

Aus dem Institut für Neuroendokrinologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. Jan Born

Der Einfluss akuten Schlafentzugs auf den Energieverbrauch des Menschen

Inauguraldissertation

zur

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

vorgelegt von

Arne Lassen

aus Lübeck

Lübeck 2012

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. rer. medic. Lisa Marshall

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Johann Hagenah

Tag der mündlichen Prüfung: 21.08.2012

Zum Druck genehmigt,

Lübeck, den 21.08.2012

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
Sonderzeichen	VI
1 Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Der menschliche Energieverbrauch	2
1.2.1 Die Komponenten des Energieverbrauchs	2
1.2.2 Die Rolle des Energieverbrauchs in der Pathogenese der Adipositas	4
1.3 Die menschliche Körperkerntemperatur	8
1.3.1 Die Körperkerntemperatur und ihre Einflussgrößen	8
1.3.2 Der Einfluss der Körperkerntemperatur auf den Energieverbrauch	9
1.4 Der menschliche Schlaf	11
1.4.1 Schlafstadien	12
1.4.2 Schlafarchitektur	13
1.4.3 Der Energieverbrauch im Schlaf	13
1.5 Stand der Forschung: Kausale Zusammenhänge zwischen verkürzter Schlafdauer und Übergewicht	16
1.6 Fragestellungen und Hypothesen	18
2 Material und Methoden	21
2.1 Vorbemerkung	21
2.2 Versuchspersonen	21
2.3 Experimentelles Design und Versuchsablauf	22
2.4 Darstellung der Einzeluntersuchungen	25
2.4.1 Messung des Energieverbrauchs	25
2.4.2 Messung der Körperzusammensetzung	27
2.4.3 Messung der Körperkerntemperatur	30
2.4.4 Messung der Herzfrequenz und Rumpfaktivität	30

2.4.5	Blutabnahmen und -untersuchungen	32
2.4.6	Polysomnographie	33
2.5	Datenaufbereitung und Statistik	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Polysomnographie	36
3.2	Ruheenergieverbrauch und nahrungsinduzierte Thermogenese	37
3.3	Körperkerntemperatur, Herzfrequenz und Rumpfaktivität	39
3.4	Bluthormonkonzentrationen	41
4	Diskussion	43
4.1	Einfluss des Schlafentzugs auf den Energieverbrauch (Hypothese H1)	44
4.2	Einfluss des Schlafentzugs auf die Körperkerntemperatur (Hypothese H2)	47
4.3	Einfluss des Schlafentzugs auf die physische Aktivität (Hypothese H3)	50
4.4	Einfluss des Schlafentzugs auf die Bluthormonkonzentrationen	51
4.4.1	Ghrelin und Leptin (Hypothese H4a)	51
4.4.2	Noradrenalin, Cortisol und TSH (Hypothese H4b)	54
4.5	Methodische Einschränkungen	57
4.6	Zusammenfassende Diskussion und Ausblick	58
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	62
7	Anhang	75
8	Danksagungen	76
9	Publikation der Arbeitsergebnisse	77
10	Curriculum vitae	--

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abb. 1	Schematische Darstellung der Komponenten des täglichen Gesamtenergieverbrauchs	3
Abb. 2	Vereinfachte Darstellung der Energiehomöostase des Menschen	5
Abb. 3	Zunahme des Gesamtenergieverbrauchs mit steigendem Körpergewicht	5
Abb. 4	Inverse Beziehung zwischen der nahrungsinduzierten Thermogenese und dem Körperfettanteil	7
Abb. 5	Schematische Darstellung des Verlaufs der Körperkerntemperatur im Schlaf	9
Abb. 6	Korrelation zwischen dem Energieverbrauch im Schlaf und der oral ermittelten Temperatur	10
Abb. 7	Charakteristische Kriterien zur Differenzierung der Schlafphasen im EEG	12
Abb. 8	Typisches Hypnogramm eines gesunden Menschen	13
Abb. 9	Energieverbrauch im nächtlichen Schlafverlauf	14
Abb. 10	Abhängigkeit des Energieverbrauchs von den Schlafstadien	15
Abb. 11	Schematische Darstellung potentiell möglicher Mechanismen, die eine Zunahme des Körpergewichts nach Schlafentzug erklären	16
Abb. 12	Experimenteller Versuchsablauf	23
Abb. 13	Schematische Darstellung der Energieverbrauchsmessung mittels indirekter Kalorimetrie	26

Abb. 14	Das Drei-Kompartimentmodell des menschlichen Körpers	28
Abb. 15	Platzierung der stromeinleitenden und spannungsabfallmessenden Elektroden in der Bioelektrischen Impedanzanalyse	29
Abb. 16	Positionierung der EKG-Elektroden zur Messung der Herzfrequenz und der Rumpfaktivität	31
Abb. 17	Zeitpunkte der Blutabnahmen im Verlauf einer Experimentalsitzung	32
Abb. 18	Schema der polysomnographischen Elektrodenpositionierung	34
Abb. 19	Einfluss des Schlafentzugs auf den morgendlichen Energieverbrauch des Menschen	37
Abb. 20	Verlauf der Körperkerntemperatur, Herzfrequenz und Rumpfaktivität während der Schlaf- und Schlafentzugsbedingung	40
Abb. 21	Bluthormonkonzentrationen nach regulärem Schlaf und Schlafentzug zum Zeitpunkt der Energieverbrauchsmessungen	42

Tabellen

Tab. 1	Energiegehalt der Makronährstoffe in den jeweiligen Mahlzeiten einer Experimentalsitzung	24
Tab. 2	Gaswechsel und Respiratorischer Quotient bei Oxidation der Makronährstoffe	25
Tab. 3	Polysomnographisch ermittelte Parameter in der regulären Schlafbedingung	36

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	analysis of variance (= Varianzanalyse)
ATP	Adenosintriphosphat
BCM	body cell mass (= Körperzellmasse)
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CBT	core body temperature (= Körperkerntemperatur)
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DIT	diet induced thermogenesis (= nahrungsinduzierte Thermogenese)
ECM	extra cellular mass (= Extrazellulärmasse)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
FFM	fat free mass (= Fettfreie Masse)
FM	fat mass (= Fettmasse)
H	Hypothese
HR	heart rate (= Herzfrequenz)
Hz	Hertz = 1/s
IU	international units (= Internationale Einheiten)
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NEAT	non-exercise activity thermogenesis (= Energieverbrauch für spontane Aktivitäten)
O ₂	Sauerstoff
REE	resting energy expenditure (= Ruheenergieverbrauch)
REM	rapid eye movement
RQ	Respiratorischer Quotient
SEM	standard error of the mean (= Standardfehler)
SMR	sleeping metabolic rate (= Energieverbrauch im Schlaf)
SWS	slow wave sleep (= Tiefschlaf)
TBW	total body water (= Gesamtkörperwasser)
TM	trunk movement (= Rumpfaktivität)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon; Thyreotropin
WHO	World Health Organisation (= Weltgesundheitsorganisation)

Sonderzeichen

$>$	größer als
$<$	kleiner als
\pm	plus / minus
\leq	kleiner / gleich als
$^{\circ}$	Grad
\times	multipliziert mit
μ	Mikro
Ω	Ohm
α	Alpha
β	Beta
δ	Delta
θ	Theta

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Adipositas ist laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eines der größten Gesundheitsprobleme moderner Wohlstandsgesellschaften (WHO, 2000). Die Prävalenz dieser Wohlstandserkrankung nimmt weltweit seit Jahrzehnten kontinuierlich zu (Hyde, 2008). Nach statistischen Untersuchungen sind nach dem Kenntnisstand im Jahr 2005 in Deutschland 60 % der Erwachsenen mit einem Body-Mass-Index (BMI, kg/m^2) von über 25 übergewichtig oder adipös (Mensink et al., 2005). Bei Männern beträgt dieser Anteil etwa 70 %, bei Frauen etwa 50 %. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde in den letzten Jahren ein bedeutsamer Anstieg beobachtet (Koletzko et al., 2002).

Die gesundheitlichen Folgen dieser alarmierenden Entwicklung sind verheerend, denn Adipositas gilt als wichtigster Promotor des metabolischen Syndroms, auch zutreffenderweise als Wohlstandssyndrom der westlichen Industrieländer bezeichnet. Damit ist Adipositas als wichtigster Faktor in der Pathogenese von Fettstoffwechselstörungen, essentieller Hypertonie, Hyperurikämie, Diabetes mellitus Typ II und daraus resultierenden arteriosklerotischen Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt oder der Apoplexie verantwortlich (Ford et al., 2004; Wyatt et al., 2006).

Volkswirtschaftlich ist diese Entwicklung mit erheblichen Kosten verbunden: Die Schätzungen liegen für die Bundesrepublik Deutschland bei 17 Milliarden Euro pro Jahr, was etwa 7 % aller Krankheitskosten entspricht (Wirth 1996; Kielmann und Herpertz, 2001).

Hinsichtlich dieser dramatischen Entwicklung erscheint es umso wichtiger, die wissenschaftliche Identifikation von Faktoren, welche die Entstehung von Übergewicht und Adipositas begünstigen, zu analysieren. Untersucht man den Wandel von Lebensstil und Lebensbedingungen im letzten Jahrhundert, so fällt eine kontinuierliche Abnahme der nächtlichen Schlafdauer in den Industrieländern auf (National Sleep Foundation, 2000-2002). Demnach berichten rund 30 % der Erwachsenen, im Durchschnitt weniger als sechs Stunden in der Nacht zu schlafen (Webb und Agnew, 1975). So besteht in unserer modernen „24/7-Leistungsgesellschaft“ die gängige Vorstellung: Wer schläft, der arbeitet nicht und ist nicht wettbewerbsfähig, denn die Konkurrenz „schläft“ bekanntlich auch nicht.

Vor dem Hintergrund der in letzter Zeit abnehmenden durchschnittlichen Schlafdauer in den westlichen Industrieländern auf der einen Seite und der stetig steigenden Prävalenz der Adipositas und den damit verbundenen schwerwiegenden Folgeerkrankungen auf der anderen Seite, liegt es nahe, nach möglichen Zusammenhängen zwischen der menschlichen Energiehomöostase und der nächtlichen Schlafdauer zu fragen.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei jungen, gesunden Männern der Einfluss eines einnächtlich andauernden totalen Schlafentzugs auf den Energieverbrauch untersucht. In den nächsten Kapiteln wird zunächst ein theoretischer Überblick über die wichtigen Themenkomplexe Energieverbrauch, Körperkerntemperatur als Einflussgröße des Energieverbrauchs und Schlaf gegeben. Vor anschließender Erörterung der Fragestellungen und Hypothesen, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, werden aktuelle Befunde anderer Studien, die den Zusammenhang zwischen Schlafbeeinträchtigung und der Begünstigung von Adipositas hinterfragen, vorgestellt.

1.2 Der menschliche Energieverbrauch

1.2.1 Die Komponenten des Energieverbrauchs

Um Energie für Lebensvorgänge zu gewinnen, werden im menschlichen Stoffwechsel Kohlenhydrate, Fette und Eiweißstoffe durch Oxidation unter Sauerstoffverbrauch abgebaut und die Energie für die ständige Regeneration kurzlebiger Energieträger (ATP, Adenosintriphosphat) verwendet. Die auf diese Weise während 24 Stunden verbrauchte Energie des menschlichen Organismus, der sogenannte Gesamtenergieverbrauch, setzt sich aus drei Komponenten zusammen (Jéquier, 1987; Abbildung 1):

- 1.) Grundenergieverbrauch
- 2.) Nahrungsinduzierte oder postprandiale Thermogenese
- 3.) Leistungsenergieverbrauch

Der Grundenergieverbrauch bestimmt mit 50-75 % den größten Anteil des Gesamtenergieverbrauchs. Die nahrungsinduzierte Thermogenese (10 %) und körperliche Aktivität

(20-40 %) tragen in geringerem Umfang zum Energieverbrauch bei (Ravussin und Swinburn, 1992).

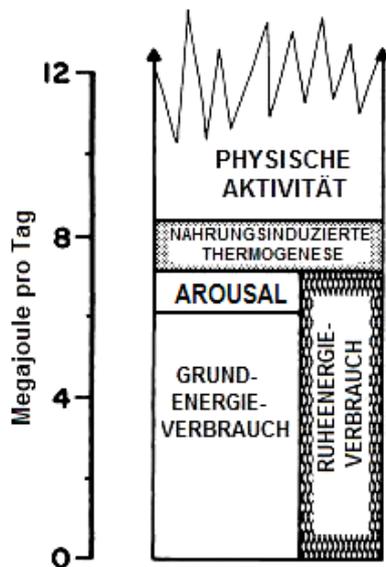


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Komponenten des täglichen Gesamtenergieverbrauchs (modifiziert nach Ravussin und Bogardus, 1992)

Als **Grundenergieverbrauch** wird die im Ruhezustand für die Grundfunktionen des Organismus, wie Herz- und Atemfunktion, Muskeltonus, Aufrechterhaltung osmotischer Gradienten, obligatorisch benötigte Energiemenge bezeichnet. Die Bestimmung des Grundenergieverbrauchs ist an definierte experimentelle Bedingungen gebunden. So wird neben Gesundheit eine zehn- bis zwölfstündige Nahrungskarenz, Messung in völliger Ruhe sowie eine thermoneutrale Umgebungstemperatur von 22-26 °C vorausgesetzt (Henry, 2005). Da die Bestimmung im klinischen Alltag unter diesen Bedingungen oft nicht möglich ist, wurde der Begriff des **Ruheenergieverbrauchs** eingeführt. In diese Größe fließt auch minimale körperliche und mentale Aktivität in Ruhe mit ein. Der Unterschied zwischen Grund- und Ruheenergieverbrauch wird mit 5 % beschrieben („**Arousal**“, Abbildung 1). In der vorliegenden Arbeit wird vor allem die Begrifflichkeit des Ruheenergieverbrauchs verwendet.

Das männliche Geschlecht weist aufgrund des höheren Anteils der Fettfreien Masse (fat free mass, FFM), d.h. der Gesamtheit der metabolisch aktiven Gewebe des Organismus, einen höheren Ruheenergieverbrauch als das weibliche Geschlecht auf. Die FFM ist der Hauptdeterminant des Ruheenergieverbrauchs und erklärt 80 % seiner Varianz zwischen den Individuen (Bogardus et al., 1986). Neben Körpergröße und Muskelmasse wird der Energieverbrauch auch durch das Alter bestimmt (Ravussin und Bogardus, 1989).

Unter **nahrungsinduzierter oder postprandialer Thermogenese** wird die gesteigerte Bildung von Wärme und ATP nach der Nahrungsaufnahme verstanden, wodurch es nach der Mahlzeit zu einer Erhöhung des Energieverbrauchs kommt. Als Gründe für den gesteigerten postprandialen Energieverbrauch sind Verdauung, Resorption sowie Prozesse des Intermediärstoffwechsels zu nennen (Astrup et al., 1986). Aufgrund des unterschiedlichen Energieaufwandes, der mit Verdauung und Metabolismus des jeweiligen Nährstoffs verbunden ist, variiert je nach Nährstoff die Höhe der nahrungsinduzierten Thermogenese. In Prozent des jeweiligen Energiegehaltes ausgedrückt, beträgt der Anstieg des Energieverbrauchs für Eiweißstoffe 20-30 %, für Kohlenhydrate 5-10 % und für Fette 0-3 % (Acheson, 1993). Neben dieser „obligatorischen Thermogenese“ wird die „fakultative Thermogenese“ unterschieden, die etwa 40 % des Energieverbrauchs der nahrungsinduzierten Thermogenese bestimmt (Tappy et al., 1986). Die fakultative Komponente beruht im Wesentlichen auf einer insulinvermittelten Steigerung der Noradrenalinfreisetzung nach kohlenhydratreicher Kost und wird über β -Adrenozeptoren vorwiegend im Skelettmuskel vermittelt (Astrup et al., 1986; Berne et al., 1989).

Der **Leistungsenergieverbrauch** umfasst denjenigen Energieverbrauch, der über den Grundenergieverbrauch hinausgeht und vor allem durch das Ausmaß und die Dauer der Muskelarbeit bestimmt wird. Die physische Aktivität stellt die variabelste Komponente des Gesamtenergieverbrauchs dar (Abbildung 1), sodass diesem Anteil eine wichtige Rolle in der homöostatischen Kontrolle des Körpergewichts zugesprochen wird (Rising et al., 1994). In der Regel wird der Hauptanteil des täglichen Leistungsenergieverbrauchs nicht durch willentliche stärkere körperliche Belastungen, wie Sport und Fitness (exercise activity thermogenesis, EAT), sondern durch unwillkürliche Tätigkeiten niedriger und mittlerer Intensität, wie Körperhaltung, d.h. Stehen, Sitzen sowie Gehen, körperliche Unruhe und spontane Aktivitäten (non-exercise activity thermogenesis, NEAT), bestimmt (Knutson und Van Cauter, 2008).

1.2.2 Die Rolle des Energieverbrauchs in der Pathogenese der Adipositas

Um Rückschlüsse von Veränderungen des Energieverbrauchs nach Schlafentzug auf die Entwicklung der Adipositas zu ziehen, wird in diesem zentralen Kapitel auf die Bedeutung der Komponenten des Energieverbrauchs in der Regulation des Körpergewichts eingegangen.

Im normalgewichtigen Organismus unterliegt die Energiebilanz einer komplex regulierten Homöostase, in der sich Energieverbrauch und Energiezufuhr in einem Gleichgewicht befinden (Abbildung 2). Die zentrale Ursache von Übergewicht und Adipositas beruht grundsätzlich auf einer andauernden positiven Energiebilanz, die in einer Speicherung von Fettdepots resultiert (Ulijaszek, 2008). Demnach spielt in der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas ein Ungleichgewicht, resultierend aus gesteigerter Energiezufuhr oder vermindertem Energieverbrauch, eine bedeutende Rolle.



Abbildung 2. Vereinfachte Darstellung der Energiehomöostase des Menschen. Beim normalgewichtigen Menschen besteht ein Gleichgewicht zwischen der mittels Nahrung zugeführten Energie und dem Gesamtenergieverbrauch, der sich aus Ruhe- und Leistungsenergieverbrauch sowie der nahrungsinduzierten Thermogenese zusammensetzt. Die aus einem verminderten Energieverbrauch oder einer gesteigerten -zufuhr resultierende überschüssige Energiemenge wird im Fettdepot gespeichert.

Vergleicht man den Gesamtenergieverbrauch von normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen Personen, fällt auf, dass mit steigendem Körpergewicht auch der Gesamtenergieverbrauch zunimmt (Schoeller, 2001; Abbildung 3). Als Ursache für diese Assoziation wird die Tatsache angesehen, dass mit steigendem Körpergewicht der Anteil der FFM zunimmt (Ravussin et al., 1986; Weyer et al., 1999).

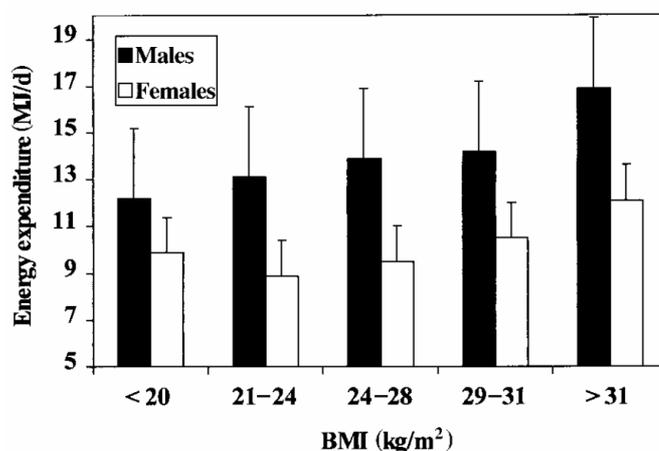


Abbildung 3. Zunahme des Gesamtenergieverbrauchs mit steigendem Körpergewicht. Bei männlichen und weiblichen Probanden, die jeweils unterschiedliche BMI (kg/m²) aufwiesen, wurde der Gesamtenergieverbrauch (MJ/d) mittels doppelt-markiertem Wasser (²H₂¹⁸O) bestimmt (aus Schoeller, 2001).

In Anbetracht der Feststellung, dass trotz Berücksichtigung der FFM ausgeprägte interindividuelle Unterschiede im Energieverbrauch bestehen (Galgani und Ravussin, 2008), wurde der Frage nachgegangen, ob die Entwicklung der Adipositas durch einen erniedrigten Ruheenergieverbrauch begünstigt werden kann. Ravussin et al. konnten bereits im Jahr 1988 in einer zweijährigen Follow-up-Periode nachweisen, dass ein niedriger Ruheenergieverbrauch mit einer stärkeren Gewichtszunahme korreliert ist als ein hoher Ruheenergieverbrauch (Ravussin et al., 1988). In einer vierjährigen Follow-up-Periode konnte sogar gezeigt werden, dass das Risiko von Individuen mit einem geringen Ruheenergieverbrauch, 10 kg an Gewicht zuzunehmen, etwa achtfach erhöht ist (Galgani und Ravussin, 2008). Auch eine Metaanalyse von zwölf Studien demonstrierte, dass eine Gewichtszunahme bei übergewichtigen im Vergleich zu normalgewichtigen Menschen mit einem 3-5 % niedrigerem Ruheenergieverbrauch verbunden ist (Astrup et al., 1999).

Neben der FFM sind zahlreiche Einflüsse, u.a. hormonelle Einflussfaktoren, auf den Ruheenergieverbrauch bekannt. So wurde in Studien übereinstimmend belegt, dass eine Aktivierung des Stresssystems mit Erhöhung des Serum-Cortisolspiegels zu einer deutlichen Zunahme des Energieverbrauchs führt (Smith et al., 2001). Weiterhin konnten Untersuchungen zeigen, dass eine gesteigerte Sympathikusaktivität alle drei Komponenten des Energieverbrauchs positiv beeinflusst (Schwartz et al., 1988; Christin et al., 1993; Spraul et al., 1993), wodurch dem Sympathikotonus eine wichtige Rolle in der Gewichtsregulation zugeschrieben wird. Auch gilt es als erwiesen, dass eine erhöhte Blut-Schilddrüsenhormonkonzentration mit einer erheblichen Steigerung des zellulären Energieverbrauchs einhergeht (Poeggeler et al., 2010). Diese Tatsache erklärt die Begünstigung einer Adipositas durch eine Hypothyreose.

Weiterhin beschäftigten sich viele Studien während des 20. Jahrhunderts mit der Frage, ob eine Veränderung der nahrungsinduzierten Thermogenese eine Rolle in der Pathogenese der Adipositas spielt. Während zahlreiche Studien einen Zusammenhang zwischen Übergewicht und reduzierter nahrungsinduzierter Thermogenese zeigen konnten (Schwartz et al., 1983; Schutz et al., 1984; Segal et al., 1987), existieren Studien, die diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnten (Felig et al., 1983; Welle und Campbell, 1983; Swaminathan et al., 1985). Maßgeblich für diese diskrepanten Befunde scheinen Unterschiede in der Untersuchungsmethodik und in der Versuchsauswertung zu sein (Granata und Brandon, 2002; Westerterp, 2004). De Jonge und Bray (1997) evaluierten eine Vielzahl von Studien, in denen die nahrungsinduzierte Thermogenese von normal- und übergewichtigen Personen ermittelt wurde. Hier stellte sich in einem Großteil der

Studien eine signifikant geringere postprandiale Thermogenese bei übergewichtigen Individuen im Vergleich zu normalgewichtigen Personen heraus. Besonders eindeutige experimentelle Befunde, die die Assoziation zwischen nahrungsinduzierter Thermogenese und Übergewicht zeigen, stammen von Segal et al. (1992): Bei 35 jungen Männern wurde nach Einnahme einer hochkalorischen Flüssigkost das Ausmaß der Thermogenese untersucht. Die nach drei Stunden nach Nahrungsaufnahme ermittelte Thermogenese ergab eine inverse Korrelation zum Körperfettanteil (Abbildung 4).

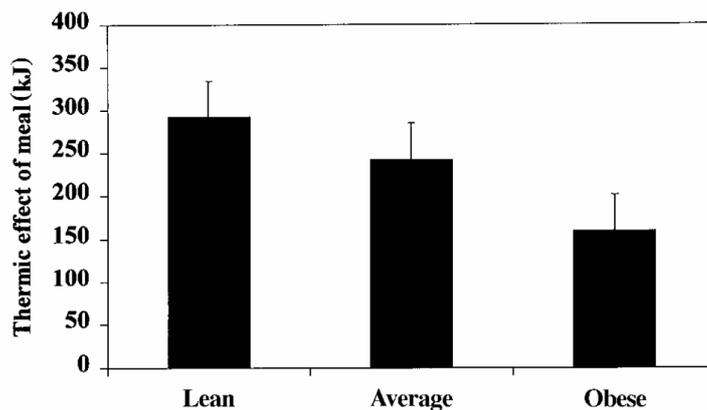


Abbildung 4. Inverse Beziehung zwischen der nahrungsinduzierten Thermogenese und dem Körperfettanteil (aus Schoeller, 2001). Bei 13 schlanken Männern („Lean“, Mittelwert \pm SEM, 11,2 % \pm 1,4 % Körperfettanteil), 10 Männern mit durchschnittlichem Körperfettanteil („Average“, 22,4 % \pm 1,6 % Körperfettanteil) und 12 übergewichtigen Männern („Obese“, 33,4 % \pm 1,6 % Körperfettanteil) wurde die nahrungsinduzierte Thermogenese mittels indirekter Kalorimetrie drei Stunden nach Einnahme einer hochkalorischen Flüssigkost (720 kcal) ermittelt. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt (Segal et al., 1992).

Als entscheidende Ursachen für das niedrige Niveau der nahrungsinduzierten Thermogenese bei adipösen Individuen werden eine Insulinresistenz (Ravussin et al. 1985) und eine verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems (Astrup et al., 1991), das bekanntermaßen die fakultative Komponente der Thermogenese reguliert (Acheson, 1993), diskutiert.

Die in der Literatur mehrfach aufgezeigte eindeutige Assoziation zwischen Übergewicht bzw. Adipositas und einer verminderten nahrungsinduzierten Thermogenese lässt die Schlussfolgerung zu, dass übergewichtige Menschen eine erhöhte Ökonomie der Nahrungsenergieverwertung im Vergleich zu normalgewichtigen Personen aufweisen (Steiniger et al., 1982). Der daraus resultierende verminderte Energieverbrauch wird demnach als wichtiger Mechanismus in der Entstehung bzw. Weiterentwicklung der Adipositas diskutiert (Granata und Brandon, 2002).

Als allgemein anerkannt gilt heute die Tatsache, dass ein Mangel an körperlicher Aktivität einen wesentlichen Beitrag in der Entstehung von Übergewicht leistet. So konnten Untersuchungen zeigen, dass der BMI und der Körperfettanteil mit sinkender physischer Aktivität steigen (Epstein und Wing, 1980; Wilmore, 1983; Blair, 1993). Demnach wird der körperlichen Aktivität eine entscheidende Rolle bei der Gewichtsabnahme zugeschrieben (Hill und Wyatt, 2005). Besonders die NEAT scheint in der Regulation des Körpergewichts eine bedeutende Rolle einzunehmen. So konnte beobachtet werden, dass eine Aktivierung der NEAT nach einer erhöhten Energiezufuhr eine Zunahme des Körpergewichts verhindern kann (Levine et al., 1999). In Vergleichen zu normalgewichtigen Personen konnten Levine et al. feststellen, dass übergewichtige Individuen eher zu gering energieverbrauchenden Körperhaltungen, wie dem Sitzen, neigen und somit ein geringeres Niveau der NEAT aufweisen als normalgewichtige Menschen (Levine et al., 2005).

1.3 Die menschliche Körperkerntemperatur

Da in der vorliegenden Arbeit auch mögliche Mechanismen, über die der Energieverbrauch nach Schlafentzug beeinflusst werden könnte, untersucht werden, wird auf die Körperkerntemperatur als bedeutende Einflussgröße des Energieverbrauchs in einem eigenen Kapitel eingegangen.

1.3.1 Die Körperkerntemperatur und ihre Einflussgrößen

Bereits in der Mitte des 19. Jahrhunderts wurde auf den zirkadianen Rhythmus als zentrale Einflussgröße der Körperkerntemperatur hingewiesen, durch den sich tageszeitliche Schwankungen von über 0,9 °C erklären ließen (Gierse, 1848). Es verdichten sich zunehmend Hinweise, dass der zirkadiane Rhythmus über den biologischen Schrittmacher, dem im Hypothalamus lokalisierten Nucleus suprachiasmaticus, vermittelt wird (Moore und Danchenko, 2002; Saper et al., 2005). Als Zentrum für die Aufrechterhaltung der Homöostase der Körperkerntemperatur wird die präoptische anteriore Hypothalamusregion (POAH) diskutiert (Satinoff, 1978).

Neben dieser zentralen Regulation scheint auch Schlaf eine wichtige Größe in der Regulation der Körperkerntemperatur darzustellen (Abbildung 5). So konnten Studien übereinstimmend einen Abfall der Temperatur nach Schlafbeginn zeigen, der durch das Zusammenwirken von Schlaf und zirkadianem Rhythmus erklärt wird (Barrett et al.,

1993). Experimentell konnte die nächtliche Temperaturabsenkung zum einen durch einen Abfall stoffwechselbedingter Wärmeproduktion (Kreider et al., 1958), zum anderen durch einen erhöhten Wärmeverlust als Folge gesteigerter Transpiration (Geschickter et al., 1966) erklärt werden. Nachdem die Körperkerntemperatur in der zweiten Nachthälfte ihren Tiefpunkt erreicht hat, kommt es zum Morgen hin infolge höherer Wärmeproduktion und vermindertem -verlust zum Temperaturanstieg mit steigender Neigung aufzuwachen (Kräuchi, 2007).

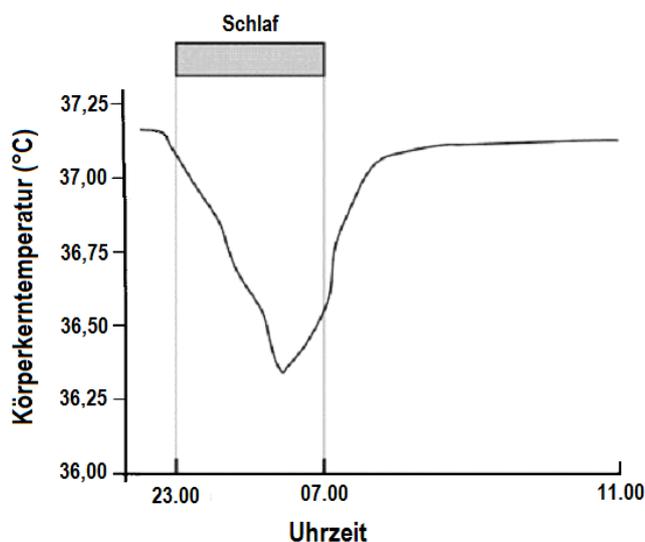


Abbildung 5. Schematische Darstellung des Verlaufs der Körperkerntemperatur im Schlaf

Neben den erwähnten Faktoren sind zahlreiche exogene Einflüsse auf die Körperkerntemperatur bekannt. Besonders körperliche Aktivität kann zu einem drastischen Anstieg der Körperkerntemperatur führen (Saltin und Hermansen, 1966). Auch konnte eine Beeinflussung durch die Körperhaltung (Kleitman und Doktorsky, 1933), Umgebungstemperatur (Haskell et al., 1981) und Nahrungsaufnahme (Dauncey und Bingham, 1983) beobachtet werden.

