

Aus der Medizinischen Klinik I
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. H. L. Fehm

**Einfluß des Schlafes auf die Regulation
des sympathischen und kardiovaskulären Systems
junger gesunder Männer**

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

vorgelegt von
Safiye Gürcan
aus Bremen

Düsseldorf 2004

1. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Christoph Dodt

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

Tag der Promotion: 13.06.2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.06.2005

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Schlaf	1
1.1.1.	Neurophysiologische Grundlagen	1
1.1.2.	Neuroanatomie und Neurochemie des Schlafes	4
1.2.	Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin	7
1.2.1.	Synthese und Abbau	7
1.2.2.	Katecholamine als Neurotransmitter	9
1.2.3.	Katecholaminwirkungen	10
1.2.4.	Plasmakatecholamine als Spiegel sympathischer Nervenaktivität	11
1.2.5.	Katecholamine und Schlaf	12
1.3.	Fragestellung	14
2.	Material und Methoden	15
2.1.	Probanden	15
2.2.	Versuchsaufbau	16
2.3.	Versuchsablauf	16
2.4.	Polysomnographie	17
2.5.	Kontinuierliche Erfassung von Herzfrequenz und Blutdruck	18
2.6.	Blutentnahmen	19
2.7.	Katecholaminbestimmung mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	20
2.8.	Zusammenfassung der Daten und statistische Auswertung	21
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Schlaf	23
3.2.	Katecholamine	25
3.3.	Blutdruck und Herzfrequenz	27
3.4.	Katecholamine in einzelnen Schlafstadien	29
3.5.	Blutdruck und Herzfrequenz in einzelnen Schlafstadien	29
4.	Diskussion	31

5.	Zusammenfassung	37
6.	Anhang	39
7.	Literaturverzeichnis	45
8.	Danksagungen	51
9.	Lebenslauf	52

1. Einleitung

1.1. Schlaf

1.1.1. Neurophysiologische Grundlagen

In den letzten 70 Jahren hat die Menschheit mehr über den Schlaf in Erfahrung gebracht als in den 6000 Jahren davor. Obwohl wir etwa ein Drittel unseres Lebens mit Schlafen verbringen, war lange Zeit die Entstehung und Bedeutung des Schlafes ungeklärt. Gar unheimlich war dem Menschen seit je her der Schlaf, da er doch seiner verborgenen Vorgänge wegen ein rätselhafter Zustand, ähnlich dem Tod, blieb. Der Schlaf galt einzig als Erholungsphase, in der der Mensch unproduktiv, sein Gehirn inaktiv war. Erst spät fanden Wissenschaftler heraus, daß dynamische Prozesse und rege Aktivität des Gehirns den Schlaf begleiten.

Die ersten Erkenntnisse, die über reine Vermutungen oder Beobachtungen hinausgingen, ließen sich mit der erfolgreichen Ableitung elektrischer Potentiale des menschlichen Gehirns 1923 durch Berger gewinnen. Er bezeichnete die abgeleiteten Hirnströme als Elektroencephalogramm (EEG) und war damit in der Lage, die Signale des Gehirns auch während des Schlafes zu messen. Er erkannte, daß sich bereits nach Schließen der Augen und mit Einsetzen des Schlafes das Potentialmuster verglichen mit dem Wachzustand erheblich ändert.

1953 machte Aserinsky eher zufällig eine Entdeckung, die mit der Beobachtung der Augen von Schlafenden zusammenhing. Gemeinsam mit Kleitman wies er Perioden rascher Augenbewegungen im Laufe des Schlafes nach, die zudem mit einer für den Schlaf außergewöhnlichen Desynchronisierung des EEGs einhergingen. Diese Phasen bezeichneten sie als REM (rapid eye movement) -Schlaf. Aus Traumberichten von Personen, die direkt im Anschluß an die REM-Phasen geweckt wurden, wurde gefolgert, daß diese Schlafphasen durch das Auftreten von Träumen gekennzeichnet sind. Rechtschaffen und Kales veröffentlichten 1968 eine allgemein anerkannte Definition und Einteilung der Schlafstadien und diese Standardisierung ermöglichte in der Folgezeit eine systematische Schlafforschung. In die Klassifizierung fließen die Merkmale des EEG, EMG (Elektromyogramm) und des EOG (Elektrookulogramm) ein.

Diese Definitionen werden auch heute noch zur Auswertung und Einteilung des Schlafes in die verschiedenen Stadien angewandt. Sie bestehen aus 4 sogenannten orthodoxen Schlafstadien und einem paradoxen Schlafstadium.

Wachzustand (W):

Im entspannten, wachen Zustand zeigt das EEG ein desynchronisiertes, gemischtes Bild mit vorwiegend Alpha-Wellen (8 - 13 Hz, 20 - 100 μV), einem hochfrequenten Muster mit hoher Amplitude. Der Muskeltonus ist hoch, die Augenbewegungen sind schnell und abrupt mit Lidschlägen.

Schlafstadium 1 (S1):

Die Alpha-Wellen-Aktivität fällt unter 50%, es treten vermehrt Theta-Wellen (4 - 7 Hz, 20 - 70 μV) auf. Der Muskeltonus verringert sich, gehäuft sind kurze Muskelzuckungen (Myokloni) zu beobachten. Im EOG sind typische, langsam rollende Augenbewegungen (slow eye movements) erkennbar. Am Übergang zu Stadium 2 entstehen häufig spitze, hohe Potenziale (vertex sharp waves).

Schlafstadium 2 (S2):

Im EEG herrschen Theta-Wellen vor. Außerdem ist schlaf-definierende elektrische Aktivität in Form von sogenannten Schlafspindeln zu beobachten. Dabei handelt es sich um sogenannte Beta-Spindeln (12 - 14 Hz, 10 - 60 μV). Es ist eine Wellensequenz mit zunächst zunehmender Amplitude der ersten aufeinanderfolgenden Wellen bis zu einem Maximum mit einer anschließenden erneuten Amplitudenabnahme. Typisch sind ebenfalls sog. K-Komplexe, hochamplitudige, biphasische Wellen von niedriger Frequenz (2 - 5 Hz, 170 - 270 μV) mit einem negativen Ausschlag unmittelbar gefolgt von einem positiven. Der Anteil der Delta-Wellen (0.5 - 3 Hz, 50 - 300 μV) liegt unter 20%. Die EMG- und EOG-Potentiale nehmen weiterhin ab.

Schlafstadien 3 und 4 (S3 und S4):

Diese Stadien werden als Tiefschlaf, Deltaschlaf oder slow wave sleep (SWS) zusammengefaßt. Sie sind durch den hohen Anteil an Delta-Wellen gekennzeichnet. Der Anteil in Stadium 3 beträgt 20 – 50%, in Stadium 4 über 50%. Eine hohe

Synchronisation beherrscht das EEG-Bild. Das EMG-Muster flacht noch weiter ab, Augenbewegungen sind kaum erkennbar.

Rapid eye movement-Schlaf (REM-Schlaf):

Das EEG ist desynchronisiert, vorherrschend sind Theta-Wellen, es kommen jedoch auch Delta- und Alpha-Wellen vor. Der Muskeltonus sinkt auf ein Minimum. Das EOG zeichnet die für dieses Stadium charakteristischen schnellen und ruckartigen Augenbewegungen auf. Der Tiefe des Schlafes und der Ähnlichkeit des EEG-Musters entsprechend wurde dieses Stadium früher auch als Stadium-1-REM-Schlaf bezeichnet. Aufgrund dieses bunten Bildes wurde der Begriff „paradoxe Schlaf“ geprägt.

Bei der Auswertung eines Schlafprofils werden EEG, EMG und EOG minutenweise betrachtet und in die jeweiligen Stadien entsprechend den obengenannten Charakteristika eingeteilt. Zusätzlich werden Bewegungen (movements) und Wachphasen (arousals) registriert. Mit zunehmender Schlaftiefe, die auch eine Erhöhung der Weckschwelle bedeutet, wird über die Stadien 1 und 2 der Deltaschlaf erreicht, dem sich dann eine REM-Phase anschließt. Die Weckschwelle in den REM-Stadien entspricht der des leichteren Schlafes in Stadium 2 oder 1. Diese Schlafzyklen werden mehrmals während des Schlafens durchlaufen. Bei Betrachtung eines mehrere Stunden dauernden normalen Schlafes ist eine wiederkehrende ca. 90 – 120 Minuten betragende Periodik des Auftretens der einzelnen Schlafstadien zu erkennen, der eine ultradiane Rhythmik zugrunde liegt. Über eine Nacht hinweg verändert sich der Anteil der Non-REM- und REM-Stadien an den einzelnen Zyklen. In der ersten Nachthälfte sind die REM-Phasen relativ kurz und die Tiefschlafphasen lang, in der zweiten Nachthälfte nimmt die REM-Schlafdauer immer mehr zu und die Dauer des Tiefschlafes ab (Birbaumer 1975).

Untersuchungen mit Schlafdeprivation haben gezeigt, daß es je nach entzogenem Stadium zu dessen Ausgleich im darauffolgenden Schlaf kommt (Birbaumer 1975). Dabei scheint der Reboundeffekt für den Delta-Schlaf ausgeprägter zu sein als für den REM-Schlaf. Entsprechend dieser Erkenntnisse wird dem Tiefschlaf, als eine Reaktion auf Ermüdung, verbunden mit der Dauer des vorausgegangenen Wachzustandes, eine Rolle bei der physischen Regeneration des Gehirns zugesprochen, wohingegen man aufgrund der dominierenden Traumaktivität des

Gehirns während der REM-Phasen vermutet, daß neben dem und durch das Träumen zusätzlich eine psychische Verarbeitung stattfindet.

Eine weitere Veränderung tritt im Laufe des Lebens ein und betrifft die Schlafgesamtdauer ebenso wie die Dauer der einzelnen Stadien. Mit zunehmendem Alter nimmt die Dauer des Schlafes insgesamt ab, und dabei auch der Anteil an Tiefschlaf. Der REM-Schlaf, der in der Ontogenese des Menschen der erste erkennbare Schlaf ist und wesentlich früher als der Non-REM-Schlaf beginnt, nimmt von einem anfänglich bestehende Anteil von 50% bei Neugeborenen bis ca. 20% im Alter ab (Ehlers 1989).

1.1.2. Neuroanatomie und Neurochemie des Schlafes

Bereits 1931 gelang es Hess in tierexperimentellen Untersuchungen durch elektrische Reizung am limbischen System, dem Thalamus, genauer Hypothalamus, an der Fornix, der Septumregion und dem Hippocampus Schlaf auszulösen. Diese Arbeiten wiesen zweifelsfrei nach, daß diese Regionen für die Generation des Schlafes mitverantwortlich sind, ein einziges, eindeutig schlafregulierendes Zentrum wurde jedoch nicht gefunden.

1969 konnte Jouvet den Nucleus raphe im Hirnstamm als das Non-REM-Schlaf generierende Zentrum identifizieren. Aufgrund der Serotoninproduktion in den Raphekernen vermutete er eine serotoninerge Schlafsteuerung. Es gab zusätzlich Hinweise auf eine Hemmung der Formatio reticularis bzw. der caudalen Medulla oblongata durch die serotoninergeren Neurone des Nucl. raphe (Koella 1969). Wie in Experimenten an Katzen nachgewiesen werden konnte, führte die Zerstörung des Nucl. raphe und somit ein Serotoninentzug zu einer lang anhaltenden Schlaflosigkeit (Jouvet 1966). Auch auf pharmakologischer Ebene ließen sich diese Ergebnisse nachvollziehen, nachdem durch Verabreichung von Parachlorophenylalanin (PCPA), einem Serotoninantagonisten, eine Hemmung der Serotoninsynthese herbeigeführt und somit wiederum eine Schlaflosigkeit provoziert werden konnte (Delorme 1966). Neben den Experimenten, die Schlaflosigkeit auslösen sollten, wurde die Bedeutung des Serotonins durch Untersuchungen zur Schlafinduktion noch weiter gefestigt. Injektionen geringer Mengen von Serotonin in die Nähe der Area postrema, die den Nucl. tractus solitarius und den Locus coeruleus beherbergt, wirkte schlaffördernd

(Puizillout 1981). Bei Katzen, die zuvor mit PCPA behandelt worden waren, ließ sich nach Serotoninapplikation in den ventrolateralen Teil des hinteren Hypothalamus erneut Schlaf hervorrufen (Jouvet 1984, Moruzzi 1975). In Kenntnis der unterschiedlichen Serotoninrezeptoren (5HT 1, 5HT 2) verabreichte Clarenbach 1988 Ritanserin, einen selektiven 5HT-2-Antagonisten, womit er verstärkten Deltaschlaf hervorrufen konnte. Diese Ergebnisse ließen vermuten, daß spezifische Serotoninrezeptorsubtypen für die Schlafeffekte des Neurotransmitters verantwortlich sind (Clarenbach 1988). Generell ließen diese Experimente eine wichtige Rolle des Serotonin in der Schlafauslösung vermuten. Genaue Messungen der zentralnervösen Serotoninkonzentrationen während des Schlafs und im Wachzustand (Cespuglio 1981) ergaben jedoch reduzierte Werte für den Zeitraum des Non-REM-Schlafs und die geringsten Werte im REM-Schlaf. Aufgrund des Nachweises der höchsten Konzentrationen im Wachzustand wurde geschlossen, daß Serotonin nicht generell als die schlafinduzierende Substanz gelten konnte, sondern lediglich als Neurotransmitter schlafregulierender Neurone. Es mußten weitere Faktoren existieren, die den Schlaf letztendlich auslösen (Jouvet 1984).

