewebe inseriert und die Ableitelektrode durch die Haut in Richtung auf den Nerv vorgeschoben. Während des vorsichtigen Vorschiebens erfolgte eine erneute Stimulation des Nervs über die Ableitelektrode mit einer Spannung von 3-4 Volt über 1 msec bei einer Frequenz von 1 Hz. Der Versuchsleiter konnte am Ausmaß der resultierenden Muskelkontraktionen im M. tibialis anterior oder der Peroneusgruppe (Wadenbeinmuskulatur) die Nähe der Elektrode zum jeweiligen Nerv abschätzen. Die Spannung wurde sukzessive reduziert und die Lage der Elektrode solange geringfügig verändert, bis bereits bei einer Spannung von weniger als 1,5 Volt eine deutliche Muskelkontraktion im Unterschenkel beobachtet werden konnte und die Probanden keine Parästhesien angaben.

Im nächsten Schritt musste die Position der Ableitelektrode durch minimale Lageveränderungen derart optimiert werden, dass sie intraneural unmittelbar in der Nähe sympathischer Nervenfasern zu liegen kam. Dazu wurde die Ableitelektrode mit einem Verstärkersystem, bestehend aus einem Vorverstärker und einem Hauptverstärker, verbunden. Hierdurch konnte das gewonnene Signal ca. 50.000-fach verstärkt, gefiltert und diskriminiert werden. Bei korrekter Platzierung der Ableitelektrode konnten die Entladungen des Sympathikus als Summenpotentiale sympathischer C-Fasern („Bursts“) abgeleitet werden. Die Bursts wurden sowohl akustisch über einen Verstärker mit Lautsprecher, sowie optisch auf dem Bildschirm eines Computers erkennbar gemacht. Für eine gelungene Ableitung der sympathischen Aktivität waren neben klar erkennbarer Bursts auch ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis und eine möglichst ruhige Grundlinie („Baseline“) entscheidend. Eine MSNA-Ableitung wurde dann als auswertbar betrachtet, wenn die Burst-Amplitude mindestens dreimal höher als das Baseline-Rauschen war.

Innerhalb gemischter Extremitätennerven liegen sensorische, motorische und vegetative Neuronen eng nebeneinander. Zur Unterscheidung der MSNA von der SSNA (skin sympathetic nerve activity) dienen einige charakteristische Phänomene, die im Folgenden kurz beschrieben werden sollen:

Neben einer schnelleren Anstiegsgeschwindigkeit (Fagius und Wallin, 1980) unterscheiden sich MSNA-Bursts von SSNA-Bursts durch ihre Pulssynchronität (Delius et al., 1972). Diese Synchronisation liegt in der engen Verbindung von MSNA, Barorezeptoren und Herzaktion begründet. Des Weiteren führt elektrische Stimulation bei Elektrodenlage in einem Hautfaszikel zu Parästhesien, und das Bestreichen der innervierten Hautareale löst deutliche Signale aus. Diese Phänomene beruhen auf Stimulation sensorischer Afferenzen innerhalb des Nervs, die aus der Haut über den Nerv zum Rückenmark ziehen (Vallbo et al., 1997). Bei gewünschter Elektrodenposition in einem muskulären sympathischen Faszikel treten hingegen keinerlei Hautsignale auf; die Dehnung des innervierten Muskelbauchs oder der Muskelsehne führt jedoch zu Signalen. Dieses Phänomen beruht auf der direkten Nachbarschaft der muskulären sympathischen Faszikel zu den afferenten  $A\alpha$ -Fasern aus den Dehnungsrezeptoren (Muskelspindeln) des Muskels. Im Gegensatz zur MSNA steht die SSNA unter starker emotionaler Beeinflussung. Werden die Probanden einem Schreckreiz ausgesetzt (Schrei des Versuchsleiters, etc.), können SSNA-Bursts (piloerektorische, sudomotorische und vasodilatatorische Aktivität, „Gänsehaut“), jedoch keinerlei MSNA-Bursts getriggert werden. Eine weitere Methode zur Differenzierung der beiden sympathischen Zweige

besteht im Manöver der inspiratorischen Apnoe. Über zweierlei Mechanismen kommt es hierbei zur Aktivierung der MSNA: Einerseits führt die Senkung des venösen Rückstroms zum Herzen mit Abfall des arteriellen Blutdrucks zu einer Aktivierung des Barorezeptorreflexes, andererseits stellt die beginnende Hyperkapnie einen aktivierenden Stimulus dar (Deliuss et al., 1972).

Die Auswertung der mikroneurographischen Ableitung erfolgte nach Beendigung der Studie und Verblindung hinsichtlich der vorausgegangenen nächtlichen Versuchsbedingung im offline-Modus. Die sympathischen Bursts wurden visuell am Computerbildschirm identifiziert und mittels eines Computerprogramms ausgewertet. Beide Versuchsnächte eines Probanden wurden jeweils von derselben Person ausgewertet. Es erfolgte die Kontrolle der Auswertung durch eine zweite Person.

#### **2.3.4 Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte mittels kontinuierlicher Aufzeichnung eines Standard-EKG (Ableitungen I, II und III nach Eindhoven) mit Hilfe von auf dem Thorax des Probanden platzierter Klebeelektroden. Über eine entsprechende Auswertungs-Software konnte nachträglich im offline Modus die Herzfrequenzvariabilität (HRV) in definierten Phasen des Versuchs berechnet werden (siehe unten). Diese leicht durchzuführende, nicht invasive Methode erfasst sympathische und parasympathische Effekte auf die Herzfrequenz. Die Auswertung erfolgte entsprechend der Empfehlungen der Taskforce der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nord-Amerikanischen Gesellschaft für Schrittmacher und Elektrophysiologie (Malik et al., 1996).

#### **2.3.5 Pulmobelt®**

Zum Ausschluss eines nächtlichen Schlafapnoe-Syndroms (SAS) und zur Überprüfung bewusster und unbewusster Apnoephasen während der morgendlichen mikroneurographischen Messungen wurde die thorakale Atemexkursion der Probanden kontinuierlich mittels Pulmobelt® (Ohmeda, Medical, Ohio, USA) kontrolliert. Hierbei handelt es sich um einen elastischen Gurt mit Druckwandler, der um die untere Thoraxapertur des Probanden geschnallt wird. Durch den Druckwandler können

atmungsbedingte Anspannung und Entspannung des Gurtes in elektrische Signale transformiert werden.

### **2.3.6 Powerlab®**

Die in der Studie erhobenen analogen Signale aus Mikroneurographie, EKG, Polysomnographie, Pulmobelt® wurden digitalisiert (PowerLab, ADInstruments, Heidelberg) und auf einem PC gespeichert. Mit Hilfe der zugehörigen Software (chart for windows 5.0, ADInstruments, Heidelberg, Deutschland) konnten die Parameter später visualisiert und ausgewertet werden.

## **2.4 Laborchemische Untersuchungen**

### **2.4.1 Sammelurinanalyse**

Die Gewinnung des Sammelurins erfolgte am Morgen direkt nach dem Aufwecken des Probanden um 6.30 Uhr. Die Urinproben wurden bis zur Messung bei -80°C tiefgefroren. Gemessen wurden Noradrenalin, Adrenalin, Metanephrin, Normetanephrin, Cortisol und Kreatinin im Sammelurin. Die Bestimmungen wurden nach Standard-Protokollen im Routine-Betrieb des klinisch-chemischen bzw. endokrinologischen Labors des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt.

## **2.5 Durchführung der Versuche**

### **2.5.1 Versuchs Nächte**

Die Versuche der Studie wurden im Schlaflabor der Station 41c, Medizinische Klinik I, der Universität zu Lübeck durchgeführt. Zur Verfügung standen dort zwei separate Zimmer. Im „Versuchszimmer“ stand ein herkömmliches Stationsbett, in dem die Probanden schliefen, im „Kontrollzimmer“ verbrachte der Versuchsleiter die Nacht. Verbunden waren beide Zimmer durch eine kleine Öffnung in der Wand, durch die die Kabel zum Ableiten der Versuchsdaten (EKG, Polysomnographie, Pulmobelt®) und ein

Lautsprecherkabel führten. Eine Überwachung der Probanden erfolgte auf dem Computermonitor durch eine Infrarotkamera.

Gegen 21.00 Uhr fanden sich die Probanden nach normaler, alltäglicher Tätigkeit im Schlaflabor ein. Zunächst wurden die Ableitelektroden für EKG, EEG, EOG und EMG angebracht. Im Anschluss wurde ein letztes Mal vor der Nachtruhe zur Blasenentleerung zum WC gegangen. Die Probanden wurden mit dem EEG und dem portablen Blutdruckmessgerät verbunden. Hierbei wurde darauf geachtet, dass sämtliche Leitungen und Kabel dem Probanden genügend Bewegungsfreiheit für einen ungestörten Nachtschlaf ließen.

Ab 23.00 Uhr herrschte für die Probanden Bettruhe bei eingeschaltetem Deckenlicht. Die Probanden wurden aufgefordert, sich zu entspannen. Nachdem eine Überprüfung und Kalibrierung aller Versuchsgeräte durch den Versuchsleiter erfolgt war, wurde das Licht gegen 23.30 Uhr gelöscht.

In der Tiefschlafentzugsnacht erfolgte eine Unterdrückung der Tiefschlafphasen mittels akustischer Reize, wie in anderen Studien vorbeschrieben (De Gennaro et al., 2001; Tiemeyer et al., 2002). Eine Sinusweckton-erzeugende einfache Apparatur (Elektrowerkstatt, Universität Lübeck), verbunden mit einem circa ein Meter vom Kopfkissen des Probanden entfernten Lautsprecher, wurde als Instrument zur Unterdrückung der Tiefschlafstadien eingesetzt. Nach dreiminütiger, somit sechs Epochen langer, Registrierung einer Tiefschlafphase im EEG wurde der Lautsprecher durch den Versuchsleiter eingeschaltet und der akustische Reiz solange verstärkt, bis sich eine kurze Aufwachreaktion oder ein flacheres Schlafstadium darstellte.

Um 6.30 Uhr wurden die Probanden durch den Sinuston geweckt und es wurde sofort anschließend Urin gewonnen.

## **2.5.2 Mikroneurographie mit pharmakogener Baroreflex-Testung**

Direkt nach dem Aufwecken wurde mit den Vorbereitungen für die Mikroneurographie begonnen. Die Ableitelektrode wurde positioniert und den Probanden eine Ruhephase von fünf Minuten gewährt, damit vegetative Parameter, die sich durch die gelegentlich als schmerzhaft oder unangenehm empfundene intraneurale Suche verändert haben konnten, wieder auf das Ruhenniveau zurückkehrten. Es folgte nun eine zehnminütige Aufzeichnung der MSNA in Ruhe (Baseline), zusammen mit einer oszillometrischen Blutdruckmessung.



Ob selektiver Tiefschlafentzug eine Veränderung des morgendlichen sympathischen Baroreflex-Verhaltens auf Blutdruck modulierende Reize zur Folge hat, wurde im Anschluss an die Ruhephase durch eine pharmakogene Baroreflex-Testung geklärt. Beim Baroreflextest nach Eckberg (1993) wird der arterielle Blutdruck mittels vasoaktiver Substanzen gesenkt, bzw. über das Ruhenniveau angehoben. Der Blutdruckabfall bewirkt eine gegenregulierende physiologische Stimulation im efferenten sympathischen Schenkel des Baroreflexbogens, unter Blutdruckerhöhung resultiert hingegen eine Minderung der sympathischen Aktivität.

Verwendet wurde der potente Vasodilatator Nipruss<sup>®</sup> (Nitroprussidnatrium, SCHWARZ PHARMA AG, Monheim, Deutschland), der über eine NO-Freisetzung zur Reduktion des Tonus der Widerstands- und Kapazitätsgefäße führt (Karow et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurde Nipruss<sup>®</sup> 1:10 in 5%-iger Glucoselösung verdünnt und lichtgeschützt in drei gewichtsadaptierten Stufen (N1 = 0,15 ml/kgKG/h, N2 = 0,35 ml/kgKG/h und N3 = 0,55 ml/kgKG/h) für jeweils fünf Minuten über einen Perfusor appliziert. Eine anschließende zehnmündige Ruhephase diente der Auswaschung des Nipruss<sup>®</sup> und der Normalisierung des Blutdrucks. Anschließend erfolgte die Gabe des Imidazolin-Derivats Phenylephrin (American-Regent Laboratories, INC. SHIRLEY, New York, USA). Phenylephrin ist ein ausschließlich peripher wirksames Sympathomimetikum, dessen blutdrucksteigernde Wirkung auf einer Vasokonstriktion, resultierend aus einer Stimulation des  $\alpha$ 1-Rezeptors der Gefäßmuskelzelle, beruht (Lüllmann et al., 1999). Phenylephrin wurde in drei gewichtsadaptierten Stufen (P1 = 0,09 ml/kgKG/h, P2 = 0,21 ml/kgKG/h und P3 = 0,30 ml/kgKG/h) über je fünf Minuten appliziert.

## **2.6 Datenanalyse und Statistik**

Die in der Polysomnographie, der Mikroneurographie, der Herzfrequenzbestimmung und der Langzeitblutdruckmessung sowie der HPLC ermittelten Parameter der Individuen wurden für beide Versuchsbedingungen getrennt ermittelt und als Mittelwerte  $\pm$  mit Standardfehler des Mittelwertes (mean  $\pm$  SEM) angegeben.

