Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Fritz Hohagen

---

# Einfluss von Tiefschlafsuppression auf Appetit- und Körpergewichtsregulation bei Männern

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

vorgelegt von
**Annekatrin Richter**
aus Osterburg

Lübeck 2013

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nils Homann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2014

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.05.2014

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

**1 Einleitung ..... 1**

1.1 Adipositas und Schlaf ..... 1

1.2 Appetit- und Körpergewichtsregulation ..... 4

1.2.1 Bedeutung von Leptin ..... 4

1.2.2 Bedeutung von Ghrelin ..... 5

1.2.3 Steuerungszentrum Hypothalamus ..... 6

1.2.4 Hunger und Sättigung ..... 8

1.2.5 Belohnungswert der Nahrungsaufnahme ..... 9

1.2.6 Zirkadiane Rhythmik ..... 10

1.3 Schlaf ..... 11

1.3.1 Physiologische Schlafarchitektur ..... 11

1.3.2 Bedeutung des Tiefschlafes ..... 12

1.3.3 Pathologische Tiefschlafmuster ..... 12

1.4 Bedeutung von Tiefschlaf für die Energiehomöostase ..... 13

1.5 Fragestellung und Hypothesen ..... 16

**2 Material und Methoden ..... 17**

2.1 Probanden ..... 17

2.2 Studiendesign ..... 18

2.3 Untersuchungsablauf ..... 19

2.4 Polysomnographie und Schlafintervention ..... 21

2.4.1 Polysomnographische Ableitungen ..... 21

2.4.2 Akustische Störung der SWS-Phasen ..... 22

2.4.3 Akustische Störung der NSWS-Phasen ..... 23

2.4.4 Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnungen ..... 23

2.5 Essverhalten und Energieverbrauch ..... 24

2.5.1 Hunger- und Appetitabfragen ..... 24

2.5.2 Indirekte Kalorimetrie ..... 24

2.5.3 Testmahlzeit ..... 26

2.5.4 Blutanalyse ..... 27

2.6 Statistik ..... 28

**3 Ergebnisse ..... 29**
3.1 Schlafarchitektur ..... 29
3.2 Ghrelin- und Leptin-Konzentrationen ..... 31
3.3 Hunger- und Appetitempfinden ..... 33
3.4 Nahrungsaufnahme ..... 35
3.5 Energieverbrauch ..... 36
**4 Diskussion ..... 37**
4.1 SWS-Suppression ..... 37
4.2 Leptin und Ghrelin ..... 39
4.3 Hunger, Appetit und Nahrungsaufnahme ..... 44
4.4 Energieverbrauch ..... 48
4.5 Schlussfolgerungen ..... 51
**5 Zusammenfassung ..... 52**
**6 Literaturverzeichnis ..... 53**
**Anhang ..... 61**
A Stanford-Schläfrigkeitsskala ..... 61
B Visuelle Analogskala ..... 62
**Danksagung ..... 63**
**Lebenslauf ..... 64**

# Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---|---|
| AEE | Activity-induced energy expenditure (arbeitsinduzierte Thermogenese) |
| AgRP | Agouti-related Protein |
| Alpha-MSH | Alpha-Melanozyten-stimulierendes Hormon |
| ANOVA | Analysis of variance (Varianzanalyse für Messwiederholungen) |
| BMI | Body-Mass-Index |
| DIT | Diätinduzierte Thermogenese |
| EEG | Elektroenzephalographie, Elektroenzephalogramm |
| EKG | Elektrokardiographie |
| EMG | Elektromyographie |
| EOG | Elektrookulographie |
| GABA | Gammaaminobuttersäure |
| GRND | Ground (Erdung) |
| NPY | Neuropeptid Y |
| NSWS | Non-slow wave sleep (nicht-Tiefschlafstadien, S1 + S2 + REM) |
| OSAS | Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom |
| POMC | Proopiomelanocortin |
| REE | Resting energy expenditure (Ruheenergieumsatz) |
| REM | Rapid eye movement |
| S1 - S4 | Schlafstadium 1 bis 4 |
| SEM | Standard error of mean (Standardfehler) |
| SWS | Slow wave sleep (Tiefschlaf, S3 + S4) |
| TEE | Total energy expenditure (täglicher Gesamtenergieumsatz) |
| TST | Total sleep time (Gesamtschlafdauer) |
| U/min | Umdrehungen pro Minute |
| $VCO_2$ | Kohlendioxidabgabe |
| $VO_2$ | Sauerstoffaufnahme |
| WASO | Time spent awake after sleep onset (nächtliche Wachperioden) |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

# 1 Einleitung

## 1.1 Adipositas und Schlaf

Die Fettleibigkeit ist heutzutage eine der größten Herausforderungen in der Medizin. Insgesamt sind 35 % der erwachsenen Weltbevölkerung übergewichtig. Dies ist das Ergebnis einer systematischen Analyse internationaler Daten aus dem Jahr 2008 (Finucane et al. 2011). Weltweit hat sich die Zahl der Adipösen in den vergangenen drei Jahrzehnten verdoppelt. Im Vergleich zu 1980 ist der Anteil stark übergewichtiger Männer von 5 auf 10 % und stark übergewichtiger Frauen von 8 auf 14 % gestiegen (Finucane et al. 2011). Hält dieser aktuelle Trend an, würde im Jahr 2030 der Anteil Übergewichtiger und Fettleibiger schätzungsweise 50 % der Weltbevölkerung ausmachen (Wang et al. 2011). Mittlerweile sterben mehr Menschen an den Folgen von starkem Übergewicht als an Unterernährung (WHO 2012). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht in dem Zusammenhang von einer Pandemie, was die sozioökonomische Bedeutung der Erkrankung unterstreicht. Adipositas geht mit erhöhter Mortalität und Morbidität einher. Demnach befindet sich die Erkrankung auf Rang fünf der häufigsten Todesursachen und eine Vielzahl der Inzidenzen von Diabetes-, Tumor- sowie koronaren Herzerkrankungen werden dem Übergewicht zugeschrieben (WHO 2012).

Zur Klassifikation des Körpergewichts wird üblicherweise der Body-Mass-Index (BMI) herangezogen. Er errechnet sich aus dem Verhältnis von Körpergewicht in Kilogramm und quadrierter Körpergröße in Metern und eignet sich klinisch zur groben Einschätzung gewichtsbedingter Gesundheitsrisiken, wenngleich wichtige Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht und Körperzusammensetzung bezüglich des Fett-, Muskel- und Wasseranteils unberücksichtigt bleiben (Garrow und Webster 1985; Dietz und Robinson 1998; Volkert 2006). Ein BMI, der größer oder gleich 25 kg/m² ist, wird als Übergewicht (Präadipositas) definiert. Von Adipositas (starkem Übergewicht) ist die Rede, wenn der BMI 30 kg/m² oder mehr beträgt, wobei ab dieser Maßzahl drei Schweregrade unterschieden werden: Adipositas Grad I (30 – 34,9 kg/m²), Adipositas Grad II (35 – 39,9 kg/m²) und Adipositas Grad III (≥ 40 kg/m²) (WHO 2000).

Grundsätzlich handelt es sich bei der Adipositas um ein energetisches Bilanzproblem. Übermäßige Nahrungsangebote und Bewegungsmangel werden als wesentliche Ursachen für die steigende Prävalenz der Fettleibigkeit in den modernen westlichen Ländern angenommen. Der Zusammenhang erscheint zwar offensichtlich – nicht umsonst tragen die beiden Faktoren den Beinamen „The Big Two“ – jedoch fehlt

dafür der wissenschaftliche Beweis (McAllister et al. 2009). Einige Untersuchungen sprechen sogar gegen diese Hypothese: So ergab sich kein signifikanter Effekt zwischen dem Besuch von Schnellrestaurants und der über den gesamten Tag verteilten eingenommenen Kalorienmenge (Anderson und Matsa 2011) oder dem Angebot an Sportunterricht und dem Übergewicht bei Jugendlichen (Cawley et al. 2007). Weiterhin bleibt fraglich, ob der Zugang zu Snack- und Getränkeautomaten oder öffentliche Angebote für Bewegung im Freien Einfluss auf die Prävalenz von Adipositas in der Gesellschaft ausüben (Faith et al. 2007; Miles et al. 2008). Indessen werden andere Verbindungen zur steigenden Prävalenz der Adipositas hergestellt. Folgende Faktoren spielen dabei anscheinend eine Rolle: Infektionskrankheiten (Pasarica und Dhurandhar 2007), epigenetische Faktoren (Waterland und Michels 2007), ein zunehmend höheres mütterliches Alter (Duran-Tauleria et al. 1995), eine höhere Reproduktionsrate übergewichtiger Personen (Ellis und Haman 2004), eine auf Ähnlichkeit basierende Partnerwahl (Allison et al. 1996), chemische Einflüsse (Tabb und Blumberg 2006), Medikamente (Leslie et al. 2007), die Umgebungstemperatur (Westerterp-Plantenga et al. 2002) und intrauterine Einflüsse (Taylor und Poston 2007).

Zunehmend rücken auch Schlafstörungen in den Fokus, wenn es um die Pathogenese der Adipositas geht. Beispielsweise könnte eine kurze Schlafdauer ein Risikofaktor in der Entstehung von Übergewicht sein. In der Tat belegen zahlreiche epidemiologische und experimentelle Studien einen prinzipiellen Zusammenhang zwischen diesen beiden Störungen. Epidemiologische Erkenntnisse zahlreicher Querschnittstudien, die den BMI und die durchschnittliche Schlafdauer in Populationen untersuchten, zeigten eine negative Assoziation zwischen der schlafend verbrachten Zeit und dem BMI. Prospektiven Studien zufolge sind Kinder, die im Kleinkindalter weniger schlafen, im Schulkindalter prädisponiert für Übergewicht. Werden Erwachsene über Jahre hinweg beobachtet, wird ein ähnliches Phänomen beschrieben. (Hasler et al. 2004; Gangwisch et al. 2005; van Cauter et al. 2007; Cappuccio et al. 2008; Van Cauter und Knutson 2008a). Chronische Kurzschläfer, für die weniger als sechs Stunden Schlaf charakteristisch sind, haben ein höheres Körpergewicht als Menschen, die etwa sieben bis acht Stunden pro Nacht schlafen (Taheri et al. 2004; Singh et al. 2005; Chaput et al. 2007). Auch ein möglicher „U-kurvenförmiger“ Zusammenhang hinsichtlich der beiden Merkmale ist nicht auszuschließen. Das bedeutet, dass eine über neun Stunden hinausgehende Schlafdauer ebenfalls mit erhöhtem Körpergewicht einhergehen kann (Taheri et al. 2004; Patel und Hu 2008).

Neben der Adipositas sind zahlreiche andere Erkrankungen mit kurzer Schlafdauer assoziiert, wie etwa Herzkreislauferkrankungen (Mullington et al. 2009), Bluthochdruck (Gottlieb et al. 2006), Diabetes mellitus (Gangwisch et al. 2007) und das Metabolische Syndrom im Allgemeinen (Jennings et al. 2007). Letzteres ist definiert als die Kombination aus abdomineller Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und gestörtem Glukosestoffwechsel (Alberti et al. 2005). Auf der anderen Seite kann die Schlafqualität bei Patienten mit Adipositas sekundär gestört sein. Bei ihnen treten Schlafstörungen wie das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) häufiger auf (Young et al. 2005; De Sousa et al. 2008). Wenn jedoch Schlafstörungen wie OSAS wiederum den Energiestoffwechsel beeinflussen, entsteht ein Circulus vitiosus (Spiegel et al. 2009; Theorell-Haglöw et al. 2011).

Das Schlafverhalten hat sich in den Industrieländern in den letzten dreißig Jahren dramatisch verändert, wobei sich die durchschnittliche Schlafdauer um etwa zwei Stunden verkürzt hat (Knutson et al. 2010; Swanson et al. 2011). Künstliche Beleuchtung (Chepesiuk 2009), Fernsehen, Computer (Cain und Gradisar 2010) und nächtlicher Lärm (Pirrera et al. 2010) tragen zu dieser Entwicklung bei. Zudem leidet auch die Schlafqualität unter dem westlichen Lebensstil (Swanson et al. 2011). Leistungsdruck und Nachtarbeit verursachen Ein- und Durchschlafstörungen (Drake et al. 2004; Ota et al. 2005). Darüber hinaus werden respiratorische schlafbezogene Störungen häufiger (Young et al. 1993). Es ist denkbar, dass Schlafstörungen Auswirkungen auf das Endokrinium und das Essverhalten haben und somit zur Gewichtszunahme beitragen. Entscheidende Hormone hierbei sind Leptin und Ghrelin und deren Einfluss auf katabole und anabole Stoffwechselwege. Hohe Leptin-Konzentrationen wirken Appetit-hemmend und leiten Signalwege ein, die die Nahrungsaufnahme unterdrücken (Morton et al. 2006). Ghrelin hingegen wird bei Nahrungskarenz vermehrt in das Blut sezerniert, um seine Appetit-stimulierende Wirkung zu entfalten, aus der eine gesteigerte Nahrungsaufnahme resultiert (Cummings et al. 2001; Cummings et al. 2004) (s. Abbildung 1).

Experimentelle Studien mit kompletter oder partieller Schlafdeprivation heben diese Hormone als mögliche Mediatoren für die Assoziation zwischen Schlaf und Körpergewicht hervor. Nach Nächten mit verkürzter Schlafdauer sind die Konzentrationen von Leptin tagsüber erniedrigt und die von Ghrelin erhöht (Spiegel et al. 2004b). Somit überwiegt irrtümlich die orexigene Signalweiterleitung und resultiert in vermehrtem Appetit und Hunger (Spiegel et al. 2004b). Passend dazu steigt nach partieller Schlafdeprivation die spontane Nahrungsaufnahme (Brondel et al. 2010), wohingegen die Bereitschaft zu körperlicher Aktivität sinkt (Schmid et al. 2009). Lübecker Studien haben

gezeigt, dass bereits eine Nacht kompletten Schlafentzugs die Ghrelin-Konzentration am Folgetag erhöht und den Energieverbrauch senkt (Schmid et al. 2008; Benedict et al. 2011). Außerdem bewirkt fragmentierter Schlaf, wie er beispielsweise klinisch bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom auftritt (Pamidi et al. 2010), Veränderungen im Metabolismus, die eine Energiebilanzstörung begünstigen könnten (Stamatakis und Punjabi 2010; Hursel et al. 2011; Gonnissen et al. 2013). Auf diese Weise kann reduzierte Schlafdauer und möglicherweise auch verminderte Schlafqualität eine positive Energiebilanz induzieren und bei Chronifizierung zur Genese der Adipositas beisteuern. Die vorliegende Arbeit soll dazu beitragen, die Abhängigkeit Leptins und Ghrelins vom Schlafmuster zu untersuchen und mögliche Folgen für die Nahrungszufuhr und den Energieverbrauch zu eruieren.

## 1.2 Appetit- und Körpergewichtsregulation

### *1.2.1 Bedeutung von Leptin*

Leptin (`leptos` griechisch `dünn`) ist ein anorexigenes Hormon, welches hauptsächlich von Adipozyten produziert und in die Blutbahn sezerniert wird (Zhang et al. 1994). In geringem Maße synthetisieren auch Magen (Bado et al. 1998) und Plazenta (Masuzaki et al. 1997) das Hormon. Leptin überwindet die Blut-Hirn-Schranke durch aktive Transportmechanismen und gelangt so in das zentrale Nervensystem (ZNS) (Banks et al. 1996; Schwartz et al. 1996). Durch Bindung an spezifische Rezeptoren entfaltet es dort seine katabolen Wirkungen auf den Energiestoffwechsel.

Leptin wird als entscheidendes „Adipositas-Signal“ angesehen, da es das ZNS über die als subkutanes und viszerales Körperfett gespeicherte Energiemenge informiert (Van Harmelen et al. 1998; Schwartz et al. 2000) und folgende Kriterien erfüllt: Es zirkuliert im Plasma und in einer negativen Feedback-Regulation korrelieren diese Plasmaleptin-Spiegel positiv mit der Körperfettmasse (Maffei et al. 1995; Friedman und Halaas 1998). Die Leptinaufnahme in das ZNS verläuft proportional zu den Plasmaleptin-Spiegeln (Schwartz et al. 1996). Im Hypothalamus finden sich Neuronen, die Leptinrezeptoren exprimieren und das Essverhalten beeinflussen (Cheung et al. 1997). In Versuchen mit Mäusen verringert die intrazerebroventrikuläre Infusion des Hormons das Körpergewicht spezifisch für die Fettmasse durch gesteigerte Lipolyse und verminderte Nahrungsaufnahme (Halaas et al. 1997). Ein Mangel an Leptin bewirkt das Gegenteil (Coleman 1978).

Weiterhin aktiviert dieser Botenstoff das sympathische Nervensystem und fördert auf diese Weise die Thermogenese (Minokoshi et al. 2002; Silva 2006). Leptin trägt demnach zur zentralnervösen Körpergewichts- und Nahrungsregulation bei. Allerdings sind auch direkte, periphere Wirkungen des Botenstoffes bekannt. So beeinflusst Leptin die pankreatische Insulinsekretion, die Fettsäureoxidation in Adipozyten und Skelettmuskulatur, den hepatischen Lipid- und Glukosestoffwechsel sowie das Immunsystem und die Angiogenese (Huang und Li 2000; Morris und Rui 2009; Matarese et al. 2010). Darüber hinaus scheint das Peptidhormon für die Pubertätsentwicklung, die Reproduktivität und den Knochenstoffwechsel relevant zu sein (Huang und Li 2000).

### *1.2.2 Bedeutung von Ghrelin*

Als funktioneller Antagonist von Leptin wirkt das Hormon Ghrelin (`ghre` urindogermanisch `wachsen` (Kojima et al. 1999)). Ghrelin ist ein orexigener Faktor, der überwiegend in den Parietalzellen der Magenschleimhaut synthetisiert und freigesetzt wird (Kojima et al. 1999). Geringere Mengen werden auch von Hypothalamus, Hypophyse, Darm, Pankreas, Niere, Lunge, Plazenta und Lymphozyten produziert (van der Lely et al. 2004). Über die Blutbahn erreicht das Hormon das ZNS, wo es die Blut-Hirn-Schranke überwindet (Banks et al. 2002). Neuronen der Hypophyse und des Nucleus arcuatus des Hypothalamus exprimieren Growth-Hormone-Secretagogue-Rezeptoren (GHS-Rezeptoren), an die Ghrelin spezifisch bindet. In der Hypophyse fördert es so die Freisetzung eines Wachstumsfaktors, des sogenannten Growth Hormones (GH). Dies geschieht unabhängig vom Stimulus des hypothalamischen Growth-Hormone-Releasing Hormons (GHRH), welches via GHRH-Rezeptoren in der Hypophyse wirkt (zur Vertiefung siehe Kojima et al. 1999).

Eine weitere und für diese Arbeit bedeutende Wirkung von Ghrelin ist die Regulation der Nahrungsaufnahme. Hypothalamische Neuronen, die in die Energiehomöostase involviert sind, exprimieren Growth-Hormone-Secretagogue-Rezeptoren (Cummings et al. 2001). Cummings und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Ghrelin-Konzentrationen bei Nahrungsrestriktion analog zum subjektiven Hungergefühl ansteigen. Präprandial sind die Plasmakonzentrationen von Ghrelin erhöht und postprandial erniedrigt (Cummings et al. 2001; Cummings et al. 2004). Dadurch wird gastrointestinalem Ghrelin eine Rolle als `physiologischer Mahlzeit-Initiator` zugeschrieben, der bei Nahrungskarenz vermehrt sezerniert wird, um Hunger zu induzieren. Auch das vom Hypothalamus selbst produzierte Ghrelin trägt zu diesen

Effekten bei (Cowley et al. 2003). Zusätzlich zur Appetit-anregenden Wirkung Ghrelins gibt es Hinweise darauf, dass das Stoffwechselhormon den Energieverbrauch beeinträchtigt, beispielsweise über eine verminderte Fettsäureoxidation (St-Pierre et al. 2004; Nogueiras et al. 2008). Weiterhin spielt das Hormon eine Rolle bei der Magenmotilität und der Magensäuresekretion. Außerdem beeinflusst Ghrelin vermutlich die Glukosehomöostase, das Herzkreislaufsystem, das Immunsystem und die Reproduktivität (Kojima et al. 1999; van der Lely et al. 2004). Neueste Beobachtungen messen dem Peptidhormon eine Bedeutung auf psychischer Ebene bei. Beispielsweise wirkt Ghrelin im Tierversuch antidepressiv und anxiolytisch (Lutter et al. 2008).

Im Gegensatz zum anorexigenen Leptin, welches eine positive Energiebilanz signalisiert, die Nahrungszufuhr unterdrückt und den Energieverbrauch erhöht, wirkt Ghrelin orexigen und daher Appetit-stimulierend. Im physiologischen Zustand sind die anorexigenen Effekte von Leptin und die orexigenen von Ghrelin über die Zeit ausbalanciert. Positive und negative Energiebilanzen werden somit erkannt, weitergeleitet und im ZNS so verarbeitet, dass die Körpergewichtshomöostase erhalten bleibt.

### *1.2.3 Steuerungszentrum Hypothalamus*

Leptin und Ghrelin treffen im ZNS auf eine Reihe weiterer Peptide, die die Körpergewichtshomöostase regulieren. Als oberstes Steuerungszentrum gilt der Nucleus arcuatus des Hypothalamus, der die von peripher eintreffenden Informationen über den Energiebedarf erfasst und unter physiologischen Bedingungen ein ausgeglichenes Verhältnis anorexigener und orexigener Signalweiterleitungen bewahrt (Morton et al. 2006) (s. Abbildung 1). Durch anorexigene Signalwege wird die Kalorienzufuhr gesenkt und der Energieumsatz gesteigert. Daraus resultiert eine negative Energiebilanz mit Gewichtsverlust. Umgekehrt verhält es sich bei orexigenen Signalwegen, wodurch die Energiebilanz positiv wird und eine Gewichtszunahme eintritt.

Anorexigene Signalwege werden durch Aktivierung von Neuronen im Nucleus arcuatus initiiert, die Proopiomelanocortin (POMC) synthetisieren. Dies ist ein Vorläufermolekül, aus dem durch eine Reihe proteolytischer Spaltungen Melanocortine hervorgehen. Eines davon, das alpha-Melanozyten-stimulierende Hormon (alpha-MSH), hat eine tragende Funktion in der Förderung einer negativen Energiebilanz (Fan et al. 1997). Die Axone von POMC-Neuronen enden vorzugsweise im Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, da in diesem Kerngebiet eine Vielzahl nachgeschalteter Neuronen

lokalisiert ist, durch die die Nahrungsaufnahme reduziert wird (Schwartz et al. 2000; Morton et al. 2006).

Orexigene Signalwege gehen von aktivierten Neuronen im Nucleus arcuatus aus, die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Protein (AgRP) synthetisieren. Beispielsweise entwickeln Mäuse, denen zentralnervös NPY injiziert wird, Adipositas (Raposinho et al. 2004). Die Projektion NPY-enthaltender Axone in den lateralen Hypothalamus und die perifornikale Region scheint von besonderer Bedeutung zu sein, da nachgeschaltete orexigene Signalmoleküle vordergründig in diesen Arealen exprimiert werden (Schwartz et al. 2000). Die meisten NPY-Neuronen synthetisieren zusätzlich zum NPY noch Agouti-related Protein (AgRP). Dieses Peptid antagonisiert die Wirkung von POMC-Neuronen. Zusätzlich sezernieren aktivierte NPY/AgRP-Neuronen den inhibierenden Neurotransmitter Gammaaminobuttersäure (GABA), der benachbarte POMC-Neuronen hemmt (Cowley et al. 2003).

Leptin übt auf direkte und indirekte Weise katabole Effekte aus. Zum einen stimuliert es POMC-Neuronen auf unmittelbarem Wege, wenn es an dort exprimierte Leptinrezeptoren bindet (Cheung et al. 1997). Zum anderen hemmt Leptin den Startpunkt orexigener Signalwege, indem es die hypothalamische NPY/AgRP-Genexpression inhibiert. Dadurch entfällt auch die GABAerge Hemmung der POMC-Neuronen durch NPY/AgRP-Neuronen, sodass die POMC-Neuronen uneingeschränkt anorexigenes alpha-MSH freisetzen können (Cowley et al. 2001). Werden Leptin-defiziente Mäuse mit Leptin behandelt, steigt die POMC-Expression (Schwartz et al. 1997). Melanocortine wie alpha-MSH sind somit Mediatoren der Leptinwirkung. (Morton et al. 2006).