1.3.2 Der Einfluss der Körperkerntemperatur auf den Energieverbrauch

Der Energieaufwand warmblütiger Lebewesen, der zur Aufrechterhaltung einer konstanten Kerntemperatur, besonders im Hinblick stark unterschiedlicher Außentemperaturen, aufgebracht werden muss, ist beträchtlich. So haben Studien ergeben, dass beim Menschen etwa zwei Drittel des Ruheenergieverbrauchs zur Konstanthaltung der Körpertemperatur erforderlich sind (Silva, 2006; Landsberg et al., 2009). Bedenkt man, dass der Gesamt-

energieverbrauch bis zu 80 % durch den Ruheenergieverbrauch bestimmt wird, so wird klar, dass über 50 % des Gesamtenergieverbrauchs zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur erforderlich sind (Landsberg et al., 2009). Diese Tatsache entspricht der Beobachtung, dass der Energieverbrauch eines warmblütigen Tieres, wie der Maus, etwa acht- bis zehnmal größer ist als der eines wechselwarmen Tieres gleichen Körpergewichts, wie der Eidechse (Silva, 2006). Der enge Zusammenhang zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch wird auch in einem anderen Beispiel deutlich: Die allseits bekannte Absenkung der Körperkerntemperatur in der Kältestarre oder dem Winterschlaf scheint eine Strategie darzustellen, den Energieverbrauch auf ein niedrigeres Niveau zu senken (Berger, 1984; Heldmaier et al., 2004).

Die beschriebene enge Beziehung zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch zeigt sich beim Menschen besonders im Rahmen von Fieber. Demnach konnte eine Studie zeigen, dass eine Erhöhung der Körperkerntemperatur um 1 °C mit einem Anstieg des Energieverbrauchs um 10-13 % verbunden ist (Du Bois, 1921). Hingegen konnte in Hungersnöten, in denen bei Menschen eine niedrigere Körperkerntemperatur zu messen war, ein niedriger Energieverbrauch bestimmt werden (Keys et al., 1950). Der zwischen diesen Parametern an vielen Beispielen aufgezeigte Zusammenhang konnte von Rising et al. (1992) auch unter standardisierten experimentellen Bedingungen bestätigt werden (Abbildung 6). Hier konnte bei jungen, gesunden Probanden eine enge Korrelation zwischen der oral gemessenen Körpertemperatur und dem Energieverbrauch festgestellt werden:

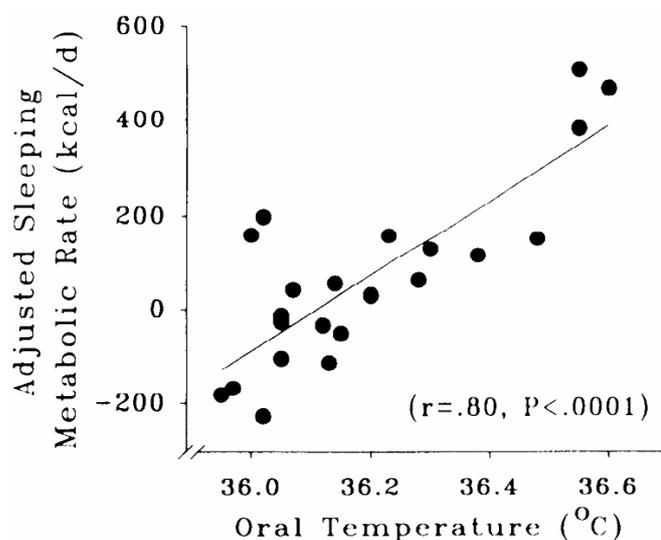


Abbildung 6. Korrelation zwischen dem Energieverbrauch im Schlaf und der oral ermittelten Temperatur.

Bei 23 jungen, gesunden, nüchternen Probanden wurde der Energieverbrauch im Schlaf (sleeping metabolic rate, SMR, kcal/d) in 15-minütigen Abständen zwischen 23.30 und 05.00 Uhr ermittelt. Die Adjustierung der SMR aller Probanden erfolgte nach prädiktiven Gleichungen, die neben der FFM, auch Fettmasse und Alter berücksichtigten. Die Körpertemperatur der nüchternen Probanden wurde jeweils dreimal an zwei Morgenden ermittelt. Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte, die aus Messungen des Energieverbrauchs und der Körpertemperatur hervorgingen (aus Rising et al., 1992).

In Anbetracht der engen Beziehung zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch ist die Frage nach einer möglichen Prädisposition einer Gewichtszunahme durch niedrige Körperkerntemperaturen von hohem wissenschaftlichen Interesse (Landsberg et al., 2009). Tierexperimentelle Studien konnten bereits demonstrieren, dass niedrige Körperkerntemperaturen in der Entwicklung von Adipositas von Bedeutung zu sein scheinen: So konnte bei übergewichtigen Mäusen (Davis und Mayer, 1954; Trayhurn und James, 1978) und Ratten (Levin et al., 1981) ein niedrigeres Niveau der Körperkerntemperatur und des Energieverbrauchs als in Kontrolltieren nachgewiesen werden.

Trotz der von ihnen aufgezeigten Korrelation zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch konnten Rising et al. in ihren Untersuchungen am Menschen keine Beziehung zwischen Körperkerntemperatur und Körpergewicht feststellen (Rising et al., 1992). Allerdings vermutet die Arbeitsgruppe, dass Menschen mit niedrigeren Körperkerntemperaturen aufgrund des damit assoziierten niedrigeren Energieverbrauchs eher für die Entwicklung einer Adipositas prädispositioniert sind (Rising et al., 1992). Anhand der derzeitigen Studienlage am Menschen ist der Zusammenhang zwischen einem erniedrigten Niveau der Körperkerntemperatur und einem höheren Körpergewicht nicht sicher zu klären (Landsberg et al., 2009). Viele Studien (Adam, 1989; Kim et al., 1998), aber nicht alle (Eriksson et al., 1985; Rising et al., 1995) sprechen sich für diesen Zusammenhang aus.

1.4 Der menschliche Schlaf

Als Schlaf wird ein regelmäßig wiederkehrender physiologischer Zustand mit Veränderung der Bewusstseinslage und Körperfunktion bezeichnet. Der Mensch verbringt im Durchschnitt etwa ein Drittel seines Lebens im Schlaf (Sejnowski und Destexhe, 2000). Trotz dieses enormen Zeitaufwandes blieb lange Zeit die Entstehung und Bedeutung des Schlafes ungeklärt. Erst mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch den deutschen Psychiater Hans Berger im Jahr 1929 konnten durch die erfolgreiche Ableitung elektrischer Potentiale erste Erkenntnisse über verschiedene Aktivitätszustände des menschlichen Gehirns gewonnen werden. Mit der Entdeckung der amerikanischen Arbeitsgruppe Loomis et al. (1937), dass sich mit zunehmender Schlaftiefe die hirnelektrische Aktivität verlangsamt und die Amplitude der aufgezeichneten Wellen zunimmt, begann die moderne Schlafforschung.

1.4.1 Schlafstadien

Mittels polysomnographischer Ableitungen (s. Material und Methoden, Kapitel 2.4.6) können anhand bestimmter Merkmale im EEG, definiert durch Rechtschaffen und Kales (1968), REM- (rapid eye movement) Schlaf, die vier Stadien des Non-REM-Schlafes sowie Bewegungen („movement arousal“, „movement time“) differenziert werden. Die Tiefe des Non-REM-Schlafes nimmt von Stadium 1 bis 4 zu. Nach leicht revidierten Kriterien und unter Nutzung einer neuen Nomenklatur werden die Schlafstadien 3 und 4 auch gemeinsam als Tiefschlaf (N3) zusammengefasst (Iber et al., 2007), der aufgrund der vorherrschenden langsamen Delta-Wellen „Delta-Schlaf“ oder „slow wave sleep“ (SWS) genannt wird. Charakteristische Kriterien, die die Differenzierung der Schlafstadien erlauben, sind in folgender Abbildung verdeutlicht:

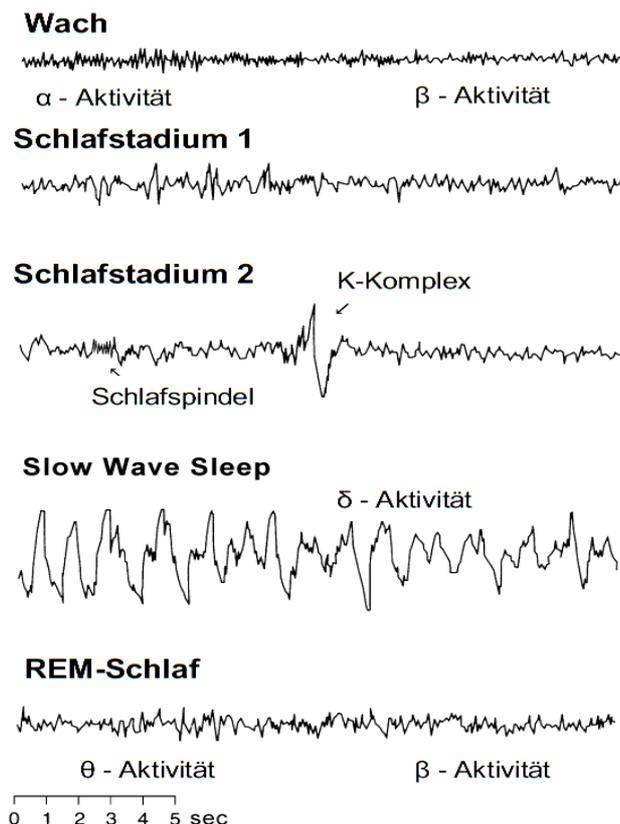


Abbildung 7. Charakteristische Kriterien zur Differenzierung der Schlafphasen im EEG (aus Windau, 2008)

Nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) ist der Wachzustand bei geschlossenen Augen durch das Auftreten von α -Wellen mit einer Frequenz von 8-13 Hz und bei geöffneten Augen durch β -Wellen (13-30 Hz) definiert. Die im Wachzustand zunächst vorherrschende erhöhte muskuläre Aktivität nimmt mit dem Übergang zum Schlafstadium 1 und weiter zum Tiefschlaf hin ab. Während das Schlafstadium 1 durch

θ -Wellen mit einer Frequenz von 4-7 Hz sowie typischen langsamen, rollenden Augenbewegungen gekennzeichnet ist, kann das Stadium 2 durch das Auftreten von Schlafspindeln (12-16 Hz) und K-Komplexen (hochamplitudige sharp-waves) erkannt werden. Hingegen zeigt der Tiefschlaf eine hohe Amplitude niederfrequenter Oszillationen mit einer Frequenz von 0,5-4 Hz, die im Stadium 3 zu mindestens 20 % und im Stadium 4 zu mindestens 50 % vorherrschen. Der REM-Schlaf ist neben den charakteristischen schnellen Bewegungen des Augapfels durch einen stark reduzierten Muskeltonus und im EEG durch ein gemischtes Muster mit niedriger Amplitude geprägt.

1.4.2 Schlafarchitektur

Der menschliche Schlaf verfügt über eine charakteristische Schlafarchitektur (Abbildung 8). Die Abfolge von Non-REM- und REM-Schlaf bildet einen Zyklus mit einer durchschnittlichen Länge von 100 Minuten. In einer Nacht mit einer Schlafdauer von acht Stunden werden vier bis fünf solcher Zyklen durchlaufen, wobei zum Morgen hin der Non-REM-Anteil ab- und der REM-Anteil zunimmt (Pollmächer und Lauer, 1992).

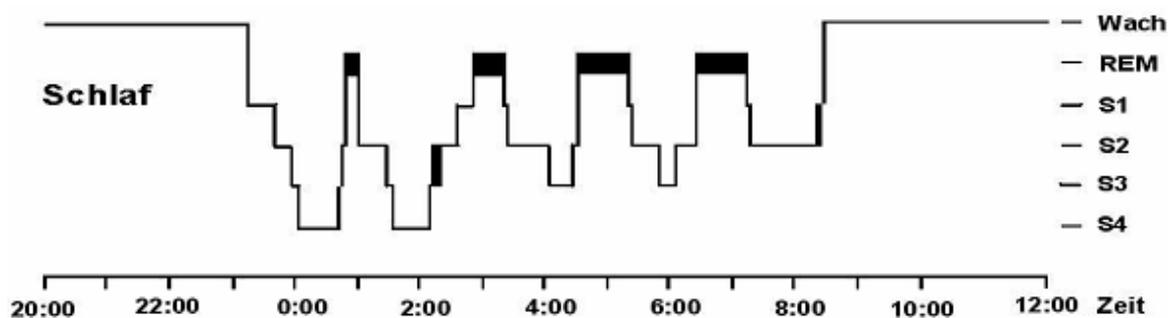


Abbildung 8. Typisches Hypnogramm eines gesunden Menschen (aus Born et al., 1995)

1.4.3 Der Energieverbrauch im Schlaf

Seit geraumer Zeit verdichten sich die Hinweise, dass Schlaf bedeutend in die Energiehomöostase des Menschen eingreift. Es wird postuliert, dass Schlaf als passiver Bewusstseinszustand eine energiekonservierende Funktion aufweist (Berger und Phillips, 1995). Diese These beruht zum einen aus Beobachtungen der Tierwelt: Während Elefanten nur eine geringe Schlafzeit von etwa drei Stunden aufweisen, verbringen Ratten oder Katzen teilweise bis zu 18 Stunden im Schlaf (Sharma und Kavuru, 2010). In Anbetracht der

Tatsache, dass entsprechend dem Kleibers-Gesetz mit zunehmender Größe des Tieres der Energieverbrauch abnimmt (Sharma und Kavuru, 2010), scheint demnach der hohe Energieverbrauch der Ratte oder Katze durch eine lange Schlafdauer kompensiert. Zum anderen beruht die These einer energiekonservierenden Funktion des Schlafes auf Untersuchungen am Menschen, die zeigen konnten, dass der Energieverbrauch nach Schlafbeginn im Vergleich zum Ruheenergieverbrauch deutlich niedrigere Werte zeigt (Abbildung 9). Es wird angenommen, dass der Energieverbrauch im Schlaf um bis zu 15 % sinkt und entsprechend einem zirkadianen Muster einen Tiefpunkt in den Morgenstunden erreicht (Brebba und Altshuler, 1965; Goldberg et al., 1988).

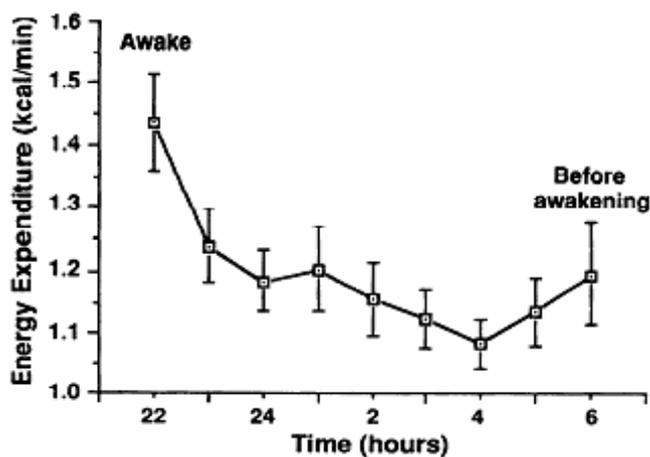


Abbildung 9. *Energieverbrauch im nächtlichen Schlafverlauf.* Dargestellt ist der mittels indirekter Kalorimetrie ermittelte durchschnittliche Energieverbrauch (kcal/min) von 29 gesunden männlichen und weiblichen Probanden im Verlauf einer Schlafnacht von 22.00 bis 06.00 Uhr. Die Werte sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt (aus Fontvieille et al., 1994).

Es werden zahlreiche Ursachen für dieses Phänomen diskutiert. Aufgrund der engen Beziehung zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch (s. Einleitung, Kapitel 1.3.2) könnte die nächtliche Abnahme der Körperkerntemperatur für die schlafabhängige Senkung des Energieverbrauchs verantwortlich sein (Milan und Evonuk, 1967). Ebenso werden Einflüsse des zirkadianen Rhythmus diskutiert (Aschoff und Pohl, 1970; Fraser et al., 1989). Katabol wirkende Hormone wie Thyreotropin (TSH), Noradrenalin und Cortisol, die mit einer Steigerung des Energieverbrauchs assoziiert sind (s. Einleitung, Kapitel 1.2.2), zeigen im Schlaf niedrigere Werte als am Tag (Van Cauter et al., 2007). Auch kommen als mögliche Ursachen für den erniedrigten Energieverbrauch während des Schlafes die nächtliche Reduktion des Muskeltonus und der -aktivität (Westerterp et al., 1991) sowie die Absenkung der Herzfrequenz (Shinar et al., 2006) in Frage.

Weiterhin scheinen die Dauer und die Tiefe des Schlafes entscheidend den Energieverbrauch zu beeinflussen, denn es konnten bereits deutliche Unterschiede des Energieverbrauchs zwischen den Schlafstadien festgestellt werden (Brebbia und Altshuler, 1965; Fontvieille et al., 1994). Demnach konnte übereinstimmend demonstriert werden, dass der REM-Schlaf mit einem höheren Energieverbrauch als der Non-REM-Schlaf verbunden ist (Abbildung 10). Auch konnte gezeigt werden, dass der Energieverbrauch eine Abhängigkeit von den einzelnen Schlafstadien des Non-REM-Schlafes aufweist. Demnach scheint SWS im Vergleich zu den ersten beiden Schlafstadien mit einem niedrigeren Energieverbrauch assoziiert zu sein.

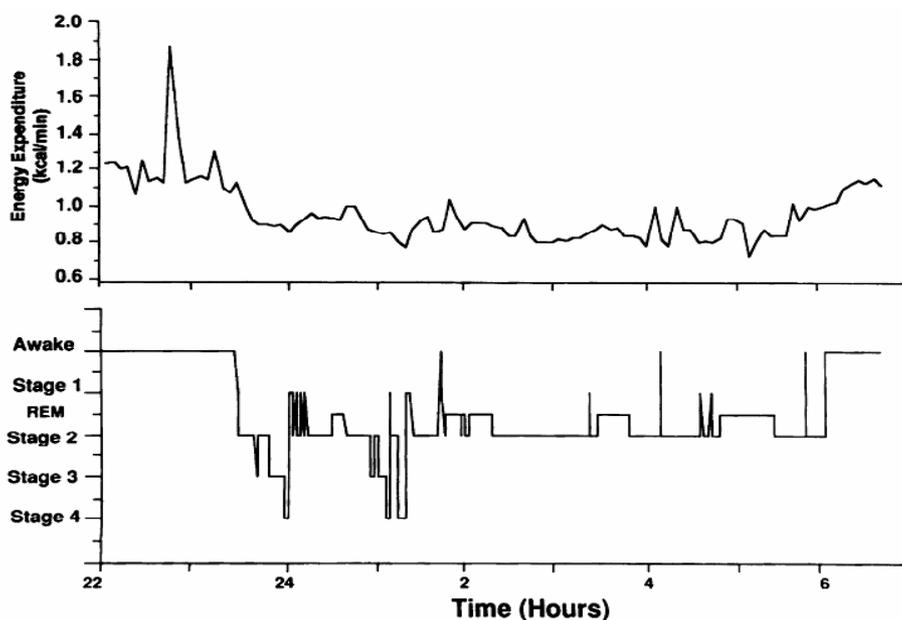


Abbildung 10. *Abhängigkeit des Energieverbrauchs von den Schlafstadien.* Bei einem gesunden Probanden wurden mittels indirekter Kalorimetrie der Energieverbrauch (kcal/min) und die Schlafstadien während einer Nacht von 22.00 bis 06.00 Uhr zeitgleich ermittelt (aus Fontvieille et al., 1994).

Neben der energiekonservierenden Funktion des Schlafes wird eine restaurative Funktion diskutiert, die gewissermaßen im Zusammenhang mit dem Energieverbrauch steht (Adam, 1980). Es wird angenommen, dass ein erhöhter Energieverbrauch während des Tages oder während der Schlafdeprivation mit erhöhtem oxidativen Stress und daraus resultierenden Zellschäden einhergeht (Siegel, 2003; Cirelli et al., 2006). Es wird vermutet, dass die Senkung des Energieverbrauchs im Schlaf einen möglichen Mechanismus darstellen könnte, um diese Zellschäden zu begrenzen und Reparaturmechanismen einzuleiten (Cirelli, 2006; Sharma und Kavuru, 2010).

1.5 Stand der Forschung: Kausale Zusammenhänge zwischen verkürzter Schlafdauer und Übergewicht

In einer im Jahr 2008 von Patel und Hu publizierten Übersichtsarbeit ist von 36 Studien aus dem Zeitraum 1966 bis 2007 die Rede, die den möglichen Zusammenhang zwischen verkürzter Schlafdauer und Übergewicht bzw. Adipositas hinterfragen (Patel und Hu, 2008). In zahlreichen aktuellen epidemiologischen Untersuchungen wird auf den positiven Zusammenhang zwischen einer geringen nächtlichen Schlafdauer und dem damit verbundenem erhöhten Risiko, Übergewicht zu entwickeln, hingewiesen (Taheri et al., 2004; Singh et al., 2005; Vorona et al., 2005). Dennoch ist die experimentelle Studienlage bezüglich der Kausalität des Zusammenhangs zwischen geringer Schlafdauer und der Entwicklung von Übergewicht bzw. Adipositas bis dato noch immer dürftig. Derzeit bestehen unterschiedliche Ansätze, die sich zur Klärung dieses Zusammenhangs bemühen:

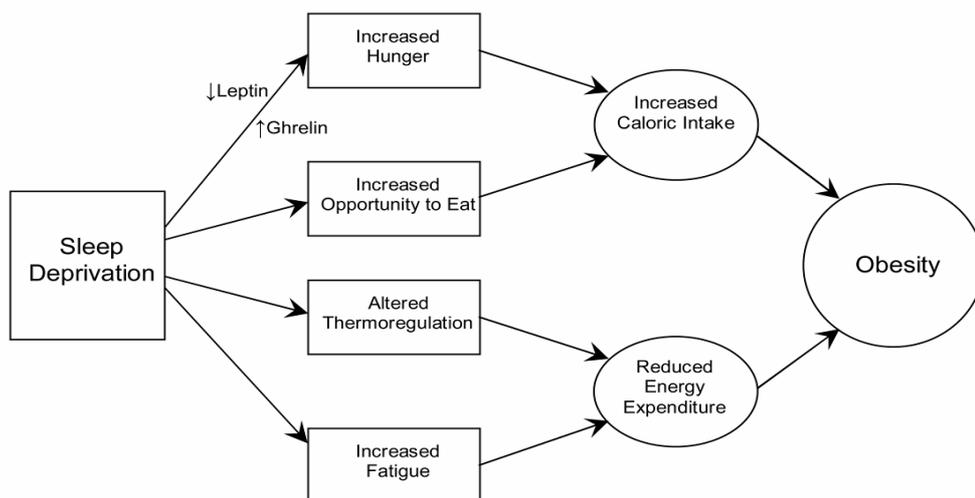


Abbildung 11. Schematische Darstellung potentiell möglicher Mechanismen, die eine Zunahme des Körpergewichts nach Schlafentzug erklären (aus Patel und Hu, 2008)

Wie in Abbildung 11 dargestellt, besteht ein Erklärungsansatz der Gewichtszunahme nach Schlafentzug in einer erhöhten Kalorienzufuhr. So zeigten die französische Schlaf-forscherin Karine Spiegel und ihre Mitarbeiter in einem im Jahr 2004 in der Fachzeitschrift „Annals of Internal Medicine“ veröffentlichten Artikel, dass eine Schlafrestriktion auf jeweils vier Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zu einem Anstieg des Plasma-Ghrelinspiegels sowie zu einer gleichzeitigen Abnahme des Plasma-Leptinspiegels führt (Spiegel et al., 2004b). Hierbei wird dem Hormon Ghrelin die Auslösung des Hungergefühls und die Senkung des Energieverbrauchs (Nakazato et al., 2001; St-Pierre et al.,

2004) zugeschrieben, während dem Adipokin Leptin ein appetithemmender Effekt zugesprochen wird (Schwartz et al., 2004). Tatsächlich gaben die Probanden dieser Studie in Befragungen ein gesteigertes Hungergefühl an, sodass bei chronischer Schlafrestriktion und entsprechend gesteigerter Nahrungsaufnahme eine Gewichtszunahme zu erwarten wäre. Eine andere Studie konnte diese Ergebnisse bestätigen (Schmid et al., 2008): Probanden, die einem totalen Schlafentzug oder einer einnächtlichen Schlafrestriktion auf 4,5 und 7 Stunden ausgesetzt waren, zeigten enge Beziehungen zwischen Schlafdauer, Hungergefühl und Plasma-Ghrelinspiegel.

Einer anderen Beobachtung zufolge ist eine Gewichtszunahme infolge erhöhter Kalorienzufuhr auch durch die Tatsache zu erklären, dass Personen mit verminderter Schlafdauer im Vergleich zur normal schlafenden Bevölkerung mehr Gelegenheit zur Nahrungsaufnahme, insbesondere dann, wenn sitzenden Tätigkeiten, wie Fernsehschauen, nachgegangen wird, gegeben ist (Sivak, 2006).

Neben den bereits aufgeführten Studien, die eine Gewichtszunahme nach Schlafrestriktion infolge erhöhter Kalorienzufuhr begründen, deuten andere Ergebnisse auf eine Gewichtszunahme als Folge eines reduzierten Energieverbrauchs hin. So führte eine Verkürzung der Schlafdauer bei betroffenen Personen deutlich zu Müdigkeitsgefühlen, die zu einer Reduktion des körperlichen Aktivitätsniveaus führten (Dinges et al., 1997). Diese Beobachtung konnte durch eine kürzlich durchgeführte Studie, in der bei 15 jungen, gesunden Männern nach Schlafrestriktion eine Aktivitätsminderung mittels Akzelerometrie registriert wurde, bestätigt werden (Schmid et al., 2009). Auch in epidemiologischen Studien wie der „Nurses’ Health Study“ und „Nurses’ Health Study II“ waren kurze Schlafzeiten mit geringerer körperlicher Aktivität assoziiert (Patel et al., 2006a; Patel et al., 2006b).

Ein ganz anderer Ansatzpunkt betreffend den Zusammenhang zwischen Schlafdauer und Körpergewicht verfolgte eine experimentelle Studie am Menschen, in der ein Abfall der Körperkerntemperatur in akuter Schlafdeprivation dokumentiert wurde (Shaw, 2005). Der Autor suggeriert hierbei die mögliche Beeinflussung des Energieverbrauchs durch die Thermoregulation. Dieser Zusammenhang scheint allerdings bis dato in keiner weiteren Studie untersucht worden zu sein.

Hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen Schlafdauer und Energieverbrauch existieren bis heute zum einen nur wenige Studien, die den Energieverbrauch unter kontrollierten

Studienbedingungen durch direkte Messmethoden ermittelten. Zum anderen resultieren aus diesen Studien kontroverse Befunde. In einer im Jahr 2009 publizierten Studie wurde bei Probanden mittleren Alters der Einfluss eines partiellen Schlafentzugs auf den Energieverbrauch über einen 14-tägigen Zeitraum untersucht. Hier konnte keine Assoziation zwischen der Schlafdauer und dem durch doppelt-markiertem Wasser ermittelten Gesamtenergieverbrauch und dem durch indirekte Kalorimetrie gemessenen Ruheenergieverbrauch nachgewiesen werden (Nedeltcheva et al., 2009). Hingegen konnte in einer kürzlich publizierten Studie demonstriert werden, dass der Gesamtenergieverbrauch nach akuter Schlafdeprivation höhere Werte zeigt als im regulären Schlaf-/Wachrhythmus (Jung et al., 2011). Der Einfluss des Schlafentzugs auf die Komponenten des Energieverbrauchs wurde in dieser Studie allerdings nicht untersucht.

Auch bisherige tierexperimentelle Befunde konnten nicht den direkten Einfluss des Schlafentzugs auf die Energiehomöostase des Menschen klären. Vergleicht man tierexperimentelle Studien mit Untersuchungen am Menschen, ergeben sich hinsichtlich des Einflusses von Schlafentzug auf das Körpergewicht eindeutige Unstimmigkeiten. Experimente mit Ratten konnten übereinstimmend zeigen, dass totaler und partieller Schlafentzug zu einer deutlichen Zunahme der Nahrungsaufnahme führen und mit einem bis zu 50 % höheren Energieverbrauch verbunden sind (Everson et al., 1989b; Koban und Swinson, 2005). Diese Veränderungen gingen bei den Versuchstieren mit einer Gewichtsabnahme einher, was auf eine negative Energiebilanz hinweist (Everson et al., 1989a; Rechtschaffen und Bergmann, 2002; Everson und Crowley, 2004). Untersuchungen am Menschen weisen zwar darauf hin, dass eine Steigerung des Appetits als Folge von Schlafdeprivation auftreten kann (Dinges und Chugh, 1997), aber im Gegensatz zu Ratten nicht mit einer Gewichtsabnahme, sondern vielmehr mit einer -zunahme verbunden ist.

1.6 Fragestellungen und Hypothesen

Überblickt man die Datenlage, so fällt auf, dass insbesondere die Kausalität zwischen Schlafbeeinträchtigung und Gewichtszunahme weitgehend ungeklärt ist. Wie bereits im Kapitel 1.5 aufgeführt, bestehen diesbezüglich unterschiedliche Erklärungsansätze. Während zahlreiche Studien gezeigt haben, dass eine Schlafbeeinträchtigung mit zunehmenden Defiziten in Schläfrigkeit, Vigilanz und in neurologischen Funktionen verbunden ist, ist bisher nicht bekannt, ob diese Defizite mit einem reduzierten Energie-

verbrauch einhergehen. Bis dato wurde nur in wenigen Studien der Einfluss eines partiellen oder totalen Schlafentzugs auf den Gesamtenergieverbrauch und seine Komponenten durch direkte Messmethoden untersucht. Zudem resultieren aus diesen Arbeiten keine einheitlichen direkten und überzeugenden wissenschaftlichen Belege, die die Beeinflussung des tageszeitlichen Energieverbrauchs durch die Schlafdauer bestätigen. Diese unzureichende und teils widersprüchliche Datenlage weist darauf hin, dass die Auswirkungen von Schlafentzug auf die Energiehomöostase des menschlichen Organismus weitaus komplexer sein müssen als bisher angenommen.

Zur Klärung der Studienlage untersuchte die vorliegende Arbeit den Einfluss eines einnächtlich andauernden totalen Schlafentzugs auf die Komponenten des Energieverbrauchs mittels indirekter Kalorimetrie. In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Hypothesen (H) formuliert:

H1 Vor dem Hintergrund der in zahlreichen epidemiologischen Studien aufgezeigten Begünstigung von Übergewicht durch chronische Schlafbeeinträchtigung (s. Einleitung, Kapitel 1.5) wurde in der vorliegenden Arbeit die **Hypothese** aufgestellt, dass akuter Schlafentzug zu einer Reduktion des morgendlichen Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese des darauffolgenden Tages führt. Die Bestätigung dieser Hypothese würde einen weiteren entscheidenden Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Schlafbeeinträchtigung und der menschlichen Energiehomöostase darstellen.

H2 Im Hinblick auf die Ergebnisse früherer Studien, die eine enge Beziehung zwischen Energieverbrauch und Körperkerntemperatur zeigen konnten (s. Einleitung, Kapitel 1.3.2), stellt sich die Frage, ob Schlafentzug über eine Veränderung der Körperkerntemperatur den Energieverbrauch beeinflusst. Es wurde demnach die **Hypothese** aufgestellt, dass die vermeintliche Verminderung des Energieverbrauchs nach durchwachter Nacht mit einer zeitlich begleitenden Reduktion der Körperkerntemperatur einhergeht. Die Absenkung der Kerntemperatur könnte einen wichtigen Vermittlermechanismus für einen verminderten Energieverbrauch nach Schlafdeprivation darstellen. Zur Prüfung dieser Hypothese wurde in der vorliegenden Arbeit die Körperkerntemperatur über den gesamten Untersuchungszeitraum von 18.00 bis 18.00 Uhr des Folgetages ermittelt.