Mit einem dieser zusätzlichen humoralen Faktoren beschäftigte sich Pappenheimer im Rahmen einer weiteren Forschung zur Schlafinduktion. Er konnte 1975 aus dem Liquor schlafdeprivierter Tiere ein Peptid isolieren, das Peptid S genannt wurde. Die Injektion dieses Peptides in den Hypothalamus anderer Tiere löste sofortigen Tiefschlaf aus (Pappenheimer 1975). Ein gleichsinniger Effekt wurde bei intraperitonealer Instillation beobachtet. Interessanterweise erhöht Peptid S die Körpertemperatur und ist ebenfalls an der Freisetzung von Interleukin-2 beteiligt. Inwiefern diese Erkenntnisse eine Rolle bei der Entstehung von Schlaf und dessen Ablauf spielen könnten, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Zahlreiche Arbeiten beschäftigten sich mit der Regulation der einzelnen Schlafstadien in einem Schlafzyklus, insbesondere mit dem Wechsel zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Als Schrittmacherzentrum für den Schlaf-Wach-Rhythmus wurde der Nucl. suprachiasmaticus (NSC) identifiziert (Inouye 1979, Mosko 1979). Nach operativer Isolierung gelang es, Potenziale an den Zellen des NSC abzuleiten, deren Impulsrate im Einklang mit dem zirkadianen Rhythmus zu- und abnahmen. Einen weiteren Hinweis ergab die Beobachtung der Übermittlung von Photoreizen über den Tractus retinothalamica, der Impulse von der Retina zum Hypothalamus leitet (Rusak, Zucker 1979). Diese retino-hypothalamische Projektion scheint der

Synchronisation des Schlaf-Wach-Rhythmus mit dem Tag-Nacht-Rhythmus über hypothalamische Neurone zu dienen. Als Zentrum des REM-Schlafs identifizierte man den caudalen Hirnstamm (Hobson, McCarley 1983), die dazugehörigen Neurotransmitter wurden als cholinerg angesehen (Kimura 1982).

Eine interessante Auffälligkeit ergab sich bei der Ableitung elektrischer Potentiale aus dem gigantozellulären tegmentalen Feld (FTG). Die Neurone des FTG zeigten eine hohe Aktivität im REM-Schlaf, aber kaum Erregung während des Non-REM-Schlafs (Siegel 1979, Hobson 1983). Hobson et al. führten zusätzlich Untersuchungen an Katzen durch, denen ein cholinerges Mimetikum in den Hirnstamm appliziert wurde. Diese fielen vom Wachzustand in sofortigen REM-Schlaf. Baghdoyan konnte die optimale Region für eine Induktion und Intensivierung von REM-Schlaf in der Pons, genauer in der Formatio reticularis dorsal des Locus coeruleus, lokalisieren (Baghdoyan 1984, 1987). Durch pharmakologische Hemmung der Acetylcholinesterase konnte indes ein noch größerer Effekt der REM-Verstärkung in Länge und Intensität erzielt werden (Baghdoyan 1984, Hobson 1990). Diese Untersuchungen ließen vermuten, daß der Hirnstamm in der Entstehung des REM-Schlafs eine Schlüsselrolle spielt, wobei das Acetylcholin der Neurotransmitter war, der eindeutige REM-Schlaf induzierende Wirkungen aufwies.

Noradrenalin zeigte ebenso wie Serotonin auf den REM-Schlaf einen eher hemmenden Einfluß (Hobson 1990).

Die Beobachtung, daß während des Schlafes aktivierende und inaktivierende Zentren in reziproker Wechselwirkung stehen, führte zu der Formulierung des sogenannten reziproken Interaktionsmodells der zentralnervösen Schlafsteuerung von Hobson und McCarley (1985). Dabei stehen die Neurone des FTG inhibitorisch mit den aktivierenden Neuronen des Locus coeruleus und des Nucl. raphe in Verbindung. Hobson hatte gemeinsam mit Wyzinski Potentiale aus dem Locus coeruleus ableiten können, die mit Einsetzen des Schlafes abfielen und mit Beginn des REM-Schlafs gänzlich verstummten. Nach Ende des REM-Schlafs begannen die Neurone erneut Impulse auszusenden, exakt entgegengesetzt der im FTG beobachteten Erregungsmuster. Dieses reziproke Verhalten legte die Existenz neuronaler Oszillatoren nahe. Dabei entsteht die Wechselwirkung durch gegenseitige Hemmung und Enthemmung. Die aminergen Neurone, die REM-Off-Zellen, wirken während des Wachzustandes und des Non-REM-Schlafs hemmend auf die REM-On-Zellen. Mit Abnahme ihrer Aktivität während des Non-REM-Schlafs bis zum REM-Schlaf

reduziert sich ihr hemmender Einfluß bis zur völligen Enthemmung der REM-On-Zellen, die ihrerseits ihre Aktivität aufnehmen. Während die aminergen Zellen im aktiven Zustand sowohl die REM-On-Zellen unter Kontrolle halten, als auch Zellen in der Umgebung und somit gleichmäßige Entladungsraten für einen stabilen Zustand sichern, funktioniert die Signalübertragung in den REM-On-Zellen auf eine unterschiedliche Weise. Diese rekrutieren bei Aktivität umliegende Zellen und verstärken sich gegenseitig, wodurch es zu salvenartigen Entladungen kommt. Im Laufe dieser exzitatorischen Rückkopplung findet entsprechend eine Hemmung der REM-Off-Zellen statt. Dieses Modell bildet die neuronale Grundlage zum Verständnis des Non-REM-/REM-Schlaf-Zyklus.

1.2. Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin

1.2.1. Synthese und Abbau

Die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin sind die physiologischen Transmitter des sympathischen Nervensystems. Sie gehören zu den biogenen Aminen und sind Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin. Sie werden in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks gebildet, Noradrenalin wird zusätzlich in den Ganglienzellen der Sympathikus und im Hirnstamm synthetisiert.

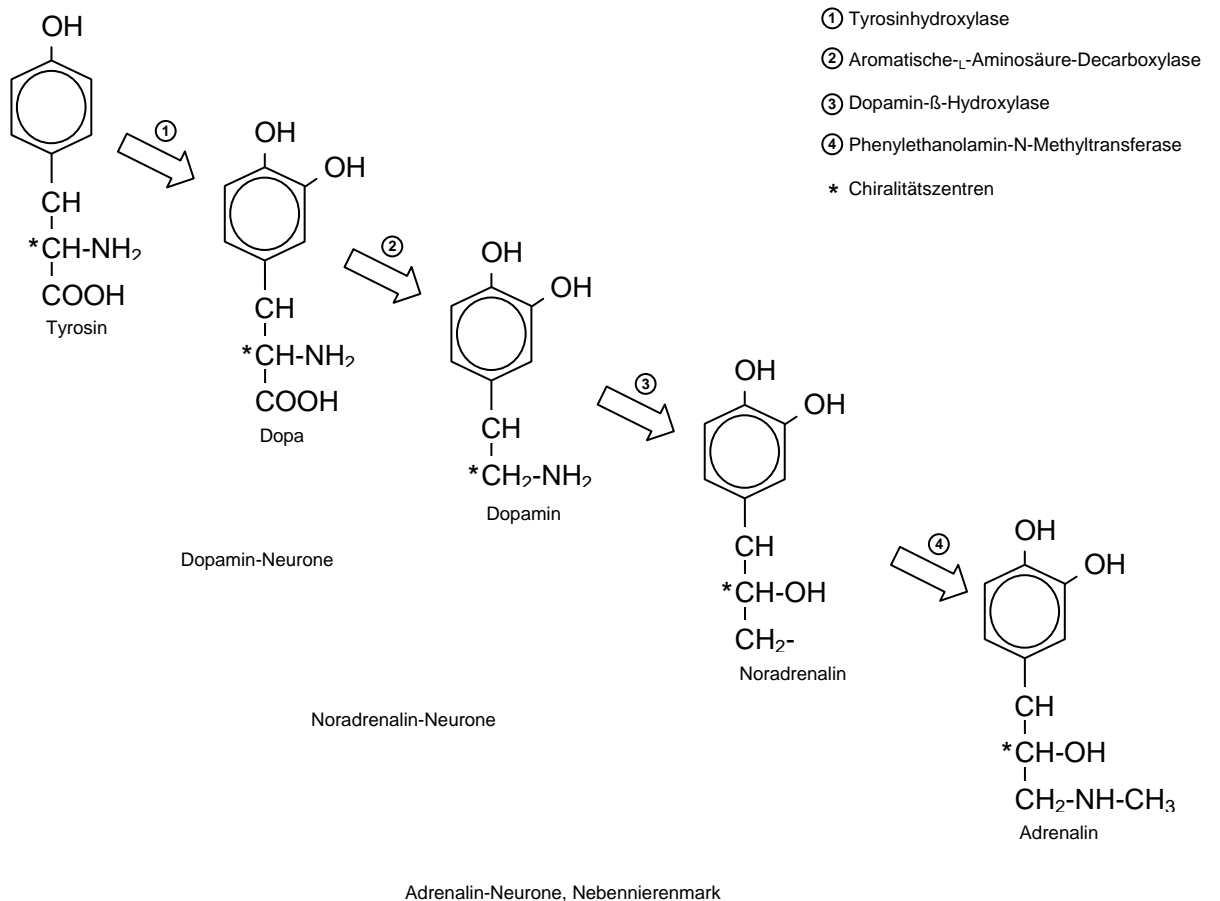


Abbildung 1:
Katecholaminsynthese

Die Synthese erfolgt zunächst über den Abbau von Phenylalanin zu Tyrosin. Dieses wird mit Hilfe der Tyrosinhydroxylase zu Dihydrophenylalanin (Dopa) hydroxyliert, über Decarboxylierung wird Dopa in das Katecholamin Dopamin umgewandelt. Durch erneute Hydroxylierung entsteht Noradrenalin. Lediglich im Nebennierenmark wird über einen weiteren Syntheseschritt Adrenalin gebildet. Dies geschieht durch Methylierung des Noradrenalins an der Aminogruppe, die hierfür notwendige Methylgruppe wird von Adenosylmethionin (SAM) geliefert.

Der Abbau der Katecholamine erfolgt erneut über den Weg der Methylierung. Dabei ist SAM das Coenzym der Katecholamin-O-Methyl-Transferase (COMT) und fungiert wiederum als Methylgruppendonator. Der zweite Schritt ist die oxidative Desaminierung über die Monoaminoxidase (MAO) und die anschließende Oxidation mittels Aldehyddehydrogenase. Das Abbauprodukt ist 3-Methoxy-4-Hydroxy-Mandelsäure (Vanillinmandelsäure). Bei synaptischem Abbau wird zuerst desaminiert und dann methyliert.

1.2.2. Katecholamine als Neurotransmitter

Noradrenalin und Adrenalin werden in Granula der präsynaptischen Membranen gespeichert. Nach Diffundieren durch den synaptischen Spalt erfolgt die Bindung an α - und β -Rezeptoren der postsynaptischen Membran. Bei Lösung der Bindung diffundiert der Großteil der Transmitter zurück zur präsynaptischen Membran, um durch aktiven Reuptake erneut in die Speichergranula aufgenommen und somit inaktiviert zu werden. Ein direkter Abbau im synaptischen Spalt findet bei ca. 5% der Transmitter statt. Die Transmitter in den Vesikeln werden zum Teil ebenfalls durch die mitochondriale MAO desaminiert und später extraneuronal methyliert. Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark oder aus der Blutbahn werden über dieselben Abbauschritte in der Leber zu Vanillinmandelsäure umgewandelt. Die Ausscheidung erfolgt über den Urin.

Adrenalin und Noradrenalin haben eine kurze Halbwertszeit von 2 bis 3 Minuten, das bedeutet, daß zur Evaluation der Aktivität der Äste des sympathischen Nervensystems auf dem Boden von Veränderungen der Plasmakatecholaminkonzentrationen sehr kurze Blutentnahmeintervalle gewählt werden müssen.

Ihre Wirkung entfalten die Katecholamine über α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 - und β_3 -Adrenozeptoren, die diese von der Zelloberfläche mittels cAMP ins Zellinnere übertragen. Die adrenergen Rezeptoren haben eine unterschiedliche Ansprechbarkeit auf die Transmitter. α -Rezeptoren sind sowohl durch Adrenalin als auch durch Noradrenalin erregbar. β_1 -Rezeptoren sprechen hauptsächlich auf Adrenalin an, minimal auch auf Noradrenalin. β_2 -Rezeptoren sind vor allen Dingen durch Adrenalin erregbar. Die unterschiedlichen Katecholaminwirkungen an den Effektororganen beruhen auf einer unterschiedlichen Verteilung bzw. Vorkommen der unterschiedlichen Rezeptoren an den Erfolgsorganen.

1.2.3. Katecholaminwirkungen

Der Wirkungsmechanismus der Katecholamine beruht auf der Stimulation des Adenylatcyclasesystems. Sie beinhaltet Stoffwechselwirkungen und Wirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem. Adrenalin hat insbesondere die Funktion eines „Streßhormons“ inne. Es ermöglicht dem Körper in Streß- und Notfallsituationen kurzfristig die Bewältigung von Maximalleistungen. Hierzu werden Metabolismus und Hämodynamik so reguliert, daß eine optimale Nährstoffzufuhr zu den für die „flight or fight“-Reaktion erforderlichen Organen möglich ist.

Adrenalin entfaltet seine Wirkung an α -, β_1 - und β_2 -Rezeptoren, das bedeutet einen uneinheitlichen Effekt im Gefäßsystem. Am Herzen führt die Erregung an den β_1 -Rezeptoren zu einer positiv inotropen, positiv chronotropen, positiv bathmotropen und positiv dromotropen Wirkung. An den Gefäßen kommt es bei geringen Adrenalinausschüttungen zu einer vasodilatatorischen Wirkung über die β_2 -Rezeptoren, die für geringere Adrenalinkonzentrationen sensibler sind. Der periphere Gefäßwiderstand nimmt daher ab. Bei vermehrter Ausschüttung überwiegt der Effekt an den α_1 -Rezeptoren, die eine Vasokonstriktion vermitteln, den Gefäßwiderstand und konsekutiv den Blutdruck ansteigen lassen. An Koronargefäßen zeigt sich eine vasodilatatorische Wirkung. An der Bronchialmuskulatur wirkt die Erregung der β_2 -Rezeptoren broncholytisch. An Mesenterialgefäßen verzeichnet man eine vasodilatatorische Wirkung, die Reninfreisetzung der Nieren ist ebenfalls über β -Rezeptoren vermittelt.

Die Stoffwechselwirkungen der Katecholamine beinhalten die Steigerung der Glykogenolyse in der Leber und in der Skelettmuskulatur. Diese werden vorwiegend durch Adrenalin über β -Rezeptoren vermittelt. Sie bewirken den Anstieg der Glucose- und Lactatkonzentrationen im Blut. Durch Aktivierung der Lipase wird die Steigerung der Lipolyse und hiermit ein Anstieg der „Freien Fettsäuren“ erzielt.

Noradrenalin bewirkt im Herz-Kreislaufsystem über α -Rezeptoren eine Kontraktion der glatten Muskulatur. Diese Vasokonstriktion bedeutet eine Zunahme des peripheren Widerstandes. Der Effekt ist ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Die Herzfrequenz sinkt reflektorisch durch den Blutdruckanstieg, eine geringe β_1 -Wirkung, die ebenfalls vorhanden ist, hat keine wesentlichen Auswirkungen auf die Herzfrequenz. Die vasokonstriktorische

Wirkung des Noradrenalin betrifft über α -Rezeptoren insbesondere die Haut-, Muskel- und Nierengefäße.