Die Polysomnographie wurde nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) in jeweils 30 sec Epochen ausgewertet. Nachdem jeder Epoche ein Schlafstadium zugeordnet worden war, wurde die „absolute Schlafdauer“ während jeder Versuchsnacht ermittelt. Als „absolute Schlafdauer“ wurde dabei die

Zeitspanne zwischen Schlafbeginn -definiert als erstes Auftreten einer S1-Periode, die von einer S2-Periode gefolgt war- und dem Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens bezeichnet. Anschließend erfolgte die Ermittlung der relativen Dauer der einzelnen Schlafstadien als prozentualer Anteil des jeweiligen Schlafstadiums an der absoluten Schlafdauer. Zusätzlich wurde eine Subanalyse der ersten und zweiten Nachthälfte vorgenommen. Dazu wurde als Grenze zwischen der ersten und zweiten Nachthälfte der Zeitpunkt nach Verstreichen der Hälfte der absoluten Schlafdauer festgelegt. Verglichen wurden sowohl die absolute Schlafdauer, als auch die relative Dauer der einzelnen Schlafstadien während der unterschiedlichen Versuchsbedingungen (Tiefschlafentzugs- vs. Kontrollnacht).

In die mikroneurographische Auswertung flossen die Burst-Raten der am besten auswertbaren fünf Minuten der Baseline und jeweils die letzte Minute jeder 5-minütigen Stufe der medikamentösen Baroreflex-Testung sowie die zugehörigen oszillometrischen Blutdruckwerte ein.

Für die Erfassung der Herzfrequenzvariabilität erfolgte eine 5-minütige Auswertung in der Mitte der Baseline. Bei der pharmakogenen Baroreflex-Testung erfolgte für beide Parameter (Nipruss®, Phenylephrin) jeweils eine Auswertung der letzten (dritten) 5-minütigen Dosisstufe bzw. des letzten auswertbaren Abschnittes. Für die Computer-gestützte Errechnung der Frequenzdomänen der HRV wurden die Frequenzgrenzen für VLF (very low frequency), LF (low frequency) und HF (high frequency) bei 0.04 Hz, 0.04-0.15 Hz und > 0.15 Hz gewählt und das Berechnungsfenster nach Welch zugrundegelegt -entsprechend der Empfehlungen der Taskforce der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Nord-Amerikanischen Gesellschaft für Schrittmacher und Elektrophysiologie (Malik et al. 1996).

Die anschließende statistische Auswertung erfolgte über die Berechnung einer Varianzanalyse (ANOVA = analysis of variance) für gepaarte Stichproben mit dem wiederholenden Messfaktor Zeit, sowie dem Gruppenfaktor „Treatment“ (Tiefschlafentzug vs. Kontrollnacht). Zeigte die Durchführung der ANOVA eine Signifikanz, folgte post hoc eine weitere Spezifizierung mittels Paarvergleich der Einzelwerte (zweiseitiger studentischer T-Test für gepaarte Stichproben). Die Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von < 0,05 angesehen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Polysomnographie

**Table 1** zeigt jeweils die gesamte Schlafdauer und den prozentualen Anteil der Schlafstadien und ihre Standardabweichung sowohl in der Tiefschlafentzugs- als auch der Kontrollnacht. In der Tiefschlafentzugsnacht zeigte sich im Vergleich zur Kontrollnacht, wie beabsichtigt, eine hochsignifikante Abnahme des Tiefschlafanteils ( $p < 0.001$ ) von  $21.9 \pm 2.3 \%$  auf  $4.6 \pm 1.3 \%$  der Gesamtschlafdauer. Somit gelang es, den Tiefschlafanteil in der Tiefschlafentzugsnacht mittels akustischer Signale auf unter  $5 \%$  der Gesamtschlafdauer zu vermindern. Die Unterdrückung des Tiefschlafes führte zu einem signifikant höheren Anteil der Stadien S1 und S2 und intermittierender Wachheit, während sich der REM Anteil nicht signifikant veränderte.

	Kontrolle	Tiefschlafentzug	
	MW $\pm$ SEM	MW $\pm$ SEM	p
Gesamtschlafzeit (min)	$421.9 \pm 1.9$	$423.3 \pm 2.4$	n.s.
Stadium 1 (%)	$7.4 \pm 1.3$	$15.6 \pm 2.3$	$< 0.01$
Stadium 2 (%)	$45.2 \pm 2.2$	$51.1 \pm 3.4$	$< 0.05$
Stadien 3,4 (SWS) (%)	$21.9 \pm 2.3$	$4.6 \pm 1.3$	$< 0.001$
Stadium 5 (REM) (%)	$20.4 \pm 1.3$	$17.4 \pm 1.8$	n.s.
Stadium 0 (Wach) (%)	$1.8 \pm 0.6$	$8.3 \pm 1.8$	$< 0.01$

**Table 1:** Zusammenfassung der polysomnographischen Daten von 13 Probanden während einer ungestörten Nacht und unter akustischer Störung des Tiefschlafs (MW  $\pm$  SEM, n.s. = nicht signifikant).

Differenziert man die Effekte des SWS-Entzuges auf das Schlafprofil noch weiter und unterteilt die Nacht in eine erste und zweite Nachthälfte, zeigt sich in der ersten Nachthälfte, wie in der **Table 2** wiedergegeben, dass der Tiefschlaf in der „Verum-“ nacht im Vergleich zur Kontrollnacht hochsignifikant ( $p < 0.001$ ) unterdrückt wurde, während das Schlafstadium S1, S2 und das Stadium „Wach“ prozentual an der Gesamtschlafdauer zunahm. Ähnliches war in der zweiten Nachthälfte zu beobachten: Auch hier wurde der Tiefschlafanteil signifikant ( $p < 0.005$ ) reduziert und der Anteil der Stadien S1 und „Wach“ signifikant erhöht, der Anteil des Stadiums S2 veränderte sich hingegen nicht ( $50.8 \pm 2.7 \%$

unter der Verum- vs.  $49.2 \pm 2.7$  % unter der Kontrollbedingung). Interessanterweise wurde der prozentuale REM-Schlafanteil durch die unterschiedlichen Schlafbedingungen in beiden Nachthälften nicht signifikant verändert.

Schlafstadium (%)	Erste Nachthälfte			Zweite Nachthälfte		
	Kontrolle	Tiefschlafentzug	p	Kontrolle	Tiefschlafentzug	p
S 1	$6.9 \pm 1.7$	$16.3 \pm 2.7$	<0.05	$7.8 \pm 1.6$	$14.8 \pm 2.4$	n.s.
S 2	$41.2 \pm 2.3$	$51.5 \pm 5.3$	<0.05	$49.2 \pm 2.7$	$50.8 \pm 2.7$	<0.01
S 3,4 (SWS)	$33.0 \pm 4.4$	$6.5 \pm 1.9$	<0.001	$10.8 \pm 2.3$	$2.7 \pm 1.1$	n.s.
S 5 (REM)	$13.2 \pm 1.6$	$10.0 \pm 1.9$	n.s.	$27.7 \pm 2.3$	$24.9 \pm 2.4$	<0.01
S 0 (Wach)	$2.4 \pm 0.8$	$11.8 \pm 2.6$	<0.01	$1.3 \pm 0.4$	$5.0 \pm 1.3$	<0.01

**Table 2:** Relative Dauer der Schlafstadien getrennt nach erster und zweiter Nachthälfte der Versuchsbedingung (Kontrollnacht vs. SWS-Entzug) bezogen auf die Gesamtschlafzeit. Die p-Werte (= Signifikanzniveau) beziehen sich auf den Vergleich zwischen den beiden Versuchsbedingungen für die jeweilige Nachthälfte (MW  $\pm$  SEM, n.s. = nicht signifikant, n=13).

### 3.2 Blutdruck und Herzfrequenz

Eine zentrale Fragestellung in der vorliegenden Studie war, ob der selektive Tiefschlafentzug bei jungen gesunden Probanden das physiologische Dipping vermindert und den morgendlichen Blutdruckanstieg nach dem Erwachen („Morning Surge“) beeinflusst. Aus diesem Grund wurden die Langzeitblutdruckwerte und die Herzfrequenz analysiert (eine Übersicht über die erhobenen Daten liefern die **Abbildungen 3** und **4**).

Der Auswertung zugrunde gelegt wurden die oszillometrischen Blutdruck- und Frequenzdaten, die mit Hilfe des portablen Blutdruckmessgeräts am Oberarm gewonnenen worden waren.

Für die statistische Gegenüberstellung der Werte der Verum- und Kontrollbedingung wurden folgende Zeitabschnitte definiert:

- 1) *Abendliche Ausgangswerte*
- 2) *Nachtschlaf in der Kontroll- oder Tiefschlafentzugsnacht*
  - 2a) *Erste Nachthälfte (23:30-3:00 h)*
  - 2b) *Zweite Nachthälfte (3:00-6:30 h)*
- 3) *Morgendliches Liegen in Ruhe (Baseline) (vor pharmakogener Baroreflex-Testung)*
- 4) *Messwerte während des Morning Surge, der Mittagszeit und im weiteren Tagesverlauf*
  - 4a) *Morning Surge (~9:30-11:30)*
  - 4b) *Nachfolgende 7h (11:30-19:30), unterteilt in:*
  - 4c) *Mittagszeit (~11:30-14:30)*
  - 4d) *Weiterer Tagesverlauf (~14:30-19:30)*

#### 1) *Abendliche Ausgangswerte*

Weder abendlicher Blutdruck gegen 22.30 Uhr noch die Herzfrequenz vor beiden Versuchsnächten zeigten Unterschiede (Tiefschlafentzugs- vs. Kontrollnacht; **Tabelle 3**). Damit lag hinsichtlich der Kreislaufparameter eine vergleichbare Ausgangssituation vor.

#### 2) *Nachtschlaf*

Bei Betrachtung der über die gesamte Schlafzeit gemittelten Kreislaufparameter wurde durch den Tiefschlafentzug keine Veränderung induziert. Unter Kontrollbedingungen betrug der nächtliche arterielle Mitteldruck  $77.0 \pm 2.3$  mmHg und entsprach damit 84.5 % der zugehörigen mittleren Tagesblutdruckwerte ( $91.1 \pm 2.2$  mmHg). Unter Tiefschlafentzug ergab sich ein nächtlicher arterieller Mitteldruck von  $79.2 \pm 2.3$  mmHg, und nach Tiefschlafentzug ergab sich ein mittlerer arterieller Tagesblutdruckwert von  $89.7.0 \pm 2.5$  mmHg. Dieses entsprach damit 88.3 % der mittleren Tagesblutdruckwerte. Das Kriterium eines physiologischen Dippings definiert als Absinken des nächtlichen Blutdrucks um >10 % gegenüber den Tageswerten war somit sowohl für die Kontroll- als auch für die Tiefschlafentzugsbedingung erfüllt.

Bei Unterteilung der Nacht in eine erste (23:30-3:00 h) und zweite (3:00-6:30 h) Nachthälfte zeigte sich bei Betrachtung der ersten Nachthälfte eine signifikante Verminderung des Dippings für den mittleren und diastolischen Blutdruck in der

Tiefschlafentzugs- im Vergleich zur Kontrollnacht (**Abbildung 3**). In der zweiten Nachthälfte wurden diese Unterschiede nicht beobachtet. Der systolische Blutdruck wurde weder in der ersten noch in der zweiten Nachthälfte signifikant beeinflusst.

### *3) Morgendliches Liegen in Ruhe (Baseline)*

Nach nächtlichem Tiefschlafentzug zeigten sich sowohl für die am Morgen in liegender Position unter Ruhebedingung gemessenen arteriellen Blutdruckwerte als auch für die mittleren Herzfrequenzen keine signifikanten Unterschiede (**Tabelle 3**).

### *4) Ambulante Messwerte während des Morning Surge und der nachfolgenden sieben Stunden*

In den folgenden zwei Stunden nach dem Aufstehen, in der Zeit des sogenannten Morning Surge, zeigte sich kein signifikanter Blutdruckunterschied zwischen der Tiefschlafentzugs- und der Kontrollbedingung. Die Herzfrequenz wies nach der Tiefschlafentzugsnacht in der Morning Surge Periode keine signifikante Steigerung gegenüber der Kontrollbedingung auf. Die durchschnittliche Herzfrequenz lag unter der Verumbedingung bei  $98.7 \pm 5.0 \text{ min}^{-1}$  und unter der Kontrollbedingung bei  $93.0 \pm 3.1 \text{ min}^{-1}$ . In der ersten Stunde nach dem Aufstehen, d.h. nach Beendigung des Baroreflex-Tests und Wechsel in eine aufrechte Position, zeigte sich nach der Verumbedingung hingegen eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz ( $p < 0.05$ ) (Morning Surge Periode, **Abbildung 4**).

In den folgenden, das Tagesblutdruckniveau repräsentierenden Stunden nach dem Morning Surge, während derer die Probanden ihren täglichen Gewohnheiten nachgingen, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Blutdruckniveau oder in der Herzfrequenz zwischen beiden Versuchsbedingungen bei Betrachtung der gesamten Tageswerte. Bei Unterteilung der Tageswerte in die Mittagszeit (12:30-14:30 h) und in den weiteren Tagesverlauf (14:30-19:30 h) zeigte sich eine signifikante Verminderung des mittleren und des diastolischen Blutdrucks in der Mittagszeit nach der Tiefschlafentzugs- im Vergleich zur Kontrollnacht (**Abbildung 3**).