H3 Ein weiterer in der Literatur diskutierter Ansatz zur Klärung der Gewichtszunahme nach Schlafbeeinträchtigung besteht in einem verminderten körperlichen Aktivitätsniveau nach Schlafreduktion. Da vor allem eine Reduktion der non-exercise activity thermogenesis (NEAT) eine bedeutende Rolle in der Entstehung der Adipositas zu spielen scheint (s. Einleitung, Kapitel 1.2.2), wurde die **Hypothese** aufgestellt, dass Schlafdeprivation zu einer geringeren physischen Aktivität führt. Die in der vorliegenden Studie mittels Akzelerometrie ermittelte Rumpfaktivität galt hierbei als Maß für das körperliche Aktivitätsniveau.

H4 Neben den apparativen Untersuchungen wurde das Augenmerk auch auf die Bestimmung hormoneller Parameter gelegt. Ziel war hierbei die Identifikation möglicher Mediatoren, die schlafentzugsinduzierte Veränderungen des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese erklären. Hierbei ergaben sich folgende Annahmen:

H4a Vorbefunde konnten bereits zeigen, dass Schlafentzug mit einer Erhöhung des Ghrelin- und einer Erniedrigung des Leptinspiegels einhergeht (s. Einleitung, Kapitel 1.5). Da Ghrelin mit einer Senkung des Energieverbrauchs assoziiert zu sein scheint und Leptin zumindest in der Appetitregulation eine antagonistische Rolle zum Ghrelin spielt, könnten diese Hormone demnach im Energiestoffwechsel Vermittlerfunktionen besitzen. Es wurde die **Hypothese** aufgestellt, dass die vermeintliche Reduktion des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese am Morgen nach Schlafdeprivation mit einem erhöhten Ghrelin- und einem erniedrigten Leptinspiegel im Vergleich zur Kontrollbedingung einhergeht.

H4b Weiterhin wurde in der vorliegenden Arbeit angenommen, dass totaler Schlafentzug zum einen mit einer Aktivierung des Stresssystems und folglich gesteigerter Ausschüttung von Cortisol und Noradrenalin, zum anderen mit einer Erhöhung des Schilddrüsenhormonspiegels einhergeht. Es wurde demzufolge die **Hypothese** aufgestellt, dass die Blutspiegel dieser drei Hormone am Morgen nach durchwachter Nacht erhöht sein würden. Da es sich hierbei nachweislich um energieverbrauchssteigernde Hormone handelt (s. Einleitung, Kapitel 1.2.2), würde eine Bestätigung dieser Hypothese auf eine mögliche Kompensationsfunktion der vermeintlichen Reduktion des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese nach Schlafdeprivation hinweisen.

2 Material und Methoden

2.1 Vorbemerkung

Aufgrund des zeitlichen Umfangs von über 24 Stunden einer Experimentalsitzung erfolgte die Durchführung der experimentellen Untersuchungen, deren Ergebnisse dieser Dissertation zugrunde liegen, durch zwei Doktoranden. So war neben mir eine Medizinstudentin an der experimentellen Durchführung der Studie beteiligt. Die umfassende Datenmenge, die aus den Untersuchungen der Studie gewonnen werden konnte, gab Möglichkeit zur Anfertigung von zwei klar voneinander abgrenzbaren Dissertationen. Während die vorliegende Arbeit den Einfluss des akuten Schlafentzugs auf den Energieverbrauch zum Thema hat (s. Einleitung, Kapitel 1.6, Fragestellungen und Hypothesen), wird in der Dissertation meiner Mitdoktorandin der Einfluss des Schlafentzugs auf die hormonelle Appetitregulation und die Nahrungsaufnahme hinterfragt.

In Anbetracht dieser unterschiedlichen Themenbereiche werde ich in den folgenden Kapiteln nur die für die hier vorliegende Dissertation relevanten Versuchsabläufe erörtern. Zum besseren Verständnis werde ich darüber hinaus auf relevante Prinzipien und physiologische Grundlagen wichtiger Untersuchungen eingehen. Hingegen wird auf Untersuchungen, deren Ergebnisse ausschließlich der Arbeit der Mitdoktorandin als Grundlage dienen, nicht eingegangen.

2.2 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 14 körperlich und geistig gesunde, nichtrauchende Probanden im Alter von 18 bis 30 Jahren (Mittelwert: $22,57 \pm 0,84$ Jahre) teil. Es wurde ein normales Körpergewicht mit einem BMI von 19,5 bis 24,9 kg/m^2 (Mittelwert: $23,85 \pm 0,53 \text{ kg/m}^2$) vorausgesetzt.

Eine im Vorwege durchgeführte Anamnese stellte sicher, dass die Probanden sechs Wochen vor Beginn der Experimentalphase einen gewöhnlichen Schlaf-/Wachrhythmus aufwiesen und keiner Nacharbeit nachgingen. Neben Medikamenten- und Drogeneinnahme konnten hierbei auch abnorme Ernährungsgewohnheiten und Allergien ausgeschlossen werden. Mittels eingehender körperlicher Untersuchung sowie einem Routine-

labor und einer Urinuntersuchung wurden die Probanden auf akute und chronische Erkrankungen, insbesondere Infektionen, untersucht. Aufgrund der Vielzahl während der Experimente durchzuführenden Blutabnahmen galt eine Blutspende bis sechs Wochen vor Experimentalbeginn als Ausschlusskriterium.

Um einen regelmäßigen, synchronisierten Schlaf-/Wachrhythmus der Probanden zu gewährleisten, wurden die Probanden in der Woche vor Versuchsbeginn angewiesen, zwischen 23.30 und 24.00 Uhr ins Bett zu gehen und zwischen 07.00 und 08.00 Uhr aufzustehen. Auf einen Mittagsschlaf musste eine Woche vor Versuchsbeginn verzichtet werden. Die Probanden wurden instruiert, Sportaktivitäten 48 Stunden, Alkoholgenuss und Sexualaktivitäten 24 Stunden vor Versuchsbeginn zu unterlassen. Neben Verzicht auf kalorien- und koffeinhaltige Getränke am Versuchstag musste von den Versuchsteilnehmern eine letzte Nahrungsaufnahme bis 12.00 Uhr vormittags des Versuchstages eingehalten werden.

Zwecks Habituation an die Experimentalbedingungen verbrachten alle Versuchspersonen eine Eingewöhnungsnacht im Schlaflabor, in der eine Venenverweilkanüle, eine rektale Temperatursonde sowie Elektroden zur polysomnographischen Ableitung und zur Bestimmung der Herzfrequenz und Rumpfaktivität platziert wurden.

Vor Versuchsbeginn wurden die Teilnehmer über Sinn und Ziel sowie evtl. auftretende Nebenwirkungen aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie ist von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck (s. Anhang) genehmigt worden.

2.3 Experimentelles Design und Versuchsablauf

Entsprechend einem randomisierten Cross-over Studiendesign nahm jeder Proband an zwei Bedingungen teil. Während in der Schlafbedingung den Probanden gewöhnlicher Nachtschlaf gestattet wurde, wurde den Probanden in der Schlafentzugsbedingung über den gesamten Zeitraum der Schlaf untersagt (Abbildung 12). Der der Studie zugrunde liegende Untersuchungszeitraum erstreckte sich jeweils von 18.00 bis 18.00 Uhr über 24 Stunden. Die Versuchsbedingungen waren in ihrer Reihenfolge über die 14 Probanden ausbalanciert. Zwischen den beiden Experimentalbedingungen wurde ein Zeitraum von mindestens vier Wochen festgelegt.

Zu den Versuchen fanden sich die Probanden um 16.30 Uhr im Schlaflabor ein. Nach Blasenentleerung wurden die bis auf Unterwäsche entkleideten Personen zunächst gewogen. Das durchschnittliche Körpergewicht der Probanden unterschied sich hierbei nicht wesentlich zwischen den Bedingungen (Schlaf- vs. Schlafentzugsbedingung: $82,7 \pm 2,2$ vs. $83,0 \pm 2,3$ kg, $p > 0,22$). Darauf folgend wurden die für die Untersuchungen erforderlichen Vorbereitungen getroffen: Es wurde zwecks regelmäßig durchzuführender Blutabnahmen (Kapitel 2.4.5) eine Venenverweilkanüle in den Unterarm platziert, Elektroden zur polysomnographischen Ableitung (Kapitel 2.4.6) sowie zur Bestimmung der Herzfrequenz und der Rumpfaktivität (Kapitel 2.4.4) positioniert. Zur kontinuierlichen Messung der Körperkerntemperatur erhielten die Probanden eine rektale Temperatursonde (Kapitel 2.4.3). Weiterhin erfolgte die Bestimmung der Körperzusammensetzung durch eine Bioelektrische Impedanzanalyse (Kapitel 2.4.2). Um möglichst präzise Energieverbrauchsmessungen zu ermöglichen, wurde die Raumtemperatur konstant auf 23 °C gehalten. Nach Durchführung der beschriebenen Vorbereitungen begann die Experimentalsitzung gemäß dem Versuchsprotokoll um 18.00 Uhr.

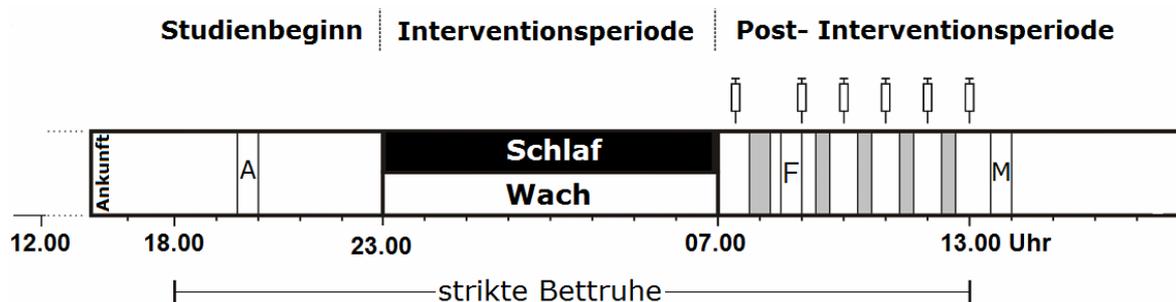


Abbildung 12. *Experimenteller Versuchsablauf.* Der Ablauf einer Experimentalsitzung war in drei Phasen gegliedert: Studienbeginn (18.00-23.00 Uhr), Interventionsperiode (23.00-7.00 Uhr), die über die Versuchsbedingungen entschied, sowie Post-Interventionsperiode (7.00-18.00 Uhr). Im Gegensatz zur Schlafbedingung, in der die Probanden zwischen 23.00 Uhr („Licht aus“) und 07.00 Uhr („Licht an“) zum Schlaf aufgefordert wurden, wurde den Probanden in der Schlafentzugsbedingung über den gesamten Untersuchungszeitraum Schlaf untersagt. Am Morgen wurde der Energieverbrauch mittels indirekter Kalorimetrie (graue Balken) vor und nach Einnahme der Flüssigkost (F) bestimmt. In dem für die vorliegende Arbeit relevanten Zeitraum erhielten die Probanden weiterhin ein Abendessen (A) und ein Mittagessen (M). Die Spritzen symbolisieren die Zeitpunkte der Blutabnahmen, die den Hormonbestimmungen dienten. In beiden Bedingungen mussten die Probanden von Beginn der Experimentalsitzung bis um 13.00 Uhr der Post-Interventionsperiode in liegender oder sitzender Position im Bett verbringen.

Wie in der Abbildung zu erkennen, wurde den Probanden in beiden Versuchsbedingungen abverlangt, von Beginn der Experimentalphase bis um 13.00 Uhr der Post-Interventionsperiode, entsprechend 19 Stunden, in Rückenlage oder in sitzender Position zu verbleiben und das Bett nicht zu verlassen. Kurz vor Beginn der Experimentalsitzung wurden daher

die Versuchsteilnehmer angehalten, letztmalig abzuführen. Urin hingegen konnte über Bettflaschen abgegeben werden.

Um mögliche antizipatorische Effekte der Probanden in Bezug auf Schlaf- und Schlafentzugsbedingung, die ihnen bevorstand, zu vermeiden, wurde den Versuchsteilnehmern die aktuelle Bedingung zunächst vorenthalten und erst unmittelbar vor Beginn der Interventionsperiode mitgeteilt.

Im nächtlichen Schlafentzug verbrachten die Probanden die Zeit meist in sitzender Position im Bett und konnten sich mit Hilfe von Computer, Fernsehen, Büchern oder Brettspielen wach halten, wobei es emotionale Erregungen zu vermeiden galt. Der Schlafentzug konnte durch die ständige Beaufsichtigung sichergestellt werden. Da sowohl in der Schlaf- als auch in der Schlafentzugsbedingung ein EEG abgeleitet wurde, konnte das Durchwachen der Nacht kontrolliert werden. Die Schlafbedingung begann für die Probanden um 23.00 Uhr und endete zwischen 06.30 und 07.00 Uhr des Folgetages, sofern sich die Probanden nicht in einer im EEG erkennbaren Tiefschlaf- oder REM-Phase befanden.

In dem für die vorliegende Arbeit relevanten Untersuchungszeitraum erhielten die Versuchspersonen in beiden Bedingungen drei standardisierte Mahlzeiten (Abbildung 12). Die jeweiligen definierten Energiegehalte der Mahlzeiten sind aus Tabelle 1 zu entnehmen. Um 19.30 bis 20.00 Uhr erhielten die Probanden eine Abendmahlzeit. Es wurde stets darauf geachtet, dass die Versuchspersonen die Mahlzeiten vollständig zu sich nahmen, um gleiche Bedingungen über die Experimentalsitzungen zu garantieren. Am darauffolgenden Tag von 08.30 bis 09.00 Uhr nahmen die Probanden eine standardisierte Flüssigkost mit einem Gehalt von 3,8 MJ zu sich. Zur Ermittlung des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese wurden vor und nach der Einnahme der Flüssigkost kalorimetrische Messungen durchgeführt (Kapitel 2.4.1). Nach Durchführung der Messungen erhielten die Probanden um 13.30 Uhr ein Mittagessen.

Energiehalt (MJ)			
	Kohlenhydrate	Fett	Eiweiß
Abendmahlzeit	0,7	0,5	0,5
Flüssigkost	1,9	1,3	0,6
Mittagessen	1,9	1,9	0,7

Tabelle 1. Energiegehalt der Makronährstoffe in den jeweiligen Mahlzeiten einer Experimentalsitzung

2.4 Darstellung der Einzeluntersuchungen

2.4.1 Messung des Energieverbrauchs

In der vorliegenden Studie wurde der Energieverbrauch durch die Analyse der Atemgase ermittelt. Zum Verständnis der in dieser Arbeit zentralen Messmethode werden vor der eigentlichen Versuchsbeschreibung theoretische Grundlagen erörtert.

Bei der Oxidation der jeweiligen Makronährstoffe besteht stets ein stöchiometrisches Verhältnis zwischen gebildeter Energiemenge und verbrauchter Sauerstoffmenge, welches als kalorische Äquivalent des Nährstoffs bezeichnet wird (Tabelle 2). Mit Hilfe dieses Parameters kann die bei der Oxidation eines Nährstoffs freigesetzte Energiemenge aus dem dabei ermittelten Sauerstoffverbrauch gemäß folgender Formel berechnet werden:

$$\text{Energiemenge (kcal)} = \text{Sauerstoffverbrauch (l O}_2\text{)} \times \text{kalor. Äquivalent (kcal/l O}_2\text{)}$$

Da allerdings das kalorische Äquivalent von der Art des oxidierten Nährstoffs abhängig ist (Tabelle 2) und bei Nahrungsaufnahme nicht die exakte Zusammensetzung bekannt ist, muss zur Ermittlung des kalorischen Äquivalents der Respiratorische Quotient (RQ) bestimmt werden:

$$RQ = \frac{\text{CO}_2\text{-Abgabe (l)}}{\text{O}_2\text{-Aufnahme(l)}}$$

Hierbei gilt, dass das Verhältnis von Kohlenstoffdioxidabgabe und Sauerstoffaufnahme charakteristisch für die Art des oxidierten Nährstoffs ist (RQ = 1 bei reiner Kohlenhydrat-oxidation, RQ = 0,7 bei reiner Fettoxidation, RQ = 0,81 bei reiner Eiweißoxidation). So lässt sich über Ermittlung des Respiratorischen Quotienten auf die Nahrungszusammensetzung schließen, wodurch die Ableitung des entsprechenden kalorischen Äquivalents ermöglicht wird.

Oxidation von 1 Gramm	O ₂ -Aufnahme (l)	CO ₂ -Abgabe (l)	Kal. Äquivalent (kcal/l)	RQ
Kohlenhydrate	0,829	0,829	5	1
Fette	2,013	1,431	4,7	0,71
Eiweißstoffe	0,957	0,774	4,7	0,81

Tabelle 2. Gaswechsel und Respiratorischer Quotient bei Oxidation der Makronährstoffe

Auf Grundlage dieser stöchiometrischen Beziehung zwischen Atemgasen und freigesetzter Energiemenge kann der Energieverbrauch der Probanden indirekt durch Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und des Kohlenstoffdioxidverbrauchs nicht-invasiv mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt werden. Die Validität dieser Messmethode wurde bestätigt (Phang et al., 1990). Für die Messungen wurde das Gerät Deltatrac II MBM-200 Metabolic Monitor (Datex-Engström, Achim, Deutschland) verwendet.

Die Messungen erfolgten am im Bett ruhig liegenden Probanden. Während der Messungen waren die Studienteilnehmer angehalten, sich möglichst nicht zu bewegen, um die Aussagekraft der Messungen nicht zu beeinträchtigen. Da sich die Probanden zu Beginn einer jeden Messung an die Kalorimetriebedingungen gewöhnen mussten, wurde ihnen eine Habituation von fünf Minuten gewährt.

Zur Sammlung der Expirationsluft wurde eine Atemhaube (Canopy, ventilated hood) verwendet (Abbildung 13). Da die Präzision dieser Methode bei Undichtigkeiten reduziert ist (Hering, 2009), wurde stets auf eine luftdichte Abdeckung der Haube gegenüber der Umgebung geachtet. Die Atemhaube besitzt ein Einlass- und ein Auslassventil. Über ersteres wird der Proband mit Raumluft versorgt, über letzteres wird die ausgeatmete Luft abgesaugt. Der Flowgenerator pumpt die Raumluft mit einem konstanten Fluss (Flow) durch die Atemhaube (Datex-Ohmeda GmbH, 2003). Sowohl die ein- als auch ausgeatmete Luft werden mittels eines paramagnetischen Sensors auf ihren Sauerstoff- und mittels eines Infrarotsensors auf ihren Kohlenstoffdioxidgehalt analysiert, sodass aus den jeweiligen Differenzen der Sauerstoffverbrauch bzw. die Kohlenstoffdioxidproduktion berechnet werden kann (Datex-Ohmeda GmbH, 2003). Die Messwerte wurden durch einen an das Kalorimeter angeschlossenen Drucker oder in handschriftlicher Form dokumentiert.

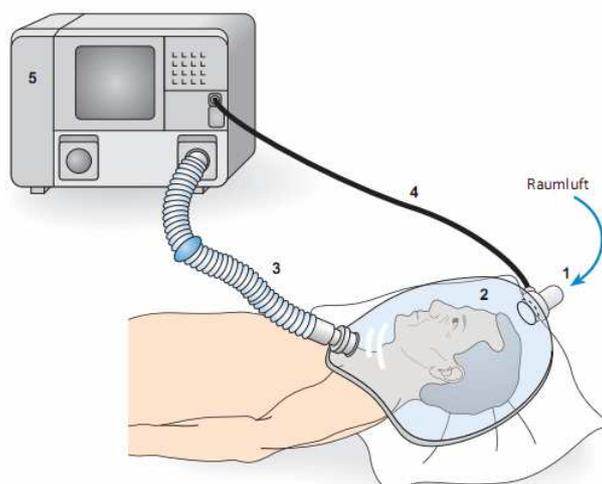


Abbildung 13. Schematische Darstellung der Energieverbrauchsmessung mittels indirekter Kalorimetrie (aus Müller und Bosy-Westphal, 2008)

- 1 = Einlass von Raumluft
- 2 = Canopy
- 3 = Verbindungsschlauch
- 4 = Inspiratorischer Probenschlauch
- 5 = Analysator und Flowgenerator

Vor jeder Messung erfolgte eine etwa halbstündige Warmlaufphase des Kalorimeters. Um eine optimale Messgenauigkeit zu erreichen, ging eine Kalibrierung des Gerätes mit einem Gemisch von 5 % CO₂ and 95 % O₂ (Quick Cal Kalibriergas, Datex-Engström) voraus.

Sowohl bei Probanden der Schlaf- als auch der Schlafentzugsbedingung wurde morgens in der Zeit von 07.45 bis 08.15 Uhr der Ruheenergieverbrauch kalorimetrisch ermittelt. Um die nahrungsinduzierte Thermogenese in den Bedingungen zu untersuchen, nahmen die Probanden zwischen 08.30 und 09.00 Uhr eine Flüssigkost (Fresubin® energy drink, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Deutschland) mit einem definierten Energiegehalt von 3,8 MJ zu sich. Aufgrund der hohen Osmolarität (5,6 g Protein/100 ml; 5,8 g Fett/100 ml; 18,8 g Kohlenhydrate/100 ml) und der dadurch gegebenen Gefahr des Erbrechens wurden die Probanden angehalten, minütlich jeweils 20 ml über eine halbe Stunde mit Hilfe eines graduierten Messbechers zu sich zu nehmen. Über einen Zeitraum von vier Stunden wurde anschließend viermalig für jeweils 20 Minuten der Energieverbrauch kalorimetrisch ermittelt (s. auch Abbildung 12). Zwischen den Messungen durften die Probanden das Bett nicht verlassen. Die Versuchspersonen erhielten nach jeder Messung ein Glas mit maximal 150 ml Wasser, das stets Raumtemperatur aufwies.

Da insbesondere die Probanden nach Schlafentzug unter großer Müdigkeit litten und einzuschlafen drohten, wurden die Probanden stets beaufsichtigt und motiviert. Um zu kontrollieren, dass die Probanden unter den monotonen Bedingungen der Kalorimetrie nicht einschliefen, wurde während des gesamten Messzeitraums ein EEG abgeleitet.

2.4.2 Messung der Körperzusammensetzung

Da die FFM den entscheidenden Bestimmungsfaktor des Ruheenergieverbrauchs darstellt und 80 % seiner Varianz erklärt (s. Einleitung, Kapitel 1.2.1), wurde aus diesem Grund die Körperzusammensetzung der Probanden unmittelbar vor Beginn einer Experimentalsitzung gemessen. Gemäß der Formel nach Ravussin und Bogardus (1989) konnte dann die erforderliche Adjustierung des Ruheenergieverbrauchs an die FFM erfolgen.

Für die Messung der Körperzusammensetzung kam aufgrund der Sensitivität und Zugänglichkeit eine phasensensitive, multifrequente Bioelektrische Impedanzanalyse (BIA; Nutrigard 2000-M, Data Input GmbH, Frankfurt, Deutschland) zum Einsatz. Die BIA weist eine sehr geringe Variabilität auf und ist im Vergleich zu anderen Methoden die präziseste und reproduzierbarste Messmethode (Jackson et al., 1988; Heitmann, 1990).

Als theoretische Grundlage liegt der BIA das Drei-Kompartimentmodell des menschlichen Körpers zugrunde:



Abbildung 14. Das Drei-Kompartimentmodell des menschlichen Körpers. Der menschliche Organismus setzt sich aus drei Kompartimenten zusammen: Fettmasse (fat mass, FM), Körperzellmasse (body cell mass, BCM) und Extrazellulärmasse (extra cellular mass, ECM). Während die Körperzellmasse durch das intrazelluläre Wasser und Membranen gebildet wird, gehören zur Extrazellulärmasse das extrazelluläre Wasser sowie das Skelett und das Bindegewebe. Die Körperzellmasse und die Extrazellulärmasse bilden die Magermasse (FFM) und stehen der Fettmasse gegenüber (aus Edlinger, 2002).

Mittels zwei stromeinleitender Elektroden, von denen eine an der Hand und eine am Fuß positioniert wird, wird ein elektrisches Wechselstromfeld erzeugt. Die elektrische Leitfähigkeit wird hierbei durch den Wassergehalt der verschiedenen Gewebetypen bestimmt, wobei sich die FFM als sehr guter, die FM als schlechter elektrischer Leiter herausstellt (Edlinger, 2002). Durch zwei weitere Elektroden, die proximal der Elektroden an Hand und Fuß platziert werden (Abbildung 15), kann der durch die verschiedenen Gewebetypen verursachte Spannungsabfall und damit der Widerstand, auch Resistance genannt, gemessen werden. Hierbei verhält sich der Widerstand umgekehrt proportional zur Menge des Gesamtkörperwassers (Data Input GmbH, 2005).

Nach der modifizierten Formel nach Kushner (Kushner und Schoeller, 1986) wird das Gesamtkörperwasser (total body water, TBW) aus der ermittelten Resistance (R) und den erforderlichen Personendaten [Körpergröße (H), Körpergewicht (Bw)] errechnet. Für Männer gilt:

$$\text{TBW (kg)} = 0,396 \times [\text{H}^2 \text{ (cm)} / \text{R} \text{ (}\Omega\text{)}] + 0,143 \times \text{Bw (kg)} + 8,399$$

Da die FFM beim gesunden, euhydrierten Menschen durchschnittlich 73,2 % des Gesamtkörperwassers beträgt, lässt sich diese aus dem Gesamtkörperwasser mittels folgender Formel bestimmen (Edlinger, 2002):

$$\text{FFM (kg)} = \text{TBW (kg)} / 0,732$$

Da für die vorliegende Arbeit nur die Ermittlung der FFM zur Adjustierung des Ruheenergieverbrauchs von Bedeutung ist, wird die Darstellung der Bestimmungen anderer Größen wie FM, BCM und ECM außer Acht gelassen.

Entsprechend vorgeschriebener Weise (Data Input GmbH, 2005) wurden die Messungen am entspannten in Rückenlage liegenden, entkleideten Probanden mit Abduktion der Arme und Beine im Winkel von 30° bis 40° vorgenommen. Weder Körper des Probanden noch Kabel hatten während der Messung Kontakt zum metallischen Bettgestell. Nach vorangegangener Reinigung der Hand- und Fußoberfläche mit einem Flüssigdesinfektionsmittel wurden, entsprechend der Abbildung 15, die Bianostikelektroden der Firma Data Input positioniert. Die Elektrodenplatzierung erfolgte stets auf der dominanten Körperseite des Probanden.

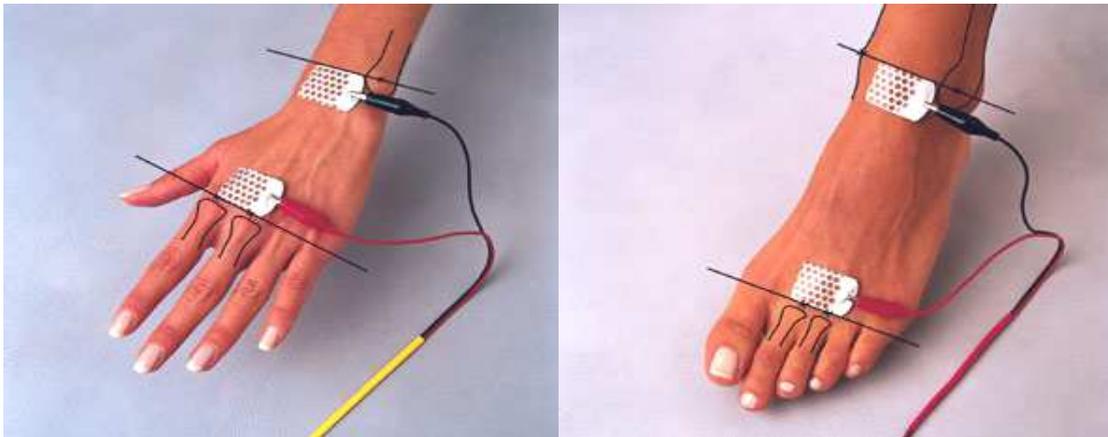


Abbildung 15. Platzierung der stromeinleitenden und spannungsabfallmessenden Elektroden in der Bioelektrischen Impedanzanalyse. Die zwei stromeinleitenden Elektroden wurden unmittelbar proximal der Metacarpophalangealgelenke bzw. der Metatarsophalangealgelenke zwischen Strahl II und III platziert. Die den Spannungsabfall registrierenden Elektroden wurden mittig über den Gelenkspalt von Hand und oberem Sprunggelenk positioniert (aus Data Input GmbH, 2005).

Die Voraussetzungen für standardisierte Messbedingungen wurden entsprechend dem Kompendium (Data Input GmbH, 2005) eingehalten:

- Die Probanden hatten vor der Messung 4-5 Stunden keine Mahlzeit zu sich genommen.
- Die letzte sportliche Betätigung lag mindestens 12 Stunden zurück.
- Der letzte Alkoholkonsum lag mindestens 24 Stunden zurück.
- Die Probanden hatten vor Messung ihre Harnblase entleert.
- Die Messungen wurden stets bei Zimmertemperatur vorgenommen.
- Vor Messbeginn lagen die Probanden mindestens 10 Minuten im Bett.

2.4.3 Messung der Körperkerntemperatur

Studien haben gezeigt, dass die präzisesten Messergebnisse der Körperkerntemperatur am ehesten rektal ermittelt werden können (Carroll, 2000). Daher wurde im Rahmen dieser Arbeit die Körperkerntemperatur über einen rektalen Messfühler bestimmt, der über den vollständigen Untersuchungszeitraum im Mastdarm der Probanden platziert war. Ein Kabel stellte die Verbindung zwischen Temperaturmessfühler und einem kompakten ambulanten Speichergerät (Minilogger, Minimitter, Inc. Bend, Oregon) her, das in einem Intervall von 30 Sekunden die Temperaturdaten speicherte.

Vor Beginn der Experimentalsitzung wurde die mit einer Schutzhülle versehene Rektalsonde durch den Probanden etwa 12 cm in das Rektum eingeführt. Ein auf die Sonde gestreifter gekürzter Katheter diente einerseits der Befestigung der Schutzhülle, andererseits erleichterte dieser die Fixierung in der Rima ani. Nach Platzierung wurde die Verbindung zwischen dem Minilogger und der Sonde durch eine Steckverbindung hergestellt. Mit Hilfe einer Schlauchbinde (Surgifix Nr. 9, Colorline) und Pflasterstreifen wurde das kompakte Speichergerät im Bereich des lateralen Oberschenkels der Versuchsperson fixiert.

Zwecks Funktionsüberprüfung und Sicherstellung der korrekten Lage der Rektalsonde wurde vor Versuchsbeginn über eine Software (Minilogger 2000) die durch die Sonde ermittelte Körperkerntemperatur abgerufen. Nach Beendigung der Experimentalsitzung wurden die Temperaturdaten über die Software ausgelesen und gespeichert.

2.4.4 Messung der Herzfrequenz und Rumpfaktivität

Dank der Fortschritte der Mikroelektronik gibt es inzwischen eine Vielzahl mobiler Geräte zur Erfassung der Herzfrequenz und der physischen Aktivität. Im Rahmen dieser Studie wurde der Actiheart-Monitor (Actiheart®, Cambridge Neurotechnology, Cambridge, Großbritannien) verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Gerät, das neben der Herzfrequenz auch die Rumpfaktivität erfasst. Sowohl Validität als auch Reliabilität des Actiheart-Monitors wurden untersucht und wissenschaftlich bestätigt (Brage et al., 2005).

Der Sensor zur Messung der Herzfrequenz verstärkt das Signal des Elektrokardiogramms (EKG) um den Faktor 900 und erkennt die Lage der QRS-Komplexe (Cambridge Neurotechnology, 2006). Hierbei beruht die R-Zacken-Erkennung auf einem modifizierten Pan/Tompkins-QRS-Detektor-Algorithmus (Pan und Tompkins, 1985). Nach

Analyse der Intervalle zwischen den R-Zacken kann die durchschnittliche Herzfrequenz berechnet werden. Die Samplingrate, d.h. die Häufigkeit, mit der die Signale pro Sekunde kontinuierlich registriert werden, beträgt 128 Hz. Die Sensitivität wird mit 250 μV angegeben (Cambridge Neurotechnology, 2006).

