

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Einfluss der Gelbfieberimpfung und die Auswirkungen
ihres Zeitpunktes auf die Schlafarchitektur**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Abelein, Heidi Elfe, geb. Ströle**

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. G. Kremsner

Tag der Disputation: 30.01.2023

Meinen geliebten Eltern

– die in mir das Interesse am Schlaf und Immunsystem geweckt haben

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis	X
1 Einleitung	1
1.1 Schlaf	2
1.1.1 Terminologische Abgrenzung von Schlaf	2
1.1.2 Schlaf-/Wachzyklus	3
1.1.3 Schlafregulation.....	4
1.1.4 Polysomnographie	5
1.1.5 Schlafarchitektur und Schlafstadien.....	5
1.1.6 Bewegungsartefakte	10
1.2 Immunsystem.....	11
1.3 Gelbfieber.....	12
1.4 Impfung	13
1.5 Zusammenhang Schlaf und Immunsystem	14
1.5.1 Effekte von Schlaf auf das Immunsystem.....	15
1.5.2 Effekte von Infektionen und Effekte des Immunsystems auf Schlaf	18
1.6 Forschungsfragen und Hypothesen	24
2 Material und Methoden.....	28
2.1 Konzeption der Studie	28
2.2 Studienpopulation inkl. Einschluss- und Ausschlusskriterien	28
2.3 Ablauf des Experiments	30
2.4 Prozess vom Signal zum Hypnogramm	33

2.5	Statistische Auswertung	35
3	Ergebnisse	38
3.1	Einfaktorielle ANOVA zum Gruppenvergleich zwischen Morgen-, Abend- und Placebogruppe	38
3.1.1	Auswertung der ersten Experimentalnacht	38
3.1.2	Auswertung der zweiten Experimentalnacht.....	44
3.2	T-Tests für genaue Unterschiede zwischen Morgen-, Abend- und Placebogruppe	48
3.2.1	Auswertung der ersten Experimentalnacht	48
3.2.2	Auswertung der zweiten Experimentalnacht.....	51
3.3	ANOVA mit Messwiederholung für den Vergleich zwischen den Experimentalnächten innerhalb einer Gruppe	53
3.4	Auswertung der Fragebögen	57
3.4.1	Schläfrigkeit, Fatigue	57
3.4.2	Befindlichkeit.....	59
3.4.3	Schlafqualität	60
4	Diskussion.....	61
4.1	Beantwortung der Forschungsfragen und Auseinandersetzung mit den Hypothesen.....	61
4.2	Kritik	67
4.3	Ausblick und Schlussfolgerung	69
5	Zusammenfassung.....	72
6	Literaturverzeichnis	74
7	Erklärung zum Eigenanteil	80
	Danksagung	81

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schlafstadien und ihr charakteristisches EEG-Muster, Teil 1.....	6
Abb. 2: Schlafstadien und ihr charakteristisches EEG-Muster, Teil 2.....	7
Abb. 3: Übersicht zeitlicher Verlauf (nach selbst erstelltem Schema)	31
Abb. 4: Elektrodenpositionen symbolisiert durch runde blaue Punkte (erweiterte Bildzeichnung nach Institutsvorlage)	33
Abb. 5: Elektrodenpositionen und -ableitung von EOG, EMG und EEG (nach Fig. 1 (Rechtschaffen & Kales 1973)).....	34
Abb. 6: Hypnogramm zeigt Schlafstadien über die Zeit der ersten Experimentalnacht des Probanden 17 (nach Auswertung eigener Daten, Aufzeichnung mittels SchlafAus®)	35
Abb. 7: Mittelwerte und Standardfehler (Whisker) der Schlafstadienanteile der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1	40
Abb. 8: Mittelwerte und Standardfehler (Whisker) der Schlafstadienanteile der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2	45
Abb. 9: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 2-Dauer und des Schlafstadium 2-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1.....	50
Abb. 10: Mittelwerte und Standardfehler der NREMS-Dauer und des NREMS- Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1	50
Abb. 11: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 2-Dauer und des Schlafstadium 2-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2.....	52
Abb. 12: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 3-Dauer und des Schlafstadium 3-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2.....	53
Abb. 13: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 2-Dauer sowie des Schlafstadium 2-Anteils der Abendgruppe im Vergleich der Experimentalnächte	55
Abb. 14: Mittelwerte und Standardfehler der NREMS-Dauer und des NREMS- Anteils der Abendgruppe im Vergleich der Experimentalnächte.....	56

Abb. 15: Mittelwerte und Standardfehler der REMS-Dauer und REMS-Anteil der Abendgruppe im Vergleich der Experimentalnächte 56

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Variablen und Substanzen der Schlafregulation	4
Tab. 2: Übersicht EEG-Wellen	9
Tab. 3: Übersicht Graphoelemente	10
Tab. 4: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadiendauer in min der Morgen-, Abend- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1	39
Tab. 5: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 1 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Anteil in %	41
Tab. 6: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 1 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Dauer in min.....	42
Tab. 7: Mittelwerte und Standardfehler in min der Latenzzeiten von Experimentalnacht 1.....	43
Tab. 8: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 1 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Latenzzeiten als Dauer in min.....	44
Tab. 9: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadiendauer in min der Morgen-, Abend- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2	44
Tab. 10: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 2 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Anteil in %	46
Tab. 11: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 2 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Dauer in min....	47
Tab. 12: Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes in min der Latenzzeiten von Experimentalnacht 2.....	47
Tab. 13: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 2 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Latenzzeiten als Dauer in min.....	48
Tab. 14: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Dauer in min von Experimentalnacht 1.....	49
Tab. 15: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Anteil in % von Experimentalnacht 1.....	49

Tab. 16: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Dauer in min von Experimentalnacht 2.....	51
Tab. 17: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Anteil in % von Experimentalnacht 2.....	51
Tab. 18: Vergleich der Experimentalnächte innerhalb einer Gruppe, Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) mit Messwiederholung	54

Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
AMP/ADP/ATP	Adenosinmonophosphat/Adenosindiphosphat/Adenosintriphosphat
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
APR	Acute phase response, Akute-Phase-Reaktion
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor, neurotropher Faktor des Gehirns
BFI	Brief Fatigue Inventory
B-Zellen	Im Knochenmark entstandene Lymphozyten (Zellen der Immunabwehr)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CRP	C-reaktives Protein, zu den Akute-Phase-Proteinen gehörend
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
EEG	Elektroenzephalogramm/-graphie
EGF	Epidermal Growth Factor
EKG	Elektrokardiogramm/-graphie
EMG	Elektromyogramm/-graphie
EN1/2	Experimentalnacht 1/2
EOG	Elektrookulogramm/-graphie
GH(RH)	Growth Hormone (Releasing Hormone)
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IFN-gamma	Interferon-gamma
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharide
MA	Movement arousal
MDBF-A	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, Version A
MHC-I/II	Major Histocompatibility Complex I/II, Haupthistokompatibilitätskomplex

MT	Movement time
MW	Mittelwert
NA	Noradrenalin
NaCl	Natriumchlorid
NF-kB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, spezifischer Transkriptionsfaktor
NO	Stickstoffmonoxid
NREMS	Non-REM-Sleep
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
PRRs	Pattern recognition receptors
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitäts-Index
RA	Rheumatoide Arthritis
REMS	Rapid eye movement-sleep
RKI	Robert Koch-Institut
S1-4	Schlafstadien 1-4
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SEM	Standard error of the mean, Standardfehler des Mittelwertes
SF-A/R	Schlaffragebogen A
SRS	Sleep regulatory substances, schlafregulierende Substanzen
SSS	Stanford-Schläfrigkeits-Skala
SWA	Slow wave activity
SWS	Slow wave sleep, Tiefschlaf (S3&4)
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF(alpha)	Tumornekrosefaktor (früher auch mit dem Zusatz alpha)
t-Test	Statistischer Test zur Ermittlung von Mittelwertunterschieden, mit t-verteilter Testgröße
T-Zellen	Lymphozyten (Zellen der Immunabwehr) ausgereift im Thymus
W	Wachstadium
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

YEL-AND	Gelbfieber-Impfstoff assoziierte neurotrope Erkrankung
YEL-AVD	Gelbfieber-Impfstoff assoziierte viszerale Erkrankung
YFV-17D	Yellow Fever Virus Stamm 17D (Impfstoff gezüchtet auf Hühnereiweiß)

Zur besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen, gleichberechtigt und geschlechtsneutral.

1 Einleitung

Schlafen, auf Mittelhochdeutsch *slafen* oder Althochdeutsch *slaffan*, kommt vom Adjektiv „*schlaff* (herabhängend)“ und ist verwandt mit *schlaff*, *matt* werden (Duden 2017). Doch ist Schlafen wirklich ein schlaffer, matter Zustand, wie es uns unsere Sprache nahelegt?

Wenngleich rein äußerlich Schlafende für uns gekennzeichnet sind durch eine typische Haltung, einen reduzierten Muskeltonus, keine erkennbare Kommunikation oder Reaktion sowie die schnelle Möglichkeit der Reversibilität dieses Zustandes, hat Schlaf für den Menschen äußerst wichtige Funktionen. Welchen Einfluss das Immunsystem auf den Schlaf mit seiner jeweiligen Schlafarchitektur hat, möchte diese Arbeit näher beleuchten. Das Immunsystem regt unseren Schlaf aktiv an und wird vom Schlaf unterstützt. Es scheint die Schlafarchitektur zu verändern, damit im Schlaf Infektionen bekämpft, Impftiter gebildet sowie Erkrankungen abgewendet werden können (Walker 2018).

Einleitend werden die beiden umfassenden Begriffe Schlaf und Immunsystem definiert und erläutert, da sie für das weitere Verständnis dieser Arbeit essenziell sind. Um Effekte des Immunsystems auf Schlaf zu untersuchen, wurde in der durchgeführten Studie die Gelbfieberimpfung verwendet. Daher wird im Folgenden auf die Erkrankung Gelbfieber sowie die zugehörige Impfung eingegangen. Kapitel 1 beinhaltet zudem den bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand des bidirektionalen Zusammenhangs von Schlaf und Immunsystem und endet mit den Forschungsfragen sowie aufgestellten Hypothesen.

1.1 Schlaf

1.1.1 Terminologische Abgrenzung von Schlaf

Schlaf ist ein lebenswichtiger, zeitlich begrenzter, reversibler Zustand, in dem Bewusstsein und Aktivität reduziert sind. Im Non-REM-Schlaf (NREMS) fehlt das Bewusstsein. Vor allem im Rapid Eye Movement-Schlaf (REMS) ist es in Form von Traumgeschehen verändert. Die Reaktionsfähigkeit auf Umweltreize ist eingeschränkt, die Motorik willentlich nicht steuerbar.

Schlaf wird durch ein physiologisches Gleichgewicht reguliert. Aus Schlafentzug resultiert meist reaktives Schlafen, d. h., dass die betreffende Person danach in der Regel länger und tiefer schläft.

Auch wenn die genauen Funktionen von Schlaf bislang nicht abschließend geklärt sind, gibt es einige Theorien dazu. Wichtige Funktionen von Schlaf, die in der Wissenschaft diskutiert werden, sind Energieeinsparung (in den Tiefschlafphasen), Homöostase (Aufrechterhaltung) verschiedener körpereigener Systeme, z. B. des Hormonlevels durch Ausschüttung von Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) im Tiefschlaf (Spiegel et al. 1995; Gronfier et al. 1996; Charloux et al. 1999), Gedächtniskonsolidierung (Diekelmann & Born 2010; Diekelmann et al. 2009; Landsness et al. 2009; Bryant et al. 2004) sowie psychologische oder emotionale Adaptation durch Träume insbesondere im REMS (Bryant et al. 2004).

Schlaf beeinflusst komplexe körpereigene Systeme wie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, einen endokrinologischen Regelkreis mit Rückkoppelungsmechanismen, und das sympathische Nervensystem, welches neben dem Gegenspieler Parasympathikus sowie dem enterischen Nervensystem ein Teil des vegetativen (autonomen) Nervensystems darstellt (Irwin 2015).

1.1.2 Schlaf-/Wachzyklus

Schlaf wird auf verschiedene Arten reguliert und kann mittels zwei sich gegenseitig beeinflussenden Modellen, dem homöostatischen und dem zirkadianen, erklärt werden.

Der homöostatische Prozess S reguliert die Schlafstruktur und -länge und besagt, dass sich in Wachphasen ein Schlafbedürfnis (Schlafdruck) aufbaut, welches durch das Schlafen wieder abnimmt. Der Prozess wird durch Adenosin, Neurotransmitter (wie Acetylcholin, Dopamin, Histamin und Adrenalin), Prostaglandine und Immunfaktoren gesteuert. Für eine längere Aufmerksamkeits-/Wachspanne wirkt ein vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus gesendetes Wecksignal dem Schlafdruck täglich entgegen (Cajochen 2009).

Der rhythmische, zirkadiane Prozess Z oszilliert sinuskurvenförmig ungefähr 24-stündig. Er beeinflusst die Körperkerntemperatur und lässt unabhängig von Schlaf-/Wachphasen eine unterschiedliche Schlafneigung über den Tagesverlauf entstehen, welche auf den externen Tag-Nachtwechsel mit seinen Hell- und Dunkelphasen abgestimmt ist (Cajochen 2009).

Die nächtliche Schlafarchitektur unterliegt zusätzlich noch dem ultradianen Prozess, welcher die Schlafstadien, d. h. die Abfolge von NREMS und REMS bestimmt. Dies wird durch einen Oszillator, ein schwingungsfähiges System im mesopontinen Hirnstamm, gesteuert (Cajochen 2009).

1.1.3 Schlafregulation

Das breite Spektrum der den Schlaf beeinflussenden Parameter ist nachfolgend in Tab. 1 aufgelistet.

Tab. 1: Variablen und Substanzen der Schlafregulation

Die Tabelle wurde aus dem Englischen übersetzt und gekürzt auf Variablen, welche für die Arbeit im Folgenden von Relevanz sind (nach Fig. 1 (Krueger 2008)).

Zeitdauer der Regulation überlappend & variabel	Variablen, die den Schlaf beeinflussen	Hormonelle & humorale Substanzen
Jahre – Tage	Geschlecht	Reproduktionshormone
	Alter	Somatotrope Achse
	Tagesrhythmus/Jahreszeit	Melatonin, Clock-Gene
	Pathologie	Zytokine, Hormone
Tage – Stunden	Körpertemperatur	Prostaglandine, Zytokine
	Stress	Glukokortikoide, CRH, Prolaktin
	Schlafmangel	Zytokine, Adenosin, GHRH, VIP
Millisekunden – Sekunden	Afferenter Input eines exzitatorischen Stimulus	GABA, NO, Adenosin, ATP, NA, ACh, Histamin, Serotonin, Glutamat

Die Übersicht zeigt, dass verschiedene Substanzen wie Hormone, Neurotransmitter, Zytokine in Form von unterschiedlichen Variablen den Schlaf beeinflussen. Die Dauer der Regulation kann sich hierbei im Bereich von Millisekunden bis Jahre erstrecken. Die Regulations-Mechanismen sind vielfach vernetzt, beinhalten Feedback-Schlaufen und laufen stufenförmig in Kaskaden ab.

1.1.4 Polysomnographie

Um Schlaf von anderen Ruheformen des Organismus abzugrenzen, bedient man sich eines diagnostischen Verfahrens zur Untersuchung des Schlafes: der Polysomnographie. Die umfangreiche Untersuchung inkl. Aufzeichnung verschiedener Parameter im Schlaf findet meist im Schlaflabor statt. Sie umfasste in der durchgeführten Studie die Parameter EEG (Elektroenzephalographie), EOG (Elektrookulographie), EMG (Elektromyographie) und EKG (Elektrokardiographie).

Für das EEG werden mittels Elektroden an verschiedenen Stellen auf der Kopfhaut die kortikalen Potentialschwankungen, sogenannten Hirnstromwellen, abgeleitet. Diese werden von jedem Neuron durch elektrische Zustandsänderungen entsprechend der Aktivität erzeugt. Werden sie aufsummiert, kann in typischen Mustern die elektrophysiologische Aktivität visualisiert und bestimmt werden. Das EOG stellt ein Messverfahren zur Aufzeichnung der Augenbewegungen dar. Die elektrische Muskelaktivität wird in Form des EMG gemessen. Zusätzlich kann über das EKG die Summe der elektrischen Aktivitäten aller Herzmuskelfasern ermittelt werden. Die Auswertung der gesamten Daten wird anhand der Aufzeichnungen, Polysomnogramm genannt, vorgenommen.

Weitere Erläuterungen zu den in der Studie angewandten Methoden betreffend Polysomnographie von der Ableitung der Signale bis zum fertig auswertbaren Hypnogramm, dem jeweiligen Schlafprofil, das die graphische Darstellung der einzelnen, im Verlauf der Nacht durchlaufenen Schlafphasen umfasst, finden sich in Kapitel 2.4.

1.1.5 Schlafarchitektur und Schlafstadien

Schlaf ist ein aktiver, selektiver Prozess, gekennzeichnet durch verschiedene Schlafstadien und eine spezifische Schlafarchitektur. Die Schlafstadien, verschiedene zerebrale Funktionszustände, werden jede Nacht typischerweise in bis zu fünf Zyklen à ca. 100 min durchlaufen (Vaitl 2012). Die Abfolge der

Schlafstadien, welche unterschiedlich lange andauern können, wird Schlafarchitektur genannt und kann innerhalb eines Zyklus variieren. Interessant ist hierbei, dass die voneinander abzugrenzenden Phasen NREMS und REMS von verschiedenen Gehirnarealen gesteuert werden. Im NREMS wird das Gehirn und der Körper abgekühlt, welches zur Energieeinsparung beiträgt (Harding et al. 2019). Im REMS wird dies wieder rückgängig gemacht.

Jedes Schlafstadium hat sein eigenes typisches Muster bzw. seine eigene Aktivität. In Epochen, festgelegten Einzelabschnitten von 30 s, wird die jeweilige Schlafphase bestimmt und ein Hypnogramm erstellt. Die Epochen werden nicht isoliert, sondern mehrere Epochen übergreifend betrachtet. Jeder Epoche wird das Stadium zugeordnet, welches den überwiegenden Anteil der Epoche ausmacht. Für diese schlafstadienspezifische Zuordnung wird im Folgenden auch der englische Begriff „Scoren“ verwendet.

In den Epochen zeigen sich die Schlafphasen Wachzustand, NREMS mit den Schlafstadien S1 – 4 sowie REMS (siehe Abb. 1 und Abb. 2 bzw. Teil 1 und 2).