1.2.4. Plasmakatecholamine als Spiegel sympathischer Nervenaktivität

Katecholamine werden bei der Erregung sympathischer Nerven freigesetzt und sind prinzipiell in ihrer Konzentration im Plasma abhängig von der sympathoneuronalen Aktivität. Dabei ist zu beachten, daß sie eine sehr kurze Halbwertszeit aufweisen und nur sehr kurze Blutentnahmeintervalle, wie sie z. B. in unserer Studie verwendet wurden (10 min), eine gute Korrelation zu den entsprechenden physiologischen Stimuli der Katecholaminfreisetzung erlauben.

Adrenalin erreicht über die Blutbahn die Rezeptoren der Effektororgane, daher spiegelt die Plasmakonzentration die Aktivität des adrenomedullären Systems exakt wider. Im Falle des Noradrenalins lassen sich nur bedingt genaue Aussagen treffen. Die Gesamtkonzentration des Plasmanoradrenalins im Venenblut stammt aus Zuflüssen aus verschiedenen Organsystemen, die in unterschiedlichen Anteilen den Noradrenalingesamtpool des venösen Gefäßsystems speisen (Esler 1990). Hinzu kommt, daß, wie bereits erläutert, nur ein geringer Teil des Noradrenalins (5-20%) den synaptischen Spalt als sogenannter „overflow“ verläßt. Der Rest der Katecholamine unterliegt dem erwähnten Uptake in neuronale und extraneuronale Gewebe. Der Übertritt des Katecholamins in die Blutbahn ist weiterhin abhängig von der Durchblutungsregulation des sympathischen Effektororgans.

Etwa 20 % des Gesamtnoradrenalins wird aus dem muskulären Gefäßbett (unter Ruhebedingungen) freigesetzt, der Rest wird zusammengesetzt aus den Anteilen aus Splanchnikusgebiet und der pulmonalen Strombahn (Esler 1990). Von dem neuronal freigesetzten Noradrenalin gelangt lediglich ein Bruchteil in die Blutbahn. Er beträgt in Abhängigkeit von der Durchblutung des sympathisch ervierten Gebietes und der Weite des synaptischen Spaltes durchschnittlich 10 % (Esler 1990). Daraus ergibt sich, daß die PlasmanoradrenalinKonzentration als ein globales Maß der Aktivität des sympathischen Nervensystems zu betrachten ist, aber keine differenzierte Aussage über die Aktivität der einzelnen Äste des Sympathikus zuläßt.

1.2.5. Katecholamine und Schlaf

Das Ziel unserer Studie war die Untersuchung des Schlafes und ihre Einflüsse auf die Aktivität des SNS anhand der Plasmakatecholamine. Bisherige Arbeiten, die Zusammenhänge zwischen der Aktivität des SNS und dem Schlaf untersuchten, wiesen eine im Non-REM-Schlaf verminderte Aktivität des Herzens (Furlan 1990), der Muskelgefäße (Okada 1991, Somers 1983, Wallin 1992) und der sympathischen Erfolgsorgane der Haut (Takeuchi 1994) im Gegensatz zum Wachzustand auf. Im REM-Schlaf hingegen wurde eine erhöhte Aktivität der sympathischen Neurone der Muskulatur beobachtet (Okada 1991).

Muskuläre sympathoneuronale Aktivität spiegelt sich in den PlasmanoradrenalinKonzentrationen wider. Somit ist zu erwarten, daß Veränderungen in der Aktivität des SNS während des Schlafes sich ebenfalls auf die NoradrenalinKonzentrationen im Plasma auswirken.

Um möglichst genaue Daten erheben zu können, sind insbesondere engmaschige Erfassungen der Plasmakatecholamine notwendig. Zwingende Gründe hierfür sind sowohl die geringe Halbwertszeit der Katecholamine von wenigen Minuten, als auch die zum Teil kurze Zeitspanne von Schlafstadien vor allem in der ersten Hälfte des Schlafes. Aufgrund dessen legten wir ein Intervall von 10 Minuten für die Blutentnahmen zur Bestimmung der Katecholamine fest.

Mehrere Studien untersuchten die Auswirkungen des Schlafes auf die Adrenalin- und Noradrenalinsekretion anhand der Plasmakonzentrationen. Erniedrigte AdrenalinKonzentrationen während der Nacht (Akerstedt 1979, 1983, Linsell 1985, Cameron 1987) wurden ebenso beschrieben wie jegliches Fehlen einer zirkadianen Rhythmik (Prinz 1979, 1984). Auch nach Schlafverschiebung ließen sich keine Unterschiede darstellen. Bezüglich Noradrenalin wurden ebenfalls erniedrigte nächtliche Werte nachgewiesen (Akerstedt 1979, 1983, Linsell 1985, Tuck 1985) sowie unveränderte Konzentrationen (Prinz 1979, 1984).

Eine Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse liegt in den sehr großen Intervallen der Katecholaminmessungen innerhalb der einzelnen Studien. Weitere Faktoren, wie Körperhaltung, muskuläre Aktivität oder Nahrungsaufnahme, die die KatecholaminKonzentrationen beeinflussen, wurden in den Studien ebensowenig ausgeschaltet wie einheitlich behandelt.

Entscheidende Vorteile unserer Studie sind das Ausschalten dieser Einflußgrößen, da die Körperhaltung bei allen Probanden stets gleich war und körperliche Aktivität minimiert wurde, auch Nahrungsaufnahme wurde restriktiv gehandhabt. Die regelmäßigen und engmaschigen Katecholaminmessungen im Plasma in 10-minütigen Intervallen gewährleistet eine gute Korrelation mit der tatsächlichen sympathoneuronalen Aktivitätsänderung. Die kontinuierliche Erfassung von Blutdruck und Herzfrequenz ermöglicht verlässliche Rückschlüsse auf die Aktivität der Effektororgane des SNS.

Unser Augenmerk richtete sich auf die Auswirkungen der Katecholaminspiegel bzw. den Effekt der Katecholamine auf den Schlaf und der dabei ablaufenden Vorgänge im SNS. Der - wenn auch eingeschränkte Rückschluß - auf die Aktivität des SNS ist vor allem im Hinblick auf den Erholungswert des Schlafes und den daraus resultierenden Effekt auf die Konstitution des SNS im Wachzustand möglicherweise aussagekräftig. Veränderungen in der Aktivität des SNS am Tage sind eventuell bedingt durch den nächtlichen Zustand des SNS. Es ist daher von besonderem Interesse, sich ebenfalls auf die Vorgänge während des Schlafes zu konzentrieren, da sie die Basis bilden für den Ausgangszustand des SNS am Tage und möglicherweise den Weg für Aktivitätsveränderungen bahnen. Insbesondere eine Beeinflussung des Schlafes, wie die zeitliche Verschiebung des Schlafbeginns, mag Auswirkungen auf die SNS-Aktivität während des Wachzustandes haben. Diese werden konkret anhand der kontinuierlichen Erfassung des Blutdrucks und der Herzfrequenz evaluiert.

Ob diese zu erwartenden Unterschiede in den Katecholaminkonzentrationen bzw. in der SNS-Aktivität schlafbedingt sind oder vielmehr einer zirkadianen Rhythmik unterliegen, sollte durch den erweiterten Versuchsaufbau in unserer Studie beantwortet werden. Auch vor diesem Hintergrund ist eine zusätzliche Versuchsbedingung, bestehend aus einem Tagschlaf nach Schlafdeprivation während der vorherigen Nacht, in unsere Studie integriert.

1.3. Fragestellung

Vorangegangene Studien haben gezeigt, daß die Aktivität des sympathischen Nervensystems und seiner einzelnen Äste während der Nacht in Abhängigkeit von den Schlafstadien in spezifischer Weise verändert sind. Auf diesem Hintergrund sollte unsere Studie folgende Fragen näher untersuchen:

- Sind die nächtlichen Veränderungen in den Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen abhängig vom Schlafvorgang an sich, oder unterliegt er einem schlafunabhängigen zirkadianen Rhythmus?
- Sind die Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen nach dem Aufwachen und in Konsequenz davon die Funktion des kardiovaskulären Effektorsystems abhängig vom Schlafvorgang an sich, oder unterliegen sie einem schlafunabhängigen zirkadianen Rhythmus?
- Gibt es Effekte unterschiedlicher Schlafstadien auf die Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin?
- Sind diese schlafstadienspezifischen Effekte auf die Katecholamin-Konzentrationen bei Tag- und Nachtschlaf identisch?
- Unterscheiden sich die kardiovaskulären Parameter Blutdruck und Herzfrequenz während und nach dem Schlaf in der Nacht- bzw. Tagschlafbedingung und sind diese Veränderungen parallel zu den Schwankungen der Katecholamin-Konzentrationen?

Diese Fragen wurde an einer Gruppe gesunder junger Männer untersucht, die nach entsprechender Vorbereitung während eines ungestörten Nachtschlafes und nach Schlafdeprivation während eines Tagschlafes untersucht wurden. Plasmakatecholamine wurden in 10 min Intervallen bestimmt, Herzfrequenz und Blutdruck wurden kontinuierlich erfaßt.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

An der Studie nahmen 12 gesunde, männliche Probanden im Alter zwischen 18 und 35 Jahren teil. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und gegen ein vorher festgesetztes Entgelt. Die Studie war von der Ethikkommission der Universität genehmigt worden und die Probanden legten ihr Einverständnis für die Teilnahme nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über den Sinn der Studie und ihrer möglichen Nebenwirkungen schriftlich nieder.

Die Probanden waren Nichtraucher, körperlich und seelisch gesund und bedurften keiner regelmäßigen Medikamenteneinnahme. Probanden mit Schlafstörungen oder gravierenden Veränderungen ihres Schlaf-Wach-Rhythmus wurden ausgeschlossen. Die Schlafgewohnheiten der Teilnehmer entsprachen Zubettgehen zwischen 22:30 und 0:30 Uhr und Aufstehen am Morgen. Da die Probanden in einem weiteren Studienabschnitt als Kontrollgruppe für eine Gruppe von Borderline-Hypertonikern dienen sollten, wurde besonderer Wert auf normotone Blutdruckwerte gelegt. Bei sämtlichen Probanden lag der im Sitzen gemessene Blutdruck in zwei zeitlich voneinander getrennten Messungen um die Mittagszeit unter 140 mmHg systolisch und diastolisch unter 90 mmHg.

Ab zwei Wochen vor Beginn der Experimente war es untersagt, Nachtdienste abzuleisten. Am Tag des Versuches sollten die Probanden morgens zur gewohnten Zeit aufstehen, im Laufe des Tages keinen zusätzlichen Schlaf abhalten und einen möglichst „normalen“ Tag verbringen. Dies beinhaltete Vermeiden von übermäßigen körperlichen Anstrengungen und außergewöhnlichem psychischen Streß. Die Probanden durften zudem am Tag des Experimentes keinen Alkohol, schwarzen Tee, Kaffee oder koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen und sollten mit dem Verzehr von Käse und Schokolade zurückhaltend sein.

Für den Versuch am Tage galten die selben Bedingungen mit dem Unterschied, daß die Teilnehmer die Nacht hindurch wach bleiben mußten und kein Nickerchen eingelegt werden durfte. Zwischen den Versuchen in der Nacht und am Tage lagen mindestens 2 Wochen.

Die Probanden ohne Schlaflaborerfahrungen nahmen an einer Eingewöhnungsnacht unter Versuchsbedingungen teil, um sie an die Situation im Schlaflabor zu

adaptieren. Dazu gehörten Ableitung eines EEGs, Legen einer Venenverweilkanüle jedoch ohne regelmäßige Blutentnahmen und Fixieren des Armes, an dem der Finapres befestigt war. Zusätzlich wurden die Probanden angewiesen, vor Versuchsbeginn in mindestens 2 Nächten ihren Arm in ähnlicher Weise am eigenen Bett zu fixieren. Eine dafür vorgesehene Schiene wurde von uns zur Verfügung gestellt.

Bei deutlicher Beeinträchtigung des Schlafverhaltens während der Eingewöhnungsnacht oder fehlender Adaptation war vorgesehen, die Probanden von der Studie auszuschließen, was in einem Fall notwendig wurde.

2.2. Versuchsaufbau

Jeder Proband wurde an zwei Versuchstagen mit unterschiedlichen Versuchsbedingungen untersucht. Die eine Versuchsbedingung bestand in ungestörtem Nachtschlaf, die andere in Tagschlaf nach vorangegangenem Schlafentzug. Die Reihenfolge der unterschiedlichen Versuchstage wurde randomisiert. Die Hälfte der Teilnehmer begann mit dem Nachtschlaf, die andere Hälfte mit dem Tagschlaf. Der Nachtschlaf startete um 23:30 Uhr mit Löschen des Lichts und dauerte bis 6:30 Uhr, anschließend wurden die Probanden sanft geweckt. Der Tagschlaf folgte einer Nacht des Schlafentzugs und war zum Nachtschlaf um 12 Stunden versetzt. Das Licht wurde von 11:30 Uhr bis 18:30 Uhr gelöscht und die Probanden durften während dieser Periode schlafen. Um eine gegenseitige Beeinträchtigung der Versuche durch eine der beiden Studienbedingungen auszuschließen, lagen mindestens zwei Wochen zwischen den beiden Bedingungen.

2.3. Versuchsablauf

Am Versuchstag, für den der Nachtschlaf vorgesehen war, wurden die Probanden um 19:30 Uhr in das Schlaflabor einbestellt. Die Zeit bis 20:00 Uhr nutzten die Probanden zur Akklimatisierung und Vorbereitung der kommenden Nacht. Während dieser Phase wurde ihnen eine großlumige Venenverweilkanüle (Venflon, Ohmeda, Helsingborg, Schweden) in den Unterarm gelegt und derselbe Arm zur Verringerung

von Artefakten und ungenauer Werte bei den Messungen des Finapres mittels einer Schiene am Bett fixiert. Der Versuch begann um 20:00 Uhr mit den ersten Blutabnahmen. Während dieser Zeit lagen die Probanden flach im Bett und mußten zunächst noch wachbleiben. Um 23:30 Uhr wurde das Licht gelöscht und die Schlafperiode begann. Nach dem Wecken um 6:30 Uhr schloß sich eine weitere 3 ½-stündige Ruhephase an, nach der der Versuch beendet war. Während dieser Zeit durften die Probanden lesen, Musik hören oder sich mit den Versuchsleitern unterhalten.