Ghrelin entfaltet seine anabole Wirkung unabhängig von der Stimulation des Growth Hormones. NPY/AgRP-Neuronen des Nucleus arcuatus des Hypothalamus werden von Ghrelin direkt aktiviert. Ratten, denen intrazerebroventrikulär Ghrelin injiziert wird, exprimieren mehr NPY-mRNA und nehmen dosisbezogen mehr Futter auf (Shintani et al. 2001). Diese Aktivierung der NPY/AgRP-Neuronen verstärkt die GABAerge Hemmung benachbarter POMC-exprimierender Nervenzellen. So werden durch Ghrelin auf indirekte Weise auch anorexigene Signalwege beeinflusst (Cowley et al. 2003).

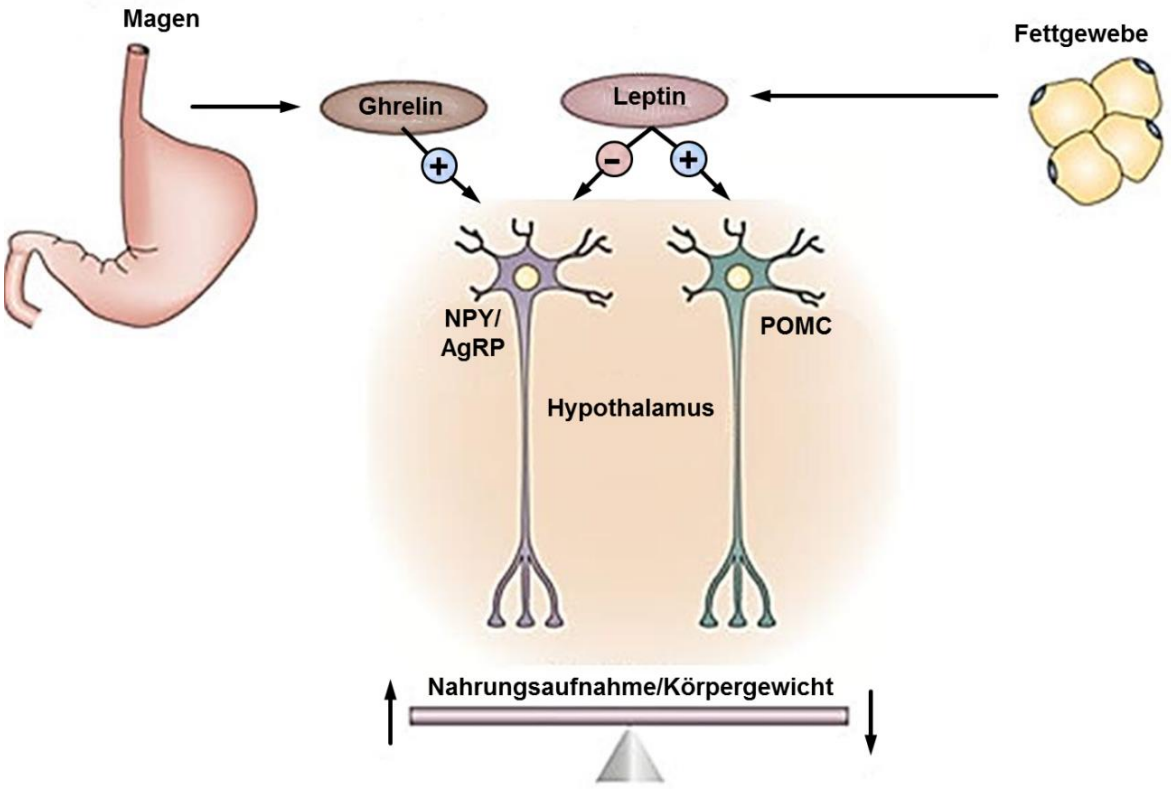



**Abbildung 1.** *Modell der zentralnervösen Steuerung von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht (nach Matarese et al. 2010).* Das Adipositas-Signal Leptin, welches von Adipozyten sezerniert wird, und das Appetit-stimulierende Peptidhormon Ghrelin, welches von endokrinen Zellen der Magenschleimhaut produziert wird, sind funktionell antagonisierende Appetitregulatoren. Über den Blutweg gelangen diese beiden Botenstoffe zum Nucleus arcuatus des Hypothalamus und treffen dort auf Neuronen, die in die Körperenergiehomöostase involviert sind. Proopiomelanocortin- (POMC-) exprimierende Neuronen werden durch Leptin aktiviert und projizieren in nachgeschaltete Zentren der Appetitregulation, um katabole Stoffwechselwege einzuleiten, welche die Nahrungsaufnahme unterdrücken und den Energieverbrauch steigern. Durch Neuronen, die Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Protein (AgRP) synthetisieren, werden anabole Signalwege initiiert, wodurch die Nahrungsaufnahme gesteigert und der Energieumsatz gemindert wird. Die Aktivität von NPY/AgRP-Neuronen wird durch Leptin inhibiert und durch Ghrelin stimuliert.

### *1.2.4 Hunger und Sättigung*

Nahrungszufuhr ist ein biologisches Grundbedürfnis. Wenn der Sollwert der im Körper gespeicherten Energie unterschritten wird, entsteht im ZNS eine Empfindung, die den Organismus veranlasst, Nahrung aufzunehmen: der Hunger. Dadurch soll die Energiehomöostase des Organismus sichergestellt werden (Nüsken und Jarz 2010).

Nahrungsaufnahme und damit verbundene Verdauungsprozesse lassen sich in die zephale, gastrale und intestinale Phase unterteilen (Pietrowsky 2008). In der zephalen Phase bereitet sich der Organismus bereits auf digestive Prozesse vor, noch bevor Nahrung in den Verdauungstrakt gelangt. Dies wird vermittelt durch kognitive, olfaktorische, visuelle oder gustatorische Wahrnehmung von nahrungsbezogenen Reizen, die durch

niedrige Leptin-Spiegel intensiviert werden (Morton et al. 2006). Gelangen Nahrungsbestandteile in den Magen, beginnt die gastrale Phase. Dabei wird die Magenwand gedehnt. Mechanorezeptoren registrieren diesen mechanischen Reiz und leiten ihn über Afferenzen zum Nucleus tractus solitarii, einem Kern des kaudalen Hirnstamms, dessen Neuronen unter anderem an der Sättigungsperzeption beteiligt sind. Zudem wird während dieser Phase weniger gastrales Ghrelin sezerniert, was den Sättigungseffekt begünstigt (Klok et al. 2007). Der Transport des Nahrungsbreis in den Darm leitet die intestinale Phase ein. Dort werden durch die weitere Verdauung der Nahrung humorale Faktoren wie beispielsweise Cholezystokinin freigesetzt. Dieses aktiviert vagale Afferenzen, die im Nucleus tractus solitarii enden und sättigend wirken (Strader und Woods 2005; Morton et al. 2006).

Auch Leptin beeinflusst über seine hypothalamischen „Downstream-Signale“ diesen Kernkomplex (Morton et al. 2005). Darüber hinaus agiert das Adipositas-Signal auf direktem Wege - unabhängig vom Hypothalamus - im Nucleus tractus solitarii. Im Tierversuch führt die intrazerebroventrikuläre Gabe von Leptin in dieses Kerngebiet zu verminderter Nahrungsaufnahme (Grill et al. 2002). Leptin verstärkt somit den Effekt von Sättigungssignalen, die zur Beendigung einer Mahlzeit führen (Emond et al. 1999).

### *1.2.5 Belohnungswert der Nahrungsaufnahme*

Interessanterweise kann der Organismus auch zu nahrungskonsumierendem Verhalten motiviert werden, ohne dass dies aus homöostatischer Sicht notwendig wäre. Diesen Reaktionen liegt vermutlich eine Aktivierung des zentralnervösen Belohnungssystems zugrunde (Lutter und Nestler 2009). Dopaminerge Neuronen des mesolimbischen Systems sind hierbei bedeutsam. Sie projizieren von der Substantia nigra und der Area tegmentalis ventralis zum Nucleus accumbens, Striatum und Cortex (Schwartz et al. 2000). Geschmacksinformationen, die bereits während der zephalen Phase des Verdauungsprozesses an den Nucleus tractus solitarii weitergeleitet werden, gelangen von dort in mesolimbische Regionen (Morton et al. 2006). Der Impuls, sich um wohlschmeckende Nahrung zu bemühen, um einen belohnenden Stimulus zu erhalten, wird durch Dopamin ausgelöst. Das eigentliche Vergnügen hingegen, welches beim Essen dieser Mahlzeit empfunden wird, erfolgt wahrscheinlich über eine Aktivierung von Opioidrezeptoren (Kelley und Berridge 2002; Kelley et al. 2005).

Der laterale Hypothalamus ist ein wichtiges Projektionsziel mesolimbischer Areale wie dem Nucleus accumbens. Bei Ratten ist der Belohnungseffekt bei Stimulation des

lateralen Hypothalamus stärker ausgeprägt, wenn diese vorher hungern. Leptin-Infusionen intrazerebroventrikulär hingegen schwächen diesen Belohnungseffekt ab. Demnach stimuliert Fasten „Belohnungsschaltkreise“ im Gehirn eventuell aufgrund fehlender Hemmung durch Leptin (Fulton et al. 2000). Ghrelin hingegen ist imstande, den Belohnungswert von Nahrung zu fördern, indem es die Dopaminfreisetzung in mesolimbischen Arealen anregt (Lutter und Nestler 2009).

Insgesamt wird deutlich, dass Energieaufnahme einerseits aus homöostatischer Notwendigkeit heraus geschieht, andererseits aber auch von belohnenden und motivationalen Faktoren abhängt (Saper et al. 2002). Die zentralnervöse Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts impliziert außerordentlich vielschichtige Vorgänge und verschiedenste Peptide, die hier nur selektioniert aufgeführt werden. Die angesprochenen neuroanatomischen Strukturen wie hypothalamische Kerngebiete, der kaudale Hirnstamm und mesolimbische Areale bilden ein komplexes neuronales Netzwerk. Nahrungsbezogene endokrine Botenstoffe wie Leptin und Ghrelin sind imstande, die Regelkreise auf diversen Ebenen zu modulieren (Klok et al. 2007).

### *1.2.6 Zirkadiane Rhythmik*

Im gesunden Organismus folgt sowohl die Sekretion von Leptin als auch von Ghrelin einer zirkadianen Rhythmik. Im physiologischen Zustand erreichen Leptin und Ghrelin gegen Ende der ersten Nachthälfte ihr zirkadianes Maximum und sinken danach allmählich ab (Simon et al. 1998; Cummings et al. 2001). Das Ghrelinprofil weist dabei mahlzeitbezogene Spitzen auf, typischerweise zum Frühstück, Mittag- und Abendessen (Cummings et al. 2001). Das zirkadiane Leptinprofil hängt weniger von Mahlzeiten ab (Schoeller et al. 1997; Simon et al. 1998). Der Anstieg beider Hormone in der ersten Nachthälfte auf maximale Konzentrationen wird jedoch nur erreicht, wenn nachts auch tatsächlich geschlafen wird. Andernfalls fällt die nächtliche Amplitude geringer aus. Somit folgen Leptin und Ghrelin nicht nur einem Tag-Nacht-, sondern auch einem Wach-Schlaf-Rhythmus (Simon et al. 1998; Mullington et al. 2003; Dzaja et al. 2004). Der Schlaf scheint die Sekretionsmuster von Leptin und Ghrelin entscheidend zu determinieren. Auf der anderen Seite werden Leptin und Ghrelin selbst schlaffördernde Eigenschaften zugeschrieben, die insbesondere den Tiefschlaf betreffen (Sinton et al. 1999; Weikel et al. 2003).

## 1.3 Schlaf

### *1.3.1 Physiologische Schlafarchitektur*

Menschen verbringen etwa ein Drittel ihres Lebens schlafend (Olejniczak und Fisch 2003). Schlaf ist ein Grundbedürfnis und dient der Regeneration des Körpers. Während dieser Phase ist die Reaktion des Organismus auf äußere Reize gemindert und somit die Erregungsschwelle erhöht (Burton et al. 1988). Nach außen hin erweckt Schlaf den Anschein körperlicher Ruhe, auf neuronaler und hormoneller Ebene jedoch finden komplexe Mechanismen statt. Damit impliziert Schlaf aktive Prozesse wie Lernen, Gedächtniskonsolidierung (Stickgold 2005; Born et al. 2006), Emotionsverarbeitung (Wagner et al. 2001) und Förderung des Immunsystems (Bryant et al. 2004). Zudem werden im Schlaf metabolische Prozesse reguliert, die der Stabilisierung der Energiehomöostase dienen (van Cauter et al. 2007; Morselli et al. 2010).

Im Schlaf werden verschiedene Stadien durchlaufen, die einem bestimmten Zyklus folgend mehrmals pro Nacht wiederkehren (Rechtschaffen und Kales 1968). Ein solcher Zyklus besteht aus den Schlafstadien S1, S2, S3, S4 und dem Rapid eye movement-Schlaf (REM-Schlaf). Letzterer ist nach den schnellen gegenläufigen Augenbewegungen benannt, die für diese Schlafphase charakteristisch sind. Ein Zyklus dauert etwa 90 Minuten und wird vier bis sechs Mal pro Nacht wiederholt. Stadium S1 ist ein sehr flacher Schlaf und ermöglicht die Übergänge vom Wach- zum Schlafzustand und umgekehrt. S2 ist die leichte Schlafphase, die im Elektroenzephalogramm (EEG) durch sogenannte „Schlafspindeln“ (12 - 14 Hz) und „K-Komplexe“ (Wellen mit steiler negativer Auslenkung, auf die unmittelbar eine hohe positive Komponente folgt) auffällt. S3 und S4 sind Tiefschlafphasen, die sich nur durch die Menge der niederfrequenten hochamplitudigen Delta-Wellen (0,5 - 2 Hz) voneinander unterscheiden. Ist eine Epoche im EEG zu 20 - 50 % mit Delta-Wellen ausgefüllt, so wird dies der Phase S3 zugeordnet. Bei einem Anteil von über 50 % Delta-Wellen liegt definitionsgemäß Phase S4 vor. Die beiden Phasen S3 und S4 werden zusammen auch als Slow wave sleep (SWS) bezeichnet und machen 10 - 25 % der Gesamtschlafdauer junger gesunder Menschen aus (Ohayon et al. 2004). Neben den typischen Augenbewegungen definiert sich der REM-Schlaf durch einen stark abgeschwächten Tonus der Skelettmuskulatur und niederamplitudige gemischt frequente EEG-Aktivitäten. Der Anteil von SWS und REM-Schlaf an einem Zyklus verändert sich im Laufe der Nacht. In der ersten Nachthälfte überwiegt der SWS, in der zweiten der REM-Schlaf (Plihal und Born 1997).

### *1.3.2 Bedeutung des Tiefschlafes*

Die verschiedenen Schlafphasen erfüllen vermutlich unterschiedliche physiologische Funktionen. Besondere Aufmerksamkeit gebührt hierbei dem Tiefschlaf. Wie essentiell diese Schlafphase ist, zeigt ein Phänomen, welches Wissenschaftler als Tiefschlaf-Rebound bezeichnen: In der Erholungsnacht nach komplettem Schlafentzug, partiellem Schlafentzug oder Tiefschlafsuppression steigt der SWS-Anteil an der Gesamtschlafdauer deutlich an (Borbély et al. 1981; Brunner et al. 1993; Ferrara et al. 1999; Akerstedt et al. 2009). Sie vermuten, dass die Tiefschlafmenge das Bedürfnis nach Schlaf und damit verbundenen Regenerierungsprozessen widerspiegelt und daher vom Organismus sorgfältig reguliert wird.

Hinsichtlich der Gedächtniskonsolidierung ist bekannt, dass der Tiefschlaf für die Hippokampus-abhängige deklarative Gedächtnisbildung verantwortlich ist, wohingegen die Hippokampus-unabhängige prozedurale Gedächtnisbildung dem REM-Schlaf zugeschrieben wird (Plihal und Born 1999; Fischer et al. 2002). Tiefschlafdeprivierte Probanden halten nicht mit der perzeptuellen Lernleistung der Vergleichsgruppe mit (Aeschbach et al. 2008). Inwieweit auch metabolische Prozesse während des Schlafes stadienabhängig konsolidiert werden, ist nicht geklärt. Funktionelle Bildgebungsverfahren zeigen jedoch: Während des Schlafes finden metabolische Prozesse in entsprechenden Hirnregionen in Abhängigkeit vom vorliegenden Schlafstadium statt (Ramm und Frost 1986; Maquet und Phillips 1998). Außerdem ist während des Tiefschlafes der Blutdruck, die Herzfrequenz, der Sympathikotonus, der zerebrale Glukoseverbrauch und die Kortisol- und thyreotrope Hormonfreisetzung auf ein Minimum reduziert, während Wachstumshormone und Prolaktin vermehrt sezerniert werden (Gronfier et al. 1995; Maquet 1995; Spiegel et al. 1995; Van Cauter et al. 2008b).

### *1.3.3 Pathologische Tiefschlafmuster*

Eine Reihe klinischer Befunde sind mit pathologisch verminderter Tiefschlafdauer assoziiert und schränken auf diese Weise die Schlafqualität ein. Diese Verbindung zwischen dem Gesundheitszustand und dem Tiefschlaf kann klinisch bedeutsam sein. Wenn die abnormen Tiefschlafzustände im Rahmen chronischer Erkrankungen nachteilige Auswirkungen auf die Energiebilanz haben, käme für diese Patienten ein zusätzliches Krankheitsrisiko hinzu.

Mit zunehmendem Alter sinkt der Anteil an Tiefschlaf (Van Cauter et al. 2000; Ohayon et al. 2004). Adipöse schlafen nachweislich weniger tief als Normalgewichtige (Mokhlesi et al. 2012). Des Weiteren ist bei bestimmten Schlafstörungen wie primärer Insomnie (Gaillard 1978; Benca et al. 1992) und schlafbezogenen Atemstörungen, insbesondere dem Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), der SWS-Anteil vermindert (Rey et al. 1994; Morisson et al. 2001; Ondze et al. 2003). Durch die wiederholten Hypoxie-Zustände wird der Schlaf von Apnoe-Patienten deutlich fragmentiert, was ursächlich für das Tiefschlafdefizit sein könnte (Lim et al. 2008). Erfolgreich therapierte OSAS-Patienten weisen wiederum eine Erhöhung des Tiefschlafanteils auf als Zeichen des oben beschriebenen Tiefschlaf-Rebounds (Fietze et al. 1997; Heinzer et al. 2001; Eskelinen et al. 2007). Auch psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, Alkoholismus und Schizophrenie gehen mit reduzierter Tiefschlafqualität einher (Reynolds 1987; Benca et al. 1992; Hoffmann et al. 2000; Landolt und Gillin 2001). Zur Diskussion steht ebenfalls ein hereditärer SWS-Mangel, da bei nicht-erkrankten Verwandten ersten Grades von Depressiven ein SWS-Defizit beobachtet wurde (Giles et al. 1998). Außerdem kann die Tiefschlafmenge als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei chronischer Einnahme von bestimmten Medikamenten wie Benzodiazepinen, dem Antikonvulsivum Phenytoin und Opioiden reduziert sein (Kopp et al. 2003; Legros und Bazil 2003; Dimsdale et al. 2007).

## 1.4 Bedeutung von Tiefschlaf für die Energiehomöostase

Zahlreiche Arbeiten heben eine unzureichende Schlafdauer als Ursache für hormonelle Veränderungen hervor, die vermehrte Kalorienzufuhr und verminderten Energieverbrauch begünstigen und auf diese Weise zu Gewichtszunahme prädisponieren (Morselli et al. 2010).

Epidemiologische Untersuchungen deuten jedoch an, dass auch Störungen der physiologischen Schlafarchitektur - unabhängig von der Gesamtschlafdauer - positive Energiebilanzen determinieren können. Wie Querschnittsanalysen zeigen, ist eine selbstberichtet reduzierte Schlafqualität mit einem höheren BMI assoziiert (Beccuti und Pannain 2011). Rao und Kollegen untersuchten zudem die Relation zwischen dem prozentualen Tiefschlafanteil und dem Körpergewicht und stießen dabei auf bemerkenswerte signifikante Befunde: Von den 2743 untersuchten älteren Männern wiesen diejenigen den höchsten BMI auf, deren prozentualer SWS-Anteil am geringsten war. So

hatten Männer, deren Tiefschlafanteil ≤ 3,8 % betrug, einen durchschnittlichen BMI von 27,5 kg/m², während diejenigen mit einem Tiefschlafanteil von > 16,7 % einen BMI von 26,7 kg/m² hatten. Diese inverse Assoziation zwischen der Tiefschlafmenge und dem Körpergewicht blieb selbst nach Adjustierung für Einflussfaktoren wie Alter, körperliche Aktivität und respiratorische Störungen signifikant (Rao et al. 2009).

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in Populations-basierten Untersuchungen anhand von 400 Frauen im Alter von 20 bis 70 Jahren aufgezeigt werden. Dabei wurde eine statistisch relevante inverse Assoziation zwischen der Tiefschlafdauer und dem Taillenumfang beobachtet, die besonders ausgeprägt bei den unter 50-jährigen Frauen war (Theorell-Haglöw et al. 2010). Des Weiteren wurde experimentell beobachtet, dass eine positive Energiebilanz durch erhöhte Nahrungsaufnahme umgekehrt proportional mit der individuellen Tiefschlafmenge junger normalgewichtiger Männer korreliert (Rutters et al. 2012). Auf der Basis dieser Erkenntnisse gerät der Tiefschlaf inzwischen in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen von Schlaf-assoziierten metabolischen Veränderungen.

Klinisch sind Tiefschlafdefizite beispielsweise für Erkrankungen wie dem Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom charakteristisch (Mokhlesi et al. 2012). Passend zu dem erhöhten Risiko dieser Patienten, Übergewicht zu entwickeln (Theorell-Haglöw et al. 2011), sind bei ihnen im Vergleich zu gesunden Personen signifikant höhere Ghrelin-Konzentrationen messbar (Harsch et al. 2003). Obwohl dadurch auch die klinische Relevanz Schlaf-assoziierter Veränderungen für das endokrine System deutlich wird, sind die kausalen Zusammenhänge zwischen gestörtem Tiefschlaf und steigendem Körpergewicht bisher weitgehend unerforscht. Wie die Arbeitsgruppen um Tasali und van Cauter erstmals zeigen konnten, wirkt sich experimentell supprimierter Tiefschlaf nachteilig auf den Metabolismus junger gesunder Männer und Frauen aus. Die Forscher untersuchten einerseits, welchen Einfluss selektive SWS-Suppression über zwei aufeinanderfolgende Nächte auf das Hungerempfinden ausübt. Andererseits wurden die Auswirkungen von drei SWS-supprimierten Nächten in Folge auf den Glukosestoffwechsel analysiert. Wie sich herausstellte, geht subchronische selektive Tiefschlafsuppression mit zunehmenden Hungergefühlen und Störungen im Glukosestoffwechsel einher, was übermäßige Kalorienaufnahme und somit Körpergewichtszunahme fördern könnte (Broussard et al. 2008; Tasali et al. 2008). Allerdings enthielten die beiden Studienprotokolle keine Vergleichsbedingung mit unspezifischer Schlafstadiensuppression außerhalb des Tiefschlafes. Daher ist keine eindeutige Aussage möglich, ob die beobachteten metabolischen Effekte wie

beispielsweise der verstärkte Hunger tatsächlich durch die SWS-Suppression bedingt oder lediglich Folge einer unspezifischen akustischen Schlafstörung sind.

Nichtsdestotrotz verdichten sich die Hinweise auf eine wesentliche Bedeutung von verminderter Tiefschlafqualität für Energiebilanzstörungen. Benedict und Kollegen fanden heraus, dass experimentell induzierter Schlafentzug nur zu verringertem Energieumsatz führt, wenn nicht nur der Schlaf der REM-Schlaf-reichen zweiten, sondern auch der Schlaf der SWS-reichen ersten Nachthälfte entzogen wird (Benedict et al. 2011). Außerdem wirkt sich experimentell fragmentierter Schlaf, bei dem die Tiefschlafmenge deutlich reduziert ist, ungünstig auf die Fettsäureoxidation aus (Hursel et al. 2011). Demnach könnte – neben dem angedeuteten Einfluss auf das Essverhalten - der tägliche Energieumsatz ein potenzieller Angriffspunkt sein, über den Tiefschlafmangel zu einer positiven Energiebilanz beisteuert.