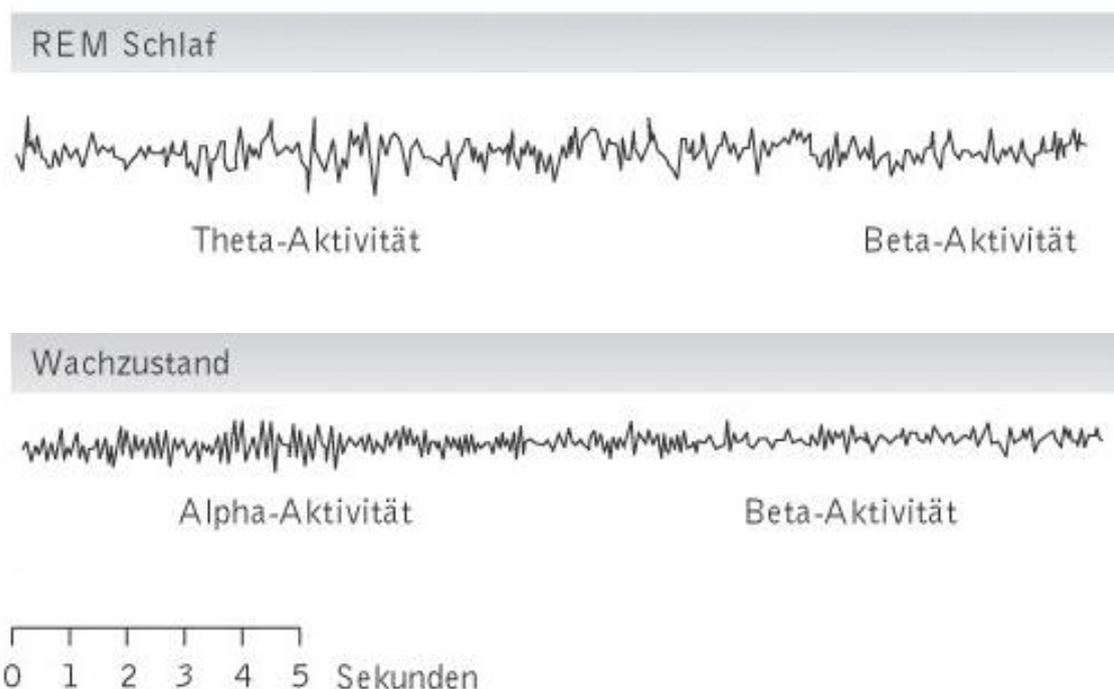


Abb. 1: Schlafstadien und ihr charakteristisches EEG-Muster, Teil 1
(nach Abb. Schlafstadien aus (Lexikon der Psychologie 2000))

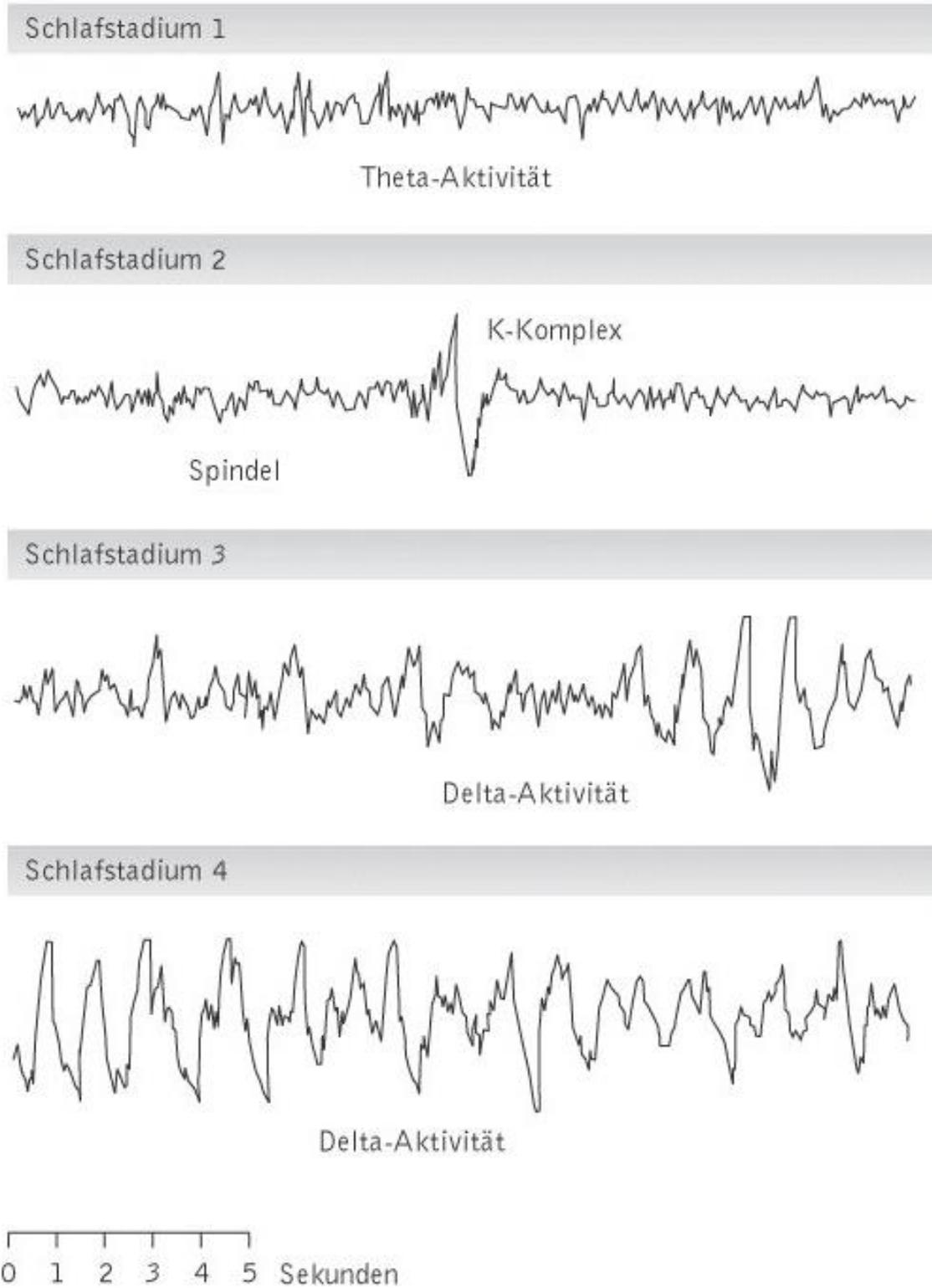


Abb. 2: Schlafstadien und ihr charakteristisches EEG-Muster, Teil 2
 (nach Abb. Schlafstadien aus (Lexikon der Psychologie 2000))

Die Einteilung der Schlafphasen in Wachstadium, NREMS und REMS erfolgt nach dem „Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen“ (Rechtschaffen & Kales 1973) folgendermaßen:

Wachstadium

Das Wachstadium (Wach, W) wird dominiert von > 50 % Alpha-Wellen oder niedrigamplitudigen, gemischten Frequenzen. Alpha-Wellen sind mittels Elektroden abgeleitete Signale mit einer Frequenz von 8-13 Hz (siehe Tab. 2, S. 9). Sie treten häufig bei entspannter Wachheit mit geschlossenen Augen auf. Im Wachstadium findet sich eine hohe Aktivität in der Elektrookulographie, einem Messverfahren zur Aufzeichnung von Augenbewegungen bzw. deren Darstellung, dem Elektrookulogramm (EOG). Zudem weisen wache Personen ein hohes, tonisches Elektromyogramm (EMG) in der Elektromyographie auf, d. h. es wird eine ausgeprägte elektrische Aktivität von den Muskelfasern gemessen.

NREMS

S1 Schlafstadium 1 ist ein kurz andauerndes Übergangsstadium. Es folgt häufig auf Wachphasen oder Körperbewegungen und ist charakterisiert durch relativ flache, gemischte EEG-Aktivität und < 50 % Alpha-Wellen. Es treten keine Spindeln oder K-Komplexe auf. Eine Schlafspindel ist ein charakteristisches spindelförmiges Wellenmuster mit 11-14 Hz über min. 0,5 s und meist nicht länger als 1 s andauernd. Eine hohe, biphasische, langsame Welle, die spontan oder als Reaktion auf Reize auftritt, wird K-Komplex genannt. Zum Teil können Vertex-Zacken – hohe, steile Wellen über dem Vertex – mit bis zu 200 μ V auftauchen. S1 hat eine niedrigere EMG-Aktivität im Vergleich zu W. Die Augenbewegungen im EOG sind langsam rollend.

S2 Im Schlafstadium 2 erscheinen Graphoelemente (siehe Tab. 3, S. 10) wie Spindeln und häufig damit assoziierte K-Komplexe. Spindeln wirken schlafstabilisierend, indem sie die Weitergabe sensorischer Inputs zum Kortex blockieren und damit die Weckschwelle, die notwendige Reizschwelle zum Aufwecken eines Schlafenden, erhöhen (Cajochen 2009). Bei K-Komplexen

folgt auf eine charakteristische negative Auslenkung eine positive. Sie können Arousals (Weckreaktionen) einleiten und somit einen Schlafstadienwechsel ankündigen.

S3 Das Schlafstadium 3 zeichnet sich durch einen > 20 % und < 50 %igen Anteil von hohen, langsamen Wellen aus. Diese Wellen mit einer Amplitude > 75 µV gemessen vom maximal positiven bis negativen Punkt und einer Frequenz von < 4 Hz werden Delta-Wellen genannt.

S4 Delta-Wellen beherrschen das Bild des Schlafstadium 4, da sie mindestens 50 % der Wellen in der Epoche ausmachen.

Zusammen mit S3 zählt S4 zum Slow wave sleep (SWS), dem sogenannten Tiefschlaf. Als Slow wave activity (SWA) oder als Delta-Aktivität bezeichnet man Oszillationen zwischen 0,5/0,75 und 4 Hz im EEG, die die neocorticale Aktivität abbilden. SWA findet man zumeist in den Tiefschlafstadien und nutzt sie zur Messung der Schlafintensität.

In Tab. 2 finden sich passend zu den verschiedenen Schlafstadien die EEG-Wellen aufgeführt mit den entsprechend beschreibenden Spezifika betreffend Wellenform, Frequenz, Amplitude, prozentuaalem Anteil der Schlafstadien sowie des zugehörigen physiologischen Zustandes:

Tab. 2: Übersicht EEG-Wellen

Wellenform	Frequenz	Amplitude	Anteil des Schlafstadiums	Zustand
Gamma	> 30 Hz			konzentriert, lernend
Beta	14 – 30 Hz			wach, aufmerksam
Alpha	8 – 13 Hz		> 50 % W, < 50 % S1	Augen geschlossen, entspannt
Theta	4 – 8 Hz		> 20 % S3, > 50 % S4	dösig, träumend
Delta	< 4 Hz	> 75 µV	> 20 % S3, > 50 % S4	tiefschlafend, traumlos, komatös

Die langsamwellige EEG-Aktivität, welche aus Delta-Wellen besteht, wird als Delta-Power bezeichnet. Sie dient zusammen mit einer erhöhten Weckschwelle als Maßstab für die Schlafintensität.

Die ebenfalls für bestimmte Schlafstadien typischen Graphoelemente sind in Tab. 3 nochmals aufgelistet:

Tab. 3: Übersicht Graphoelemente

Graphoelement	Frequenz	Dauer	Amplitude	Schlafstadium
Vertex-Zacke			bis 200 μ V	vereinzelt auftretend in S1
Spindel	11 – 14 Hz	min. 0,5 s		S2 (ggf. auch S3, S4)
K-Komplex		min. 0,5 s	> 75 μ V	S2 (ggf. auch S3, S4)

REMS

Der REM-Schlaf ist durch flache, gemischte EEG-Aktivität und typische, schnelle Augenbewegungen (REM) im EOG gekennzeichnet. Spindeln oder K-Komplexe erscheinen in der Regel nicht. Unter anderem kommen auch Alphawellen wie in S1 vor. Den baldigen Beginn von REM-Schlafphasen kündigen teilweise Sägezahnwellen an. Das EMG ist in REMS umfassenden Epochen sehr flach und hat die geringste Amplitude verglichen mit allen anderen Schlafphasen.

Ein gesunder Mensch fällt zu Beginn der Nacht zügig in den SWS. In der ersten Nachthälfte dominieren meist Tiefschlafphasen, in der zweiten Nachthälfte findet man zahlreiche REM-Schlafphasen.

1.1.6 Bewegungsartefakte

Movement time (MT)

Es handelt sich um Bewegungszeit, fachsprachlich wird hierbei der englische Begriff Movement time verwendet, wenn > 50 % einer Epoche aufgrund von Bewegungsartefakten nicht auswertbar sind. Diese Artefakte entstehen durch Bewegungen, die die polygraphische/n Ableitung/en verdecken. Für die MT-Klassifizierung müssen die vorangehende und Folgeepoche dabei

Schlafstadien zuordenbar sein, ansonsten wird die Epoche dem Wachstadium zugeordnet.

Movement arousal (MA)

Bewegungserweckung/-erregung, hierfür geläufig der englische Fachbegriff Movement arousal, bezeichnet einen Anstieg des EMG zeitgleich zu einer Musteränderung in einer anderen Ableitung (EEG und/oder EOG). Das EEG kann eine erniedrigte Amplitude oder eine erhöhte Alpha-Aktivität aufweisen, das EOG kann EMG-Aktivität widerspiegeln und/oder Lidartefakte aufweisen. MA dient nicht der Epocheneinteilung, kann aber einen Wechsel des Schlafstadiums ankündigen. Man muss MA von reiner Bewegung abgrenzen.

1.2 Immunsystem

Der Mensch besitzt ein angeborenes, akutes Immunsystem sowie ein erworbenes, nachgeschaltetes.

Zum angeborenen, unspezifischen Immunsystem zählen folgende Mechanismen:

- physikalische (z. B. Schleimhaut)
- chemische (z. B. Magensäure)
- biologische (z. B. Hustenreflex)
- zelluläre (Granulozyten, Monozyten bzw. Makrophagen mit Major-Histocompatibility-Complex (MHC)-II, dendritische Zellen sowie Natürliche Killer- (NK-) Zellen)
- humorale (Akute-Phase-Proteine, Komplement-System, Zytokine)

Zum erworbenen, spezifischen, adaptiven Immunsystem zählen zytotoxische T-Zellen (T für Thymus, da die Zellen hier ausreifen), T-Helfer (TH)1- und TH2- sowie B-Zellen (B, da sie im bone marrow, englisch für Knochenmark, entstehen) (Murphy et al. 2009). B-Zellen müssen zunächst aktiviert werden, um Antikörper, sog. Immunglobuline, zu produzieren. Zytotoxische T-Zellen töten Viren und Krebszellen, TH1- und TH2-Zellen helfen B-Zellen, TH1-Zellen helfen zudem zytotoxischen T-Zellen. Das Gelbfiebervirus aktiviert v. a. das

angeborene Immunsystem, hierbei insbesondere die Akute-Phase-Proteine sowie proinflammatorische (in ihrer hemmenden Funktion auch antiinflammatorische) Zytokine. Hierzu zählen Interferone (IFN), Interleukine (IL) inklusive des Tumornekrosefaktors (TNF) und viele mehr.

Hauptquellen für TNF sind vor allem die Monozyten und dendritischen Zellen. TNF ist der Prototyp einer Zytokinfamilie, die ausgeschüttete und membrangebundene Moleküle beinhaltet. Aufschlussreiche Erkenntnisse wurden im Bereich der Zytokine durch Tierstudien erlangt. Dass TNF von Bedeutung bei der Eindämmung von Infektionen ist, erkannten Murphy et al, nachdem sie Kaninchen lokal mit einem Bakterienstamm infiziert hatten. Wird durch ein Anti-TNF-Antikörper TNF blockiert, kann TNF seine immunsystemunterstützende Funktion nicht mehr wahrnehmen und die lokale Infektion breitet sich leichter im Körper aus – eine Sepsis bis hin zum septischen Schock kann die Folge sein (Murphy et al. 2009).

Neben TNF sind als proinflammatorische und somnogene Zytokine noch Interleukine, z. B. IL-1 und IL-2, zu nennen. Interleukine sind Zytokine, die u. a. von Leukozyten ausgeschüttet werden und bei der Immunregulation helfen. Zu den bekanntesten Wirkungen von IL-1 zählen Fieber, T-Zell- und Makrophagen-Aktivierung. Wirkungen von IL-2 umfassen Proliferation und Differenzierung der T-Zellen.

1.3 Gelbfieber

Gelbfieber ist eine Viruserkrankung. Das Gelbfiebervirus, das die Krankheit verursacht, gehört zu den Flaviviren und ist ein Virus aus der Gruppe der Arboviridae. Es wird durch die Stechmücke *Aedes aegypti*/*Stegomyia aegypti* übertragen. Die Krankheit verläuft zweiphasig. Nach einer drei- bis sechstägigen Inkubationszeit stellen sich unspezifische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen ein, die in leichten Fällen bei mildem Verlauf nach einigen Tagen wieder verschwinden. Bei schwerem Verlauf kommt es zum Rückfall mit erneutem Fieberanstieg, relativer Bradykardie und Leberschädigung, welche sich in Ikterus (Gelbsucht) und

Hämorrhagien (Blutungen) zeigt. Die hohe Letalität (Tödlichkeit) von 20-50 % (Monath 2008; Barrett & Teuwen 2009) erklärt sich vorwiegend durch die zweite Phase und durch das Fehlen einer optimalen, kausalen Therapie. Hamster wurden teilweise bereits erfolgreich mit Ribavirin, einem Virostatikum, therapiert (Monath 2008). Bis zur Übertragung und Anwendung in der Humanmedizin ist es noch ein weiter Weg. Daher besitzt die präventive aktive Immunisierung einen hohen Stellenwert.

1.4 Impfung

Das Immunsystem bildet ein Gedächtnis, präziser formuliert ein immunologisches Gedächtnis bestehend u. a. aus Gedächtniszellen. Dadurch kann der menschliche Organismus auf einen zweiten Kontakt eines bekannten Erregers schneller und stärker reagieren. Hierauf basiert die präventive Wirkungsweise von Impfungen. Bei Reisen ins tropische Afrika südlich der Sahara, nach Mittel- oder vorwiegend ins nördliche Südamerika, wo das Gelbfiebervirus teilweise endemisch, d. h. zeitlich unbegrenzt, aber örtlich begrenzt ist, rät das Robert Koch-Institut zur Gelbfieber-Impfung (RKI 2018).

Gemäß dem Standard-Reiseimpfstoff in Deutschland wurde bei der Studie der Gelbfieber-Lebendimpfstoff Stamaril® von Sanofi (einem französisch-deutschen Pharmaunternehmen mit Firmensitz in Paris/Frankfurt am Main) verwendet. Als Lebendimpfstoff beinhaltet Stamaril® attenuierte (abgeschwächte), d. h. noch vermehrungsfähige Gelbfieber-Impfstoffviren. Sie lösen eine erwünschte Immunantwort aus, führen aber beim Immunkompetenten nicht zur Erkrankung. Daher ist ein Lebendimpfstoff besonders geeignet, das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunantwort zu erforschen (Kohler et al. 2012; Pulendran 2009; Pulendran et al. 2013; Querec et al. 2006; Querec & Pulendran 2007). Die Gelbfiebervakzine führt zu einer proinflammatorischen Immunantwort und erhöht insbesondere TNF (Hacker et al. 1998) sowie C-reaktives Protein (CRP) (van der Beek et al. 2002). Um einen wirksamen Schutz vor der Erkrankung nach einer Impfung aufzubauen, muss neben dem angeborenen Immunsystem auch eine adaptive Immunantwort ausgelöst

werden. Diese besteht aus T-Zell-Immunität und der Antikörper-Produktion der B-Zellen.

Seit Max Theiler 1937 den Gelbfieberimpfstoff 17D entwickelte, wurde er über 600 Millionen Menschen injiziert (WHO 2013). 17D erzielt in über 95 % der Geimpften (Barrett & Teuwen 2009) eine wirksame schützende Immunantwort durch neutralisierende Antikörper und ist gut verträglich. Neben lokalen Nebenwirkungen an der Injektionsstelle wie Schwellung, Rötung, Schmerzen und Verhärtung treten in manchen Fällen allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz, bei Hühnereiweißallergie ggf. Schock auf. Hauptsächlich zwischen Tag vier und sieben nach der Impfung können grippeähnliche Symptome wie Fieber, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopf- und Muskelschmerzen auftreten. Selten entwickelt sich eine Lymphadenopathie und sehr selten entstehen Enzephalitis, Meningitis (genannt Gelbfieber-Impfstoff assoziierte neurotrope Erkrankung YEL-AND) oder ein gelbfieberartiges Krankheitsbild anderer Organe bis hin zum Multiorganversagen (bezeichnet als Gelbfieber-Impfstoff assoziierte viszerale Erkrankung YEL-AVD); vgl. hierzu auch das Aufklärungsblatt des Tropenmedizinischen Instituts Tübingen.

1.5 Zusammenhang Schlaf und Immunsystem

Es besteht eine bidirektionale Beziehung zwischen Schlaf und Immunsystem, d. h. es gibt Effekte in beide Richtungen (Besedovsky et al. 2019; Schuld et al. 2005). Allgemein bekannt ist, dass Infektionen uns Menschen müde machen (Broughton 1992). Durch Infektionen kann sich auch die Schlafarchitektur verändern. Je nach Anregung des Immunsystems, z. B. durch eine Infektion oder Impfung, resultieren unterschiedliche Schlafmuster (Sharpley et al. 2016).

1.5.1 Effekte von Schlaf auf das Immunsystem

1.5.1.1 Auswirkungen von Schlaf auf verschiedene Immunparameter

Schlaf spielt eine wichtige Rolle bei der Immunabwehr. Er scheint die Immunaktivität des angeborenen und erworbenen Immunsystems zu erhöhen und nützlich für Abwehr und Erholung zu sein. Durch Beeinflussung verschiedener Immunparameter kann Schlaf möglicherweise das Infektionsrisiko reduzieren und Impfantworten verbessern (Lange et al. 2003; Prather et al. 2012). In tierexperimentellen Beobachtungsstudien zeigte sich zudem, dass anhaltender Schlafentzug umgekehrt aufgrund erhöhtem Infektionsrisiko und geringerer Immunaktivität bei ggf. anzunehmender Kausalität zu chronischer systemischer Entzündung bis hin zum Tod führen kann (Bentivoglio & Grassi-Zucconi 1997; Rechtschaffen et al. 1983).