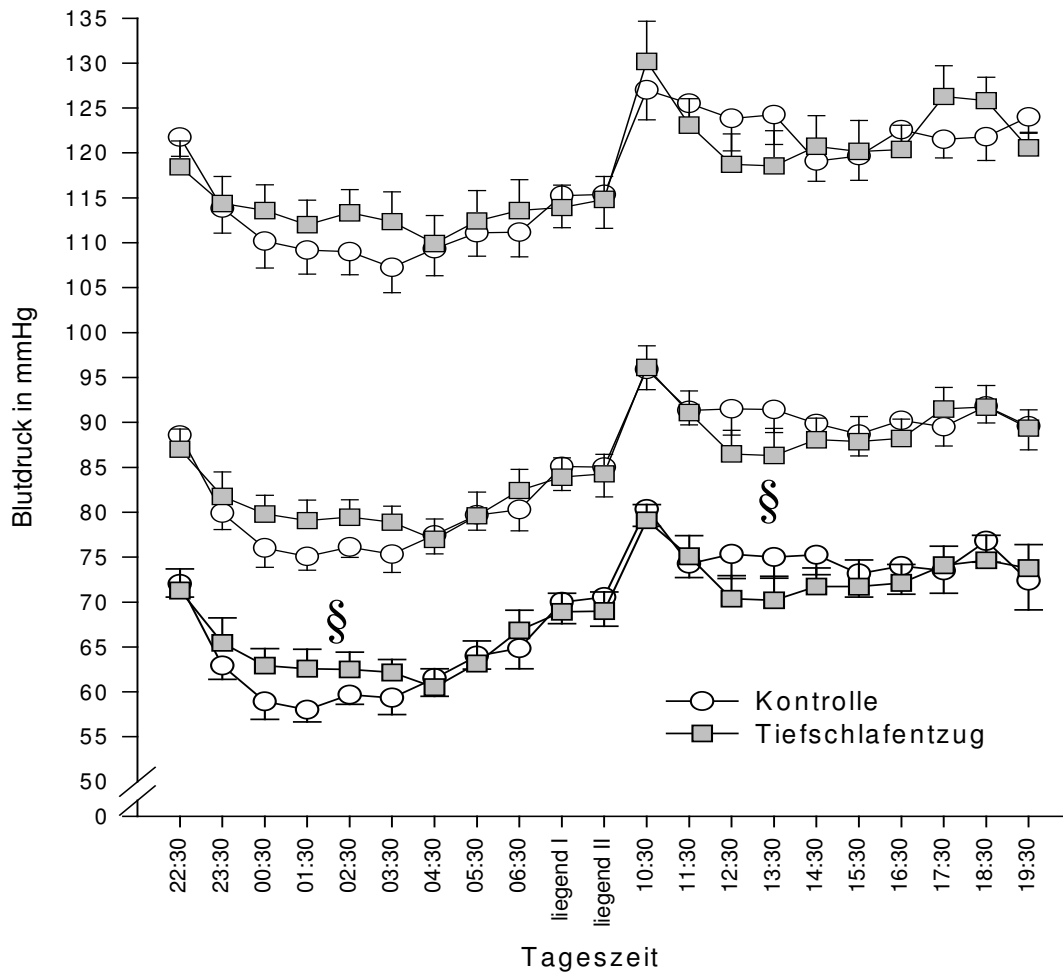
	Tiefschlafentzug	Kontrolle	
	MW±SEM	MW±SEM	p
<b>1) Abendwerte</b>			
MAD (mmHg)	88.3 ± 2.1	88.0 ± 1.6	n.s.
RR systol. (mmHg)	118.8 ± 2.7	122.2 ± 2.0	n.s.
RR diastol. (mmHg)	71.6 ± 2.2	72.1 ± 1.4	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	63.8 ± 2.4	64.5 ± 1.3	n.s.
<b>2) Nachtschlaf</b>			
MAD (mmHg)	79.2 ± 2.3	77.0 ± 2.3	n.s.
RR systol. (mmHg)	112.2 ± 3.2	109.4 ± 3.1	n.s.
RR diastol. (mmHg)	62.3 ± 2.3	60.1 ± 2.0	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	61.6 ± 2.6	62.8 ± 3.0	n.s.
<b>2a) 1. Nachthälfte (23:30-3:00 h)</b>			
MAD (mmHg)	79.8 ± 2.3	76.9 ± 2.2	< 0.05
RR systol. (mmHg)	112.8 ± 3.0	110.3 ± 3.0	n.s.
RR diastol. (mmHg)	62.9 ± 2.3	59.4 ± 2.0	< 0.05
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	62.0 ± 2.7	63.0 ± 2.7	n.s.
<b>2b) 2. Nachthälfte (3:00-6:30 h)</b>			
MAD (mmHg)	78.6 ± 2.3	77.1 ± 2.3	n.s.
RR systol. (mmHg)	111.7 ± 3.3	108.6 ± 3.2	n.s.
RR diastol. (mmHg)	61.6 ± 2.3	60.7 ± 2.1	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	61.3 ± 2.4	62.5 ± 3.4	n.s.

**Tabelle 3a:** Mittlerer (MAD), systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz am Abend (22:30 Uhr) und während des Nachtschlafes (0:30 – 6:30 Uhr, unterteilt in 1. (23:30-3:00 h) und 2. (3:00-6:30 h) Nachthälfte von 13 Probanden in der Tiefschlafentzugs- und der Kontrollbedingung. In der Nacht wurden die Parameter halbstündlich erhoben (MW ± SEM; n.s. = nicht signifikant).

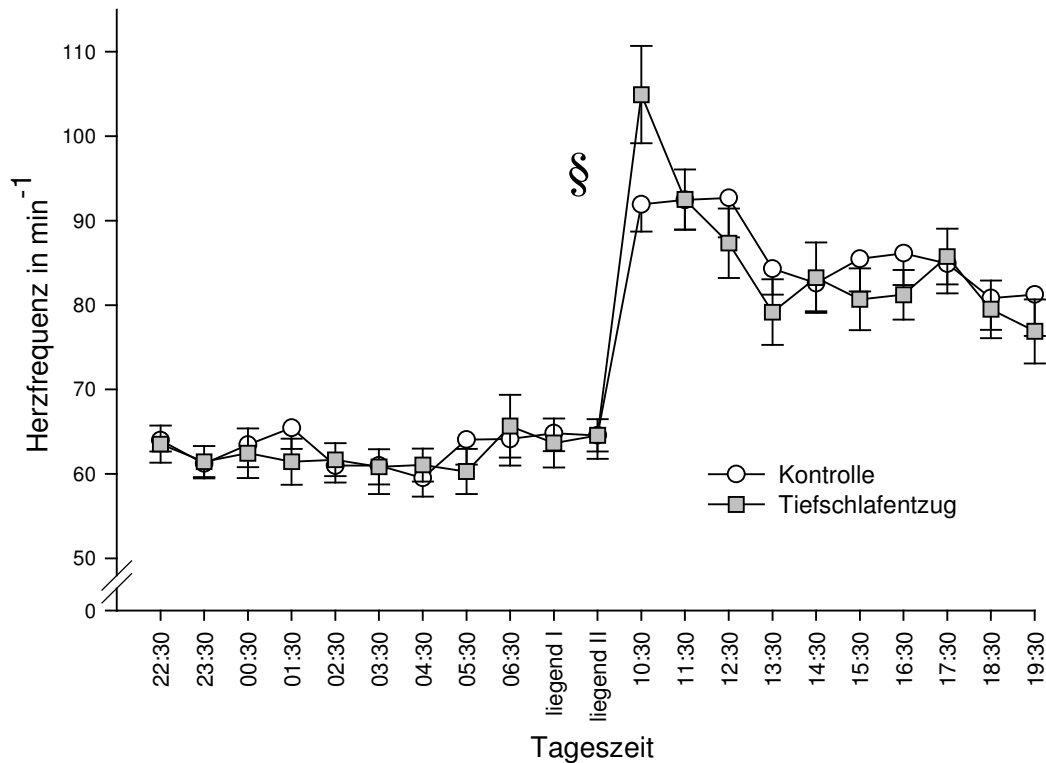
	Tiefschlafentzug	Kontrolle	
	MW±SEM	MW±SEM	p
<b>3) Baseline</b>			
MAD (mmHg)	84.2 ± 2.0	84.7 ± 2.9	n.s.
RR systol. (mmHg)	114.9 ± 2.6	115.1 ± 3.6	n.s.
RR diastol. (mmHg)	68.9 ± 1.9	69.6 ± 2.8	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	64.8 ± 2.4	66.1 ± 1.8	n.s.
<b>4) Tageswerte</b>			
<b>a) Morning Surge</b>			
MAD (mmHg)	93.9 ± 2.6	93.1 ± 2.1	n.s.
RR systol. (mmHg)	125.6 ± 3.7	126.3 ± 2.8	n.s.
RR diastol. (mmHg)	77.1 ± 1.9	77.3 ± 1.7	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	98.8 ± 5.3	92.6 ± 3.2	n.s.
<b>b) Nachfolgende 7 h</b>			
MAD (mmHg)	88.9 ± 2.5	90.9 ± 2.5	n.s.
RR systol. (mmHg)	121.5 ± 3.2	121.8 ± 2.6	n.s.
RR diastol. (mmHg)	72.1 ± 2.4	74.7 ± 2.4	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	83.2 ± 3.9	86.4 ± 3.6	n.s.
<b>c) Mittagszeit (11:30-14:30 h)</b>			
MAD (mmHg)	86.9 ± 2.6	90.9 ± 2.5	<0.05
RR systol. (mmHg)	119.3 ± 3.5	122.4 ± 3.2	n.s.
RR diastol. (mmHg)	70.8 ± 2.4	75.2 ± 2.4	<0.05
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	84.2 ± 4.3	87.3 ± 4.0	n.s.
<b>d) weiterer Verlauf (14:30-19:30 h)</b>			
MAD (mmHg)	89.7 ± 2.4	90.0 ± 2.1	n.s.
RR systol. (mmHg)	123.0 ± 3.0	121.4 ± 2.4	n.s.
RR diastol. (mmHg)	73.1 ± 2.4	74.3 ± 2.6	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	82.5 ± 3.4	85.7 ± 3.6	n.s.

**Table 3b:** Mittlerer (MAD), systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck und Herzfrequenz während morgendlichen Wachseins in Ruhe (Baseline), während der Morning Surge Periode (erste zwei Stunden nach dem Aufstehen), während der folgenden sieben Stunden (ambulanter Tagesverlauf, unterteilt in Mittagszeit (11:30-14:30 h) und weiteren Verlauf (14:30-19:30 h)) von 13 Probanden nach der Tiefschlafentzugs- und der Kontrollbedingung. Während des Tages wurden die Parameter alle 20 min. erhoben (MW ± SEM; n.s. = nicht signifikant).





**Abbildung 3:** Oszillometrischer systolischer, mittlerer und diastolischer Blutdruck von 13 Probanden während der Tiefschlafentzugs- und der Kontrollnacht (MW  $\pm$  SEM), sowie dem darauffolgenden Tag. Liegend I,II = liegende Position nach dem Erwachen während der Baseline. Nachfolgend ambulante Messungen. In der Nacht wurden die Parameter halbstündlich, während des Tages alle 20 min. erhoben. (§ =  $p < 0.05$ )



**Abbildung 4:** Herzfrequenz in  $\text{min}^{-1}$  von 13 Probanden während der Tiefschlafentzugs- und der Kontrollnacht und im anschließenden Tagesverlauf ( $\text{MW} \pm \text{SEM}$ ). Liegend I,II = liegende Position nach dem Erwachen und vor dem Aufstehen. In der Nacht wurden die Parameter halbstündlich, während des Tages alle 20 min. erhoben. (§ =  $p < 0.05$ )

### 3.3 Baroreflextestung

Wie bereits einleitend unter 1.2 erwähnt, besteht der vaskuläre Baroreflexbogen aus Barorezeptoren, zentraler Integration und efferenter sympathischer Nervenantwort zum Muskelgefäßbett. Unter Ruhebedingungen definieren arterieller Ruheblutdruck und basale muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) ein Ausgangsniveau (Setpoint), von dem aus jede Blutdruckabweichung mit einer kurzfristigen Anpassung des Gefäßtonus mittels Steigerung oder Reduktion der MSNA (vaskulärer Baroreflex) bzw. Änderung von Herzfrequenz und Schlagvolumen (kardialer Baroreflex) beantwortet wird. Dieser Reflexmechanismus dient somit der unverzüglichen Adaptation des Blutdruckes an ständig wechselnde physikalische und psychische Erfordernisse.

### **3.3.1 Vaskulärer Baroreflex-Setpoint:**

#### **Baselinewerte von MSNA, Blutdruck und Herzfrequenz**

Die morgendlichen MSNA-Werte unter Ruhebedingung (Baseline) betragen nach der Tiefschlafentzugsbedingung  $22.2 \pm 1.8$  Bursts/min. gegenüber  $21.5 \pm 1.5$  Bursts/min. nach der Kontrollnacht. Diese Werte sind nahezu gleich. Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschiede im Niveau des Ruheblutdrucks und der Herzfrequenz. Die sympathische Ruheaktivität zum Muskelgefäßbett hatte sich also nicht verändert, der Baroreflex-Setpoint wies somit keine Verschiebung bzw. kein Resetting auf ein anderes Niveau auf (*Tabelle 4*).