## 1.5 Fragestellung und Hypothesen

Bisher lag der Schwerpunkt zahlreicher Studien, die den Zusammenhang zwischen Schlaf und Körpergewicht untersuchten, auf der veränderten Schlafdauer als Risikofaktor für Übergewicht. Als potenzielle Vermittler dieses Effektes wurden relevante schlafentzugsbedingte Störungen in neuroendokrinen Regulationsmechanismen aufgedeckt. Eine der bedeutendsten sind Veränderungen im System der funktionell antagonisierenden hormonellen Appetitregulatoren Leptin und Ghrelin und deren Auswirkungen auf das Essverhalten und den Energieverbrauch. Hinweise aus jüngster Literatur assoziieren jedoch zudem eine gestörte Tiefschlafqualität - unabhängig von der Schlafdauer - mit der Entwicklung von Übergewicht. Demnach ist neben einer ausreichenden Schlafdauer vermutlich insbesondere diese Schlafphase essentiell für die Steuerung des Essverhaltens und der Energieverwertung. Bislang sind jedoch die kausalen Zusammenhänge, über die Störungen der Tiefschlafqualität zu einer positiven Energiebilanz beitragen könnten, experimentell wenig erforscht.

Aus diesem Grund schien die Frage von besonderem Interesse, ob die selektive Suppression von Tiefschlafphasen unter Erhalt der physiologischen Gesamtschlafdauer hormonelle Appetitregulatoren, das Essverhalten und die Energieverwertung beeinflusst und im Zuge einer positiven Energiebilanz das Risiko für Körpergewichtszunahme erhöht.

Dazu haben wir ein experimentelles Studiendesign konzipiert, in dem mittels akustischer Stimuli der Tiefschlaf selektiv supprimiert wurde (SWS-Suppression) und die Auswirkungen auf die hormonellen Parameter Leptin und Ghrelin, das Appetit- und Hungerempfinden sowie die Nahrungsaufnahme und den Energieverbrauch am Folgetag bei jungen gesunden Männern untersucht wurden. Vergleichsnächte mit akustischer Störung von nicht-Tiefschlafphasen (NSWS-Suppression) und ungestörtem Schlaf (physiologischer Schlaf) dienten dazu, potenzielle Effekte tatsächlich auf die Tiefschlafsuppression zurückführen zu können und nicht auf die akustische Schlafstörung im Allgemeinen. Basierend auf der Vermutung, dass durch reduzierte Tiefschlafqualität orexigene Mechanismen dominieren, wurden die Hypothesen aufgestellt, dass am Folgetag nach spezifischer SWS-Suppression im Vergleich zu unspezifischer Schlafstörung

- die zirkulierenden Hormonkonzentrationen von Ghrelin erhöht und die von Leptin erniedrigt sind,
- verstärkt Appetit- und Hungergefühle auftreten,
- die Kalorienzufuhr bei einer Testmahlzeit erhöht und
- der Energieumsatz vermindert ist.

# 2 Material und Methoden

## 2.1 Probanden

Für die Untersuchung wurden 18 gesunde, normalgewichtige Männer durch Aushänge in der Universität und an der Fachhochschule Lübeck um Teilnahme gebeten. Durch ein Telefoninterview sowie eine Voruntersuchung mit detaillierter Anamnese inklusive Schlafanamnese, körperlicher Untersuchung und Blutabnahme wurden Ein- und Ausschlusskriterien verifiziert. Im Anschluss an die Voruntersuchung verbrachte jeder potenzielle Proband eine separate Habituationsnacht im Schlaflabor, um sich an die fremde Schlafsituation zu gewöhnen und mittels Polysomnographie Schlafstörungen auszuschließen. Die selbstberichtete habituelle Schlafdauer betrug sieben bis neun Stunden. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgelistet.

**Tabelle 1.** *Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.*

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|---|---|
| Männliches Geschlecht | Rauchen, habituelle Einnahme von Alkohol oder Drogen |
| | anamnestische oder laborchemische Hinweise auf internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen |
| Alter 18 - 30 Jahre | anamnestische Hinweise auf Schlafstörungen |
| | Schichtarbeit oder kürzliche Passage von Zeitzonen (Jetlag) |
| | Hinweise auf eine psychische Belastungssituation |
| BMI 20 - 25 kg/m² | Hochleistungssport |
| | < 40 min Tiefschlaf in der Habituationsnacht |

Von den 18 rekrutierten Männern wurden 17 in die Auswertungen einbegriffen, deren Charakteristika in Tabelle 2 zusammengefasst sind. Ein Proband musste aus den Analysen ausgeschlossen werden, da er eine atypisch verringerte Tiefschlafmenge in der regulären Schlafbedingung des Experimentes aufwies.

**Tabelle 2.** *Probandencharakteristika***.** Die Werte sind als Mittelwerte ± SEM dargestellt.

| Charakteristika | Männer (n = 17) |
|---|---|
| Alter (Jahre) | 22,20 ± 0,41 |
| Gewicht (kg) | 76,58 ± 0,82 |
| Größe (m) | 1,82 ± 0,01 |
| BMI (kg/m²) | 23,08 ± 0,18 |

Für die Teilnahme an den Untersuchungen erhielten die Probanden eine finanzielle Aufwandsentschädigung. Die Untersuchungen fanden in dem Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie statt. Nach mündlicher Aufklärung unterzeichneten die Probanden eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme. Vor Beginn war die Studie der örtlichen Ethikkommission der Universität zu Lübeck für ein Votum vorgelegt worden. Die Kommission hatte keine Einwände gegen das geplante Vorhaben (Aktenzeichen 06-094, Datum der Genehmigung: 08.07.2009).

## 2.2 Studiendesign

Jede Versuchsperson wurde in randomisierter Reihenfolge in drei Nächten im Abstand von mindestens zwei Wochen unter drei verschiedenen experimentellen Schlafbedingungen untersucht: Tiefschlafsuppression (SWS-Bedingung), Störung von nicht-Tiefschlafphasen (NSWS-Bedingung) und physiologischer Schlaf (Kontrollbedingung). Dabei waren die Probanden für die jeweilige Schlafbedingung verblindet. Jede experimentelle Sitzung begann mit den Vorbereitungen für die Experimentalnacht (Vorbereitungsphase 18 bis 23 Uhr), gefolgt von der Interventionsphase (23 bis 7 Uhr morgens) und der Testphase (7 bis 14 Uhr).

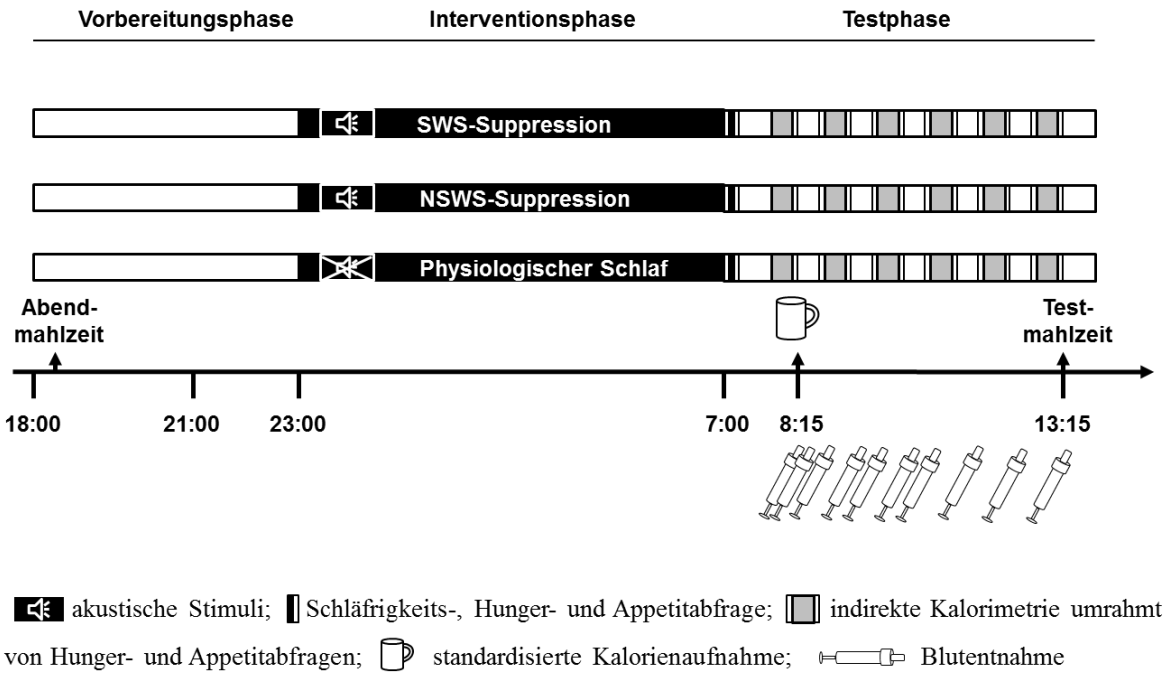



**Abbildung 2.** *Studiendesign.* Während in einer Experimentalnacht der Tiefschlaf durch akustische Stimuli entzogen wurde (SWS-Bedingung; oberer Balken), störte das auditive Signal in einer weiteren Experimentalnacht außerhalb des SWS, orientierend am REM-Schlaf (NSWS-Bedingung; mittlerer Balken). In der Kontrollnacht wurde der ungestörte, physiologische Schlaf der Testpersonen aufgezeichnet (Kontrollbedingung; unterer Balken). Am Morgen nach jeder Interventionsphase bewerteten die Probanden ihren subjektiven Schläfrigkeitsgrad auf der Stanford-Schläfrigkeitsskala. Mittels indirekter Kalorimetrie wurde regelmäßig der Energieverbrauch gemessen. Anhand von visuellen Analogskalen schätzten die Probanden vor und nach jeder Kalorimetrie sowohl ihren Hunger als auch ihren Appetit auf bestimmte Lebensmittel ein. Die kontrollierte Kalorienzufuhr bestand in einem standardisierten Abendessen und der morgendlichen standardisierten Kalorienzufuhr. Am Ende jeder Sitzung wurde eine Testmahlzeit serviert. Zur Bestimmung der Hormonkonzentrationen von Leptin und Ghrelin wurde regelmäßig Blut entnommen.

## 2.3 Untersuchungsablauf

Die Probanden wurden angehalten, vor einer Experimentalnacht ab dem Mittagessen nüchtern zu bleiben, die Einnahme von Wasser und ungesüßtem, koffeinfreien Tee war allerdings gestattet. Weiterhin wurden sie angewiesen, für mindestens 24 Stunden vor einer Untersuchungsnacht auf Alkohol und koffeinhaltige Getränke und für wenigstens 48 Stunden auf sportliche Aktivitäten zu verzichten. In der Nacht vor der Untersuchung sollten die Testpersonen vor Mitternacht schlafen gehen und vor 8 Uhr morgens aufstehen. Des Weiteren wurden aktuelle, stark belastende Ereignisse, die den Schlaf beeinträchtigen könnten, ausgeschlossen.

Die Probanden trafen um 18 Uhr im Schlaflabor ein. Zunächst wurde ihre Compliance zum Einhalten der vorgegebenen Schlafenszeit sowie zum Ess-, Trink- und Aktivitätsverhalten vor der Experimentalnacht erfragt. Nach dem Wiegen mit einer

digitalen Körperwaage wurde ein venöser Zugang in den rechten oder linken Unterarm oder den Handrücken gelegt, über den die Blutentnahmen im Verlauf der Untersuchung erfolgten. Eine Infusion von insgesamt einem Liter 0,9 %iger Kochsalzlösung gewährleistete über die gesamte Versuchsdauer die Durchgängigkeit der Venenverweilkanüle. Im Anschluss bekamen die Probanden ein standardisiertes Abendessen serviert (Vollkornbrot, Butter, Wurst, Käse, Tomate, Fruchtquark; Gesamtenergiemenge 1167 kcal; Kohlenhydrate 115,4 g; Fett 56,7 g; Proteine 40,7 g), welches die Probanden ohne Zeitdruck komplett verzehrten. Dazu wurde Wasser und ungesüßter Tee in unbegrenzter Menge gereicht. Der Verzehr anderer Nahrungsmittel war nicht gestattet.

Nach dem Essen wurden die Elektroden für die Polysomnographie platziert, die EEG (Elektroenzephalographie), EOG (Elektrookulographie), EMG (Elektromyographie) und EKG (Elektrokardiographie) beinhaltete (s. Abbildung 3). Ab 22 Uhr hatten alle Probanden Bettruhe bis 13:15 Uhr des Folgetages. Da auch Toilettengänge in diesem Zeitintervall nicht gestattet waren, wurde eine Urinflasche bereitgestellt. Die Zeit bis 23 Uhr stand den Probanden für Lesen, Musikhören oder Unterhaltung zur Verfügung. Um 23 Uhr wurde das Licht gelöscht und die Aufzeichnung der Polysomnographie begonnen.

Die Probanden schliefen ein, ohne zu wissen, welcher Schlafbedingung sie aktuell ausgesetzt sein würden. Dadurch wurden eventuelle antizipatorische Effekte vermieden. Im Schlaf wurde entsprechend der drei verschiedenen Bedingungen entweder im SWS oder NSWS akustisch interveniert, oder der ungestörte Schlaf wurde zugelassen. Am Morgen wurden die Versuchspersonen um 7 Uhr geweckt und das Licht wurde eingeschaltet. Hier endete die polysomnographische Aufzeichnung, jedoch mussten die Probanden weiterhin in liegender bis halbsitzender Position im Bett bleiben.

Eine viertel Stunde nach dem Wecken wurde die Schlafqualität mittels der Stanford-Schläfrigkeitsskala beurteilt. Dieser Fragebogen (s. Anhang A) ermöglicht die subjektive Einschätzung des Schläfrigkeitsgefühls anhand der Punkte 1 („sehr wach“) bis 8 („ich schlafe“). Danach wurde ein Fragebogen zum Hunger- und Appetitempfinden ausgefüllt (s. Anhang B). Ab 7:45 Uhr begann eine Serie von kalorimetrischen Messungen. Diese dauerten jeweils 30 min und waren von einer ebenso lang dauernden Pause gefolgt, sodass 13:15 Uhr die sechste und letzte indirekte Kalorimetrie beendet werden konnte (s. Abbildung 2). Vor und nach jeder kalorimetrischen Messung mussten die Testpersonen weitere Hunger- und Appetitabfragen beantworten. Nach der ersten indirekten Kalorimetrie, die im Nüchternzustand zur Messung des Ruheenergieverbrauchs erfolgte, wurde eine standardisierte Kalorienmenge oral aufgenommen (75 g Glukose in 300 ml

Wasser gelöst, Gesamtenergiemenge 300 kcal). Dadurch konnte in den weiteren Kalorimetrien auch die diätinduzierte Thermogenese ermittelt werden. Ansonsten waren bis zum Ende der Liegezeit weiterhin nur Wasser und ungesüßter Tee, nicht aber feste Nahrung erlaubt. Zur Hormonbestimmung wurden nach der Nacht von 8 bis 13:15 Uhr regelmäßig Blutproben entnommen**.**

Nach Ende der sechsten Kalorimetrie wurde der venöse Zugang entfernt und die Versuchspersonen durften zum ersten Mal seit dem Vorabend aufstehen. Daraufhin bekamen sie ein reichhaltiges und vielseitiges Buffet angeboten (~ 5300 kcal, s. Tabelle 3). Sie durften davon für 45 min ad libitum essen und wussten nicht, dass die Menge an aufgenommenen Kalorien dabei kontrolliert wurde. Über den gesamten Untersuchungsablauf standen den Probanden Wasser und ungesüßter Tee in unbegrenzter Menge zur Verfügung.

## 2.4 Polysomnographie und Schlafintervention

### *2.4.1 Polysomnographische Ableitungen*

Für die Schädeldecke wurden wiederverwendbare Silber/Silberchlorid-Elektroden (70 cm/DIN) mit Kontaktcreme verwendet (EC2 Electrode Cream, West Warwick, RI 02893), am Gesichtsschädel hingegen selbstklebende Silber/Silberchlorid-Einmal-Elektroden. Um den Widerstand möglichst gering zu halten (Empfehlung: $R < 10\ k\Omega$, nach Rechtschaffen und Kales 1968), wurden die Hautpartien des Probanden zuvor mit Cutasept desinfiziert und mit einer abrasiven Creme von Hautschuppen befreit und entfettet. Durch Bioeichung gelang es, die Qualität der polysomnographischen Übertragung zu kontrollieren und gegebenenfalls rechtzeitig zu korrigieren. Die verwendeten Geräte entstammten der Firma Somnomedics (SOMNOscreen$^{TM}$ EEG 10-20). Die Datenübertragung erfolgte telemetrisch. So war die Bewegungsfreiheit der Probanden kaum eingeschränkt.

An der Schädeldecke wurden in Anlehnung an das 10-20-System Elektroden an den Positionen C3, C4, F3, F4, P3 und P4 befestigt, wobei als Referenz eine Elektrode am Nasenflügel diente (REF). Auf diese Weise wurden sechs EEG-Kanäle abgeleitet. Die Erdungselektrode wurde in der Stirnmitte oberhalb des Nasions positioniert (GRND). Augenbewegungen wurden mittels Zwei-Kanal-EOG aufgezeichnet. Dazu wurden zwei Elektroden an den äußeren Lidwinkeln für horizontale Augenbewegungen (EOG 1 und 2) und zwei Elektroden supra- und infraorbital für vertikale Augenbewegungen (EOG 3 und 4) befestigt (s. Abbildung 3).

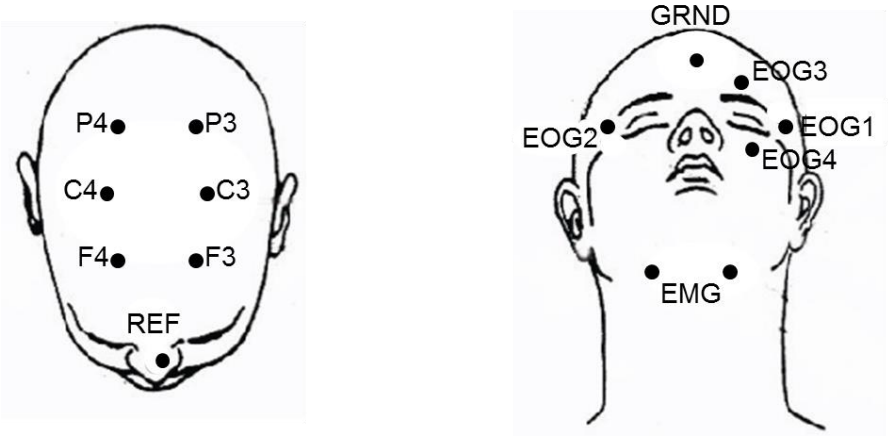



**Abbildung 3.** *Elektrodenplatzierung für die Polysomnographie (nach Rechtschaffen und Kales 1968).*

Für die elektromyographische Aufzeichnung wurden zwei Elektroden submental fixiert. Elektroden oberhalb der rechten Brust und seitlich unterhalb der linken Brust erfassten während der Nacht die Erregungsleitung im Herzen (Ein-Kanal-EKG).

### *2.4.2 Akustische Störung der SWS-Phasen*

Zwei Lautsprecher wurden am Kopfende des Bettes befestigt und waren über ein Verlängerungskabel durch eine kleine abgedichtete Öffnung in der Wand mit einem Laptop im Arbeitsraum verbunden. Von diesem wurde in der Nacht der auditive Stimulus abgegeben. Die Charakteristik des Tons wies eine Frequenz von 532 Hz und einen Ausgangs-Schalldruckpegel von 35 dB auf, welcher sich alle 5 Sekunden um 3 dB steigerte und nach 45 Sekunden seinen Endschalldruckpegel von 62 dB erreichte.

Ziel der akustischen Tiefschlafstörung war die vollständige Suppression der Schlafstadien S3 und S4. Die Störung erfolgte, sobald eine Epoche - die standardmäßig einem Zeitintervall von 30 s entspricht - ≥ 20 % Delta-Wellen aufwies, was charakteristisch für den Beginn der Tiefschlafphase ist (Rechtschaffen und Kales 1968). Als Orientierung für das Erkennen dieses prozentualen Anteils während des Online-Scorens wurde eine Anzahl von sechs Delta-Wellen genommen. Als Hilfe zur Erkennung der Amplitude von ≥ 75 µV, was kennzeichnend für Delta-Wellen ist, dienten zwei im Programm integrierbare, zueinander parallele horizontale Hilfslinien, deren Abstand genau 75 µV widerspiegelte. Die Frequenz von 0,5 - 2 Hz, die ebenfalls eine Delta-Welle definiert, konnte mittels der 0,5 s-Skalierung im Programm identifiziert werden. Waren

diese drei Kriterien erfüllt (Amplitude ≥ 75 µV; Frequenz 0,5 - 2 Hz; Anzahl dieser Wellen in einer Epoche ≥ 6), so wurde das Störsignal vom Laptop aus eingespielt. Der Ton wurde wiederholt und dynamisch verstärkt, wenn der Anteil der Delta-Wellen trotzdem weiter zunahm oder nicht sank. Nahm die Menge an Delta-Wellen auf unter 20 % ab und traten regelmäßig Spindeln, K-Komplexe, Alpha-Wellen oder Bewegungsarousals auf, wies dies auf den Übergang in ein leichtes Schlafstadium S2 oder S1 hin, woraufhin die Störung beendet wurde. Ziel war dabei, den Probanden lediglich in eine leichtere Schlafphase zu überführen, ein Aufwecken sollte vermieden werden.

### *2.4.3 Akustische Störung der NSWS-Phasen*

Um sicherzugehen, dass potenzielle Effekte tatsächlich durch den Tiefschlafentzug bedingt sind und nicht durch akustische Störsignale generell, wurde eine weitere experimentelle Interventionsbedingung mit vergleichbarer Störfrequenz eingeführt. Ziel dieser NSWS-Störungsform war die vergleichbar häufige und lang dauernde Schlafstadiensuppression wie in der SWS-Bedingung, jedoch außerhalb des Tiefschlafes. Obwohl NSWS im Allgemeinen die Summe aus S1, S2 und REM-Schlaf bezeichnet, wurde sich bezüglich der NSWS-Störung ausschließlich an den REM-Schlafphasen orientiert. Dies erschien sinnvoll, da die Dauer von SWS und REM-Schlaf über die Nacht gesehen vergleichbar ist (Jauch-Chara et al. 2008), auch wenn der REM-Schlaf überwiegend in der zweiten Nachthälfte auftritt (Plihal und Born 1997). Die akustische Störung der NSWS-Phasen begann unmittelbar bei der Beobachtung der für den REM-Schlaf charakteristischen gegenläufigen Augenbewegungen in den EOG-Kanälen bei zugleich flachem EMG-Muster. Beendet wurde das Tonsignal, sobald die Augenbewegungen wieder aussetzten und zugleich eine höhere EMG-Amplitude, Bewegungsartefakte (Movement Arousals), Spindeln oder K-Komplexe zu erkennen waren. Blieben die EMG- und EEG-Muster trotz fehlender schneller Augenbewegungen REM-Schlaf-typisch, wurde weiterhin verstärkt akustisch interveniert, bis ein Erfolg zu verzeichnen war. Ziel war auch hier der Wechsel in die leichteren Schlafphasen S2 und S1, möglichst ohne die Probanden aufzuwecken.

### *2.4.4 Auswertung der polysomnographischen Aufzeichnungen*

Im Nachhinein wurden sämtliche polysomnographische Aufzeichnungen von zwei erfahrenen Auswertern, die dabei für die Bedingungen verblindet waren, mit dem Programm „Schlaf-Aus“ nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales

analysiert (Rechtschaffen und Kales 1968). Die Aufnahmen wurden standardmäßig in 30 s-Epochen beurteilt und in die Stadien Wach, S1, S2, S3, S4, REM und Bewegungsartefakte eingeteilt. Der Einschlafzeitpunkt wurde definiert als die erste S1-Epoche, auf die S2 folgt. Folgende Parameter wurden somit ermittelt: TST (total sleep time = Zeit vom Einschlafen bis zum endgültigen Erwachen am Morgen), WASO (nächtliche Wachperioden nach dem Einschlafen), Anteil der Leichtschlafphasen S1 und S2, Anteil der Tiefschlafphasen S3 und S4 (SWS), Anteil des REM-Schlafes und der Bewegungsartefakte (Movement).