Das im Bewegungssensor befindliche uniaxiale Akzelerometer registriert mit Hilfe seines piezoelektrischen Elements vertikale Beschleunigungen des Probanden mit einem Auflösungsvermögen von 0,2 m/s^2 und einer Samplingrate von 32 Hz (Cambridge Neurotechnology, 2006). Als Antwort hierauf wird im Akzelerometer eine elektrische Spannung induziert, die anschließend in Counts pro Zeiteinheit (Einheit der Akzelerometerdaten) umgewandelt wird. Je mehr Spannung erzeugt wird, desto mehr Counts pro Zeiteinheit zeichnet das Akzelerometer auf.

Vor Experimentalbeginn erfolgte die Platzierung des Actiheart-Monitors mittels zwei herkömmlicher EKG-Elektroden auf der Brust des Probanden (Abbildung 16). Gemäß dem Kompendium (Cambridge Neurotechnology, 2006b) wurden zuvor die entsprechenden Hautbereiche, auf die die Elektroden aufgebracht wurden, rasiert und anschließend akribisch gereinigt. Zur Ableitung eines adäquaten EKG-Signals kam der exakten Positionierung der Elektroden, entsprechend folgender Abbildung, besondere Bedeutung zu.

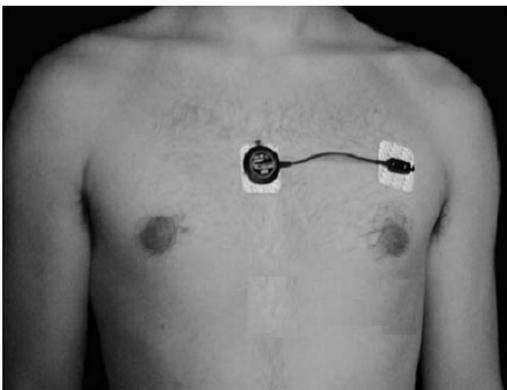


Abbildung 16. Positionierung der EKG-Elektroden zur Messung der Herzfrequenz und der Rumpfaktivität (modifiziert nach Cambridge Neurotechnology, 2006b). Die mediale Elektrode wurde sternal auf Höhe des dritten Interkostalraums, die laterale Elektrode wurde möglichst horizontal zwischen linker Medioclavicular- und vorderer Axillarlinie über dem M. pectoralis major positioniert (Brage et al., 2005). Diese genannten Elektrodenpositionen entsprechen den unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson, und zwar V_1/V_2 und V_4/V_5 (Rautaharju et al., 1998).

Mittels Druckknöpfen wurde der Actiheart-Monitor auf den Elektroden befestigt. Nach Validierung der richtigen Elektrodenpositionen durch die mitgelieferte Software (Actiheart V2.2) erfolgte die Messung über den gesamten Untersuchungszeitraum. Nach Messende wurden die Daten über die Actiheart-Software ausgelesen und gespeichert.

Aufgrund technischer Probleme konnten die Daten aus Herzfrequenz- und Rumpfaktivitätsmessung von drei Probanden nicht in die Auswertung eingehen.

2.4.5 Blutabnahmen und -untersuchungen

Zwecks der Vielzahl von Blutabnahmen, die bei jedem Probanden in einer Sitzung durchgeführt werden mussten, wurde vor Experimentalbeginn eine Venenverweilkanüle in den Unterarm platziert. Die Blutentnahme erfolgte über einen an der Kanüle angeschlossenen Drei-Wege-Hahn. Um eine Thrombosierung der Venenverweilkanüle zu verhindern, wurde ein Infusionssystem installiert und etwa 500 ml isotone Kochsalzlösung über den gesamten Zeitraum der Experimentalsitzung infundiert. Um mögliche Verdünnungseffekte durch die Kochsalzinfusion zu vermeiden, wurde vor jeder Entnahme 2 ml Blut abgenommen und verworfen.

Aus folgendem Schema können die für die vorliegende Dissertation relevanten sechs Abnahmezeitpunkte entnommen werden:

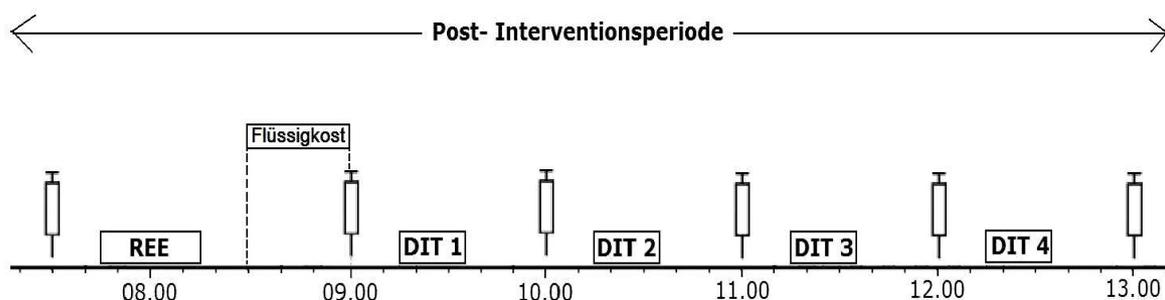


Abbildung 17. Zeitpunkte der Blutabnahmen im Verlauf einer Experimentalsitzung. Die Spritzen symbolisieren die Blutabnahmen, die zu definierten Zeitpunkten in der Post-Interventionsperiode (07.00 – 18.00 Uhr) erfolgten. Die erste Abnahme fand vor der kalorimetrischen Ermittlung des Ruheenergieverbrauchs (REE, resting energy expenditure) statt. Die darauf folgenden Blutentnahmen erfolgten nach Einnahme der hochkalorischen Flüssigkost in einstündigen Intervallen. Zwischen den Entnahmezeitpunkten erfolgte die Bestimmung der postprandialen Thermogenese (DIT, diet induced thermogenesis).

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Serumhormonkonzentration von Cortisol, Thyreotropin und Leptin erfolgte in Serum-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland). Für die Ermittlung der Plasma-Ghrelinkonzentration wurden EDTA-Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) verwendet. Die Plasma-Noradrenalin-konzentration wurde hingegen aus Recipe-Röhrchen (RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, München, Deutschland) bestimmt.

Nach jeder Blutentnahme wurden die Proben zunächst bei 4000 Umdrehungen pro Minute und einer Temperatur von 4 °C über einen Zeitraum von zehn Minuten zentrifugiert (Labofuge 400R, Heraeus Instruments GmbH, Hanau, Deutschland). Der Überstand wurde mit Präzisionspipetten der Firma Eppendorf in Eppendorfgefäße (Eppendorf, Sarstedt,

Deutschland) überführt. Anschließend wurden die Proben unverzüglich bei einer Temperatur von -80 °C tiefgefroren. Die in den Monovetten und den Recipe-Röhrchen verbliebenen korpuskulären Bestandteile wurden verworfen. Die analytischen Bestimmungen der Hormonkonzentrationen erfolgten im klinischen Labor der Universität zu Lübeck.

Die Serumkonzentrationen von Thyreotropin und Cortisol wurden mittels Immulite Analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) ermittelt. Mittels Radioimmunoassays wurden Plasma-Ghrelin- (Total, Linco Research, St. Charles, Missouri, USA) und Serum-Leptinkonzentrationen (Linco Research, St. Charles, Missouri, USA) bestimmt. Zur Ermittlung der NoradrenalinKonzentration im Plasma kam eine high performance liquid chromatographie (HPLC) zum Einsatz.

Den einzelnen Messungen lag folgende Sensitivität zugrunde: Thyreotropin $0,004\text{ }\mu\text{IU/ml}$, Cortisol $5,5\text{ nmol/l}$, Leptin $0,05\text{ ng/ml}$, Ghrelin $0,093\text{ ng/ml}$ und Noradrenalin $0,03\text{ nmol/l}$.

2.4.6 Polysomnographie

Der Schlaf wurde von 23.00 bis 07.00 Uhr digital unter Verwendung eines 24-Kanal-Neurofax-Verstärkers (Nihon Kohden, Japan) mit einer Samplingrate von 200 Hz aufgezeichnet. Um die Nachtruhe nicht zu stören, waren die zur polysomnographischen Ableitung erforderlichen Computer dem Schlafräum der Probanden benachbart. Außerdem konnte durch die EEG-Ableitung in der Schlafentzugsbedingung die Einhaltung des Schlafentzugs während der Nacht und während der kalorimetrischen Messungen kontrolliert und sichergestellt werden.

Die Ableitung erfolgte mittels Silber/Silber-Chloridelektroden nach dem modifizierten Standardverfahren von Rechtschaffen und Kales (1968). Entsprechend Abbildung 18 wurden zur unipolaren Ableitung des EEG zwei Elektroden an den Positionen C3 und C4 platziert, wobei die Referenzelektrode (REF) an die Nasenwand angelegt wurde. Die Ableitung des Elektromyogramms (EMG) erfolgte durch die Platzierung von zwei Elektroden auf den Muskelbäuchen des M. mentalis. Zwei weitere Elektroden wurden diagonal zu dem Verlauf der Augenlinie als Kombination von vertikalem und horizontalem Elektrookulogramm (EOG) positioniert. Zur Erdung erfolgte die Anlegung einer Elektrode

auf der Stirn (GRND, ground). Die jeweiligen Ableitungen unterlagen hierbei folgenden Filtereinstellungen: EEG 0,0318-35 Hz, EOG 0,1592-35 Hz, EMG 0,1592-90 Hz.

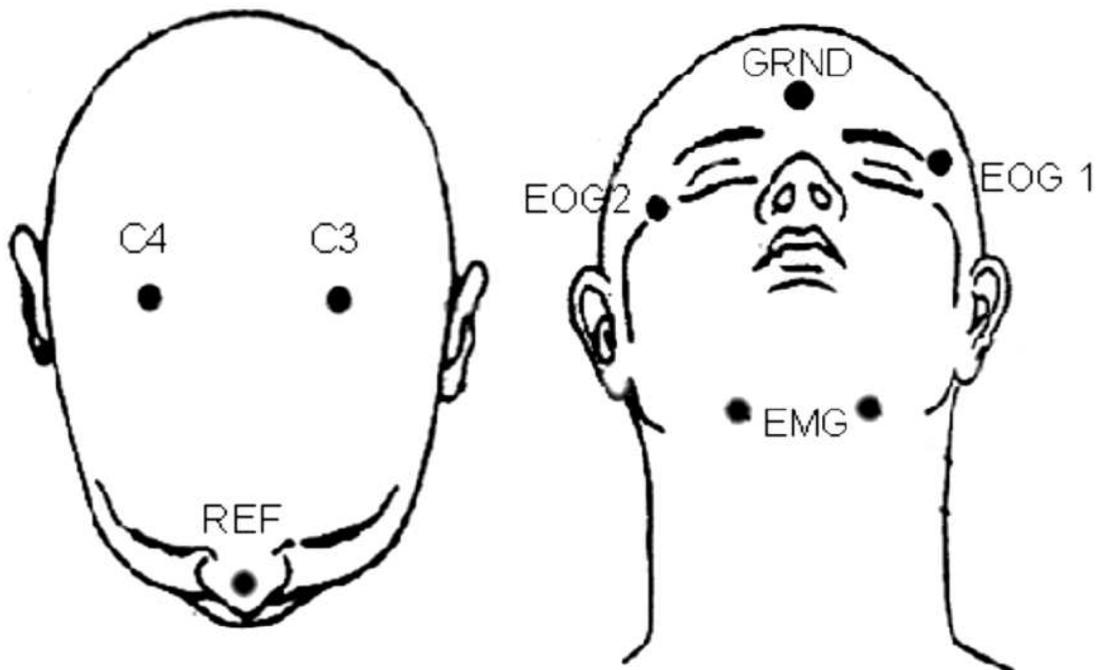


Abbildung 18. Schema der polysomnographischen Elektrodenpositionierung (aus Windau, 2008)

Vor Platzierung der Elektroden unter Verwendung eines Elektrodengels wurde die Haut der Probanden mit einem Flüssigdesinfektionsmittel gründlich gereinigt und mit einer aufrauenden Creme entfettet. Um eine adäquate EEG-Qualität zu gewährleisten, wurden die Übergangswiderstände der EEG-Signale möglichst unter 5-10 k Ω gehalten.

Die EEG-Auswertung erfolgte visuell offline nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (s. Einleitung, Kapitel 1.4.1) mit dem Computerprogramm „SchlafAus“, Version 1.5.0.1, durch eine von der Studie unabhängige, erfahrene Person. Hierbei wurden jeweils 30-Sekundenintervalle der polysomnographischen Aufzeichnung den verschiedenen Schlafstadien zugeordnet.

Aufgrund fortbestandener EEG-Artefakte und technischer Probleme konnten die polysomnographischen Daten von drei Versuchspersonen nicht in die Auswertung eingehen.

2.5 Datenaufbereitung und Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit SPSS 17.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Zur statistischen Evaluierung von Unterschieden zwischen Schlaf- und Schlafentzugsbedingung wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen (analysis of variance, ANOVA) eingesetzt. Messwiederholungsfaktoren waren dabei die Versuchsbedingungen („Schlaf/Schlafentzug“) und die einzelnen Messzeitpunkte („Zeit“). Zur Bestimmung von linearen Zusammenhängen zwischen den Bedingungen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson verwandt. Signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen wurden durch paarweise T-Tests spezifiziert. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (standard error of the mean, SEM) angegeben. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Polysomnographie

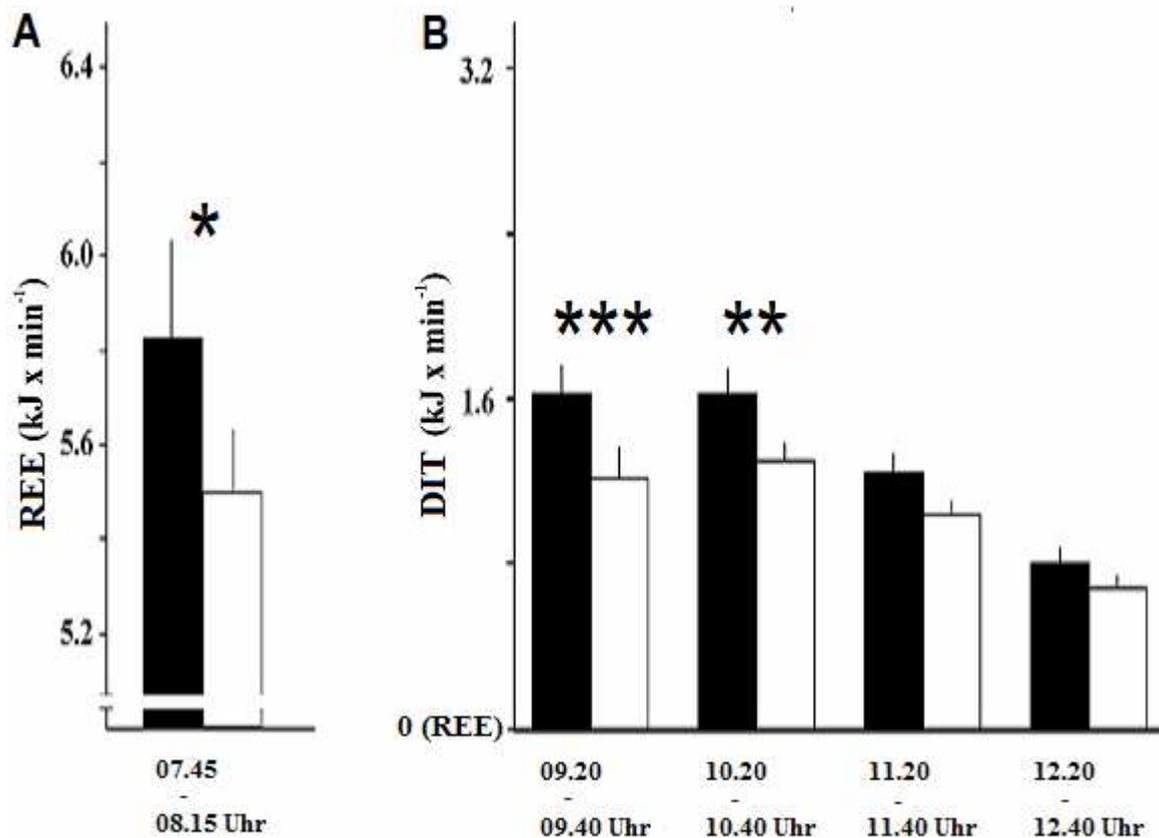
Während der regulären Schlafbedingung schliefen die Probanden (n=11) im Schnitt 418 ± 8 Minuten. Die aus der polysomnographischen Auswertung resultierenden Parameter in der Schlafbedingung können aus Tabelle 3 entnommen werden. Es zeigte sich im Durchschnitt eine normale nächtliche Dauer der Schlafstadien, die typisch für Probanden dieser Altersgruppe ist. Auch die anderen in der Schlafbedingung polysomnographisch aufgezeichneten Parameter zeigten für Laborbedingungen typische Werte.

Schlafparameter	Zeit (Minuten)	Anteil von Gesamtschlafzeit (%)
Gesamtschlafzeit	418 ± 8	
Schlafstadium 1	25 ± 4	$6,0 \pm 1,0$
Schlafstadium 2	242 ± 8	$57,9 \pm 1,9$
SWS-Schlaf	67 ± 6	$16,0 \pm 1,4$
REM-Schlaf	72 ± 6	$17,2 \pm 1,4$
Wachzeit	11 ± 3	$2,6 \pm 0,7$
Latenz Einschlafdauer	32 ± 8	
Latenz SWS-Schlaf	24 ± 4	
Latenz REM-Schlaf	97 ± 12	

Tabelle 3. Polysomnographisch ermittelte Parameter in der regulären Schlafbedingung. Neben der durchschnittlichen Dauer der in der Nacht durchlaufenen Schlafstadien wurden die jeweiligen Latenzen der Einschlafdauer, des SWS- und REM-Schlafs ermittelt. Zur Angabe der Dauer des Tiefschlafs (SWS) wurden die Schlafstadien 3 und 4 zusammengefasst. Als Einschlafzeitpunkt wurde das erste Auftreten von Stadium 1, sofern diesem direkt das Stadium 2 folgte, definiert. Während sich die Einschlafdauer auf den Referenzzeitpunkt 23.00 Uhr („Licht aus“) bezieht, sind die Latenzzeiten des SWS- und des REM-Schlafs ausgehend vom Einschlafzeitpunkt dargestellt. Alle Werte sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

3.2 Ruheenergieverbrauch und nahrungsinduzierte Thermogenese

Sowohl der bei den Probanden (n=14) ermittelte Ruheenergieverbrauch als auch die nahrungsinduzierte Thermogenese zeigten zwischen der Schlaf- und Schlafentzugsbedingung deutliche Unterschiede. Die Ergebnisse der Energieverbrauchsmessungen sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst:



Zeitintervalle der Energieverbrauchsmessungen

Abbildung 19. Einfluss des Schlafentzugs auf den morgendlichen Energieverbrauch des Menschen. Mittels indirekter Kalorimetrie wurde bei 14 jungen, gesunden Männern jeweils nach regulärem Schlaf (schwarze Balken) und Schlafentzug (weiße Balken) (A) der Energieverbrauch in Ruhe (REE) zwischen 07.45 und 08.15 Uhr und (B) viermalig in Abständen von einer Stunde nach Einnahme einer standardisierten Flüssigkost (DIT) gemessen. Die nahrungsinduzierte Thermogenese ist abzüglich des Ruheenergieverbrauchs dargestellt. Eine messwiederholte ANOVA erbrachte eine signifikante Interaktion zwischen den Faktoren „Schlaf/Schlafentzug“ und „Zeit“ ($p < 0,03$). Alle Werte sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen sind durch Sternchen (***, $p < 0,001$; **, $p < 0,01$; *, $p < 0,05$) gekennzeichnet.

Wie in Abbildung 19A zu erkennen, zeigte die Messung des Ruheenergieverbrauchs (REE) nach Schlafentzug im Vergleich zur Messung nach regulärem Schlaf signifikant geringere Werte ($5,5 \pm 0,1$ vs. $5,8 \pm 0,2$ kJ x min⁻¹, $p < 0,05$).

Sowohl in der Schlaf- als auch in der Schlafentzugsbedingung stieg nach Einnahme der hochkalorischen Flüssigkost erwartungsgemäß der Energieverbrauch (DIT; Abbildung 19B) deutlich über das Niveau der Ruhemessung an. Hierbei stellte sich jedoch heraus, dass die in der Schlafentzugsbedingung erhobene nahrungsinduzierte Thermogenese durchschnittlich 20 % niedrigere Werte zeigte als in der Schlafbedingung ($1,06 \pm 0,06$ vs. $1,32 \pm 0,07$ kJ x min⁻¹, $p < 0,0001$). Dieser Effekt konnte vor allem in den ersten zwei postprandialen Messungen mit statistischer Signifikanz herausgestellt werden.

Auch prozentual ausgedrückt, führte die Einnahme der hochkalorischen Flüssigkost nach Schlafentzug zu einem signifikant geringeren postprandialen Energieverbrauch als nach regulärem Schlaf ($6,7 \pm 0,4$ vs. $8,4 \pm 0,4$ %, $p < 0,0001$).

3.3 Körperkerntemperatur, Herzfrequenz und Rumpfaktivität

Die Probanden wiesen im Durchschnitt zwischen der Schlaf- und der Schlafentzugsbedingung keine wesentlichen Unterschiede in den Ausgangswerten für Körperkerntemperatur (n=14), Herzfrequenz (n=11) und Rumpfaktivität (n=11) auf ($p > 0,21$ über alle Bedingungen). Die Messergebnisse sind in Abbildung 20 auf der nächsten Seite zusammengefasst.

Abbildung 20A stellt den Verlauf der Körperkerntemperatur (CBT, core body temperature) über den gesamten Untersuchungszeitraum dar. In beiden Versuchsbedingungen konnte nach Beginn der Interventionsperiode ein Temperaturabfall festgestellt werden, wobei es nach Erreichen des Tiefpunktes in der zweiten Nachthälfte in beiden Bedingungen zu einem Wiederanstieg kam. Allerdings fiel auf, dass die Körperkerntemperatur in der Schlafentzugsbedingung in der Nacht und zum Morgen signifikant höhere Werte als in der Schlafbedingung annahm (Interventionsperiode, 24.00 – 07.30 Uhr: $36,8 \pm 0,08$ vs. $36,6 \pm 0,07$ °C, $p < 0,02$). Dieses Muster kehrte sich zum Zeitpunkt der Flüssigkostaufnahme um, sodass im weiteren Verlauf die Körperkerntemperatur in der Schlafentzugsbedingung nun signifikant geringere Werte als in der Schlafbedingung zeigte (Post-Interventionsperiode, 9.00 – 18.00 Uhr: $36,9 \pm 0,04$ vs. $37,0 \pm 0,04$ °C, $p < 0,02$). Eine Korrelationsanalyse nach Pearson stellte hierbei heraus, dass die nach Schlafentzug zwischen 09.00 und 13.00 Uhr ermittelte durchschnittliche Körperkerntemperatur eine positive Korrelation zu der nach Schlafdeprivation ermittelten nahrungsinduzierten Thermogenese aufwies ($r = 0,43$, $p < 0,03$).

In der Schlafentzugsbedingung zeigte die über 24 Stunden ermittelte Herzfrequenz (HR, heart rate) im Durchschnitt signifikant höhere Werte als im regulären Schlaf-/Wachrhythmus (68 ± 2 vs. 65 ± 2 Schläge/Min., $p < 0,02$). Wie in Abbildung 20B veranschaulicht, fällt diese Differenz zwischen beiden Versuchsbedingungen besonders nachts in der Interventionsperiode auf (24.00 – 06.00 Uhr: 64 ± 1 vs. 56 ± 2 Schläge/Min., $p < 0,001$).

Die Rumpfaktivität (TM, trunk movement; Abbildung 20C) zeigte über den 24-stündigen Untersuchungszeitraum hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen (Schlafentzug vs. Schlaf: $2,3 \pm 0,5$ vs. $2,6 \pm 0,4$ activity counts/Min., $p > 0,45$). Während der Energieverbrauchsmessungen mittels indirekter Kalorimetrie konnten in beiden Bedingungen vergleichbare Werte ermittelt werden (Schlafentzug vs. Schlaf: $2,0 \pm 0,4$ vs. $2,3 \pm 0,3$ activity counts/Min., $p > 0,43$). Nach Beendigung

der Energieverbrauchsmessungen und der darauf folgenden Aufhebung der strikten Bettruhe ab 13.00 Uhr konnte in beiden Versuchsbedingungen ein deutlicher Anstieg der Rumpfaktivität verzeichnet werden. Allerdings konnten auch nach Aufhebung der Bettruhe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen gemessen werden (13.00 – 18.00 Uhr, Schlafentzug vs. Schlaf: $7,3 \pm 1,2$ vs. $6,9 \pm 2,0$ activity counts/Min., $p > 0,79$).

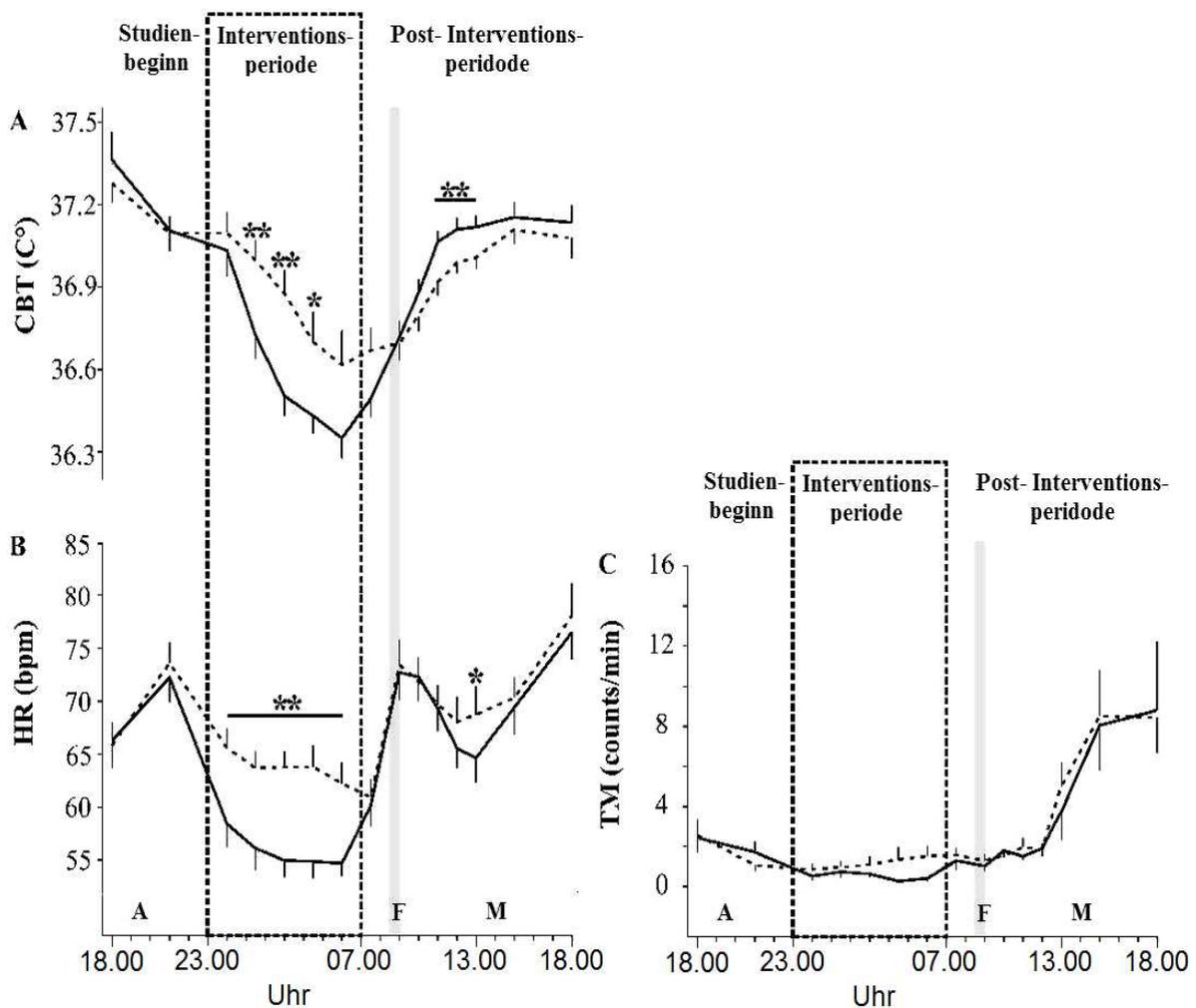


Abbildung 20. Verlauf der Körperkerntemperatur, Herzfrequenz und Rumpfaktivität während der Schlaf- und Schlafentzugsbedingung. Bei jungen, gesunden Männern wurden (A) Körperkerntemperatur (CBT, °C, $n=14$), (B) Herzfrequenz [HR, beats per minute (bpm), $n=11$] und (C) Rumpfaktivität (TM, activity counts/Min., $n=11$) während der Schlaf- (durchgezogene Linien) und Schlafentzugsbedingung (gestrichelte Linien) über den gesamten Untersuchungszeitraum bestimmt. Zur zeitlichen Zuordnung sind die Experimentalphasen (s. Material und Methoden, Kapitel 2.3) eingezeichnet. Die von den Probanden zu definierten Zeitpunkten eingenommenen Mahlzeiten sind mit A (Abendessen), F (Flüssigkost; grauer Balken) und M (Mittagessen) in der Graphik eingetragen. Zwecks graphischer Darstellung dieser Daten auf einer gemeinsamen Skala wurden die jeweiligen Messwerte der Probanden in 60-minütige Intervalle zusammengefasst (z.B. 08.30 – 09.30 Uhr = 09.00 Uhr). Alle Werte sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen sind durch Sternchen (***, $p < 0,001$; **, $p < 0,01$; *, $p < 0,05$) gekennzeichnet.

3.4 Bluthormonkonzentrationen

Die Ergebnisse der jeweiligen Hormonbestimmungen, die aus den Blutentnahmen der Probanden (n=14) nach durchwachter Nacht und regulärem Schlaf ermittelt wurden, sind in Abbildung 21 dargestellt. Es konnten zum Teil signifikante Unterschiede der Bluthormonkonzentrationen zwischen den Versuchsbedingungen ermittelt werden.

Am Morgen nach durchwachter Nacht konnte im Vergleich zum regulären Schlaf eine durchschnittlich signifikant höhere Plasma-NoradrenalinKonzentration (07.30 – 13.00 Uhr: $1,12 \pm 0,10$ vs. $0,95 \pm 0,06$ nmol/l, $p < 0,01$; Abbildung 21A) gemessen werden. Diese nach Schlafentzug ermittelte höhere Hormonkonzentration ließ sich kontinuierlich während der Messungen des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese nachweisen.

Bei dem Vergleich der Serum-Cortisolkonzentrationen zwischen den Versuchsbedingungen (Abbildung 21B) fiel auf, dass die Probanden nach Schlafentzug initial einen signifikant geringeren Hormonspiegel aufwiesen (07.30 Uhr: $361,23 \pm 27,23$ vs. $473,37 \pm 16,88$ nmol/l, $p < 0,001$). Dieses Muster kehrte sich allerdings im weiteren Verlauf des Morgens um: Während der nachfolgenden Messungen der nahrungsinduzierten Thermogenese konnte eine signifikant höhere Serum-Cortisolkonzentration bei den schlaf-supprimierten Probanden ermittelt werden (09.00 – 13.00 Uhr: $323,97 \pm 12,39$ vs. $280,56 \pm 9,99$ nmol/l, $p < 0,001$).

Die Serum-Thyreotropinkonzentration (Abbildung 21C) fiel nach Schlafentzug über den gesamten Zeitraum der Energieverbrauchsmessungen durch signifikant höhere Werte auf (07.30 – 13.00 Uhr: $2,36 \pm 0,24$ vs. $1,81 \pm 0,16$ μ IU/ml, $p < 0,01$).