In verschiedenen tierexperimentellen Studien zeigen sich Auswirkungen von Schlaf auf die Mortalität. Beispielsweise wurde festgestellt, dass nach komplettem Schlafentzug über 9 – 17 Tage Hunde starben (Bentivoglio & Grassi-Zucconi 1997). Auch für Ratten endete ein solcher Versuch tödlich (Rechtschaffen et al. 1983). In einer weiteren Studie bei Hasen konnten Belege gefunden werden, dass nach Inokulation mit Mikroben bei einer längeren NREMS-Dauer und höheren Schlafintensität die Mortalitätsrate sank und weniger schwere Symptome auftraten (Toth et al. 1993). Hier liegt ein aktiver Einfluss des Schlafs auf das Immunsystem nahe.

Der Einfluss von Schlaf auf das Immunsystem wurde typischerweise durch akute Schlafmanipulation untersucht. Hierbei wurden längere Phasen des Schlafentzugs oder längere Schlafphasen im Hinblick auf ihre Auswirkungen auf Immunparameter analysiert. Häufig ergibt sich ein inkonsistentes Bild mit Diskrepanzen bis hin zu einem konträren Ergebnis zwischen den einzelnen Studien sowie zwischen der tier- und humanexperimentellen Studienlage. Je nach Studie ergeben sich Unterschiede auch betreffend Geschlecht, Zeitpunkt der Messung der Immunparameter, verwendetem Material (beispielsweise Speichel, Blut) oder der Dauer der Manipulation. Aufgrund einer Vielzahl an verwendeten Methoden und Unterschieden zwischen den verschiedenen

Studien lassen sich die Ergebnisse zudem schwer vergleichen (Besedovsky et al. 2019).

Bei Zytokinen, z. B. IL-6, kann Schlaf einen Anstieg, Abfall oder auch keinerlei Effekt verursachen. TNF-Level zeigten sich meist erhöht oder unverändert bei Schlafmangel. Zytokine werden oft lokal, nur für eine kurze Zeit und mit einer kurzen Halbwertszeit produziert, sodass diese Unterschiede schwer nachweisbar sind (Besedovsky et al. 2019).

Schlaf scheint die Produktion von proinflammatorischen und TH-1-Zytokinen gegenüber antiinflammatorischen und TH-2-Zytokinen zu begünstigen (Dimitrov et al. 2004).

Betreffend Leukozyten zeichnet sich ab, dass Schlaf die absolute Anzahl im Blut erniedrigt, Schlafmangel umgekehrt zu einem Anstieg an zirkulierenden Leukozyten führt (Boudjeltia et al. 2008; Kerkhofs et al. 2007). Die Konzentrationen von Lymphozyten und Monozyten erreichen nachts ihre Höchstwerte und sind nach dem Aufwachen am niedrigsten (Bryant et al. 2004).

Auch für das humorale Immunsystem, für Zellaktivität und -proliferation sowie bei der Aktivierung des Komplementsystems ist Schlaf wichtig. Beispielsweise zeigten sich in manchen Studien erhöhte Werte von C3 und C5 nach akutem Schlafentzug (Hui et al. 2007).

1.5.1.2 Impfung als Modell für Auswirkungen von Schlaf auf das Immunsystem

Als aussagekräftiges Modell, um Auswirkungen des Schlafes auf das Immunsystem oder umgekehrt zu untersuchen, bieten sich Impfungen an, da diese gesunden Probanden zu definierten Zeitpunkten verabreicht werden können. Bei verschiedenen Impfstudien zeigte sich, dass Schlaf das Ergebnis der Impfungen verbessert. Bei Schlaflimitation nach Influenzaimpfung auf 4h pro Nacht vs. normaler Schlafenszeit zeigte sich bei den Probanden mit gewohnter Schlafdauer ein mehr als doppelt so hoher virusspezifischer Antikörpertiter (Spiegel et al. 2002).

Auch bei Hepatitis A- und B-Impfung zeigte sich auf Schlafentzug eine erniedrigte antigenspezifische Antikörper-Antwort. Spezielle Schlafparameter wie SWS-Intensität korrelierten mit der Höhe der Antikörper-Antwort, was die Wichtigkeit des SWS für die antigenspezifische Immunantwort unterstreicht. Bei Probanden der Schlafgruppe, d. h. bei den Probanden, die nach der Hepatitis A-Impfung schlafen durften, wurde die Immunantwort verstärkt. Es zeigte sich eine erhöhte Anzahl Hepatitis A-Virus-spezifischer T-Helferzellen sowie ein erhöhter Antikörpertiter im Vergleich zur Wachgruppe, d. h. den Probanden mit Schlafdeprivation (Schlafentzug) (Lange et al. 2003). In einer weiteren Hepatitis B-Impfstudie war eine längere Schlafdauer ebenfalls mit höheren sekundären Antikörpertitern assoziiert (Prather et al. 2012).

Bei verschiedenen Studien ergaben sich teilweise Unterschiede zwischen den Geschlechtsgruppen (Benedict et al. 2012), teilweise auch nicht (Lange et al. 2003). Dies kann auch auf verschiedene Studiendesigns oder Virustypen zurückzuführen sein. Gemeinhin besteht in den Studien aber Einigkeit, dass Schlaf den Impferfolg unterstützt. SWS scheint hierbei die wichtigste Schlafphase für den akuten Effekt auf das Immunsystem zu sein.

Schlaf unterstützt v. a. die Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses. Schlaf erhöht die Anzahl an antigenspezifischen CD4+ T-Zellen sowie die Produktion von TH1-Zellen aktivierendem IFN-gamma. Bei der auf die Impfung folgenden Immunantwort unterstützt Schlaf daher neben der Gedächtnisbildungs- auch die Effektor-Phase (Lange et al. 2011).

Schlaf wirkt nicht bei der akuten Unterdrückung der viralen Replikation mit, sondern fördert die Lymphozyten-Migration, die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen sowie die Th1-Zelldifferenzierung und Th1-Proliferation (Besedovsky et al. 2012). Von Bedeutung scheint bei der Verstärkung der Immunantwort das proinflammatorische Milieu, das durch niedrige Level von Kortisol und Katecholaminen sowie durch hohe Level von Wachstumshormon und Prolaktin gekennzeichnet ist. Dieses spezielle endokrine Milieu, das vermehrt zur T-Zell-Proliferation, IL-12-Produktion, die zur Interaktion zwischen antigenpräsentierenden Zellen und T-Zellen beiträgt,

sowie zur Verschiebung des Gleichgewichtes Th1/Th2-Helferzellen hin zu Th1-Helferzelle führt, wird durch Schlaf erzeugt (Besedovsky et al. 2019).

1.5.2 Effekte von Infektionen und Effekte des Immunsystems auf Schlaf

Infektionen beeinflussen erfahrungsgemäß unseren Schlaf. Dies kann sich in längerer Schlafenszeit und fragmentiertem oder nicht erholsamen Schlaf zeigen (Besedovsky et al. 2019). Schlaf andererseits fördert und verstärkt die Immunantwort (Lange et al. 2003). Hierbei entsteht ein sich gegenseitig bedingender Wirkungskreislauf, welcher im Folgenden näher beleuchtet wird und aufgrund dessen besserer Impfschutz sowie ggf. schnellere Regeneration durch körperliche Schonung resultieren kann.

1.5.2.1 Verschiedene Infektionen und ihre Auswirkungen auf die Schlafarchitektur

Wird das Immunsystem aktiviert, ändert sich das Schlafverhalten. Umwelteinflüsse (z. B. Essen, Stress), kommensale Bakterien und infektiöse Pathogene (z. B. Viren) werden vom Immunsystem als Damage-associated molecular patterns (DAMPs) und Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) erkannt. Hierdurch werden Pattern recognition Rezeptoren (PRRs) aktiviert. Diese induzieren mit der Produktion von schlafregulatorischen Substanzen (nähere Erläuterung siehe 1.5.2.3) eine Antwort auf die Entzündung/Infektion, fördern dadurch die Intensität und Dauer von NREMS und tragen zur homöostatischen Regulation von SWS bei. TNF sowie IL-1 scheinen hierbei eine wichtige Schlüsselfunktion zu übernehmen. Bei höherer Dosis, z. B. während einer Infektion, unterdrücken die schlafregulatorischen Substanzen zusätzlich REMS. Bei extremer Immunaktivierung hingegen scheinen NREMS und REMS beide gestört, sodass der Schlaf fragmentiert und nicht erholsam ist. Dies geht mit Tagesmüdigkeit einher (Besedovsky et al. 2019).

Auf eine Infektion folgt eine erhöhte SWS-Dauer. In Tierstudien war dies mit einer erhöhten SW-Amplitude sowie einer größeren Schlafintensität assoziiert. Bei Ratten führte eine intraperitoneale Gabe von Lipopolysacchariden (LPS), d. h. allein die Gabe von Komponenten von Mikroorganismen, zu einem Abfall

von REMS initial und im weiteren Verlauf zu einem Anstieg von NREMS (Lancel et al. 1995). An Hasen, welche man mit Trypanosomen infizierte, wurde gezeigt, dass sich die Dauer des SWS nach Infektion akut erhöht. Über längere Zeit stellt sich der Trend aber eher umgekehrt in reduziertem SWS dar (Toth et al. 1994). Im Tierversuch an Mäusen wurde nachgewiesen, dass die Schwere bzw. das Ausmaß der Influenza-Infektion unterschiedliche Veränderungen in der Schlafarchitektur nach sich zog. So erhöhte sich bei einer kompletten Atemwegsinfektion (total airway infection), ausgelöst durch den letalen Virus-Stamm H1N1, der Anteil des NREMS signifikant 24 Stunden nach der Inokulation. Die Schlafphasen mit REM verkürzten sich etwas zeitverzögert hierzu. Der nicht letale Influenzastamm H3N2 hingegen führte zu einer leichteren Infektion der oberen Atemwege, welche keine signifikanten Veränderungen der Schlafarchitektur verursachte (Fang et al. 1996).

Bei Menschen können Daten hierzu meist nur anhand viraler Infektionen oder anhand verschiedener Manipulationen, z. B. LPS- oder Antibiotika-Gabe, gewonnen werden. Bei Influenza wurde reduzierter Schlaf in der Inkubationszeit, der Zeit zwischen Influenzainfektion und Auftreten der ersten Symptome, aber erhöhter Schlaf während der symptomatischen Phase festgestellt (Broughton 1992). Nach einmaliger Gabe von LPS zeigte sich bei einer Gruppe schwer Depressiver nachts ein REMS-Abfall sowie eine signifikant verbesserte Stimmung (Bauer et al. 1995).

Es wurde gezeigt, dass durch die Gabe des Antibiotikums Minocyclin (Tetracyclin) bei Probanden direkt ins Immunsystem eingegriffen werden kann. Infektionen werden durch das bakteriostatische Antibiotikum gehemmt. Im EEG des Polysomnogramms veränderte sich hierdurch die Schlafarchitektur. Es erhöhte sich der Anteil des SWS, der NREMS wurde vertieft und nebenbei die Gedächtniskonsolidierung verbessert (Besedovsky et al. 2017).

An anderer Stelle wurde gezeigt, dass Endotoxin dosisabhängig das angeborene Immunsystem aktiviert und TNF sowie u. a. IL-6, IL-10, Leukozytenzahlen, GH und Kortisol erhöht. Hiermit wird NREMS bei milder Immunantwort erhöht, bei starker Reaktion führt es zu deutlich erhöhten

Zytokinkonzentrationen mit Fieber und Schlafunterbrechungen (Mullington et al. 2000).

Chronische Infektionserkrankungen, z. B. Infektionen mit Humanem Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis C sowie chronische Entzündungen, beispielsweise chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED), legen nahe, dass das Immunsystem weitreichende Effekte auf unseren Schlaf hat. Die Erkrankungen erhöhen den SWS v. a. in der zweiten Nachthälfte (z. B. HIV) und führen zu Schlafstörungen/-unterbrechungen (beispielsweise Rheumatoide Arthritis (RA), CED), gehen mit schlechterer Schlafqualität einher (e. g. Hepatitis C), erhöhen den Prostaglandinspiegel (z. B. Trypanosomiasis) und die Ausschüttung proinflammatorische Zytokine wie TNF und IL-6 (so die RA). Umgekehrt kann z. B. mit Anti-TNF-Gabe die Schlafqualität und -effizienz erhöht und der CRP-Spiegel gesenkt werden (ebenfalls bei RA) (Besedovsky et al. 2019).

1.5.2.2 Vermehrte Schläfrigkeit bei „Sickness behavior“

Um Erkrankungen, vor allem Infektionen, zu bekämpfen, hilft dem Körper neben Fieber und neuroendokrinen Veränderungen auch eine Strategie, die als „sickness behavior“ bezeichnet wird und psychologische Komponenten und Verhaltenskomponenten umfasst (Dantzer 2009). „Sickness behavior“, vermittelt durch das zentrale Nervensystem (ZNS), wird peripher durch proinflammatorische Zytokine wie IL-1-alpha und -beta sowie durch Prostaglandine ausgelöst. Zytokine dienen dem Gehirn als molekulares Signal und führen zu unspezifischen, klinischen Symptomen wie Fieber, Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, sozialem Rückzug, vermehrter Schläfrigkeit bzw. verlängerter Schlafenszeit und reduzierter Essensaufnahme. Hierbei entsteht ein Zustand, in dem vom Körper Energie eingespart werden kann.

Aufgrund von Versuchen mit Vagotomie (Durchtrennung des Nervus vagus) weiß man, dass für Symptome des „sickness behavior“ der Weg über die Aktivierung von ipsilateralen, afferenten Neuronen des Entzündungsortes, v. a. über den Nervus vagus, wichtig ist (Dantzer 2009). Ein anderer Weg führt über

die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen, Prostaglandin E2 und NO. Durch Hemmung und Beobachtung zeigte sich Prostaglandin E2 als Hauptauslöser von zytokininduziertem Fieber und Aktivator der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Die Blut-Hirn-Schranke ist bei den zirkumventrikulären Organen und beim Plexus choroideus durchlässig. Hier sitzen Phagozyten mit Toll-like-Rezeptoren (TLRs), die nach Bindung von PAMPs – wie beispielsweise LPS der bakteriellen Zellwand oder zirkulierenden Zytokinen – IL-1 ausschütten und neben der Produktion von IL-1 selbst die Bildung von IL-6 und TNF fördern. Beide oben genannten Wege der Kommunikationsvermittlung – so legt die Forschung nahe – laufen parallel vom peripheren Ort des Infektionsgeschehens zum zentralen Ort im Gehirn ab (Dantzer 2009).

1.5.2.3 Prosomnogene Zytokine als schlafregulatorische Substanzen (SRS)

Neben Fieber, einer bereits gut erforschten Akuten-Phase-Reaktion (APR, Acute Phase Response), wurde herausgefunden, dass Zytokine auch bei übermäßigem Tiefschlaf, einer weiteren noch wenig erforschten APR, eine wichtige Rolle spielen. Zytokine regulieren sowohl normalen, spontanen Schlaf als auch infektassoziierten, d. h. verstärkten Schlaf im Zusammenhang mit einer Erkrankung (Majde & Krueger 2005).

Zumeist in Tierversuchen nachgewiesen, erhöht sich der Anteil des NREMS inkl. SWS nach einer akuten Infektion, nach Gabe von bestimmten Zytokinen oder mikrobiellen Produkten, wohingegen der REMS meist abnimmt. Wenn die endogene Produktion von Zytokinen wie IL-1 oder TNF z. B. durch eine Infektionserkrankung oder exzessive Nahrungsaufnahme erhöht wird, fördert dies NREMS (Krueger 2008).

Zytokine zählen zu den schlafregulatorischen Substanzen (engl. sleep regulatory substances, SRS). Diese Substanzen müssen die im Folgenden erläuterten Kriterien erfüllen. Eine SRS muss bei Injektion die Schlafenszeit erhöhen. Wenn die Substanz gehemmt wird, muss sie den Schlaf reduzieren. Zudem muss ihre Konzentration entsprechend der Schläfrigkeit variieren. Bei

Erkrankung müssen die Konzentration und damit auch die Schläfrigkeit erhöht sein (Krueger 2008).

Krueger et al. teilen anhand ihrer erlangten Erkenntnisse v. a. durch tierexperimentell durchgeführte Studien die folgenden SRS noch auf die Schlafphasen NREMS bzw. REMS auf (Krueger et al. 2011). NREMS wird reguliert durch IL-1, TNF, Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), Adenosin und Prostaglandin D2. Typischerweise erhöhen proinflammatorische Zytokine den SWS, wohingegen antiinflammatorische seinen Anteil vermindern. Zu den prosomnogenen Zytokinen zählen IL-1 und IL-2. Antiinflammatorische Zytokine, welche den Schlaf hemmen, sind IL-4, IL-10, IL-13 (Kushikata et al. 1998; Krueger et al. 2011). Zu den REMS regulierenden Substanzen zählen Prolaktin, NO, vasoaktives intestinales Polypeptid (Krueger 2008).

TNF und IL-1 als SRS führen bei Injektion zu Schläfrigkeit und erhöhen den NREMS, bei Hemmung reduzieren sie den normalen Schlaf. Adenosintriphosphat (ATP) und seine Agonisten (u. a. ADP, AMP) erhöhen über Bindung an Purinrezeptoren indirekt den Schlaf, da sie zur Zytokinausschüttung führen. Antagonisten stellen Gegenspieler dar und führen damit zu Hemmung von Schlaf (Krueger et al. 2011).

Im Tierversuch an Ratten und Hasen wurde gezeigt, dass die Zugabe von 10 µg bzw. 25 µg Anti-TNF-Antikörper den Anteil von NREMS senkt (Takahashi et al. 1995a). In einem weiteren Experiment wurde bei Hasen TNF blockiert und ebenfalls nahm NREMS ab (Takahashi et al. 1996; Takahashi et al. 1995b). Nach sechsstündigem Schlafentzug stiegen NREMS sowie die Slow wave activity (SWA) an. Diese Anstiege fielen bei Blockade des TNF geringer aus. Die wichtige Rolle, die TNF für Schlaf spielt, zeigte sich auch bei Forschungsprojekten von Krueger et al. Sie zeigten, dass TNF und IL-1 NREMS fördern (Krueger 2008), d. h. prosomnogen wirken. Die Zytokine tun dies unter physiologischen und unter pathologischen Bedingungen, beispielsweise im Rahmen einer Erkrankung.

TNF, IL-1 sind prosomnogene Zytokine. Sie induzieren die gegenseitige Bildung und darüber hinaus den Nuklearen Faktor Kappa b (NFKb), der die Transkription von IL-1 und TNF erhöht. Durch Hemmung der jeweiligen Rezeptoren mittels Fragmenten von TNF und IL-1 in einem Versuch an Hasen wurde gezeigt, dass TNF und IL-1 bei der Schlafregulation kooperieren. TNF-induzierter Schlaf konnte durch Blockade von IL-1 bzw. umgekehrt IL-1-induzierter Schlaf durch Blockade von TNF gezielt vermindert werden. NREMS wurde dabei signifikant reduziert, die APR Fieber wurde nicht beeinträchtigt (Takahashi et al. 1999).

IL-1 und TNF sowie GHRH und Brain-derived Neurotropic Factor (BDNF) erhöhen neben der Länge der NREMS-Phasen auch die für die Schlafintensität maßgebliche SWA. Nach Schlafentzug ist sie typischerweise erhöht. Unter bestimmten Bedingungen kann TNF sie auch erniedrigen (Obal & Krueger 2003).

1.5.2.4 Impfung als Modell für Auswirkungen des Immunsystems auf Schlaf

Oft wird versucht, den Zusammenhang Immunsystem – Schlaf per Impfstudie abzubilden. Im Tiermodell beispielhaft an Marmosetten-Affen zeigte sich bei verschiedenen Impfungen kein signifikanter Unterschied auf den Schlaf (Williams et al. 2006). Humanexperimentell besteht hierzu geringes Wissen. Es fanden sich in wenigen bisher durchgeführten Studien aber Unterschiede.

Eine Studie mit Salmonella typhi zeigte, dass die gegen Typhus geimpften Probanden im Gegensatz zur Placebogruppe erhöhte IL-6 Werte hatten. Dies war einhergehend mit einem schlechteren Schlaf, gemessen anhand häufigerem Erwachen in der auf die Impfung folgenden Nacht (Sharpley et al. 2016).

In Studien mit Hepatitis A-Impfung (Lange et al. 2011; Lange et al. 2010) sowie Influenza A H1N1-Impfung (Benedict et al. 2012) wurden Auswirkungen der Immunantwort auf den Schlaf, insbesondere auf die Schlafarchitektur, bisher nicht untersucht und auf einen Vergleich mit einer Placebogruppe verzichtet.