## 2.5 Essverhalten und Energieverbrauch

### *2.5.1 Hunger- und Appetitabfragen*

Das aktuelle Hunger- und Appetitempfinden bewerteten die Probanden auf visuellen Analogskalen. Dabei setzten sie auf einer Linie zwischen 0 cm („überhaupt nicht hungrig“) und 10 cm („sehr hungrig“) eine Markierung. Zusätzlich wurde der Appetit für bestimmte Lebensmittelkategorien erfragt. Dafür schätzten die Probanden auf weiteren Skalen die Stärke ihres aktuellen Appetits auf süße, salzige, stärkehaltige und tierische Lebensmittel, Obst und Gemüse sowie Milchprodukte ab (0 cm = „überhaupt kein Appetit“; 10 cm = „sehr großer Appetit“). Eine Abbildung dieses Fragebogens findet sich im Anhang (s. Anhang B). Die Probanden wurden angewiesen, stets ihren momentanen Hunger und Appetit intuitiv anzugeben, ohne Rücksicht auf gesunde Ernährung oder Kaloriengehalt der Lebensmittel. Die erste Hunger- und Appetitabfrage wurde eine viertel Stunde nach dem Wecken ausgehändigt, direkt im Anschluss an die Schläfrigkeitsabfrage, alle weiteren halbstündlich von 8:15 bis 13:15 Uhr (s. Abbildung 2).

### *2.5.2 Indirekte Kalorimetrie*

Der Energieverbrauch wurde mittels indirekter Kalorimetrie bestimmt. Dabei wird anhand der $O_2$-Aufnahme ($VO_2$) und der $CO_2$-Abgabe ($VCO_2$) des Organismus der aktuelle tägliche Gesamtenergieumsatz (TEE, total energy expenditure) nach folgender Gleichung berechnet (Weir 1949):

$$\boldsymbol{TEE}\left(\frac{\boldsymbol{kcal}}{\boldsymbol{24\ h}}\right) = \boldsymbol{1.44} \cdot (\boldsymbol{3.941} \cdot \boldsymbol{VO_2\ ml/min} + \boldsymbol{1.11} \cdot \boldsymbol{VCO_2\ ml/min})$$

Für diese Studie wurde ein Messgerät verwendet, welches den Gesamtenergieumsatz über kurze Zeiträume ermittelt und auf 24 h hochrechnet (Datex-Ohmeda, Deltatrac II, Helsinki, Finnland). Auf diese Weise konnte in jeder Messminute der Gesamtenergieumsatz in Kilokalorien pro 24 h abgelesen werden, der sich aus drei Komponenten zusammensetzt: dem Ruheenergieumsatz (REE, resting energy expenditure), der diätinduzierten Thermogenese (DIT) und der sogenannten arbeitsinduzierten Thermogenese (AEE, activity-induced energy expenditure). Der REE beschreibt den Grundenergieumsatz, der notwendig ist, sämtliche lebenswichtige physiologische Funktionen im Organismus aufrechtzuerhalten. Die DIT entspricht der postprandial aufgewandten Energie zur Nährstoffverarbeitung (Müller et al. 2006). Da für die Auswertung nur der REE und die DIT von Interesse waren, wurde der Anteil der für körperliche Aktivitäten aufgewandten Energie (AEE) in der vorliegenden Untersuchung durch Anweisung zu strengster Bettruhe vernachlässigbar gering gehalten.

Nach einer 30-minütigen Aufwärmphase des Gerätes und Kalibrierung mit entsprechendem Gas auf 95 % $O_2$ und 5 % $CO_2$ (Quick Cal$^{TM}$ Kalibriergas, manufactured for: GE Healthcare Finland Oy, Helsinki Finland) wurden sechs Messungen in festen Zeiträumen von je 30 min durchgeführt, eine von 7:45 – 8:15 Uhr (im Nüchternzustand zur Messung des REE) vor der standardisierten Kalorienaufnahme, fünf weitere danach von 8:45 – 13:15 Uhr (postprandial zur Bestimmung der DIT) (s. Abbildung 2). Dabei wurde vor jeder Messung erneut kalibriert.

Für die Messungen bekam der Proband eine durchsichtige Haube über den Kopf gelegt, die rundum abgedichtet wurde, sodass die gesamte Exspirationsluft über ein Schlauchsystem den Gassensoren im Gerät zugeführt wurde. Frischluft gelangte über einen weiteren Schlauch vom Gerät zum Probanden. So entstand ein konstanter Fluss von 40 l/min. Während einer kalorimetrischen Messung wurden die Probanden instruiert, weder zu sprechen noch sich zu bewegen. Unterdessen wurde vom Versuchsleiter sichergestellt, dass der Proband nicht einschläft und die Augen geöffnet hält. Die Testpersonen wurden zugedeckt und die Raumtemperatur konstant gehalten, um thermoneutrale Bedingungen zu gewährleisten. Auf diese Weise wurde ein zusätzlicher Energieverbrauch für die Thermoregulation vermieden. Ausgewertet wurden die Werte der letzten 20 min einer Messung, die ersten 10 min dienten der Gewöhnung an die fremde Atemsituation. Zur Bestimmung der diätinduzierten Thermogenese wurden die Nüchternwerte jeweils von den Werten postprandial durchgeführter Messungen subtrahiert. Die indirekten Kalorimetrien wurden jeweils durch 30-minütige Pausen getrennt, die die Probanden ohne Haube im Bett liegend verbrachten.

### *2.5.3 Testmahlzeit*

Mithilfe der Testmahlzeit, die um 13:15 Uhr serviert wurde, wurde nach jeder Experimentalbedingung die spontane Nahrungsaufnahme ermittelt. Um ein unbefangenes Essverhalten zu gewährleisten, waren die Probanden nicht über den wissenschaftlichen Zweck dieser Mahlzeit aufgeklärt. Der Energiegehalt und die Nährstoffzusammensetzung bezüglich der energieliefernden Substrate (Kohlenhydrate, Fett, Proteine) eines jeden angebotenen Lebensmittels wurden bereits im Voraus bestimmt und protokolliert (s. Tabelle 3).

**Tabelle 3.** *Energiegehalt und Makronährstoffzusammensetzung der im Rahmen der Testmahlzeit dargebotenen Lebensmittel.* Sämtliche Werte sind gerundet.

| Lebensmittel | Gewicht (g) | Kalorien (kcal) | Kohlenhydrate (g) | Fett (g) | Proteine (g) |
|---|---|---|---|---|---|
| Milch | 1000 | 658 | 48 | 35 | 33 |
| Brötchen | 300 | 698 | 153 | 4 | 8 |
| Vollkornbrot | 275 | 602 | 118 | 4 | 20 |
| Weißbrot | 30 | 73 | 15 | 0,40 | 2 |
| Butter | 75 | 584 | 0,45 | 62 | 0,50 |
| Konfitüre | 40 | 118 | 29 | 0,06 | 0,02 |
| Schokoaufstrich | 40 | 138 | 30 | 0,32 | 3 |
| Honig | 40 | 124 | 30 | 0 | 0,14 |
| Geflügelwurst | 80 | 149 | 0,25 | 9 | 17 |
| Cervelatwurst | 65 | 230 | 0,14 | 20 | 12 |
| Schnittkäse | 100 | 376 | 0 | 30 | 26 |
| Frischkäse | 33 | 87 | 0,62 | 8 | 3 |
| Fruchtquark | 130 | 146 | 20 | 3 | 8 |
| Kräuterkäse | 40 | 125 | 1 | 12 | 3 |
| Orangensaft | 800 | 347 | 72 | 2 | 8 |
| Apfel | 130 | 70 | 15 | 0,78 | 0,39 |
| Banane | 180 | 170 | 39 | 0,36 | 2 |
| Vanillepudding | 250 | 269 | 42 | 8 | 7 |
| Erdbeermilch | 400 | 336 | 36 | 14 | 15 |
| Insgesamt | 4008 | 5300 | 650 | 213 | 168 |

Zum Abmessen der aufgenommenen Kalorien wurden die Lebensmittel vor und die Reste nach dem Verzehr mit einer elektronischen Küchenwaage (d = 1 g Digitalwaage von Soehnle, Nassau Germany) mit einer Wiegegenauigkeit in 1 g-Teilung abgewogen. Da inklusive Verpackungsmaterial und Essensresten gewogen wurde, konnten die exakten Mengendifferenzen zwischen den Messwerten vor und nach der 45-minütigen Mahlzeit notiert werden. Daraus wurden der Gesamtenergiegehalt der aufgenommenen Nahrung in kcal sowie die Nährstoffrelationen errechnet.

### *2.5.4 Blutanalyse*

Zur Bestimmung der zirkulierenden Leptin- und Ghrelin-Konzentrationen wurde pro experimenteller Sitzung zehnmal Blut aus dem venösen Zugang gewonnen: während der ersten Kalorimetrie (8:00 Uhr), während der standardisierten Kalorienaufnahme (8:15 Uhr), danach halbstündlich (8:45 - 11:15 Uhr) und zuletzt stündlich (12:15; 13:15 Uhr). Für die Probenentnahme wurden Monovetten von Sarstedt verwendet (Sarstedt Ag&Co Nümbrecht Germany). Diese standen je nach Vorschrift entweder gekühlt auf Eis (EDTA-Monovette für Ghrelin) oder bei Zimmertemperatur bereit (Serum-Monovette für Leptin). Die frisch entnommenen Blutproben wurden bei 4000 U/min für 10 min zentrifugiert (Universal 32R, Hettich Zentrifugen Tuttlingen, Germany). Unmittelbar nach dem Zentrifugieren wurde das Plasma und Serum in beschriftete Eppendorfgefäße pipettiert und zunächst bei -80 °C tiefgefroren gelagert. Als die Plasma- und Serum-Proben aller Probanden vorhanden waren, wurden mittels Radioimmunoassays die Hormonkonzentrationen von Ghrelin (Total Ghrelin RIA Kit; Linco Research, St. Charles, MO, USA) und Leptin (Human Leptin RIA Kit; Linco Research, St. Charles, MO, USA) daraus ermittelt. Der Variationskoeffizient innerhalb eines bzw. zwischen verschiedenen Assays betrug für Ghrelin < 10,0 bzw. < 14,7 %, und für Leptin < 8,3 bzw. < 6,2 %. Die analytische Sensitivität der Assays lag bei 93 pg/ml für Ghrelin und bei 0,5 ng/ml für Leptin.

Im Rahmen der Blutentnahme um 8:00 Uhr und 8:15 Uhr sowie um 12:15 Uhr wurden zusätzlich die Glukosekonzentrationen im Plasma bestimmt, um einen potenziellen Einfluss der Blutglukose auf den morgendlichen Ruheenergieumsatz bzw. die Nahrungsaufnahme in der Testmahlzeit zu erfassen. Mittels Fluorid-Plasma-Monovetten wurde das Blut gewonnen und ebenfalls bei 4000 U/min für 10 min zentrifugiert, abpipettiert und bei -80 °C bis zur Auswertung tiefgefroren. Die Analyse erfolgte mithilfe der Hexokinase-Methode (Nichols Institute Diagnostics, Bad Vilbel, Germany) mit einem

Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten von < 4,2 %. In die Auswertung der Glukosekonzentrationen gingen 16 Probanden ein.

## 2.6 Statistik

Für die statistische Auswertung wurde SPSS, Version 17 (SPSS Inc, Chicago, IL), verwendet. Varianzanalysen für wiederholte Messungen (ANOVA) wurden für die hormonellen Parameter, die Daten der Hunger- und Appetitabfragen sowie für die der kalorimetrischen Messungen durchgeführt. Für Einzelvergleiche wurden t-Tests für gepaarte Stichproben herangezogen. Die hormonellen Nüchternwerte nach der Intervention von 8:00 und 8:15 Uhr wurden jeweils gemittelt und werden im Folgenden als Baselinewerte beschrieben. Die statistische Auswertung der Schlafarchitektur, der Schläfrigkeitsabfrage, der Glukosewerte sowie der Energieaufnahme erfolgte ebenfalls mittels gepaarter t-Tests. Die Ergebnisse werden als Mittelwerte ± Standardfehler (SEM) angegeben. Als signifikant galt ein p-Wert < 0,05.

# 3 Ergebnisse

## 3.1 Schlafarchitektur

Die Ergebnisse der nächtlichen polysomnographischen Aufzeichnungen aller drei experimentellen Bedingungen sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Die Gesamtschlafdauer (TST) war zwischen den untersuchten Bedingungen nicht unterschiedlich (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 467,59 ± 3,57 vs. 458,83 ± 4,20 vs. 467,34 ± 4,56 min; $p > 0,13$). Auch der prozentuale Anteil nächtlicher Wachperioden (WASO) an der Gesamtschlafdauer wies keine signifikanten Abweichungen auf (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 6,35 ± 1,52 vs. 3,93 ± 0,61 vs. 3,34 ± 0,65 %; $p > 0,09$). Außerdem bestand zwischen den Schlafbedingungen kein Unterschied bezüglich des Ausmaßes der Bewegungsartefakte (Movement) (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 2,14 ± 0,47 vs. 1,43 ± 2,03 vs. 1,53 ± 0,35 %; $p > 0,07$). Sowohl die Anzahl als auch die Dauer der akustischen Stimuli bezogen auf das Schlafintervall von acht Stunden unterschieden sich nicht zwischen der SWS- und der NSWS-Suppressionsnacht (SWS- vs. NSWS-Bedingung: 70,14 ± 8,09 vs. 64,50 ± 4,74 akustische Stimuli; $p = 0,51$; 30,04 ± 5,78 vs. 32,30 ± 4,34 min; $p = 0,74$). Somit entsprechen die Störfrequenz und die Gesamtdauer der akustischen Störungen innerhalb des achtstündigen Schlafintervalls in der SWS-Bedingung denen in der NSWS-Bedingung. Bei separater Analyse der SWS-reichen ersten Nachthälfte und SWS-ärmeren zweiten wird ersichtlich, dass die akustischen Signale während der SWS-Bedingung hauptsächlich in der ersten Nachthälfte und während der NSWS-Bedingung überwiegend in der zweiten Nachthälfte gesetzt wurden (s. Tabelle 4).

In der SWS-Bedingung wurde der Tiefschlafanteil durchschnittlich auf < 4 % reduziert. Verglichen mit der NSWS- und der physiologischen Schlafbedingung ist dieser Effekt signifikant (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 3,78 ± 0,94 vs. 15,65 ± 1,36 vs. 18,77 ± 1,41 %; $p < 0,001$). Im Gegenzug dazu stieg der Anteil der in Schlafphase S2 verbrachten Zeit deutlich an (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 57,97 ± 1,81 vs. 50,08 ± 1,56 vs. 47,51 ± 2,07 %; $p < 0,001$). Dieser Effekt resultiert überwiegend aus dem Anstieg des S2-Anteils in der ersten Nachthälfte.

**Tabelle 4.** *Schlafarchitektur in den drei Experimentalbedingungen während der gesamten Nacht und aufgelöst in erste und zweite Nachthälfte*. Angegeben sind Mittelwerte ± SEM. Prozentuale Werte beziehen sich auf die Gesamtschlafdauer (TST = total sleep time = Zeit vom Einschlafen bis zum morgendlichen Erwecken). WASO = nächtliche Wachperioden nach dem Einschlafen; S1 = Schlafstadium 1; S2 = Schlafstadium 2; SWS = Slow wave sleep = Tiefschlaf; REM = Rapid eye movement = REM-Schlaf; Movement = Bewegungsartefakte; $^{+}$ $p < 0,05$, $^{++}$ $p < 0,01$ im Vergleich SWS-Suppression vs. physiologischer Schlaf; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ im Vergleich SWS- vs. NSWS-Suppression; $^{\#}$ $p < 0,05$, $^{\#\#}$ $p < 0,01$ im Vergleich NSWS-Suppression vs. physiologischer Schlaf; die p-Werte entstammen t-Tests für gepaarte Stichproben. Grau hervorgehoben ist der jeweilige Tiefschlafanteil an einer gesamten Nacht.

| | **SWS-Suppression** | **NSWS-Suppression** | **Physiologischer Schlaf** |
|---|---|---|---|
| **Gesamte Nacht** | | | |
| Akustische Stimuli | | | |
| - Anzahl (n) | 70,14 ± 8,09 | 64,50 ± 4,74 | - |
| - Dauer (min) | 30,04 ± 5,78 | 32,30 ± 4,34 | - |
| TST (min) | 467,59 ± 3,57 | 458,83 ± 4,20 | 467,34 ± 4,56 |
| WASO (%) | 6,35 ± 1,52 | 3,93 ± 0,61 | 3,34 ± 0,65 |
| S1 (%) | 11,04 ± 1,90 | 11,96 ± 1,45$^{\#\#}$ | 7,35 ± 1,08$^{\#\#}$ |
| S2 (%) | 57,97 ± 1,81$^{++,**}$ | 50,08 ± 1,56** | 47,51 ± 2,07$^{++}$ |
| SWS (%) | 3,78 ± 0,94$^{++,**}$ | 15,65 ± 1,36**$^{,\#}$ | 18,77 ± 1,41$^{++,\#}$ |
| REM (%) | 18,72 ± 1,45 | 16,95 ± 1,46$^{\#}$ | 21,50 ± 1,15$^{\#}$ |
| Movement (%) | 2,14 ± 0,47 | 1,43 ± 2,03 | 1,53 ± 0,35 |
| **Erste Nachthälfte** | | | |
| Akustische Stimuli | | | |
| - Anzahl (n) | 44,36 ± 6,24** | 15,64 ± 2,07** | - |
| - Dauer (min) | 20,69 ± 3,99** | 7,24 ± 1,50** | - |
| TST (min) | 234,13 ± 1,79 | 228,53 ± 2,18 | 233,94 ± 2,28 |
| WASO (%) | 7,05 ± 2,05* | 2,23 ± 0,53* | 2,91 ± 0,68 |
| S1 (%) | 12,84 ± 2,26$^{+}$ | 9,51 ± 2,23 | 6,86 ± 1,50$^{+}$ |
| S2 (%) | 61,28 ± 2,61$^{++,**}$ | 49,66 ± 2,20** | 45,45 ± 2,43$^{++}$ |
| SWS (%) | 4,98 ± 1,33$^{++,**}$ | 26,74 ± 2,71** | 27,85 ± 2,04$^{++}$ |
| REM (%) | 11,82 ± 1,55$^{+}$ | 10,60 ± 1,97 | 15,77 ± 1,61$^{+}$ |
| Movement (%) | 2,03 ± 0,56 | 1,26 ± 0,27 | 1,15 ± 0,23 |
| **Zweite Nachthälfte** | | | |
| Akustische Stimuli | | | |
| - Anzahl (n) | 25,79 ± 3,23** | 48,86 ± 4,66** | - |
| - Dauer (min) | 9,35 ± 1,89** | 25,06 ± 3,59 ** | - |
| TST (min) | 233,47 ± 1,78 | 229,82 ± 2,46 | 233,47 ± 2,28 |
| WASO (%) | 5,64 ± 1,73 | 5,63 ± 1,21 | 3,77 ± 0,83 |
| S1 (%) | 9,21 ± 2,03** | 14,20 ± 1,34**$^{,\#\#}$ | 7,84 ± 1,08$^{\#\#}$ |
| S2 (%) | 54,70 ± 2,00 | 50,75 ± 1,93 | 49,58 ± 2,27 |
| SWS (%) | 2,58 ± 0,62$^{++}$ | 4,57 ± 1,56 | 9,67 ± 2,22$^{++}$ |
| REM (%) | 25,66 ± 1,96 | 23,26 ± 2,25 | 27,24 ± 1,47 |
| Movement (%) | 2,24 ± 0,57 | 1,61 ± 0,22 | 1,91 ± 0,63 |

In der NSWS-Bedingung war sowohl der REM-Schlaf als auch der Tiefschlaf verglichen mit der physiologischen Schlafbedingung verringert (NSWS- vs. Kontrollbedingung: 16,95 ± 1,46 vs. 21,50 ± 1,15 % REM-Schlaf; p = 0,02; 15,65 ± 1,36 vs. 18,77 ± 1,41 % Tiefschlaf; p = 0,04). Damit einhergehend stieg insgesamt der S1-Anteil im Vergleich zur physiologischen Nacht (NSWS- vs. Kontrollbedingung: 11,96 ± 1,45 vs. 7,35 ± 1,08 %; p = 0,001), was insbesondere auf die zweite Nachthälfte zurückzuführen war. Der erhöhte S1-Anteil in der NSWS-Bedingung zeigt sich im Vergleich mit der SWS-Bedingung in der zweiten Nachthälfte (SWS- vs. NSWS-Bedingung: 9,21 ± 2,03 vs. 14,20 ± 1,34 %; p = 0,005), nicht jedoch im Hinblick auf das gesamte Schlafintervall.

*Schläfrigkeitsgefühl*

Die Auswertung der morgendlichen Schläfrigkeitsabfragen zeigte, dass sich die Probanden kurz nach dem Erwecken in der NSWS-Bedingung signifikant schläfriger fühlten als nach ungestörtem Schlaf (NSWS- vs. Kontrollbedingung: 4,71 ± 0,36 vs. 3,94 ± 0,33 Punkte auf der Schläfrigkeitsskala; p = 0,01). Unter der Tiefschlaf-supprimierten Bedingung offenbarten die Testpersonen ein tendenziell höheres Schläfrigkeitsgefühl im Vergleich zu regulärem Schlaf (SWS- vs. Kontrollbedingung: 4,47 ± 0,32 vs. 3,94 ± 0,33 Punkte auf der Schläfrigkeitsskala; p = 0,07). Zwischen der SWS- und der NSWS-Bedingung ließ sich hinsichtlich des Schläfrigkeitsgefühls kein Unterschied feststellen (SWS- vs. NSWS-Bedingung: 4,47 ± 0,32 vs. 4,71 ± 0,36 Punkte auf der Schläfrigkeitsskala; p = 0,48).

## 3.2 Ghrelin- und Leptin-Konzentrationen

Die Plasmakonzentrationen von Ghrelin und Serumkonzentrationen von Leptin sind in Abbildung 4 dargestellt. Die Baselinewerte zeigen sowohl für Ghrelin (p > 0,35) als auch für Leptin (p > 0,53) keine signifikanten schlafinterventionsbedingten Unterschiede. Bezogen auf den Verlauf in der gesamten Testphase unterschieden sich weder die Hormonkonzentrationen von Ghrelin noch die von Leptin zwischen den drei experimentellen Bedingungen (Ghrelin, p = 0,43 für den ANOVA-Interventionseffekt SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung; p > 0,30 für alle ANOVA-Vergleiche; Leptin, p = 0,69 für den ANOVA-Interventionseffekt SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung; p > 0,37 für alle ANOVA-Vergleiche).

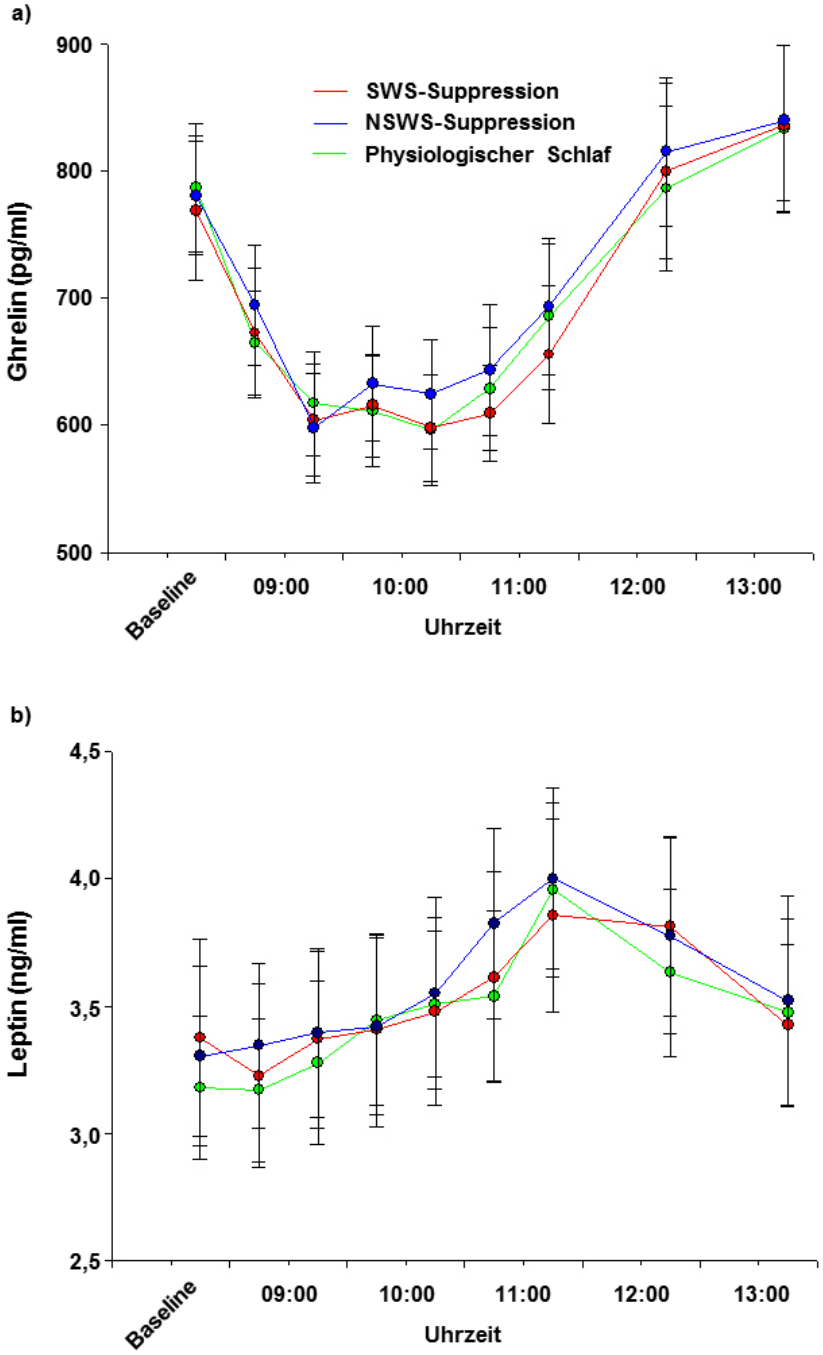



**Abbildung 4.** *Effekte von akuter Tiefschlafsuppression auf die Konzentrationsverläufe von a) Ghrelin und b) Leptin.* Abgebildet sind die Mittelwerte ± SEM der Hormonkonzentrationen während der SWS- (rot), NSWS- (blau) und physiologischen Schlafbedingung (grün). Der Baselinewert ist ein aus zwei morgendlichen Nüchtern-Blutproben (8:00 und 8:15 Uhr) gemittelter Wert. Alle weiteren Werte wurden im Verlauf zwischen der morgendlichen standardisierten Kalorienaufnahme und der Testmahlzeit bestimmt (8:45 – 13:15 Uhr).