Hingegen konnten zwischen der in beiden Versuchsbedingungen ermittelten Serum-Leptinkonzentration (Abbildung 21D) während der Energieverbrauchsmessungen im Durchschnitt keine deutlichen Unterschiede ermittelt werden (07.30 – 13.00 Uhr, Schlafentzug vs. regulärer Schlaf: $2,84 \pm 0,35$ vs. $2,84 \pm 0,34$ ng/ml, $p = 1,0$).

Die Plasma-Ghrelinkonzentration (Abbildung 21E) zeigte nach Schlafentzug zum Zeitpunkt der ersten Blutentnahme um 07.30 Uhr vor Messung des Ruheenergieverbrauchs im Durchschnitt signifikant höhere Werte als nach regulärem Schlaf ($0,85 \pm 0,06$ vs. $0,77 \pm 0,06$ ng/ml, $p < 0,02$). An den nächsten Messpunkten näherten sich die Plasma-Ghrelin-

konzentrationen zwischen den Versuchsbedingungen weitgehend an, sodass während der Messungen der nahrungsinduzierten Thermogenese kein signifikanter Unterschied zwischen Schlafentzugs- und Schlafbedingung erhoben werden konnte (09.00 – 13.00 Uhr, Schlafentzug vs. regulärer Schlaf: $0,58 \pm 0,03$ vs. $0,57 \pm 0,03$ ng/ml, $p > 0,4$).

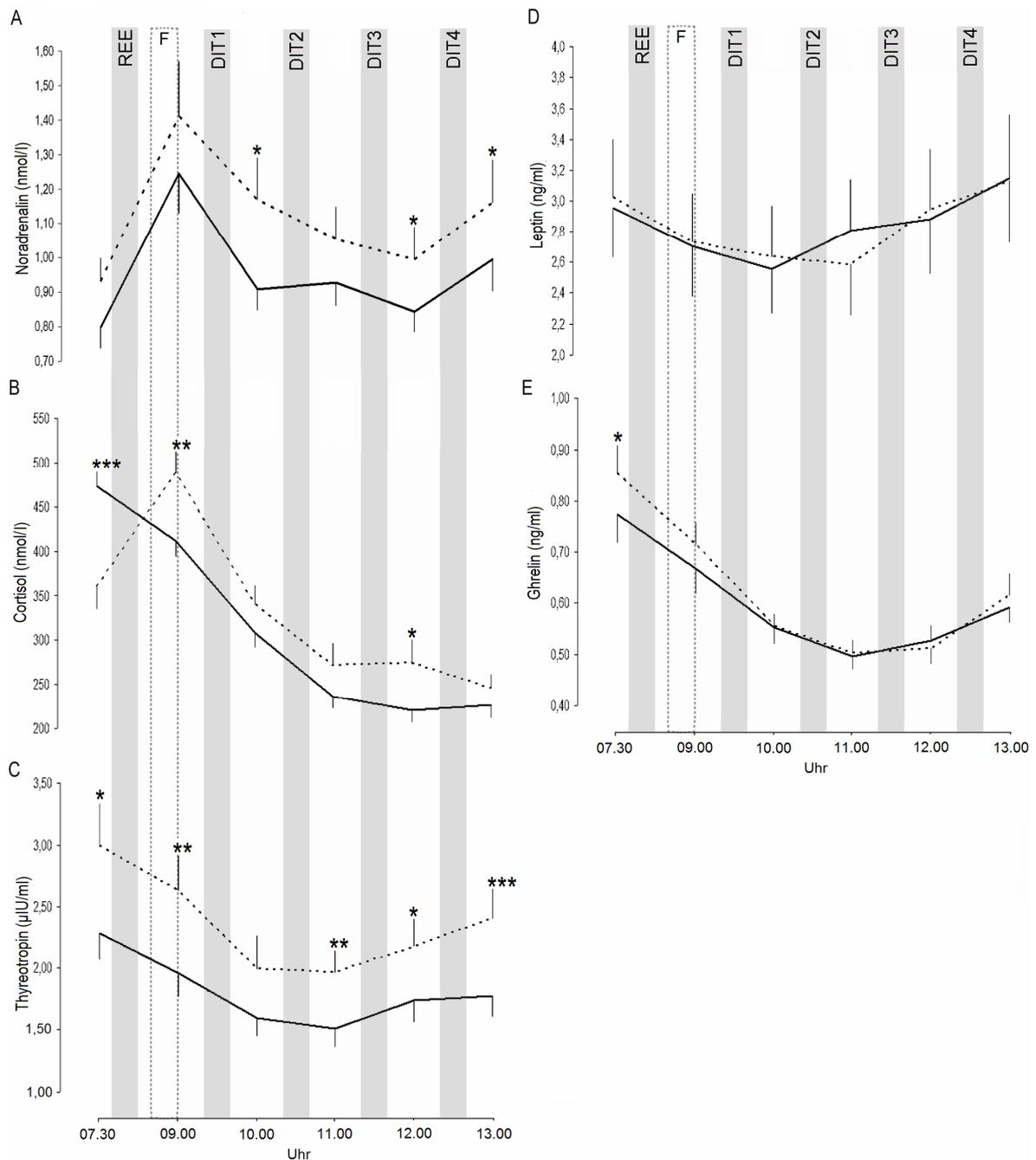


Abbildung 21. Bluthormonkonzentrationen nach regulärem Schlaf und Schlafentzug zum Zeitpunkt der Energieverbrauchsmessungen. Bei 14 jungen, gesunden Männern wurden nach regulärem Schlaf (durchgezogene Linien) und totalem Schlafentzug (gestrichelte Linien) die Hormonkonzentrationen von Plasma-Noradrenalin (A), Serum-Cortisol (B), Serum-Thyreotropin (C), Serum-Leptin (D) und Plasma-Ghrelin (E) bestimmt. Vor und nach Einnahme der standardisierten Flüssigkost (F; schraffierter Bereich) erfolgten die kalorimetrischen Messungen (REE - Ruheenergieverbrauch, DIT - nahrungsinduzierte Thermogenese; grau hinterlegte Balken). Alle Werte sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen sind durch Sternchen (***, $p < 0,001$; **, $p < 0,01$; *, $p < 0,05$) gekennzeichnet.

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde bei jungen, gesunden Männern der Einfluss eines einnächtlich andauernden totalen Schlafentzugs auf den Ruheenergieverbrauch und die nahrungsinduzierte Thermogenese am Morgen untersucht. Hierbei wurde der Fragestellung nachgegangen, ob Schlafentzug über eine Reduktion des Energieverbrauchs in die Energiehomöostase des darauffolgenden Tages eingreift. Ziel war die Demonstration eines möglichen Ansatzes, der die in epidemiologischen Studien dargestellte Begünstigung einer Gewichtszunahme nach „chronisch schlechtem Schlaf“ erklärt. Ebenso galt es in der vorliegenden Arbeit zu analysieren, über welche Mediatoren der Energieverbrauch nach Schlafentzug beeinflusst wird. Zu diesem Zweck wurden in den Versuchsbedingungen neben Bluthormonspiegel auch Körperkerntemperatur, Herzfrequenz und physische Aktivität der Probanden bestimmt.

Es konnte gezeigt werden, dass Schlafentzug im Vergleich zum regulären Schlaf-/Wachrhythmus am darauffolgenden Morgen zu einer signifikanten Reduktion sowohl des Ruheenergieverbrauchs als auch der nahrungsinduzierten Thermogenese führt. Die Körperkerntemperatur nahm in der Schlafentzugsbedingung in der Nacht eindeutig höhere Werte an, wobei sich dieses Muster am Morgen umkehrte. Eine Analyse wies hierbei auf eine positive Korrelation zwischen dem nach Schlafentzug ermittelten niedrigeren Niveau der nahrungsinduzierten Thermogenese und der Körperkerntemperatur hin. Die Auswertung der physischen Aktivität lieferte in beiden Versuchsbedingungen keine signifikanten Unterschiede. Hingegen war die Herzfrequenz in der Schlafentzugsbedingung durchgehend höher. Der Vergleich der Bluthormonwerte zwischen den Bedingungen zeigte zum Zeitpunkt der kalorimetrischen Messungen zum Teil erhebliche Abweichungen. So konnten nach Schlafentzug höhere Hormonkonzentrationen von Noradrenalin, Cortisol und TSH nachgewiesen werden. Während die Ghrelinkonzentration nach Schlafentzug nur zum ersten Messpunkt höhere Werte zeigte, blieb Leptin über den gesamten Untersuchungszeitraum unbeeinflusst.

4.1 Einfluss des Schlafentzugs auf den Energieverbrauch (Hypothese H1)

Die einleitend aufgestellte **Hypothese H1**, dass akuter Schlafentzug zu einer signifikanten Reduktion des morgendlichen Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese des darauffolgenden Tages führt, wurde bestätigt. Frühere Untersuchungen konnten übereinstimmend zeigen, dass die Entstehung von Übergewicht und Adipositas sowohl durch einen erniedrigten Ruheenergieverbrauch als auch durch eine erniedrigte Thermogenese begünstigt wird (s. Einleitung, Kapitel 1.2.2). Die in der vorliegenden Arbeit nach einnächtlicher Schlafdeprivation aufgezeigte Erniedrigung des Energieverbrauchs könnte somit einen möglichen plausiblen Erklärungsansatz für die Begünstigung einer Gewichtszunahme nach chronischer Schlafbeeinträchtigung darstellen.

Da in der Literatur bereits seit mehreren Jahrzehnten dem Schlaf- und nicht dem Wachzustand eine energiekonservierende Funktion zugeschrieben wird (s. Einleitung, Kapitel 1.4.3), scheint ein verminderter Energieverbrauch nach durchwachter Nacht zunächst überraschend. So konnten, entsprechend der postulierten energiekonservierenden Funktion des Schlafes, viele Studien zeigen, dass bereits unmittelbar nach Schlafbeginn der Energieverbrauch abnimmt und zum Morgen kurz vor dem Erwachen seinen Tiefstpunkt erreicht (Shapiro et al., 1984; Bonnet et al., 1991; Fraser et al., 1998). Eine kürzlich publizierte Studie konnte demonstrieren, dass der nächtlich ermittelte Energieverbrauch im Schlafentzug etwa 30 % höhere Werte zeigt als im Schlaf (Jung et al., 2011). Vor diesem Hintergrund lassen die Befunde der vorliegenden Arbeit mit den bisherigen Erkenntnissen anmuten, dass die in dieser Arbeit am Morgen nach Schlafentzug ermittelte Verminderung des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese einen energiekonservierenden Mechanismus darstellen könnte, der die ausbleibende Absenkung des Energieverbrauchs in der durchwachten Nacht kompensiert. In Anbetracht dieses möglichen „energieeinsparenden“ Mechanismus stellen sich die entscheidenden Fragen, ob sich der Gesamtenergieverbrauch zwischen Schlaf- und Schlafentzugsbedingung in seiner Bilanz vollständig ausgleicht oder ob im Schlafentzug durch Veränderung der Energiebilanz die Voraussetzung für eine Veränderung des Körpergewichts geschaffen würde. Bis dato wurde dieser Zusammenhang nur in einer einzigen Studie aus dem Jahr 2011 untersucht (Jung et al., 2011). Hier konnte in einer Gruppe von sieben jungen, normalgewichtigen Probanden (Männer/Frauen: 5/2) im akuten Schlafentzug ein um 7 % höherer Gesamtenergieverbrauch als im regulären Schlaf-/Wachrhythmus ermittelt werden,

sodass theoretisch bei negativer Energiebilanz über einen längeren Zeitraum, entgegen der obigen Annahme, eine Gewichtsabnahme zu erwarten wäre. Der Einfluss des Schlafentzugs auf den morgendlichen Ruheenergieverbrauch und die nahrungsinduzierte Thermogenese wurde in der Studie von Jung und Mitarbeitern allerdings nicht untersucht.

Neben dem energiekonservierenden Mechanismus ist auch an einen restaurativen Mechanismus als potentielle Ursache für die Verminderung des Energieverbrauchs nach durchwachter Nacht zu denken. Es wird angenommen, dass ein erhöhtes Niveau des Energieverbrauchs in der Schlafdeprivation mit einem hohen Maß an oxidativem Stress einhergeht (Siegel, 2003; Cirelli et al., 2006). Tierexperimentelle Untersuchungen konnten sogar zeigen, dass Schlafentzug mit Zellschäden im Gehirn schlafdeprimierter Ratten einhergeht (Ramanathan et al., 2002). Dem Schlaf wird hingegen eine restaurative Funktion zugesprochen (s. Einleitung, Kapitel 1.4.3). Vor diesem Hintergrund könnte die in dieser Arbeit nach Schlafdeprivation aufgezeigte Verminderung des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese einen Weg darstellen, um die möglicherweise durch den erhöhten Energieverbrauch im Schlafentzug hervorgerufenen Schäden zu begrenzen.

Allerdings scheint eine Minderung des Energieverbrauchs infolge einnächtlicher Schlafdeprivation einer im Jahr 2009 publizierten Studie, in der Probanden mittleren Alters mit einer Schlafdauer von 5,5 Stunden pro Nacht über einen Zeitraum von 14 Tagen einen unveränderten Energieverbrauch aufwiesen (Nedeltcheva et al., 2009), zu widersprechen. Es sind jedoch wesentliche methodische Unterschiede zwischen dieser Studie und der vorliegenden Arbeit zu beachten, die nicht nur unterschiedliche Faktoren wie Lebensalter (Studie vs. vorliegende Arbeit: 39 vs. 22,5 Lebensjahre), Geschlechterverhältnis (Männer/Frauen, Studie vs. vorliegende Arbeit: 6/5 vs. 14/0) und körperliche Bewegungsmuster (Studie vs. vorliegende Arbeit: freie Bewegung im Experimentalraum vs. strikte Bettruhe) umfassen. Viel wichtiger erscheint in diesem Zusammenhang, dass im Rahmen der erwähnten Studie in erster Linie den Probanden REM-Schlaf, der die zweite Nachthälfte dominiert, entzogen wurde, während tiefer SWS-Schlaf, der dagegen vor allem in der ersten Nachthälfte vorkommt, gestattet wurde (Nedeltcheva et al., 2009). Es verdichten sich zunehmend Hinweise, dass der Einfluss des Schlafes auf die Regulation der Energiehomöostase hauptsächlich durch den Anteil des SWS-Schlafes (Tasali et al., 2008) vermittelt wird. Schon seit längerer Zeit wird in der Literatur auf eine Assoziation zwischen SWS und einer Erniedrigung des Energieverbrauchs hingewiesen (s. Einleitung, Kapitel 1.4.3). Dieser Zusammenhang würde die Ergebnisse epidemiologischer Unter-

suchungen erklären, in denen eine ausgeprägte Assoziation zwischen verminderter SWS-Dauer und Übergewicht gefunden wurde (Theorell-Haglow et al., 2010). Vor diesem Hintergrund weisen die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten in Verbindung mit den bisherigen Beobachtungen (Tasali et al., 2008) auf indirekte Weise darauf hin, dass besonders SWS das Ausmaß des tageszeitlichen Energieverbrauchs bestimmt. Nichtsdestoweniger müssen die Auswirkungen der verschiedenen Schlafstadien auf den tageszeitlichen Energieverbrauch noch gründlich untersucht werden, beispielsweise mittels der bereits publizierten Verwendung eines „SWS-suppression protocol“ (Tasali et al., 2008).

Neben Humanstudien liefern auch tierexperimentelle Untersuchungen diskrepante Ergebnisse. So haben Experimente an Ratten übereinstimmend gezeigt, dass totaler und partieller Schlafentzug mit einem gesteigerten Energieverbrauch und einer konsekutiven Gewichtsabnahme und nicht mit einer -zunahme einhergehen, was auf eine negative Energiebilanz hinweisen würde (s. Einleitung, Kapitel 1.5). Allerdings könnten diese Befunde in den Rahmenbedingungen der tierexperimentellen Untersuchungen zu begründen sein. So zeigen Schlafentzugsexperimente mit Versuchstieren, die zum Beispiel das wiederholte Eintauchen der Tiere ins Wasser („disk-over-water method“) beinhalten, immer ein erheblich erhöhtes Niveau von körperlicher Aktivität und Stress, ganz im Gegensatz zu Schlafdeprivationsexperimenten am Menschen, die unter komfortableren Bedingungen in Raumtemperatur erfolgen (Knutson und Van Cauter, 2008). Des Weiteren könnte eine unterschiedliche Energiebilanz auch durch den Energiestoffwechsel im braunen Fettgewebe, das bei Nagetieren im Gegensatz zum Menschen reichlich vorkommt (Cannon und Nedergaard, 2004), erklärbar sein.

Die vorliegende Arbeit konnte mit der Bestätigung der Hypothese H1 eines verminderten morgendlichen Energieverbrauchs nach einnächtlichem Schlafentzug einen neuen Aspekt in dem bisher nicht geklärten Zusammenhang zwischen Schlafbeeinträchtigung, Energieverbrauch und der möglichen Begünstigung von Übergewicht beitragen. In der Zusammenschau der in diesem Kapitel diskutierten Befunde verdichten sich zwar die Hinweise für eine bedeutende Rolle des Schlafes in der Regulation der Energiehomöostase, doch aufgrund der derzeitigen Datenlage ist der direkte Einfluss des Schlafentzugs auf den tageszeitlichen Energieverbrauch und die Energiebilanz noch nicht sicher zu klären, sodass zur endgültigen Beantwortung der Frage einer möglichen schlafentzugsinduzierten Gewichtszunahme auf Basis einer positiven Energiebilanz noch Studienbedarf besteht (s. Diskussion, Kapitel 4.5 und 4.6).

4.2 Einfluss des Schlafentzugs auf die Körperkerntemperatur (Hypothese H2)

Zur Untersuchung der Hypothese H2 wurde die Körperkerntemperatur in der Schlafentzugs- und Schlafbedingung verglichen. Vor eigentlicher Bearbeitung der Hypothese wird zum Verständnis zunächst auf den nächtlichen Verlauf der Körperkerntemperatur in den Versuchsbedingungen eingegangen.

In Übereinstimmung mit den Angaben aus der Literatur (Gierse, 1842; Satinoff, 1978; Moore und Danchenko, 2002; Saper et al., 2005) zeigte die kontinuierlich über 24 Stunden registrierte Körperkerntemperatur tageszeitliche Schwankungen mit ausgeprägter Nachtabsenkung, die sowohl in der Schlaf- als auch Schlafentzugsbedingung gemessen werden konnten. Durch Konstanthaltung von Umgebungstemperatur und physischer Aktivität sowie durch standardisierte Mahlzeiten in beiden Versuchsbedingungen konnten mögliche Einflussfaktoren auf die Kerntemperatur ausgeschlossen werden. So sind die Schwankungen am ehesten auf den Einfluss des zirkadianen Rhythmus zurückzuführen (s. Einleitung, Kapitel 1.3.1). Allerdings zeigte hierbei die Körperkerntemperatur in der Schlafbedingung im Vergleich zur Schlafentzugsbedingung in der Nacht signifikant niedrigere Werte. Diese Beobachtung könnte auf der Tatsache beruhen, dass neben dem zirkadianen Rhythmus auch Schlaf als sog. Zeitgeber eine wichtige Größe in der Regulation der Körperkerntemperatur darstellt (Barrett et al., 1993). Auch ist bei der Interpretation dieses Phänomens die enge Beziehung zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch zu beachten (s. Einleitung, Kapitel 1.3.2). Bedenkt man, dass etwa zwei Drittel des Ruheenergieverbrauchs zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur erforderlich sind, liegt es nahe anzunehmen, dass die nächtliche Absenkung der Körperkerntemperatur mit der Reduktion des Energieverbrauchs im Schlaf assoziiert ist (s. Einleitung, Kapitel 1.4.3). Diese Annahme würde Ergebnissen anderer Studien entsprechen, in denen eine direkte Korrelation zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch ermittelt wurde (Du Bois, 1921; Keys et al., 1950; Rising et al., 1992). Diese möglicherweise durch Senkung der Körperkerntemperatur induzierte Reduktion des Energieverbrauchs im Schlaf lässt entsprechend der energiekonservierenden Funktion des Schlafes an den Winterschlaf wechselwarmer Tiere denken. Aus diesen Überlegungen heraus ist es wahrscheinlich, dass die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene geringere nächtliche Absenkung der Körperkerntemperatur im nächtlichen Schlafentzug mit einem höheren Energieverbrauch in der Nacht verbunden war.

Nachdem in der vorliegenden Studie die Körperkerntemperatur in der zweiten Nachthälfte ihr Minimum erreicht hatte, kam es in beiden Bedingungen zum kontinuierlichen Anstieg, wobei in der Schlafentzugsbedingung weiterhin höhere Körperkerntemperaturen gemessen werden konnten. Dieses Muster kehrte sich am Morgen zum Zeitpunkt der Einnahme der Flüssigkost um, sodass von nun an die Körperkerntemperatur in der Schlafentzugsbedingung signifikant niedrigere Werte als in der Schlafbedingung zeigte. Diese Beobachtung einer am Morgen nach Schlafentzug reduzierten Körperkerntemperatur wird sowohl durch Studien am Menschen (Shaw, 2005) als auch durch tierexperimentelle Untersuchungen (Rechtschaffen et al., 1989) gestützt. Es stellte sich in der vorliegenden Arbeit allerdings heraus, dass die niedrigere Körperkerntemperatur in der Schlafentzugsbedingung mit der gleichzeitigen morgendlichen Erniedrigung der nahrungsinduzierten Thermogenese korrelierte (s. Ergebnisse, Kapitel 3.3). In Anlehnung zum Abschnitt 4.1 dieser Arbeit, in dem der erniedrigte Energieverbrauch nach dem Schlafentzug als kompensatorischer Mechanismus zum höheren Energieaufwand als Folge der durchwachten Nacht diskutiert wurde, könnte man also annehmen, dass dieser energie-konservierende Effekt über eine Absenkung der Körperkerntemperatur vermittelt wurde. Die formulierte **Hypothese H2**, dass die vermeintliche Verminderung des Energieverbrauchs nach durchwachter Nacht mit einer zeitlich begleitenden Reduktion der Körperkerntemperatur einhergeht, konnte somit bestätigt werden. Zudem wird diese Hypothese durch die Befunde des von Keys durchgeführten „Minnesota Starvation Experiment“ (Keys et al., 1950) gestützt, die einen ähnlichen „energieeinsparenden“ Mechanismus vermuten lassen: Zur Bewertung gesundheitlicher Folgen der zu erwartenden Hungersnöte als Folge des Zweiten Weltkrieges wurden in den Jahren 1944 und 1945 die klinischen Auswirkungen einer verminderten Kalorienzufuhr an 36 gesunden, jungen Männern über einen Zeitraum von 24 Wochen getestet. Hierbei konnte bei den Probanden im Studienverlauf neben einer Abnahme der Körperkerntemperatur eine Senkung des Ruheenergieverbrauchs nachgewiesen werden. Dieses Phänomen lässt eine kompensatorische „Energieeinsparung“ durch Abnahme der Körperkerntemperatur annehmen (Landsberg et al., 2009).

Die Regulation des Energieverbrauchs durch die Körperkerntemperatur ist allerdings bis dato nicht ausreichend geklärt. Jüngste Erkenntnisse unterstreichen in dieser Beziehung die Rolle des fibroblast growth factor 21 (Inagaki et al., 2007). Diesem Faktor wird in katabolen Zuständen neben Stimulation der Lipolyse eine Senkung der Körperkerntemperatur zugeschrieben.

Eine andere mögliche Erklärung für die Beeinflussung der Körperkerntemperatur und des Energieverbrauchs durch Schlafentzug könnte in der Tatsache zu begründen sein, dass sowohl Temperatur als auch Energiestoffwechsel durch den Nucleus suprachiasmaticus, dem zirkadianen Schrittmacher von Säugetieren, reguliert werden (Moore und Danchenko, 2002; Saper et al., 2005; Mendoza, 2007). Da gezeigt wurde, dass Schlafentzug zu einer verringerten Aktivität in dieser Hirnregion führt (Deboer et al., 2007), könnte die nach durchwachter Nacht aufgetretene Senkung der Körperkerntemperatur und des morgendlichen Energieverbrauchs auch durch eine Störung der „biologischen Uhr“ als Folge des Schlafentzugs zu erklären sein. Diese Annahme passt gut zu früheren Befunden, die zirkadianen Faktoren eine wichtige Rolle in der Regulation der Energiebilanz von Säugetieren zuschreiben (Turek et al., 2005).

Unabhängig von den genauen Mechanismen, die die enge Beziehung zwischen Körperkerntemperatur und Energieverbrauch erklären, könnte die Reduktion des Energieverbrauchs über eine Absenkung der Körperkerntemperatur nach durchwachter Nacht einen Ansatz darstellen, der zur Klärung des kausalen Zusammenhangs zwischen Schlafentzug und Begünstigung von Übergewicht und Adipositas beiträgt. Eine im Jahr 1994 publizierte Studie konnte nachweisen, dass eine verkürzte Schlafdauer über einen längeren Zeitraum eine dauerhafte Absenkung der Körperkerntemperatur um bis zu 0,5 °C mit sich ziehen kann (Bach et al., 1994). In Anlehnung der bestätigten Hypothese H2 könnte spekuliert werden, dass eine chronische Schlafbeeinträchtigung über die dauerhafte Absenkung der Körperkerntemperatur zu einer Gewichtszunahme führen könnte (Landsberg et al., 2009), vorausgesetzt der verminderte Energieverbrauch würde nicht auf Dauer durch eine Reduktion der Energiezufuhr kompensiert.

4.3 Einfluss des Schlafentzugs auf die physische Aktivität (Hypothese H3)

Während der 24-stündigen Messung konnten keine signifikanten Unterschiede der Rumpfaktivität zwischen Schlafentzugs- und Schlafbedingung ermittelt werden. Da die Probanden zwischen Beginn der Experimentalsitzung um 18.00 Uhr und 13.00 Uhr des Folgetages strikte Bettruhe einhalten mussten (s. Material und Methoden, Kapitel 2.3), war dieser Befund zunächst in gewünschter Absicht auf die experimentellen Rahmenbedingungen zurückzuführen. Einflüsse von körperlicher Aktivität auf die sensiblen Energieverbrauchsmessungen am Morgen konnten auf diese Weise ausgeschlossen werden.

Im weiteren Versuchsverlauf wurde den Probanden zwischen 13.00 Uhr bis Beendigung der Experimentalsitzung um 18.00 Uhr gestattet, die liegende Bettposition zu verlassen und sich frei in den Räumlichkeiten des Schlaflabors aufzuhalten, sodass in beiden Bedingungen mittels Akzelerometrie eine deutliche Steigerung der Rumpfaktivität gemessen werden konnte. Basierend auf den Befunden einer Studie, die die Zunahme von Gefühlen der Erschöpfung und Müdigkeit nach Schlafentzug zeigen konnte (Dinges et al., 1997), wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss einer durchwachten Nacht auf das Aktivitätsniveau der Probanden untersucht. Die Verminderung der physischen Aktivität nach Schlafbeeinträchtigung wird in der Literatur als mögliche Prädisposition der Adipositas diskutiert (Knutson und Van Cauter, 2008). Untersuchungen konnten zeigen, dass der Hauptanteil des täglichen Leistungsenergieverbrauchs nicht durch stärkere körperliche Belastungen, wie sportliche Ertüchtigung, sondern durch Aktivitäten niedriger bis mittlerer Intensität (NEAT) bestimmt wird (s. Einleitung, Kapitel 1.2.1). Da zu den Tätigkeiten der niedrigeren Intensität Körperhaltung, Sitzen, Stehen oder Gehen gerechnet werden (Levine et al., 2005), ist in dieser Arbeit davon ausgegangen worden, dass solche Tätigkeiten auch im Laborumfeld durch die Messung der Rumpfaktivität erfasst werden können.

Die **Hypothese H3**, dass die Probanden nach durchwachter Nacht ein geringeres Aktivitätsniveau aufweisen, konnte nicht bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit konnten zwischen den Versuchsbedingungen auch nach Aufhebung der Bettruhe keine signifikanten Unterschiede in der körperlichen Aktivität nachgewiesen werden. Diese Beobachtung widerspricht zahlreichen epidemiologischen und experimentellen Unter-

suchungen (Patel et al., 2006a; Patel et al., 2006b; Schmid et al., 2009), die ein erniedrigtes Aktivitätsniveau nach Schlafentzug zeigen konnten. So ergab eine kürzlich durchgeführte Studie, in der bei jungen, gesunden Männern eine Schlafrestriktion auf 4 ¼ Stunden erfolgte, eine deutlich geringere physische Aktivität am Folgetag als im normalen Schlaf-/Wachrhythmus (Schmid et al., 2009). Am ehesten sind die zu der vorliegenden Arbeit abweichenden Ergebnisse auf die unterschiedlichen Untersuchungsbedingungen zurückzuführen: Während in der vorliegenden Arbeit die Probanden unter ständiger Supervision gestanden hatten und angewiesen worden waren, sich frei, aber ruhig im Laborumfeld zu verhalten, wurden in der erwähnten Studie körperliche Bewegungen in freilebender Umgebung ohne reglementierende Aufsicht erfasst und nicht zwischen Aktivitäten niedriger und höherer Intensität unterschieden. Gleiches ergab die Analyse der erwähnten epidemiologischen Studien (Patel et al., 2006a; Patel et al., 2006b), in denen die körperliche Aktivität im privaten Umfeld über einen Fragebogen ermittelt wurde. Vermutlich waren in der vorliegenden Studie sowohl der kurze Untersuchungszeitraum zur Erfassung der Aktivität als auch die stark eingeschränkten Bewegungsmöglichkeiten im Labor eher ungeeignet, um das Aktivitätsniveau in beiden Versuchsbedingungen vergleichen zu können, sodass unter geeigneteren Studienbedingungen möglicherweise signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen ermittelt hätten werden können.

4.4 Einfluss des Schlafentzugs auf die Bluthormonkonzentrationen

4.4.1 Ghrelin und Leptin (Hypothese H4a)

Die Fragestellung, ob eine vermeintliche Reduktion des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese nach Schlafdeprivation durch eine Erhöhung des Ghrelin- und eine Erniedrigung des Leptinspiegels vermittelt wird, war Inhalt von Hypothese H4a.

Im Einklang mit den Befunden früherer Studien (Spiegel et al., 2004a; Spiegel et al., 2004b; Schmid et al., 2007; Schmid et al., 2008) fiel Ghrelin nach Schlafentzug am ersten Messpunkt um 07.30 Uhr mit einer im Durchschnitt signifikant höheren Plasmakonzentration als nach regulärem Schlaf auf. Demnach könnte Ghrelin als möglicher Mediator für den nach Schlafentzug kurz nach der Blutentnahme ermittelten verminderten

Ruheenergieverbrauch in Betracht kommen. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse einer Studie aus dem Jahr 2004 gestützt. Hier konnte bei 65 jungen, gesunden Frauen nach zwölfstündiger Nahrungskarenz eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem Plasma-Ghrelin Spiegel und dem Ruheenergieverbrauch festgestellt werden (St-Pierre et al., 2004).

Die Einnahme der standardisierten Flüssigkost (Kohlenhydrate 62,3 %, Fett 19,2 %, Protein 18,5 %) zeigte eine supprimierende Wirkung auf den Plasma-Ghrelin Spiegel, die in beiden Versuchsbedingungen verzeichnet werden konnte. Dieser Befund entspricht den Beobachtungen anderer Studien, nach denen kohlenhydratreiche Ernährung mit einer Senkung des Ghrelin Spiegels einhergeht, während fett- und proteinreiche Kost zu einer Erhöhung des Ghrelin Spiegels führen (Erdmann et al., 2003; Erdmann et al., 2004). Weiterhin fiel auf, dass sich nach Einnahme der Flüssigkost die Plasma-Ghrelin Konzentrationen zwischen den Versuchsbedingungen annäherten, sodass von nun an keine Signifikanz mehr zwischen den Bedingungen erhoben werden konnte. Es ergibt sich somit kein Hinweis für einen möglichen Einfluss von Ghrelin auf die in der vorliegenden Arbeit nach Schlafentzug ermittelte reduzierte nahrungsinduzierte Thermogenese. Derzeit existieren bisher auch keine vergleichbaren Arbeiten, die einen möglichen Zusammenhang zwischen postprandial ermittelter Ghrelin Konzentration und nahrungsinduzierter Thermogenese untersuchten.