1.6 Forschungsfragen und Hypothesen

Erkenntnisse über Auswirkungen von Schlaf auf das Immunsystem, wie z. B. Entzündung bis hin zu schwerwiegender Erkrankung bei chronischem Schlafentzug bzw. weniger schwere Symptome bei höherer Schlafintensität, wurden v. a. in Tierexperimenten erzielt, wie unter Kapitel 1.5 aufgeführt. Weitere Studien befassten sich mit den Auswirkungen von Schlaf isoliert auf einzelne Immunparameter. Andere Tierstudien untersuchten zusätzlich Effekte des Immunsystems – ausgelöst z. B. durch Infektionen oder Impfungen und vermittelt u. a. durch Zytokine – auf Schlaf. Durch Impfungen z. B. mit Influenza H1N1 ergab sich 24 Stunden später als Schlafarchitekturveränderung ein größerer NREMS-Anteil (Fang et al. 1996).

Auch humanexperimentelle Studien wurden im Bereich des Zusammenhangs von Schlaf auf Impfung durchgeführt und konnten u. a. einen niedrigeren Antikörpertiter nach Schlaflimitation ermitteln (Lange et al. 2003; Spiegel et al. 2002). Studien mit Menschen betreffend Auswirkungen des Immunsystems auf die Schlafarchitektur sind bisher selten.

Lassen sich die Erkenntnisse, dass Umwelteinflüsse SRS induzieren und damit NREMS/SWS erhöhen bzw. REMS erniedrigen, aus Tierstudien auf den Menschen übertragen? Inwieweit verändern Impfungen die menschliche Schlafarchitektur? Um in diesem Bereich relevante Informationen zu generieren, führten wir eine humanexperimentelle Studie durch.

Die Gelbfieberimpfung wurde ausgewählt, weil diese das angeborene Immunsystem aktiviert und zur proinflammatorischen Immunantwort mit Zytokin-Produktion, insbesondere von TNF, führt (Hacker et al. 1998). Bei Lebendimpfungen lässt sich das Zusammenspiel von angeborener und erworbener Immunantwort gut untersuchen.

Ein Vergleich mittels Placebogruppe, die ein reines Kochsalzpräparat anstatt der Gelbfiebervakzine erhielt, wurde in anderen Studien (u. a. siehe 1.5.2.4) noch nicht geprüft. Eine Placebogruppe als Kontrollbedingung stellt die

einzigartige Möglichkeit dar, Unterschiede und Einflüsse der Impfung auf das Schlafverhalten abzubilden und eindeutig zuzuordnen.

Um möglichen Bias (Verzerrungen) vorzubeugen, wurde doppelverblindet durch kooperierende Ärzte des Tropeninstitutes geimpft und der Proband sowie der Studienleiter erst nach vollständigem Ablauf der Experimente über die Zuordnung informiert (siehe hierzu Kapitel 2).

Von der weiteren Unterteilung der Probanden in eine morgens und eine abends geimpfte Studiengruppe, d. h. mit verschiedenen Zeitintervallen zwischen Impfung und Schlaf, versprachen wir uns weitere aufschlussreiche Erkenntnisse. Wir mutmaßten, dass mögliche Effekte anhand der Abendgruppe eventuell besser zu sehen sind, assoziiert mit dem im Tagesverlauf variierenden Kortisolspiegel. Das Stresshormon Kortisol wirkt durch einen membranstabilisierenden Effekt antiinflammatorisch. Eine zusätzliche immunsuppressive Wirkung hat Kortisol, weil es durch Hemmung von NF- κ B die zelluläre und humorale Immunantwort reduziert (Karow 2013). Da die Immunantwort bei niedrigerem Kortisolspiegel am Abend daher stärker ausfallen könnte, werden mögliche Effekte eventuell besser anhand der Abendgruppe zu sehen sein.

Auch wurde mit der EEG-Erhebung und Überwachung der Probanden über zwei aufeinander folgende Experimentalnächte sowie weiteren Nachuntersuchungen (Follow-ups) ein langes Untersuchungsintervall gewählt, das bisher noch nicht in Studien untersucht wurde. Da sich die Plasmakonzentration von TNF nachweislich vor allem am zweiten Tag nach der Gelbfieberimpfung erhöht (Hacker et al. 1998), erwarteten wir vor allem in der zweiten Nacht einen sich abzeichnenden Effekt auf den SWS.

Folgende Forschungs- und Leitfragen wurden mit dieser Studie untersucht:

Welchen Einfluss hat die Gelbfieberimpfung auf Schlaf – insbesondere auf die Schlafarchitektur und die Schlafstadien?

1. Welche Änderungen der Schlafarchitektur gemessen mittels Dauer und Anteilen der einzelnen Schlafstadien – speziell des SWS – sowie mittels Dauer der Latenzzeiten ergeben sich bei unseren Geimpften im Vergleich zu den Probanden der Placebo-Kontrollgruppe?
2. Ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Morgen-, Abend-, Placebogruppe) betreffend Schlafarchitektur und Schlafintensität? Wenn ja, wie ändern sich diese Schlafparameter abhängig vom Zeitpunkt der Impfung? Ist die Schlafintensität, d. h. der SWS-Anteil, in der Gruppe der Geimpften höher als in der Placebogruppe? Wenn nein, gibt es andere Anhaltspunkte, die bestätigen, dass keine Unterschiede bestehen?
3. Ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Experimentalnächten? Verlängert und intensiviert die Lebendimpfung mit Gelbfieberviren v. a. den SWS in den zwei darauffolgenden Nächten?

Folgende Hypothesen wurden formuliert:

Die Gelbfieberimpfung beeinflusst in verschiedener Weise den Schlaf.

1. Die Schlafintensität, d. h. die SWS-Dauer, ist in der Gruppe der Geimpften höher als in der Placebogruppe.
2. Die Veränderung der Schlafarchitektur durch die Gelbfieberimpfung ist abhängig vom Zeitpunkt einer Impfung. In der Abendgruppe sieht man den Effekt einer längeren SWS- und einhergehend damit auch einer längeren NREMS-Dauer stärker als in der Morgengruppe, da wir bei der Abendgruppe eine stärkere Immunantwort erwarten – zurückzuführen auf niedrigere Kortisol-Level am Abend.

3. Die Effekte der Gelbfieberimpfung betreffend NREMS bzw. betreffend SWS treten aufgrund der verzögerten TNF-Erhöhung v. a. in der zweiten Experimentalnacht auf.

Zur Beantwortung dieser Fragen und Prüfung der Hypothesen wurde die im folgenden Kapitel 2 näher beschriebene humanexperimentelle Studie durchgeführt.

2 Material und Methoden

Dieses Kapitel gibt Erklärungen zur Studienkonzeption, zu den Auswahlkriterien sowie zum Ablauf des Experimentes. Nach Erläuterungen zur durchgeführten Schlafpolygraphie schließt es mit Informationen zur verwendeten Statistik.

2.1 Konzeption der Studie

Die doppelblinde, placebokontrollierte, prospektive Studie wurde in Kooperation mit dem Tropeninstitut des Uniklinikums Tübingen und im Rahmen des DFG-Sonderforschungsbereiches zum Thema „Plastizität und Schlaf, SFB 654“, durchgeführt. Verblindet, d. h. unwissend, ob die Impfung oder das Placebo-Präparat verabreicht wurden, waren neben den Probanden auch alle die Probanden betreuenden Studienbegleiter bis einschließlich der zweiten Experimentalnacht, da unabhängige Kollegen des Tropeninstitutes die Injektionen verabreichten. Die Ethikkommission der Eberhard Karls Universität genehmigte die Durchführung der humanexperimentellen Studie (Projektnummer 709/201BO1) am 11.07.2016. Die Studie dieser Dissertationsarbeit, mit dem Schwerpunkt der Auswirkungen der Gelbfieberimpfung auf die Schlafarchitektur, ist Teil einer großen Schlafstudie, die zudem den Effekt des Zeitpunktes der Impfung auf die Immunantwort sowie den Einfluss auf das Gedächtnis untersucht.

2.2 Studienpopulation inkl. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 29 gesunde weibliche und männliche Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahren, Nichtraucher, mit Normalgewicht (BMI zwischen 20 und 25 kg/m²), Normotonie (RR < 139 mmHg systolisch, < 89 mmHg diastolisch) und Normofrequenz (50-80 pro min in Ruhe).

Zunächst erfolgte eine HLA-Typisierung der Probanden. Diese Analyse mittels Durchflusszytometer und anti-human-HLA-A2-Antikörper ist zu Beginn notwendig, da die Kenntnis des HLA-Typs essenziell für die Messmethode der virusspezifischen Immunzellen ist. Zudem limitiert die Beschränkung auf einen

HLA-Typ die Variabilität der Immunantwort, wodurch die Varianz gesenkt wird. In die Studie wurden nur Probanden eingeschlossen, welche HLA-A2 positiv sind.

Die Probanden wurden in 3 Gruppen randomisiert:

- mit Impfung am Morgen n = 10
- mit Impfung am Abend n = 9
- mit Placebo, d. h. NaCl-Injektion, n = 10

Alle ausgewählten Probanden wünschten die Impfung aufgrund einer geplanten Reise in ein Gelbfieberendemie-Gebiet oder Transit und hatten anamnestisch noch keine Gelbfieberimpfung erhalten. Die Teilnehmer wurden vor Versuchsbeginn über das Ziel der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Probandinnen wurden zyklusabhängig einbestellt. Die Impfungen fanden zwischen Tag 5 und 9 nach Beginn ihrer Periode statt bzw. am Ende der pillenfreien Zeit. Dies ist von Bedeutung um Bias (Verzerrungen) z. B. durch Hormon- und Temperaturschwankungen, die das Schlafverhalten beeinflussen können, zu vermeiden. Benedict et al. fanden beispielsweise in der schlafdeprimierten Gruppe der männlichen, aber nicht in der Gruppe der weiblichen Probanden eine erniedrigte Serumkonzentration 5 Tage nach Impfung mit H1N1 (Benedict et al. 2012).

Ausgeschlossen waren Probanden mit Hühnereiweißallergie und allergischen Reaktionen auf Impfstoffbestandteile, generell Allergiker mit starken allergischen Reaktionen in der Vergangenheit sowie Schwangere. Dies ist von Bedeutung, da hier das Immunsystem auf die Impfung ggf. unphysiologisch reagieren würde. Die Probanden nahmen keine Medikamente ein (außer ggf. Kontrazeptiva), hatten kein Blut in den letzten 8 Wochen gespendet und keine Blutprodukte in den letzten 12 Wochen erhalten. Die gesamten Blutabnahmen unserer Studie umfassten ca. die Menge einer Blutspende, d. h. 500 ml. Aus Sicherheitsgründen wurde daher die Karenzzeit von der letzten Blutspende eingehalten. Damit die Auswirkungen auf das Immunsystem von der

Gelbfieberimpfung nicht durch andere Impfungen beeinflusst werden konnten, hatten die Probanden keine Lebend- bzw. Tod-Impfung in den letzten 4 bzw. 2 Wochen erhalten. Sie litten nicht an Schlafstörungen, d. h. hatten einen normalen Schlaf-/Wachrhythmus, arbeiteten nicht im Schichtdienst und wiesen keine Reise mit Zeitverschiebung > 6 h in den letzten 6 Wochen auf.

2.3 Ablauf des Experiments

Interessierte Probanden, welche die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zuerst HLA-typisiert. Bei passender Histokompatibilität absolvierten die Probanden zunächst eine Probenacht, um sich an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen. Diese fand im Schlaflabor im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie in der Otfried-Müller-Straße 25 in Tübingen statt. Hierbei wurden äquivalent zu den Experimentalnächten Elektroden inkl. EEG, EOG, EMG und EKG für die polysomnographische Ableitung angebracht und eine Venenverweilkanüle gelegt. Bei ausreichendem Schlaf und unauffälligem Blutbild durchliefen die Probanden im Verlauf eine 48-stündige Experimentalsitzung, welche am ersten Tag zwei subkutane Injektionen um 8 Uhr und 20 Uhr beinhaltete.

In unserem Versuchsaufbau wurden zwei Experimentalnächte angesetzt, da sich die Plasmakonzentration von TNF nachweislich vor allem am zweiten Tag nach der Gelbfieberimpfung erhöht (Hacker et al. 1998) und wir deshalb vor allem in der zweiten Nacht einen Effekt auf den SWS vermuteten. Mit der Gelbfieberimpfung wurde explizit eine Impfung ausgewählt, von welcher bekannt ist, dass sie eine starke Antwort des angeborenen Immunsystems und insbesondere eine hohe TNF-Ausschüttung auslöst (Hacker et al. 1998).

Die Zuweisung in die 3 Gruppen Morgen-/Abend-/Placebo-Impfung erfolgte randomisiert und doppelblind. Dem Versuchsaufbau liegt hier die Idee zugrunde, dass Effekte anhand der Abendgruppe ggf. besser zu sehen sind, da die Immunantwort hier stärker ausfallen könnte, da abends niedrigere Kortisolspiegel bestehen.

Anhand nachfolgender Abb. 3 lässt sich der zeitliche Verlauf der einzelnen Versuchsschritte beginnend mit der HLA-Typisierung bis hin zu den Nachuntersuchungen nachvollziehen.

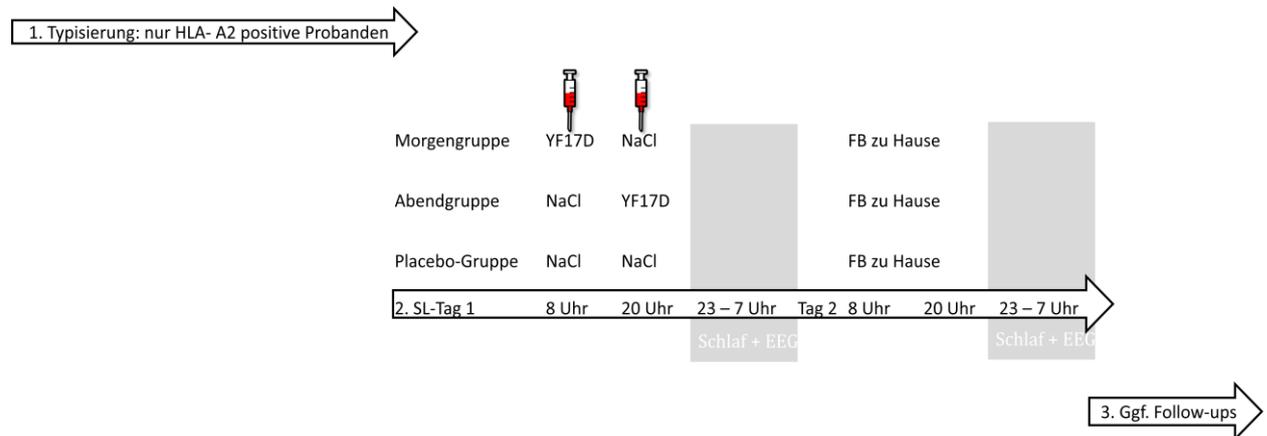


Abb. 3: Übersicht zeitlicher Verlauf (nach selbst erstelltem Schema)

YF17D = Gelbfieberimpfstoff, NaCl = Kochsalz, SL= Schlaflabor, FB = Fragebogen

Je nach Gruppe erhielt der Proband um 8 Uhr (Morgengruppe) oder um 20 Uhr (Abendgruppe) die Impfung (YF17D) sowie eine NaCl-Injektion zum jeweils anderen Zeitpunkt oder 2x NaCl (Placebogruppe) subkutan in den Musculus triceps brachii injiziert. Im letzten Fall erhielt der Proband im Rahmen der regulären Impfsprechstunde des Tropeninstitutes die Impfung frühestens eine Woche nach der ersten Experimentalnacht zu einem Zeitpunkt seiner Wahl.

Tagsüber durfte der Proband seinen normalen Tätigkeiten nachgehen. Um den Schlaf-Wach-Rhythmus nicht zu beeinflussen, durfte der Proband keinen Mittagsschlaf machen und keine koffeinhaltigen Getränke nach 12 Uhr zu sich nehmen. Des Weiteren sollten die Versuchsteilnehmer aufgrund der Impfung auf Ausdauer- und Leistungssport verzichten und keine Medikamente einnehmen. Zudem mussten um 10 Uhr, 14 Uhr und 18 Uhr die Temperatur selbst oral gemessen, die Lymphknoten nach einer kurzen Schulung hierzu selbst auf Schwellung abgetastet und die mitgegebenen Fragebögen zu Nebenwirkungen, Schläfrigkeit sowie Gefühlslage ausgefüllt werden.

Am Abend nach erfolgter zweiter Injektion, Anlage eines peripheren Venenkatheters im Tropeninstitut und Überwachungszeit vor Ort, kam der Proband zum Schlaflabor. Hier wurden erneut Elektroden zur polysomnographischen Ableitung des Schlafes angebracht. Es wurden ebenfalls die verschiedenen Fragebögen ausgefüllt. Außerdem fand eine Blutentnahme um 22 Uhr statt. In der ersten Experimentalnacht lernte der Proband eine Gedächtnisaufgabe zur Erfassung des Einflusses der Impfung auf das deklarative Gedächtnis, was jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Fragestellung war und daher nicht näher ausgeführt wird. Anschließend durfte der Proband zwischen 23 Uhr und 7 Uhr schlafen. Um 2 Uhr und 6 Uhr wurden über ein von der Venenverweilkanüle des Armes des Probanden in den Vorraum zum Untersucher reichendes Schlauchsystem Blutproben entnommen. Hierfür besteht eine spezielle rohrförmige Öffnung ausgekleidet mit Lärm- und Lichtschutz in der Wand des Schlaflabors, durch die der Infusionsschlauch geleitet wird. So können Blutentnahmen am schlafenden Probanden stattfinden. Eine langsam über die Nacht infundierte NaCl-Infusion dient zum Offenhalten des venösen Zugangs.

Die postaurikulären, submandibulären, zervikalen und axillären Lymphknoten wurden unmittelbar vor und nach dem nächtlichen Schlaf manuell abgetastet.

Der Folgetag bzw. die Folgenacht verlief analog, aber ohne Injektionen, und dieses Mal mit Abruf der Gedächtnisaufgaben 24 h nach Lernen derselben. Um die körperliche Aktivität, das Schlaf-/Wachverhalten zu überwachen und photopisches Licht (Helligkeit) zu messen, wurde dem Probanden bereits eine Nacht vor dem Experiment eine Actiwatch (Respironics Actiware 5®) Armbanduhr von Philips, einem niederländischen Hersteller mit Sitz in Amsterdam, angelegt, welche er für eine Woche durchgängig bis zum ersten Nachuntersuchungstermin am nichtdominanten Arm trug.

Für einen zweiten Teil der, unter 2.1 und 2.2 beschriebenen, großen Schlafstudie werden im Falle der Randomisierung in Gruppe 1 oder 2 weitere Nachuntersuchungen in Woche 1, 2, 4, 12 und 52 inkl. Blutabnahmen und

Fragebögen durchgeführt. Der Fokus dieser Arbeit lag auf dem ersten Teil, daher wird auf den zweiten Studienteil nicht weiter eingegangen.

2.4 Prozess vom Signal zum Hypnogramm

In der durchgeführten Studie umfasste die Schlafpolygraphie EEG, EOG, EMG und EKG. Mittels 11 auf die Hautoberfläche aufgeklebten Elektroden (Ring-/Napfelektroden aus gesintertem Silber/Silberchlorid, 1,5 m) wurde die elektrische Potentialdifferenz registriert und fortlaufend aufgezeichnet. Entsprechend Abb. 4 und Abb. 5 wurden zwei EEG-Elektroden nach dem standardisierten, internationalen 10-20-System von Herbert Jasper platziert (Klem et al. 1999).

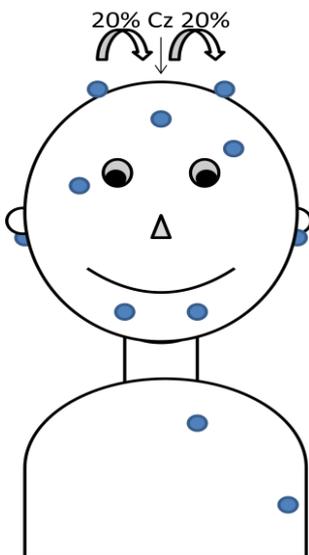


Abb. 4: Elektrodenpositionen symbolisiert durch runde blaue Punkte (erweiterte Bildzeichnung nach Institutsvorlage)

Cz = mittlerer Punkt zwischen Nasion und Inion

Hierbei positionierte man die Elektroden C3 und C4 auf der präaurikulären Strecke 20 % lateral von Cz, dem Punkt mittig zwischen Nasion und Inion. Die Ground-Elektrode befand sich auf der Stirnmitte, zwei Referenzelektroden für die unipolare Ableitung kamen hinter die Ohren auf das knöcherne Mastoid. Für das EOG wurden zwei Elektroden in einer Diagonale ca. 1 cm seitlich oberhalb bzw. unterhalb des äußeren Augenlidwinkels befestigt. Zwei EMG-Ableitungen, die essenziell zur Bestimmung des REMS-Stadiums sind, fanden sich auf dem

Kinn lateral der inferioren Anteile des Musculus orbicularis oris. Auf dem Brustkorb wurden zwei EKG-Elektroden medial oberhalb und lateral unterhalb des Herzens angebracht.