### 3.3 Hunger- und Appetitempfinden

Das Hungergefühl (s. Abbildung 5) stieg über die gesamte Testphase in allen Bedingungen gleich stark an ($p = 0{,}48$ für den ANOVA-Interventionseffekt SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung; $p > 0{,}27$ für alle ANOVA-Vergleiche). Auch in dem Zeitraum zwischen der morgendlichen standardisierten Kalorienaufnahme und der Testmahlzeit wiesen die Probanden zwischen allen Bedingungen keine signifikant unterschiedlichen Hungerverläufe auf ($p = 0{,}52$ für den ANOVA-Interventionseffekt SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung; $p > 0{,}25$ für alle ANOVA-Vergleiche).

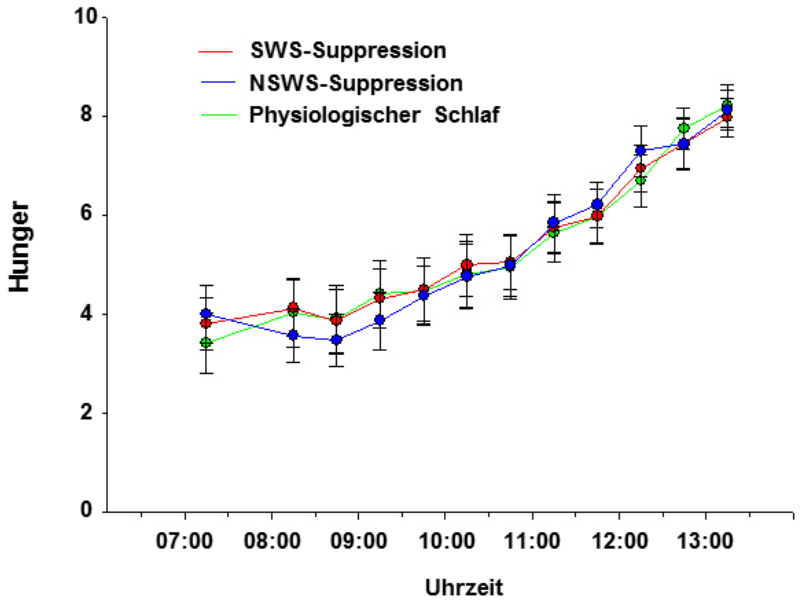



**Abbildung 5.** *Akute Wirkung von Tiefschlafsuppression auf das subjektive Hungergefühl am nächsten Tag*. Wiederholte Bewertungen des subjektiven Hungergefühls auf 10 cm langen visuellen Analogskalen mit 0 = „überhaupt nicht hungrig“ und 10 = „sehr hungrig“ nach SWS-supprimiertem, NSWS-supprimiertem und physiologischem Schlaf. Werte für 7:15 Uhr sind Einschätzungen im nüchternen Zustand. Alle weiteren Hungerbewertungen wurden zwischen standardisierter Kalorienzufuhr (8:15 Uhr) und Testmahlzeit (13:15 Uhr) erhoben. Werte sind als Mittelwerte ± SEM angezeigt.

Die subjektive Appetiteinschätzung änderte sich für keine der sechs abgefragten Appetitkategorien signifikant nach Schlafintervention (Appetit auf Süßes, $p = 0{,}30$; Salziges, $p = 0{,}50$; stärkehaltige Lebensmittel (LM), $p = 0{,}54$; Milchprodukte, $p = 0{,}53$; tierische Lebensmittel, $p = 0{,}39$; Obst und Gemüse, $p = 0{,}58$ für den jeweiligen ANOVA-Interventionseffekt SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung). Die zeitlichen Verläufe der sechs bewerteten Appetitkategorien sind in Abbildung 6 aufgeführt.

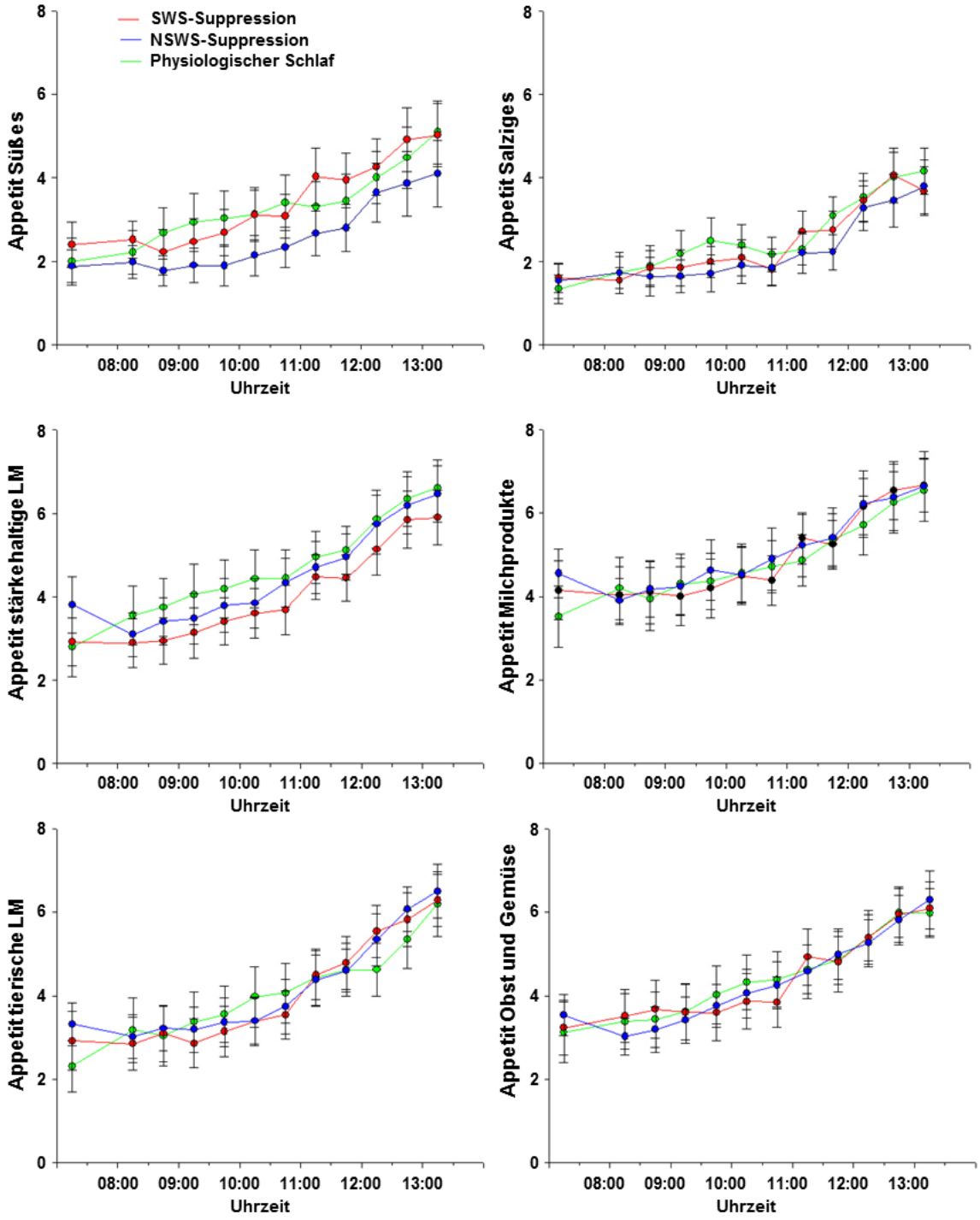



**Abbildung 6.** *Appetitbewertungen nach Tiefschlafsuppression.* Nach SWS-supprimiertem (rot), NSWS-supprimiertem (blau) und ungestörtem Schlaf (grün) wurde wiederholt der Appetit auf Lebensmittel (LM) der sechs aufgezeigten Kategorien bewertet. Dies erfolgte mithilfe von visuellen Analogskalen in einem 10 cm langen Intervall von 0 = „überhaupt kein Appetit“ bis 10 = „sehr großer Appetit“. Während die erste Appetitabfrage (7:15 Uhr) im Nüchternzustand erhoben wurde, spiegeln die nachfolgenden Einschätzungen den Appetit zwischen standardisierter Kalorienzufuhr (8:15 Uhr) und Testmahlzeit (13:15 Uhr) wider. Die Werte sind als Mittelwerte ± SEM abgebildet.

## 3.4 Nahrungsaufnahme

Die Gesamtmengen an aufgenommenen Kalorien während der ad libitum-Testmahlzeit (s. Abbildung 7) waren nach den Schlafinterventionen im Vergleich zur ungestörten Nacht unverändert (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 1815,2 ± 95,98 vs. 1795,8 ± 75,80 vs. 1842,7 ± 106,69 kcal; $p > 0,60$). Ferner blieben die prozentualen Anteile der energieliefernden Nahrungsbestandteile Kohlenhydrate, Fett und Proteine an der Gesamtenergiezufuhr durch die Schlafinterventionen unbeeinflusst (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: Kohlenhydrate, $p > 0,43$; Fett, $p > 0,38$; Proteine, $p > 0,86$).

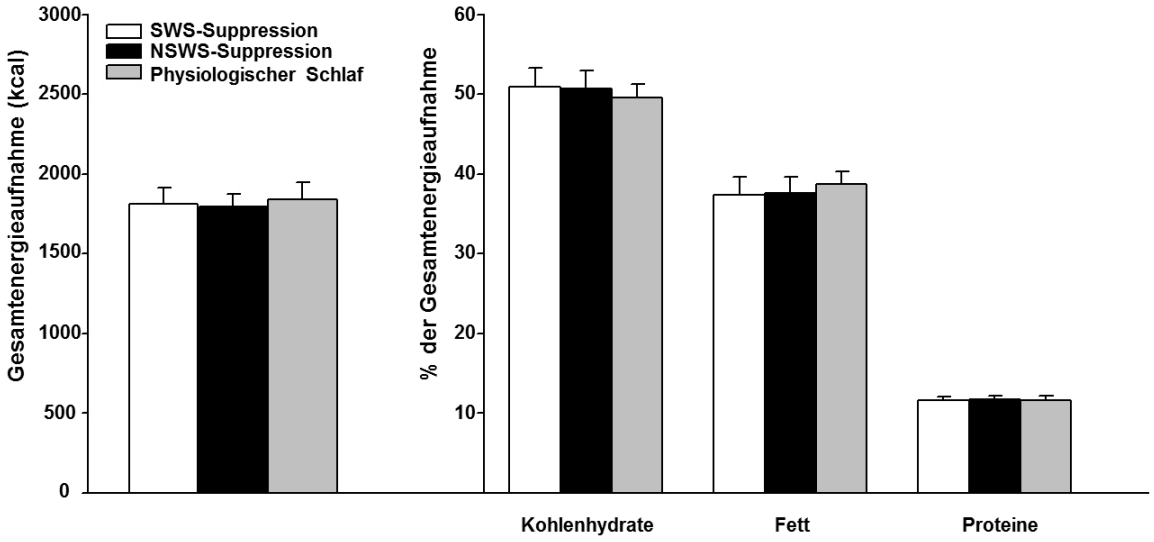



**Abbildung 7.** *Einfluss von akuter SWS-Suppression auf die ad libitum-Kalorienzufuhr und Makronährstoffzusammensetzung*. Aufgezeigt sind die Gesamtenergieaufnahme und der Anteil der Hauptnahrungsbestandteile an aufgenommenen Kalorien während der Testmahlzeit, die nach jeder Schlafbedingung (SWS-Suppression, NSWS-Suppression, physiologischer Schlaf) um 13:15 Uhr serviert wurde und von der die Probanden für 45 min ad libitum aßen. Die Werte stellen Mittelwerte ± SEM dar.

Ein Einfluss der Glukosekonzentrationen auf die während der Testmahlzeit verzehrten Kalorienmengen sowie den Ruheenergieumsatz konnte ausgeschlossen werden, da sich weder die morgendlichen Baselinewerte (aus 8:00 Uhr und 8:15 Uhr gemittelte Werte) noch die Glukosewerte um 12:15 Uhr zwischen den Bedingungen unterschieden (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung; Baseline: 5,06 ± 0,07 vs. 5,11 ± 0,06 vs. 5,04 ± 0,07 mmol/l, $p > 0,38$; 12:15 Uhr: 4,39 ± 0,10 vs. 4,50 ± 0,13 vs. 4,53 ± 0,10 mmol/l, $p > 0,20$).

## 3.5 Energieverbrauch

Im Zuge der indirekten Kalorimetrie wurde der Energieverbrauch in kcal/24 h ermittelt und für die weitere Auswertung in kcal/min umgerechnet. Daraus ergeben sich die in Abbildung 8 graphisch dargestellten Werte. Die erste Kalorimetrie (7:56 – 8:15 Uhr), die als Basalmessung vor der standardisierten Kalorienaufnahme durchgeführt wurde und somit dem Ruheenergieverbrauch (REE) entspricht, erbrachte keine Unterschiede in der Energieverwertung zwischen den drei experimentellen Bedingungen (SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung: 1,26 ± 0,03 vs. 1,25 ± 0,03 vs. 1,25 ± 0,02 kcal/min; $p > 0,77$). Mittels Baseline-Adjustierung wurde aus fünf weiteren Messungen nach der standardisierten Kalorienaufnahme (8:56 bis 13:15 Uhr) die diätinduzierte Thermogenese (DIT) ermittelt. Diese weist nach Signifikanzprüfung ebenfalls keine schlafinterventionsbedingten Unterschiede auf ($p = 0,42$ für den ANOVA-Interventionseffekt SWS- vs. NSWS- vs. Kontrollbedingung; $p > 0,27$ für alle ANOVA-Vergleiche).

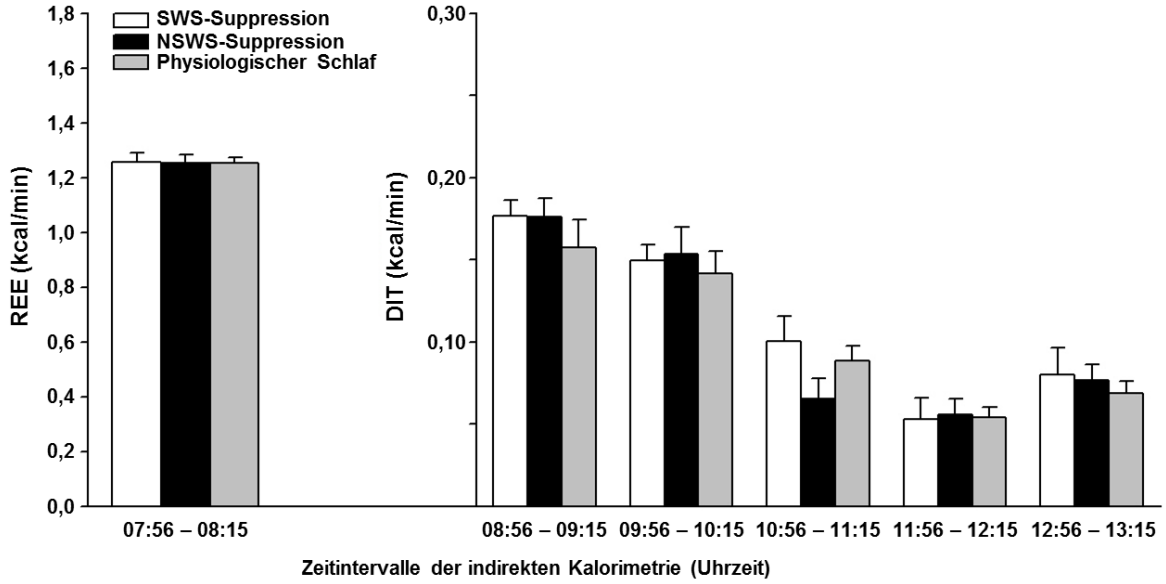



**Abbildung 8.** *Energieverbrauch nach SWS-Suppression.* Abgebildet sind Mittelwerte ± SEM. Die Werte des ersten Messintervalls (7:56 bis 8:15 Uhr) spiegeln als Basalwerte den Ruheenergieumsatz (REE) nach SWS-Suppression, NSWS-Suppression und regulärem Schlaf wider. Die Ergebnisse der fünf nachstehenden Messintervalle (8:56 bis 13:15 Uhr) zeigen ausschließlich die postprandiale Thermogenese (DIT) an.

# 4 Diskussion

In dieser Studie wurden die Auswirkungen von experimentell induziertem Tiefschlafentzug im Vergleich zu unspezifischer NSWS-Störung auf die Appetit- und Körpergewichtsregulation normalgewichtiger gesunder Männer unter Erhalt der physiologischen Gesamtschlafdauer untersucht. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, stellt eine Nacht ohne adäquate Tiefschlafphasen keinen hinreichenden Stimulus für Veränderungen der hier untersuchten Appetitregulatoren dar. Am Folgetag nach einer SWS-supprimierten Nacht, in der die Gesamtschlafdauer unverändert blieb, unterscheiden sich die Konzentrationen der Appetit-regulierenden endokrinen Parameter Leptin und Ghrelin nicht von denen einer NSWS-supprimierten oder physiologischen Nacht. Dementsprechend steigen weder die Intensitäten von Hunger noch die der einzelnen Appetitkategorien. Darüber hinaus bleibt sowohl die Energieaufnahme als auch der Energieumsatz von dieser akut induzierten Schlafstörung unbeeinflusst.

## 4.1 SWS-Suppression

Zunächst muss die Effektivität der erlangten Tiefschlafsuppression beurteilt werden. Wie die eigenen Messungen zeigen, gelang mithilfe der akustischen Stimulationen eine selektive Reduktion des Tiefschlafanteils um nahezu 80 %. Bei unveränderter Gesamtschlafdauer steigt dementsprechend lediglich der Anteil der leichten Schlafphase S2. Sowohl der Anteil an REM-Schlaf als auch der Wachanteil weichen nicht wesentlich von der physiologischen Schlafarchitektur ab. Das stimmt überein mit Beobachtungen von Tasali und Kollegen, bei denen durch selektive akustische SWS-Suppression der Tiefschlaf um annähernd 90 % reduziert und überwiegend durch S2 ersetzt wurde (Tasali et al. 2008). Ursächlich für die im Vergleich zu Tasali et al. etwas geringere Effektivität der SWS-Reduktion (~ 80 versus ~ 90 %) sind höchstwahrscheinlich methodische Abweichungen in der Charakteristik und im Einsatz des Tonsignals während des Online-Scorens. Beispielsweise galten bei Tasali et al. zwei Delta-Wellen im 15 s-Intervall als ausschlaggebend für den Start der Suppression, wohingegen im vorliegenden Versuch erst stimuliert wurde, sobald sechs Delta-Wellen im 30 s-Intervall erschienen.

Ein Vergleich für Effekte unspezifischer Schlafstadiensuppression wurde erzielt, indem ein vergleichbares Ausmaß an akustischen Störungen außerhalb des Tiefschlafes in

der NSWS-Bedingung geschaffen wurde. Dies hat vordergründig Reduktionen im REM-Schlafanteil zugunsten der leichten Schlafphase S1 zufolge. Allerdings ist der REM-Schlafanteil in der NSWS-Bedingung nicht in dem Ausmaß reduziert wie der SWS-Anteil in der SWS-Nacht, obgleich die akustische Störfrequenz in beiden Bedingungen vergleichbar war. Es ist bekannt, dass die Reaktion auf nächtliche akustische Stimuli schlafstadienabhängig ist. Während des REM-Schlafes reagiert der Organismus einerseits auf auditive Stimuli selbst weniger sensitiv als während der Non-REM-Schlafphasen, andererseits lösen Intensitätssteigerungen akustischer Signale im REM-Schlaf weniger starke Reaktionen aus (Williams et al. 1964). Bei an Intensität zunehmender akustischer Intervention kann es dazu kommen, dass das Signal in kognitive Aktivitäten während des REM-Schlafes, beispielsweise in einen Traum, integriert wird, anstatt es als externen Stimulus zu deuten (Burton et al. 1988; Maquet et al. 1996). Möglicherweise gestaltete es sich deshalb auch im eigenen Versuch schwierig, Probanden mittels akustischer Signale aus dem REM-Schlaf in eine leichte Schlafphase zu überführen. Das könnte erklären, warum im vorliegenden Versuch ein vergleichbares Ausmaß an auditiven Störsignalen in der NSWS-Nacht nicht den selektiv supprimierenden Effekt auf das REM-Schlafstadium hat wie in der SWS-Nacht.

Außerdem ist in der NSWS-Bedingung im Vergleich zur physiologischen Nacht der Tiefschlaf unbeabsichtigt reduziert. Höchstwahrscheinlich ist dies als indirektes Resultat der Versuche des Organismus zu werten, trotz unentwegter akustischer Stimuli die REM-Schlafphase zu erhalten, was in der Folge zulasten des physiologischen Tiefschlafanteils geht. Verglichen mit der Menge an SWS in der SWS-Bedingung ist diese Reduktion jedoch unerheblich. Demnach kann die NSWS-Suppressionsbedingung als geeignete Kontrolle für Effekte unspezifischer Schlafstadiensuppression außerhalb des Tiefschlafes erachtet werden.

Obgleich ein um nahezu 80 % verringerter Tiefschlafanteil enorm ist und genügt, Veränderungen im Glukosestoffwechsel zu induzieren (Herzog et al. 2013), ist nicht auszuschließen, dass die verbleibende geringfügige Menge an Tiefschlaf bei ansonsten unveränderter Schlafdauer kurzfristig genügt, um die in dieser Arbeit untersuchten Parameter des Energiestoffwechsels zu regulieren. Nichtsdestotrotz ist die erzielte Tiefschlafreduktion äußerst signifikant und erlaubt demnach uneingeschränkt die Interpretation der Daten.

## 4.2 Leptin und Ghrelin

Die Blutkonzentrationen von Leptin und Ghrelin bleiben von einer Tiefschlaf-supprimierten Nacht bei gleichbleibender Gesamtschlafdauer unbeeinflusst. Wie bisherige experimentelle Studien demonstrieren, wirkt sich kompletter und partieller Schlafentzug hingegen nachteilig auf die Appetit-regulierenden Hormone Leptin und Ghrelin aus. Demnach führt akute komplette Schlafdeprivation zu signifikant höheren Ghrelin-Konzentrationen in den Morgenstunden bis zum Frühstück, wohingegen im weiteren Tagesverlauf keine schlafentzugsbedingten Unterschiede in den Ghrelin-Konzentrationen bestehen. Allerdings sind am Folgetag einer komplett schlaflosen Nacht keine signifikanten Änderungen der Leptin-Konzentrationen zu verzeichnen (Schmid et al. 2008; Benedict et al. 2011). Die Baselinewerte von Ghrelin im eigenen Versuch, die sich zwischen den Bedingungen ebenso wenig unterscheiden wie die im Tagesverlauf bestimmten Konzentrationen, weisen darauf hin, dass unter akuter SWS-Suppression selbst der Effekt des morgendlich erhöhten Ghrelins nicht reproduziert werden kann. Indessen stimmen die eigenen Beobachtungen bezüglich Leptins mit denen nach akutem kompletten Schlafentzug überein.