### **3.3.2 Baroreflexsensitivität:**

#### **Stimulation und Dämpfung der efferenten Baroreflex-Antwort**

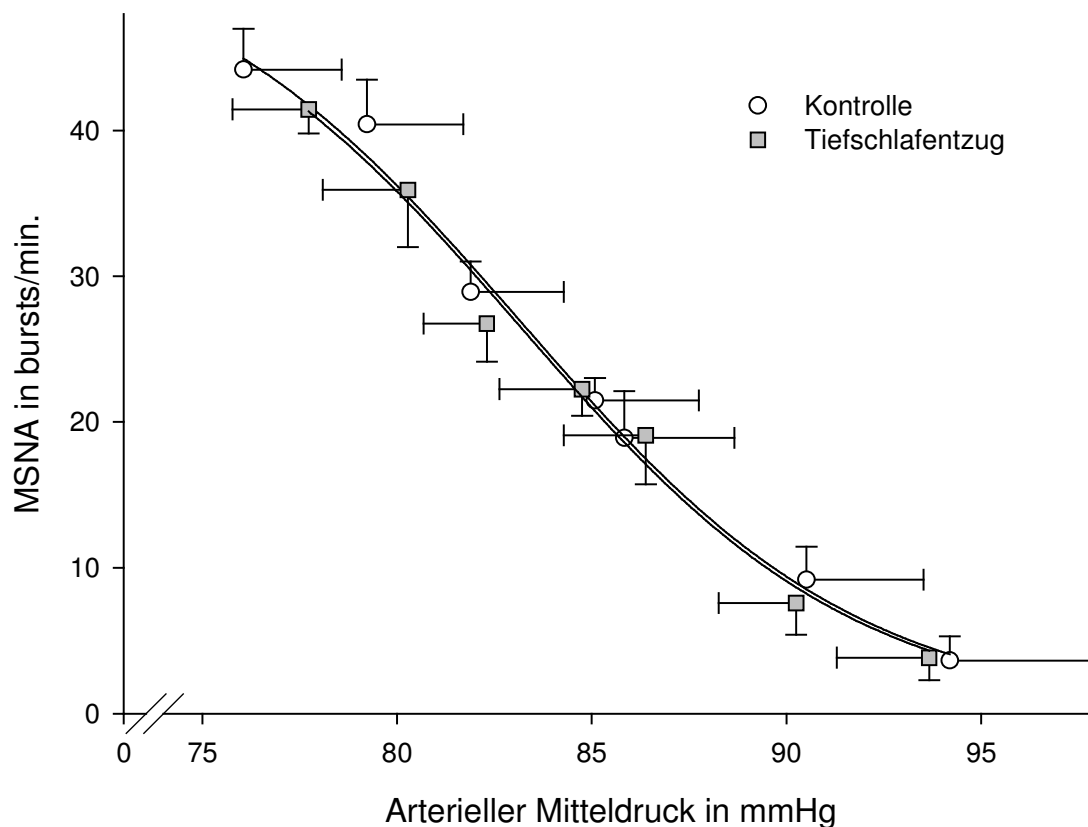
Unter stufenweiser Infusion des direkten Vasodilatators Nitroprussid (N1, N2, N3) ließ sich der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) in der Tiefschlafentzugs- (Verum-)gruppe von  $84.2 \pm 2.0$  mmHg auf  $77.6 \pm 1.7$  mmHg und in der Kontrollgruppe von  $84.2 \pm 2.6$  mmHg auf  $76.3 \pm 2.4$  mmHg absenken. Die tendenziell geringere Blutdruckabsenkung unter der Verumbedingung war nicht signifikant. Auch die Blutdrucksteigerung durch das Phenylephrin war durch den SWS-Entzug nicht verändert. Der arterielle Mitteldruck stieg nach stufenweiser Infusion des peripher wirksamen  $\alpha$ -Sympathikomimetikums Phenylephrin in der Verumgruppe auf  $93.3 \pm 2.2$  mmHg und in der Kontrollgruppe auf  $93.7 \pm 3.4$  mmHg (*Tabelle 4*).

Bei Betrachtung der Wertepaare der MSNA während der Stimulation und Dämpfung der efferenten Baroreflex-Antwort bei Vergleich der Verum- mit der Kontrollbedingung ließ sich die MSNA in der Tiefschlafentzugs- (Verum-)gruppe unter stufenweiser Infusion des direkten Vasodilatators Nitroprussid (N1, N2, N3) von  $22.3 \pm 1.8$  bursts/min auf  $41.5 \pm 1.7$  bursts/min und in der Kontrollgruppe von  $21.5 \pm 1.5$  bursts/min auf  $44.5 \pm 3.1$  bursts/min steigern. Die tendenzielle Reduktion der MSNA unter der Verumbedingung erreichte nicht das Signifikanzniveau. Die MSNA-Suppression war unter beiden Bedingungen nach stufenweiser Infusion des peripher-wirksamen  $\alpha$ -Sympathikomimetikums Phenylephrin (P1, P2, P3) annähernd identisch: SWS-Entzug (N3):  $3.9 \pm 1.7$  bursts/min Kontrollgruppe (N3):  $3.6 \pm 1.6$  bursts/min (*Tabelle 4*).

	Tiefschlafentzug	Kontrolle	
	MW ± SEM	MW ± SEM	p
<b>Baseline</b>			
MAD (mmHg)	84.2 ± 2.0	84.2 ± 2.6	n.s.
MSNA (bursts/min)	22.3 ± 1.8	21.5 ± 1.5	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	64.8 ± 2.4	66.1 ± 1.9	n.s.
<b>Maximale Blutdrucksenkung unter Nitroprussid</b>			
MAD (mmHg)	77.6 ± 1.7	76.3 ± 2.4	n.s.
MSNA (bursts/min)	41.5 ± 1.7	44.5 ± 3.1	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	81.3 ± 2.7	84.1 ± 2.7	n.s.
<b>Baroreflexsensitivität</b>			
Δ MSNA/Δ MAD (bursts/min./ mmHg)	5.7 ± 2.4	4.3 ± 1.3	n.s.
Δ HR/Δ mean MAD (min <sup>-1</sup> /mmHg)	4.7 ± 1.9	3.2 ± 0.9	n.s.
<b>Maximaler Blutdruckanstieg unter Phenylephrin</b>			
MAD (mmHg)	93.3 ± 2.2	93.7 ± 3.4	n.s.
MSNA (bursts/min.)	3.9 ± 1.7	3.6 ± 1.7	n.s.
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	56.1 ± 1.8	56.8 ± 2.4	n.s.
<b>Baroreflexsensitivität</b>			
Δ MSNA/Δ MAD (bursts/min. / mmHg)	-2.6 ± 0.5	-1.8 ± 0.3	n.s.
Δ HF/Δ MAD (min <sup>-1</sup> /mmHg)	-1.3 ± 0.4	-1.1 ± 0.3	n.s.

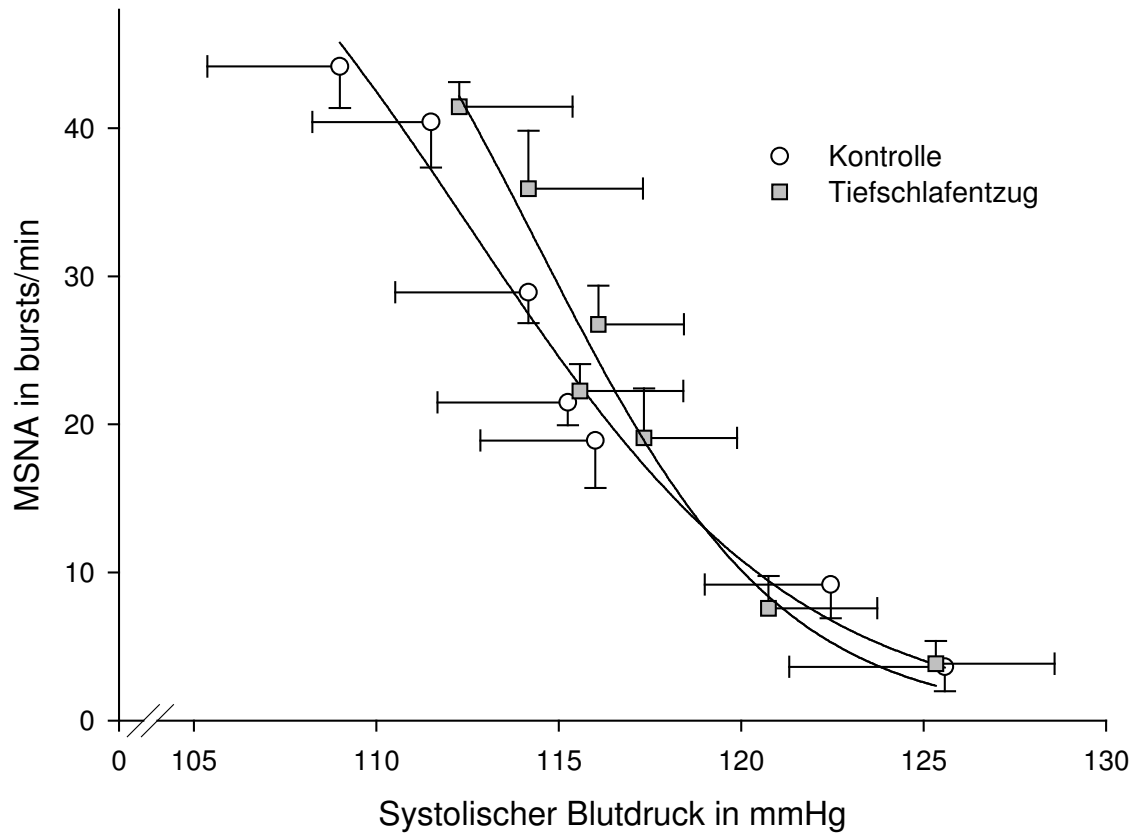
**Tabelle 4:** Oszillometrischer arterieller Mitteldruck (MAD), die MSNA und die Herzfrequenz von 13 Probanden während Ruhebedingungen in liegender Position (Baseline) und pharmakogenem Baroreflex-Test während Infusion von Nitroprussid (Blutdrucksenkung, Dosisstufe 3) bzw. Phenylephrin (Blutdrucksteigerung, Dosisstufe 3) bezogen auf Baselinewerte. Die Sensitivität wurde als die MSNA-Änderung in Relation zur Blutdruckänderung berechnet (MW ± SEM, n.s. = nicht signifikant).

Die Baroreflex-Sensitivität lässt sich durch die Steigung der Korrelationsgeraden, die sich aus der Korrelation der MSNA mit dem Blutdruck, der durch die Infusion der vasoaktiven Substanzen über einen bestimmten Bereich hinweg verändert wurde, bestimmen. Es ergibt sich typischerweise ein sigmoidaler Kurvenverlauf (**Abbildung 6.1**). Die Steigung der entsprechenden Korrelationskurven erlaubt eine Aussage über die Sensitivität des Baroreflexes. Je steiler die Kurve, umso höher die Sensitivität.

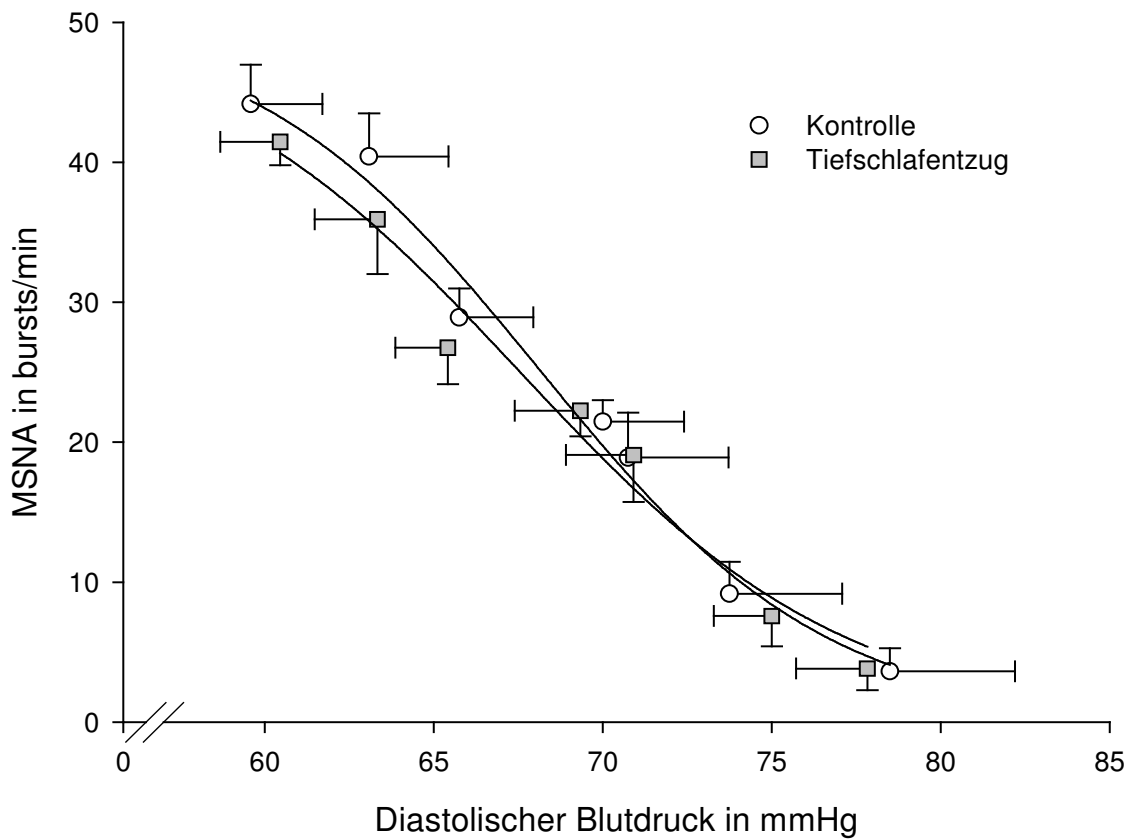


**Abbildung 5.1:** Korrelation von MSNA (bursts/min.) und arteriellem Mitteldruck (mmHg). Ausgehend von dem Ruheblutdruck, der mit der gleichzeitig gemessenen Ruhe-MSNA den Setpoint des Baroreflexes bestimmt, wurde der Blutdruck mittels vasoaktiver Substanzen (Phenylephrin und Nitroprussid) moduliert (n=13).

Wie aus den Abbildungen 5.1, 5.2 und 5.3 (s.u.) hervorgeht, induzierte Tiefschlafentzug nur minimale, nicht signifikante Änderungen der Baroreflexkurven und hatte somit keinen signifikanten Einfluss auf die Baroreflexsensitivität. Dies galt sowohl für die Korrelation mit dem mittleren, systolischen und diastolischen Blutdruck.