Positionierungspunkte der Elektroden mit den entsprechend dargestellten polysomnographischen Ableitungssignalen sind auf der Abb. 5 zu sehen.

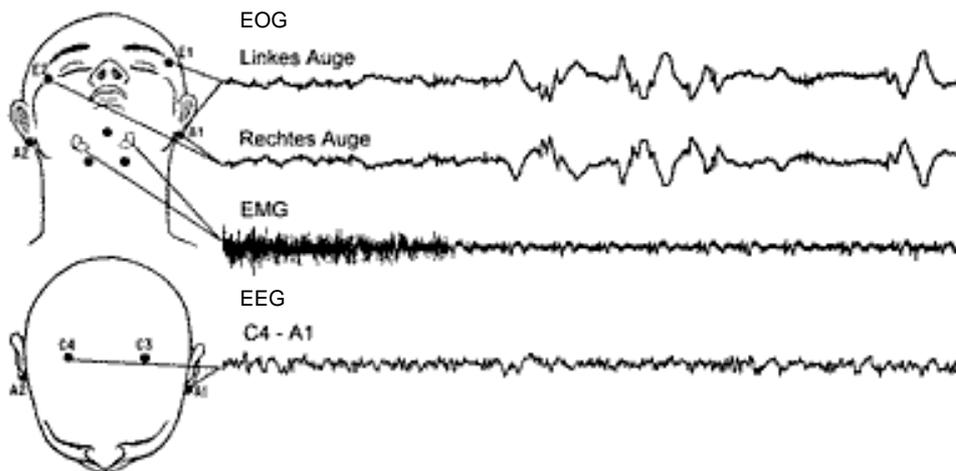


Abb. 5: Elektrodenpositionen und -ableitung von EOG, EMG und EEG (nach Fig. 1 (Rechtschaffen & Kales 1973))

Die Ableitung des unipolaren Signals geschah in mehreren Schritten: Die Elektroden leiteten das Signal zu einem Messwandler und Verstärker der Firma BrainProducts (BrainAmp DC® 2014). Dieser Verstärker transformierte das Elektrodensignal in den Voltbereich. Der BrainVision Recorder® registrierte das Signal und zeichnete es auf bzw. digitalisierte es. Im Anschluss wurden die abgeleiteten Kurven mittels BrainVision Analyzer® gefiltert, segmentiert und abgespeichert. Zum Auswerten wurde das Programm SchlafAus® von Steffen Gais aus dem Jahr 2000 verwendet.

Die polygraphische Aufzeichnung der Schlafstadien wurde standardisiert ausgewertet und gescored nach Allan Rechtschaffen und Anthony Kales (Rechtschaffen & Kales 1973), deren Original-Kriterien sich dauerhaft etabliert haben und in unserem Schlaflabor angewendet werden.

Am Ende des Auswertungsprozesses wurden Hypnogramm (vgl. Abb. 6) und Ergebnisprotokoll erstellt. Das mittels SchlafAus® erstellte Hypnogramm vom

beispielhaft ausgewählten Proband 17 zeigt das Gleiten in verschiedene Schlafstadien und den wechselnden Schlafrhythmus.

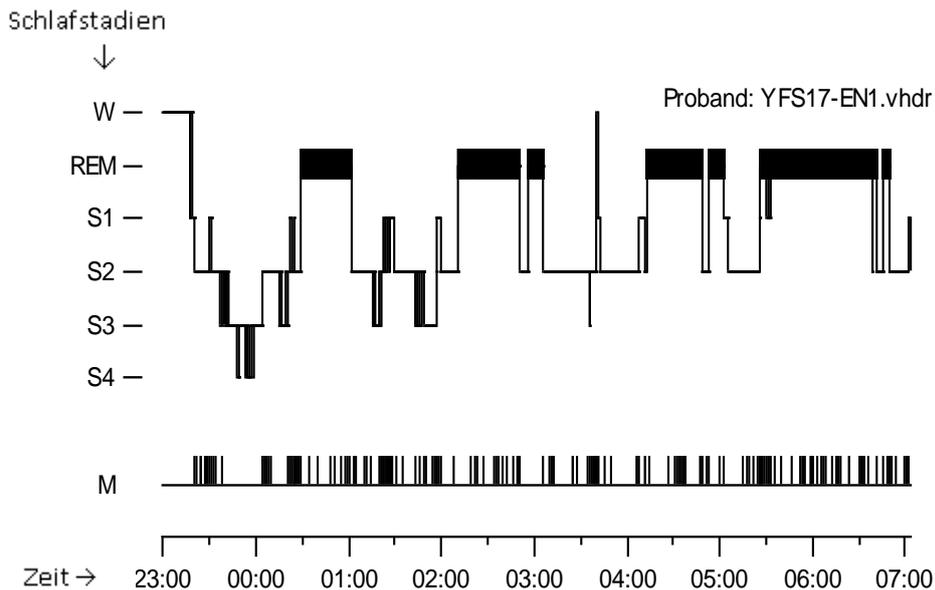


Abb. 6: Hypnogramm zeigt Schlafstadien über die Zeit der ersten Experimentalnacht des Probanden 17 (nach Auswertung eigener Daten, Aufzeichnung mittels SchlafAus®)

Passend zur Uhrzeit auf der x-Achse sind in Abb. 6 die einzelnen Schlafstadien auf der y-Achse dargestellt. Zu entnehmen ist die Dominanz des Tiefschlafes in der ersten Nachthälfte versus eine Zunahme der REM-Schlafphasen zum Morgen hin. Auf den – dem jeweiligen Hypnogramm zugrunde liegenden – Daten, basierten die statistische Analyse und Auswertung der einzelnen Schlafstadien.

2.5 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der EEGs wurde die oben genannte und beschriebene Software der Programme BrainVisionAnalyzer® und SchlafAus® verwendet. Für die statistische Analyse des Einflusses der Gelbfieberimpfung und die Auswirkungen ihres Zeitpunktes auf die Schlafarchitektur wurde zunächst bei Microsoft® Office Excel® 2007 (12.0.6780.5000) Version SP3 MSO

(12.0.6777.5000) eine Datenliste erstellt. Im Anschluss wurde IBM® SPSS® Statistics 26 verwendet.

Die Ergebnisse dieser Arbeit umfassen nicht alle Probanden, da die Durchführung der umfassenden Studie über Jahre hinweg angelegt ist. Die EEG-Auswertung jeweils beider Experimentalnächte (sowie orientierend die der Probenacht) konzentrierte sich daher auf die auswertbaren ersten 29 Probanden.

Alle in die Auswertung eingeschlossenen Probanden zeigten ein regelrechtes Schlafverhalten, welches die von uns festgelegte Schwelle mit $< 10\%$ Wachanteil nicht überschritt, und eine reguläre Schlafarchitektur. In die Auswertung der Daten flossen $n = 9$ Abend-, $n = 10$ Morgen- und $n = 10$ Placebo-Probanden. Der Ausschluss einiger Probanden erfolgte aufgrund nicht möglicher Auswertung der EEGs bei fehlerhafter Ableitung, Rauschartefakten, Abfallen der Elektrode in der Nacht oder Störung des Schlafes aufgrund Umweltbedingungen wie beispielsweise Licht, Lärm oder weiterer Störfaktoren, welche mit dem Auftreten verlängerter Wachepisoden einher gingen. Als Ausschlusskriterien fungierten hier ein Wachanteil von $> 10\%$ auf die gesamte Schlafdauer gesehen sowie die von uns festgelegte Grenze von 10% Artefakten in einer Ableitung – egal ob EEG, d. h. C3 und C4 (bei zeitgleichem Ausfall, da bei nur einem Ausfall mit der jeweils anderen Ableitung gescored wurde), EOG oder EMG.

Um die unter 1.6 aufgestellten Forschungsfragen zu beantworten, wurden im Ergebnisteil Kapitel 3.1 und 3.2 zunächst die Mittelwerte von Dauer und prozentualem Anteil der Schlafstadien tabellarisch sowie in Diagrammen berechnet und dargestellt. Mittels Varianzanalyse (ANOVA) wurden Gruppenunterschiede für Experimentalnacht 1 und 2 berechnet. Die Dauer der Schlafstadien in min bzw. die Anteile der Schlafstadien in % der drei verschiedenen Probandengruppen sowie die Schlaf-, SWS- und REMS-Latenz wurden als abhängige Variablen definiert. Zu den hierbei festgestellten signifikanten Unterschieden wurden Hypothesentests mit t-verteilter Testgröße, genannt t-Tests, berechnet, um die Unterschiede der einzelnen Gruppen in

Morgen-, Abend- und Placebo-Gruppenunterschiede aufzuschlüsseln. Zum Schluss wurden – siehe Kapitel 3.3 und 3.4 – noch beide Experimentalnächte mittels ANOVA mit Messwiederholungen mit Innersubjektfaktor Experimentalnacht 1 bzw. 2 in den drei einzelnen Gruppen miteinander verglichen sowie verschiedene Fragebögen ausgewertet.

Das Signifikanzniveau wurde jeweils bei 5 % festgelegt, eine Tendenz zur Signifikanz bei < 10 % angenommen. Neben der Annahme von signifikanten Ergebnissen mit $p < 0,05$ wurden im Ergebnisteil bei $p < 0,1$ auch sich abzeichnende Trends zur Signifikanz beschrieben. Wir gehen aktuell davon aus, dass bei einer höheren angenommenen Fallzahl, auch diese signifikant werden.

Hierzu erfolgten zusätzliche, orientierende Berechnungen mit Hilfe von Bootstrapping-Verfahren. Bei zufallsgeneriert wiederholten Probandendaten konnten die aufgezeigt durch Tendenzen zur Signifikanz vermuteten Zusammenhänge bestätigt werden. Weitere Signifikanzen darüber hinaus ergaben sich nicht.

3 Ergebnisse

Dieses Kapitel beinhaltet die statistische Auswertung zunächst der durchgeführten Varianzanalyse, an die sich die Zuordnung der signifikanten Unterschiede zu den einzelnen Gruppen mittels paarweisen t-Tests anschließt. Initial werden jeweils die Daten der ersten sowie anschließend die der zweiten Experimentalnacht aufgeführt. Daraufhin folgt ein gruppenspezifischer Vergleich der Experimentalnächte. Das Kapitel schließt mit der Auswertung verschiedener Fragebögen, welche ausgehändigt wurden, um den Einfluss der Gelbfieberimpfung und ihres Zeitpunktes auf subjektiv empfundene Parameter, die wiederum die Schlafarchitektur beeinflussen können, zu untersuchen. Diese umfassten die Themen Schläfrigkeit, Fatigue, Befindlichkeit und Schlafqualität.

3.1 Einfaktorielle ANOVA zum Gruppenvergleich zwischen Morgen-, Abend- und Placebogruppe

3.1.1 Auswertung der ersten Experimentalnacht

Um statistisch signifikante Unterschiede der drei verschiedenen Gruppen zu identifizieren, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse gerechnet.

Als Nullhypothese – welches die Annahme darstellt, dass kein Unterschied/Zusammenhang besteht – wurde angenommen, dass der Impfzeitpunkt der Gelbfieberimpfung keine Auswirkung auf die Schlafarchitektur und Schlafintensität hat. Die Alternativhypothese – meint die Hypothese, die für einen Unterschied/Zusammenhang steht – lautete hierbei, dass sich in Experimentalnacht 1 oder 2 Auswirkungen der Impfung insbesondere des Impfzeitpunktes auf die Schlafarchitektur und Schlafintensität zeigen.

Es konnte keine gemischte ANOVA (eine sogenannte mixed ANOVA) per allgemeinem linearem Modell über alle drei Gruppen und mit den Messwiederholungen von Experimentalnacht eins und zwei berechnet werden. Hier akkumulierten fehlende Daten einzelner Experimentalnächte, sodass eine

sinnvolle Auswertung nicht mehr möglich erschien. Daher wurde eine ANOVA über alle drei Probandengruppen für jede Experimentalnacht einzeln durchgeführt und im Anschluss mittels t-Tests die signifikanten Unterschiede und Tendenzen analysiert (genauere Erklärung zum statistischen Vorgehen siehe 2.5).

Als Faktor bzw. unabhängige Variable fungierte für die einfaktorielle ANOVA der Zeitpunkt der Impfung und die hierdurch festgelegte Gruppenzugehörigkeit zur Morgen-, Abend- oder Placebogruppe.

Abhängige Variablen stellten die Parameter der Schlafarchitektur, u. a. Schlafstadien (W, NREMS mit S1-4 inkl. SWS, REMS) sowie die Latenzzeiten (von Schlaf, SWS, REMS) mit ihrer Dauer in min bzw. dem Anteil in % dar.

Zur deskriptiven Darstellung sind in Tab. 4 zunächst die Mittelwerte (MW) der Dauer der Schlafstadien in Minuten von den drei Gruppen Morgen/Abend/Placebo zu entnehmen. Ergänzt werden die MW um den jeweiligen Wert des Standardfehlers des Mittelwertes, engl. standard error of the mean (SEM). Diese beziehen sich auf die erste Experimentalnacht nach der Impfung.

Tab. 4: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadiendauer in min der Morgen-, Abend- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1

MW = Mittelwert, SEM = standard error of the mean

Schlafstadien/ Gruppe		Wach	S1	S2	S3	S4	NREMS	SWS	REMS	Total
Morgen- gruppe	MW	8,72	26,89	235,28	46,78	18,72	327,67	65,50	119,39	456,56
	SEM	±3,01	±4,45	±10,46	±4,88	±7,82	±12,77	±9,06	±12,68	±6,96
Abend- gruppe	MW	3,83	28,25	264,08	56,67	21,17	370,17	77,83	93,92	468,17
	SEM	±1,39	±4,28	±9,47	±6,79	±9,91	±5,73	±8,42	±6,54	±4,84
Placebo- gruppe	MW	9,58	21,33	233,17	56,08	33,00	343,58	89,08	106,50	460,33
	SEM	±6,56	±3,83	±7,92	±5,14	±9,57	±9,00	±9,20	±9,85	±1,55

Von den drei Gruppen wies die morgens geimpfte 8,72 min, die abends geimpfte 3,83 min und die Placebogruppe 9,58 min Dauer im Wachstadium auf. S1 bzw. S2 umfasste in der Morgengruppe 26,89 min bzw. 235,28 min, in der Abendgruppe 28,25 min bzw. 264,08 min und in der Placebogruppe 21,33 min

bzw. 233,17 min. S3 bzw. S4 betrug in letzterer 56,08 min bzw. 33 min, in der Abendgruppe 56,67 min bzw. 21,17 min und in der Morgengruppe 46,78 min bzw. 18,72 min. Die Anteile des SWS sowie NREMS machten 77,83 min und 370,17 min in der Abendgruppe, sowie 65,50 bzw. 327,67 min in der Morgengruppe und 89,08 min und 343,58 min in der Placebogruppe aus. Die Dauer des REMS belief sich auf 93,92 min bei der Abendgruppe, 119,39 min bei der Morgen- und 106,50 min bei der Placebogruppe.

Neben den Mittelwerten der Dauer der Schlafstadien wurden die Mittelwerte der Anteile der Schlafstadien bestimmt, sodass der Anteil des Schlafstadiums an der gesamten Schlafenszeit bemessen werden konnte. In Abb. 7 sind die Mittelwerte der Schlafstadienanteile in % der ersten Experimentalnacht als Säulen mit SEM in Form von Antennen (Whisker) abgebildet.

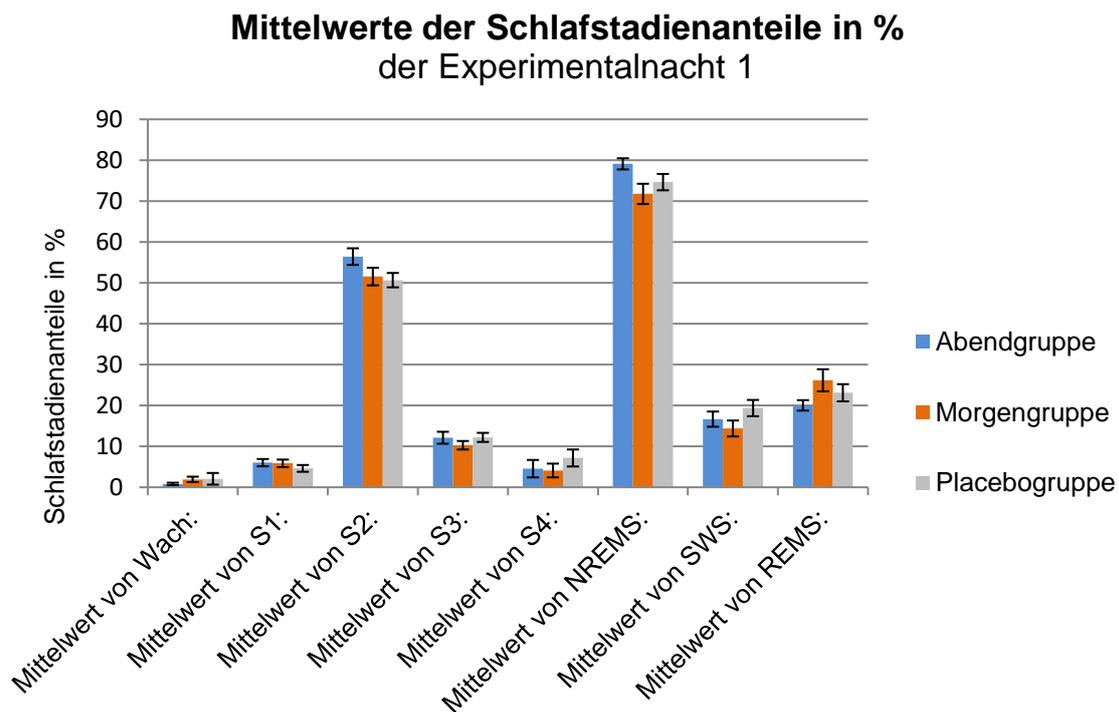


Abb. 7: Mittelwerte und Standardfehler (Whisker) der Schlafstadienanteile der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1

Dargestellt sind die Dauer der einzelnen Schlafstadien in Prozent (gemessen am Gesamtschlaf) für die Abend- (blau), Morgen- (orange) und

Placebogruppe (grau). NREMS, REMS sowie der Wachanteil ergaben bei leichter Abweichung durch Rundung und abzüglich der Epochen mit Bewegung 100 % der gesamten Polysomnogramm-Ableitung.

Berechnet man anhand dieser Daten die einfaktorielle ANOVA zum Gruppenvergleich, zeigten sich in der ersten Experimentalnacht die in Tab. 5 und Tab. 6 aufgeführten Signifikanzen sowie Tendenzen zur Signifikanz jeweils angegeben mit dem F-Wert. Hervorgehoben finden sich wie bei allen nachfolgenden Tabellen jeweils **fett** signifikante Werte, sowie *kursiv* die Werte, die eine Tendenz zur Signifikanz aufwiesen.

Tendenzen zur statistischen Signifikanz wurden neben den signifikanten Unterschieden aufgeführt, weil in die noch nicht abgeschlossene Studie weitere Probanden eingeschlossen werden, die das Experiment durchlaufen. Eine Bestätigung der per Tendenz zur Signifikanz angedeuteten Ergebnisse durch weitere Probanden und einer damit einhergehenden höheren Fallzahl bleibt abzuwarten.

Tab. 5: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 1 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Anteil in %

Tendenz zur Signifikanz in kursiv

Experimentalnacht 1		
Schlafstadium	Zwischensubjekteffekte	
	F	Signifikanz
Wach	0,552	0,585
S1	0,615	0,552
S2	1,964	0,169
S3	0,915	0,418
S4	0,695	0,512
NREMS	2,830	<i>0,085</i>
SWS	1,630	0,224
REMS	1,740	0,204

Beim NREMS-Anteil in % zeichnete sich, siehe Tab. 5 (auf der vorangehenden Seite), eine Tendenz zur Signifikanz ab, $F(2, 18) = 2,830$, $p < 0,1$. Weitere Tendenzen/Signifikanzen ergaben sich bei den Schlafstadienanteilen in % nicht.