Im Gegensatz dazu deckten Untersuchungen mit partieller Schlafdeprivation sowohl veränderte Ghrelin- als auch Leptin-Konzentrationen auf. Nach zwei aufeinanderfolgenden Nächten mit nur vier Stunden Schlaf sind im gesamten Tagesverlauf die Blutkonzentrationen von Ghrelin erhöht und die von Leptin vermindert (Spiegel et al. 2004b). Am ehesten müssen methodische Differenzen in Betracht gezogen werden, um den Kontrast zu den eigenen Ergebnissen zu erklären. In Untersuchungen der Arbeitsgruppe um van Cauter wurden die Mahlzeiten durch kontinuierliche Glukose-Infusionen ersetzt, um typische Fluktuationen von Hunger und Sättigung zu vermeiden (Spiegel et al. 2004b). Vermutlich eignet sich eine kontinuierliche intravenöse Kalorienzufuhr eher, Auswirkungen von Schlafsuppression auf Ghrelin und Leptin über den gesamten Tagesverlauf messbar zu machen, zumal sich ohne dieses Verfahren bei ähnlich starker Schlafdeprivation weder die Blutwerte von Ghrelin noch die von Leptin unterscheiden (Schmid et al. 2009). Auch im eigenen Versuch, in dem die Kalorien um 8:15 Uhr zwar standardisiert oral, nicht aber kontinuierlich intravenös zugeführt wurden, waren keine schlafinterventionsbedingten Konzentrationsunterschiede von Ghrelin und Leptin messbar. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass die standardisierte Kalorienzufuhr per os eher der physiologischen Nahrungsaufnahme entspricht als die dauerhaft intravenöse. Somit eignet sich die orale Kalorienzufuhr vermutlich besser, um laborexperimentelle Ergebnisse auf

das alltägliche Leben übertragen zu können. Zusätzlich sei auf die unterschiedliche Art der Schlafintervention hingewiesen, die die gegensätzlichen Ergebnisse begründen könnte. Schließlich wurde die Schlafdauer unter SWS-Suppression nicht verkürzt. Offensichtlich stellt diese Vorgehensweise eine subtilere Intervention dar als Schlafentzug.

Die Erkenntnisse aus der oben beschriebenen Literatur lassen vermuten, dass die beiden Hormone in unterschiedlichem Maße störanfällig für einen Stressor wie Schlafsuppression sind. Die Ghrelin-Spiegel sind bereits nach einer einzigen Nacht kompletten Schlafentzugs erhöht, wohingegen die Leptin-Spiegel im Blut unbeeinflusst bleiben (Schmid et al. 2008; Benedict et al. 2011). Demzufolge wären nach akuter Schlafintervention veränderte Blutwerte von Ghrelin wahrscheinlicher als von Leptin. Vor diesem Hintergrund erscheint das Ergebnis unveränderter Leptin-Konzentrationen in unserem Versuch nicht verwunderlich und stimmt zugleich mit dem Ergebnis einer Schlaffragmentations-Studie überein (Stamatakis und Punjabi 2010). In dieser waren nach zwei Nächten unspezifischer Schlaffragmentierung, die mit einer signifikanten Abnahme des Tiefschlafes assoziiert war, keine deutlichen Abweichungen in den Leptin-Konzentrationen messbar (Stamatakis und Punjabi 2010). Wie vorausgehende Untersuchungen andeuten, repräsentiert Ghrelin womöglich den im Vergleich zu Leptin zirkadian weniger inerten Botenstoff (Schmid et al. 2008), dennoch wirkt sich der kurzzeitige Tiefschlafentzug im eigenen Versuch nicht auf die Ghrelin-Konzentrationen am Folgetag aus.

Folglich muss in Erwägung gezogen werden, ob sich chronische Tiefschlafsuppression als stärkerer Stimulus erweisen könnte und letztendlich die Blutkonzentrationen von Leptin und Ghrelin ungünstig beeinflussen würde. Es gibt bereits Hinweise auf einen intensitätsabhängigen Zusammenhang zwischen der Schlafdauer und endokrin wirkenden Appetitregulatoren wie Ghrelin und Leptin. Beispielsweise wurde entdeckt, dass eine Nacht partiell verkürzten Schlafes nur tendenziell höhere Ghrelin-Konzentrationen am nächsten Morgen bewirkt und der Effekt erst signifikant wird, sobald für eine Nacht der komplette Schlaf entzogen wird (Schmid et al. 2008). Dies lässt vermuten, dass Ghrelin umso eher beeinflusst wird, je intensiver die Schlafstörung ausfällt (Schmid et al. 2008). Analog dazu verläuft die 24 h-Leptin-Amplitude umso flacher, je kürzer der nächtliche Schlaf ist (Spiegel et al. 2004a). Solche Zusammenhänge wurden bereits epidemiologisch bestätigt. So sind bei denjenigen Personen die höchsten Ghrelin- und niedrigsten Leptin-Konzentrationen zu erwarten, deren durchschnittliche Schlafdauer am kürzesten ist (Taheri et al. 2004).

Möglicherweise ist diese intensitätsabhängige Wirkung von Schlafdeprivation auf Konzentrationsveränderungen Appetit-regulierender Hormone übertragbar auf die Wiederholung der entsprechenden Schlafintervention in mehreren aufeinanderfolgenden Nächten. Einige Beobachtungen stützen diese Annahme. Beispielsweise wurden bisher selbst durch partielle Schlafdeprivation die endokrin wirksamen Komponenten, die für diese Arbeit von Bedeutung sind, nicht wesentlich beeinflusst, sofern lediglich eine einzige Nacht betroffen war (Schmid et al. 2008). Es wird bereits diskutiert, ob unter Umständen eine partiell schlafdeprivierte Nacht oder auch ein bis zwei schlaffragmentierte Nächte zu kurzfristige Stimuli darstellen, um Veränderungen in der Leptin-Amplitude auszulösen (Schmid et al. 2008; Stamatakis und Punjabi 2010; Gonnissen et al. 2013). Im Gegensatz dazu finden sich nach einem einwöchigen Untersuchungsintervall mit partieller Schlafdeprivation (7 x 4 h) verminderte Leptin-Spiegel (Guilleminault et al. 2003). In Untersuchungen der Arbeitsgruppe um van Cauter waren nach zwei Nächten partieller Schlafdeprivation (2 x 4 h) Auswirkungen auf die Ghrelin- und Leptin-Konzentrationen zu erkennen (Spiegel et al. 2004b). Offenbar kann partielle Schlafdeprivation durchaus mit erhöhten Ghrelin- und verminderten Leptin-Konzentrationen einhergehen, sobald mehrere aufeinanderfolgende Nächte betroffen sind. Das verleitet zu der Annahme, dass die Anzahl konsekutiv gestörter Nächte eine Rolle spielt, wenn es um die nachteiligen Auswirkungen von gestörtem Schlaf auf die Blutwerte von Leptin und Ghrelin geht. Insofern könnten sich durch chronische SWS-Suppression vielleicht nachteilige endokrine Effekte akkumulieren und auf lange Sicht Veränderungen im Sekretionsmuster der Appetit-regulierenden Hormone Leptin und Ghrelin hervorrufen.

Es gibt jedoch auch widersprüchliche Erkenntnisse, die die Übertragung der intensitätsabhängigen Wirkung von Schlafstörungen auf hormonelle Konzentrationsveränderungen auf die Anzahl SWS-supprimierter Nächte auf den ersten Blick erschweren. In einer Studie wurde für 14 aufeinanderfolgende Nächte die Schlafdauer auf fünfeinhalb Stunden reduziert, was sich weder auf die Ghrelin- noch auf die Leptin-Spiegel auswirkte (Nedeltcheva et al. 2009). Allerdings ist zu beachten, dass in besagter Studie größtenteils übergewichtige männliche und weibliche Testpersonen höheren Alters untersucht wurden. Übergewichtige und Adipöse haben bekanntlich pathologisch veränderte Hormonkonzentrationen im Sinne von erhöhtem Serumleptin (Considine et al. 1996) sowie verringertem zirkulierenden Plasmaghrelin (Tschöp et al. 2001). Ihre hormonelle Reaktion auf Schlafintervention ist daher wahrscheinlich andersartig ausgeprägt als bei Normalgewichtigen.

Die genauen Mechanismen, die den veränderten Blutwerten von Ghrelin und Leptin infolge Schlafentzugs zugrunde liegen, sind noch nicht bekannt. Dort, wo es gelang, eine erhöhte Ghrelin- oder verminderte Leptin-Konzentration nach Schlafentzug nachzuweisen, werden verschiedene mediatorische Faktoren diskutiert, die selbst durch Schlafintervention beeinflusst werden und zugleich Determinanten der Leptin- und Ghrelinwirkung sind. So modulieren beispielsweise sympathische und parasympathische Aktivitäten die beiden Hormone. Die Beobachtung, dass vagotomierte Ratten vermehrt Ghrelin sezernieren, deutet auf einen inhibierenden Einfluss des parasympathischen Nervensystems auf die Ghrelinsekretion hin (van der Lely et al. 2004). Subchronische selektive sowie nicht-selektive SWS-Suppression gehen mit verminderter vagaler Aktivität einher (Tasali et al. 2008; Stamatakis und Punjabi 2010). Deswegen wäre die gesteigerte Ghrelinsekretion, wie sie bei Schlafentzug beschrieben wurde, durchaus auch nach SWS-Suppression vorstellbar. Diese Hypothese kann jedoch durch die hier gewählte Studienkonzeption der akuten SWS-Suppression nicht bestätigt werden.

Katecholamine zeigen als Komponenten des sympathischen Nervensystems einen inhibitorischen Effekt auf Leptin (Rayner und Trayhurn 2001) und ihre Konzentrationen sind unter Schlafdeprivation erhöht (Irwin et al. 1999). Passend dazu beobachtete die Forschungsgruppe um van Cauter neben der Leptinreduktion nach partieller Schlafdeprivation eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems (Spiegel et al. 2004a). Es ist bekannt, dass während der Tiefschlafphasen die Noradrenalin-Konzentrationen ein physiologisches Minimum erreichen gegenüber den leichteren und den REM-Schlafphasen (Irwin et al. 1999). Demzufolge könnten bei SWS-Entzug spekulativ die Noradrenalin-Konzentrationen erhöht sein. Tatsächlich konnten Untersuchungen zeigen, dass ein verminderter Tiefschlafanteil zumindest mit allgemein erhöhter Sympathikusaktivität assoziiert ist (Tasali et al. 2008; Stamatakis und Punjabi 2010). Insofern wären reduzierte Blutwerte von Leptin nach SWS-Suppression durchaus denkbar, was jedoch mittels des hier angewandten Studiendesigns nicht bestätigt wird. Gleichzeitige Messungen sympathischer wie parasympathischer Aktivitäten wären nützlich, diesen Zusammenhang zwischen Tiefschlafsuppression und Leptin und Ghrelin künftig zu eruieren.

Alternativ kann die fehlende Reaktion beider Hormone nach SWS-Suppression durch das eingeschränkte Messintervall bedingt sein. Da die letzte Blutprobe um 13:15 Uhr entnommen wurde, ist keine Aussage über den weiteren zeitlichen Konzentrationsverlauf von Leptin und Ghrelin möglich. Ferrara und Mitarbeitern gelang es, das Wissen über das in der Einleitung beschriebene SWS-Rebound-Phänomen zu erweitern. SWS-Rebound

beschreibt den Effekt, dass in der Erholungsnacht nach vorausgegangener Schlafdeprivation der Anteil von Tiefschlaf an der Gesamtschlafdauer signifikant steigt (Borbély et al. 1981; Brunner et al. 1993; Akerstedt et al. 2009). Analog zu den Erkenntnissen nach Schlafdeprivation tritt der Effekt vermehrten SWS-Anteils in einer Erholungsnacht ebenfalls auf, wenn zuvor zwei Nächte in Folge der SWS selektiv nahezu komplett supprimiert wurde, ohne dabei die Gesamtschlafdauer zu verringern (Ferrara et al. 1999). Interessanterweise werden Ghrelin schlaffördernde Eigenschaften zugeschrieben, die insbesondere den SWS-Anteil betreffen. Nach intravenöser Substitution des Hormons zu Beginn einer Nacht schlafen junge gesunde Männer bedeutend tiefer, da sowohl die im Tiefschlaf verbrachte Zeit als auch die Delta-Aktivität zunimmt (Weikel et al. 2003). Wenn der Organismus nach selektivem SWS-Entzug zu SWS-Rebound tendiert und Ghrelin genau diese Schlafphase fördert, müsste das Hormon endogen erwartungsgemäß ansteigen. Berichten zufolge ist die Ghrelin-Konzentration zu Beginn einer Erholungsnacht nach Schlafentzug tendenziell erhöht (Schüssler et al. 2006). Die Ergebnisse unter SWS-Suppression zeigen allerdings, dass ein solcher Effekt zumindest nicht im Laufe des Vormittags nach einer einzigen SWS-supprimierten Nacht auftritt.

Limitierend sei darauf hinzuweisen, dass in unserer Studie keine 24 h-Hormonprofile erstellt wurden. Sowohl Leptin als auch Ghrelin folgen allerdings einer zirkadianen Rhythmik. In der ersten SWS-reichen Nachthälfte steigen ihre Konzentrationen auf ein Maximum an. Diese nächtliche Amplitude fällt geringer aus, wenn der nächtliche Schlaf fehlt (Simon et al. 1998; Mullington et al. 2003; Dzaja et al. 2004). Es wäre interessant, festzustellen, ob auch SWS-Suppression, bei der überwiegend in der ersten Nachthälfte akustisch interveniert wird, einen insuffizienten nächtlichen Leptin- und Ghrelinanstieg induziert. Solch ein potenziell abgeschwächter Anstieg könnte zur Körpergewichtszunahme beitragen. So wurde für Leptin eine inverse Relation zwischen der Zunahme von Körperfett und nächtlichem Anstieg der Serumkonzentrationen beobachtet (Matkovic et al. 1997). Ebenso könnte ein abgeschwächter nächtlicher Ghrelinanstieg eine wesentliche Rolle in der Pathogenese einer positiven Energiebilanz spielen, obwohl die verminderte nächtliche Sekretion eines orexigen wirkenden Hormons dem ersten Anschein nach das Gegenteil vermuten ließe. Jedoch spricht die Beobachtung, dass bei adipösen Personen der nächtliche Ghrelinanstieg im Vergleich zu normalgewichtigen abgeschwächt ist, eher dafür, dass ein insuffizienter nächtlicher Ghrelinanstieg für Adipositas prädisponiert (Yildiz et al. 2004).

Weiterhin ist zu bemerken, dass in der vorliegenden Untersuchung lediglich peripher zirkulierende Hormonspiegel bestimmt wurden. Über mögliche Hinweise auf

zentralnervöse Resistenzentwicklungen nach Schlafintervention kann hier keine Aussage getroffen werden. Erstaunlicherweise wird aber ein möglicher Resistenzmechanismus mit inadäquatem Schlaf in Zusammenhang gebracht (Knutson et al. 2007). Erwiesenermaßen führt der Stressor Schlafentzug zu einem Anstieg des Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein) im Blut (Meier-Ewert et al. 2004). Dieses Akute-Phase-Protein inhibiert die Bindung von Leptin an seinen Rezeptor (Chen et al. 2006). Wenn – rein spekulativ - der Nachweis gelänge, dass CRP-Konzentrationen durch selektive SWS-Suppression erhöht sind, könnten Rückschlüsse auf eine potenziell verminderte Leptinwirkung gezogen werden, die zur Adipositas beitragen könnte (Morris und Rui 2009). Tatsächlich sind bei OSAS-Patienten, die nachweislich ein SWS-Defizit aufweisen (Mokhlesi et al. 2012), die CRP-Konzentrationen am Tage überproportional erhöht (Mills et al. 2009). Dieser Zusammenhang blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI signifikant. Allerdings ist dieses Akute-Phase-Protein hoch unspezifisch und durch verschiedenste genetische, Umwelt- und krankheitsassoziierte Faktoren beeinflussbar (Fröhlich et al. 2000; Pepys und Hirschfield 2003; Nazmi und Victora 2007). Daher gestaltet sich eine experimentelle Untersuchung des Zusammenhangs zwischen reduziertem Tiefschlaf und erhöhten CRP-Werten als potenzielle Ursache für eine verminderte Leptinwirkung vermutlich schwierig.

### 4.3 Hunger, Appetit und Nahrungsaufnahme

Übereinstimmend mit den unveränderten Appetit-regulierenden Hormonen beeinflusst Tiefschlafsuppression über die Dauer einer Nacht weder das Hungergefühl noch den Appetit am Folgetag. Zudem sind keine Unterschiede in der Menge aufgenommener Nahrung und deren Makronährstoffzusammensetzung nachweisbar. Neuen Analysen zufolge sind reziproke Veränderungen Leptins (Reduktion) und Ghrelins (Anstieg) assoziiert mit vermehrtem Hunger- und Appetitempfinden. Die Steigerung des Hungers nach partieller Schlafdeprivation korreliert stark mit dem Anstieg des Verhältnisses von Ghrelin zu Leptin; demnach hängt die Intensität der Empfindungen Hunger und Appetit deutlich von der Ghrelin-Leptin-Relation ab (Spiegel et al. 2004b). Die Reduktion von Leptin kann ein Prädiktor für Hunger sein (Spiegel et al. 2004b) und mit Ghrelin als Appetit-stimulierendem Hormon sind Konzentrationsverläufe zu erwarten, die mit dem Kurvenverlauf von Hunger- und Appetitbewertungen übereinstimmen (Cummings et al. 2004). In Studien mit morgendlich verstärktem Hungerempfinden nach komplettem

Schlafentzug wurden zugleich höhere morgendliche Ghrelinwerte gemessen (Schmid et al. 2008; Benedict et al. 2011). Die bisherige Literatur gibt mehrheitlich keine Hinweise darauf, dass ohne Ghrelin- oder Leptinveränderungen das Hungerempfinden nach Schlafdeprivation beeinflusst wird. Die in dem vorliegenden Experiment unveränderten Appetithormone könnten somit eine Begründung für die annähernd gleichbleibenden Hunger- und Appetitbewertungen zwischen den Schlafbedingungen sein.

Es fällt auf, dass in unserer Studie der zeitliche Verlauf des subjektiven Hungergefühls initial nicht mit dem der Ghrelin-Konzentrationen übereinstimmt - entgegen der soeben beschriebenen Assoziation zwischen Ghrelin-Konzentrationen und Hungerbewertungen (Cummings et al. 2004). Die Ghrelinwerte sinken vom Messbeginn stetig bis 9:15 Uhr; im weiteren Verlauf zeigt sich bis zum Messende vor der Testmahlzeit eine deutliche Steigerung, die Ghrelins mahlzeitinitiierendem Charakter entspricht (Cummings et al. 2001). Die Hunger- und Appetitbewertungen bleiben hingegen bis 9:15 Uhr auf dem initialen Niveau, abweichend vom Verlauf der Ghrelin-Konzentrationen. Es sei darauf hingewiesen, dass die bei Cummings und Kollegen beobachtete Assoziation mittels Darreichung reichhaltiger Mahlzeiten nachgewiesen wurde (Cummings et al. 2004). Offenbar ist die Energiemenge und Darreichungsform der standardisierten Kalorienaufnahme im eigenen Versuch um 8:15 Uhr zwar suffizient, die gastrale Ghrelinsekretion zu reduzieren, nicht jedoch das Appetit- und Hungerempfinden entsprechend zu beeinflussen. Folgende Beobachtung stützt diese Hypothese: die Hungereinschätzungen im Verlauf entsprechen denen aus vorigen Versuchen, in denen nach physiologischem Schlaf die Hungerempfindungen mithilfe von visuellen Analogskalen analysiert wurden und in denen durch kontinuierliche intravenöse Glukose-Infusionen mahlzeitbezogene Schwankungen von Hunger vermieden werden sollten (Spiegel et al. 2004b).

Die in Schlafdeprivationsstudien beobachtete vermehrte Nahrungsaufnahme nach Schlafentzug (Bosy-Westphal et al. 2008; Brondel et al. 2010) könnte als Kompensationsmechanismus des Körpers gewertet werden, die im nächtlichen Wachzustand entstandene Energieschuld zu begleichen, da während einer schlaflosen Nacht der zerebrale Glukosebedarf erhöht ist (Maquet 1995) und der Energieverbrauch deutlich ansteigt (Jung et al. 2011). Während des Schlafes selbst sind es insbesondere die Tiefschlafphasen, in denen die zerebrale Glukoseverwertung (Maquet 1995) und der Energieverbrauch auf ein Minimum reduziert werden (Jung et al. 2011). Demnach wäre ein vermehrter Kalorienbedarf nach SWS-Suppression denkbar. Wie die eigenen Ergebnisse zeigen, ist dieser Einfluss jedoch nicht nach einmaligem SWS-Entzug messbar, da die

während der Testmahlzeiten verzehrten Kalorienmengen und deren Nährstoffzusammensetzungen in allen drei experimentellen Bedingungen nicht signifikant voneinander abweichen. Anscheinend ist keine Energieschuld entstanden, die der Körper bereits am Folgetag hätte kompensieren wollen.

Möglicherweise wird dies bereits durch die fehlenden Veränderungen der Leptin- und Ghrelin-Konzentrationen angezeigt. Wenn sich katabole und anabole Wirkungen Leptins und Ghrelins im Einklang befinden, sind fehlende Differenzen in der Menge aufgenommener Kalorien nachvollziehbar. Ergebnisse von Lübecker Arbeitsgruppen stützen diese These. Demnach nimmt passend zu den unveränderten Hormonspiegeln von Leptin und Ghrelin nach zwei Nächten verkürzten Schlafes (2 x 4 h 15 min) weder das subjektive Hungerempfinden noch der Verzehr von Lebensmitteln zu (Schmid et al. 2009). In besagter Studie erfolgte die Kalorienzufuhr durch Mahlzeiten und Zwischenmahlzeiten (Snacks), von denen am gesamten postinterventionellen Tag ad libitum gegessen werden durfte. Die Probanden nahmen nach der zweiten verkürzten Nacht insgesamt 3969 ± 258 kcal und nach der regulären Schlafnacht 4070 ± 285 kcal auf. Schlafentzugsbedingte Unterschiede in der Nährstoffzusammensetzung blieben ebenfalls aus (Schmid et al. 2009). Ferner zeigte sich in einer Studie mit komplettem Schlafentzug kein signifikanter Unterschied in der Menge aufgenommener Kalorien während einer 30-minütigen Testmahlzeit, die zu einem Zeitpunkt serviert wurde (17:30 Uhr), zu dem der Effekt erhöhter Ghrelin-Konzentrationen nicht mehr signifikant war. Die Probanden verzehrten nach der komplett schlaflosen Nacht 7,3 ± 0,6 MJ (≈ 1744 kcal) und nach regulärem Schlaf 7,8 ± 0,6 MJ (≈ 1863 kcal) bei ebenfalls unveränderter Makronährstoffaufnahme (Benedict et al. 2011).

Bemerkenswerterweise nahmen die Versuchspersonen der eigenen Studie innerhalb aller Experimentalbedingungen generell eine verhältnismäßig hohe Menge an Energie während der 45-minütigen Testmahlzeit zu sich. Der Energiegehalt der von 13:15 bis 14:00 Uhr verzehrten Nahrung entspricht nahezu dem Ruheenergiebedarf des gesamten Tages eines jungen Mannes (Müller et al. 2004). Dieser Effekt übermäßiger Energieaufnahme unabhängig von der Schlafintervention trat bereits in vorherigen Untersuchungen auf (Schmid et al. 2009; Benedict et al. 2011). Ausgehend von der Beobachtung, dass das Ausmaß der Nahrungsaufnahme von der Menge an verfügbaren schmackhaften Lebensmitteln abhängt (Raynor und Wing 2007), vermuteten die Autoren, dass die Nahrungsaufnahme der Probanden einem Decken-Effekt unterliegt, der feine schlafinterventionsbedingte Unterschiede in der Nahrungsaufnahme maskieren könnte und wahrscheinlich auf die hohe Menge der dargebotenen appetitlichen Speisen

zurückzuführen ist (Schmid et al. 2009). Demzufolge könnte der übermäßigen Energieaufnahme in der vorliegenden Untersuchung ebenfalls ein Decken-Effekt zugrunde liegen. Die hohe Schmackhaftigkeit und Reichhaltigkeit der servierten Nahrungsmittel während des Testbuffets könnte bewirkt haben, dass die Probanden in allen Versuchsbedingungen maximal viel aßen und folglich potenzielle Unterschiede nach SWS-Suppression nicht messbar waren.