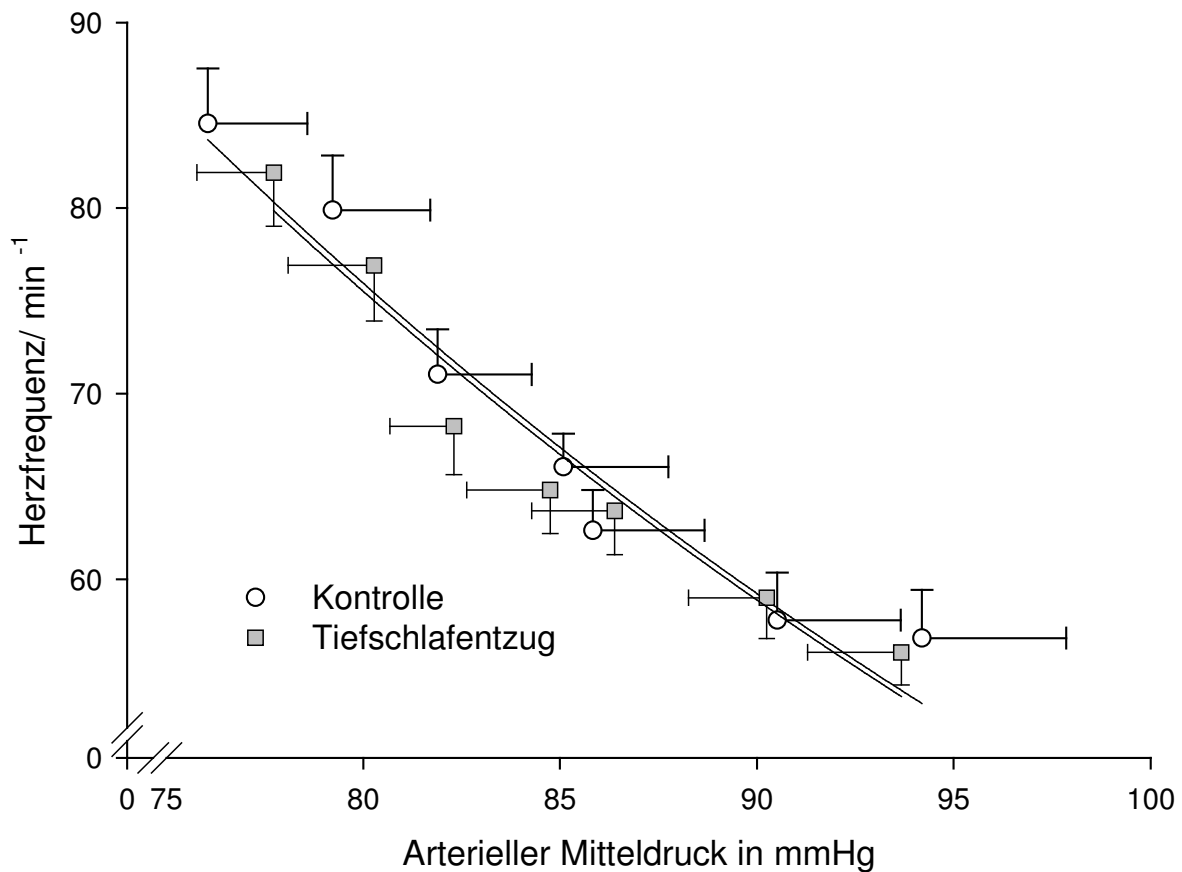


**Abbildung 5.2:** Korrelation von MSNA (bursts/min.) und systolischem Blutdruck (mmHg).



**Abbildung 5.3:** Korrelation von MSNA (bursts/min.) und diastolischem Blutdruck (mmHg).

Aus der **Tabelle 4** und nachfolgender **Abbildung 6** wird ersichtlich, dass auch die Blutdruck-Herzfrequenz-Korrelationskurven im Vergleich von Tiefschlafentzug vs. Kontrolle nahezu deckungsgleich verlaufen, da es keine signifikante Veränderung der morgendlichen Herzfrequenz in Ruhe und während Baroreflexprüfung zwischen den o. g. Bedingungen gab.



**Abbildung 6:** Korrelation von Herzfrequenz (min<sup>-1</sup>) und arteriellem Mitteldruck (mmHg) (n=13).

### 3.4 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Tiefschlafentzug führte zu keiner signifikanter Änderung in den Frequenzdomänen VLF, LF und HF bzw. im LF/HF Quotienten im Vergleich zur Kontrollnacht.

	Tiefschlafentzug	Kontrolle	
	MW ± SEM	MW ± SEM	p
<b>VLF (ms<sup>2</sup>)</b>			
Baseline	1860 ± 340	1840 ± 350	n.s.
Maximale Vasodilatation / Blutdrucksenkung (N3)	2360 ± 470	2210 ± 380	n.s.
Maximale Vasokonstriktion / Blutdruckanstieg (P3)	8920 ± 2400	6610 ± 1650	n.s.
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>			
Baseline	1120 ± 230	1190 ± 250	n.s.
Maximale Vasodilatation / Blutdrucksenkung (N3)	1050 ± 270	732 ± 230	n.s.
Maximale Vasokonstriktion / Blutdruckanstieg (P3)	4440 ± 1430	2170 ± 480	n.s.
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>			
Baseline	768 ± 130	748 ± 150	n.s.
Maximale Vasodilatation / Blutdrucksenkung (N3)	285 ± 81	299 ± 140	n.s.
Maximale Vasokonstriktion / Blutdruckanstieg (P3)	3840 ± 1400	2190 ± 390	n.s.
<b>LF/HF</b>			
Baseline	2.1 ± 0.6	1.7 ± 0.3	n.s.
Maximale Vasodilatation / Blutdrucksenkung (N3)	5.7 ± 0.7	6.1 ± 1.7	n.s.
Maximale Vasokonstriktion / Blutdruckanstieg (P3)	1.5 ± 0.2	1.0 ± 0.2	n.s.

**Tabelle 5:** Herzfrequenzvariabilität in den Frequenzdomänen VLF, LF und HF und der LF/HF Quotient während Baseline und pharmakogenem Baroreflex-Test (MW ± SEM, n.s.= nicht signifikant, n=13).



### 3.5 Katecholamine

Die morgendlichen Katecholamin-, Cortisol- und Kreatininwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsnächten (Tiefschlafentzug- vs. Kontrollnacht).

	Tiefschlafentzug	Kontrolle	
	MW ± SEM	MW ± SEM	p
<b>Noradrenalin (µg/mmol)</b>	1.0 ± 0.18	1.0 ± 0.15	n.s.
<b>Adrenalin (µg/mmol)</b>	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	n.s.
<b>Metanephrin (µg/mmol)</b>	2.03 ± 0.33	1.85 ± 0.18	n.s.
<b>Normetanephrin (µg/mmol)</b>	1.94 ± 0.24	1.7 ± 0.22	n.s.
<b>Cortisol (nmol/mmol)</b>	21.4 ± 2.66	16.30 ± 2.74	n.s.
<b>Kreatinin (mmol/l)</b>	16.35 ± 1.85	16.33 ± 1.86	n.s.

**Tabelle 6:** Katecholamine und Cortisol im Morgenurin (nächtliche Sammelperiode von 8 Stunden) bezogen auf die Kreatinin-Ausscheidung (n.s. = nicht signifikant, n=13).

## 4. Diskussion

Unsere Studie zu den Folgen des Tiefschlafentzugs auf die hämodynamischen Regulationsmechanismen in der Nacht und am Folgetag zeigt bei den jungen gesunden Probanden folgende Ergebnisse:

- 1) Trotz des Tiefschlafentzugs wiesen die Probanden das physiologische Blutdruckdipping auf. In der Zeit der höchsten Tiefschlafdichte, der ersten Nachthälfte, war das Ausmaß des Dippings reduziert.
- 2) Tiefschlafentzug bewirkt keine Erhöhung des Blutdrucks am Folgetag. Die Herzfrequenz direkt nach dem Aufstehen war einmalig erhöht, der Blutdruck war während der Mittagsstunden diskret erniedrigt.
- 3) Die sympathische Aktivität zum Muskelgefäßbett und dem Herzen, die invasiv über die Mikroneurographie und nicht-invasiv über die HRV-Bestimmung erhoben wurde, war nach dem Tiefschlafentzug nicht verändert. Auch die Funktion des kardialen oder vaskulären Baroreflexbogens wurde durch eine schlechte Schlafqualität mit Fehlen des Tiefschlafs nicht beeinflusst.

### 4.1 Zunahme von Wachheit und leichtem Schlaf bei Unterdrückung des Tiefschlafes

Durch akustische Reize konnten wir in unserer Studie den Tiefschlafanteil von ca. 22% der Gesamtschlafdauer in der Kontrollnacht auf unter 5 % in der Verumnacht vermindern. In unserer Studie führte die Unterdrückung des Tiefschlafes zu einer signifikanten Erhöhung des Anteils der Stadien S1 und S2 und zu einer leichten, aber signifikanten Zunahme der Wachphasen. In vorausgegangenen Studien zeigten sich bei selektiver Unterdrückung des Tiefschlafes unterschiedliche Veränderungen der Schlafarchitektur. In einer Studie von Tiemeier et al. (2002) gelang es den relativen Tiefschlafanteil von ca. 14% in der Kontrollnacht auf 2% in der Verumnacht zu reduzieren. Im Gegenzug erhöhte sich nur der Anteil des Stadiums 1 signifikant. Der Anteil des wachen Stadiums an der Gesamtschlafdauer wurde nicht erhöht. In einer weiteren Studie zeigte sich bei Unterdrückung des Tiefschlafes eine Erhöhung des wachen Stadiums um

15% (Bonnet, 1986). Die Unterschiede zwischen diesen Studien sind nur schwierig herzuleiten, eventuell aber durch das unterschiedliche Studiendesign begründet. Die Schlafdaten unserer wie auch vorangegangener Studien belegen, dass der Tiefschlaf effektiv mittels akustischer Reize entzogen werden kann. Prinzipiell ist damit eine kompensatorische Zunahme der Stadien leichteren Schlafes und intermittierender Wachheit verbunden, so dass naturgemäß nicht zwischen den Effekten eines selektiven Tiefschlafentzugs oder einer Zunahme leichter Schlafstadien unterschieden werden kann. Bezüglich des REM-Schlafanteils konnten wir, in Übereinstimmung mit anderen Studien (Tiemeier et al., 2002; Bonnet, 1986), keine signifikante Veränderung feststellen. Das bedeutet, dass eventuelle Änderungen kardiovaskulärer Parameter nicht auf einen Effekt des REM-Schlafes zurückzuführen sind.

## **4.2 Einfluss des Nachtschlafes auf die kardiovaskuläre Regulation**

Während des ungestörten Schlafes sinkt der Blutdruck, ebenso wie die Aktivität des sympathischen Nervensystems (Somers et al., 1993; Dodt et al., 1997). Neue Erkenntnisse, die unter meiner Mitwirkung entstanden, aber nicht Gegenstand dieser Arbeit sind, zeigten, dass der nächtliche Shift des Baroreflexsollwerts ein aktiver, mit dem Schlafprozess verknüpfter Prozess ist, und nicht allein als passive Folge körperlicher oder kognitiver Inaktivität während des Schlafes erklärt werden kann. Dies haben wir in dem vorangegangenen Experiment durch eine Anhebung des Blutdrucks auf das Ruhenniveau des Tages, ohne dass der Schlaf gestört wurde, geprüft. In diesem Experiment konnten wir nachweisen, dass der Blutdruck auf Grund aktivierter Kompensationsmechanismen am Folgetag durch eine Verschiebung des Baroreflexsollwerts zu niedrigeren Werten erniedrigt war (Sayk et al., 2007). Wir haben in der vorliegenden Doktorarbeit versucht, die Wichtigkeit für dieses Phänomen näher einzugrenzen. Krankheiten wie das OSAS, die mit einer massiven Störung des Tiefschlafes einhergehen, sind durch Erhöhung des Blutdrucks am Tage gekennzeichnet. Es war deswegen interessant in der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob ein selektiver Tiefschlafentzug zu einer Beeinflussung des nächtlichen Blutdrucks oder der Blutdruckregulation am Folgetag führt. In unserer Studie wurde bei jungen gesunden Probanden mittels akustischer Reize selektiv der Tiefschlaf depriviert.

### **4.3 Kardiovaskuläre Veränderungen in Folge von Änderungen der Schlafdauer und Schlafqualität**

Interessanterweise zeigte sich sowohl während des selektiven Tiefschlafentzugs als auch während ungestörten Nachtschlafes (Kontrollbedingung) ein physiologisches Dipping des Blutdrucks. Bei Unterteilung des Nachtschlafes in eine erste und zweite Nachthälfte zeigte sich jedoch eine signifikante Verminderung des mittleren und diastolischen Blutdruckdippings in der ersten Nachthälfte. Dieses Ergebnis stützt die These von Loredó et al., dass ungestörter tieferer Schlaf mit vermehrtem Dipping des mittleren und diastolischen Blutdrucks assoziiert ist (2004). Dieser Effekt zeigt sich vor allem in der ersten Nachthälfte, da die Tiefschlafphasen in dieser Zeit physiologisch länger sind als in der zweiten Nachthälfte (s. a. *Abbildung 2*).

In epidemiologischen Studien zeigte sich, wie bereits in der Einleitung beschrieben, ein Zusammenhang zwischen der Gesamtschlafzeit, Gesundheit und Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. (Meddis, 1979; Horne, 1988; Kato et al., 2000; Ogawa et al., 2003; Gangwisch et al., 2006). Es resultiert die Frage, ob die Gesamtschlafdauer per se oder aber die Verminderung bestimmter Schlafstadien ursächlich für die Entstehung einer Hypertonie ist.

Der Befund, dass bei einem partiellen oder totalen Schlafentzug ein erhöhter Blutdruck am Folgetag resultiert (Kato et al., 2000; Ogawa et al., 2003), beruht angesichts unserer hier dargelegten Ergebnisse nicht auf der geringeren nächtlichen Tiefschlafzeit, sondern ist eher der deutlich reduzierten Gesamtschlafdauer geschuldet. Einschränkend ist allerdings zu betonen, dass die meisten epidemiologischen Studien eine chronische Schlafstörung als Grundlage ihrer Beobachtungen betrachteten. Demgegenüber konnte unsere Studie nur die Effekte einer experimentellen Schlafstörung für eine Nacht untersuchen.