Unterschiede in der Dauer in min sind in nachfolgender Tab. 6 aufgelistet.

Tab. 6: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 1 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Dauer in min

Tendenz zur Signifikanz in kursiv, **Signifikanz in fett**

Experimentalnacht 1		
Schlafstadium	Zwischensubjekteffekte	
	F	Signifikanz
Wach	0,540	0,592
S1	0,618	0,550
S2	2,734	0,092
S3	1,097	0,355
S4	0,695	0,512
NREMS	3,866	0,040
SWS	1,734	0,205
REMS	1,352	0,284

Bei der NREMS-Dauer in min wurde in der ersten Experimentalnacht ein signifikanter Unterschied gefunden, $F(2, 18) = 3,866$, $p < 0,05$.

Zudem wies die Dauer in min des Schlafstadium 2 für die drei Impfzeitpunkte eine Tendenz zum signifikanten Unterschied auf, $F(2, 18) = 2,734$, $p < 0,1$.

Da die Probanden laut Protokoll stets von 23 Uhr bis 7 Uhr also 480 min schlafen durften, kann man die gesamte Schlafenszeit bzw. Wachheit und die sich ergebenden Latenzzeiten bis Schlafbeginn miteinander vergleichen.

Drei verschiedene Latenzzeiten wurden darüber hinaus erhoben. Diese sind in Tab. 7 für die erste Experimentalnacht aufgeführt und umfassen die Schlaf-, SWS- und REMS-Latenz.

Tab. 7: Mittelwerte und Standardfehler in min der Latenzzeiten von Experimentalnacht 1

MW = Mittelwert, SEM = standard error of the mean

Latenzzeiten/ Gruppe		Schlaflatenz	SWS-Latenz	REMS-Latenz
Morgengruppe	MW	16,61	16,56	79,89
	SEM	±6,05	±1,09	±10,02
Abendgruppe	MW	9,25	18,50	91,67
	SEM	±2,15	±3,44	±11,99
Placebogruppe	MW	9,33	17,92	111,42
	SEM	±2,10	±1,11	±23,50

In der ersten Experimentalnacht betrug in der Abendgruppe die Zeit bis zum Einschlafen, d. h. die Schlaflatenz, im Durchschnitt 9,25 min. Die Zeit bis zur ersten Tiefschlafepisode, d. h. die SWS-Latenz, betrug 18,50 min. 91,67 min vergingen als REMS-Latenzzeit bis zur ersten im EEG aufgezeichneten Episode des Probanden mit REMS.

In der Placebogruppe zeigte sich eine Schlaflatenz von 9,33 min und SWS-Latenz von 17,92 min. Die REMS-Latenz betrug 111,42 min.

Die Morgengruppe wies eine Schlaflatenz von 16,61 min und eine SWS-Latenz von 16,56 min auf. REMS trat in der Morgengruppe nach 79,89 min auf.

Auch bei den Latenzzeiten wurde eine ANOVA berechnet, deren Ergebnisse in folgender Tab. 8 dargestellt sind.

Tab. 8: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 1 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Latenzzeiten als Dauer in min

Experimentalnacht 1		
Latenzzeit	Zwischensubjekteffekte	
	F	Signifikanz
Schlaflatenz	0,853	0,443
SWS-Latenz	0,283	0,757
REMS-Latenz	1,147	0,340

Bei den Latenzzeiten traten in der ersten Experimentalnacht keine Signifikanzen oder Tendenzen zur Signifikanz auf.

3.1.2 Auswertung der zweiten Experimentalnacht

Ergebnisse der zweiten Experimentalnacht sind Tab. 9 zu entnehmen. Aufgeführt sind wieder die MW und SEM jeweils in min der drei verschiedenen Gruppen.

Tab. 9: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadiendauer in min der Morgen-, Abend- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2

MW = Mittelwert, SEM = standard error of the mean

Schlafstadien/ Gruppe	Wach	S1	S2	S3	S4	NREMS	SWS	REMS	Total
Morgen- gruppe	MW 3,44 SEM ±1,19	20,38 ±3,92	249,44 ±13,35	45,50 ±3,59	20,25 ±8,55	335,56 ±11,53	65,75 ±10,70	122,69 ±9,80	462,31 ±7,40
Abend- gruppe	MW 5,56 SEM ±1,40	24,44 ±3,38	239,94 ±8,10	51,67 ±4,05	21,94 ±8,30	338,00 ±9,75	73,61 ±10,55	115,11 ±9,28	459,28 ±4,59
Placebo- gruppe	MW 8,64 SEM ±3,92	32,29 ±6,45	214,43 ±9,56	59,07 ±4,32	23,36 ±4,99	329,14 ±8,71	82,43 ±6,07	118,50 ±10,17	457,00 ±5,89

Die Morgengruppe wachte in der zweiten Experimentalnacht 3,44 min, die Abendgruppe 5,56 min und die Placebogruppe 8,64 min. S1 bzw. S2 umfasste

in der Morgengruppe 20,38 min bzw. 249,44 min, in der Abendgruppe 24,44 min bzw. 239,94 min und in der Placebogruppe 32,29 min bzw. 214,43 min. Die SWS-Dauer betrug 73,61 min in der Abendgruppe, davon fielen 51,67 min auf S3 und 21,94 min auf S4. SWS bei den morgens Geimpften mit 45,50 min in S3 und 20,25 min in S4 dauerte 65,75 min und 82,43 min in der Placebogruppe – hierbei fielen 59,07 min auf S3 sowie 23,36 min auf S4. Die durchschnittliche NREMS-Dauer umfasste bei der Morgengruppe 335,56 min, bei der Abendgruppe 338 min und bei der Placebogruppe 329,14 min. Die REM-Schlafdauer der Morgengruppe betrug 122,69 min, der Abendgruppe 115,11 min und der Placebogruppe 118,5 min.

In Abb. 8 sind die Mittelwerte der Schlafstadiendauer in % als Säulen mit SEM als Whisker der zweiten Experimentalnacht abgebildet. Dargestellt sind die Dauer der einzelnen Schlafstadien in Prozent (gemessen am Gesamtschlaf) für die Abend- (blau), Morgen- (orange) und Placebogruppe (grau).

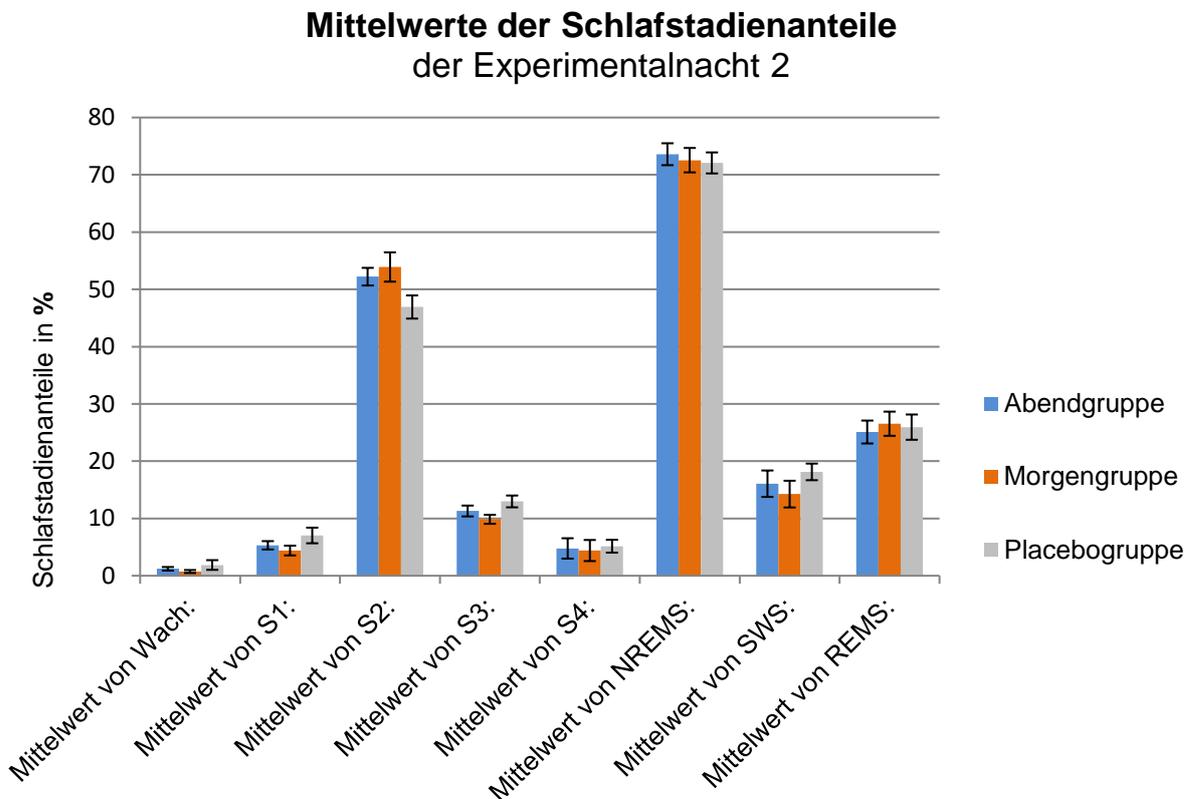


Abb. 8: Mittelwerte und Standardfehler (Whisker) der Schlafstadienanteile der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2

Vergleichend zur ersten Experimentalnacht wurde auch für die zweite Experimentalnacht eine ANOVA durchgeführt, deren Ergebnisse in Tab. 10 und Tab. 11 dargestellt sind.

Tab. 10: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 2 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Anteil in %

Tendenz zur Signifikanz in kursiv

Experimentalnacht 2		
Schlafstadium	Zwischensubjekteffekte	
	F	Signifikanz
Wach	1,235	0,311
S1	1,758	0,197
S2	2,906	<i>0,077</i>
S3	2,655	<i>0,094</i>
S4	0,048	0,953
NREMS	0,156	0,856
SWS	0,760	0,480
REMS	0,128	0,881

In der zweiten Experimentalnacht zeigten sich beim Anteil der Schlafstadien in % keine Unterschiede beim NREMS, aber erneut Tendenzen zu signifikanten Unterschieden im Schlafstadium 2 sowie zusätzlich im Schlafstadium 3.

Die Tendenzen bestätigten sich auch bei der Dauer in min (siehe Tab. 11).

Tab. 11: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 2 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Schlafstadien als Dauer in min

Tendenz zur Signifikanz in kursiv

Experimentalnacht 2		
Schlafstadium	Zwischensubjekteffekte	
	F	Signifikanz
Wach	1,236	0,311
S1	1,659	0,214
S2	2,740	<i>0,088</i>
S3	2,689	<i>0,091</i>
S4	0,038	0,963
NREMS	0,192	0,827
SWS	0,682	0,516
REMS	0,160	0,853

Bei S2 zeigten sich Anteile in % mit $F(2, 21) = 2,906$, $p < 0,1$. Bei der Dauer in min ergab sich $F(2, 21) = 2,740$, $p < 0,1$. Zudem wies der Anteil von S3 in % mit $F(2, 21) = 2,655$, $p < 0,1$ und die Dauer von S3 in min mit $F(2, 21) = 2,689$, $p < 0,1$ ebenfalls auf eine Tendenz zu signifikanten Unterschieden hin.

Es wurden erneut die Latenzzeiten, siehe Tab. 12, ausgewertet.

Tab. 12: Mittelwerte und Standardfehler des Mittelwertes in min der Latenzzeiten von Experimentalnacht 2

MW = Mittelwert, SEM = standard error of the mean

Latenzzeiten/ Gruppe		Schlaflatenz	SWS-Latenz	REMS-Latenz
Morgengruppe	MW	16,44	22,44	74,75
	SEM	±6,58	±4,75	±10,31
Abendgruppe	MW	12,00	16,61	94,33
	SEM	±2,64	±2,39	±15,12
Placebogruppe	MW	16,14	15,43	97,86
	SEM	±4,52	±0,75	±14,78

In der zweiten Experimentalnacht betrug die Schlaflatenz 12 min, die SWS-Latenz 16,61 min und die REMS-Latenz 94,33 min in der Abendgruppe. In der Morgengruppe lag die Schlaf-Latenz bei 16,44 min, die REMS-Latenz bei 74,75 min und SWS trat im Durchschnitt nach 22,44 min auf. In der Placebogruppe umfasste die Schlaf-Latenz 16,14 min, die SWS- und die REMS-Latenz 15,43 min bzw. 97,86 min.

Auch betreffend die Latenzzeiten der zweiten Experimentalnacht wurde eine Varianzanalyse berechnet, um statistisch signifikante Unterschiede zu detektieren. Die Ergebnisse sind in Tab. 13 dargestellt:

Tab. 13: Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) von Experimentalnacht 2 zum Vergleich zwischen den drei Gruppen, Latenzzeiten als Dauer in min

Experimentalnacht 2		
Schlaflatenz	Zwischensubjekteffekte	
	F	Signifikanz
Schlaflatenz	0,244	0,786
SWSlatenz	0,986	0,390
REMSlatenz	0,713	0,501

Bei den Latenzzeiten betreffend Einschlafen, SWS und REMS ergaben sich in der zweiten Experimentalnacht weder statistisch signifikante Unterschiede noch Tendenzen.

3.2 T-Tests für genaue Unterschiede zwischen Morgen-, Abend- und Placebogruppe

3.2.1 Auswertung der ersten Experimentalnacht

Im Folgenden wurden die gefundenen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen mittels zweiseitigen paarweisen t-Tests für die drei Gruppen in der jeweiligen Experimentalnacht 1 oder 2 spezifiziert.

Um die Signifikanzen sowie die Tendenzen zur Signifikanz jeweils zwischen zwei Gruppen kenntlich zu machen, wurden sie auf den folgenden Grafiken stets mit Asterisk in Form von * für **Signifikanz** (< 0,05) bzw. (*) für *Tendenz zur Signifikanz* (< 0,1) und entsprechender Verbindungsklammer versehen.

Es ergaben sich für die erste Experimentalnacht die in Tab. 14 und Tab. 15 jeweils für Dauer in min bzw. Anteil in % aufgeführten Ergebnisse.

Tab. 14: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Dauer in min von Experimentalnacht 1

*Tendenz zur Signifikanz in kursiv, **Signifikanz in fett***

t-Testergebnisse von Experimentalnacht 1	<u>Schlafstadien:</u>							
	Wach	S1	S2	S3	S4	NREMS	SWS	REMS
<u>Gruppenvergleich:</u>								
Abend vs. Placebo	0,4114	0,2561	0,0312	0,9467	0,4103	0,0319	0,3881	0,3120
Morgen vs. Placebo	0,8957	0,3953	0,8860	0,2261	0,2689	0,3769	0,1028	0,4767
Abend vs. Morgen	0,2316	0,8374	<i>0,0776</i>	0,2461	0,8484	0,0229	0,3639	0,1482

Tab. 15: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Anteil in % von Experimentalnacht 1

*Tendenz zur Signifikanz in kursiv, **Signifikanz in fett***

t-Testergebnisse von Experimentalnacht 1	<u>Schlafstadien:</u>							
	Wach	S1	S2	S3	S4	NREMS	SWS	REMS
<u>Gruppenvergleich:</u>								
Abend vs. Placebo	0,4112	0,2772	<i>0,0574</i>	0,9646	0,4013	<i>0,0955</i>	0,3455	0,2386
Morgen vs. Placebo	0,9200	0,3735	0,7764	0,2420	0,2723	0,4204	0,1089	0,4312
Abend vs. Morgen	0,2221	0,9011	0,1424	0,3107	0,8703	0,0422	0,4347	0,1039

Beim Schlafstadium 2 ergaben sich Signifikanzen und Tendenzen bei der Dauer in min. Beim Anteil in % von S2 ergaben sich keine Signifikanzen aber Tendenzen zur Signifikanz.

Im Vergleich zwischen der Abend- und Placebogruppe zeigte sich in der ersten Experimentalnacht eine statistisch signifikant längere S2-Dauer bzw. eine Tendenz zum größeren S2-Anteil bei der Abendgruppe. Im Vergleich zwischen der Abend- und Morgengruppe zeigte sich eine Tendenz für eine höhere Dauer des S2 in der Abendgruppe.

Um die Ergebnisse, v. a. den signifikanten Unterschied bei S2 zwischen Abend- und Placebogruppe zu visualisieren, wurde nachfolgende Abb. 9 erstellt.

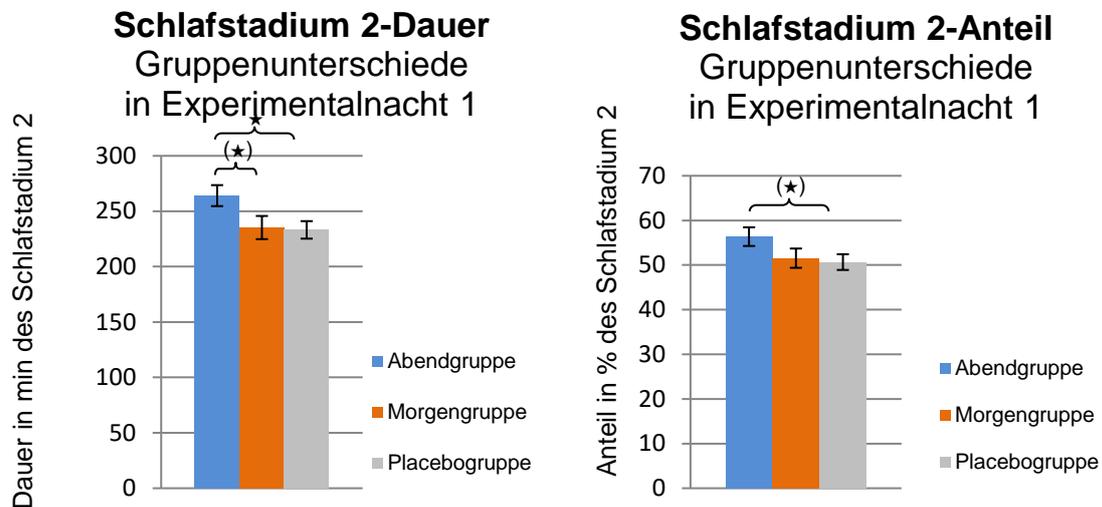


Abb. 9: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 2-Dauer und des Schlafstadium 2-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1

* **signifikanter** Unterschied, (*) Tendenz zu **signifikantem** Unterschied

Parallel dazu wiesen die abendlich Geimpften im Gegensatz zu den nicht geimpften Probanden auch beim NREMS eine signifikant längere Dauer in min sowie eine Tendenz zum signifikant größeren Anteil in % auf siehe Abb. 10.

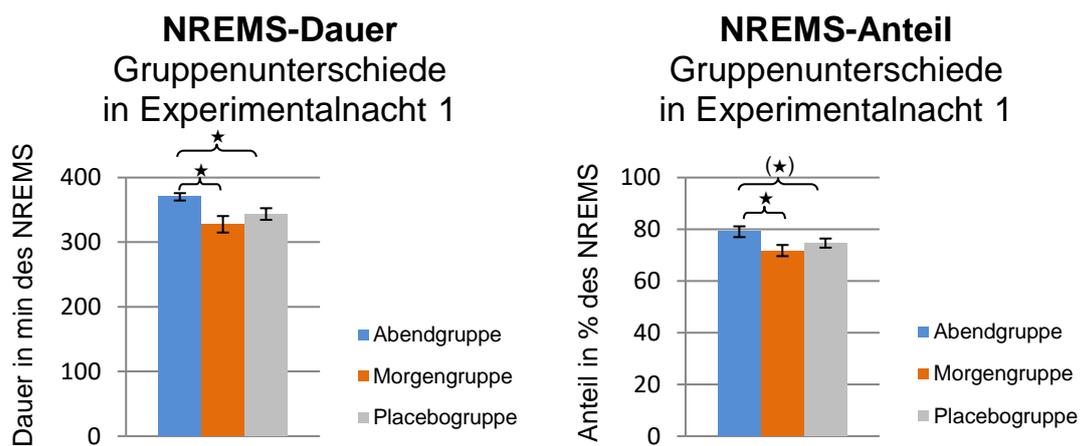


Abb. 10: Mittelwerte und Standardfehler der NREMS-Dauer und des NREMS-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 1

* **signifikanter** Unterschied, (*) Tendenz zu **signifikantem** Unterschied

Im Vergleich der Impfzeitpunkte morgens und abends zeichnete sich eine signifikant längere NREMS-Dauer und ein größerer NREMS-Anteil bei der Abendgruppe im Vergleich zur Morgengruppe ab. Beim Morgen- vs. Placebo-Vergleich betreffend Dauer in min und Anteil in % ergaben sich bei unseren Daten keine detektierbaren Differenzen.