Der Umstand, dass nach Tiefschlafsuppression nicht mehr Kalorien verzehrt werden, als nach regulärem Schlaf, ist angesichts der unveränderten Hormonspiegel von Ghrelin und Leptin sowie den gleichbleibenden Hungerbewertungen zwar nachvollziehbar, aufgrund der Vielzahl an nahrungsregulierenden Faktoren allerdings keineswegs allein dadurch zu erklären. Beispielsweise zeigen jüngste Untersuchungen, dass der Kalorienverzehr während einer Testmahlzeit unter Umständen durch die Level der zerebralen Hochenergiephosphate, nicht jedoch durch die Intensität des Hungergefühls hervorgesagt werden kann (Jauch-Chara et al. 2012). Zudem deuten vorangegangene Beobachtungen aus Schlafstudien darauf hin, dass vermehrte Nahrungsaufnahme nach Schlafentzug nicht zwingend mit reziproken Veränderungen der Leptin- und Ghrelinsekretion sowie verstärktem Hungergefühl einhergehen muss. Interessanterweise kann sich das Essverhalten nach Schlafdeprivation durchaus ändern, ohne von Modulationen in den Hormonkonzentrationen begleitet zu werden (Nedeltcheva et al. 2009) und ohne stärkeren Hunger zu verspüren (Bosy-Westphal et al. 2008; St-Onge et al. 2011). Beispielsweise ist nach vier Nächten konsekutiv reduzierter Schlafdauer (7 h, 6 h, 6 h, 4 h) die Energieaufnahme größer als nach neun Stunden Schlaf, obwohl der subjektiv eingeschätzte Hunger unbeeinflusst bleibt (Bosy-Westphal et al. 2008). Allerdings wurde bei dieser Studie die Kalorienaufnahme anhand von diätetischen Aufzeichnungen der (teilweise übergewichtigen bis adipösen weiblichen) Probanden ausgewertet und nicht kontrolliert gemessen.

In einer weiteren Studie fiel nach subchronischer partieller Schlafdeprivation (14 x 5,5 h) eine erhöhte Energieaufnahme auf, obgleich die Hormonspiegel von Leptin und Ghrelin unbeeinflusst blieben. In diesem Zusammenhang war der Effekt erhöhter Kalorienzufuhr durch Zwischenmahlzeiten (Snacks) bedingt, nicht aber durch Hauptmahlzeiten (Nedeltcheva et al. 2009). Die Autoren vermuten einen Zusammenhang mit dem Belohnungswert von Nahrungsaufnahme. Zusätzlich beobachtete die Arbeitsgruppe um Jones, dass nach partiellem Schlafentzug Gelegenheiten zum Essen häufiger wahrgenommen werden, als nach regulärem Schlaf (St-Onge et al. 2011). Da im jeweiligen Untersuchungsintervall der eigenen Studie die Kalorienzufuhr standardisiert

wurde und lediglich anhand einer einzigen ad libitum-Testmahlzeit um die Mittagszeit die individuelle Nahrungsaufnahme überprüft wurde, sind keine Aussagen über das Snackverhalten und die Essfrequenz möglich. Es ist denkbar, dass nachteilige Effekte von Tiefschlafsuppression auf das Essverhalten im weiteren Tagesverlauf unentdeckt blieben. In der Tat wurde experimentell beobachtet, dass sich SWS-Suppression bei unveränderter Gesamtschlafdauer insbesondere am Nachmittag und Abend ungünstig auf das Hungerempfinden auswirkt (Broussard et al. 2008). Für zukünftige Untersuchungen wäre daher wünschenswert, das Intervall der Testphase weiter auszudehnen.

Außerdem ist der gesteigerte Verzehr von Snacks nach partieller Schlafdeprivation in besagter Studie von Nedeltcheva und Mitarbeitern nur abends und nachts zwischen 19 und 7 Uhr signifikant, nicht aber tagsüber zwischen 7 und 19 Uhr (Nedeltcheva et al. 2009). Wenn die physiologische Schlafdauer der Probanden wie in unserer Studie erhalten bleibt, ist die zeitliche Gelegenheit zum Essen trotz Schlafintervention nicht größer und erklärt möglicherweise, dass Schlafstörung bei erhaltener Gesamtschlafdauer nicht von vermehrter Energiezufuhr begleitet wird.

## 4.4 Energieverbrauch

Wie bisherige Untersuchungen zeigen, kommt es durch kompletten Schlafentzug zu einer deutlichen Reduktion des Energieumsatzes am Folgetag (Benedict et al. 2011). Die Vermutung, dass dabei bezüglich der verschiedenen Schlafphasen insbesondere das Tiefschlafdefizit entscheidend für den verringerten Energieverbrauch am Tage ist, konnte durch die Anwendung des SWS-Suppressionsprotokolls in der eigenen Studie nicht bestätigt werden. Der nach akuter selektiver SWS-Suppression gemessene Energieumsatz weicht nicht signifikant von dem nach NSWS-supprimiertem oder regulärem Schlaf ab. Benedict et al. gelang es, aufzuzeigen, dass bereits nach einer Nacht kompletten Schlafentzugs sowohl der Ruheenergieverbrauch (REE) als auch die diätinduzierte Thermogenese (DIT) sinkt (Benedict et al. 2011). Die Autoren spekulierten über eine eventuelle Bedeutung speziell von SWS für die Regulation des Energieverbrauchs, denn unter partieller Schlafdeprivation, bei der die SWS-reiche erste Nachthälfte erhalten bleibt und nur ein Teil der REM-Schlaf-reichen zweiten Nachthälfte entzogen wird, ändert sich der tagsüber gemessene REE nicht. Dies gilt selbst dann, wenn die Schlafzeit für 14 Nächte in Folge auf 5,5 h limitiert wird (Bosy-Westphal et al. 2008; Nedeltcheva et al. 2009; St-Onge et al. 2011).

Der REE und die DIT werden durch selektive SWS-Suppression mit gleichbleibender Gesamtschlafdauer nicht beeinflusst; damit stellt SWS-Entzug über die Dauer einer Nacht - im Gegensatz zu totalem Schlafentzug (Benedict et al. 2011) - keinen ausreichenden Reiz für signifikante Veränderungen im Energieumsatz dar. Indessen wäre denkbar, dass positive Ergebnisse bei solch moderater Schlafintervention wie SWS-Suppression nur unter chronischen Bedingungen messbar wären.

Möglicherweise ist der ausbleibende Effekt von selektiver SWS-Suppression auf den Energieumsatz auf die unveränderten Konzentrationen von Ghrelin und Leptin zurückzuführen. Leptin werden Thermogenese-fördernde Eigenschaften zugesprochen, da es einerseits über die hypothalamischen Schaltkreise das sympathische Nervensystem aktiviert und andererseits direkt im Skelettmuskel die Fettsäureoxidation stimuliert (Minokoshi et al. 2002; Silva 2006). Demgegenüber stehen Ghrelins Fähigkeiten, über zentralnervöse Signalweiterleitung die Fettsäureoxidation zu vermindern (Nogueiras et al. 2008). In der bisherigen Literatur liegen kaum Informationen über den Einfluss dieser beiden Hormone auf den täglichen Energieverbrauch vor. Untersuchungen am Menschen zeigen jedoch, dass beispielsweise Ghrelin ein potenzieller Marker für verminderten Energieumsatz ist, da seine Konzentration negativ mit dem REE und der DIT korreliert (St-Pierre et al. 2004). In diesem Zusammenhang verwundert es nicht, dass bei unbeeinflussten Leptin- und Ghrelin-Spiegeln nach SWS-Suppression weder der REE noch die DIT verändert ist. Bisherige Untersuchungen nach partieller Schlafdeprivation bestätigen diese Beobachtung. In einer Studie, in der die Leptin- und Ghrelin-Konzentrationen von subchronischer Schlafverkürzung unbeeinflusst blieben, waren auch der REE und die DIT unverändert (Nedeltcheva et al. 2009). Beim Nachweis eines verminderten REE und einer reduzierten DIT am Folgetag nach komplettem Schlafentzug waren passend dazu die morgendlichen Ghrelinwerte erhöht (Benedict et al. 2011). In einer Studie mit zum Teil übergewichtigen bis adipösen Personen weiblichen Geschlechts, in der nach verkürzter Schlafdauer eine gesteigerte DIT gemessen wurde, waren zugleich erhöhte Leptin-Konzentrationen nachweisbar (Bosy-Westphal et al. 2008). Es ist anzunehmen, dass sich der Energieverbrauch in unserer Studie aufgrund gleichbleibender Hormonverhältnisse von Leptin und Ghrelin nicht veränderte. Das unterstreicht die Bedeutung eines ausgewogenen Verhältnisses dieser beiden Hormone für den Energieverbrauch.

Limitierend muss angemerkt werden, dass von den Komponenten des Gesamtenergieumsatzes anhand des gegenwärtigen Studienprotokolls nur der REE und die DIT, nicht aber der durch körperliche Aktivität induzierte Energieverbrauch (AEE) erfasst

wurde, da die Probanden zu körperlicher Ruhe instruiert wurden, um einheitliche Messungen des REE und der DIT zu gewährleisten. Unter Alltagsbedingungen (nicht-Laborbedingungen) wäre allerdings nicht auszuschließen, dass die körperliche Aktivität und der AEE am Folgetag nach SWS-Suppression grundsätzlich verringert sind und demzufolge einer ausgeglichenen Energiebilanz entgegenwirken. Kürzlich wurde beobachtet, dass nach Schlafentzug die Bereitschaft zu körperlicher Aktivität vermindert ist (Schmid et al. 2009; St-Onge et al. 2011). Möglicherweise wird dieser Effekt durch erhöhte Schläfrigkeitsgefühle nach Schlafmangel vermittelt (Knutson et al. 2007). In dieser Untersuchung war die subjektiv bewertete Schläfrigkeit am Morgen nach akustischer Schlafintervention erhöht, sodass über eine verminderte körperliche Aktivität und demzufolge reduzierten aktivitätsbezogenen Energieverbrauch nach SWS-Suppression spekuliert werden könnte. Allerdings wäre dieser Effekt weniger SWS- als NSWS-spezifisch, da das Schläfrigkeitsempfinden in der NSWS-Bedingung signifikant ($p = 0,01$) und in der SWS-Bedingung nur tendenziell ($p = 0,07$) höher eingeschätzt wurde als nach physiologischem Schlaf.

Jüngste Erkenntnisse mit höherer Messgenauigkeit und Erfassung des täglichen Gesamtenergieumsatzes weichen allerdings sowohl von diesen Spekulationen als auch von den Erkenntnissen Benedicts und Mitarbeitern ab und unterstützen wiederum die unerwarteten Ergebnisse der eigenen Arbeit. Beispielsweise änderte sich in einer Studie mit komplettem Schlafentzug - verglichen mit regulärem Schlaf - der Gesamtenergieverbrauch am Folgetag nicht (Jung et al. 2011). Des Weiteren ließen sich in einer Schlaffragmentations-Studie mit nicht-selektiver SWS-Suppression über zwei Nächte, in der der tägliche Gesamtenergieverbrauch in einer Respirationskammer über 48 h gemessen wurde, keine Veränderungen im Gesamt- und Ruheenergieumsatz nachweisen, obwohl die Probanden vermehrt über subjektive Schläfrigkeitsgefühle und körperliche Erschöpfung berichteten (Hursel et al. 2011). Übereinstimmend mit den vorliegenden Ergebnissen scheint der Tiefschlaf allein nicht entscheidend für die kurzfristige Regulation des Energieverbrauchs am Tage zu sein. Dennoch ist es denkbar, dass sich bei Ansammlung SWS-supprimierter (und NSWS-supprimierter) Nächte eine positive Energiebilanz auf der Basis eines reduzierten Energieumsatzes entwickelt. Das ließe sich durch Untersuchungen aller Komponenten des täglichen Gesamtenergieumsatzes bei chronischer SWS- und NSWS-Suppression entscheiden.

## 4.5 Schlussfolgerungen

Entgegen der Erwartungen trägt kurzfristige selektive Tiefschlafsuppression unter Erhalt der physiologischen Gesamtschlafdauer nicht zur Entwicklung einer positiven Energiebilanz bei, die sich durch eine den Gesamtenergieumsatz übersteigende Nahrungsaufnahme auszeichnet. Die auf der Grundlage bisheriger Erkenntnisse angenommenen Veränderungen der Leptin- und Ghrelin-Konzentrationen, des Hunger- und Appetitempfindens, der Nahrungsaufnahme sowie des Energieverbrauchs konnten in dieser Studie nicht bestätigt werden. Als entscheidende Limitation bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss die Anzahl von lediglich einer Tiefschlaf-supprimierten Nacht angemerkt werden. Möglicherweise werden nachteilige Auswirkungen von Tiefschlafmangel auf die Energiebilanz erst bei Chronifizierung ersichtlich. Eine längerfristige Tiefschlafsuppression käme auch dem chronischen Charakter von Tiefschlafmangel bei klinisch relevanten Erkrankungen wie beispielsweise dem Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom näher, welches nachweislich mit einem erhöhten Risiko für Fettleibigkeit einhergeht.

Insgesamt bleibt zu klären, ob chronische Defizite in der Tiefschlafqualität für Übergewicht und Adipositas prädisponieren. Mögliche Langzeitfolgen von Tiefschlafmangel bezüglich dieser Fragestellung zu untersuchen, könnte wichtige neue Einblicke in die Ursache und Behandlung der Adipositas verschaffen und sollte Gegenstand zukünftiger Studien sein. Untersuchungen mit spezifischer Tiefschlafsuppression und unspezifischer Schlafstörung über einen längeren Zeitraum hinweg wären sinnvoll, um diese spannende Thematik künftig eingehender zu erkunden.

# 5 Zusammenfassung

Schlaf ist über neuroendokrine Mechanismen in die Regulation des Essverhaltens und des Körpergewichts integriert. Eine unzureichende Schlafdauer als adipogener Risikofaktor ist wissenschaftlich gesichert. Jüngsten Berichten zufolge wirkt sich auch eine reduzierte Schlafqualität trotz physiologischer Schlafdauer ungünstig auf die Energiebilanz aus. Insbesondere Tiefschlafmangel - charakteristisch für zahlreiche Erkrankungen - ist epidemiologisch mit erhöhtem Risiko für Körpergewichtszunahme assoziiert. Die dem zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind jedoch weitgehend unerforscht.

Ziel dieser Dissertation war es daher, zu prüfen, ob durch spezifische Suppression der Tiefschlafphasen - im Vergleich zu unspezifischer Schlafstörung und regulärem Schlaf - vermehrt orexigene Mechanismen aktiviert werden, auf denen die Entwicklung einer positiven Energiebilanz basiert. Im Mittelpunkt dieser Untersuchungen standen die Modulation der Hormonkonzentrationen von Leptin und Ghrelin durch selektive Tiefschlafsuppression und der Einfluss einer Konzentrationsänderung dieser Appetit-regulierenden Parameter auf das Essverhalten und den Energieverbrauch.

Dafür wurden 17 junge, gesunde, normalgewichtige Männer unter jeweils drei experimentellen Schlafbedingungen in randomisierter Reihenfolge untersucht: Bei konstanter Gesamtschlafdauer wurde mittels akustischer Stimuli entweder der Tiefschlaf selektiv supprimiert, nicht-Tiefschlafstadien gestört oder der reguläre Schlaf gewährleistet. Im Tagesverlauf nach einer jeden Schlafbedingung wurden wiederholt die Blutwerte von Leptin und Ghrelin bestimmt, das subjektive Hunger- und Appetitempfinden beurteilt, die Kalorienzufuhr ermittelt und der Energieverbrauch gemessen.

Wie sich wider Erwarten herausstellte, moduliert kurzfristige Tiefschlafsuppression die Sekretionsmuster von Leptin und Ghrelin nicht, sodass auch das Hunger- und Appetitempfinden unbeeinflusst bleibt. Nach lediglich einer Tiefschlaf-supprimierten Nacht ist zudem weder die Kalorienzufuhr erhöht noch der Energieverbrauch vermindert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine verminderte Tiefschlafqualität zumindest dann kein adipogenes Potenzial besitzt, wenn sie über die Dauer einer einzigen Nacht währt. Für die akute Appetit- und Körpergewichtsregulation ist Tiefschlaf demnach nicht entscheidend.

# 6 Literaturverzeichnis


Aeschbach, D., A. J. Cutler, et al. (2008). "A Role for Non-Rapid-Eye-Movement Sleep Homeostasis in Perceptual Learning." The Journal of Neuroscience **28**(11): 2766-2772.

Akerstedt, T., G. Kecklund, et al. (2009). "Sleep homeostasis during repeated sleep restriction and recovery: support from EEG dynamics." Sleep **32**(2): 217-222.

Alberti, K. G. M. M., P. Zimmet, et al. (2005). "The metabolic syndrome?a new worldwide definition." The Lancet **366**(9491): 1059-1062.

Allison, D., M. Neale, et al. (1996). "Assortative mating for relative weight: Genetic implications." Behavior Genetics **26**(2): 103-111.

Anderson, M. L. and D. A. Matsa (2011). "Are Restaurants Really Supersizing America?" American Economic Journal: Applied Economics **3**(1): 152-188.

Bado, A., S. Levasseur, et al. (1998). "The stomach is a source of leptin." Nature **394**(6695): 790-793.

Banks, W. A., A. J. Kastin, et al. (1996). "Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin." Peptides **17**(2): 305-311.

Banks, W. A., M. Tschöp, et al. (2002). "Extent and Direction of Ghrelin Transport Across the Blood-Brain Barrier Is Determined by Its Unique Primary Structure." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics **302**(2): 822-827.

Beccuti, G. and S. Pannain (2011). "Sleep and obesity." Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care **14**(4): 402-412.

Benca, R. M., W. H. Obermeyer, et al. (1992). "Sleep and Psychiatric Disorders: A Meta-analysis." Arch Gen Psychiatry **49**(8): 651-668.

Benedict, C., M. Hallschmid, et al. (2011). "Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men." The American Journal of Clinical Nutrition **93**(6): 1229-1236.

Borbély, A. A., F. Baumann, et al. (1981). "Sleep deprivation: Effect on sleep stages and EEG power density in man." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **51**(5): 483-493.

Born, J., B. Rasch, et al. (2006). "Sleep to Remember." The Neuroscientist **12**(5): 410-424.

Bosy-Westphal, A., S. Hinrichs, et al. (2008). "Influence of Partial Sleep Deprivation on Energy Balance and Insulin Sensitivity in Healthy Women." Obesity Facts **1**(5): 266-273.

Brondel, L., M. A. Romer, et al. (2010). "Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men." The American Journal of Clinical Nutrition **91**(6): 1550-1559.

Broussard, J., E. Van Cauter, et al. (2008). "Experimental suppression of slow wave sleep is associated with increased hunger and decreased vigor and mood." Sleep **31**(Abstract supplement): A110.

Brunner, D., D. Dijk, et al. (1993). "Repeated partial sleep deprivation progressively changes in EEG during sleep and wakefulness." Sleep **16**(2): 100-113.

Bryant, P. A., J. Trinder, et al. (2004). "Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?" Nat Rev Immunol **4**(6): 457-467.

Burton, S., J. Harsh, et al. (1988). "Cognitive activity in sleep and responsiveness to external stimuli." Sleep **11**(1): 61-68.

Cain, N. and M. Gradisar (2010). "Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: A review." Sleep medicine **11**(8): 735-742.

Cappuccio, F., F. Taggart, et al. (2008). "Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults." Sleep **31**(5): 619-626.

Cawley, J., C. Meyerhoefer, et al. (2007). "The impact of state physical education requirements on youth physical activity and overweight." Health Economics **16**(12): 1287-1301.

Chaput, J.-P., J.-P. Despres, et al. (2007). "Short Sleep Duration is Associated with Reduced Leptin Levels and Increased Adiposity: Results from the Quebec Family Study[ast]." Obesity **15**(1): 253-261.

Chen, K., F. Li, et al. (2006). "Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin." Nat Med **12**(4): 425-432.

Chepesiuk, R. (2009). "Missing the Dark: Health Effects of Light Pollution." Environ Health Perspect **117**(1): A20-A27.

Cheung, C. C., D. K. Clifton, et al. (1997). "Proopiomelanocortin Neurons Are Direct Targets for Leptin in the Hypothalamus." Endocrinology **138**(10): 4489-4492.

Coleman, D. (1978). "Obese and diabetes: Two mutant genes causing diabetes-obesity syndromes in mice." Diabetologia **14**(3): 141-148.

Considine, R. V., M. K. Sinha, et al. (1996). "Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans." New England Journal of Medicine **334**(5): 292-295.

Cowley, M. A., J. L. Smart, et al. (2001). "Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus." Nature **411**(6836): 480-484.

Cowley, M. A., R. G. Smith, et al. (2003). "The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis." Neuron **37**(4): 649-661.

Cummings, D. E., R. S. Frayo, et al. (2004). "Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues." American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism **287**(2): E297-E304.

Cummings, D. E., J. Q. Purnell, et al. (2001). "A Preprandial Rise in Plasma Ghrelin Levels Suggests a Role in Meal Initiation in Humans." Diabetes **50**(8): 1714-1719.

De Sousa, A. G. P., C. Cercato, et al. (2008). "Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome." Obesity Reviews **9**(4): 340-354.

Dietz, W. and T. Robinson (1998). "Use of the body mass index (BMI) as a measure of overweight in children and adolescents." The Journal of pediatrics **132**(2): 191-193.

Dimsdale, J. E., D. Norman, et al. (2007). "The effect of opioids on sleep architecture." Journal of clinical sleep medicine **3**(1): 33-36.

Drake, C., T. Roehrs, et al. (2004). "Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers." Sleep **27**(8): 1453-1462.

Duran-Tauleria, E., R. J. Rona, et al. (1995). "Factors associated with weight for height and skinfold thickness in British children." Journal of Epidemiology and Community Health **49**(5): 466-473.

Dzaja, A., M. A. Dalal, et al. (2004). "Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects." American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism **286**(6): E963-E967.

Ellis, L. and D. Haman (2004). "Population increases in obesity appear to be partly due to genetics." Journal of Biosocial Science **36**: 547-559.

Emond, M., G. J. Schwartz, et al. (1999). "Central leptin modulates behavioral and neural responsivity to CCK." American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology **276**(5): R1545-R1549.

Eskelinen, V., T. Uibu, et al. (2007). "nCPAP treatment of obstructive sleep apnea increases slow wave sleep in prefrontal EEG." Clin EEG Neurosci **38**(3): 148-154.

Faith, M. S., K. R. Fontaine, et al. (2007). "Toward the reduction of population obesity: Macrolevel environmental approaches to the problems of food, eating, and obesity." Psychological Bulletin **133**(2): 205-226.

Fan, W., B. A. Boston, et al. (1997). "Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome." Nature **385**(6612): 165-168.

Ferrara, M., L. De Gennaro, et al. (1999). "Selective slow-wave sleep (SWS) deprivation and SWS rebound: do we need a fixed SWS amount per night?" Sleep Res Online **2**(1): 15-19.

Fietze, I., S. Quispe-Bravo, et al. (1997). "Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: changes under nCPAP treatment." Journal of Sleep Research **6**(2): 128-133.

Finucane, M. M., G. A. Stevens, et al. (2011). "National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants." The Lancet **377**(9765): 557-567.

Fischer, S., M. Hallschmid, et al. (2002). "Sleep forms memory for finger skills." Proceedings of the National Academy of Sciences **99**(18): 11987-11991.

Friedman, J. M. and J. L. Halaas (1998). "Leptin and the regulation of body weight in mammals." Nature **395**(6704): 763-770.

Fröhlich, M., A. Imhof, et al. (2000). "Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study." Diabetes Care **23**(12): 1835-1839.

Fulton, S., B. Woodside, et al. (2000). "Modulation of Brain Reward Circuitry by Leptin." Science **287**(5450): 125-128.

Gaillard, J. (1978). "Chronic primary insomnia: possible physiopathological involvement of slow wave sleep deficiency." Sleep **1**(2): 133-147.

Gangwisch, J., S. Heymsfield, et al. (2007). "Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample." Sleep **30**(12): 1667-1673.