Die Aufzeichnungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgten kontinuierlich von 20:00 bis 10:00 Uhr. Die Registrierungen mittels Polygraphen fanden in der für Schlaf vorgesehenen Zeit zwischen 23:30 Uhr und 6:30 Uhr statt. Eine Infrarotkamera ermöglichte die Überwachung der Vorgänge im Schlafräum des Probanden ohne ihn zu stören.

Für die Tagschlafbedingung wurden alle Abläufe um 12 Stunden zeitlich versetzt übernommen. Die Probanden erschienen um 7:30 Uhr im Schlaflabor, die Baseline begann um 8:00 Uhr und Schlafen wurde ab 11:30 Uhr erlaubt. Nach wiederum 7 Stunden Schlaf wurden die Probanden geweckt und verbrachten erneut 3 ½ Stunden in liegender Position im Bett, bis um 22:00 Uhr der Versuch beendet war.

2.4. Polysomnographie

Zwischen 22:00 Uhr und 22:30 Uhr wurden den Probanden die Elektroden zur Registrierung von EEG, EOG und EMG angelegt, deren Registrierung nach Rechtschaffen und Kales (1968) zur Einteilung der Schlafstadien nötig sind. Hierfür wurden nicht polarisierbare Silberchlorid-Elektroden verwendet. Um das Anlegen der Elektroden zu erleichtern, wurde das Kopfende des Bettes für diesen Zeitraum um 30° angehoben. Vor dem Befestigen der Elektroden wurde die Haut mit einer Alkohollösung gereinigt, um den elektrischen Hautwiderstand zu senken und die Qualität der Ableitung zu erhöhen. Das EEG wurde mit Hilfe einer Elektrode am Vertex (Punkt Cz, nach dem internationalen 10-20 System) von der Schädelkalotte und einer Elektrode seitlich der Nase abgeleitet. Für das EOG wurden eine Elektrode über bzw. unter einem Auge für die vertikalen Augenbewegungen angebracht und eine Elektrode an der jeweiligen Schläfe für die horizontalen Augenbewegungen.

Um das EMG aufzuzeichnen, wurde eine Elektrode am Kinn unterhalb des Mundwinkels befestigt. Die Erdungselektrode wurde am Os mastoideus plaziert. Der Kontakt zur Haut wurde mittels Elektrodenpaste verbessert und die Elektroden mit Kleberingen befestigt. Wir fixierten die Elektroden mit zusätzlichen Pflasterstreifen, um einen sicheren Halt während des Schlafes zu gewährleisten. Die Elektrodenkabel wurden gebündelt in den Vorverstärker am Kopfende des Bettes gesteckt. Mit Hilfe einer Elektrodenkabelänge von ca. 1 m blieb den Versuchspersonen genügend Bewegungsfreiheit. Sowohl das Verbindungskabel des EEG-Vorverstärkers zum Mehrzeilenschreiber, als auch das Anschlußkabel des Finapres zum Aufzeichnungsgerät wurden durch die Öffnung in der Wand in den Nebenraum geleitet, wo sich die Versuchsleiter aufhielten. Diese Öffnung wurde nach Anschluß der Geräte verschlossen.

2.5. Kontinuierliche Erfassung von Herzfrequenz und Blutdruck

Die Messungen von Herzfrequenz und Blutdruck erfolgten nicht-invasiv mittels einer kleinen Fingermanschette Finapres (Finapres BP Monitor, Firma Ohmeda). Diese enthält einen photoplethysmographischen Volumentransducer und ein aufblasbares Luftkissen. Verbunden ist die Manschette mit einem schnellreagierenden Servokontrollsystem, das die sofortige Regulierung des Drucks, der auf den Finger und somit auf die Arterienwände ausgeübt wird, gewährleistet.

Steigt der Blutdruck, wird die Arterienwand ausgeweitet und das Volumen des Fingers vergrößert sich geringfügig. Diese Volumendifferenz wird dann von dem photoplethysmographischen Transducer registriert. Der Finapres-Monitor reagiert auf das wachsende Volumen mit seinerseits wachsendem Druck der Manschette bis der ursprüngliche Arterien Durchmesser und das ursprüngliche Blutvolumen wieder erreicht worden sind. Der auf diese Weise gemessene Blutdruck wird kontinuierlich dem intraarteriellen Druck angeglichen und ermöglicht so eine kontinuierliche Aufzeichnung der Drucke. Die Herzfrequenz wurde ebenfalls mittels Finapres kontinuierlich gemessen und aufgezeichnet. Der Gebrauch des Finapres führte auch bei längerer Anwendung zu keinerlei Schäden am Finger.

Eine Lageveränderung der Meßstation über Herzniveau führt zu ungenauen Werten. Aus diesem Grund fixierten wir den Arm des Probanden, an dem sich der Finapres

befand, mit Hilfe einer Schiene in Herzhöhe und horizontaler Lage am Bett. Die Probanden durften frei entscheiden, ob sie den Schlaf in Rücken- oder Bauchlage verbringen wollten. Die gewählte Lage wurde anschließend über die gesamte Dauer des Schlafes beibehalten. Da die Fixierung des Armes während des Schlafes einer Eingewöhnung bedarf, wurden die Probanden mit einer Schiene versorgt und angehalten, sie für mindestens zwei Nächte Zuhause anzulegen.

2.6. Blutentnahmen

Um den Schlaf der Probanden nicht zu stören, wurde das Blut über einen ca. 2 m langer Perfusorschlauch (Combidyn, Braun Melsungen AG) (Volumen 1,5 ml) vom Nachbarräum aus abgenommen. Dieser Schlauch war an der Verweilkanüle konnektiert und wurde durch eine Öffnung in der Wand ins Nebenzimmer geführt. Über diesen Schlauch wurde kontinuierlich eine isotonische Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) zugeführt, um einerseits ein Koagulieren zu verhindern und andererseits den durch die Blutentnahme bedingten Volumenverlust von ca. 400 ml auszugleichen.

Nach Abziehen von etwa 5 ml mit NaCl verdünntem Blut wurden ca. 3,5 ml Blut entnommen und in ein EGTA-Röhrchen mit reduziertem Glutathion (Blood collection tubes, Amersham International plc, Amersham UK) gegeben. Hierin wurde das Blut sofort zentrifugiert (4000 U/min), anschließend das Plasma abpipettiert und zwischenzeitlich bei -18°C tiefgefroren. Bis zur endgültigen Analyse wurden die Proben bei -70°C gelagert. Nach der Blutentnahme wurde die Kanüle mit wenigen Millilitern NaCl durchgespült und die kontinuierliche Gabe fortgesetzt.

In den Ruhephasen von 20:00 bis 23:00 Uhr und 7:00 bis 10:00 Uhr erfolgten die Blutentnahmen halbstündlich. Ab 23:00 Uhr, für die gesamte Dauer des Schlafes und einschließlich der ersten halben Stunde nach Aufwachen, also bis 7:00 Uhr, wurden die Blutentnahmen im Abstand von 10 Minuten vorgenommen.

2.7. Katecholaminbestimmung mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC)

Für jede einzelne Probe wurde eine Probenaufbereitungskartusche (Firma Chromosystems/ CP Sample Clean Up Columns, enthalten Aluminiumoxyd) entsprechend beschriftet. In diese wurde dann 0,3 ml Extraktionspuffer (300 µl TRIS-EDTA pH 8,5 (24 g TRIS, 2 g EDTA, 4 ml konz. HCL)), 50 µl Stabilisator (Glutathion 0,3074 g in 20 ml Bidest, pH 8,6), 50 µl Interner Standard (3,4-Dihydroxy-Benzylamin (500 pg in 50 µl in HClO₄ 0,1 M)) und 1 ml Plasmaprobe (Ethylenglykol-bis-aminoethylether-N,N,N,N-tetraessigsäure) gegeben.

Die Suspension wurde anschließend 30 min über Kopf geschüttelt, wobei die Katecholamine sich an das Aluminiumoxid der Kartusche binden. Der Plasmaüberstand wurde verworfen. Das Aluminiumoxid und die Katecholamine, die nun in der Kartusche verblieben sind, wurden dreimal mit 3 ml Waschpuffer (TRIS Wasser= 500 µl TRIS EDTA pH 8,6 in 100 ml Bidest) mit Hilfe eines VAC ELUT SPS 24 (Vakuumbbox) gewaschen. Der Waschpuffer wurde nach jeder Anwendung verworfen. Jetzt wurde die Kartusche bei 2.500 U/min 5 min trocken zentrifugiert.

Vor der Elution der Katecholamine wurde an die Probenaufbereitungskartusche das entsprechende Kunststoffprobengefäß angebracht. 100 µl des Elutionspuffers (100 mM HClO₄) wurden zugegeben, die Kartusche wurde kurz geschüttelt und dann im Kühlschrank 30 min inkubiert. Dann wurde die Kartusche mit den Probengefäßen 5 min bei 2.500 U/min zentrifugiert. Das Eluat der Probe befand sich jetzt in den Probengefäßen und wurde direkt in den Probengeber des HPLC-Systems überführt. 50 Mikroliter des Eluats werden in die HPLC injiziert.

An den Peaks des entsprechenden Chromatogramms wurde die Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin errechnet.

Das HPLC-System besteht aus einer Pumpe (Waters), einem Autosampler 717 plus (Waters), einer NOVA-Pack C Säule 3,9*150 mm (Waters), einem Elektrischen Detektor 460 (Waters) und einer Auswerteeinheit C-R4AX-Chromatopac (Shimadzu). Das System arbeitet bei einem Arbeitspotenzial von 5,5 nA und einem Grundstrom kleiner als 3 nA. Als Laufmittel wird ein Zitronensäurepuffer mit dem pH-Wert 5,6 verwandt.

Die Nachweisgrenze für Adrenalin lag bei 6,48 pg/ml und für Noradrenalin bei 6,02 pg/ml.

2.8. Zusammenfassung der Daten und statistische Auswertung

Die Schlaflauswertung erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) und wurde visuell durch zwei unabhängige Untersucher durchgeführt. Die Auswertung erfolgte in 30-Sekunden-Intervallen. Es wurde unterschieden zwischen der Wachphase (W), den Schlafstadien 1 (S 1) und 2 (S 2), dem Tiefschlaf (SWS), der eine Zusammenfassung der Stadien 3 und 4 beinhaltet, und dem REM-Schlaf.

Für jede Nacht wurde die Gesamtschlafzeit ermittelt, ebenso die Dauer sowie die prozentuale Verteilung der Schlafstadien, in denen der Schlaf verbracht wurde, bezogen auf die Gesamtschlafzeit. Die Schlaflatenz wurde definiert als die Zeitdauer zwischen Löschen des Lichtes und Beginn des Schlafes, der durch das erste Auftreten von Schlafstadium 1 gekennzeichnet ist. Die Latenzen der Stadien 2, SWS und REM-Schlaf wurde auf den Beginn der Schlafzeit bezogen. Zusätzlich zu der Analyse der Gesamtschlafzeit wurde eine Subanalyse für die erste und zweite Schlafhälfte durchgeführt.

Aus den einzelnen Meßwerten für Noradrenalin und Adrenalin sowie der Herzfrequenz, dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck wurden die Mittelwerte für die Wachphase vor dem Einschlafen (von 20:30 Uhr beim Nachtschlaf bzw. 6:30 Uhr beim Tagschlaf bis zum Einschlafen), für die Gesamtschlafzeit und für die auf das Aufwachen folgende morgendliche Wachphase (vom endgültigen Erwachen bis 22:00 Uhr respektive 10:00 Uhr) errechnet. Zusätzlich wurden von diesen Parametern Mittelwerte getrennt zu den einzelnen Schlafstadien errechnet.

Zur Untersuchung, ob der Änderung der Plasmakatecholaminkonzentrationen, der Herzfrequenz oder des Blutdrucks ultradiane Rhythmen zugrunde lagen, wurden mit den entsprechenden Daten Autokorrelationsanalysen durchgeführt. Diese Analysen wurden einzeln für jede Untersuchungsbedingung berechnet und nach einer Fisher's-Z-Transformation wurde eine gemittelte Korrelation errechnet. Die statistische Auswertung, welchen Effekt der Schlaf im Vergleich zum Wachzustand und der Nachtschlaf im Vergleich zum Tagschlaf auf die gemessenen Parameter hat, erfolgte durch eine ANOVA mit dem Meßwiederholungsfaktor Zeit und dem Gruppenfaktor Schlafbedingung (Nachtschlaf versus Tagschlaf) und durch anschließende Paarvergleiche zwischen den unterschiedlichen Bewußtseinszuständen und den jeweiligen Schlafstadien der beiden Untersuchungsbedingungen. Ebenso wurde der

Einfluß der Schlaftiefe auf die jeweiligen kardiovaskulären Parameter und die Katecholamine ermittelt. Die errechneten Freiheitsgrade wurden nach Greenhouse-Greiser korrigiert. Signifikanz wurde definiert als $p < 0,05$. Im Folgenden werden die Mittelwerte \pm die Standardfehler des Mittelwertes (SEM) der Parameter angegeben.

3. Ergebnisse

3.1. Schlaf

Generell gesehen unterschied sich der physiologische Verlauf der Schlafkurven nicht erheblich zwischen den Versuchsbedingungen des Tag- und Nachtschlafs. Tabelle 1 faßt die Charakteristika des Schlafes in beiden Versuchsbedingungen zusammen. Die Probanden schliefen im Durchschnitt am Tage 6,8 und in der Nacht 6,64 Stunden. Es wurden von allen Probanden sämtliche Schlafstadien durchlaufen. Im Nachtschlaf betrug der Anteil des Tiefschlafs 16,1%, im Tagschlaf 18,0%. Der Anteil des Wachens an der Gesamtschlafzeit war während des Tagschlafes signifikant größer als während der Nacht. Zudem zeigte sich ein tendentiell reduzierter REM-Schlaf Anteil. Dieser prozentuale Abfall des REM-Schlafes am Tage erreichte in einer zusätzlich durchgeführten Analyse der zweiten Schlafhälfte eine Signifikanz (Nachtschlaf: $26,9 \pm 2,6\%$, Tagschlaf: $17,7 \pm 2,7\%$, $F(1,12)=7,63$, $p<0,05$). Im Gegensatz dazu lag eine Tendenz zu vermehrtem Tiefschlaf in der zweiten Schlafhälfte des Tagschlafes im Vergleich zum Nachtschlaf vor ($10,0 \pm 2,6\%$ vs. $4,7 \pm 1,2\%$, $F(1,12)=4,1$, $p<0,07$).