3.2.2 Auswertung der zweiten Experimentalnacht

Für die zweite Experimentalnacht ergaben sich die in Tab. 16 und Tab. 17 jeweils für Dauer in min bzw. Anteil in % der Schlafstadien aufgeführten p-Werte der t-Tests.

Tab. 16: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Dauer in min von Experimentalnacht 2

Tendenz zur Signifikanz in kursiv, **Signifikanz in fett**

t-Testergebnisse von Experimentalnacht 2	<u>Schlafstadien:</u>							
	Wach	S1	S2	S3	S4	NREMS	SWS	REMS
<u>Gruppenvergleich:</u>								
Abend vs. Placebo	0,4270	0,2702	0,0599	0,2352	0,8943	0,5221	0,5142	0,8100
Morgen vs. Placebo	0,2003	0,1282	0,0584	0,0300	0,7674	0,6715	0,2154	0,7719
Abend vs. Morgen	0,2728	0,4414	0,5420	0,2773	0,8890	0,8731	0,6096	0,5830

Tab. 17: Vergleich zwischen den drei Gruppen, p-Werte der t-Tests mit Signifikanzen und Tendenzen der Schlafstadien als Anteil in % von Experimentalnacht 2

Tendenz zur Signifikanz in kursiv, **Signifikanz in fett**

t-Testergebnisse von Experimentalnacht 2	<u>Schlafstadien:</u>							
	Wach	S1	S2	S3	S4	NREMS	SWS	REMS
<u>Gruppenvergleich:</u>								
Abend vs. Placebo	0,4347	0,2572	0,0518	0,2550	0,8650	0,5847	0,4921	0,7793
Morgen vs. Placebo	0,1986	0,1172	0,0560	0,0296	0,7403	0,8694	0,1960	0,8488
Abend vs. Morgen	0,2676	0,4272	0,5699	0,2639	0,8882	0,7211	0,5889	0,6256

Es ergaben sich Tendenzen zu signifikanten Unterschieden bei S2 sowie signifikante Unterschiede bei S3. Für NREMS wurde in Experimentalnacht 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen beobachtet.

In Abb. 11 ist die S2-Dauer bzw. der S2-Anteil in % im Balkendiagramm dargestellt.

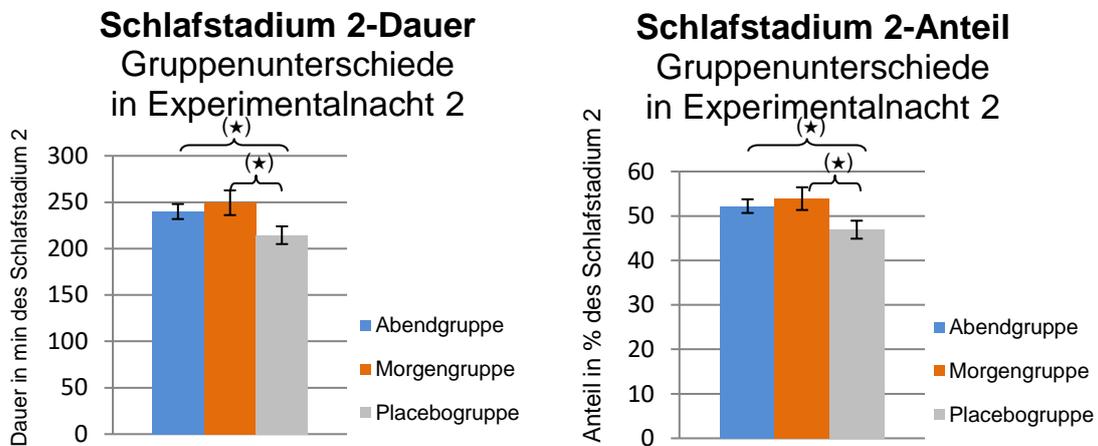


Abb. 11: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 2-Dauer und des Schlafstadium 2-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2

(*) Tendenz zu signifikantem Unterschied

In der zweiten Experimentalnacht zeichnete sich eine Tendenz zu einer längeren Dauer und einem größeren relativen Anteil an Schlafstadium 2 in der Abend- und Morgengruppe im Vergleich zur Placebogruppe ab.

Zudem ergab sich im Morgen- vs. Placebo-Vergleich ein Unterschied beim Schlafstadium 3 (siehe Abb. 12).

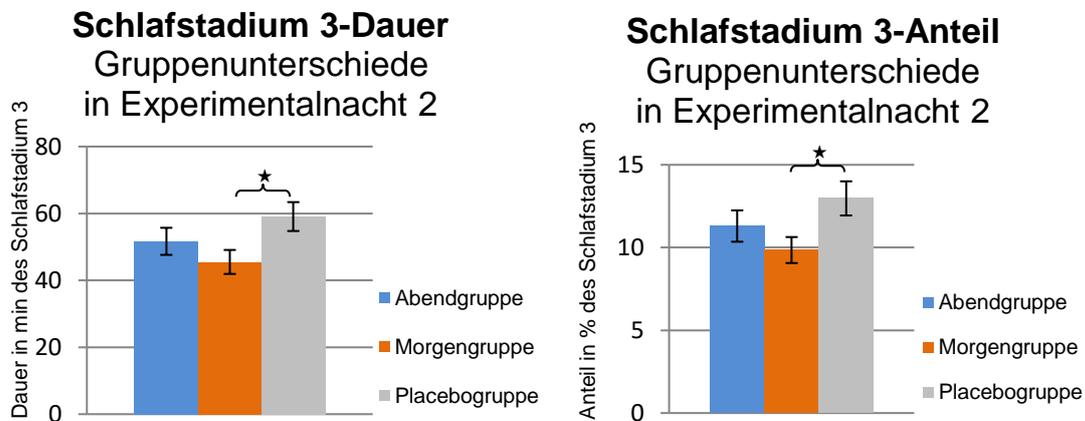


Abb. 12: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 3-Dauer und des Schlafstadium 3-Anteils der Abend-, Morgen- und Placebogruppe von Experimentalnacht 2

* **signifikanter** Unterschied

Bei morgendlicher Impfung im Vergleich zum erhaltenden Placebo zeichneten sich eine signifikant kürzere Dauer in min sowie ein signifikant geringerer prozentualer Anteil von S3 an der gesamten nächtlichen Schlafenszeit ab.

3.3 ANOVA mit Messwiederholung für den Vergleich zwischen den Experimentalnächten innerhalb einer Gruppe

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Experimentalnächten zu identifizieren, wurden Varianzanalysen gruppenspezifisch jeweils mit Messwiederholungen angewendet.

Die Nullhypothese lautete hier, dass es bei der Schlafarchitektur – insbesondere betreffend Dauer/Anteil des NREMS bzw. REMS an der gesamten Schlafenszeit – keinen Unterschied zwischen der ersten und zweiten Experimentalnacht gibt. Alternativ können die Schlafarchitekturparameter in einer der beiden Experimentalnächte auch statistisch signifikant abweichend sein. Dann müsste die Alternativhypothese angenommen werden.

Als Faktor bzw. Innersubjektvariable, d. h. eine definierte Variable, die die Messung für verschiedene Zeitpunkte festlegt, fungierte die Experimentalnacht mit den Optionen Experimentalnacht eins und zwei jeweils innerhalb einer Gruppe. Abhängige Variablen stellten die Parameter der Schlafarchitektur, d. h. Schlafstadien-Dauer in min bzw. -Anteil in % sowie die Latenzzeiten dar.

Die Ergebnisse der gruppenspezifischen Varianzanalysen sind in Tab. 18 gekürzt auf die signifikanten Ergebnisse bzw. Trends zusammengefasst dargestellt.

Tab. 18: Vergleich der Experimentalnächte innerhalb einer Gruppe, Ergebnisse der ANOVA (Varianzanalyse) mit Messwiederholung

Tendenz zur Signifikanz in kursiv, **Signifikanz in fett**

Gruppe	Schlafstadium/ Latenzzeit	Dauer in min/ Anteil in %	Zwischensubjekteffekte F-Wert	Signifikanz	Fallzahl n =
Morgengruppe			keine		7
Abendgruppe	S2	in %	8,668	0,032	6
		in min	8,108	0,036	
	NREMS	in %	8,223	0,035	
		in min	5,873	<i>0,060</i>	
REMS	in %	4,651	<i>0,084</i>		
	in min	5,024	<i>0,075</i>		
Placebogruppe			nicht	ausgewertet	3

Beim Nächtevergleich innerhalb der Morgengruppe mit $n = 7$ konnten mittels der Varianzanalyse mit Messwiederholung keine statistisch signifikanten Unterschiede detektiert werden.

Bei der Placebo-Gruppe wurde aufgrund der geringen Fallzahl von $n = 3$ auf eine weiterführende Auswertung verzichtet.

Im Kontrast zur Morgen- und Placebogruppe wiesen die Ergebnisse der Abendgruppe mit $n = 6$ signifikante Unterschiede sowie Tendenzen zu signifikanten Unterschieden bei den Schlafstadien auf.

Hier fanden sich Signifikanzen für die S2-Dauer in min mit einem F-Wert von 8,668 und $p = 0,032$ bzw. einem F-Wert von 8,108 und $p = 0,036$ für den S2-Anteil in %.

Auch beim NREMS-Anteil in % bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Experimentalnächten. Hierbei betrug $F = 8,223$ und $p = 0,035$. Bei der NREMS-Dauer in min zeigte sich mit $F = 5,873$ und $p = 0,060$ eine Tendenz zur Signifikanz.

Diese Unterschiede innerhalb der Abendgruppe zwischen den beiden Experimentalnächten sind für die Dauer und den Anteil des Schlafstadiums 2 in Abb. 13 visualisiert.

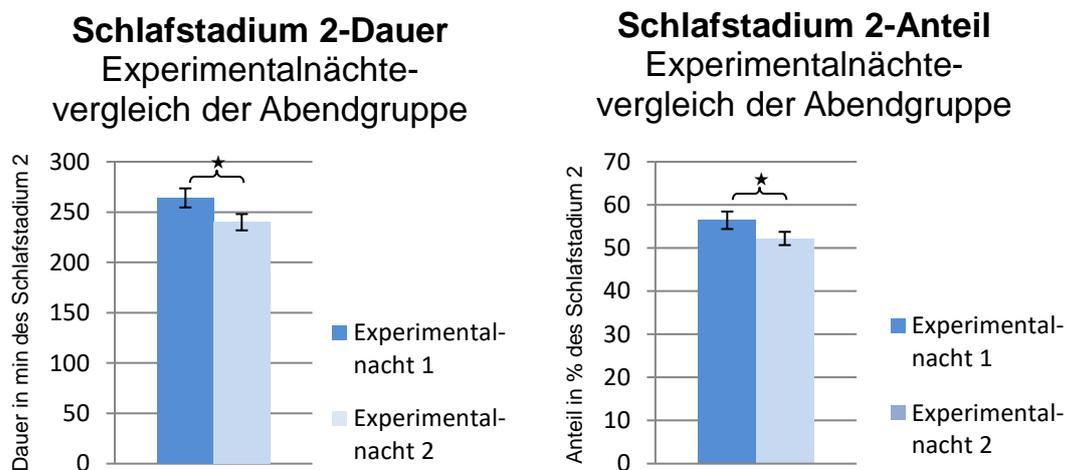


Abb. 13: Mittelwerte und Standardfehler der Schlafstadium 2-Dauer sowie des Schlafstadium 2-Anteils der Abendgruppe im Vergleich der Experimentalnächte

* **signifikanter** Unterschied

Den Daten aus Tab. 18 – veranschaulicht mit Abb. 13, Abb. 14 und Abb. 15 – zu entnehmen sind eine höhere S2- und passend hierzu eine längere NREMS-Dauer bei den abends Geimpften. Zusätzlich zeigte sich ein signifikant höherer S2-Anteil bzw. NREMS-Anteil in % in der Abendgruppe jeweils in der ersten verglichen mit der zweiten Experimentalnacht.

In nachfolgender Abb. 14 sind die Unterschiede zwischen den beiden Experimentalnächten der Abendgruppe für die NREMS-Dauer bzw. für den NREMS-Anteil dargestellt.

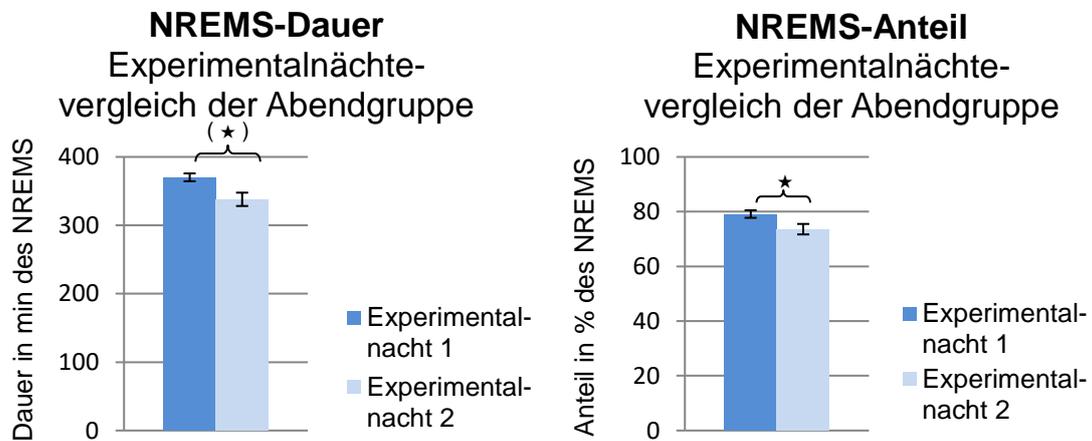


Abb. 14: Mittelwerte und Standardfehler der NREMS-Dauer und des NREMS-Anteils der Abendgruppe im Vergleich der Experimentalnächte

* **signifikanter** Unterschied, (*) Tendenz zu **signifikantem** Unterschied

Ebenfalls Tendenzen zu statistisch signifikanten Differenzen fanden sich beim REMS-Anteil in % mit $p = 0,084$ bei $F = 4,651$ sowie bei der REMS-Dauer in min mit $p = 0,075$ bei $F = 5,024$. Die REMS-Dauer sowie der REMS-Anteil der Abendgruppe des Experimentalnächtevergleichs sind in Abb. 15 visualisiert.

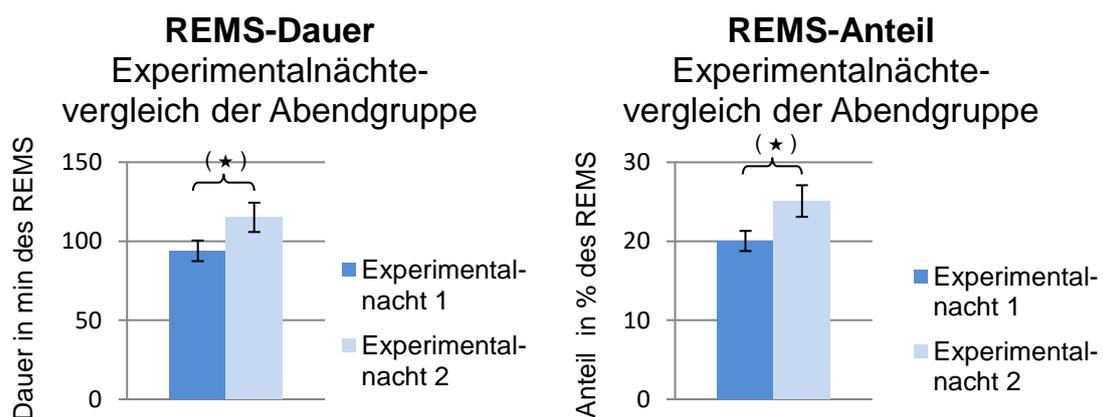


Abb. 15: Mittelwerte und Standardfehler der REMS-Dauer und REMS-Anteil der Abendgruppe im Vergleich der Experimentalnächte

(*) Tendenz zu **signifikantem** Unterschied

An Abb. 15 auf der vorangehenden Seite eindeutig zu sehen ist, dass konträr zur NREMS-Dauer Tendenzen zu einer kürzeren REMS-Dauer und einem geringeren REMS-Anteil am Gesamtschlaf in der ersten verglichen mit der zweiten Experimentalnacht bestehen.

3.4 Auswertung der Fragebögen

Die nachfolgenden Fragebögen waren zu verschiedenen Zeitpunkten vom Probanden auszufüllen. Wenn nicht anders aufgeführt, betragen die Zeitpunkte an der Probenacht abends ca. 22 Uhr und 7 Uhr am Folgetag, d. h. Anfang und Ende der Probenacht. Darüber hinaus im Laufe des Experimentes am Tag der Impfung betragen die Zeitpunkte 7, 10, 14, 18 und 22 Uhr, am Folgetag 7, 10, 14, 18, 22 Uhr sowie 7 Uhr am Morgen nach der zweiten Experimentalnacht. Weitere Fragebögen wurden für die Nachuntersuchungen mitgegeben, darauf wird hier nicht näher eingegangen.

Die Berechnungen – mittels einfaktorieller ANOVA mit Gruppierung in Morgen-, Abend- oder Placebo-Gruppe als Faktor sowie mittels Messwiederholungen zu den oben genannten Zeitpunkten – ergaben die im Folgenden zum jeweiligen Fragebogen aufgeführten Ergebnisse.

3.4.1 Schläfrigkeit, Fatigue

- Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS)

Um Unterschiede – den Grad der Schläfrigkeit betreffend – zu analysieren, wurde an die Probanden die Stanford-Schläfrigkeits-Skala mit 8 Fragen zur aktuell gefühlten Schläfrigkeit ausgeteilt. Von Interesse war hier, ob die Gelbfieberimpfung bzw. ihr Zeitpunkt Auswirkungen auf die subjektive Schläfrigkeit hat. Der Fragebogen (Hoddes et al. 1973) umfasste folgende Fragen:

- „1. Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam oder sehr wach.
2. Ich kann konzentriert arbeiten, habe aber kein Leistungshoch.
3. Ich fühle mich wach, entspannt, aufnahmefähig, aber nicht voll konzentriert.

4. Ich fühle mich irgendwie träge.
5. Ich fühle mich träge, verlangsamt und könnte mich hinlegen.
6. Ich fühle mich schläfrig, voll benebelt, kämpfe gegen die Müdigkeit und würde mich lieber hinlegen.
7. Ich bin kurz vor dem Einschlafen und habe bereits Traumdeutungen.
8. Ich schlafe.“

In der durchgeführten Berechnung anhand der $n = 29$ Probanden mittels einfaktorieller ANOVA für die Gruppenunterschiede zwischen der Abend-, Morgen- und Placebogruppe sowie mittels Messwiederholungen zwischen der ersten und zweiten Experimentalnacht zu den oben genannten Zeitpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Es ist daher davon auszugehen, dass die durchgeführte Impfung bzw. der Erhalt des Placebopräparates zu keinem oder zu einem mittels dem verwendeten Fragebogen SSS nicht messbaren Unterschied betreffend des subjektiven Empfindens von Schläfrigkeit zu den untersuchten Zeitpunkten geführt hat.

- Brief Fatigue Inventory (BFI)

Mit dem Brief Fatigue Inventory (Radbruch et al. 2003) wurde mittels zehn Items die sogenannte Fatigue, eine chronische Erschöpfungssymptomatik, abgefragt. Es umfasst die Bereiche Ermüdung, Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Arbeit, Beziehungen und Lebensfreude. Von Interesse war hier, ob die Gelbfieberimpfung bzw. ihr Zeitpunkt diese Erschöpfung beeinflusst.

Als Ergebnis bleibt festzuhalten, dass sich für alle zehn Items bei den jeweils einzeln durchgeführten ANOVAs keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben.

Auch im anschließenden Vergleich zwischen den verschiedenen Zeitpunkten, explizit mittels SPSS analysiert für die Zeitpunkte 22 Uhr von

Experimentalnacht 1 und 2, 7 Uhr von Experimentalnacht 1 und 2 sowie 7 Uhr von Experimentalnacht 2 und dem darauffolgenden Morgen waren mittels dem BFI keine signifikanten Unterschiede zu detektieren. Als Fazit ergibt sich hieraus, dass die Impfung anhand unseres Probandenspektrums mit $n = 29$ keine mittels BFI erheblichen Differenzen betreffend einer Erschöpfungssymptomatik im Untersuchungszeitraum bedingt.