Gangwisch, J. E., D. Malaspina, et al. (2005). "Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I." Sleep **28**(10): 1289-1296.

Garrow, J. and J. Webster (1985). "Quetelet's index (W/H2) as a measure of fatness." Int J Obes **9**(2): 147-153.

Giles, D., D. Kupfer, et al. (1998). "Controlled comparison of electrophysiological sleep in families of probands with unipolar depression." Am J Psychiatry **155**(2): 192-199.

Gonnissen, H. K. J., R. Hursel, et al. (2013). "Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h in healthy men." British Journal of Nutrition **109**(04): 748-756.

Gottlieb, D., S. Redline, et al. (2006). "Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study." Sleep **29**(8): 1009-1014.

Grill, H. J., M. W. Schwartz, et al. (2002). "Evidence That the Caudal Brainstem Is a Target for the Inhibitory Effect of Leptin on Food Intake." Endocrinology **143**(1): 239-246.

Gronfier, C., R. Luthringer, et al. (1995). "Temporal link between plasma thyrotropin levels and electroencephalographic activity in man." Neuroscience Letters **200**(2): 97-100.

Guilleminault, C., N. B. Powell, et al. (2003). "Preliminary observations on the effects of sleep time in a sleep restriction paradigm." Sleep medicine **4**(3): 177-184.

Halaas, J. L., C. Boozer, et al. (1997). "Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice." Proceedings of the National Academy of Sciences **94**(16): 8878-8883.

Harsch, I. A., P. C. Konturek, et al. (2003). "Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment." European Respiratory Journal **22**(2): 251-257.

Hasler, G., D. J. Buysse, et al. (2004). "The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study." Sleep **27**(4): 661-666.

Heinzer, R., H. Gaudreau, et al. (2001). "Slow-Wave Activity in Sleep Apnea Patients Before and After Continuous Positive Airway Pressure Treatment*." Chest **119**(6): 1807-1813.

Herzog, N., K. Jauch-Chara, et al. (2013). "Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men." Psychoneuroendocrinology(doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.018. [Epub ahead of print]).

Hoffmann, R., W. Hendrickse, et al. (2000). "Slow-wave activity during non-REM sleep in men with schizophrenia and major depressive disorders." Psychiatry research **95**(3): 215-225.

Huang, L. and C. Li (2000). "Leptin: a multifunctional hormone." Cell Res **10**(2): 81-92.

Hursel, R., F. Rutters, et al. (2011). "Effects of sleep fragmentation in healthy men on energy expenditure, substrate oxidation, physical activity, and exhaustion measured over 48 h in a respiratory chamber." The American Journal of Clinical Nutrition **94**(3): 804-808.

Irwin, M., J. Thompson, et al. (1999). "Effects of Sleep and Sleep Deprivation on Catecholamine And Interleukin-2 Levels in Humans: Clinical Implications." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **84**(6): 1979-1985.

Jauch-Chara, K., A. Friedrich, et al. (2012). "Intranasal Insulin Suppresses Food Intake via Enhancement of Brain Energy Levels in Humans." Diabetes **61**(9): 2261-2268.

Jauch-Chara, K., S. M. Schmid, et al. (2008). "Altered Neuroendocrine Sleep Architecture in Patients With Type 1 Diabetes." Diabetes Care **31**(6): 1183-1188.

Jennings, J., M. Muldoon, et al. (2007). "Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome." Sleep **30**(2): 219-223.

Jung, C. M., E. L. Melanson, et al. (2011). "Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans." The Journal of Physiology **589**(1): 235-244.

Kelley, A. E., B. A. Baldo, et al. (2005). "Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation: Integration of energy, action and reward." Physiology & Behavior **86**(5): 773-795.

Kelley, A. E. and K. C. Berridge (2002). "The Neuroscience of Natural Rewards: Relevance to Addictive Drugs." The Journal of Neuroscience **22**(9): 3306-3311.

Klok, M. D., S. Jakobsdottir, et al. (2007). "The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review." Obesity Reviews **8**(1): 21-34.

Knutson, K., E. Van Cauter, et al. (2010). "Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006." Sleep **33**(1): 37-45.

Knutson, K. L., K. Spiegel, et al. (2007). "The metabolic consequences of sleep deprivation." Sleep medicine reviews **11**(3): 163-178.

Kojima, M., H. Hosoda, et al. (1999). "Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach." Nature **402**(6762): 656-660.

Kopp, C., U. Rudolph, et al. (2003). "Diazepam-induced changes on sleep and the EEG spectrum in mice: role of the α3-GABAA receptor subtype." European Journal of Neuroscience **17**(10): 2226-2230.

Landolt, H.-P. and J. C. Gillin (2001). "Sleep Abnormalities During Abstinence in Alcohol-Dependent Patients: Aetiology and Management." CNS Drugs **15**(5): 413-425.

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

Leslie, W. S., C. R. Hankey, et al. (2007). "Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review." QJM **100**(7): 395-404.

Lim, L., K. Tham, et al. (2008). "Obstructive sleep apnoea in Singapore: polysomnography data from a tertiary sleep disorders unit." Ann Acad Med Singapore **37**(8): 629-636.

Lutter, M. and E. J. Nestler (2009). "Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake." The Journal of Nutrition **139**(3): 629-632.

Lutter, M., I. Sakata, et al. (2008). "The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress." Nat Neurosci **11**(7): 752-753.

Maffei, M., J. Halaas, et al. (1995). "Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects." Nature medicine **1**(11): 1155-1161.

Maquet, P. (1995). "Sleep function(s) and cerebral metabolism." Behavioural Brain Research **69**(1-2): 75-83.

Maquet, P., J.-M. Peters, et al. (1996). "Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming." Nature **383**(6596): 163-166.

Maquet, P. and C. Phillips (1998). "Functional brain imaging of human sleep." Journal of Sleep Research **7**(S1): 42-47.

Masuzaki, H., Y. Ogawa, et al. (1997). "Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans." Nat Med **3**(9): 1029-1033.

Matarese, G., P. B. Carrieri, et al. (2010). "Leptin as a metabolic link to multiple sclerosis." Nat Rev Neurol **6**(8): 455-461.

Matkovic, V., J. Z. Ilich, et al. (1997). "Gain in Body Fat Is Inversely Related to the Nocturnal Rise in Serum Leptin Level in Young Females." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **82**(5): 1368-1372.

McAllister, E. J., N. V. Dhurandhar, et al. (2009). "Ten Putative Contributors to the Obesity Epidemic." Critical Reviews in Food Science and Nutrition **49**(10): 868-913.

Meier-Ewert, H. K., P. M. Ridker, et al. (2004). "Effect of sleep loss on C-Reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk." Journal of the American College of Cardiology **43**(4): 678-683.

Miles, R., L. B. Panton, et al. (2008). "Residential context, walking and obesity: Two African-American neighborhoods compared." Health & Place **14**(2): 275-286.

Mills, P., L. Natarajan, et al. (2009). "Diurnal variability of C-reactive protein in obstructive sleep apnea." Sleep and Breathing **13**(4): 415-420.

Minokoshi, Y., Y.-B. Kim, et al. (2002). "Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase." Nature **415**(6869): 339-343.

Mokhlesi, B., S. Pannain, et al. (2012). "Predictors of slow-wave sleep in a clinic-based sample." Journal of Sleep Research **21**(2): 170-175.

Morisson, F., A. Décary, et al. (2001). "Daytime Sleepiness and EEG Spectral Analysis in Apneic Patients Before and After Treatment With Continuous Positive Airway Pressure*." Chest **119**(1): 45-52.

Morris, D. L. and L. Rui (2009). "Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance." American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism **297**(6): E1247-E1259.

Morselli, L., R. Leproult, et al. (2010). "Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite." Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism **24**(5): 687-702.

Morton, G. J., J. E. Blevins, et al. (2005). "Leptin action in the forebrain regulates the hindbrain response to satiety signals." The Journal of Clinical Investigation **115**(3): 703-710.

Morton, G. J., D. E. Cummings, et al. (2006). "Central nervous system control of food intake and body weight." Nature **443**(7109): 289-295.

Müller, M. J., A. Bosy-Westphal, et al. (2006). "Energieverbrauch und Energiebedarf gesunder Menschen." Aktuel Ernahrungsmed **31**(03): 98-109.

Müller, M. J., A. Bosy-Westphal, et al. (2004). "World Health Organization equations have shortcomings for predicting resting energy expenditure in persons from a modern, affluent population: generation of a new reference standard from a retrospective analysis of a German database of resting energy expenditure." The American Journal of Clinical Nutrition **80**(5): 1379-1390.

Mullington, J. M., J. L. Chan, et al. (2003). "Sleep Loss Reduces Diurnal Rhythm Amplitude of Leptin in Healthy Men." Journal of Neuroendocrinology **15**(9): 851-854.

Mullington, J. M., M. Haack, et al. (2009). "Cardiovascular, Inflammatory, and Metabolic Consequences of Sleep Deprivation." Progress in cardiovascular diseases **51**(4): 294-302.

Nazmi, A. and C. Victora (2007). "Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies." BMC Public Health **7**(1): 212.

Nedeltcheva, A. V., J. M. Kilkus, et al. (2009). "Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks." The American Journal of Clinical Nutrition **89**(1): 126-133.

Nogueiras, R., M. H. Tschöp, et al. (2008). "Central Nervous System Regulation of Energy Metabolism." Annals of the New York Academy of Sciences **1126**(1): 14-19.

Nüsken, K. D. and H. Jarz (2010). Steuerung von Appetit, Hunger und Sättigung. Klinische Ernährungsmedizin. M. Ledochowski, Springer Vienna**:** 33-45.

Ohayon, M., M. Carskadon, et al. (2004). "Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan." Sleep **27**(7): 1255 - 1273.

Olejniczak, P. W. and B. J. Fisch (2003). "Sleep disorders." The Medical clinics of North America **87**(4): 803-833.

Ondze, B., F. Espa, et al. (2003). "Sleep architecture, slow wave activity and sleep spindles in mild sleep disordered breathing." Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology **114**(5): 867-874.

Ota, A., T. Masue, et al. (2005). "Association between psychosocial job characteristics and insomnia: an investigation using two relevant job stress models—the demand-control-support (DCS) model and the effort-reward imbalance (ERI) model." Sleep medicine **6**(4): 353-358.

Pamidi, S., R. S. Aronsohn, et al. (2010). "Obstructive sleep apnea: Role in the risk and severity of diabetes." Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism **24**(5): 703-715.

Pasarica, M. and N. V. Dhurandhar (2007). "Infectobesity: Obesity of Infectious Origin." Advances in Food and Nutrition Research **52**: 61-102.

Patel, S. R. and F. B. Hu (2008). "Short Sleep Duration and Weight Gain: A Systematic Review." Obesity **16**(3): 643-653.

Pepys, M. B. and G. M. Hirschfield (2003). "C-reactive protein: a critical update." The Journal of Clinical Investigation **111**(12): 1805-1812.

Pietrowsky, R. (2008). Hunger und Sättigung. Handbuch Essstörungen und Adipositas. S. Herpertz, M. Zwaan and S. Zipfel, Springer Berlin Heidelberg**:** 124-129.

Pirrera, S., E. De Valck, et al. (2010). "Nocturnal road traffic noise: A review on its assessment and consequences on sleep and health." Environment International **36**(5): 492-498.

Plihal, W. and J. Born (1997). "Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory." Journal of Cognitive Neuroscience **9**(4): 534-547.

Plihal, W. and J. Born (1999). "Effects of early and late nocturnal sleep on priming and spatial memory." Psychophysiology **36**(5): 571-582.

Ramm, P. and B. J. Frost (1986). "Cerebral and local cerebral metabolism in the cat during slow wave and REM sleep." Brain Research **365**(1): 112-124.

Rao, M., T. Blackwell, et al. (2009). "Association between sleep architecture and measures of body composition." Sleep **32**(4): 483-490.

Raposinho, P. D., T. Pedrazzini, et al. (2004). "Chronic Neuropeptide Y Infusion into the Lateral Ventricle Induces Sustained Feeding and Obesity in Mice Lacking Either Npy1r or Npy5r Expression." Endocrinology **145**(1): 304-310.

Rayner, D. V. and P. Trayhurn (2001). "Regulation of leptin production: sympathetic nervous system interactions." Journal of Molecular Medicine **79**(1): 8-20.

Raynor, H. A. and R. R. Wing (2007). "Package Unit Size and Amount of Food: Do Both Influence Intake?[ast]." Obesity **15**(9): 2311-2319.

Rechtschaffen, A. and A. Kales (1968). "A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects." Bethesda, Maryland: US Department of Health, Education, and Welfare - NIH.

Rey, M., F. Philip-Joet, et al. (1994). "Relation between polysomnographic parameters and apnea index in obstructive sleep apnea syndrome." Respiration **61**(1): 14-18.

Reynolds, C., 3rd (1987). "Sleep and affective disorders. A minireview." Psychiatr Clin North Am **10**(4): 583-591.

Rutters, F., H. K. Gonnissen, et al. (2012). "Distinct associations between energy balance and the sleep characteristics slow wave sleep and rapid eye movement sleep." Int J Obes **36**(10): 1346-1352.

Saper, C. B., T. C. Chou, et al. (2002). "The Need to Feed: Homeostatic and Hedonic Control of Eating." Neuron **36**(2): 199-211.

Schmid, S. M., M. Hallschmid, et al. (2008). "A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men." Journal of Sleep Research **17**(3): 331-334.

Schmid, S. M., M. Hallschmid, et al. (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." The American Journal of Clinical Nutrition **90**(6): 1476-1482.

Schoeller, D. A., L. K. Cella, et al. (1997). "Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing." The Journal of Clinical Investigation **100**(7): 1882-1887.

Schüssler, P., M. Uhr, et al. (2006). "Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans." Psychoneuroendocrinology **31**(8): 915-923.

Schwartz, M. W., E. Peskind, et al. (1996). "Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans." Nat Med **2**(5): 589-593.

Schwartz, M. W., R. J. Seeley, et al. (1997). "Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus." Diabetes **46**(12): 2119-2123.

Schwartz, M. W., S. C. Woods, et al. (2000). "Central nervous system control of food intake." Nature **404**(6778): 661-671.

Shintani, M., Y. Ogawa, et al. (2001). "Ghrelin, an Endogenous Growth Hormone Secretagogue, Is a Novel Orexigenic Peptide That Antagonizes Leptin Action Through the Activation of Hypothalamic Neuropeptide Y/Y1 Receptor Pathway." Diabetes **50**(2): 227-232.

Silva, J. E. (2006). "Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation." Physiological Reviews **86**(2): 435-464.

Simon, C., C. Gronfier, et al. (1998). "Circadian and Ultradian Variations of Leptin in Normal Man under Continuous Enteral Nutrition: Relationship to Sleep and Body Temperature." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **83**(6): 1893-1899.

Singh, M., C. L. Drake, et al. (2005). "The association between obesity and short sleep duration: a population-based study." Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine **1**(4): 357-363.

Sinton, C. M., T. E. Fitch, et al. (1999). "The effects of leptin on REM sleep and slow wave deltain rats are reversed by food deprivation." Journal of Sleep Research **8**(3): 197-203.

Spiegel, K., R. Leproult, et al. (2004a). "Leptin Levels Are Dependent on Sleep Duration: Relationships with Sympathovagal Balance, Carbohydrate Regulation, Cortisol, and Thyrotropin." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **89**(11): 5762-5771.

Spiegel, K., R. Luthringer, et al. (1995). "Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep." Sleep **18**(7): 543-548.

Spiegel, K., E. Tasali, et al. (2009). "Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk." Nat Rev Endocrinol **5**(5): 253-261.

Spiegel, K., E. Tasali, et al. (2004b). "Brief Communication: Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels, Elevated Ghrelin Levels, and Increased Hunger and Appetite." Annals of Internal Medicine **141**(11): 846-850.

St-Onge, M.-P., A. L. Roberts, et al. (2011). "Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals." The American Journal of Clinical Nutrition **94**(2): 410-416.

St-Pierre, D. H., A. D. Karelis, et al. (2004). "Relationship between Ghrelin and Energy Expenditure in Healthy Young Women." Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism **89**(12): 5993-5997.

Stamatakis, K. A. and N. M. Punjabi (2010). "Effects of Sleep Fragmentation on Glucose Metabolism in Normal Subjects." Chest **137**(1): 95-101.

Stickgold, R. (2005). "Sleep-dependent memory consolidation." Nature **437**(7063): 1272-1278.

Strader, A. D. and S. C. Woods (2005). "Gastrointestinal hormones and food intake." Gastroenterology **128**(1): 175-191.

Swanson, L. M., J. T. Arnedt, et al. (2011). "Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll." Journal of Sleep Research **20**(3): 487-494.

Tabb, M. M. and B. Blumberg (2006). "New Modes of Action for Endocrine-Disrupting Chemicals." Molecular Endocrinology **20**(3): 475-482.

Taheri, S., L. Lin, et al. (2004). "Short Sleep Duration Is Associated with Reduced Leptin, Elevated Ghrelin, and Increased Body Mass Index." PLoS Med **1**(3): e62.

Tasali, E., R. Leproult, et al. (2008). "Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans." Proceedings of the National Academy of Sciences **105**(3): 1044-1049.

Taylor, P. D. and L. Poston (2007). "Developmental programming of obesity in mammals." Experimental Physiology **92**(2): 287-298.

Theorell-Haglöw, J., C. Berne, et al. (2011). "The role of obstructive sleep apnea in metabolic syndrome: A population-based study in women." Sleep medicine **12**(4): 329-334.

Theorell-Haglöw, J., C. Berne, et al. (2010). "Associations between short sleep duration and central obesity in women." Sleep **33**(5): 593-598.

Tschöp, M., C. Weyer, et al. (2001). "Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity." Diabetes **50**(4): 707-709.

van Cauter, E., U. Holmbäck, et al. (2007). "Impact of Sleep and Sleep Loss on Neuroendocrine and Metabolic Function." Hormone Research in Paediatrics **67**(Suppl. 1): 2-9.

Van Cauter, E. and K. L. Knutson (2008a). "Sleep and the epidemic of obesity in children and adults." European Journal of Endocrinology **159**(suppl 1): S59-S66.

Van Cauter, E., R. Leproult, et al. (2000). "Age-Related Changes in Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels in Healthy Men." JAMA: The Journal of the American Medical Association **284**(7): 861-868.

Van Cauter, E., K. Spiegel, et al. (2008b). "Metabolic consequences of sleep and sleep loss." Sleep medicine **9**: S23-S28.

van der Lely, A. J., M. Tschöp, et al. (2004). "Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin." Endocrine Reviews **25**(3): 426-457.

Van Harmelen, V., S. Reynisdottir, et al. (1998). "Leptin secretion from subcutaneous and visceral adipose tissue in women." Diabetes **47**(6): 913-917.

Volkert, D. (2006). "Der Body-Mass-Index (BMI) - ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Ernährungszustands." Aktuel Ernahrungsmed **31**(03): 126-132.

Wagner, U., S. Gais, et al. (2001). "Emotional Memory Formation Is Enhanced across Sleep Intervals with High Amounts of Rapid Eye Movement Sleep." Learning & Memory **8**(2): 112-119.

Wang, Y. C., K. McPherson, et al. (2011). "Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK." The Lancet **378**(9793): 815-825.

Waterland, R. A. and K. B. Michels (2007). "Epigenetic Epidemiology of the Developmental Origins Hypothesis." Annual Review of Nutrition **27**(1): 363-388.

Weikel, J. C., A. Wichniak, et al. (2003). "Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans." American Journal of Physiology - Endocrinology And Metabolism **284**(2): E407-E415.

Weir, J. B. d. V. (1949). "New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism." The Journal of Physiology **109**(1-2): 1-9.

Westerterp-Plantenga, M., W. van Marken Lichtenbelt, et al. (2002). "Energy metabolism in humans at a lowered ambient temperature." European journal of clinical nutrition **56**(4): 288-296.

WHO (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." World Health Organization Technical Report Series **894**: 1-253.

WHO (2012). "Obesity and overweight." Fact sheet **N°311**.

Williams, H. L., J. T. Hammack, et al. (1964). "Responses to auditory stimulation, sleep loss and the EEG stages of sleep." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology **16**(3): 269-279.

Yildiz, B. O., M. A. Suchard, et al. (2004). "Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **101**(28): 10434-10439.

Young, T., M. Palta, et al. (1993). "The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults." New England Journal of Medicine **328**(17): 1230-1235.

Young, T., P. E. Peppard, et al. (2005). "Excess weight and sleep-disordered breathing." Journal of Applied Physiology **99**(4): 1592-1599.

Zhang, Y., R. Proenca, et al. (1994). "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue." Nature **372**(6505): 425-432.

# Anhang

## A Stanford-Schläfrigkeitsskala

Proband: Datum: Bedingung 1/2/3

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

Kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen an!

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

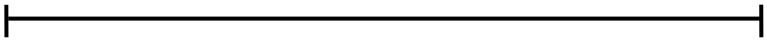
## B Visuelle Analogskala

Proband: Datum: Uhrzeit: Bedingung 1/2/3

Im Folgenden soll das Hunger- und Appetitempfinden eingeschätzt werden. Setzen Sie bitte eine entsprechende Markierung auf den Skalen von „überhaupt nicht“ bis „sehr groß“!

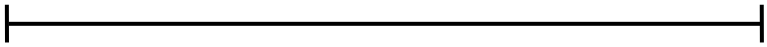
**überhaupt nicht** **sehr groß**

**Hunger**



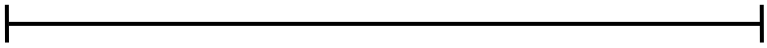
**Appetit auf…**

**…süße Lebensmittel**



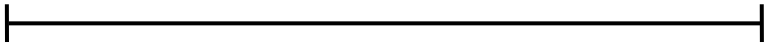
(z.B. Eis, Kuchen, Süßigkeiten)

**…salzige Lebensmittel**



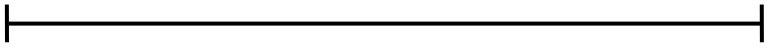
(z.B. Erdnüsse, Chips, Oliven)

**...stärkehaltige Lebensmittel**



(z.B. Brot, Nudeln, Cerealien)

**…Obst/Gemüse**

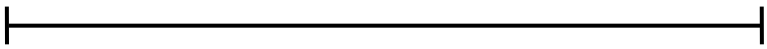


(z.B. Apfel, Karotten, Kartoffeln)

**…tierische Lebensmittel**

(z.B. Fleisch, Eier, Fisch)

**…Milch/Milchprodukte**



(z.B. Joghurt, Quark, Käse)

## Danksagung

Ich danke Frau Prof. Dr. Kerstin Oltmanns, dass sie mir dieses Thema zur selbstständigen Bearbeitung überließ und mich dabei optimal unterstützte.
Während der schriftlichen Phase der Arbeit stand mir Nina Herzog mit wertvollen Anregungen zur Seite. Im experimentellen Teil fühlte ich mich von Alexia Friedrich und Christian Benedict zuverlässig betreut. Bei der Einarbeitung in die Analyse polysomnographischer Aufzeichnungen unterstützten mich Sabine Groch und Susanne Diekelmann. Ihnen allen möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.
Für zusätzliche hilfreiche Anmerkungen beim Korrekturlesen danke ich Gunther Weitz und meiner Schwester Juliane Richter.
Mein persönlicher Dank gilt Franziska Hyzy für ihren Optimismus und Michael Heere für seine Geduld.

# Lebenslauf

## ANNEKATRIN RICHTER

### Persönliche Daten

| | |
|---|---|
| Geburtstag | 10. Oktober 1986 |
| Geburtsort | Osterburg, Sachsen-Anhalt, Deutschland |

### Schulbildung

| | |
|---|---|
| 08/1999 - 07/2006 | Markgraf-Albrecht-Gymnasium Osterburg<br>Abschluss: Allgemeine Hochschulreife |

### Hochschulbildung

| | |
|---|---|
| 10/2006 - 06/2013 | Studium der Humanmedizin an der Universität zu Lübeck<br>Abschluss: 2. Staatsexamen |

### Zeitraum der Dissertation

| | |
|---|---|
| 09/2009 - 08/2010 | Durchführung der experimentellen Untersuchungen zur vorliegenden Dissertation |

### Publikation

Teile der vorliegenden Dissertation wurden veröffentlicht in:

Herzog N, Jauch-Chara K, Hyzy F, Richter A, Friedrich A, Benedict C, Oltmanns KM. Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men. Psychoneuroendocrinology, 2013 Apr 17, pii: S0306-4530(13)00113-3. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.03.018. [Epub ahead of print]

Lübeck, den 23. Juni 2013 10. Mai 2014