Es wird durch die bisher ungeklärte Abhängigkeit der Ghrelinsekretion von dem vorherrschend zugeführten Nährstoff deutlich, dass die vollständige Funktion von Ghrelin bis dato nicht eindeutig geklärt zu sein scheint. Nichtsdestoweniger verdichten sich die Hinweise, dass Ghrelin über eine Steigerung des Hungergefühls und der Nahrungsaufnahme sowohl bei Tieren (Rechtschaffen und Bergmann, 1995) als auch bei Menschen (Spiegel et al., 2004b; Taheri et al., 2004) eine wesentliche Rolle in der Appetitregulation und somit eine mögliche Rolle in der Entwicklung von Übergewicht und Adipositas spielt. Wie in der vorliegenden Arbeit aufgezeigt, könnte der transient erhöhte Ghrelin Spiegel nach Schlafentzug einen endokrinen Ansatz darstellen, der die in der Literatur beschriebene Assoziation zwischen chronischer Schlafbeeinträchtigung und der Entwicklung von Adipositas erklärt.

In der vorliegenden Studie konnte im Gegensatz zu anderen Studien (Mullington et al., 2003; Spiegel et al., 2004a; Spiegel et al., 2004b; Taheri et al., 2004) keine Verminderung

der Serum-Leptinkonzentration nach Schlafentzug nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich bei Leptin um ein Hormon aus dem weißen Fettgewebe, das durch gegensätzliche Effekte zum Ghrelin beschrieben wird. So konnte gezeigt werden, dass höhere Serumkonzentrationen dieses Hormons mit einer Reduktion des Appetits und der Nahrungsaufnahme beim Menschen assoziiert sind (Spiegel et al., 2004a; Spiegel et al., 2004b). Auch konnte in tierexperimentellen Untersuchungen an Mäusen eine Steigerung des Energieverbrauchs nach Leptingabe beobachtet werden (Halaas et al., 1997). Allerdings konnten bisherige Studien am Menschen, in denen der Einfluss einer Leptingabe bei normal- und übergewichtigen Probanden untersucht wurde, keinen Effekt auf den Energieverbrauch feststellen (Hukshorn et al., 2000; Mackintosh und Hirsch, 2001; Westerterp-Plantenga et al., 2001; Hukshorn et al., 2003).

Die ausbleibende Beeinflussung des Serum-Leptinspiegels durch eine einnächtliche Schlafdeprivation entspricht den Ergebnissen einer im Jahr 2008 publizierten Studie (Schmid et al., 2008). Während hier nach einer durchwachten Nacht bei jungen, gesunden Männern eine Erhöhung des Ghrelinspiegels und des Hungers nachgewiesen werden konnte, blieb der Leptinspiegel unbeeinflusst. Hingegen konnte gezeigt werden, dass eine nächtliche Schlafrestriktion auf vier Stunden über zwei Tage (Spiegel et al., 2004b) und über sechs Tage (Spiegel et al., 2004a) sowie totaler Schlafentzug über einen Zeitraum von 88 Stunden (Mullington et al., 2003) mit einer signifikanten Verringerung des Serum-Leptinspiegels einhergehen. Vor diesem Hintergrund deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass der Serum-Leptinspiegel nicht durch einen akuten, sondern eher durch einen chronischen Schlafmangel beeinflusst wird. Darüber hinaus lassen die Ergebnisse der oben aufgeführten Studien vermuten, dass Leptin nicht über die Beeinflussung des Energieverbrauchs, sondern eher über die Appetitregulation die Energiehomöostase des Menschen beeinflusst.

In der Zusammenschau der in diesem Kapitel diskutierten Befunde zeigte sich die **Hypothese H4a** nur teilweise bestätigt. Vor dem Hintergrund des lediglich am ersten Messpunkt nach Schlafentzug ermittelten höheren Ghrelinspiegels könnte Ghrelin als möglicher Mediator des reduzierten Ruheenergieverbrauchs, nicht aber als Mediator der reduzierten nahrungsinduzierten Thermogenese eine Rolle spielen. Hingegen konnte nach Schlafentzug an keinem der Messpunkte eine Erniedrigung des Leptinspiegels festgestellt werden, sodass Leptin nicht als Mediator für den nach Schlafentzug ermittelten reduzierten Energieverbrauch in Betracht kommt.

4.4.2 Noradrenalin, Cortisol und TSH (Hypothese H4b)

Die einleitend formulierte **Hypothese H4b**, dass Schlafdeprivation zu einer morgendlichen Erhöhung der Blutspiegel der Stresshormone Noradrenalin und Cortisol sowie des Schilddrüsenparameters TSH führt, konnte mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Erwartungsgemäß handelt es sich hierbei um bereits anerkannte Befunde, die mit den Ergebnissen zahlreicher anderer Studien (Kuhs et al., 1996; Irwin et al., 1999; Kato et al., 2000) übereinstimmen. In den folgenden Abschnitten werden die jeweiligen schlafentzugsinduzierten Veränderungen der untersuchten Hormone vor allem im Hinblick auf die in der vorliegenden Studie nach Schlafdeprivation nachgewiesene morgendliche Verminderung des Energieverbrauchs diskutiert:

Noradrenalin

Die Aktivierung des Stresssystems nach Schlafdeprivation spiegelte sich im signifikanten Anstieg des Plasma-Noradrenalinspiegels und der damit verbundenen Erhöhung der Herzfrequenz über den gesamten morgendlichen Untersuchungszeitraum wider. Vor diesem Hintergrund weisen die Befunde darauf hin, dass der Schlaf-/Wachrhythmus eine entscheidende Rolle in der Regulation des sympathischen Nervensystems spielt. Erhöhte Stresshormonspiegel nach Schlafentzug könnten auf Dauer eine bedeutende Ursache für die bereits in der Literatur beschriebene Assoziation zwischen chronischer Schlafbeeinträchtigung und kardiovaskulären Erkrankungen, wie besonders die arterielle Hypertonie oder der Myokardinfarkt, darstellen (Tofler et al., 1990; Krachman et al., 1995).

Allerdings handelt es sich bei dem gesteigerten Sympathikotonus um eine neuroendokrine Veränderung, die eher bekanntermaßen mit einem Anstieg und nicht, wie in dieser Studie gezeigt, mit einer Abnahme des Energieverbrauchs einhergeht (s. Einleitung, Kapitel 1.2.2). In Anbetracht der ausgeprägten Stimulation der fakultativen Thermogenese durch Noradrenalin (Acheson, 1993) erscheint ein vermindertes Niveau der nahrungsinduzierten Thermogenese nach Schlafentzug bei gleichzeitig erhöhtem Katecholaminspiegel noch verwunderlicher. Eine mögliche Erklärung für dieses scheinbar widersinnige Phänomen könnte darin liegen, dass die Empfindlichkeit des Organismus auf katabole Signale durch akuten Schlafentzug gestört wird. Diese These wird durch frühere Beobachtungen einer reduzierten Erregbarkeit der Skelettmuskulatur durch sympathische Stimulation nach einer durchwachten Nacht gestützt (Kato et al., 2000).

Cortisol

Vereinbar mit der Aktivierung des Stresssystems fiel erwartungsgemäß auch das Hormon Cortisol nach Schlafdeprivation bis auf Ausnahme des ersten Messpunktes über den gesamten morgendlichen Untersuchungszeitraum durch höhere Hormonkonzentrationen auf. Am ehesten ist die lediglich am ersten Messpunkt in der Schlafbedingung ermittelte signifikant höhere Cortisolkonzentration durch den Einfluss von Schlaf auf den zirkadianen Rhythmus zu erklären (Van Cauter, 1990; Balbo et al., 2010): Unter Voraussetzung eines ungestörten Schlaf-/Wachrhythmus erreicht die zirkadian vermittelte Cortisolsekretion in den Morgenstunden ihren Höhepunkt bzw. ihre sogenannte Akrophase (Weitzman et al., 1971; Balbo et al., 2010).

Bei der nach Schlafentzug während der kalorimetrischen Messungen ermittelten überwiegend höheren Serum-Cortisolkonzentration handelt es sich um eine endokrine Veränderung, von der angenommen wird, eher einen stimulierenden als einen inhibierenden Effekt auf den Energieverbrauch auszuüben (Smith et al., 2001). Allerdings existieren Studien, die einen sehr viel komplexeren Einfluss von Cortisol auf den Energieverbrauch beschreiben. So konnten Studien demonstrieren, dass sowohl die einmalige als auch viermalige Gabe eines Cortisol-Rezeptorinhibitors zu keiner signifikanten Beeinflussung des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese führt (Jobin et al., 1996; Garrel, 1997). Demnach könnte in Bezug auf die in dieser Arbeit nach Schlafdeprivation nachgewiesene Verminderung des Energieverbrauchs vermutet werden, dass eine kurzzeitige Erhöhung der wirksamen Cortisolaktivität keinen Einfluss auf den Energieverbrauch mit sich zieht (Garrel, 1997).

Ebenso interessant für die Interpretation der dieser Arbeit zugrunde liegenden Befunde ist eine weitere Studie, in der eine mehrtägige Glukokortikoidgabe bei gesunden Probanden zu keiner Änderung des Ruheenergieverbrauchs führte (Chong et al., 1994). Vielmehr konnte neben einer deutlichen Erhöhung des Leistungsenergieverbrauchs, der Thermogenese und des Gesamtenergieverbrauchs eine signifikante Zunahme der Fettmasse nachgewiesen werden. Die Ergebnisse einer anderen Studie konnten hingegen zeigen, dass eine Glukokortikoidgabe zu einer deutlichen Erhöhung der Energiezufuhr führt (Tataranni et al., 1996). Diese zuletzt dargestellten Befunde lassen in Bezug auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit annehmen, dass der erhöhte Cortisolspiegel nach Schlafdeprivation, unabhängig von der Wirkung auf die Komponenten des Energieverbrauchs, möglicherweise über Steigerung der Energiezufuhr die Entwicklung einer Adipositas begünstigen könnte.

TSH

TSH zeigte nach dem Schlafentzug über den gesamten morgendlichen Untersuchungszeitraum höhere Werte. Diese Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein, die einen stimulierenden Einfluss von Schlafentzug auf den Serum-TSH-Spiegel (Brabant et al., 1990; Kuhs et al., 1996) bzw. einen supprimierenden Effekt von nächtlichem Schlaf auf die TSH-Bluthormonkonzentration nachweisen konnten (Parker et al., 1987). Entsprechend der Vorbefunde (Baumgartner und Meinhold, 1986) ist davon auszugehen, dass akuter Schlafentzug über eine Erhöhung der TSH-Bluthormonkonzentration mit einem begleitenden Anstieg der Schilddrüsenhormone einhergeht. Bisherige Studien konnten demonstrieren, dass Schilddrüsenhormone einen ausgeprägten stimulierenden Einfluss auf den Ruheenergieverbrauch aufweisen (Al-Adsani et al., 1997; Kim, 2008). Diese Beobachtung erklärt die in der Literatur beschriebene Assoziation zwischen Serum-TSH-Konzentration und dem BMI (Knudsen et al., 2005; Nyman et al., 2006). So konnte sogar nachgewiesen werden, dass 20-25 % des Ruheenergieverbrauchs durch die Schilddrüsenhormonaktivität bestimmt werden (Smallridge, 1996). Unter diesen Gesichtspunkten erscheint es umso überraschender, dass der signifikante Anstieg der Serum-TSH-Konzentration die supprimierende Wirkung des Schlafentzugs auf den Energieverbrauch nicht ausgleichen konnte.

Wie andere Hormone unterliegt auch TSH einem zirkadianen Rhythmus. Bisherige Untersuchungen konnten zeigen, dass ein über mehrere Tage andauernder Schlafentzug zwar die hormonellen Schwankungen des zirkadianen Rhythmus nicht außer Kraft setzt, allerdings mit einer progredienten Abnahme dessen Amplitude einhergeht (Parker et al., 1976; Parker et al., 1987; Allan und Czeisler, 1994). Dieses Phänomen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zum einen besteht die Annahme, dass der nach Schlafdeprivation vorliegende erhöhte Schilddrüsenhormonspiegel über das Prinzip der „Negative-Feedback-Regulation“ im Verlauf zu einer progredienten Senkung der Amplitude führt (Van Cauter und Turek, 1995). Zum anderen kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Beobachtung auf eine gestörte Regulation durch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse zurückzuführen ist (Goichot et al., 1998). Unabhängig von dem zugrunde liegenden Mechanismus ist es interessant zu hinterfragen, inwieweit sich Veränderungen des zirkadianen Rhythmus in einer länger andauernden Schlafbeeinträchtigung auf die Energiehomöostase und das Körpergewicht auswirken.

4.5 Methodische Einschränkungen

Es sind einige methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit zu erwähnen. Da die Dauer des Schlafentzugs in dieser Arbeit lediglich auf eine Nacht begrenzt war, lassen die dargestellten Befunde keine direkten Aussagen, sondern nur Mutmaßungen, über die Auswirkungen von langfristigem Schlafentzug zu. Der Energieverbrauch nach Schlafentzug und regulärem Schlaf wurde nur am Morgen und am Vormittag ermittelt, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine später am Tag durchgeführte kalorimetrische Messung zu anderen Ergebnissen geführt hätte. Zwar konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass Schlafentzug zu einer morgendlichen Reduktion des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese führt, allerdings lassen die Ergebnisse, v.a. im Hinblick auf die Begünstigung einer Gewichtszunahme, die Frage offen, ob diese aufgezeigten Veränderungen nach Schlafentzug tatsächlich in einer positiven Energiebilanz resultieren. Weiterhin sind die dargestellten Veränderungen des Energieverbrauchs als eine Folge von totalem Schlafentzug zu werten und sind daher nicht zwingendermaßen, wie bereits gezeigt werden konnte (Nedeltcheva et al., 2009), nach partiellem Schlafentzug reproduzierbar.

Die in bisherigen Untersuchungen demonstrierte Reduktion der körperlichen Aktivität nach Schlafentzug (Patel et al., 2006a; Patel et al., 2006b; Schmid et al., 2009) könnte einen bedeutenden Einfluss auf die Energiehomöostase darstellen. Da im ersten Abschnitt dieser Studie die Konstanzhaltung der körperlichen Aktivität zur standardisierten Ermittlung des Energieverbrauchs erforderlich war, verblieb zum einen nur ein geringer Zeitraum (Post-Interventionsperiode, 13.00 - 18.00 Uhr) zur Überprüfung dieser These. Zum anderen scheint die Untersuchung der NEAT unter Laborbedingungen und ständig reglementierender Supervision nicht sinnvoll und ist daher, wie bereits demonstriert (Schmid et al., 2009), eher unter freilebenden Bedingungen zu untersuchen.

Auch ist zu erwähnen, dass die Bestimmung der hormonellen Parameter vor und nach den kalorimetrischen Messungen erfolgte, sodass keine direkte zeitgleiche Zuordnung zwischen Bluthormonkonzentration und Energieverbrauch möglich ist. Weiterhin wurden Hormone, u.a. Orexin oder α -MSH, die nachweislich eine Rolle im menschlichen Energiestoffwechsel spielen (Davidowa et al., 2003; Teske et al., 2010), nicht als mögliche Mediatoren des nach Schlafdeprivation aufgezeigten reduzierten Energieverbrauchs bestimmt. Interessant wäre auch die Untersuchung des Einflusses schlafentzugsinduzierter

Veränderungen zirkadianer hormoneller Rhythmen auf den Energieverbrauch, die allerdings nur in Schlafentzugsexperimenten über einen längeren Zeitraum hinterfragt werden könnten.

Hervorzuheben ist, dass die aus der vorliegenden Studie unter streng standardisierten Bedingungen hervorgegangenen Daten aus einem begrenzten Probandenkollektiv von 14 jungen, gesunden Männern resultieren, die jeweils definierte Ein- und Ausschlusskriterien (s. Material und Methoden, Kapitel 2.2) erfüllten. Da allerdings der Energiestoffwechsel verschiedenen Determinanten, wie u.a. Geschlecht, Alter und Körpergewicht, unterliegt (s. Einleitung, Kapitel 1.2.1), wäre zur vollständigen Evaluierung der Auswirkungen einer Schlafbeeinträchtigung die Untersuchung des Energieverbrauchs in einem breitgefächerten Probandenspektrum unter realistischeren Alltagsbedingungen, zum Beispiel unter Verwendung einer Respirationskammer, wünschenswert.

4.6 Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

Vor dem Hintergrund der in epidemiologischen Studien aufgezeigten bisher ungeklärten Assoziation zwischen verkürzter Schlafdauer und Übergewicht (Taheri et al., 2004; Singh et al., 2005; Vorona et al., 2005) untersuchte die vorliegende Arbeit den Einfluss akuten Schlafentzugs auf die Komponenten des Energieverbrauchs am Menschen. Die am Morgen nach akutem Schlafentzug ermittelte Verminderung des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese könnte einen bedeutsamen Ansatz zur Klärung dieser bisher weitgehend ungeklärten Assoziation darstellen. Im Einklang mit der postulierten energiekonservierenden und restaurativen Funktion des Schlafes (s. Diskussion, Kapitel 4.1) könnte dieser Befund als kompensatorischer Mechanismus gewertet werden, der die ausgebliebene nächtliche Absenkung des Energieverbrauchs in der Schlafdeprivation ausgleicht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit demonstrieren, dass Schlaf eine bedeutende Rolle in der Regulation des tageszeitlichen Energieverbrauchs spielt. Demnach unterstreichen diese Befunde die postulierte enge Verzahnung zwischen dem Schlaf-/Wachrhythmus und der Energiehomöostase des Menschen (Laposky et al., 2008). Insbesondere der SWS-Anteil des nächtlichen Schlafes scheint hierbei das Ausmaß des tageszeitlichen Energieverbrauchs zu bestimmen (Tasali et al., 2008). Anhand der dargestellten Befunde verdichten sich die Hinweise, dass eine Störung des Schlaf-/Wachrhythmus, die in unserer

„24/7-Gesellschaft“ nur allzu häufig zu beobachten ist (s. Einleitung, Kapitel 1.1), mit konsequenten Veränderungen des Energiehaushaltes verknüpft ist. Da in der vorliegenden Arbeit der Energieverbrauch nach Schlafdeprivation allerdings nur am Morgen bestimmt wurde, bleibt die entscheidende Frage offen, ob im Schlafentzug durch Veränderung der ganztägigen Energiebilanz die Voraussetzung für eine Veränderung des Körpergewichts geschaffen würde. Basierend auf den Befunden der vorliegenden Arbeit sollte dieser zentrale Themenbereich in weiteren Untersuchungen hinterfragt werden.

Entsprechend der von einer Vielzahl von Studien aufgezeigten hohen Energiekosten zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur (Silva, 2006; Landsberg et al., 2009) könnte die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesene morgendliche Reduktion der Temperatur als potentieller Mediator für den nach Schlafentzug ermittelten reduzierten Energieverbrauch angesehen werden. Bisherige zahlreiche Befunde konnten eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der Körperkerntemperatur und des Energieverbrauchs ermitteln (Du Bois, 1921; Keys et al., 1950; Rising et al., 1992). Es ist daher verleitend in weiteren Studien zu hinterfragen, ob eine chronische Schlafbeeinträchtigung über eine dauerhafte Absenkung der Kerntemperatur in die Regulation des Energiehaushaltes und des Körpergewichts des Menschen eingreifen kann.

Das in der Literatur diskutierte verminderte körperliche Aktivitätsniveau nach Schlafbeeinträchtigung als mögliche Prädisposition in der Entwicklung der Adipositas konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Vermutlich beruht dieser Befund auf den der Studie zugrunde liegenden experimentellen Untersuchungsbedingungen, wie insbesondere mangelnde Bewegungsmöglichkeiten im Schlaflabor. Aufgrund dessen hätten unter geeigneteren Studienbedingungen möglicherweise signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen ermittelt werden können.

In der vorliegenden Arbeit konnte nach einer Nacht Schlafentzug ein am Morgen transient erhöhter Ghrelinspiegel nachgewiesen werden, während Leptin unbeeinflusst blieb. Vereinbar mit den Ergebnissen einer anderen Studie (St-Pierre et al., 2004) könnte Ghrelin daher als möglicher Mediator für den nach Schlafentzug ermittelten verminderten Ruheenergieverbrauch in Betracht kommen. Unter Berücksichtigung von Vorbefunden (s. Diskussion, Kapitel 4.4.1) weist die vorliegende Studie darauf hin, dass der Serum-Leptinspiegel nicht durch einen akuten, sondern eher durch einen chronischen Schlafmangel beeinflusst wird. Darüber hinaus scheinen Ghrelin und Leptin über ihre gegenseitig

antagonistisch appetitregulierenden Wirkungen auf entscheidende Weise in den Energiehaushalt einzugreifen (s. Einleitung, Kapitel 1.5).

Erwartungsgemäß führte die Schlafdeprivation zu einer Aktivierung des Stresssystems und der thyreotropen Achse, so dass nach Schlafentzug höhere morgendliche Bluthormonkonzentrationen der Stresshormone Noradrenalin und Cortisol sowie von TSH ermittelt werden konnten. Trotz ihres bekanntermaßen ausgeprägten stimulierenden Einflusses auf den Energieverbrauch konnten sie die schlafentzugsinduzierte Reduktion des Ruheenergieverbrauchs und der postprandialen Thermogenese nicht ausgleichen. Mit Vorbefunden vereinbar (Kato et al., 2000) könnte dieses Phänomen auf eine gestörte Empfindlichkeit des Organismus auf katabole Signale als Folge akuten Schlafentzugs zurückzuführen sein. Darüber hinaus scheint insbesondere Cortisol eine Appetitsteigerung mit Erhöhung der Energiezufuhr herbeizuführen (Tataranni et al., 1996), sodass möglicherweise eine Gewichtszunahme nach Schlafbeeinträchtigung auf diese Weise erklärt werden könnte.

Vor dem Hintergrund der bereits in Studien nachgewiesenen schlafentzugsinduzierten Veränderungen hormoneller zirkadianer Rhythmen (s. Diskussion, Kapitel 4.4.2) wäre es weiterhin interessant, hieraus resultierende Auswirkungen in einer länger andauernden Schlafbeeinträchtigung auf die Energiehomöostase und das Körpergewicht zu untersuchen.

5 Zusammenfassung

Epidemiologische Studien deuten auf die Begünstigung von Übergewicht durch chronische Schlafbeeinträchtigung hin, wobei der kausale Zusammenhang dieser Assoziation weitgehend ungeklärt ist. Die vorliegende Arbeit untersucht die zentrale Frage, ob Schlafbeeinträchtigung über eine Reduktion des Energieverbrauchs in die Energiehomöostase eingreifen kann. Demnach wurde in dieser Studie der Einfluss eines totalen Schlafentzugs auf den morgendlichen Energieverbrauch bei 14 jungen, gesunden Männern untersucht, die jeweils an zwei 24-stündig andauernden Bedingungen teilnahmen. Während in der „Schlafbedingung“ den Probanden gewöhnlicher Nachtschlaf gestattet wurde, wurde den Probanden in der „Schlafentzugsbedingung“ der Schlaf untersagt. In beiden Bedingungen erfolgten am Morgen mittels indirekter Kalorimetrie die Ermittlung des Ruheenergieverbrauchs und der nahrungsinduzierten Thermogenese sowie Blutabnahmen zur Hormonbestimmung. Körperkerntemperatur, Herzfrequenz und Rumpfaktivität wurden hingegen über den gesamten Zeitraum gemessen.

Im Vergleich zum regulären Schlaf waren der Ruheenergieverbrauch und die nahrungsinduzierte Thermogenese nach Schlafentzug am Morgen signifikant niedriger. Die Körperkerntemperatur zeigte am Morgen nach dem Schlafentzug ebenfalls signifikant geringere Werte und korrelierte mit dem reduzierten Niveau der postprandialen Thermogenese. Vereinbar mit der höheren Herzfrequenz waren die Konzentrationen von Stresshormonen und Thyreotropin erwartungsgemäß nach Schlafentzug erhöht, allerdings konnten sie trotz ihrer katabolen Wirkung die ausgeprägte schlafentzugsinduzierte Reduktion des Energieverbrauchs nicht erklären. Während der transient erhöhte Ghrelinspiegel am Morgen mit dem reduzierten Ruheenergieverbrauch nach Schlafentzug assoziiert sein könnte, blieb Leptin unbeeinflusst. Da aufgrund der sensiblen Energieverbrauchsmessungen zunächst strikte Bettruhe eingehalten werden musste, konnte in dieser Zeit in den Bedingungen eine vergleichbare Rumpfaktivität erfasst werden. Allerdings konnten unter Laborbedingungen auch nach Aufhebung der Bettruhe im Gegensatz zu Studien in freilebender Umgebung keine Unterschiede der Rumpfaktivität ermittelt werden.

Entsprechend der von Studien aufgezeigten hohen Energiekosten zur Aufrechterhaltung der Körperkerntemperatur könnte die schlafentzugsinduzierte Reduktion der Temperatur als potentieller Mediator für den reduzierten Energieverbrauch nach Schlafdeprivation angesehen werden und möglicherweise einen energiekonservierenden Mechanismus darstellen. Diese These könnte einen bedeutsamen Ansatz zur Klärung der Begünstigung einer Gewichtszunahme nach chronischer Schlafbeeinträchtigung darstellen. Ob diese Veränderungen mit einer positiven Energiebilanz einhergehen und unter chronischer Schlafbeeinträchtigung reproduzierbar sind, ist in weiteren Untersuchungen zu klären.

6 Literaturverzeichnis

- Acheson KJ** (1993): Influence of autonomic nervous system on nutrient-induced thermogenesis in humans. *Nutrition*, 9: 373-380.
- Adam K** (1980): Sleep as a restorative process and a theory to explain why. *Prog. Brain Res.*, 53: 289-305.
- Adam K** (1989): Human body temperature is inversely correlated with body mass. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 58: 471-475.
- Al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE** (1997): Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82: 1118-1125.
- Allan JS, Czeisler CA** (1994): Persistence of the circadian thyrotropin rhythm under constant conditions and after light-induced shifts of circadian phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79: 508-512.
- Aschoff J, Pohl H** (1970): Rhythmic variations in energy metabolism. *Fed. Proc.*, 29: 1541-1552.
- Astrup A, Bülow J, Christensen NJ, Madsen J, Quaade F** (1986): Facultative thermogenesis induced by carbohydrate: a skeletal muscle component mediated by epinephrine. *Am. J. Physiol.*, 250: 226-229.
- Astrup AV, Christensen NJ, Breum L** (1991): Reduced plasma noradrenaline concentrations in simple-obese and diabetic obese patients. *Clin. Sci. (Lond)*, 80: 53-58.
- Astrup A, Gotzsche PC, van de Werken K, Ranneries C, Toubro S, Raben A, Buemann B** (1999): Meta-analysis of resting metabolic rate in formerly obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69: 1117-1122.
- Bach V, Maingourd Y, Libert JP, Oudart H, Muzet A, Lenzi P, Johnson LC** (1994): Effect of continuous heat exposure on sleep during partial sleep deprivation. *Sleep*, 17: 1-10.
- Balbo M, Leproult R, Van Cauter E** (2010): Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *Int. J. Endocrinol.*, 2010: 759234.
- Barrett J, Lack L, Morris M** (1993): The sleep-evoked decrease of body temperature. *Sleep*, 16: 93-99.
- Baumgartner A, Meinhold H** (1986): Sleep deprivation and thyroid hormone concentrations. *Psychiatry Res.*, 19: 241-242.
- Berger RJ** (1984): Slow wave sleep, shallow torpor and hibernation: homologous states of diminished metabolism and body temperature. *Biol. Psychol.*, 19: 305-326.

- Berger RJ, Phillips NH** (1995): Energy conservation and sleep. *Behav. Brain. Res.*, 69: 65–73.
- Berne C, Fagius I, Niklasson F** (1989): Sympathetic response to oral carbohydrate administration. *J. Clin. Invest.*, 84: 1403-1409.
- Blair SN** (1993): Evidence for success of exercise in weight loss and control. *Ann. Intern. Med.*, 119: 702–706.
- Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, Abbott W, Zawadzki JK, Young A, Knowler WC, Jacobowitz R, Moll PP** (1986): Familial dependence of the resting metabolic rate. *N. Engl. J. Med.*, 315: 96-100.
- Bonnet MH, Berry RB, Arand DL** (1991): Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep. *J. Appl. Physiol.*, 71: 1112–1118.
- Born J, Pietrowsky R, Plihal W, Fehm HL** (1995): Neuroendokrine Funktionen des Schlafs. In: Becker-Carus C: Forum Streß- und Schlafforschung. Aktuelle psychophysiologische Schlafforschung. Beiträge zur Stress- und Schlafforschung. Band 1, Lit-Verlag, Münster: 68-96.
- Brabant G, Prank K, Ranft U, Schuermeyer T, Wagner TO, Hauser H, Kummer B, Feistner H, Hesch RD, von zur Mühlen A** (1990): Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 70: 403-409.
- Brage S, Brage N, Franks P, Ekelund U, Wareham NJ** (2005): Reliability and validity of the combined heart rate and movement sensor Actiheart. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 59: 561-570.
- Brebbia DR, Altshuler KZ** (1965): Oxygen consumption rate and electroencephalographic stage of sleep. *Science*, 150: 1621-1623.
- Cambridge Neurotechnology** (2006): The Actiheart User Manual (Energy expenditure), Version 2.2, www.camntech.co.uk.
- Cambridge Neurotechnology** (2006b): The Actiheart Guide to getting started , Version 2.2, www.camntech.co.uk.
- Cannon B, Nedergaard J** (2004): Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol. Rev.*, 84: 277–359.
- Carroll M** (2000): An evaluation of temperature measurement. *Nurs. Stand.*, 14: 39-43.
- Chong PK, Jung RT, Scrimgeour CM, Rennie MJ** (1994): The effect of pharmacologic dosages of glucocorticoids on free living total energy expenditure in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 40: 577-581.
- Christin L, O’Connell M, Bogardus C, Danforth E Jr, Ravussin E** (1993): Norepinephrine turnover and energy expenditure in Pima Indian and white men. *Metabolism*, 42: 723–729.

- Cirelli C** (2006): Cellular consequences of sleep deprivation in the brain. *Sleep Med. Rev.*, 10: 307–321.
- Cirelli C, Faraguna U, Tononi G** (2006): Changes in brain gene expression after longterm sleep deprivation. *J. Neurochem.*, 98: 1632–1645.
- Data Input GmbH** (2005): Das BIA-Kompendium, 3. Auflage, www.data-input.de.
- Datex-Ohmeda GmbH** (2003): Deltatrac™ II metabolic monitor, www.datex-ohmeda.com.
- Dauncey MJ, Bingham SA** (1983): Dependence of 24h energy expenditure in man on composition of the nutrient intake. *Br. J. Nutr.*, 50: 1-13.
- Davidowa H, Li Y, Plagemann A** (2003): Altered responses to orexigenic (AGRP, MCH) and anorexigenic (alpha-MSH, CART) neuropeptides of paraventricular hypothalamic neurons in early postnatally overfed rats. *Eur. J. Neurosci.*, 18: 613-621.
- Davis TR, Mayer J** (1954): Imperfect homeothermia in the hereditary obese-hyperglycemic syndrome of mice. *Am. J. Physiol.*, 177: 222-226.
- Deboer T, Détári L, Meijer JH** (2007): Long term effects of sleep deprivation on the mammalian circadian pacemaker. *Sleep*, 30: 257-262.
- De Jonge L, Bray GA** (1997): The thermic effect of food and obesity: a critical review. *Obes. Res.*, 5: 622-631.
- Dinges DF, Chugh DK** (1997): Physiologic correlates of sleep deprivation. In: Kinney JM, Tucker HN: *Physiology, stress, and malnutrition: Functional correlates, nutritional intervention*. New York, Lippincott-Raven: 1–27.
- Dinges DF, Pack F, Williams K, Gillen KA, Powell JW, Ott GE, Aptowicz C, Pack AI** (1997): Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4–5 hours per night. *Sleep*, 20: 267–277.
- Du Bois EF** (1921): The basal metabolism in fever. *JAMA*, 77: 352-355.
- Edlinger E** (2002): Die Bedeutung der bioelektrischen Impedanzanalyse (BIA) im geriatrischen Bereich. *Journal für Ernährungsmedizin*, 4: 24-25.
- Epstein LH, Wing RR** (1980): Aerobic exercise and weight. *Addict. Behav.*, 5: 371–388.
- Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V** (2003): Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul. Pept.*, 116: 101–107.
- Erdmann J, Töpsch R, Lippl F, Gussmann P, Schusdziarra V** (2004): Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin and glucose. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89: 3048–3054.

- Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, Welin L, Ohlson LO, Wilhelmsen L** (1985): Body temperature in general population samples. The study of men born in 1913 and 1923. *Acta. Med. Scand.*, 217: 347-352.
- Everson CA, Bergmann BM, Rechtschaffen A** (1989a): Sleep Deprivation in the Rat: III. Total Sleep Deprivation. *Sleep*, 12: 13–21.
- Everson CA, Crowley WR** (2004): Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 286: E1060–E1070.
- Everson CA, Gilliland MA, Kushida CA, Pilcher JJ, Fang VS, Refetoff S, Bergmann BM, Rechtschaffen A** (1989b): Sleep-deprivation in the rat. IX. Recovery. *Sleep*, 12: 60–67.
- Felig P, Cunningham J, Levitt M, Hendler R, Nadel E** (1983): Energy expenditure in obesity in fasting and postprandial state. *Am. J. Physiol.*, 244: E45-E51.
- Fontvieille AM, Rising R, Spraul M, Larson DE, Ravussin E** (1994): Relationship between sleep stages and metabolic rate in humans. *Am. J. Physiol.*, 267: E732-737.
- Ford ES, Giles WH, Mokdad AH** (2004): Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. Adults. *Diabetes Care*, 27: 2444-2449.
- Fraser G, Trinder J, Colrain IM, Montgomery I** (1989): Effect of sleep and circadian cycle on sleep period energy expenditure. *J. Appl. Physiol.*, 66: 830-836.
- Galgani J, Ravussin E** (2008): Energy metabolism, fuel selection and body weight regulation. *Int. J. Obes. (Lond)*, 32: 109-119.
- Garrel DR** (1997): Glucocorticoids and energy expenditure: relevance to the regulation of energy balance in man. *Nutrition*, 13: 482-483.
- Geschickter ED, Andrews PA, Bullard RW** (1966): Nocturnal body temperature regulation in man: a rationale for sweating in sleep. *J. Appl. Physiol.*, 21: 623-630.
- Gierse A** (1842): *Quaeniam sit ratio caloris organici* [MD Thesis] [What is the cause of organic heat?]. Halle, [in German].
- Goldberg GR, Prentice AM, Davies HL, Murgatroyd PR** (1988): Overnight and basal metabolic rates in men and women. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 42: 137-144.
- Granata GP, Brandon LJ** (2002): The thermic effect of food and obesity: discrepant results and methodological variations. *Nutr. Rev.*, 60: 223-233.
- Goichot B, Weibel L, Chapotot F, Gronfier C, Piquard F, Brandenberger G** (1998): Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock. *Am. J. Physiol.*, 275: E243-E248.

- Halaas JL, Boozer C, Blair-West J, Fidahusein N, Denton DA, Friedman JM** (1997): Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94: 8878-8883.
- Haskell EH, Palca JW, Walker J, Berger RJ, Heller HC** (1981): Metabolism and thermoregulation during stages of sleep in humans exposed to heat and cold. *J. Appl. Physiol.*, 51: 948-954.
- Heitmann BL** (1990): Prediction of body water and fat in adult Danes from measurement of electrical impedance. A validation study. *Int. J. Obes.* 14: 789-802.
- Heldmaier G, Ortmann S, Elvert R** (2004): Natural hypometabolism during hibernation and daily torpor in mammals. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 141: 317-329.
- Henry CJ** (2005): Basal metabolic rate studies in humans: measurement and development of new equations. *Public Health Nutr.*, 8: 1133-1152.
- Hering J** (2009): Der postnatale Energieumsatzanstieg Frühgeborener: Biologische Konstante oder alimentäre Variable? *Med. Diss. Würzburg*.
- Hill JO, Wyatt HR** (2005): Role of physical activity in preventing and treating obesity. *J. Appl. Physiol.*, 99: 765-770.
- Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA** (2000): Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85: 4003-4009.
- Hukshorn CJ, Westerterp-Plantenga MS, Saris WH** (2003): Pegylated human recombinant leptin (PEG-OB) causes additional weight loss in severely energy-restricted, overweight men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 77: 771-776.
- Hyde R** (2008): Europe battles with obesity. *Lancet*, 371: 2160-2161.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF** (2007): The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine.
- Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V, Elmquist JK, Gerard RD, Burgess SC, Hammer RE, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA** (2007): Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor. *Cell Metab.*, 5: 415-425.
- Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M** (1999): Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84: 1979-1985.
- Jackson AS, Pollock ML, Graves JE, Mahar MT** (1988): Reliability and validity of bioelectrical impedance in determining body composition. *J. Appl. Physiol.*, 64: 529-534.

- Jéquier E** (1987): Energy utilization in human obesity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 499: 73-83.
- Jobin N, de Jonge L, Garrel DR** (1996): Effects of RU 486 on energy expenditure and meal tolerance in normal men. *J. Am. Coll. Nutr.*, 15: 283-288.
- Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP** (2011): Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *J. Physiol.*, 589: 235-244.
- Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK** (2000): Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension*, 35: 1173-1175.
- Keys A, Brozek J, Henschel A, Mickelsen O, Taylor HL** (1950): *The Biology of Human Starvation*. University of Minnesota Press.
- Kielmann R, Herpertz S** (2001): Psychologische Faktoren in der Entstehung und Behandlung der Adipositas. *Herz*, 26: 185-193.
- Kim B** (2008): Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid*, 18: 141-144.
- Kim H, Richardson C, Roberts J, Gren L, Lyon JL** (1998): Cold hands, warm heart. *Lancet*, 351: 1492.
- Kleitman N, Doktorsky A** (1933): The effect of the position of the body and of sleep on rectal temperature in man. *Amer. J. Physiol.*, 104: 340-343.
- Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bulow I, Perrild H, Ovesen L, Jorgensen T** (2005): Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90: 4019-4024.
- Knutson KL, Van Cauter E** (2008): Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1129: 287-304.
- Koban M, Swinson KL** (2005): Chronic REM-sleep deprivation of rats elevates metabolic rate and increases UCP1 gene expression in brown adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 289: E68-E74.
- Koletzko B, Girardet JP, Klish W, Tabacco O** (2002): Obesity in children and adolescents worldwide: current views and future directions- Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 35: 205-212.
- Krachman SL, D'Alonzo GE, Criner GJ** (1995): Sleep in the intensive care unit. *Chest*, 107: 1713-1720.
- Kräuchi K** (2007): The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. *Physiol. Behav.*, 90: 236-245.

- Kreider MB, Buskirk ER, Bass DE** (1958): Oxygen consumption and body temperatures during the night. *J. Appl. Physiol.*, 12: 361-366.
- Kuhs H, Farber D, Tolle R** (1996): Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation. *Biol. Psychiatry*, 39: 857-864.
- Kushner RF, Schoeller DA** (1986): Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44: 417-424.
- Landsberg L, Young JB, Leonard WR, Linsenmeier RA, Turek FW** (2009): Is obesity associated with lower body temperatures? Core temperature: a forgotten variable in energy balance. *Metabolism*, 58: 871-876.
- Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW** (2008): Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Lett.*, 582: 142-151.
- Levin BE, Comai K, Sullivan AC** (1981): Metabolic and sympatho-adrenal abnormalities in the obese Zucker rat: effect of chronic phenoxybenzamine treatment. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 14: 517-525.
- Levine JA, Eberhardt NL, Jensen MD** (1999): Role of nonexercise activity thermogenesis in resistance to fat gain in humans. *Science*, 283: 212-214.
- Levine JA, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, Krizan AC, Olson LR, Kane PH, Jensen MD, Clark MM** (2005): Interindividual variation in posture allocation: possible role in human obesity. *Science*, 307: 584-586.
- Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA** (1937): Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. *J. exp. Psychol.*, 21: 127-144.
- Mackintosh RM, Hirsch J** (2001): The effects of leptin administration in non-obese human subjects. *Obes. Res.*, 9: 462-469.
- Mendoza J** (2007): Circadian clocks setting time by food. *J. Neuroendocrinol.*, 19: 127-137.
- Mensink GB, Lampert T, Bergmann E** (2005): Overweight and obesity in Germany 1984 -2003. *Bundesgesundheitsblatt- Gesundheitsforschung- Gesundheitsschutz*, 48: 1348-1356.
- Milan FA, Evonuk E** (1967): Oxygen consumption and body temperatures of Eskimos during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 22: 565-567.
- Moore RY, Danchenko RL** (2002): Paraventricular- subparaventricular hypothalamic lesions selectively affect circadian function. *Chronobiol. Int.*, 19: 345-360.
- Müller MJ, Bosy-Westphal A** (2008): Energiehaushalt und Ernährung. In: Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R: *Physiologie*. 5 Aufl., Urban & Fischer- Verlag: 583-614.

- Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, Szuba MP, Samaras J, Price NJ, Meier-Ewert HK, Dinges DF, Mantzoros CS** (2003): Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J. Neuroendocrinol.*, 15: 851-854.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S** (2001): A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409: 194-198.
- National Sleep Foundation** (2000): "Sleep in America" Poll. 2000. National Sleep Foundation, Washington DC.
- National Sleep Foundation** (2001): "Sleep in America" Poll. 2001. National Sleep Foundation, Washington DC.
- National Sleep Foundation** (2002): "Sleep in America" Poll. 2002. National Sleep Foundation, Washington DC.
- Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev P** (2009): Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am. J. Clin. Nutr.*, 89: 126-133.
- Nyrnes A, Jorde R, Sundsfjord J** (2006): Serum TSH is positively associated with BMI. *Int. J. Obes. (Lond)*, 30: 100-105.
- Pan J, Tompkins WJ** (1985): A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1985, 32: 230-236.
- Parker DC, Pekary AE, Hershman JM** (1976): Effect of normal and reversed sleep-wake cycles upon nyctohemeral rhythmicity of plasma thyrotropin: evidence suggestive of an inhibitory influence in sleep. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 318-329.
- Parker DC, Rossman LG, Pekary AE, Hershman JM** (1987): Effect of 64-hour sleep deprivation on the circadian waveform of thyrotropin (TSH): Further evidence of sleep-related inhibition of TSH release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64: 157-161.
- Patel SR, Hu FB** (2008): Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)*, 16: 643-653.
- Patel SR, Malhotra A, Gottlieb DJ, White DP, Hu FB** (2006a): Correlates of long sleep duration. *Sleep*, 29: 881-889.
- Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB** (2006b): Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am. J. Epidemiol.*, 164: 947-954.
- Phang PT, Rich T, Ronco J** (1990): A validation and comparison study of two metabolic monitors. *J. Parenter. Enteral Nutr.*, 14: 259-261.
- Poeggeler B, Knuever J, Gáspár E, Bíró T, Klinger M, Bodó E, Wiesner RJ, Wenzel BE, Paus R** (2010): Thyrotropin powers human mitochondria. *FASEB J.*, 24: 1525-1531.

- Pollmächer T, Lauer C** (1992): Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. In: Berger M: Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Berlin, Springer-Verlag: 1-44.
- Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM** (2002): Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport*, 13: 1387-1390.
- Rautaharju PM, Park L, Rautaharju FS, Crow R** (1998): A standardized procedure for locating and documenting ECG chest electrode positions: consideration of the effect of breast tissue on ECG amplitudes in women. *J. Electrocardiol.*, 31: 17-29.
- Ravussin E, Acheson KJ, Vernet O, Danforth E, Jéquier E** (1985): Evidence that insulin resistance is responsible for the decreased thermic effect of glucose in human obesity. *J. Clin. Invest.*, 76: 1268–1273.
- Ravussin E, Bogardus C** (1989): Relationship of genetics, age, and physical fitness to daily energy expenditure and fuel utilization. *Am J. Clin. Nutr.*, 49: 968- 975.
- Ravussin E, Bogardus C** (1992): A brief overview of human energy metabolism and its relationship to essential obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 55: 242-245.
- Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C** (1986): Determinants of 24-h energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J. Clin. Invest.*, 78: 1568–1578.
- Ravussin E, Lillioja S, Knowler WC, Christin L, Freymond D, Abbott WG, Boyce V, Howard BV, Bogardus C** (1988): Reduced rate of energy expenditure as a risk factor for body-weight gain. *N. Engl. J. Med.* 318: 467–472.
- Ravussin E, Swinburn BA** (1992): Pathophysiology of obesity. *Lancet*, 340: 404-408.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM** (1995): Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. *Behav. Brain. Res.*, 69: 55–63.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM** (2002): Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*, 25: 18–24.
- Rechtschaffen A, Bergmann BM, Everson CA, Kushida CA, Gilliland MA** (1989): Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. *Sleep*, 25: 68-87.
- Rechtschaffen A, Kales A** (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Maryland: N.I.H. Publication No. 204.
- Rising R, Fontvieille AM, Larson DE, Spraul M, Bogardus C, Ravussin E** (1995): Racial difference in body core temperature between Pima Indian and Caucasian men. *Int. J. Obes.*, 19: 1-5.

- Rising R, Harper IT, Fontvielle AM, Ferraro RT, Spraul M, Ravussin E** (1994): Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 59: 800-804.
- Rising R, Keys A, Ravussin E, Bogardus C** (1992): Concomitant interindividual variation in body temperature and metabolic rate. *Am. J. Physiol.*, 263: E730–E734.
- Saltin B, Hermansen L** (1966): Esophageal, rectal, and muscle temperature during exercise. *J. Appl. Physiol.*, 21: 1757-1762.
- Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J** (2005): The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci.*, 28: 152–157.
- Satinoff E** (1978): Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science*, 201: 16–22.
- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Bandorf N, Born J, Schultes B** (2007): Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92: 3044-3051.
- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B** (2008): A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J. Sleep Res.*, 17: 331–334.
- Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, Born J, Schultes B** (2009): Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 90: 1476-1482.
- Schoeller DA** (2001): The importance of clinical research: the role of thermogenesis in human obesity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73: 511-516.
- Schutz Y, Bessard T, Jéquier E** (1984): Diet-induced thermogenesis measured over a whole day in obese and nonobese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 40: 542-552.
- Schwartz RS, Halter JB, Bierman EL** (1983): Reduced thermic effect of feeding in obesity: role of norepinephrine. *Metab. Clin. Exp.*, 32: 114-117.
- Schwartz RS, Jaeger LF, Veith RC** (1988): Effect of clonidine on the thermic effect of feeding in humans. *Am. J. Physiol.*, 254: R90–R94.
- Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr., Seeley RJ, Baskin DG** (2004): Central nervous system control of food intake. *Nature*, 404: 661-671.
- Segal KR, Chun A, Coronel P, Cruz-Noori A, Santos R** (1992): Reliability of the measurement of postprandial thermogenesis in men of three levels of body fatness. *Metabolism.*, 41: 754-762.
- Segal KR, Gutin B, Albu J, Pi-Sunyer FX** (1987): Thermic effects of food and exercise in lean and obese men of similar lean body mass. *Am. J. Physiol.*, 252: 110-117.

- Sejnowski TJ, Destexhe A** (2000): Why do we sleep? *Brain. Res.*, 886: 208–223.
- Shapiro CM, Goll CG, Cohen GR, Oswald I** (1984): Heat production during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 56: 671-677.
- Sharma S, Kavuru M** (2010): Sleep and metabolism: An overview. *Int. J. Endocrinol.* pii: 270832.
- Shaw PJ** (2005): Thermoregulatory changes. In: Kushida CA: Sleep deprivation: basic science, physiology, and behaviour. New York, Marcel Dekker: 319-338.
- Shinar Z, Akselrod S, Dagan Y, Baharav A** (2006): Autonomic changes during wake-sleep transition: a heart rate variability based approach. *Auton. Neurosci.*, 130: 17–27.
- Siegel JM** (2003): Why we sleep. *Scientific American*, 289: 92-97.
- Silva JE** (2006): Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol. Rev.*, 86: 435–464.
- Singh M, Drake CL, Roehrs T, Hudgel DW, Roth T** (2005): The association between obesity and short sleep duration: a population-based study. *J. Clin. Sleep. Med.*, 1: 357-363.
- Sivak M** (2006): Sleeping more as a way to lose weight. *Obes. Rev.*, 7: 295–296.
- Smallridge RC** (1996): Metabolic, physiologic, and clinical indexes of thyroid function. In: Braverman LE, Utiger RD: *Werner and Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text*. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 397–405.
- Smith SR, de Jonge L, Pellymounter M, Nguyen T, Harris R, York D, Redmann S, Rood J, Bray GA** (2001): Peripheral administration of human corticotropin-releasing hormone: a novel method to increase energy expenditure and fat oxidation in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86: 1991- 1998.
- Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev P, Van Cauter E** (2004a): Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89: 5762-5771.
- Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E** (2004b): Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.*, 141: 846-850.
- Spraul M, Ravussin E, Fontvieille AM, Rising R, Larson DE, Anderson EA** (1993): Reduced sympathetic nervous activity. A potential mechanism predisposing to body weight gain. *J. Clin. Invest.*, 92: 1730–1735.
- Steiniger J, Karst H, Noack R, Steglich HD** (1982): Reduzierte nahrungsinduzierte Thermogenese bei Adipositas. *Die Nahrung*, 26: K23-K26.

- St-Pierre DH, Karelis AD, Cianflone K, Conus F, Mignault D, Rabasa-Lhoret R, St-Onge M, Tremblay-Lebeau A, Poehlman ET (2004):** Relationship between ghrelin and energy expenditure in healthy young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89: 5993-5997.
- Swaminathan R, King RF, Holmfield J, Siwek RA, Baker M, Wales JK (1985):** Thermic effect of feeding carbohydrate, fat, protein and mixed meals in lean and obese subjects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 42: 177-181.
- Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E (2004):** Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.*, 1: e62.
- Tappy L, Randin JP, Felber JP, Chiolero R, Simonson DC, Jéquier E, DeFronzo RA (1986):** Comparison of thermogenic effect of fructose and glucose in normal humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 250: E718-E724.
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E (2008):** Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 105: 1044-1049.
- Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, Young JB, Flatt JP, Ravussin E (1996):** Effects of glucocorticoids on energy metabolism and food intake in humans. *Am. J. Physiol.*, 271: E317-E325.
- Teske JA, Billington CJ, Kotz CM (2010):** Hypocretin/orexin and energy expenditure. *Acta Physiol (Oxf.)*, 198: 303-312.
- Theorell-Haglow J, Berne C, Janson C, Sahlin C, Lindberg E (2010):** Associations between short sleep duration and central obesity in women. *Sleep*, 33: 593-598.
- Tofler GH, Stone PH, Maclure M, Edelman E, Davis VG, Robetson T, Antman EM, Muller JE (1990):** Analysis of possible triggers of acute myocardial infarction (The MILIS study). *Am. J. Cardiol.*, 66: 22-27.
- Trayhurn P, James WP (1978):** Thermoregulation and non-shivering thermogenesis in the genetically obese (ob/ob) mouse. *Pflugers Arch.*, 373: 189-193.
- Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, Laposky A, Losee-Olson S, Easton A, Jensen DR, Eckel RH, Takahashi JS, Bass J (2005):** Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science*, 308: 1043-1045.
- Ulijaszek SJ (2008):** Seven models of population obesity. *Angiology*, 59: 34S-38S.
- Van Cauter E (1990):** Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res*, 34: 45-53.
- Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, Pannain S, Penev P, Tasali E, Spiegel K (2007):** Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res.*, 67, Suppl 1: 2-9.

- Van Cauter E, Turek FW** (1995): Endocrine and other biological rhythms. In: De Groot LJ: Endocrinology. Philadelphia, PA: Saunders, 2487–2548.
- Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC** (2005): Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal body mass index. *Arch. Intern. Med.*, 165: 25-30.
- Webb WB, Agnew HW** (1975): Are we chronically sleep deprived? *Bulletin of the Psychonomic Society*, 6: 47-48.
- Weitzman ED, Fukushima D, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L** (1971): Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 33: 14-22.
- Welle SL, Campbell RG** (1983): Normal thermic effect of glucose in obese women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 37: 87-92.
- Westerterp KR** (2004): Diet induced thermogenesis. *Nutr. Metab. (Lond)*, 1: 5.
- Westerterp KR, Meijer GA, Saris WH, Soeters PB, Winants Y, ten Hoor F** (1991): Physical activity and sleeping metabolic rate. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 23: 166-170.
- Westerterp-Plantenga MS, Saris WH, Hukshorn CJ, Campfield LA** (2001): Effects of weekly administration of pegylated recombinant human OB protein on appetite profile and energy metabolism in obese men. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74: 426–434.
- Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogardus C, Ravussin E** (1999): Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 23: 715–722.
- WHO** (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894, Genf.
- White DP, Weil JV, Zwillich CW** (1985): Metabolic rate and breathing during sleep. *J. Appl. Physiol.*, 59: 384–391.
- Wilmore JH** (1983): Body composition in sport and exercise: directions for future research. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 15: 21–31.
- Windau E** (2008): Der Einfluss von Schlaf auf die zeitliche Komponente des deklarativen Gedächtnisses. *Med. Diss. Lübeck*.
- Wirth A** (1996): Morbidität und Mortalität bei Adipositas. *Klinikerzt*, 5: 156-162.
- Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM** (2006): Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am. J. Med. Sci.*, 331: 166-174.

7 Anhang

Votum der Ethikkommission der Universität zu Lübeck

Die Studie, deren Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck am 05.03.2008 geprüft und genehmigt:

 Universität zu Lübeck	
Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission	
Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck	
Herrn Prof. Dr. Jan Born Institut für Neuroendokrinologie im Hause	Bearbeiter: Frau Erdmann Telefon: (0451) 500- 4639 Fax: (0451) 500- 3026 email: janine.erdmann@medizin.uni-luebeck.de Datum: 05.03.2008 Aktenzeichen: (immer angeben!) 91-025
nachrichtlich: Frau Anja Ottbein, Sekretariat des Inst. für Neuroendokrinologie	
Ihr Antrag – behandelt in der Sitzung der Ethik-Kommission am 08. Juli 1991 Antragsteller: Herr Prof. Born (vormals Herr Prof. Fehm) Titel: Aufdeckung der Wechselbeziehungen zwischen Immunsystem und Schlaf	
Sehr geehrter Herr Prof. Born, der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft. Die Kommission hat keine Bedenken. Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden. Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind. Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.	
Mit freundlichem Gruß bin ich Ihr	
 Prof. Dr. med. L. Wessel Stellv. Vorsitzender	

8 Danksagungen

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn **Prof. Dr. Jan Born** für die Bereitstellung von finanziellen Mitteln, Arbeitsplatz und Materialien.

Mein größter Dank gilt Herrn **Dr. Christian Benedict** für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die hervorragende, stets engagierte Betreuung der Studie. Ich danke ihm für seine Hilfestellung bei der Planung der Dissertation, der Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden, der Datenaufbereitung und der statistischen Auswertung. Er verstand es in vorbildlicher Weise, mir während des gesamten Zeitraums der Experimente und dem Verfassen der Dissertationsarbeit mit Rat und Tat zur Seite zu stehen.

Für ihre stetige Hilfestellung, Unterstützung und konstruktiven Ratschläge bei der Vorbereitung und dem Verfassen der Dissertationsschrift bin ich Frau **Prof. Dr. Lisa Marshall** zu ganz besonderem Dank verpflichtet.

Frau **Dr. Tanja Lange** danke ich sowohl für die Einarbeitung in die Untersuchungsmethoden als auch für ihre Bemühungen während der praktischen Studiendurchführung. Sie hatte bei Fragen stets ein offenes Ohr und konnte wichtige Ratschläge geben.

Frau **Dr. Britta Wilms** möchte ich für ihre Hilfestellung bei der Bereitstellung der Akzelerometrie und der EEG-Auswertung danken.

Weiterhin stellte Frau **Anja Niepelt** bei der Beschaffung neuer Materialien eine große Hilfe dar.

Für eine produktive und erfolgreiche Zusammenarbeit möchte ich meiner Mitdotorandin Frau **Christin Mahnke**, die mit mir zusammen die Experimente durchführte, herzlich danken.

9 Publikation der Arbeitsergebnisse

Aus der vorliegenden Studie ging folgende Veröffentlichung hervor, die am 06. April 2011 im „*American Journal of Clinical Nutrition*“ (AJCN) publiziert wurde. Der Artikel wurde in das jährlich erscheinende Kompendium „*Best of Sleep Medicine 2012: An Annual Collection of Scientific Literature*“, herausgegeben von Teofilo Lee-Chiong, aufgenommen.

Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men^{1–4}

Christian Benedict, Manfred Hallschmid, Arne Lassen, Christin Mahnke, Bernd Schultes, Helgi Birgir Schiöth, Jan Born, and Tanja Lange

ABSTRACT

Background: Epidemiologic evidence indicates that chronic sleep curtailment increases risk of developing obesity, but the mechanisms behind this relation are largely unknown.

Objective: We examined the influence of a single night of total sleep deprivation on morning energy expenditures and food intakes in healthy humans.

Design: According to a balanced crossover design, we examined 14 normal-weight male subjects on 2 occasions during a regular 24-h sleep-wake cycle (including 8 h of nocturnal sleep) and a 24-h period of continuous wakefulness. On the morning after regular sleep and total sleep deprivation, resting and postprandial energy expenditures were assessed by indirect calorimetry, and the free-choice food intake from an opulent buffet was tested in the late afternoon at the end of the experiment. Circulating concentrations of ghrelin, leptin, norepinephrine, cortisol, thyrotropin, glucose, and insulin were repeatedly measured over the entire 24-h session.

Results: In comparison with normal sleep, resting and postprandial energy expenditures assessed on the subsequent morning were significantly reduced after sleep deprivation by $\approx 5\%$ and 20% , respectively ($P < 0.05$ and $P < 0.0001$). Nocturnal wakefulness increased morning plasma ghrelin concentrations ($P < 0.02$) and nocturnal and daytime circulating concentrations of thyrotropin, cortisol, and norepinephrine ($P < 0.05$) as well as morning postprandial plasma glucose concentrations ($P < 0.05$). Changes in food intakes were variable, and no differences between wake and sleep conditions were detected.

Conclusion: Our findings show that one night of sleep deprivation acutely reduces energy expenditure in healthy men, which suggests that sleep contributes to the acute regulation of daytime energy expenditure in humans. *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.110.006460.

INTRODUCTION

Epidemiologic data indicate that a decrease in nocturnal sleep duration is associated with an increased risk of developing obesity (1, 2). For instance, in the Nurses' Health Study, women sleeping < 5 h per night displayed the highest degree of body weight, whereas a sleep duration of 7–8 h was associated with the lowest (but still normal) degree of body weight (2). A number of experimental sleep studies have hinted at several mechanisms by which chronically reduced sleep time may favor obesity in humans. Thus, a bedtime restriction to 4 h/night on 2 consecutive days as well as a single night of total sleep deprivation (TSD) have been shown to increase daytime plasma ghrelin concentrations in young men, especially in the early morning hours (3, 4). Ghrelin is mainly produced by the stom-

ach and causes hyperphagia while decreasing the energy expenditure (5). Therefore, a ghrelin-driven shift in the energy balance to positive values (ie, an energy intake that exceeds the energy expenditure) could be hypothesized to cause weight gain under conditions of chronic sleep loss. However, conflicting experimental data suggested that the effect of sleep loss on energy homeostasis is more complex than previously assumed; recurrent partial sleep deprivation in young men increased the 24-h food intake and, to some extent, physical activity (6) and induced a preference for high-calorie snacks (7). In contrast, in experiments performed in our laboratory (8), 2 d of bedtime restriction in young men did not increase the food intake assessed in the laboratory but decreased physical activity measured under free-living conditions. Also, 14 d of partial sleep deprivation in middle-aged men and women did not result in significant reductions in energy expenditure (7).

Against this background, we aimed to elucidate the role of sleep loss for energy expenditures in a homogenous sample of healthy young men. We compared the effects of regular sleep and TSD on morning energy expenditures measured by indirect calorimetry (IC) before and after a standard breakfast. We also measured free-choice food intakes from a rich test buffet offered in the late afternoon.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Fourteen healthy male subjects participated in the experiments [age (mean \pm SEM): 22.6 ± 0.8 y; body mass index (in kg/m^2): 23.9 ± 0.5 ; all nonsmokers]. An interview before the study

¹ From the Department of Neuroendocrinology, University of Lübeck, Lübeck, Germany (CB, MH, AL, CM, JB, and TL); the Interdisciplinary Obesity Center, Kantonsspital St Gallen, St Gallen, Switzerland (BS); the Department of Neuroscience, Uppsala University, Uppsala, Sweden (CB and HBS); and the Institute of Medical Psychology and Behavioral Neurobiology, University of Tübingen, Tübingen, Germany (JB).

² The funding sources had no role in the design, conduct, and reporting of the study or in the decision to submit the manuscript for publication.

³ The study was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 654 "Plasticity and Sleep"), Germany, and the Swedish Research Council, Sweden.

⁴ Address correspondence to C Benedict, Department of Neuroendocrinology, Hs.50.1, University of Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Germany. E-mail: benedict@kfg.uni-luebeck.de.

Received October 21, 2010. Accepted for publication March 14, 2011.
doi: 10.3945/ajcn.110.006460.

assured that participants had a regular sleep-wake rhythm during the 6 wk before the experiments and were not on medication. Acute illness was excluded by a physical examination and routine laboratory testing. In the week before each experiment, subjects were instructed to go to bed between 2300 and 2330, to get up by 0700 on the next morning, and not to take any naps during the day. The presence of sleep disturbances was excluded by sleep monitoring in a separate adaptation night that also served to habituate subjects to the experimental setting. The study was approved by the ethics committee of the University of Lübeck, and the procedures followed were in accordance with the Helsinki Declaration. All subjects gave written informed consent and were paid for participation in the study (initial recruitment date: 3 March 2008).

Study design and procedure

According to a randomized and balanced crossover design, each subject participated in two 24-h conditions (sleep and TSD), each which comprised a baseline period (1800–2300) followed by a nighttime intervention period (2300–0700) in which subjects slept or stayed awake, and a postintervention period (0700–1800) (Figure 1). Both sessions were separated by ≥ 4 wk. To prevent possible anticipatory effects, subjects were unaware until 2300 about the actual study conditions and had received the general information that, in each session, sleep and nocturnal wakefulness, respectively, might be possible. Subjects arrived in the laboratory at 1630 (ie, 90 min before the baseline period started) and had abstained from eating and drinking calorie- or caffeine-containing beverages during the preceding 4.5 h. Body weights did not differ between sleep and TSD conditions (82.7 ± 2.2 compared with 83.0 ± 2.3 kg; $P > 0.1$). During the experiment proper that started at 1800, subjects rested in bed in a supine position until the next afternoon at 1300 of the postintervention period (ie, immediately after the morning energy-expenditure measurements were finished), when they changed to a sitting position until the end of the experiment. During each experimental session, subjects ate regular standard meals (ie, the energy intake was the same for each subject) as follows: 1) dinner (baseline period, 1930–2000; carbohydrates, 0.7 MJ; fat, 0.5 MJ; and protein, 0.5 MJ), 2) liquid test meal (postintervention period, 0830–0900; carbohydrates, 1.9 MJ; fat, 1.3 MJ; and protein, 0.6 MJ), and 3) lunch (postintervention period, 1330–1400; carbohydrates, 1.9 MJ; fat, 1.9 MJ; and protein, 0.7 MJ). To test the influence of sleep deprivation on food intakes, in the late afternoon (1730) of the postintervention period, a buffet of

TABLE 1
Composition of the afternoon test buffet¹

Food	Weight	Total energy	CH	F	P
	g	kJ	kJ	kJ	kJ
Condensed milk	30	122	51	37	34
Sugar	24	408	408	0	0
Full-cream milk	750	1999	612	962	425
Bread roll	300	2885	2601	148	136
Whole-grain bread	165	1485	1207	74	204
White bread	30	304	255	15	34
Butter	75	2303	0	2294	9
Jam	50	615	612	3	1
Sweet spread	40	573	510	12	51
Honey	40	512	510	0	2
Poultry sausage	40	286	2	148	136
Cervelat sausage	34	473	1	370	102
Semihard cheese	100	1515	0	1073	442
Spread cheese	33	358	11	296	51
Fruit curd	150	692	391	148	153
Cheese herbs	40	512	17	444	51
Orange juice	800	1434	1224	74	136
Total	—	16,477	8413	6098	1966

¹ The afternoon test buffet was offered to subjects along with coffee or tea at 1730 on the day after sleep or total sleep deprivation, and 30-min ad libitum food intake from the buffet was assessed. All values were rounded. CH, carbohydrate; F, fat; P, protein.