Über den Einfluss des REM-Schlafes kann an dieser Stelle keine Aussage gemacht werden, da in unserer Studie dieser Schlafanteil nicht verändert war. Vorangegangene Studien zeigen, dass bei Personen, die aus unterschiedlichen Gründen eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität besitzen, häufig eine signifikante Verminderung oder Störung des REM-Schlafes anzutreffen ist (Peter et al., 1995; Mansoor, 2002). Dieser Aspekt bleibt gegenwärtig spekulativ und sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

## **4.4 Einfluss des Tiefschlafentzugs auf die morgendliche Baroreflexregulation**

### **4.4.1 Vaskulärer und kardialer Baroreflexsetpoint**

Seit Anfang der 90-iger Jahre ist bekannt, dass die muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA) als Stellgröße der efferenten vaskulären Baroreflexantwort mit zunehmender Tiefe des Non-REM-Schlafes (S1-S4) gegenüber dem wachen Zustand abnimmt, während sie sich während des REM-Schlafes wieder erhöht (Hornyak et al., 1991; Davies et al., 1993; Somers et al., 1993). Als Folge zeigt sich während des REM Schlafes sogar eine deutliche Steigerung der MSNA-Frequenz und -Amplitude gegenüber dem ruhenden wachen Zustand. Im S2 Stadium findet sich eine Besonderheit: Mit der Zunahme von sogenannten K-Komplexen im EEG, steigen die MSNA, der Blutdruck und die Herzfrequenz (Tank et al., 2005).

### **4.4.2 Muskuläre sympathische Nervenaktivität (MSNA)**

Ogawa et al. konnten 2003 experimentell zeigen, dass die Erhöhung des Blutdrucks nach nächtlichem, totalem Schlafentzug bei gesunden Probanden im Wesentlichen über eine Verschiebung des vaskulären Baroreflexsetpoints auf ein höheres Blutdruckniveau geschieht. Da die MSNA im Tiefschlaf im Vergleich zu den anderen Schlafstadien besonders niedrig ist (Hornyak et al., 1991), ist die Vermutung nahe liegend, dass in der vorliegenden Arbeit der Tiefschlafentzug bei jungen gesunden Probanden zu einer höheren mittleren MSNA in der Nacht geführt haben könnte. Für die vorliegende Arbeit wurde deshalb die Hypothese generiert, dass nächtlicher Tiefschlafentzug zu einer Neukonsolidierung des vaskulären Baroreflexsetpoints auf ein höheres Blutdruckniveau mit Auswirkungen für den Folgetag führt. Weder Ruhe-MSNA noch das morgendliche Ruheblutdruckniveau am Folgetag zeigten jedoch im Vergleich zur Kontrollbedingung signifikante Änderungen. Passend hierzu konnte interessanterweise in einer anderen Studie gezeigt werden, dass sich auch nach viermaligem partiellen Schlafentzug in Folge (jeweils 4 h Nachtschlaf) ebenfalls keine Veränderung der Baroreflexfunktion einstellte (Muentert et al., 2000). In einer weiteren Studie (Kato et al., 2000) zeigte sich der Tagesblutdruck nach totalen Schlafentzug erhöht, die zugehörige MSNA am Folgetag war im Gegenzug erniedrigt. Diese gegenläufige Änderung bedeutet eine Verschiebung der Ruhewerte

entlang derselben Korrelationsgeraden, jedoch nicht einer Neujustierung des Baroreflexverhaltens.

#### **4.4.3 Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

Analog zum Blutdruckdipping sinkt die Herzfrequenz bei jungen gesunden Probanden während des Nachtschlafs ab. Niedrigste Frequenzen zeigen sich im Tiefschlaf mit abruptem Anstieg mit Beginn einer REM-Phase (Viola et al., 2002). In der vorliegenden Untersuchung wurde das Schlaf-assoziierte Absinken der mittleren Herzfrequenz durch den selektiven Tiefschlafentzug nicht vermindert. Trinder et al. (2001) konnten zeigen, dass sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz eine abrupte Abnahme nach dem Lichtausschalten zum Schlafbeginn aufweisen, während die weiteren Änderungen innerhalb der einzelnen Non-REM-Stadien relativ gering sind. Anscheinend reichte in unserer Studie der Non-REM Schlafanteil der Stadien S1 und S2 aus, um das physiologische Absinken der Herzfrequenz zu gewährleisten. Darüber hinaus konnte keine Auswirkung des Tiefschlafentzugs auf die morgendliche Ruheherzfrequenz und somit den kardialen Baroreflexsetpoint festgestellt werden. In der ersten Stunde nach dem Aufstehen, d.h. bei Wechsel in eine aufrechte Position zeigt sich jedoch eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz nach der Verum- im Vergleich zur Kontrollnacht. Auf dieses Phänomen wird unter 4.4.5 näher eingegangen.

Die kardiale Baroreflexregulation unterliegt sowohl sympathischen als auch vagalen Einflüssen. Die Herzratenvariabilität dient als Indikator für das Ausmaß der vagalen und sympathischen Beeinflussung. Schnelle Oszillationen (high-frequency = HF) stellen die vagale Komponente, langsame Oszillationen (low-frequency = LF) eher die sympathische Einflussnahme auf die Herzfrequenzvariabilität dar; der LF/HF Quotient gilt als Ausdruck der symphatovagalen Balance. Während des Nachtschlafs ist bei gesunden Probanden der vagale Einfluss im Vergleich zum Tage erhöht, so dass der Vagotonus während der Nacht insgesamt dominiert. So konnte in einer Studie von Vanoli et al. 1995 gezeigt werden, dass die low- to high-frequency ratio (LF/ HF) im Non-REM-Schlaf niedriger ist als im wachen Zustand. Während des REM-Schlafes zeigte sich ein Anstieg des LF/HF-Quotienten gegenüber dem Non-REM Schlaf. Interessanterweise unterscheidet sich der LF/HF-Quotient während des Schlafens nicht zwischen Dippern und Non-Dippern, allerdings ist

im 24 h- Profil der LF/HF-Quotient bei Non-Dippern signifikant niedriger als bei Dippern (Hojo et al., 1997). Totaler Schlafentzug führt bei gesunden Probanden zu einem Anstieg des LF/HF-Quotienten am Folgetag (Tochikubo et al., 1996). Verschiedene Studien deuten somit darauf hin, dass der Tiefschlaf für den vagalen Schenkel des Herzfrequenzequilibriums eine entscheidende Bedeutung auch über die Schlafperiode hinaus haben könnte. In der vorliegenden Studie zeigte sich jedoch in der HRV-Analyse keine Beeinflussung der morgendlichen sympathovagalen Balance durch nächtlichen Tiefschlafentzug. Eine schlechte Schlafqualität mit Fehlen des Tiefschlafs kann somit nicht als Erklärungsansatz für die Ergebnisse der o. g. Studien dienen, vielmehr scheint auch hier der Schlaf per se bzw. die absolute Schlafdauer eine entscheidende Einflussgröße für die sympathovagale Balance darzustellen.

#### **4.4.4 Vaskuläre und kardiale Baroreflexsensitivität**

Die Sensitivität des Baroreflexes wird in der Korrelation der MSNA- bzw. Herzfrequenzänderung pro Einheit der Blutdruckänderung widerspiegelt. Über den Einfluss einzelner Schlafphasen auf die Sensitivität des Baroreflexes gibt es in der aktuellen Literatur widersprüchliche Angaben. Vorhandene Berichte beziehen sich hierbei überwiegend auf Daten zur Herzratenvariabilität und berücksichtigen somit eher den kardialen als den vaskulären Schenkel der Kreislaufregulation. Hierbei wurde einerseits mit zunehmender Schlaftiefe eine Zunahme (Grote et al., 2004), andererseits eine Abnahme der Baroreflexsensitivität beschrieben (Nakazato et al., 1998). Anzumerken ist, dass eine niedrige Atemfrequenz die Sensitivität für die kardiale Baroreflexantwort erhöht (Bernardi et al., 2001). Da in allen Schlafstadien die Atmung gegenüber dem Tage verlangsamt ist (Iellamo et al., 2004), stützt dieses die These, dass es während des Schlafes insgesamt zu einer Zunahme der Baroreflexsensitivität kommt. Einer Studie von Legramate et al. (2003) zufolge variiert jedoch die Baroreflexsensitivität im Verlauf der Nacht selbst innerhalb eines Schlafstadiums. So zeigte sich während erstmaligem REM-Schlafes eine signifikant geringere Baroreflexsensitivität verglichen zum REM-Schlaf in der letzten Schlafperiode, und auch bezüglich des Non-REM-Schlafes zeigte sich in den einzelnen Schlafperioden eine unterschiedliche, jedoch nicht signifikante Veränderung der Baroreflexsensitivität. Das morgendliche Erwachen hat eine Senkung der Baroreflexsensitivität zur Folge (van de Borne et al., 1994).

Ob sich ein selektiver Tiefschlafentzug auf die Baroreflexsensitivität am Folgetag auswirkt, wurde bisher noch nicht untersucht. Zur Testung wurde in unserer Studie der morgendliche Blutdruck pharmakogen moduliert. Hierbei zeigte weder die vaskuläre noch die kardiale Baroreflexsensitivität Veränderungen nach Tiefschlafentzug.

#### **4.4.5 Morning Surge Periode und Tagesverlauf**

Die ersten zwei Stunden nach dem morgendlichen Aufstehen stellen die Periode dar, in der das zirkadiane Kreislaufprofil höchste Blutdruck- und Herzfrequenzwerte aufweist. Diese als Morning Surge bezeichnete Charakteristik ist zeitlich assoziiert mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie z.B. plötzlicher Herztod (Muller et al., 1987; Marler et al., 1989). Die Höhe des Blutdruckanstiegs hat prognostische Bedeutung bei kardiovaskulären Risikopatienten (Ku wajima et al., 1995; Kario et al., 2003; Metoki et al., 2006). Bisher wird angenommen, dass der Morning Surge vom nächtlichen Blutdruckniveau mit Herabregulierung (downward-resetting) des Baroreflexsetpoints, einer verminderten Baroreflexsensitivität (van de Borne et al. 1994) und einer erhöhten Katecholaminsensitivität der Endorgane nach niedrigen nächtlichen Katecholaminspiegeln abhängt. In der vorliegenden Arbeit führte der Tiefschlafentzug bei jungen gesunden Probanden zu keinem Unterschied hinsichtlich des Morning Surge Blutdruckverhaltens. In der ersten Stunde nach dem Aufstehen am Ende des Baroreflextests zeigte sich jedoch eine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz. Im weiteren ambulanten Tagesverlauf konnte weder für den Blutdruck noch für die Herzfrequenz ein Unterschied zwischen den Schlafbedingungen festgestellt werden.

Die in ruhig liegender Position ermittelten Baroreflexverhältnisse vermögen den Herzfrequenzbefund der Morning Surge Periode nicht zu erklären. Dodt et al. (1997) konnte zeigen, dass der Wechsel von Schlaf zu Wachheit und von liegender zu aufrechter Körperposition einer differenzierten, noch weitgehend ungeklärten sympathischen Regulation unterliegen. Gegen eine ReflEXTachykardie durch die orthostatische Belastung spricht, dass sich kein gleichzeitiger Blutdruckunterschied zeigt und im Rahmen der pharmokogenen Baroreflextestung unter Blutdrucksenkung keine entsprechende Tachykardie zu beobachten war. Über ein stärkeres Ansprechen kardialer adrenerger Rezeptoren kann nur spekuliert werden. Die laborchemischen Daten der nächtlichen Sammelurinanalyse ließen keine Stimulation der hypothalamisch-hypophysen-adrenalen



Stressachse durch den Tiefschlafentzug erkennen: Die morgendlichen Cortisolspiegel zeigten keinen Unterschied zwischen den Schlafbedingungen (s. u.).

Während der Mittagszeit zeigte sich eine signifikante Absenkung des Blutdrucks nach der Verum- im Vergleich zur Kontrollnacht. Eine mögliche Ursache wäre, dass die Mittagsaktivität der Probanden nach der Verumbedingung geringer war, als nach der Kontrollnacht. Ein geführtes Tagesprotokoll über die Aktivitäten am Folgetag ergaben hierfür jedoch keine Hinweise. Andererseits ist auch denkbar, dass ein vermindertes Dipping in der ersten Nachthälfte zu einem erniedrigten Blutdruck in der Mittagszeit führt. In einer vorherigen Studie konnte gezeigt werden, dass pharmakologisches Verhindern des nächtlichen Dippings zu einem endogenen Gegenregulationsmechanismus mit niedrigeren Blutdruckwerten am Folgetag führt (Sayk et al., 2007). Das zirkadiane Blutdruckprofil junger gesunder Probanden zeigt physiologischerweise eine leichte Blutdruckabsenkung in der Mittagszeit. Es mag spekuliert werden, ob der vorbeschriebene endogene blutdrucksenkende Mechanismus diesen physiologischen Effekt verstärkt haben könnte.

#### **4.4.6 Katecholamine im Sammelurin**

Um den Einfluss des Tiefschlafs auf die Katecholamine zu messen, wurden jeweils abendliche und morgendliche Urinwerten von Noradrenalin, Adrenalin, Methanephrin, Normetanephrin, Cortisol und Kreatinin bestimmt. Für keinen der oben aufgeführten Parameter zeigte sich ein signifikanter Unterschied der morgendlichen Werte nach Tiefschlafentzug im Vergleich zur Kontrollnacht. Dieses Ergebnis entspricht somit zwei anderen Studien, in denen gezeigt wurde, dass ein geringer Tiefschlafanteil keinen Einfluss auf die morgendliche Katecholaminkonzentration hat (Dimsdale et al., 1997; Tiemeier et al., 2002).