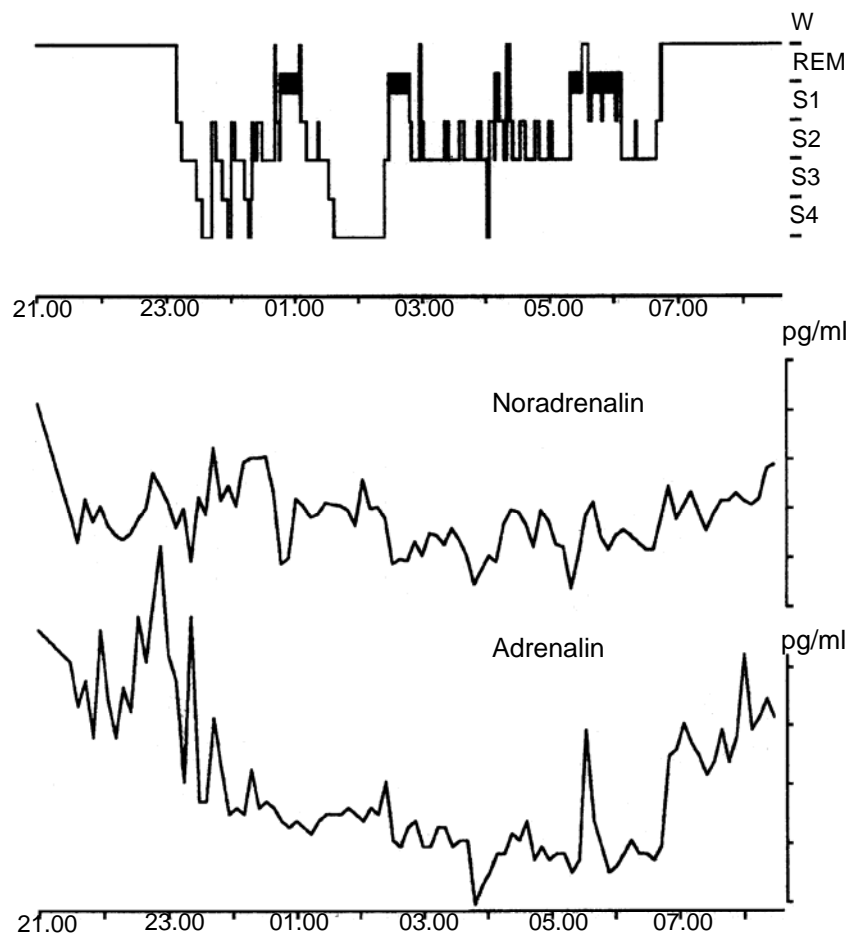


Abbildung 2:

Graphische Darstellung eines Schlaf- und Hormonprofils eines Probanden während einer Versuchsnacht. Im oberen Abschnitt wurden Wachzustand (W), die Schlafstadien 1-4 (S1-S4) und der REM-Schlaf (REM) dargestellt, darunter sind die Konzentrationsverläufe von Adrenalin und Noradrenalin abgebildet.

3.2. Katecholamine

Die AdrenalinKonzentrationen verglichen zwischen Nacht- und Tagschlaf zeigten einen unterschiedlichen Verlauf. In Abb. 3 und Tabelle 2 werden die durchschnittlichen Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen für die Wachphase vor dem Schlaf, der Schlafphase und der Wachphase nach dem Schlaf zusammengefaßt.

Unter Nachtschlafbedingungen sank die Plasmakonzentration von Adrenalin um die Einschlafzeit herum allmählich, um zum Zeitpunkt des Erwachens auf Werte vor dem Schlaf zurückzukehren. Während des Nachtschlafes wurden niedrigere Konzentrationen als in der Wachphase vor und nach dem Schlaf gemessen ($F(2,22)=9,48, p<0,005$).

Im Gegensatz zum Nachtschlaf sank in der Tagschlafbedingung die durchschnittliche AdrenalinKonzentration während des Schlafes nicht, sondern blieb beinahe auf dem identischen Niveau der Wachphase vor dem Schlaf. Demzufolge übertrafen die Konzentrationen im Schlaf des Tages die in der Nacht ($p<0,001$), während die Werte in der anschließenden Wachphase den übrigen Wachphasen in beiden Bedingungen glichen. Die PlasmaadrenalinKonzentrationen nach dem Tagschlaf zeigten einen deutlichen Anstieg im Vergleich zu der vorangegangenen Schlafphase und die Konzentrationen des Katecholamins lagen signifikant höher ($p<0,05$).

Anders als bei Adrenalin sanken die Plasmakonzentrationen von Noradrenalin während des Schlafes unabhängig von der Tageszeit, zu der geschlafen wurde ($F(2,22)=8,97, p<0,005$). Die Abnahme war sogar deutlicher in der Tagschlafbedingung als in der Nachtschlafbedingung, was jedoch größtenteils an den sehr hohen Ausgangswerten von Noradrenalin der Wachphase vor dem Tagschlaf liegen mag. Im Paarvergleich konnte nachgewiesen werden, daß die PlasmanoradrenalinKonzentrationen in der Wachphase vor dem Tagschlaf die Konzentrationen der entsprechenden Wachphase vor dem Nachtschlaf signifikant überstiegen ($p<0,001$). Nach dem Schlaf stiegen in beiden Untersuchungsbedingungen die Konzentrationen von Noradrenalin wieder gleich stark an und lagen in beiden Versuchsbedingungen signifikant über den Werten der im Schlaf verbrachten Zeit.

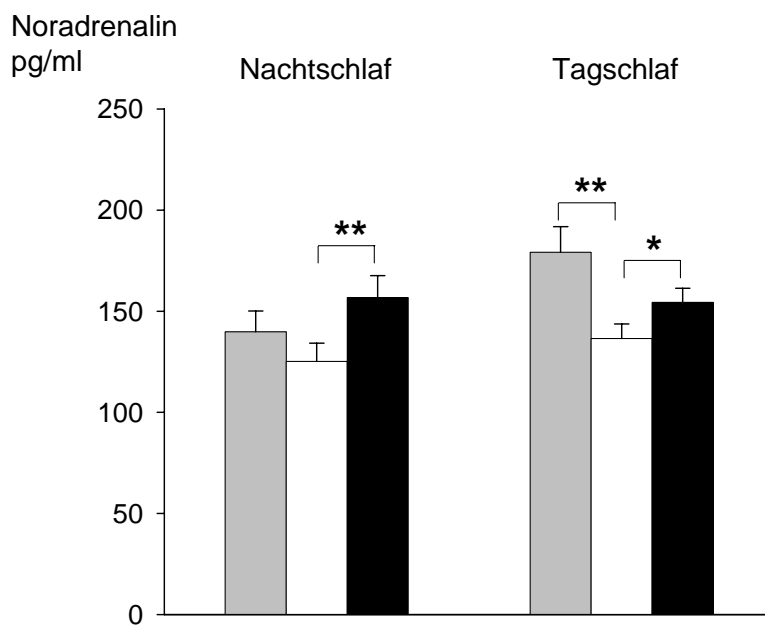
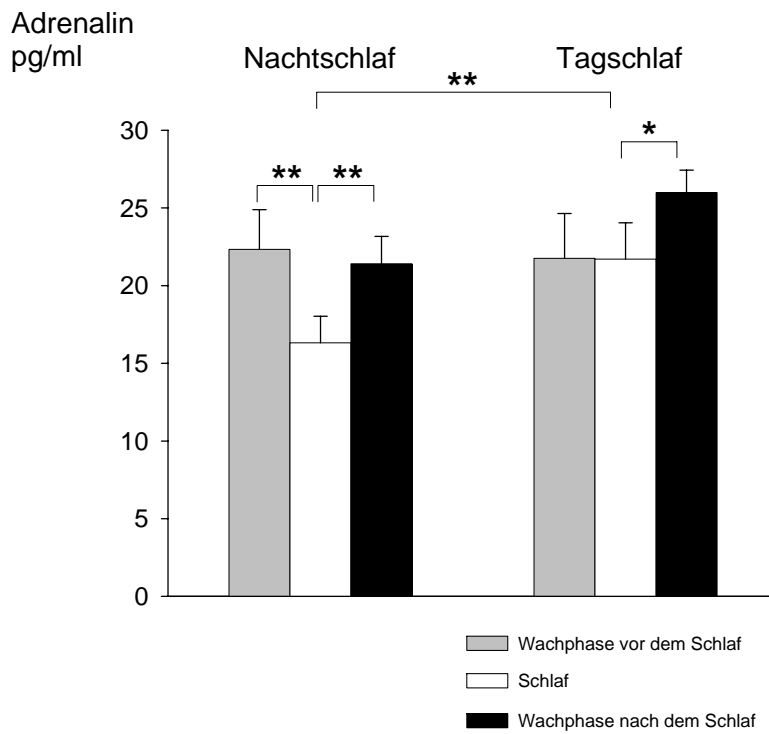


Abbildung 3:

Darstellung der mittleren Plasmakatecholaminspiegel für den Schlaf sowie die Wachphasen vor und nach dem Schlaf für die Nacht- und Tagschlafbedingung (n=12; Mittelwerte \pm SEM; * p<0,05; ** p<0,01)

3.3. Blutdruck und Herzfrequenz

Der systolische Blutdruck, der diastolische Blutdruck und die Herzfrequenz waren in den Wachphasen vor und nach dem Schlaf höher als während des Schlafes, unabhängig davon, ob der Schlaf in der Nacht oder am Tag stattfand ($F(2,22)=55,04, 18,51, 11,29, p<0,005$). Interessanterweise lagen der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Herzfrequenz im Anschluß an den Nachtschlaf niedriger als vor der Schlafperiode ($p<0,01$ für den jeweiligen Blutdruck bzw. $p<0,05$ für die Herzfrequenz). Dieser Effekt war während des Tagschlafes nicht zu beobachten. In der Wachphase nach dem Nachtschlaf wurden zusätzlich ein signifikant niedrigerer diastolische Blutdruck und eine signifikant niedrigere Herzfrequenz gemessen im Vergleich zur entsprechenden Wachphase im Anschluß an den Tagschlaf ($p<0,01$).

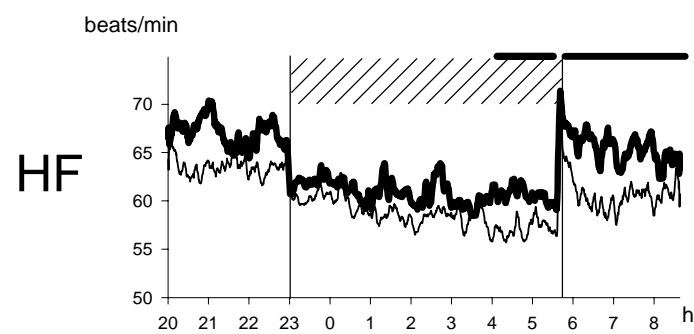
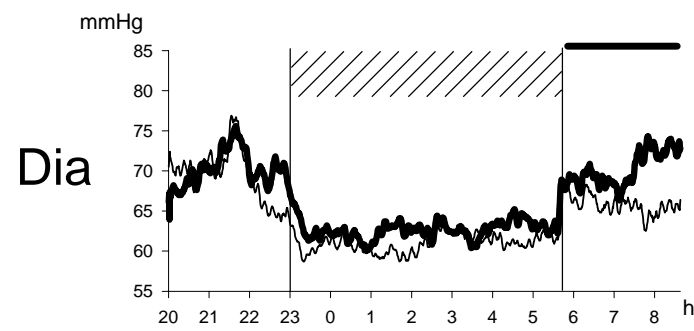
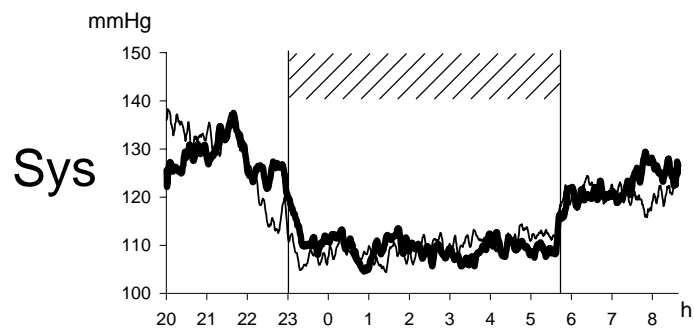
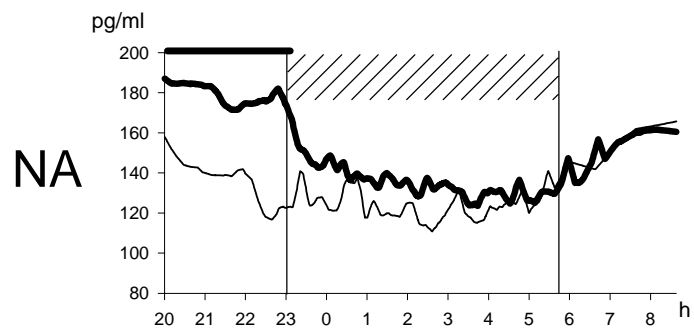
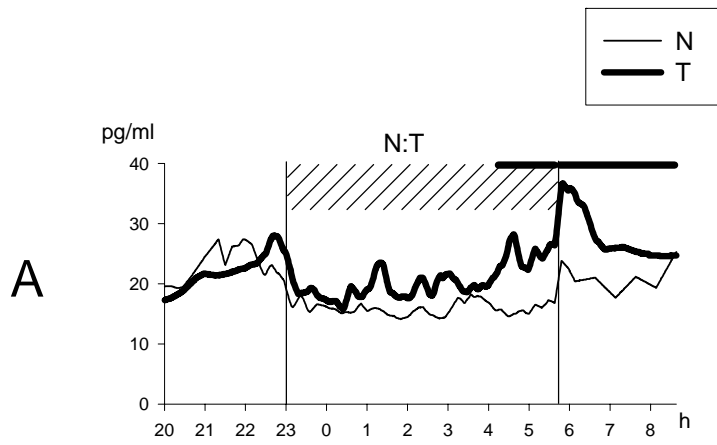


Abbildung 4: Darstellung der mittleren Katecholaminkonzentrationen (A: Adrenalin, NA: Noradrenalin), des Blutdrucks (Sys: systolisch, Dia: diastolisch) und der Herzfrequenz (HF) von 12 Probanden für die Versuchsbedingungen Nacht- (N) und Tagschlaf (T). Die jeweiligen Parameter wurden auf Einschlaf- und Aufwachzeitpunkt synchronisiert.