≈ 16.5 MJ was offered from which subjects could eat ad libitum for 30 min (Table 1). The buffet comprised a broad variety of foods to cover a range of possible food preferences and also to provide satisfying food portions. The subjects were not aware that their food intakes were measured afterward.

In the sleep condition, lights were turned off at 2300, and subjects were awakened between 0630 and 0700 when entering light sleep (stage 1 or 2). An electroencephalogram was recorded continuously with a Neurofax amplifier (Nihon Kohden GmbH, Rosbach, Germany; www.nihonkohden.de), and polysomnography was performed according to standard criteria (9). Sleep stages were determined offline by an experienced scorer blinded to the study hypothesis. To keep subjects awake in the TSD condition, they were allowed to spend their time with a selection of movies, games, and books, and they were continuously monitored by the experimenters. Also, lights were on in the TSD condition (≈ 300 lux). In the morning after regular sleep or nocturnal wakefulness, energy expenditures were measured by IC before and after the consumption of the standard breakfast (see below), and subjects were requested to rate their hunger on a visual analog

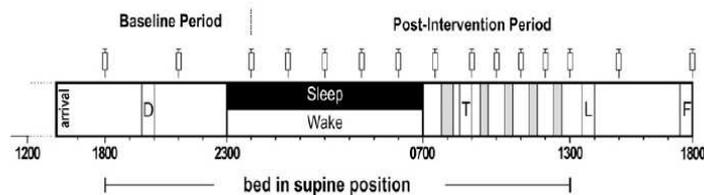


FIGURE 1. Experimental protocol. In one condition, nocturnal sleep was permitted from 2300 (lights off) to 0700 (lights on); in the other condition, subjects ($n = 14$) remained awake throughout the whole experimental period. In the morning, the energy expenditure was measured by indirect calorimetry (gray bars) before and after ingestion of a liquid test meal (T). In addition to the test meal, subjects were provided with standardized meals including dinner (D) and lunch (L), and at the end of the session, the free-choice food intake (F) was measured. Syringe symbols denote blood samplings for the determination of plasma glucose and hormone concentrations. From 1800 on the baseline day to 1300 on the postintervention day, subjects rested in bed in a supine position. Thereafter, they remained in a sitting position until 1800.

scale. For repeated hormonal measures, an intravenous catheter was placed in the vena cephalica. To prevent clotting, ≈ 500 mL saline solution was infused throughout the 24-h experimental period. During the night, blood sampling was performed from an adjacent room via long thin tubes without disturbing the subject's sleep. Blood was sampled twice during the baseline period (1800 and 2100) and then every 1.5 h between 2400 and 0900 at 1 h-intervals after consumption of the liquid test meal (1000–1300) and finally at 1500 and 1800 of the postintervention period.

Measurements of energy expenditure

Based on pilot experiments including TSD, measurements of pre- and postprandial energy expenditures were restricted to the time interval between 0700 and 1300 to minimize risk of artifacts because of subjects dozing or falling asleep during assessments. Metabolic rates (energy expenditure expressed as kJ/min) were measured by IC with a ventilated-hood system (Deltatrac II, MBM-200 Metabolic Monitor; Datex-Engström, Achim-Uphusen, Germany). The IC device enabled the estimation of the energy expenditure by measuring respiratory gases. Before each use, the IC was calibrated with Quick Cal calibration gas (Datex-Engström) to 5% CO₂ and 95% O₂. The resting metabolic rate (RMR) was continuously measured in a ≤ 30 -min period between 0745 and 0815 in the morning after the nighttime period. Previous studies have shown that the intraindividual variance in the resting energy expenditure is explained to the largest part by changes in the fat-free mass. Thus, the resting energy expenditure was adjusted for the fat-free mass (assessed in each experimental session by bioimpedance before the baseline period was started (BIA 2000-M; Data Input, Frankfurt, Germany) as previously described (10).

Between 0830 and 0900 of the postintervention period, subjects consumed 600 mL of a vanilla-flavored liquid test meal (Fresubin energy drink; Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) at a dose of 20 mL liquid test meal/min (which totaled 3.8 MJ, 5.6 g protein/100 mL, 5.8 g fat/100 mL, and 18.8 g carbohydrate/100 mL). Subsequently, the postprandial increase in the energy expenditure (ie, the thermic effect of food) was assessed for the initial 20-min interval of each hour for a total of 4 h. In between measurements, subjects did not wear the hood and drank 150 mL water after each measurement. An inspection of electroencephalogram activity during measurements indicated that none of the subjects showed signs of sleep. To avoid chilling or overheating during the energy-expenditure measurements, subjects were covered, and the ambient temperature was held constant (at 23°C).

Core body temperature, heart rate, and trunk movements

A thermistor connected to an ambulatory data storage device (Minilogger, Minimitter Inc, Bend, OR) was applied for the 24-h monitoring of rectal core body temperature (CBT) (sampling at 0.5-min intervals). Subjects were also fitted with a combined heart rate and movement sensor (Actiheart; Cambridge Neurotechnology, Cambridge, United Kingdom) on their chests to measure movements along the body's longitudinal axis and heart rates. Data obtained with the Actiheart device (Cambridge Neurotechnology) were collected in 1-min epochs. To adjust data

to a common sampling rate of one sample per hour (as used for blood sampling), individual data of the CBT, heart rate, and trunk movements were averaged across 60-min intervals (eg, measurements between 2030–2130 resulted in one 2100 value).

Assays

Plasma glucose concentrations were measured in fluoride plasma (hexokinase method, Aeroset; Abbott Diagnostics, North Chicago, IL). For hormonal measurements, blood samples were centrifuged immediately, and the supernatant fluid was stored at -80°C . Concentrations of thyrotropin, cortisol, and insulin were measured with an Immulite analyzer (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA). Ghrelin (Total; Linco Research, St Charles, MO) and leptin (Linco Research) were measured by radioimmunoassays. Norepinephrine concentrations were measured in plasma by standard HPLC. Analytic sensitivities of concentrations were as follows: thyrotropin, 0.004 $\mu\text{IU/mL}$; cortisol, 5.5 nmol/L; insulin, 13.9 pmol/L; leptin, 0.05 ng/mL; ghrelin, 0.093 ng/mL; and norepinephrine, 0.03 nmol/L. To convert values for blood glucose to milligrams per deciliter, values were multiplied by 18.02; to convert values for insulin to microunits per milliliter, values were multiplied by 0.144; to convert values for cortisol to micrograms per deciliter, values were multiplied by 0.0362; to convert values for norepinephrine to picograms per milliliter, values were multiplied by 169.2.

Statistical analyses

For statistical evaluation, SPSS version 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) was used. Data are presented as means \pm SEMs. Statistical analyses were based on analyses of variance (ANOVA) including the repeated-measures factors sleep/TSD (reflecting the condition) and time (reflecting the different time points of measurement). Significant ANOVA tests were followed by post hoc comparisons by using Student's *t* test for paired data. A 2-sided $P < 0.05$ was considered significant.

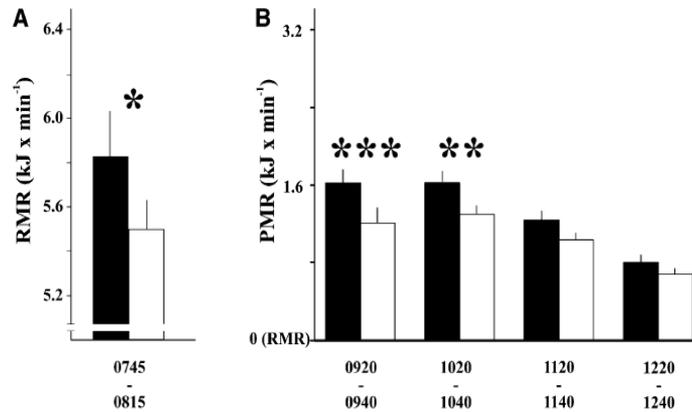
RESULTS

Energy expenditure and late-afternoon food intake

RMR (fasting energy expenditure expressed as kilojoules per minute) was reduced after sleep deprivation compared with during sleep (5.5 ± 0.1 compared with 5.8 ± 0.2 kJ/min; $P < 0.05$ for the sleep/TSD main effect; **Figure 2A**). Also, the increase in the postprandial metabolic rate (PMR) was, on average, $\approx 20\%$ lower in the TSD than in the sleep condition (1.06 ± 0.06 compared with 1.32 ± 0.07 kJ/min; $P < 0.0001$), with this difference reaching significance in the first 2 postprandial measurements (Figure 2B).

Morning hunger ratings and late-afternoon food intake

In the morning after TSD (ie, at 0700), subjects reported significantly greater hunger on the visual analog scale than they did after sleep (5.7 ± 0.5 compared with 2.3 ± 0.5 cm; $P < 0.0003$). However, the free-choice food intake from the late afternoon buffet was not affected by TSD (TSD compared with sleep: 7.3 ± 0.6 compared with 7.8 ± 0.6 MJ; $P > 0.38$ for all



Time intervals of indirect calorimetry

FIGURE 2. Sleep loss reduced the morning energy expenditure in humans. After a night of regular sleep (black bars) and a night of continuous wakefulness (white bars), metabolic rates were measured by indirect calorimetry in healthy young men under resting conditions [resting metabolic rate (RMR)] between 0745 and 0815 (A) and after the consumption of a liquid standard breakfast (600 mL of a vanilla-flavored energy drink that contained 3.8 MJ) [postprandial metabolic rate (PMR)] (B). The PMR was measured 4 times for a 20-min period between 0900 and 1300. PMR indicated the respiratory energy emitted as heat and was calculated as the increase in energy expenditure above the RMR. Repeated-measures ANOVA revealed a significant interaction between sleep-wake and time ($P < 0.03$). Values are presented as means \pm SEMs. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$ for pairwise comparisons between conditions; $n = 14$.

comparisons), and this result also held for comparisons of macronutrient intake ($P > 0.27$ for the sleep/TSD \times macronutrient interaction).

Glucose and hormonal measurements

None of the baseline hormonal and plasma glucose measurements (ie, between 1800 and 2100 on the baseline day) indicated any significant differences between conditions ($P > 0.23$ for all comparisons; **Figure 3, A–G**).

Ghrelin and leptin

Early nocturnal plasma ghrelin concentrations at 0130 were reduced during TSD compared with during early sleep (0.72 ± 0.06 compared with 0.80 ± 0.06 ng/mL; $P < 0.04$ for a comparison of values at 0130; $P < 0.03$ for the sleep/TSD \times time interaction; **Figure 3A**). An opposing pattern emerged during the second night-half (ie, 0430–0730) when plasma ghrelin concentrations were, on average, $11.1 \pm 4.2\%$ higher when subjects were awake ($P < 0.02$; **Figure 3A**). Serum leptin concentrations did not differ between conditions (TSD compared with sleep, 24-h mean: 3.07 ± 0.35 compared with 3.05 ± 0.35 ng/mL; $P > 0.42$ for all comparisons; **Figure 3B**).

Glucose and insulin

The calculation of the area under the curve (using the trapezoidal rule) indicated lower night-time glucose concentrations in the TSD compared with sleep conditions (night-time period, 2400–0600: 30.6 ± 0.4 compared with 32.2 ± 0.3 mmol \cdot L⁻¹ \cdot h⁻¹; $P < 0.001$; **Figure 3C**) in the absence of nocturnal changes in insulin ($P > 0.47$ for all comparisons; **Figure 3D**). In regards to relative differences between conditions with sleep values set to 100% (area under the curve between 0900 and 1300 of the postintervention period), TSD also resulted in significantly higher plasma glucose concentrations after the consumption of the standard breakfast ($108.1 \pm 3.8\%$; $P < 0.05$; one-sample

t test). Postprandial increases in serum insulin concentrations were not influenced by TSD.

Norepinephrine, cortisol, and thyrotropin

Twenty-four-hour concentrations of plasma norepinephrine were increased during TSD compared with during sleep (1.10 ± 0.09 compared with 0.97 ± 0.06 nmol/L; $P < 0.01$; **Figure 3E**). This difference was particularly pronounced during the night (TSD compared with sleep, 2400–0600: 0.82 ± 0.06 compared with 0.57 ± 0.04 nmol/L; $P < 0.001$), but norepinephrine concentrations remained enhanced after TSD in the morning hours when IC was measured (TSD compared with sleep, 0900–1300: 1.17 ± 0.12 compared with 0.98 ± 0.07 nmol/L; $P < 0.02$). Mean 24-h serum cortisol concentrations were higher in the TSD than in sleep conditions (236 ± 9 compared with 219 ± 7 nmol/L; $P < 0.05$ for the sleep/TSD main effect; $P < 0.003$ for the sleep/TSD \times time interaction; **Figure 3F**). Twenty-four-hour concentrations of thyrotropin were also distinctly higher during TSD than during sleep (2.45 ± 0.25 compared with 1.84 ± 0.18 μ U/mL; $P < 0.002$ for the sleep/TSD main effect; $P < 0.001$ for the sleep/TSD \times time interaction; **Figure 3G**).

CBT, heart rate, and trunk movements

Baseline values of the temperature, heart rate, and trunk movements did not differ between conditions ($P > 0.21$ for all comparisons; **Figure 4A**). However, during the night and shortly after awakening, CBT was significantly higher in the TSD than in the sleep condition (night-time period, 2400–0730: $36.8 \pm 0.08^\circ$ compared with $36.6 \pm 0.07^\circ$ C; $P < 0.02$). Thereafter, this pattern reversed such that CBT was lower after TSD than after sleep (postintervention period, 0900–1800: $36.9 \pm 0.04^\circ$ C compared with $37.0 \pm 0.04^\circ$ C; $P < 0.02$). From 0900 to 1300, the averaged CBT (expressed as the difference to baseline values between 1800 and 2300 of the baseline day) was positively correlated to the postprandial energy expenditure ($r = 0.43$, $P <$

SLEEP DEPRIVATION AND ENERGY EXPENDITURE

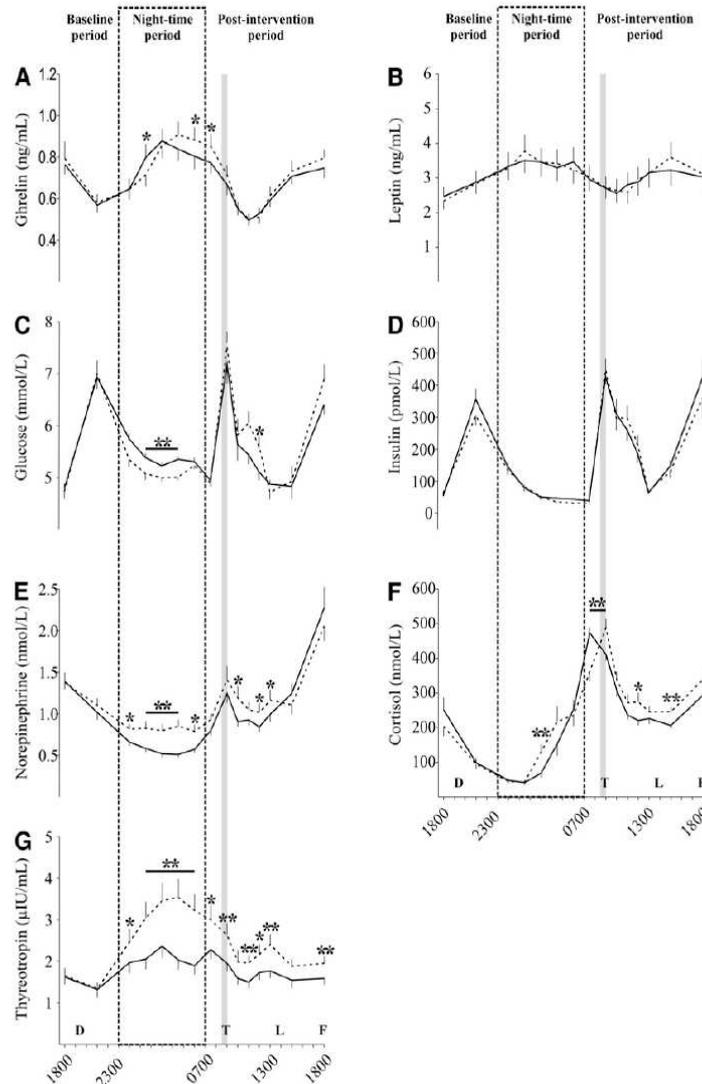


FIGURE 3. Mean (\pm SEM) circulating concentrations of glucose and hormones in subjects ($n = 14$) during 24 h of wakefulness compared with a regular sleep-wake cycle. Concentrations of plasma ghrelin (A), serum leptin (B), plasma glucose (C), serum insulin (D), plasma norepinephrine (E), serum cortisol (F), and serum thyrotropin (G) measured during a regular 24-h sleep-wake cycle (solid lines from 1800 on the baseline day until 1800 on the postintervention day; vertical lines indicate the nocturnal sleep period) and 24-h wakefulness (dashed lines) in healthy young men. D, dinner (2.6 MJ); T, standard breakfast (3.8 MJ; gray bars); L, standard lunch (2.7 MJ); F, food-intake assessments. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$ for pairwise comparisons between conditions in the case of significance of the sleep-wake \times time ANOVA interaction term (ghrelin, $P < 0.03$; glucose, $P < 0.05$; norepinephrine, $P < 0.008$; cortisol, $P < 0.003$; and thyrotropin, $P < 0.001$).

0.03; Pearson's correlation analysis). During TSD, the 24-h mean heart rate was higher than during the regular sleep-wake cycle (68 ± 2 compared with 65 ± 2 beats/min; $P < 0.02$), with the largest differences between conditions emerging during the night-time period (TSD compared with sleep, 2400–0600: 64 ± 1 compared with 56 ± 2 beats/min; $P < 0.001$; Figure 4B). Overall, no significant differences in trunk movements were shown between conditions (wake compared with sleep, 24-h mean: 2.3 ± 0.5 compared with 2.6 ± 0.4 activity counts/min; $P > 0.45$ for all comparisons; Figure 4C). During IC, trunk movements were also comparable between TSD and sleep conditions (2.0 ± 0.4 compared with 2.3 ± 0.3 activity counts/min; $P > 0.43$ for all comparisons), which excluded confounding influences of physical

activity on the observed differences in energy expenditure between conditions.

Sleep recordings

Sleep in the sleep condition was typical for laboratory conditions [total sleep time: 418 ± 8 min; wake: 11 ± 3 min; stage 1: 25 ± 4 min; stage 2: 242 ± 8 min; slow-wave sleep (SWS): 67 ± 6 min; rapid eye movement (REM) sleep: 72 ± 6 min]. The sleep-onset latency was 32 ± 8 min. SWS latency was 24 ± 4 min, and REM sleep latency was 97 ± 12 min.

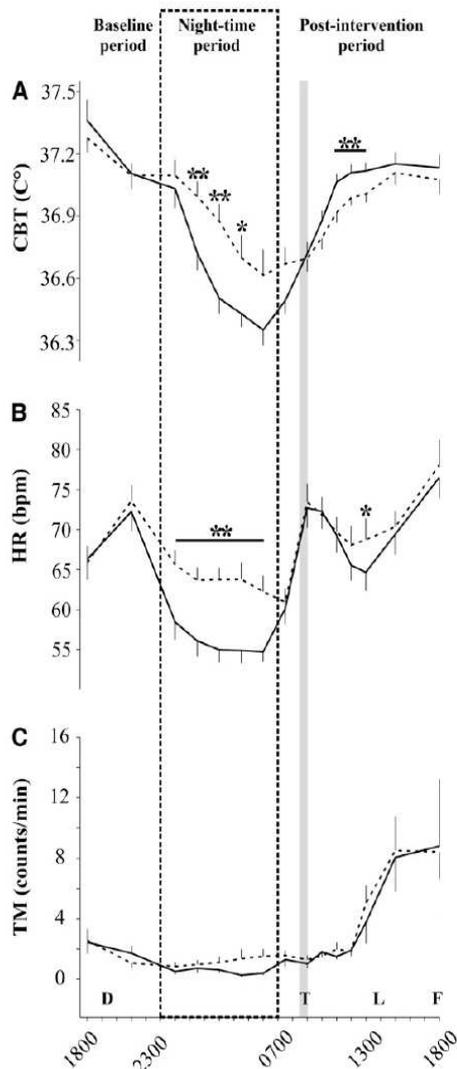


FIGURE 4. Mean (\pm SEM) core body temperature (CBT), heart rate (HR), and trunk movements (TM) during 24 h of wakefulness compared with a regular sleep-wake cycle. CBT ($n = 14$) (A), HR [beats/min (bpm); $n = 11$] (B), and TM ($n = 11$) (C) measured during a regular sleep-wake cycle (solid lines; from 1800 on the baseline day until 1800 on the postintervention day; vertical lines indicate the nocturnal sleep period) and 24-h wakefulness (dashed lines) in healthy young men. Data were individually averaged across 60-min intervals to obtain a common sampling frequency (eg, 2030–2130 = 2100). D, dinner (2.6 MJ); T, standard breakfast (3.8 MJ; gray bar); L, standard lunch (2.7 MJ); F, food-intake assessment. Because of technical problems, HR and TM data from 3 subjects had to be excluded from analyses. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ for pairwise comparisons between conditions in the case of significance of the sleep-wake \times time ANOVA interaction term.

DISCUSSION

We showed that one night of sleep loss induced a decrease in energy expenditure under resting and postprandial conditions during the subsequent daytime period. A drop in energy expenditure because of sleep loss may constitute a mechanism that, in conjunction with decreased physical activity (8) and an increased food intake (6) after sleep deprivation, may foster the association between chronic sleep curtailment and obesity. Thus,

our findings indicate a functional role of nocturnal sleep in the regulation of human-energy metabolism.

Sleep loss has been consistently shown to induce marked neuroendocrine alterations, in particular increases in plasma ghrelin concentrations (3, 4, 11, 12). In humans, the administration of ghrelin stimulated food intake (13), and higher concentrations of the hormone were associated with lower levels of resting and postprandial energy expenditure (14). Accordingly, habitual short nocturnal sleep duration may promote weight gain by reducing the energy expenditure and increasing the food intake. In the current study, sleep loss increased hunger feelings in the following morning. However, in the afternoon, food intakes and macronutrient choices from the buffet were not significantly affected by TSD, which apparently deviated from previous findings that showed that acute sleep curtailment enhanced food intakes and also affected food preferences because sleep-deprived humans showed an increased consumption of calories from snacks (6, 7, 15). However, this discrepancy may be explained by the particular features of our procedures that yielded a relatively high calorie intake during the 24-h period of interest which may have masked differences in the afternoon. Likewise, such a potentially biasing influence of laboratory overeating has been previously observed (8).

Sleep loss was also suspected to increase the risk of developing type 2 diabetes (16). In line with previous findings of a decreased morning glucose tolerance after recurrent sleep curtailment (17), our subjects displayed higher postprandial plasma glucose values after nocturnal wakefulness compared with during sleep in the absence of changes in insulin concentrations, which suggested a reduced effectiveness of insulin-mediated glucose uptakes after sleep loss.

Our main result was a reduction in morning energy expenditures that emerged under fasting and postprandial conditions when subjects were sleep deprived. With consideration of the close relation between the metabolic rate and CBT (18), the reduction in energy expenditure in the morning after TSD may have reflected a homeostatic mechanism that compensated, at least in part, the increased metabolic demand because of nocturnal wakefulness. This assumption was indirectly buttressed by the fact that the physiologic decline in CBT that emerged after sleep onset was dampened when subjects stayed awake (19). According to this scenario, it is possible that the 24-h energy expenditures were comparable between conditions because nocturnal and morning effects of wakefulness would have counterbalanced each other. However, prolonged periods of shortened sleep duration have been consistently reported to induce a sustained decrease in CBT by up to 0.5°C (20). This could have further contributed to decreases in energy expenditure as observed in the current study and, thereby, facilitated body weight gains in the long term (21), with the assumption that long-term energy intakes were not reduced to compensate for any reduction in energy expenditures.

At first glance, the sleep loss-induced reduction in energy expenditure appeared to diverge from recent observations of unchanged energy expenditures in middle-aged subjects submitted to a 14-d period of sleep restriction to 5.5 h/night (7). However, there were essential methodologic differences between both studies including, but not limited to, factors such as the difference in mean ages of volunteers (the previous compared with the current study: 39 compared with 22.5 y), sex

distributions (number of men and women in the previous compared with current study: 6 men and 5 women compared with 14 men and 0 women), and differences in physical activity patterns (previous compared with current study: moving freely in the laboratory compared with bed rest). Furthermore, the reduction in energy expenditure in the morning after nocturnal wakefulness may have required greater sample sizes to be replicated under more moderate conditions of recurrent bedtime restriction. The sleep-restriction protocol of the previous study primarily deprived the subjects of REM sleep (that dominates the second half of nocturnal sleep), whereas the time spent in deep SWS (that occurs mostly during the first night-half) remained unchanged (7). There is growing evidence that the contribution of sleep to the homeostatic regulation of metabolic functions is primarily mediated by SWS (22). Against this background, our data, in conjunction with previous observations (22), indirectly suggested that SWS in particular is critical for the level of daytime energy expenditure. Nevertheless, the effect of different sleep stages on energy expenditure remains to be thoroughly investigated by using, for instance, a SWS suppression protocol as previously published (22).

In confirmation of previous observations (23), the nocturnal wakefulness of subjects activated stress systems as indicated by the nocturnal increase in norepinephrine and cortisol concentrations and elevations of heart rates. However, these changes are known to be associated with an increased, rather than decreased, energy expenditure as shown in our experiments after sleep loss (24, 25). A possible explanation for this seemingly paradoxical pattern of effects is that the body's sensitivity to catabolic signals is generally hampered by acute sleep loss. This explanation is also supported by previous observations of the reduced excitability of skeletal muscles by sympathetic stimulation after one night of sleep deprivation (26). Likewise, the sleep loss-induced increase in thyrotropin secretion, which is a hormone that is well known to enhance cellular energy expenditure (27), failed to compensate for the strong suppressing effect of acute sleep deprivation on morning energy expenditure. It is also known that prolonged partial sleep restriction can flatten circadian hormonal rhythms (3, 28). Against this background, it is tempting to speculate that habitual sleep loss facilitates weight gain by counteracting the orchestration of hormonal rhythms involved in the maintenance of energy balance (29, 30).

Limitations

The reduction in pre- and postprandial energy expenditures observed in the morning after total nocturnal sleep deprivation may not necessarily be shown under conditions of partial sleep deprivation [eg, as reported by Nedeltcheva et al (7)]. A high 24-h calorie consumption in both experimental conditions as well as the moderate statistical power associated with the relatively low sample size did not allow definitive conclusions about the effect of TSD on food intakes. Because calorimetric measurements were not conducted during the whole 24-h experimental period (eg, the nocturnal energy expenditure was not monitored), the current study did not allow for an extrapolation to 24-h energy expenditures and, therefore, no accurate estimation of energy balance (ie, the difference between the food intake and calorie need). Subjects stayed in bed in the current experiments to enable standardized measurements of the metabolic rate. Thus, exercise-

related energy expenditure, which was previously observed to have been reduced after partial sleep deprivation (8), could not be measured in the current study.

Conclusions

Our results gathered in healthy young men show that sleep plays an immediate regulatory role for energy expenditures. Whether reductions in energy expenditures and CBTs induced by acute sleep deprivation pertain to long-term partial sleep deprivation and thus may constitute mechanisms linking a chronically short sleep duration with obesity (21, 31) need further investigation. Nevertheless, our findings demonstrated that the disruption of the sleep-wake cycle, as frequently occurs in shift workers, caused moderate but significant adaptive reductions in energy expenditures on the subsequent day.

We are grateful to T Bollinger (Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Lübeck), A Tschulakow (Department of Neuroendocrinology, University of Lübeck), and A Leutz (Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Lübeck) for their expert and invaluable laboratory work.

The authors' responsibilities were as follows—CB, JB, and TL: designed the study; CB and TL: analyzed data; AL and CM: enrolled patients; CB, HBS, MH, BS, JB, and TL: contributed to writing the manuscript; and AL and CM: collected data and conducted experiments. All authors had full access to all data in the study and took responsibility for the integrity and accuracy of data analyses. None of the authors had a conflict of interest.

REFERENCES

1. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1:e62.
2. Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* 2006;164:947–54.
3. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846–50.
4. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B. A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 2008;17:331–4.
5. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194–8.
6. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1550–9.
7. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD. Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 2009;89:126–33.
8. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1476–82.
9. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep of human subjects. Washington, DC: United States Government Printing Office, 1968.
10. Ravussin E, Lillioja S, Anderson TE, Christin L, Bogardus C. Determinants of 24-hour energy expenditure in man. Methods and results using a respiratory chamber. *J Clin Invest* 1986;78:1568–78.
11. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5762–71.
12. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Bandorf N, Born J, Schultes B. Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3044–51.

13. Druce MR, Wren AM, Park AJ, et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1130–6.
14. St-Pierre DH, Karelis AD, Cianflone K, et al. Relationship between ghrelin and energy expenditure in healthy young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5993–7.
15. Koban M, Sita LV, Le WW, Hoffman GE. Sleep deprivation of rats: the hyperphagic response is real. *Sleep* 2008;31:927–33.
16. Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3242–50.
17. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
18. Silva JE. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 2006;86:435–64.
19. Barrett J, Lack L, Morris M. The sleep-evoked decrease of body temperature. *Sleep* 1993;16:93–9.
20. Bach V, Maingourd Y, Libert JP, et al. Effect of continuous heat exposure on sleep during partial sleep deprivation. *Sleep* 1994;17:1–10.
21. Landsberg L, Young JB, Leonard WR, Linsenmeier RA, Turek FW. Is obesity associated with lower body temperatures? Core temperature: a forgotten variable in energy balance. *Metabolism* 2009;58:871–6.
22. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1044–9.
23. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1979–85.
24. Bouillaud F, Ricquier D, Mory G, Thibault J. Increased level of mRNA for the uncoupling protein in brown adipose tissue of rats during thermogenesis induced by cold exposure or norepinephrine infusion. *J Biol Chem* 1984;259:11583–6.
25. Smith SR, de Jonge L, Pellymounter M, et al. Peripheral administration of human corticotropin-releasing hormone: a novel method to increase energy expenditure and fat oxidation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1991–8.
26. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension* 2000;35:1173–5.
27. Poeggeler B, Knuever J, Gaspar E, et al. Thyrotropin powers human mitochondria. *FASEB J* 2010;24:1525–31.
28. Mullington JM, Chan JL, Van Dongen HP, et al. Sleep loss reduces diurnal rhythm amplitude of leptin in healthy men. *J Neuroendocrinol* 2003;15:851–4.
29. Turek FW, Joshi C, Kohsaka A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043–5.
30. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian rhythms and metabolic syndrome: from experimental genetics to human disease. *Circ Res* 2010;106:447–62.
31. Singh M, Drake CL, Roehrs T, Hudgel DW, Roth T. The association between obesity and short sleep duration: a population-based study. *J Clin Sleep Med* 2005;1:357–63.