Der Zusammenhang zwischen Schlaf und Katecholaminen im Sammelurin ist bisher nicht eindeutig. Katecholamine im Sammelurin gelten als ziemlich ungenaue Marker für die sympathische Aktivität während der Sammelperiode. Darüber hinaus liefern die Plasmakatecholamindaten diverser Studien, sowohl während gestörten als auch während ungestörten Schlafes, bisher keine einheitlichen Ergebnisse: In einer Studie zeigten sich während des Tiefschlafs erniedrigte Katecholaminlevel (Irwin et al., 1999), in einer Studie von Dodt et al. wurde hingegen eine Abnahme des Noradrenalinlevels während des REM-Schlafes gegenüber dem Non-REM-Schlaf festgestellt (1997). In einer weiteren Studie von Tiemeier korrelieren die Noradrenalinwerte positiv mit dem prozentualen Anteil des REM-

Schlafes, eine Verminderung des Tiefschlafes zeigte keinen Einfluss auf die nächtlich in zehnminütigen Abständen gemessenen Werte (Tiemeier et al., 2002). Dies steht im Einklang mit unseren derzeitigen Ergebnissen, dass selektive Tiefschlafentzug durch akustische Reize nicht zu nennenswerten Änderung der Katecholaminwerte führt.

#### **4.5 Klinische Implikationen**

Wie zuvor beschrieben, besteht bei gesunden Personen während eines Tag-Nacht Zyklus ein charakteristisches zirkadianes Blutdruckprofil. Zwei spezielle Phänomene in diesem Profil, das Blutdruck-Dipping sowie der so genannte Morning Surge (s. o.), scheinen besonderen Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität zu haben. Einige Studien zeigten eine Beziehung zwischen einer Verminderung physiologischen Dippings und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (Cuspidi et al., 2003; Verdecchia et al., 2000). Diese Beziehung besteht sowohl für normotensive als auch für hypertensive Individuen (Ohkubo et al., 2002). Der Pathomechanismus des „Non-Dipping“ ist bisher kaum verstanden. Verschiedene Faktoren scheinen einen Einfluss auf die Verhinderung der nächtlichen Blutdruckabsenkung zu besitzen (Cavelaars et al., 2004; Mann et al., 1997; O’Shea et al., 2000; Grassi et al., 1994; Kerkhof et al., 1998). Ob ein „Non-Dipping“ einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse darstellt, ist umstritten (Morgan 2002). In einer Studie von Mansoor et al. 2002 wurde vermutet, dass Schlafstörungen eine Ursache für das Non-dipping darstellen. Auch die OSAS-bedingte Schlafstörung, die durch fast vollständiges Fehlen von Tiefschlaf und ein Non-Dipping gekennzeichnet ist, gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass akustische Reize während des Nachtschlafes zu einem kurzfristigen Blutdruckanstieg führen (Davies et al., 1993).

In der hier vorliegenden Arbeit ließ sich die These, dass ein Entzug des Tiefschlafs während einer Nacht, das physiologische Dipping verhindert, nicht bestätigen. Vielmehr wurde gezeigt, dass das physiologische Dipping bei normotensiven gesunden Probanden auch bei Reduktion der Tiefschlafanteile auf unter 5% des Gesamtschlafanteils stattfindet. Dieses Ergebnis stellt eine bestätigende Ergänzung zu den Studien von Carrington (2005) und Trinder (2001) dar, die besagen, dass der nächtliche Abfall des Blutdruckes und der Herzfrequenz vor allem und abrupt mit dem Schlafbeginn auftritt und somit eher von der Tatsache des Schlafens per se und weniger von der Schlafentiefe abhängt. Bei Unterteilung der Gesamtnacht in eine erste und zweite Nachthälfte zeigte sich andererseits eine

signifikante Verminderung des Dippings in der ersten Nachthälfte. Daraus lässt sich schließen, dass der Tiefschlaf die Blutdruckhöhe zumindest moduliert, allerdings nur in einem geringen Ausmaß. Somit scheint der Tiefschlafanteil eine Stellgröße für das physiologische Dippingverhalten darzustellen.

#### **4.6 Stärke und Limitation der Studie, Ausblick**

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss des selektiven Tiefschlafentzugs auf die kardiovaskulären Reaktionsmechanismen bei jungen gesunden normotonen Probanden untersucht. Herausragende Stärke dieser Studie ist das Studiendesign in Form einer einfach verblindeten, placebokontrollierten Fall-Kontrollstudie, das Verfälschungen durch Faktoren, die das sympathische Nervensystem beeinflussen, wie Alter, Geschlecht, Gewicht, Körperhaltung und körperliche Aktivität nahezu ausschließt.

Die Probanden schliefen in ungewohnter Umgebung und waren einer erheblichen „Verkabelung“ ausgesetzt. Trotzdem konnte während der Kontrollnacht ein Dipping-Verhalten und eine physiologische Schlafarchitektur beobachtet werden. Obwohl es einige Irritationen durch die Bedingungen im Schlaflabor gegeben haben mag, konnte deshalb von physiologischen Schlafbedingungen ausgegangen werden.

Eine Limitation dieser Studie, entsprechend allen Studien mit akustischen Reizen zur Schlafunterbrechung, ist darin begründet, dass nicht unterschieden werden kann, ob etwaige kardiovaskuläre Veränderungen auf den akustischen Stressor per se oder auf die veränderte Schlafarchitektur zurückzuführen sind. Junge gesunde Probanden reagieren auf akustische Reize während des Schlafes unmittelbar mit einem Anstieg des Blutdrucks, der Herzfrequenz und der Herzkontraktilität (Davies et al., 1993; Kato et al., 2004; Blasi et al., 2006).

Des Weiteren betrachtet die vorliegende Arbeit die Auswirkung des Tiefschlafentzugs während lediglich einer einzigen Nacht. Um eine Aussage darüber zu treffen, inwieweit sich chronische Schlafstörungen auf die kardiovaskulären Regulationsmechanismen auswirken, sind weitere Studien - wie mehrnächtiger Tiefschlafentzug oder auch die Unterdrückung der REM-Schlafanteile - erforderlich.

Zu beachten ist auch, dass die vorliegenden Ergebnisse bei einem Probandenkollektiv bestehend aus jungen gesunden Normotonikern gewonnen wurden. Für weitere Erkenntnisse über die Bedeutung des Tiefschlafs für die kardiovaskuläre Regulation wären vergleichbare Studien mit jedoch variiertem Probandenkollektiv sinnvoll. Denkbar

wären zum Beispiel hypertone Dipper und hypertone Non-Dipper, sowie deutlich ältere Probanden, welche, wie bereits erwähnt, weniger Tiefschlaf als junge Probanden aufweisen.

#### **4.7 Beantwortung der Fragestellung**

##### **Resultiert das nächtliche Verhindern der Tiefschlafphasen in einer Verschiebung des Baroreflexsetpoints oder der Baroreflexsensitivität am Folgetag?**

In der vorliegenden Studie zeigte sich keine Verschiebung des vaskulären oder kardialen Baroreflexsetpoints oder der Baroreflexsensitivität am Folgetag nach nächtlicher Verhinderung der Tiefschlafphasen. So ließen sich bei Betrachtung der Wertepaare der MSNA bzw. der Herzfrequenz und des Blutdrucks unter Ruhebedingungen keine Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen feststellen. Während maximaler Stimulation der efferenten Baroreflexantwort mit Nitroprussid zeigte sich keine signifikant Änderung der MSNA-Steigerung nach der Tiefschlafentzugs- im Vergleich zur Kontrollbedingung. Auch war die MSNA-Suppression unter  $\alpha$ -sympathomimetischer Blutdruckanhebung in beiden Bedingungen identisch. Das physiologische Downward-Resetting des Baroreflexsetpoints wurde durch eine schlechte Schlafqualität mit Fehlen des Tiefschlafs nicht beeinflusst.

##### **Wird durch selektiven Tiefschlafentzug bei gesunden, normotensiven Probanden das physiologische nächtliche Blutdruck-Dipping verhindert?**

Die Verminderung des Tiefschlafanteils auf unter 5% der Gesamtschlafzeit bewirkte keine signifikante Erhöhung der nächtlichen Blutdruckwerte, so dass der nächtliche Blutdruckabfall von mehr als 10% gegenüber den durchschnittlichen Blutdrucktageswerten regelrecht erhalten blieb. Bei Unterteilung der Gesamtnacht in eine erste und zweite Nachthälfte zeigte sich jedoch eine signifikante Verminderung des Dippings in der ersten Nachthälfte, die dennoch 10% betrug. Somit modifiziert der Tiefschlafanteil das physiologische Dippingverhalten.

**Kommt es nach einmaligem Tiefschlafentzug bereits zu einem veränderten arteriellen Blutdruck bzw. einer veränderten Herzfrequenz während des ambulanten Tagesverlaufs, speziell während der Morning Surge Periode ?**

Der einmalige Tiefschlafentzug führte weder in der Zeit des Morning Surges noch im weiteren Verlauf des Folgetages zu einer signifikanten Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. In der ersten Stunde nach dem Aufstehen, d.h. bei Wechsel in eine aufrechte Position zeigte sich eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz und in der Mittagsperiode ein signifikant niedrigerer Blutdruck nach der Verum- im Vergleich zur Kontrollbedingung. Eine Erklärung für diese Phänomene konnten wir anhand unserer erhobenen Daten nicht finden. Die Herzfrequenzvariabilität wies, ebenso wie diverse weitere Einflussgrößen, insbesondere die Stresshormone (diverse Katecholamine und Cortisol im Sammelurin), keine signifikanten Veränderungen nach Tiefschlafentzugs im Vergleich zur Kontrollnacht auf.

## 5. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einfach verblindete, placebokontrollierte Fall-Kontroll-Studie an 14 jungen, gesunden Probanden, bei denen der Tiefschlafanteil des Nachtschlafs mittels akustischer Reize auf unter 5% reduziert wurde.

Unsere Studie zeigt, dass selektiver Tiefschlafentzug für eine Nacht zu einer signifikanten Verminderung des physiologischen Dippings in der ersten Nachthälfte führt. Es ergaben sich keine wesentlichen Effekte auf das nächtliche Dipping während der Gesamtschlafzeit und die kardiovaskuläre Regulation am Folgetag. Die Funktion des kardialen oder vaskulären Baroreflexbogens wurde durch eine schlechte Schlafqualität mit Fehlen des Tiefschlafs nicht beeinflusst. Insbesondere waren weder die Sensitivität noch der Sollwert des vaskulären oder des kardialen Baroreflexbogens verändert. In der ersten Stunde nach dem Aufstehen, d.h. bei Wechsel in eine aufrechte Position, zeigte sich jedoch eine signifikante Steigerung der Herzfrequenz und in der Mittagsperiode ein signifikant niedrigerer Blutdruck nach der Verum- im Vergleich zur Kontrollbedingung. Eine Erklärung für diese Phänomene konnten wir anhand unserer erhobenen Daten nicht finden.

Zusammengefasst konnte ein Hinweis dafür gefunden werden, dass der Tiefschlaf die Blutdruckhöhe in der Nacht zumindest moduliert, allerdings nur in einem geringen Ausmaß. Die nächtliche Schlaftiefe hat keinen wesentlichen Einfluss auf die baroreflexive Blutdruckregulation am Tage. Unsere Ergebnisse unterstützen die These, dass bei gesunden Probanden der Zustand des Schlafens an sich und nicht die Tiefe des Schlafes für die Konsolidierung des Blutdrucks auf physiologischem Niveau bedeutsam ist.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Barrett CJ, Ramchandra R, Guild SJ, Lala A, Budgett DM, Malpas SC. **What sets the long-term level of renal sympathetic nerve activity: a role for angiotensin II and baroreflexes?** *Circ Res* 2003;92:1330-1336.
2. Bernardi E, Piccioli A, Marchiori A, Girolami B, Prandoni P. **Upper extremity deep vein thrombosis: risk factors, diagnosis, and management.** *Semin Vasc Med* 2001;1:105-110.
3. Blasi A, Jo JA, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MC. **Autonomic cardiovascular control following transient arousal from sleep: a time-varying closed-loop model.** *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53:74-82.
4. Bonnet MH. **Performance and sleepiness following moderate sleep disruption and slow wave sleep deprivation.** *Physiol Behav* 1986;37:915-918.
5. Brandenberger G, Follenius M, Goichot B, Saini J, Spiegel K, Simon C. **Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle.** *J Hypertens* 1994;12:277-283.
6. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Philipson EA. **Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model.** *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
7. Brooks VL, Sved AF. **Pressure to change? Re-evaluating the role of baroreceptors in the long-term control of arterial pressure.** *Am J Physiol* 2005;288:R815-R818.
8. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain IM, Crowley KE, Kim Y, Trinder J. **Changes in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults.** *J Appl Physiol* 2005;98:468-476.

9. Cauter E, Spiegel K. **Hormones and metabolism during sleep.** In: Schwartz W.J., ed. Sleep science: integrating basic research and clinical practice. Monogr Clin Neurosci 1997;15:144-174.
10. Cavelaars M, Tulen JH, van Bommel JH, van den Meiracker AH. **Physical activity, dipping and haemodynamics** J Hypertens 2004;22:2303-2309.
11. Charloux A, Gronfier C, Lonsdorfer-Wolf E, Piquard F, Brandenberger G. **Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans.** Am J Physiol (Endocrinol Metab) 1999;276:E43-E49.
12. Charloux A, Gronfier C, Chapotot F, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. **Sleep deprivation blunts the nighttime increase in aldosterone release in humans.** J Sleep Res 2001;10:27-33.
13. Christian W. **Klinische Elektroencephalographie.** Lehrbuch und Atlas. Stuttgart, New York, Thieme, 3. Auflage, 1982;15-43.
14. Cowley AW. **Long-term control of arterial blood pressure.** Physiol Rev 1992;72:231-300.
15. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Corti C, Salerno M, Valerio C, Magrini F, Zanchetti A. **Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension.** J Hum Hypertens 2003;17:245-251.
16. Davies RJ, Vardi-Visy K, Clarke M, Stradling JR. **Identification of sleep disruption and sleep disordered breathing from the systolic blood pressure profile.** Thorax 1993;48:1242-1247.
17. De Gennaro L, Ferrara M, Bertini M. **EEG arousals in normal sleep: variations induced by total and selective slow-wave sleep deprivation.** Sleep 2001;24:673-679.



18. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. **General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves.** Acta physiol scand 1972;84:65-81.
19. Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S, Mills P, Clausen JL, Ziegler MG. **Sympathetic nervous system alterations in sleep apnea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality.** Chest 1997;111(3):639-642.
20. Dinges DF, Douglas SD, Hamaman S, Zaugg L, Kapoor S. **Sleep deprivation and human immune function.** Adv Neuroimmunol 1995;5:97-110.
21. Dinges D, Pack F, Williams, Dillen KA, Powell JE, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI. **Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night.** Sleep 1997;20:267-77.
22. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm H, Born J. **Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal.** Hypertension 1997;30:71-76.
23. Dodt C, Keyser B, Mölle M, Fehm H, Elam M. **Acute suppression of muscle sympathetic nerve activity by hydrocortison in humans.** Hypertension 2000;35:758-763.
24. Eckberg DL, Sleight P. **Human Baroreflexes in Health and Disease.** Oxford: Clarendon Press; 1992.
25. Fagius J, Wallin BG. **Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in patients with polyneuropathy.** J Neurol Sci 1980;47:449-461.
26. Fietze I, Ziegert D, Diefenbach K, Blau A, Glos M. **Sleep structure in OSAS patients depending on the extent of sleep disordered breathing.** Somnologie 2004;8:75-82.

27. Frattolla A, Parati G, Albini F, Mancia G. **Prognostic value of 24-hour blood pressure variability.** J Hypertens 1993;11:1133-1137.
28. Frisina N, Pedulla M, Mento G, Lanuzza B. **Frequency domain of heart rate and blood pressure variability in essential hypertensive patients during sleep: differences between dippers and non-dippers.** Blood Press Monit 1996;1:425-431.
29. Furlan Real. **Modifications of cardiac autonomic profile associated with a shift schedule of work.** Circulation 2000;102:1912-1916.
30. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malasapina d. **Short sleep duration as a risk factor for hypertension - Analyses of the First National Health and Nutrition Examination Survey.** Hypertension 2006;47:833-839.
31. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. **Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension.** Hypertension 1998;31:68-72.
32. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. **Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension.** Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1875-1882.
33. Grote L. **Exploring the link between OSA and hypertension.** Sleep Review 2002:1-9.
34. Grote L. **Zirkadiane Einflüsse auf die Kreislaufregulation.** Internist 2004;45:994-1005.
35. Harrison T, Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. **Harrisons Innere Medizin,** Abw. Wissenschaftsverlag.16.Auflage, 2005:1581-1587.

36. Herold. **Innere Medizin - eine vorlesungsorientierte Darstellung.** Köln, 2004:283-284.
37. Hick C. **Physiologie, Blutdruckregulation.** Urban-Fischer. 3. Auflage, 2000:92-94.
38. Hojo, Y, Noma, S, Ohki, T, Nakajima, H, and Satoh, Y. **Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers.** J Hum Hypertens 1997;11:665-671.
39. Horne, JA. **Why We Sleep: The functions of sleep in humans and other animals.** Oxford University Press, 1988.
40. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin GB. **Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man.** Brain 1991;114:1281-1295.
41. Iellamo F, Legramante J. M.; Massaro, M.; Raimondi, G. und Galante, A. **Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability inpatients with coronary artery disease: A randomized, controlled study,** Circulation 2000;21:2588-2592.
42. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler MG. **Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications.** J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1979-1985.
43. Jiva TM. **Hypertension and OSA.** Sleep Review 2001.
44. Jovanović UJ. **Normal Sleep in Man.** Hippokrates 1971.
45. Kandel ER, Schwartz JG, Jessell T. **Principles of Neural Science.** Elsevier Science. 3. Auflage, 1991:792-819.
46. Kaplan NM. **Morning surge in blood pressure.** Circulation 2003;107:1347.

47. Karow T, Lang-Roth R. **Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie**. Köln, 2003.
48. Kario K, Shimada K, Pickering TG. **Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension**. J Cardiovasc Pharmacol 2003;42:87-91.
49. Kato M, Philips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. **Effects of sleep deprivation on neural circulatory control**. Hypertension 2000;35:1173-1175.
50. Kerkhof GA, Van Dongen PA, Bobbert AC. **Absence of endogenous circadian rhythmicity in blood pressure?** Am J Hypertens 1998;11:373-377.
51. Koella WP. **Physiologie des Schlafes**. Urban Taschenbücher 174. Kohlhammer, Stuttgart, 1973.
52. Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. **Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time**. Am J Hypertens 1995;8:29-33.
53. Legremate JM, Marciani MG, Placidi F, Aquilani S, Romigi A, Tombini M, Massaro M, Galante A, Iellamo F. **Sleep -related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation**. J Hypertens 2003; 21:1555-1561.
54. Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. **Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension**. Hypertension 2004;43:306-311.
55. Lombardi F, Parati G. **An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects**. Cardiovasc Res 2000;45:200-211.
56. Loreda JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. **Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults**. Sleep 2004;27:1097-1103.

57. Lüllmann H, Mohr K. **Pharmakologie und Toxikologie**. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag. 14. Auflage, 1999.
58. Lusardi P, Mugellini A, Preti P, Zoppi A, Derosa G, Fogari R. **Effects of a restricted sleep regimen on ambulatory blood pressure monitoring in normotensive subjects**. Am J Hypertens 1996;9:503-505.
59. Lusardi P, Zoppi A, Preti P, Pesce RM, Piazza E, Fogari R. **Effects of insufficient sleep on blood pressure in hypertensive patients**. Hypertension 1999;12:63-68.
60. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. **Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes**. N Engl J Med 2002;347:797-805.
61. Mancia G. **Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep**. N Engl J Med 1993;328:347-349.
62. Mansoor GA. **Sleep actigraphy in hypertensive patients with the 'non-dipper' blood pressure profile**. J Hum Hypertens 2002;16:237-42.
63. Malik M (Chairman), Bigger J, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. **Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology**. European Heart Journal 1996;17:354-381.
64. Mann S, Craig MW, Melville DI, Balasubramanian V, Raftery EB. **Physical activity and the circadian rhythm of blood pressure**. Clin Sci 1979;57:291-294.
65. Marler JR, Price TR, Clark GL, Muller JE, Robertson T, Mohr JP, Hier DB, Wolf PA, Caplan LR, Foulkes MA. **Morning increase in onset of ischemic stroke**. Stroke 1989;20:473-476.
66. Meddis R. **The evolution and function of sleep**. In Oakley DA, Plotkin HC Brain, Behavior and Evolution. Methuen, London. 1997:9-129.

67. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. **Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study.** Hypertension 2006; 47: 149-154.
68. Middlekauf HR, Sontz EM. **Morning sympathetic nerve activity is not increased in humans.** Circulation 1995;91:2549-2555.
69. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD. **Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factor.** Chest 1991;99:861-866.
70. Morgan TO. **Is non-dipping status a predictor of cardiac morbidity?** J Hypertens 2002;20:1469-1471.
71. Muentner NK, Watenpaugh DE, Wasmund WL, Wasmund SL, Maxwell SA, Smith ML. **Effect of sleep restriction on orthostatic cardiovascular control in humans.** J Appl Physiol 2000; 88:966-972.
72. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T et al. **Circadian variation in the onset of acute myocardial infarction.** N Engl J Med 1985;313:1315-1322.
73. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH. **Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death.** Circulation 1987;75:131-138.
74. Nakazato T, Shikama T, Toma S, Nakajima Y, Masuda Y. **Nocturnal variation in human sympathetic baroreflex sensitivity.** J Auton Nerv Syst 1998;70:32-37.
75. Narkiewicz K, Borne PJH, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. **Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea.** Circulation 1998;97:943-945.

76. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Born PJH, Dyken ME, Somers VK. **Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea.** *Circulation* 1998;98:1071-1077.
77. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, Takahashi Y, Kitajima T, Takahashi K, Hishikawa Y, Shimizu T. **Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique.** *Sleep* 2003;26:986-989.
78. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. **Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study.** *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
79. Osborn JW, Jacob F, Gunzmann P. **A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond the arterial baroreceptor reflex.** *Am J Physiol* 2005;288:R846-R855.
80. O'Shea JC, Murphy MB. **Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping?** *Am J Hypertens* 2000;13:601-606.
81. Palatini P. **Non-dipping in hypertension: still a challenging problem.** *J Hypertens* 2004;22:2269-2272.
82. Peter JH, Grote L, Fus E, Ploch T, Stammnitz A. **REM-sleep-hypertension in obstructive sleep apnea.** *Eur J Med Res* 1995;18:132-136.
83. Phillips BG, Somers VK. **Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea.** *Respir Physiol* 2000;119:181-187.

84. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallio JM. **Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences?** J Hypertens 1999;17:1805-1811.
85. Rechtschaffen A, Kales A. **A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects.** Washington D.C.: Government Printing Office, 1968.
86. Sayk F, Becker C, Teckentrup C, Fehm HL, Struck J, Wellhoener JP, Dodt C. **To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans.** Hypertension 2007;49:1070-1076.
87. Schmidt RF, Thews G, Lang F. **Physiologie des Menschen.** Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag. 28. Auflage, 2000.
88. Schöfl C, Becker C, Prank K, von zur Mühlen A, Brabant G. **Twenty-four-hour rhythms of plasma catecholamines and their relation to cardiovascular parameters in healthy young men.** Eur J Endocrinol 1997;137:675-83.
89. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. **Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects.** N Engl J Med 1993;328:303-307.
90. Spiegel K, Leproult R, Cauter EV. **Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function.** Lancet 1999;354:1435-1439.
91. Tank J, Diedrich A, Szczech E, Luft FC, Jordan J. **Baroreflex regulation of heart rate and sympathetic vasomotor tone in women and men.** Hypertension 2005;45:1159-1164.
92. **Task force of the ESC and North American Soc.of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability, Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use.** Circulation 1996;93:1043-1065.



93. Thrasher TN. **Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension.** Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002;282:1044-1053.
94. Tiemeier, H. Pelzer E, Jönck L, Möller HJ, Rao ML. **Plasma catecholamines and selective slow wave sleep deprivation.** Neuropsychobiology 2002;45.2:81-86.
95. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, Kim Y. **Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage.** J Sleep Res 2001;10:253-264.
96. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. **Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder.** Hypertension 1996;27:1318-1324.
97. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Williams GH. **Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death.** N Engl J Med 1987;316:1514-8.
98. Vallbo AB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. **Somatosensory, proprioceptive and sympathetic activity in human peripheral nerves.** Physiol Rev 1979;59:919-957.
99. van de Born PJH, Nguyen H, Biston P, Linkowsky P, Degaute JP. **Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men.** Am J Physiol 1994;266:H548-H554.
100. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. **Heart rate variability during specific sleep stages.** Circulation 1995;91:1918-22.
101. Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W, Wesseling KH, van Montfrans GA. **Circadian Profile of systemic hemodynamics.** Hypertension 1995;26:55-59.

102. Viola AU, Simon C, Ehrhart J, et al. **Sleep processes exert a predominant influence on the 24-h profile of heart rate variability.** J Biol Rhythms 2002;17(6):539-47.
103. Zee PC, Turek FW: **Introduction to sleep and circadian rhythm.** In: Regulation of sleep and circadian rhythm. New York: Marcel Dekker, Inc. 1999.

## **7. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Chr. Dodt für die Überlassung des Themas, der Räumlichkeiten und der Materialien, sowie für die freundliche und faire Betreuung während der Anfertigung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gebührt Herrn Dr. med. Friedhelm Sayk für seine hervorragende wissenschaftliche Betreuung, sowie seine freundschaftliche Unterstützung.

Dankbar bin ich meinen Eltern, die mich während der ganzen Studienzeit unterstützten. Weiterer Dank gebührt meinem Mit-Doktorand, Christoph Becker, ohne den ich diese Arbeit wohl erst gar nicht begonnen hätte.

Meinen Probanden danke ich für ihre Teilnahme an dieser Studie, ihre Ausdauer und die nette Zusammenarbeit über mehrere Nächte.

Dank gilt vielen Freunden für ihr Verständnis und ihre mentale Unterstützung während der Zeit der Arbeitserstellung.

Namentlich erwähnt für ihre Hilfe sein ferner Anja Otterbein (Betreuung der EEG-Auswertung), Christiane Zinke (Laborchemische Untersuchungen) und Kerstin Prechel (Korrekturlesen).

## 8. Lebenslauf

Name: Christina Teckentrup  
Postanschrift: Bahrfeldtstrasse 11, 31135 Hildesheim, Deutschland  
Geboren: 02.07.1980 in Herdecke

Schulbildung: 1986 – 1999: Grundschule Berne und Gymnasium Meiendorf  
Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife 1999

Studium: Seit 1999: Medizinische Universität zu Lübeck

09/2001: Physikum  
09/2002: Erstes Staatsexamen  
03/2005: Zweites Staatsexamen  
05/2006: Drittes Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit: Seit 10/2006 Assistenzärztin  
in der Kinder-und Jugendpsychiatrie, Hildesheim

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2003 bis Juli 2008 an der medizinischen Klinik I an der Medizinischen Universität zu Lübeck erstellt.

Lübeck, im Juli 2008

Christina Teckentrup

## 9. Veröffentlichungen

---

1. “Consequences of slow wave sleep deprivation for cardiovascular regulation in healthy humans“ *Teckentrup C/ Becker C/ Dodt C/ Sayk F.*

Abstract und Poster, 15. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, 11.-13. Oktober 2007, Düsseldorf; *Somnologie*, Volume 11, Supplement 1. Gewinn des ersten Posterpreises.

2. “To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans” *Sayk F/ Becker C/ Teckentrup C/ Fehm HL/ Struck J/ Wellhoener JP/ Dodt C.*

*Hypertension* 2007;49(5):1070-1076.

---