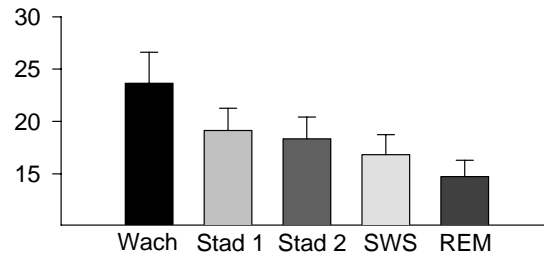
3.4. Katecholamine in einzelnen Schlafstadien

Während des Schlafes variierten die Plasmakonzentrationen der Katecholamine jeweils leicht in Abhängigkeit von den Schlafstadien, in denen sich der Proband befand (Adrenalin und Noradrenalin: $F(4,44)=22,02$, $p<0,001$, Schlafstadien: $F(4,44)=3,30$, $p<0,05$). Der Zeitpunkt des Schlafes zeigte hierbei keinen Einfluß auf die Schwankungen. Tabelle 3 veranschaulicht das Verhalten der Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin in Bezug zu den Schlafstadien in beiden Untersuchungsbedingungen. Während Adrenalin weniger variierte als Noradrenalin und die Ausprägung der Konzentrationsschwankungen geringer war, zeigte sich doch für beide Katecholamine ein gleichförmiger Abfall mit zunehmender Schlaftiefe. Die Plasmakonzentrationen waren am höchsten in den Wachphasen, mittlere Werte verzeichnete man im Schlafstadium 1, im Stadium 2 und im Tiefschlaf. Ein absolutes Minimum wurde während des REM-Schlafes erreicht.

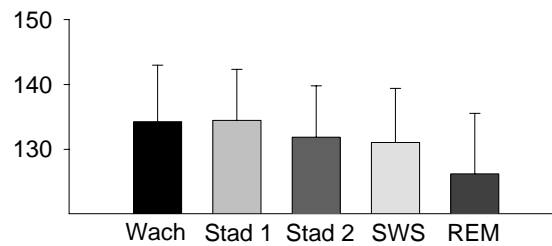
3.5. Blutdruck und Herzfrequenz in einzelnen Schlafstadien

Die unterschiedlichen Schlafstadien übten ebenfalls einen signifikanten Einfluß auf den systolischen und diastolischen Blutdruck und die Herzfrequenz aus ($F(4,44)=13,94$, $25,87$, $29,20$, $p<0,001$). Ebenso wie die Katecholamine sanken die Werte der systolischen und diastolischen Blutdrucke und die Herzfrequenzrate mit zunehmender Schlaftiefe. Im Gegensatz zu den Katecholaminen jedoch stieg der Blutdruck während des REM-Schlafes auf Werte vergleichbar mit denen des Wachzustandes. Der Anstieg der Herzfrequenz war weniger ausgeprägt, wenngleich vorhanden und vergleichbar mit zuvor gemessenen Werten in Schlafstadium 1.

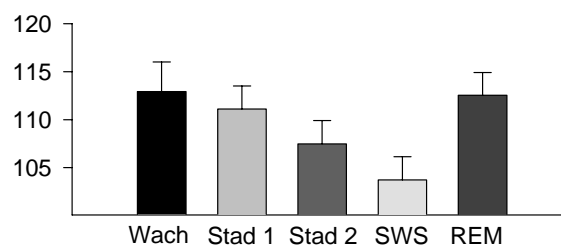
Adrenalin



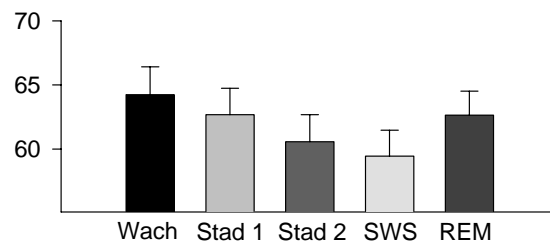
Noradrenalin



Systolischer Blutdruck



Diastolischer Blutdruck



Herzfrequenz

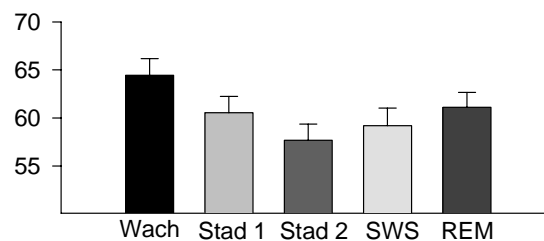


Abbildung 5:

Darstellung der mittleren Plasmakatecholaminspiegel (in pg/ml) und der kardiovaskulären Parameter (Blutdruck in mmHg, Herzfrequenz in beats/min) von 12 Probanden für den Wachzustand und die einzelnen Schlafstadien.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß des Schlafes auf die Plasmaspiegel von Adrenalin und Noradrenalin als Maß für die Aktivität des sympathischen Nervensystems untersucht. Zusätzlich erfaßten wir Herzfrequenz und Blutdruck als kardiovaskuläre Erfolgsparameter des sympathischen Systems. Von besonderem Interesse war, ob der Schlaf direkt Einflüsse auf die genannten Parameter hatte, oder ob darüber hinaus und eventuell unabhängig davon auch zirkadiane Einflüsse auf das sympathische und kardiovaskuläre System zu beobachten sind. Um diese zirkadianen Einflüsse zu erfassen, wurde im Anschluß an eine Nacht Schlafentzug ein Tagschlaf unter ansonsten identischen Versuchsbedingungen durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen für das Noradrenalin klare, schlafbezogene Einflüsse. Mit dem Einschlafen sinken die Noradrenalinwerte ab, dieser Effekt ist allerdings nur während des Tagschlafes und nicht während des Nachtschlafes signifikant. Sowohl für den Nacht- als auch für den Tagschlaf zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Noradrenalinpiegel nach dem Aufwachen. Ein insignifikanter Abfall der Noradrenalinpiegel beim Einschlafen in der Nacht wurde in einer vorausgegangenen Studie (Dodt 1997) bereits berichtet und diese Ergebnisse werden durch die jetzige Studie bestätigt.

Interessant ist, daß die morgendlichen Noradrenalinpiegel nach dem Schlafentzug und somit vor dem Tagschlaf höher sind als abends vor dem Nachtschlaf. Dies spricht für eine erhöhte Aktivierbarkeit des noradrenergen Systems in den Morgenstunden nach einer Nacht Schlafentzug. Diese Ergebnisse passen zu Untersuchungen bei Nachtarbeitern, für die eine erhöhte sympathische Aktivität berichtet wurde (Adams 1998, Mallion 1987, Ohira 2000). In der Gruppe des Tagschlafes ist aufgrund der erhöhten Ausgangswerte auch ein signifikanter Abfall der Noradrenalinwerte zu beobachten, die Noradrenalinpiegel während des darauf folgenden Schlafes unterscheiden sich nicht von denen des Schlafes in der Nacht.

In beiden Versuchsbedingungen steigen die Noradrenalinpiegel nach dem Aufwachen in Absolutwerten nur gering aber signifikant an. Dies entspricht den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie unserer Arbeitsgruppe, in der ein geringer Noradrenalinanstieg allerdings nicht signifikant wurde. Möglicherweise spielen für diese ungleichen Ergebnisse Unterschiede in den Versuchsprotokollen eine Rolle. In der Studie von Dodt et al. wurden die Probanden erst um 7:00 Uhr (in

unserer Studie um 6:30 Uhr) geweckt, dann wurde weiterhin in 7-minütigen Abständen bis 8:30 Uhr Blut abgenommen. In unserer Studie nahmen wir während der morgendlichen Wachphase Blut in 30-minütigen Abständen ab, dies allerdings bis 10:00 Uhr. Betrachtet man den Verlauf der Mittelwertskurven für das Noradrenalin (Abb. 4) erkennt man, daß das Noradrenalin nach dem Aufwachen kontinuierlich diskret steigt, sodaß die später als 8:30 Uhr am Morgen abgenommenen Noradrenalinwerte die signifikanten Unterschiede zu der Schlafzeit, die wir in unserem vorangegangenen Experiment nicht beobachten konnten, erklären könnten.

Bezüglich des Noradrenalins berichten vorausgegangene Studien (Akerstedt 1978, 1979, 1983, Linsell 1985, Tuck 1985) von einem zirkadianen Rhythmus der Sekretion mit signifikant niedrigeren Spiegeln während der Nacht. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden jedoch unterschiedliche Körperpositionen und körperliche Aktivität geduldet (Akerstedt 1978, 1979, 1983) und Katecholaminmessungen während einer 24-Stundenperiode vorgenommen. Dodt et al. konnten eine starke Erhöhung der Noradrenalinpiegel am Morgen allein durch das Aufrichten aus dem Liegen heraus feststellen. Studien, die die Körperposition nicht kontrollieren und auch körperliche Aktivität zulassen, sind deswegen nicht geeignet, eine von körperlicher Aktivität unabhängige zirkadiane Rhythmik des noradrenergen sympathischen Systems zu untersuchen.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse bezüglich Noradrenalin dafür, daß die Aktivität des noradrenergen sympathischen Systems, das während des Schlafs zu dem Noradrenalinblutpool beiträgt, im wesentlichen direkten Schlafeinflüssen unterliegt, weitere, zirkadiane Einflußfaktoren lassen sich aus unseren Befunden nicht ablesen. Entzug von Nachtschlaf bewirkt eine Erhöhung der Noradrenalinplasmaspiegel am Morgen.

Die Auswertungen der Katecholaminkonzentrationen bezüglich des Adrenalin weisen eindeutig einen zirkadianen Rhythmus nach. Während im Nachtschlaf ein signifikanter Abfall des Adrenalinpiegels nach Schlafbeginn mit ebensolchem signifikanten Wiederanstieg nach dem Aufwachen zu verzeichnen ist, läßt sich dies im Tagschlaf nicht beobachten.

Im Gegensatz zum Nachtschlaf unterliegen die AdrenalinKonzentrationen während der Tagschlafbedingung kaum schlafabhängigen Schwankungen, sondern halten sich

auch nach dem Einschlafen eindrucksvollerweise auf dem gleichen Niveau wie in der Wachphase vor dem Schlaf. Das Fehlen einer Absenkung im Plasmaspiegel des Adrenalin ist so ausgeprägt, daß es im Vergleich zum Nachtschlaf eine Signifikanz erreicht. Dieses Ergebnis veranschaulicht deutlich, daß die Adrenalinausschüttung keinen schlafabhängigen Prozessen unterliegt. Auch Aktivitätsänderungen oder Änderungen der Körperposition scheinen demnach keinen größeren Einfluß auf die AdrenalinKonzentration im Plasma zu haben. Es legt die Vermutung über eine zirkadiane Rhythmik im Sekretionsmuster des sympathomedullären Systems für das Adrenalin nahe. Nach dem Erwachen aus dem Tagschlaf zeigt sich wiederum ein Anstieg des Adrenalinpiegels, der signifikant ist und über dem Niveau der vorherigen Wachphase liegt.

Die Ergebnisse des Nachtschlafes bestätigen die Beobachtungen, die bereits in verschiedenen Studien bezüglich des Adrenalins gemacht werden konnten (Akerstedt 1978, 1979, 1983, Cameron 1987, Dodt 1997, Linsell 1985). In vorausgehenden Studien wurde die Vermutung über eine zirkadiane Rhythmik in der Adrenalinsekretion geäußert (Akerstedt et al 1978, 1979, 1983). Diese frühen Studien kontrollierten Plasmakatecholamine im Urin lediglich einmal in der Nacht und in einem Intervall von 2 Stunden am Tage. Diese Abstände in den Messungen lassen eine genaue Interpretation fraglich erscheinen, zumal die renale Ausscheidung der Katecholamine ohnehin einer eigenen zirkadianen Rhythmik unterliegt.

Weitere Studien beziehen sich auf Plasmaadrenalin, das in häufigeren Abständen überprüft wurde. Linsell (1985) konnte anhand 30-minütiger Kontrollen der AdrenalinKonzentrationen die niedrigsten Werte zu Nachtzeiten belegen und schloß somit ebenfalls auf eine zirkadiane Sekretionsrhythmik. Die Studie von Cameron und Kollegen (1987) widerspricht dieser These. Sie konnte keinen nächtlichen Abfall des Plasmaadrenalins nachweisen. Als Erklärungsansatz für erniedrigte Adrenalinwerte in der Nacht bietet sie die verringerte körperliche Aktivität und den Wechsel der Körperposition vom Stehen zum Liegen. Dennoch erschwert die geringe Probandenzahl die Interpretation dieser Studie, da eventuell vorhandene Unterschiede anhand von 4 Probanden nur schwer erkennbar sind. Zusätzlich wurde eine ungenaue Meßmethode in Form des Radioimmunoassay verwendet, die bei äußerst niedrigen Adrenalinwerten, wie in unserer Studie, Detektionsschwierigkeiten aufweisen würde. Wir verwendeten die sensitivere HPLC in unserer Arbeit, um derartige Meßungenauigkeiten auszuschließen.

Dodt und Kollegen hingegen beschrieben ebenfalls einen Konzentrationsabfall des Adrenalins während der Nacht und schlossen auf eine zirkadiane Rhythmik. Sie untersuchten Plasmakatecholamine in 7-minütigen Abständen (Dodt et al. 1997).

In unserer Studie läßt sich ein Abfall der Adrenalinspiegel während der Nacht nachweisen, wenngleich daraus nicht grundsätzlich ein zirkadianer Rhythmus geschlossen werden kann ohne den Vergleich mit einem Tagschlaf. Mit Hilfe unseres Versuchsprotokolls läßt sich jedoch diese Schlußfolgerung als zulässig bezeichnen.

Schlafstadienabhängige Unterschiede in den Katecholaminspiegeln lassen sich im Vergleich zwischen Tag- und Nachtschlaf nicht erkennen. Der konstante Abfall der Adrenalin- und Noradrenalinspiegel von Schlafstadium 1 bis zum Tiefschlaf ist in beiden Versuchsnächten vergleichbar und findet seine niedrigsten Werte im REM-Schlaf. Für Tag- und Nachtschlaf zusammengefaßt ergeben sich signifikant niedrige Werte im Vergleich zu den Schlafstadien 1 bis 4. Bereits Dodt et al. konnten in ihrer Studie ebenfalls einen signifikanten Abfall der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen im REM-Stadium verglichen mit den übrigen Schlafstadien feststellen.

Die Beobachtung, daß die Katecholaminkonzentrationen im REM-Schlaf im Vergleich zum Non-REM-Schlaf signifikant absanken, spricht für eine Hemmung der Aktivität des SNS während dieser Phase. Studien, die weniger häufig Blutentnahmen durchführten, konnten keinen Abfall der Katecholaminkonzentrationen während des REM-Schlafes feststellen (Linsell 1985, Stene 1980). Blutentnahmen im Abstand von 20 Minuten jedoch können möglicherweise eine verlässliche Einschätzung der Plasmakatecholaminkonzentrationen im REM-Schlaf nicht gewährleisten, da die REM-Phasen im Schnitt meist kürzer als dieses Entnahmeintervall sind.

Die kardiovaskulären Parameter zeigen während der Wachphase vor dem Schlaf und auch während des Schlafes keine tages- oder nachtspezifischen Unterschiede. Der systolische sowie der diastolische Blutdruck fällt im Vergleich zur Wachphase vor dem Schlaf ab, ebenso die Herzfrequenz. Im Schlaf selber finden sich mit zunehmender Schlaftiefe niedrigere Blutdruckwerte und eine niedrigere Herzfrequenz. Im REM-Schlaf dagegen erhöhen sich der systolische und diastolische Blutdruck signifikant im Vergleich zu den übrigen Schlafstadien bis auf Werte der

Wachphase vor dem Schlaf oder Werte des Schlafstadium 1. Gleiches gilt für die Herzfrequenz.

Vergleicht man dies mit Ergebnissen aus früheren Untersuchungen, so stellt man Übereinstimmungen fest. Es ist bereits beschrieben, daß es in der REM-Phase zu mikroneurographisch erfaßten Erhöhungen der sympathischen Aktivität von Nerven an Gefäßmuskeln kommt (Hornyak 1991, Okada 1991, Somers 1993). Auch unsere Beobachtung der kardiovaskulären Parameter zeigen eine im REM-Schlaf signifikante Erhöhung der Werte im Vergleich zum Non-REM-Schlaf. Dies steht jedoch nicht im Widerspruch zu den niedrigen Katecholaminkonzentrationen in dieser Schlafphase, da Tierexperimente während einer Aktivitätszunahme der die Gefäßmuskel innervierenden Fasern eine Abnahme der sympathischen Aktivität an anderen Organen wie der Niere, dem Herzen und dem Splanchnikusgebiet feststellten. Zudem spielt trotz Unkenntnis des genauen Anteils des Noradrenalins aus dem Muskelgefäßbett an der Plasmagesamtkonzentration dieser vermutlich eine lediglich untergeordnete Rolle und wäre hinsichtlich der übrigen Zusammensetzung vernachlässigbar. Der REM-Schlaf kann daher zu niedrigen Plasmakonzentrationen der Katecholamine führen, obgleich die SNS-Aktivität in dieser Phase teilweise erhöht sein kann (Esler 1990). Unsere Beobachtungen bestätigen somit eine Zunahme der sympathischen Wirkungen am Herzen während des REM-Schlafes, die an der Herzfrequenzerhöhung sichtbar wird, und eine insgesamt erniedrigte sympathomedulläre Aktivität, welche durch niedrige Adrenalinplasmakonzentrationen gekennzeichnet ist.

Ein besonders interessantes Ergebnis unserer Studie ist, daß der diastolische Blutdruck nach dem Aufwachen in der Tagschlafbedingung höher liegt als in der gleichen Phase der Nachtschlafbedingung. Dies spricht dafür, daß zirkadiane Einflußfaktoren im Nachtschlaf dafür sorgen, daß der Blutdruck nach dem Aufwachen nicht so hoch liegt wie vor dem Einschlafen. Dieser blutdrucksenkende Effekt ist beim Tagschlaf nicht zu beobachten, hier sind die Blutdrucke vor und nach dem Einschlafen nicht signifikant unterschiedlich. Ähnlich wie der diastolische Blutdruck verhält sich auch die Herzfrequenz. Während diese in der Nachtschlafbedingung morgens im Vergleich zur Schlafphase nicht signifikant ansteigt und deswegen auch signifikant niedriger liegt als zur Wachphase vor dem Einschlafen, sind die Veränderungen in der Tagschlafbedingung hierzu deutlich unterschiedlich. Wie im Nachtschlaf erniedrigt sich die Herzfrequenz signifikant

während des Schlafes am Tage, steigt am Morgen aber sehr viel deutlicher an und ist zu den Werten vor dem Schlaf nicht signifikant unterschiedlich. Auch für die Herzfrequenz ist also ein Erholungseffekt des Tagschlafes nicht zu erkennen.

Ob andere endokrine Systeme, die während des Tagschlafes eine vom Nachtschlaf differente Aktivität zeigen, wie z. B. das hypothalamo-hypophysär-adrenokortikale System, für die fehlende Blutdruckabsenkung im Anschluß an die Schlafperiode verantwortlich sind, läßt sich auf Grund der von uns erhobenen Daten nicht beantworten. Für Cortisol ist z.B. bekannt, daß die Konzentrationsspiegel während eines Tagschlafes nicht auf die Werte während eines Nachtschlafes absinken. Tagschlaf bewirkt keine Suppression der Cortisolausschüttung und vermag daher den zirkadianen Rhythmus nicht zu stören (Pietrowsky 1994, Weibel 1995, 1998). Erhöhte Cortisonkonzentrationen wiederum können eine Blutdrucksteigerung bewirken und bieten somit einen weiteren Erklärungsansatz für die von uns beobachteten kardiovaskulären Effekte nach dem Tagschlaf. Durch die häufigen Blutentnahmen für die Katecholaminbestimmungen konnten innerhalb unseres Versuchsprotokolls leider keine weiteren hormonellen Parameter mehr bestimmt werden.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie untersuchten wir das Sekretionsmuster der Katecholamine und die kardiovaskulären Parameter Blutdruck und Herzfrequenz während des Schlafes in der Nacht, am Tage und den Wachphasen vor und nach dem Schlaf.

An 12 gesunden männlichen Probanden wurden zwischen 23:00 und 7:00 Uhr beim Nachtschlaf sowie beim Tagschlaf zwischen 11:00 und 19:00 Uhr in 10-minütigen Abständen Blutentnahmen zur Bestimmung von Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen durchgeführt. In den übrigen Wachperioden wurden Blutentnahmen alle 30 Minuten vorgenommen. Der Schlaf fand zwischen 23:30 und 6:30 Uhr, respektive zwischen 11:30 und 18:30 Uhr statt. Der Schlaf wurde polysomnographisch aufgezeichnet, Blutdruck und Herzfrequenz wurden kontinuierlich registriert.

Die mittleren Adrenalin- und NoradrenalinKonzentrationen lagen während des Schlafes in der Nacht signifikant niedriger als in den Wachperioden vor und nach dem Schlaf. Parallel dazu fielen Blutdruck und Herzfrequenz während des Schlafens ab. Während des REM-Schlafes waren sowohl die Konzentrationen von Adrenalin als auch von Noradrenalin signifikant niedriger als in den Schlafstadien 1 und 2 und während des Deltaschlafes. Die AdrenalinKonzentrationen stiegen nach dem Aufwachen langsam wieder an, die NoradrenalinKonzentrationen überstiegen sogar die Werte vor dem Schlaf.

Die NoradrenalinKonzentrationen fielen ebenfalls im Tagschlaf signifikant zu den Werten vor dem Schlaf ab, die AdrenalinKonzentrationen hielten sich jedoch konstant in dem Bereich der Wachphase vor dem Schlaf. Auch nach dem Schlaf waren die Plasmakonzentrationen von Adrenalin erhöht und übertrafen sogar die Konzentrationen der Wachphase nach dem Schlafen in der Nachtbedingung.

Für eine schlafassoziierte Steuerung des Sekretionsmusters von Adrenalin spricht in unserer Studie die niedrige Plasmakonzentration während des Schlafes verglichen mit den vorangehenden und nachfolgenden Wachphasen. Gegen einen schlafbedingten Prozeß spricht hingegen die geringe Schwankungsbreite des Adrenalins in der Tagschlafbedingung, in der auch nach Schlafbeginn Konzentrationen vergleichbar mit denen der Wachphase vor dem Schlafen nachgewiesen wurden. Variationen des Plasmaadrenalins innerhalb des Schlafes, wenn auch geringer ausgeprägt, zeigten sich jedoch auch unter

Tagschlafbedingungen. Mit zunehmender Schlaftiefe nahmen die AdrenalinKonzentrationen ab. Das deutet auf einen gewissen schlafassoziierten Einfluß auf das sympathomedulläre System bei einer übergeordneten zirkadianen Regulation in der Aktivität des sympathomedullären Astes des SNS.

Noradrenalin weist im Gegensatz zu Adrenalin unabhängig vom Zeitpunkt des Schlafes ein an den Schlaf gekoppeltes Sekretionsmuster.

Systolischer und diastolischer Blutdruck und die Herzfrequenz zeigen unabhängig von der Versuchsbedingung einen gleichsinnigen Verlauf, der durch Abfall der Werte im Non-REM-Schlaf und Anstieg im REM-Schlaf gekennzeichnet ist. Der morgendliche Blutdruckanstieg unterliegt partiell zirkadianen Einflüssen. Nachtschlaf führt zu einer Erniedrigung der morgendlichen Blutdruckwerte nach dem Aufwachen im Vergleich zu den Werten vor dem Einschlafen. Dieser blutdrucksenkende Effekt des Nachtschlafes ist nach dem Tagschlaf nicht zu beobachten und könnte durch die höhere Aktivität des sympathomedullären Astes des sympathischen Systems während des Tagschlafes bedingt sein.

Unsere Studie zeigt, daß die sympathomedulläre Aktivität zirkadianen Einflüssen unterliegt, bei deren Störung ein erhöhter Blutdruck nach dem Aufwachen resultiert. Damit wird durch unsere Studie verdeutlicht, daß der Schlaf für die Blutdruckregulation am Morgen eine Erholungsfunktion besitzt, die auf zirkadianen Einflüssen beruht und das sympathomedulläre System mit einbezieht.

6. Anhang

Tabelle 1:

Prozentuale Verteilung der Schlafstadien (S1, S2, SWS, REM-Schlaf) und des Wachzustandes bezogen auf die Gesamtschlafzeit während des Nachtschlafes und des Tagschlafes. Gesamtschlafzeit und Einschlaf latenz (Zeit zwischen Lichtlöschen und erstem Auftreten von Schlafstadium 1) in Minuten.

Tabelle 2:

Mittlere Plasmakonzentrationen (\pm SEM) von Adrenalin und Noradrenalin während des Schlafes und den Wachperioden vor und nach dem Schlafen für Nachtschlaf und Tagschlaf in pg/ml.

Tabelle 3:

Mittlere Meßwerte (\pm SEM) des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mm/Hg und der Herzfrequenz/min während des Schlafes und den Wachperioden vor und nach dem Schlafen für Nachtschlaf und Tagschlaf.

Tabelle 4:

Mittlere Plasmakonzentrationen (\pm SEM) von Adrenalin und Noradrenalin in den einzelnen Schlafstadien für Nachtschlaf und Tagschlaf in pg/ml. Für die Statistik der Schlafassoziation der entsprechenden Parameter wurden die Tag- und Nachtschlafbedingungen zusammengefaßt.

Tabelle 5:

Mittlere Meßwerte (\pm SEM) des systolischen und diastolischen Blutdrucks in mm/Hg und der Herzfrequenz/min in den einzelnen Schlafstadien für Nachtschlaf und Tagschlaf. Für die Statistik der Schlafassoziation der entsprechenden Parameter wurden die Tag- und Nachtschlafbedingungen zusammengefaßt.

Tabelle 1:

	Nachtschlaf		Tagschlaf	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
Gesamtschlafzeit	23.0	± 8.70	9.2	± 2.47
Einschlaflatenz	398.5	± 8.70	411.3	± 2.47
%				
W	5.9	± 1.61	13.1	± 2.65 *
S1	12.4	± 2.33	11.4	± 1.09
S2	44.8	± 3.36	39.9	± 1.73
SWS	16.1	± 1.27	18.0	± 0.03
REM	20.7	± 1.38	17.6	± 1.37 §

* $p < 0,05$

§ $p < 0,01$ im Vergleich zum Nachtschlaf

Tabelle 2:

	Nachtschlaf		Tagschlaf	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
<u>Adrenalin</u>				
Wachphase vor Schlaf	22.33	± 2.56	21.76	± 2.88
Schlaf	16.32	± 1.70 ##	21.71	± 2.33 **
Wachphase nach Schlaf	21.41	± 1.76 §§	25.99	± 1.44 * §
<u>Noradrenalin</u>				
Wachphase vor Schlaf	139.85	± 10.29	179.22	± 12.59 **
Schlaf	125.19	± 9.07 #	136.53	± 7.11 ##
Wachphase nach Schlaf	156.73	± 10.90 §§	154.38	± 6.96 §

** p<0,01; * p<0,05 für den Paarvergleich mit Nachtschlaf

p<0,01; # p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechender Wachperiode vor dem Schlaf

§§ p<0,01; § p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechender Schlafperiode

Tabelle 3:

	Nachtschlaf		Tagschlaf	
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM
<u>Systolischer Blutdruck</u>				
Wachphase vor Schlaf	128.95	± 2.76	127.98	± 3.33
Schlaf	110.25	± 1.95 ##	110.51	± 3.07 ##
Wachphase nach Schlaf	120.63	± 3.12 ## §§	123.89	± 2.63 §§
<u>Diastolischer Blutdruck</u>				
Wachphase vor Schlaf	69.37	± 1.49	70.01	± 2.64
Schlaf	61.43	± 1.31 ##	63.26	± 2.77 ##
Wachphase nach Schlaf	65.35	± 1.71 ## §	71.36	± 2.63 ** §§
<u>Herzfrequenz</u>				
Wachphase vor Schlaf	63.81	± 2.13	67.04	± 1.79
Schlaf	58.94	± 1.70 ##	61.49	± 1.66 * ##
Wachphase nach Schlaf	60.52	± 1.72 #	65.08	± 1.79 * §§

** p<0,01; * p<0,05 für den Paarvergleich mit Nachtschlaf

p<0,01; # p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechender Wachperiode vor dem Schlaf

§§ p<0,01; § p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechender Schlafperiode

Tabelle 4:

	Nachtschlaf		P	Tagschlaf	
	Mittelwert	SEM		Mittelwert	SEM
<u>Adrenalin</u>					
Wachperiode	18.28	± 2.46		29.01	± 4.07
Stadium 1	16.04	± 1.78	** ## §§	22.24	± 2.65
Stadium 2	15.89	± 1.86	** ## §§	20.78	± 2.68
SWS	15.86	± 1.83	** ##	17.80	± 2.18
REM	13.90	± 1.61	**	15.55	± 1.73
<u>Noradrenalin</u>					
Wachperiode	128.99	± 11.52		139.57	± 8.44
Stadium 1	127.78	± 9.34	#	141.14	± 8.03
Stadium 2	127.10	± 9.82	#	136.63	± 7.41
SWS	130.05	± 11.41		132.06	± 6.76
REM	119.54	± 11.13	*	132.94	± 2.73

** p<0,01; * p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechenden Wachperioden

p<0,01; # p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechendem REM-Schlaf

§§ p<0,01; § p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechendem Tiefschlaf (SWS)

Tabelle 5:

	Nachtschlaf		P	Tagschlaf	
	Mittelwert	SEM		Mittelwert	SEM
<u>Systolischer Blutdruck</u>					
Wachperiode	113.62	± 3.12		112.26	± 3.64
Stadium 1	111.59	± 2.22	§§	110.65	± 3.23
Stadium 2	107.04	± 2.08	** ## §§	107.92	± 3.28
SWS	104.00	± 2.49	** ##	103.45	± 3.02
REM	114.48	± 2.33		110.61	± 3.75
<u>Diastolischer Blutdruck</u>					
Wachperiode	63.85	± 1.70		64.63	± 3.06
Stadium 1	62.10	± 1.56	* §§	63.29	± 3.02
Stadium 2	59.86	± 1.53	** ## §	61.29	± 2.96
SWS	59.32	± 1.55	** ##	59.60	± 2.82
REM	63.10	± 1.49		62.18	± 2.97
<u>Herzfrequenz</u>					
Wachperiode	63.21	± 2.05		65.68	± 1.76
Stadium 1	59.73	± 1.88	** §	61.38	± 1.83
Stadium 2	56.78	± 1.85	** ## §§	58.62	± 1.78
SWS	57.99	± 2.06	** #	60.42	± 2.03
REM	59.45	± 1.86	**	62.77	± 1.64

** p<0,01; * p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechenden Wachperioden

p<0,01; # p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechendem REM-Schlaf

§§ p<0,01; § p<0,05 für den Paarvergleich mit entsprechendem Tiefschlaf (SWS)

7. Literaturverzeichnis

Adams SL, Roxe DM, Weiss J, Zhang F, Rosenthal JE. Ambulatory blood pressure and Holter monitoring of emergency physicians before, during, and after a night shift. *Acad Emerg Med.* 1998; 5: 871-7.

Akerstedt T, Gillberg M. Circadian variation of catecholamine excretion and sleep. *Eur J Appl Physiol.* 1983; 51: 203-210.

Akerstedt T, Levi L. Circadian rhythms in the secretion of cortisol, adrenaline and noradrenaline. *Eur J Clin Invest.* 1978; 8: 57-58.

Akerstedt T, Froberg JE. Sleep and stressor exposure in relation to circadian rhythms in catecholamine excretion. *Biol Psychology.* 1979; 8: 69-80.

Aserinski E, Kleitman N. Regulatory periods of eye motility and concurrent phenomena during sleep. *Science.* 1953; 118: 273-292.

Baghdoyan HA, Monaco AP, Rodrigo-Anulo ML, Assens F, McCarley RW, Hobson JA. Microinjection of neostigmine into the pontine reticular formation of cats enhanced desynchronized sleep signs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984; 231: 173-80.

Baghdoyan HA, Rodrigo-Anulo ML, McCarley RW, Hobson JA. A neuroanatomical gradient in the pontine tegmentum for the cholinceptive induction of desynchronized sleep signs. *Brain Res.* 1987; 414:245-61.

Berger H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Arch Psych Nervenkrank.* 1929; 87: 527-570.

Birbaumer N. *Physiologische Psychologie.* Springer Verlag. 1975; 94-110.

Cameron OG, Curtis GC, Zelnik T, McCann D, Roth T, Guire K, Huber-Smith M. Circadian fluctuation of plasma epinephrine in supine humans. *Psychoneuroendocrinology.* 1987; 12: 41-51.

Cespuglio R, Faradji H, Gomez ME, Jouvet M. Single unit recordings in the nuclei raphe dorsalis and magnus during the sleep waking cycle of semichronic prepared cats. *Neurosci lett.* 1981; 24: 133.

Cespuglio R, et al. Differential pulse voltametry in brain tissue. *Brain Res.* 1981; 223: 299-311.

Clarenbach P, Birmanns B, Jaursch-Hanke C. The effect of ritanserin on sleep and hormones in men. 1988; In: Koella WP, Obal F, Schultz H, Visser P (Hrg.). *Sleep.* 1986; Gustav Fischer Verlag, Stuttgart: 355-358.

Delorme F, Froment JL, Jouvet M. Suppression du sommeil par la p-chloro-metamphetamine et la p-chlorophenyl-alanine. *C R Soz Biol.* 1966; 160: 2347-51.

Dotz C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension.* 1997; 30: 71-76.

Ehlers CL, Kupfer DJ. Effects of age on and REM sleep parameters. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1989; 72: 118-125.

Esler M, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Horne M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: Source, fate, and functions. *Physiological Rev.* 1990; 70: 963-985.

Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Zinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation.* 1990; 81: 537-547.

Hess WR. Der Schlaf. *Schweiz Med Wochenschrift.* 1931; 61: 849.

Hobson JA, McCarley RW, Nelson JP. Location and spike train characteristics of cells in the anterodorsal pons having selective decreases in firing rate during desynchronized sleep. *J Neurophysiol.* 1983; 50: 770-83.

Hobson JA. Sleep and dreaming. *J Neurosci.* 1999; 10: 371-82.

Inouye ST, Kawamura H. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic island containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 5962-5966.

Jouvet M, Renault JF. Insomnie persistante apres lesions des noyaux du raphe chez le chat. *C R Soz Biol (Paris).* 1966; 159: 1595-9.

Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep. *Science.* 1969; 163: 32-41.

Jouvet M. Indolamines and sleep-inducing factors. *Exp Brain Res (Suppl.).* 1984; 8: 81-94.

Kimura F, Mc Geer PL, Peng JH, Mc Geer EG. The central cholinergic system studied by choline acetyltransferase immunohistochemistry in the cat. *J Comp Neurol.* 1982; 200: 151-158.

Koella WP. Serotonin and sleep. *Exp Med Surg.* 1969; 27: 157-174.

Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE, Brown MJ, Causon RC. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60: 1210-1215.

Mallion JM, de Gaudemaris R, Monzie A, Battistella P, Siche JP. Arterial pressure and shift work activities. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1987; 80: 897-904.

McCarley RW, Massoquoi S. The REM-sleep ultradian rhythm: a limit cycle mathematical model. In: Schultz H, Lavie P, (Hrg.). *Ultradian rhythms in physiology and behaviour.* Springer, Berlin. 1985; 260-271.

Moruzzi G. Le développement des connaissances sur l'organisation et les fonctions de substance réticulaire. *J Physiol, Paris*. 1975; 70: 681.

Ohira T, Tanigawa T, Iso H, Odagiri Y, Takamiya T, Shimomitsu T, Hayano J, Shimomoto T. Effects of shift work on 24-hour ambulatory blood pressure and its variability among Japanese workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000; 26: 421-6.

Okada H, Iwase S, Mano T, Sugiyama Y, Watanabe T. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in men. *Brain*. 1991; 114: 1281-1295.

Pappenheimer JR, Koski G, Fencel V, Karnovsk ML, Krueger JM. Extraction of sleep-promoting factor S from cerebrospinal fluid and from brains of sleep deprived animals. *J Neurophysiol*. 1975; 38: 1299-1311.

Pietrowsky R, Meyer R, Kern W, Born J, Fehm HL. Effects of diurnal sleep on secretion of cortisol, luteinizing hormone, and growth hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78: 683-7.

Prinz PN, Vitiello MV, Smallwood RG, Schoene RB, Halter JB. Plasma norepinephrine in normal young and aged men: relationship with sleep. *J Gerontol*. 1984; 39: 561-567.

Prinz PN, Halter J, Benedetti C, Raskind M. Circadian variation of plasma catecholamines in young and old men: relation to rapid eye movement and slow wave sleep. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 49: 300-304.

Puizillout JJ, Gaudin-Chazal G, Sayadi A, Vigier D. Serotonergic mechanisms and sleep. *J Physiol, Paris*. 1981; 77: 415-434.

Rechtschaffen A, Kales A. A manual for the standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington, DC: National Institute of neurological diseases and blindness. Neurological Information Network, 1968.

Rusak B, Zucker I. Neural regulations of circadian rhythms. *Physiol Rev.* 1979; 59: 449-526.

Siegel JM. Behavioral functions of the reticular formation. *Brain Res.* 1979; 1: 65-71.

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993; 328: 303-307.

Stene M, Panagiotis N, Tuck ML, Sowers JR, Mayes D, Berg G. Plasma norepinephrine levels are influenced by sodium intake, glucocorticoid administration, and circadian changes in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51: 1340-1345.

Takeuchi S, Iwase S, Mano T, Okada H, Sugiyama Y, Watanabe T. Sleep-related changes in human muscle and skin sympathetic nerve activities. *J Autonomic Nervous System.* 1994; 47: 121-129.

Tuck M, Stern N, Sowers JR. Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: relation with the circadian pattern of arterial blood pressure. *Am j Cardiol.* 1985; 55: 112-115.

Wallin BG. Muscle sympathetic activity and plasma concentrations of noradrenaline. *Acta Physiol Skand.* 1984; Suppl. 527: 21-24.

Wallin BG. Relationship between sympathetic nerve traffic and plasma concentrations of noradrenaline in men. *Pharmacol Toxicol.* 1988; Suppl. 1: 9-11.

Wallin BG, Esler M, Dorward P, Eisenhofer G, Ferrier C, Westerman R, Jennings G. Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to the skeletal muscle in humans. *J Physiol.* 1992; 453: 45-58.

Weibel L, Follenius M, Spiegel K, Ehrhart J, Brandenberger G. Comparative effect of night and daytime sleep on the 24-hour cortisol secretory profile. *Sleep*. 1995; 18: 549-56.

Weibel L, Brandenberger G. Disturbances in hormonal profiles of night workers during their usual sleep and work times. *J Biol Rhythms*. 1998; 13: 202-8.

8. Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Horst Lorenz Fehm, danke ich für die Vergabe des Dissertationsthemas und die Ermöglichung der wissenschaftlichen Arbeit durch Bereitstellung des Arbeitsplatzes, von Gerätschaften und Materialien;

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Dodt aus der Medizinischen Klinik I danke ich besonders herzlich für die engagierte Betreuung meiner Arbeit, die kompetente und unermüdliche Beratung und Hilfe bei der Entstehung, Entwicklung und Korrektur der Dissertationsschrift sowie auch der menschlich wertvollen Unterstützung;

Herrn Prof. Dr. Jan Born aus der Forschergruppe Klinische Neuroendokrinologie danke ich für die Anleitung und Beratung während der ersten Schritte im Rahmen der wissenschaftlich-experimentellen Arbeit, der Probandenauswahl und der unersetzlichen Hilfe bei der statistischen Auswertung;

Frau Stefanie Baxmann und Frau Christiane Zinke aus dem Klinischen Labor der Klinik für Innere Medizin der MUL danke ich für die Durchführung der zahlreichen Hormonbestimmungen und die Beratung in labortechnischen Fragen zu jeder Zeit;

Frau Anja Otterbein aus der Forschergruppe Klinische Neuroendokrinologie danke ich für die tatkräftige Unterstützung in so vielen Belangen, ihrer stets freundlichen, unkomplizierten Hilfe bei der theoretischen und praktischen Entwicklung der Arbeit;

Herrn Michael Schubert, meinem Kollegen, danke ich in Erinnerung an die gemeinsame monatelange Arbeit an unseren jeweiligen Projekten im Schlaflabor für seine engagierte Herangehensweise, stets zuversichtliche Einstellung, für eine unvergeßliche Zeit und angenehme Zusammenarbeit;

Meinen Probanden danke ich für ihre geduldige und fröhliche Mitarbeit während sie mir bereitwillig ihre Zeit und ihren Schlaf zur Verfügung stellten;

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, deren andauernde Unterstützung und Bestätigung die Entwicklung dieser Dissertation erst vollends ermöglichte.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Safiye Gürcan
Anschrift: Kennedydamm 9
40476 Düsseldorf
Geburtsdatum: 10.09.1971
Geburtsort: Bremen
Familienstand: Ledig
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Schulbildung

1977 - 1981 Grundschule Borchshöhe, Bremen
1981 - 1983 Orientierungsstufe am SZ Lerchenstraße, Bremen
1983 - 1987 Gymnasium - Sekundarstufe 1 am SZ Lerchenstraße, Bremen
1987 - 1990 Gymnasium - Sekundarstufe 2 am SZ Vegesack, Bremen
Juni 1990 Allgemeine Hochschulreife

Freiwilliges Soziales Jahr

Okt. 1990 - Aug. 1991 Altenpflegeheim Friedehorst, Diakonisches Werk,
Bremen

Studium der Humanmedizin

Okt. 1991 - 1993 Vorklinisches Studium, Medizinische Universität Lübeck
Sept. 1993 Ärztliche Vorprüfung
Okt. 1993 - 1997 Klinisches Studium, Medizinische Universität Lübeck
Aug. 1994 1. Teil der Ärztlichen Prüfung
1994 – 1996 Famulaturen in den Fachbereichen Chirurgie, Innere Medizin,
Gynäkologie und Geburtshilfe im In- und Ausland
Aug. 1997 2. Teil der Ärztlichen Prüfung
Juni 1999 3. Teil der Ärztlichen Prüfung, Teilapprobation

Praktisches Jahr

Okt. 1997 - Feb. 1998	Chirurgie, Prof. Dr. med. J. Durst, Städtisches Krankenhaus Süd
Mai 1998 - Aug. 1998	Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr. med. K. Diedrich, Medizinische Universität Lübeck
Okt. 1998 - Feb. 1999	Innere Medizin, Prof. Dr. med. T. Hütteroth, Städtisches Krankenhaus Süd

Ärztliche Tätigkeit

16.11.1999 - 15.05.2001	Ärztin im Praktikum in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr. med. K. Diedrich, Universitätsklinikum Lübeck
16.05.2001	Vollapprobation
16.05.2001 - 15.05.2003	Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr. med. K. Diedrich, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck
seit 1.11.2003	Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Prof. Dr. med. C. Werner, Evangelisches Krankenhaus Bethesda zu Duisburg