3.4.2 Befindlichkeit

- Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen (MDBF-A)

Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (Steyer et al. 1997), verwendet in Version A, umfasst drei Dimensionen der aktuellen psychischen Befindlichkeit: Gute-Schlechte Stimmung, Wachheit-Müdigkeit, Ruhe-Unruhe. 12 Adjektive („zufrieden, ausgeruht, ruhelos, schlecht, schlapp, gelassen, müde, gut, unruhig, munter, unwohl, entspannt“) müssen hierbei mit 1 (überhaupt nicht) bis 5 (sehr) bewertet werden. Diese wurden an der Probenacht, am Morgen nach der ersten Experimentalnacht sowie am Morgen nach der zweiten Experimentalnacht jeweils um 7 Uhr abgefragt. Die Angaben aller 29 Probanden konnten ausgewertet werden. Hier zeigten sich bei der Analyse der Messwiederholungen keine signifikanten Unterschiede der Befindlichkeit zwischen den drei Gruppen innerhalb der o. g. Dimensionen. Der Impfzeitpunkt und die Gelbfieberimpfung übten auf die ausgewählte Studienpopulation keinen, mittels MDBF-A erheblichen, signifikanten Unterschied auf die aktuelle psychische Befindlichkeit aus.

- Positive and Negative Affect Schedule (PANAS)

Mittels Positive and Negative Affect Schedule (Watson et al. 1988) wurde die emotionale Befindlichkeit abgefragt. Dies erfolgte ebenfalls zu den Zeitpunkten 7 Uhr jeweils am Tag der Probenacht, nach der ersten sowie nach der zweiten Experimentalnacht. 20 Adjektive müssen hierbei mit 1 (gar nicht), 2 (ein bisschen), 3 (einigermaßen), 4 (erheblich) bis 5 (äußerst) bewertet werden. Der positive Affekt wird hierbei anhand folgender Adjektive abgefragt: „aktiv,

interessiert, freudig erregt, stark, angeregt, stolz, begeistert, wach, entschlossen, aufmerksam“. Der negative Affekt umfasst die andere Hälfte der Adjektive und beinhaltet „bekümmert, verärgert, schuldig, erschrocken, feindselig, gereizt, beschämt, nervös, durcheinander, ängstlich“. Angaben von 28 Probanden konnten hierzu ausgewertet werden. Aus der Berechnung mittels Messwiederholung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen – weder in der Analyse des positiven noch in der Analyse des negativen Affektes. Einen Einfluss auf das emotionale Befinden durch die Gelbfieberimpfung bzw. ihrer Zeitpunkte zeichnet sich in unserem Kollektiv nicht ab, bzw. lässt sich zumindest nicht anhand des PANAS darstellen.

3.4.3 Schlafqualität

- Pittsburgh Schlafqualitäts-Index (PSQI)

Der zur Beleuchtung der bestehenden Schlafqualität im Rahmen der Probenacht durchgeführte Fragebogen PSQI (Buysse et al. 1989) zeigte anhand der durchgeführten einfaktoriellen ANOVA keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen bei $n = 29$. Lediglich ein Ausreißer der Morgengruppe zeigte mit 11 Punkten eine grenzwertig schlechte Schlafqualität. Bei chronischen Schlafstörungen beginnend ab 10 Punkten zeigen sich in der Regel aber deutlich höhere Punktwerte bis max. 21 Punkte. Damit ist zugleich nachgewiesen, dass alle Probanden im Durchschnitt eine gute Schlafqualität aufzeigten.

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden die aufgestellten Forschungsfragen beantwortet und die Aussagen der Ergebnisse kritisch diskutiert, ehe abschließend ein Fazit gezogen und ein Ausblick gegeben wird.

4.1 Beantwortung der Forschungsfragen und Auseinandersetzung mit den Hypothesen

Mit der durchgeführten Studie fanden wir heraus, dass die aktive Impfung gesunder Personen mit Gelbfieberimpfviren und der Zeitpunkt der Verabreichung der Vakzine Unterschiede in der Schlafarchitektur der Studienteilnehmer hervorrufen.

Zusammengefasst resultierten signifikante Effekte bei NREMS und S2. Beide Schlafparameter zeigten sich in der Abendgruppe erhöht im Vergleich zur Placebogruppe. Dies beschränkte sich auf die erste Experimentalnacht. In der zweiten Experimentalnacht erwies sich S2 tendenziell in der Abend- und Morgengruppe im Vergleich zur Placebogruppe erneut größer, S3 in der Morgengruppe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant geringer, betreffend NREMS zeichneten sich keine signifikanten Effekte ab. Im Vergleich der Experimentalnächte ergaben sich für die Abendgruppe signifikant größere S2- und NREMS- sowie passend hierzu erniedrigte REMS-Anteile in der ersten im Vergleich zur zweiten Experimentalnacht.

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass nach Infektionen SWS und damit auch NREMS ansteigen (Lancel et al. 1995; Fang et al. 1996; Toth et al. 1993; Toth et al. 1994). Meist verkürzt sich damit einhergehend der Anteil von REMS. Zurückzuführen ist dies wahrscheinlich auf einen Anstieg von Zytokinen (Besedovsky et al. 2019; Krueger 2008). TNF und IL-1 beispielsweise fördern und erhöhen NREMS und umgekehrt reduziert deren Hemmung den Schlaf (Krueger et al. 2011). In humanexperimentellen Studien ist der Zusammenhang Infektion bzw. Impfung als Ursache für im Anschluss erhöhten NREMS/SWS bisher nicht eindeutig nachgewiesen worden. Nachdem unseren Probanden die

Gelbfieberlebendimpfung morgens oder abends (oder zweimalig ein Kochsalzpräparat) injiziert wurde, um modellhaft zu zwei bestimmten Zeitpunkten eine akute Immunaktivierung und damit eine erhöhte TNF- und Interleukin-Ausschüttung zu provozieren (Hacker et al. 1998), erwarteten wir bei den Geimpften im Vergleich zu den Probanden, die zweimalig das Placebo-Präparat erhalten hatten, einen signifikanten Unterschied der Schlafstadien in Form eines größeren NREMS-Anteils und hierbei insbesondere eines höheren SWS-Anteils. Die Erwartung betreffend SWS bestätigte sich nicht. Differenziert für den SWS ließ sich keine Erhöhung identifizieren. Mit Erhöhung des NREMS-Anteils durch die abendliche Impfung wurde unsere Erwartung in der ersten Experimentalnacht betreffend längere NREMS-Dauer bestätigt, nicht jedoch betreffend SWS-Dauer.

Die signifikante Erhöhung von NREMS in der ersten Experimentalnacht war auf eine Erhöhung des Schlafstadium 2, entgegen den Erwartungen aus tierexperimentellen (Toth et al. 1994) sowie vorausgehenden humanexperimentellen (Besedovsky et al. 2017) Studien nicht auf einen verlängerten SWS zurückzuführen. S2 zeigte sich in der Abendgruppe signifikant erhöht gegenüber der Placebogruppe und tendenziell größer im Vergleich zur Morgengruppe. In der zweiten Experimentalnacht zeigte S2 eine tendenziell längere Dauer und eine Tendenz zum größeren Anteil in der Abend- und Morgengruppe verglichen mit der Gruppe der Nichtgeimpften. Hier gehen wir davon aus, dass dieser statistische Trend mit einer größeren Anzahl an Probanden signifikant wird und einen höheren NREMS der Abendgruppe bestätigen würde. Eine mögliche Ursache des bei uns detektierten signifikanten Unterschied bei NREMS und insbesondere S2 könnte daran liegen, dass sich in Tierstudien nicht überall NREMS und REMS, v. a. aber neben dem vereinzelt noch abbildbaren SWS keine weiteren Schlafstadien abgrenzen lassen. Säugetiere wie z. B. Ratten und Mäuse weisen NREMS und REMS auf (Vorster 2020). Eine weitere Unterteilung in SWS ist ebenfalls möglich, einzelne Schlafstadien (wie S1-S4) sind jedoch nicht auszumachen. Daher können in tierexperimentellen Studien Veränderungen von NREMS durch einen Eingriff ins Immunsystem (wie beispielsweise bei einer Impfung) im Gegensatz zu

unserer humanexperimentellen Studie höchstens auf SWS nicht aber auf S2 zurückzuführen sein. Bei Tieren lässt sich S2 nicht abgrenzen, der mit dieser Studie herausgefundene Unterschied wäre daher im Tierexperiment nicht abbildbar. Änderungen der Schlafarchitektur sind bei ihnen höchstens auf NREMS oder REMS zurückzuführen. Hier zeigt sich der hohe Stellenwert von Studien am Menschen, da sich mögliche Änderungen der Schlafarchitektur S2 betreffend nur damit herausfinden lassen.

Dass Schlaf generell wichtig für die Immunantwort nach einer Impfung ist, zeigten Spiegel et al. und Lange et al. bei deren Impfstudien Schlaflimitation oder Schlafdeprivation nach der Impfung niedrigere versus Schlafen mit gewohnter Schlafdauer deutlich höhere Antikörpertiter zur Folge hatten (Spiegel et al. 2002; Lange et al. 2011; Prather et al. 2012; Benedict et al. 2012). Auch im Experiment von Prather et al., zeigten sich nach der Verabreichung der Hepatitis B Impfung bei kürzeren Schlafenszeiten in der natürlichen Schlafumgebung niedrigere Antikörperantworten (Prather et al. 2012). Wie wichtig Schlaf direkt nach der Applikation der Impfung ist, lässt sich allein aus unseren Ergebnissen mit signifikant höherer NREMS-Dauer in der Abendgruppe nicht ableiten.

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede exklusiv den die Schlafstadien 3 und 4 gemeinsam umfassenden SWS betreffend, welcher zu NREMS zählt. In der zweiten Experimentalnacht zeigte sich S3 in Dauer und Anteil in der Morgengruppe signifikant kürzer bzw. geringer im Vergleich zur Placebogruppe. Bei der Abendgruppe konnten hier keine signifikanten Unterschiede detektiert werden.

Die verkürzte Dauer von S3 nach Immunaktivierung bzw. im Umkehrschluss die Erhöhung von SWS nach Gabe von antiinflammatorischen Substanzen stellt sich kongruent zu den aus der Literatur erwarteten Daten dar. In Humanstudien vgl. 1.5.2.1, in denen man mittels eines bakteriostatischen Antibiotikums antiinflammatorisch in das Immunsystem eingegriffen hat, erhöhte sich die SWS-Dauer (Besedovsky et al. 2017). Auch bei Versuchen mit IL-1-Rezeptor-Antagonisten, die der Antikörperproduktion des proinflammatorischen IL-1

entgegen wirkten, zeichnete sich eine höhere SWS-Dauer ab (Schmidt et al. 2015).

Für S4 ergab sich in keiner der drei Probandengruppen ein statistisch signifikanter Unterschied. Es muss daher davon ausgegangen werden, dass die Aktivierung des Immunsystems mittels der Gelbfieberimpfung im untersuchten Zeitraum zweier Experimentalnächte nach Verabreichung keinen mittels Polysomnogramm messbaren Einfluss auf das Tiefschlafstadium 4 bei unserem Studienkollektiv hat.

Dies ist insbesondere interessant, da aus dem Tierreich bekannt ist, dass SWS die Immunantwort unterstützt und hier in Experimenten Veränderungen der Schlafarchitektur gefunden wurden. Es ergibt sich hier beispielsweise nach einer Infektion bei Schlafentzug eine höhere Mortalität (Bentivoglio & Grassi-Zucconi 1997; Rechtschaffen et al. 1983). Daher stellt sich die Frage, ob die Unterschiede beim Menschen zu individuell oder zu gering sind. Die Nichtbestätigung der Erwartung aufgrund v. a. der tierexperimentellen Studienlage, dass neben Infektionen auch Impfungen NREMS bzw. insbesondere SWS im Menschen erhöhen, könnte ihre Antwort in den verschiedenartigen Auslösern haben, die mit entsprechend unterschiedlichen Wirkungen auf die Schlafparameter einhergehen.

Eventuell löst die Injektion der Gelbfieberimpfung eine andere Zytokinantwort aus als beispielsweise Mikroorganismen, die zu einer akuten Infektion führen. Die entsprechende Zytokinantwort führt daraufhin ggf. zur Änderung eines anderen Schlafparameters. Wurde wie in unserer Studie abends geimpft, führt hier beispielsweise die Ausschüttung bestimmter Zytokine zeitnah zu einer Erhöhung von S2 anstatt von S3 und S4 in der ersten Experimentalnacht. Eine verzögerte Ausschüttung bzw. eine Ausschüttung anderer Parameter oder ein anderer Impfzeitpunkt kann dabei wie in unserer Gruppe der morgens Geimpften zu einer Erniedrigung von S3 in der zweiten Experimentalnacht führen.

Weitere Ursachen für divergierende Effekte auf die Schlafstadien könnten daher auch in der Analyse der Zytokine selbst liegen. Wirken sie im Tagesverlauf unterschiedlich aufgrund einer verschieden stark ausgeprägten, mit sich bringenden Immunantwort durch ihre variierende Ausschüttung?

Resultierend aus den Ausführungen der vorausgehenden Abschnitte stellen sich die folgenden Fragen: Ist Schlafen direkt nach Erhalt der Impfung klinisch zu empfehlen und/oder ist es sinnvoll, nur (bzw. priorisiert) abends vor dem Schlafengehen zu impfen? Letzteres wäre im klinischen Alltag vermutlich in Absolutheit schwer umsetzbar, aber bei klinischem Nutzen durchaus überlegenswert. In einem nächsten Schritt könnte dann über eine Dosisreduktion des Impfstoffes nachgedacht werden, wenn die Antikörpertiter durch eine stärkere Immunantwort im und nach Schlaf deutlich höher liegen. Gerade in Zeiten einer Pandemie-Situation mit Impfstoffknappheit sind diese Überlegungen aktuell. Fakt ist, dass unsere Ergebnisse darauf hindeuten, dass es einen Unterschied macht, ob man morgens oder abends impft, da sich die Schlafparameter abhängig vom Zeitpunkt der Impfung verändern.

Hacker et al. fanden heraus, dass die Gelbfieberimpfung ein einzigartiges Modell für die Abbildung der TNF-Synthese in vivo ist. In ihrer Studie zeigten die mit der Lebendimpfung geimpften Probanden reproduzierbar einen signifikanten Anstieg der TNF-Plasmakonzentration am Tag zwei nach Injektion sowie ein erneutes Maximum des TNF-Spiegels am siebten Tag (Hacker et al. 1998). Wir erwarteten daher einen Anstieg des NREMS durch die Lebendimpfung mit Gelbfieberviren erst in der zweiten Experimentalnacht und legten das Studienprotokoll inkl. der Datenerhebung auf zwei Experimentalnächte aus, um beide Nächte miteinander vergleichen zu können.

In diesem Vergleich der Experimentalnächte, welcher gruppenspezifisch jeweils innerhalb der drei einzelnen Gruppen durchgeführt wurde, zeigten sich S2 und NREMS signifikant größer in Experimentalnacht 1 in der Abendgruppe. Für die Morgen- und Placebogruppe fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der Schlafstadien. Bei der Abendgruppe zeigte sich in Experimentalnacht 1 ein höheres Schlafstadium 2 in Dauer in min und in Anteil

in %. Entsprechend hierzu ergab sich ein größerer NREMS-Anteil am gesamten Schlaf und dazu passend die entgegengesetzte Tendenz einer kleineren REMS-Dauer bzw. eines niedrigeren REMS-Anteils in %. Der verzögert erwartete Unterschied für die SWS-Verlängerung v. a. in der zweiten Experimentalnacht blieb aus. Mit höherem NREMS- und kleinerem REMS-Anteil in % an der nächtlichen Gesamtschlafenszeit in der ersten im Vergleich zur zweiten Experimentalnacht ergab sich somit ein unerwartetes Ergebnis.

Auf einen Zusammenhang zwischen Impfen und nächtlich vermehrter Zytokin- insbesondere TNF-Ausschüttung, von der man weiß, dass sie den SWS- und NREMS-Anteil erhöhen kann, deuten unsere Ergebnisse betreffend NREMS, aber nicht betreffend SWS hin. Warum weisen die Ergebnisse nicht auf die zu den Erkenntnissen passende verzögerte TNF-Ausschüttung hin? Warum zeigt sich ein höherer NREMS in Experimentalnacht 1 vs. Experimentalnacht 2? Vielleicht waren die zwei Experimentalnächte immer noch ein zu kurzer Beobachtungszeitraum. Ein zweiter Peak bei TNF zeigt sich laut Erhebung von Hacker et al. erst nach sieben Tagen. Es ist nicht klar, ob ein höherer Peak in späteren Nächten womöglich nur nicht untersucht wurde. Lässt sich die tierexperimentell bestätigte TNF-Ausschüttung humanexperimentell nicht übertragen? In den konservierten Blutproben der ersten und zweiten Experimentalnacht unserer Probanden werden laborchemisch noch die TNF-Levels und weitere immunologische Parameter bestimmt.

Wenn sich Serumspiegel von bestimmten Immunparametern wie z. B. TNF in der Abendgruppe am höchsten zeigen, kann dies auf eine stärkere Immunantwort hindeuten. Die stärkere Immunantwort könnte auf einen im Vergleich zur morgendlichen Uhrzeit niedrigeren Kortisolspiegel am Abend zurückzuführen sein. Wenn eine solche Kausalität besteht, kann das Immunsystem bei niedrigeren Spiegel des immunsupprimierenden Hormons Kortisol bei abends Geimpften mit einer stärkeren Immunantwort z. B. mit erhöhter Antikörperbildung/-ausschüttung reagieren und damit auch zu einer veränderten Schlafarchitektur der darauffolgenden Nacht führen.

Darüber hinaus fand sich im Nächtevergleich in Experimentalnacht 2 eine signifikant längere Dauer der Schlaflatenz in der Placebogruppe. Warum gerade Probanden der Placebogruppe in der zweiten Experimentalnacht längere Zeit bis zum Einschlafen benötigten, darüber lässt sich spekulieren. Hier ist bei der gruppenspezifischen Analyse der Schlaflatenz zu beachten, dass die Fallzahl der Placebogruppe mit $n = 3$ sehr klein war und damit das Ergebnis wenig statistische Power besitzt.

Um die subjektiven Auswirkungen der Gelbfieberimpfung auf den Schlaf zu erfassen, wurden den Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten mehrere unterschiedliche Fragebögen ausgehändigt. Es bestätigte sich die Aussage, dass persönliches Empfinden sowie dessen Auswirkungen auf das Schlafverhalten und die Schlafarchitektur individuell sind. Es ergaben sich mit diesem Werkzeug keine signifikanten Unterschiede betreffend des subjektiven Empfindens von Schläfrigkeit oder eine mögliche Erschöpfungssymptomatik zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten durch Applikation der Impfung bzw. des Kochsalzpräparates.

Des Weiteren zeigte sich, dass der Impfzeitpunkt sowie die Gelbfieberimpfung auf das ausgewählte Kollektiv keinen signifikanten Unterschied weder hinsichtlich psychischer und emotionaler Befindlichkeit noch hinsichtlich des positiven und negativen Affektes haben.

Festzuhalten bleibt das Aufweisen der im Durchschnitt guten Schlafqualität aller Probanden, wie bestätigt mittels PSQI.

4.2 Kritik

Allgemein stellte sich die Studienpopulation mit $n = 29$ Probanden überschaubar dar. Dies entstand einerseits aufgrund des erschwerten Scorings bei abgefallenen oder artefaktbehafteten Ableitungen, andererseits aufgrund der strengen Kriterien des Studienprotokolls, die zu zahlreichen Ausschlüssen von Probanden führte. EEG-Signalartefakte und Auswertungsfehler können z. B. durch die Technik (z. B. Kabelwackelkontakt, mangelnde Fixierung der

Elektrode), den Probanden (z. B. Bewegung, Drehen im Schlaf), und extrakortikale Spannungsänderungen (z. B. synthetische Kleidung) entstehen. Zudem wurden aufgrund des langen Studienzeitraums nicht alle erhobenen Probanden vom Verfasser dieser Arbeit für diese Dissertation ausgewertet und in die Ergebnisse mit eingeschlossen. Es ist davon auszugehen, dass mit einer größeren Probandenanzahl unser Ergebnis gefestigt wird und die Signifikanzen bestätigt werden können. Die nachfolgend geplante Publikation wird alle – auch die in diese Arbeit noch nicht eingeschlossenen – Probanden umfassen.

Obgleich hormonelle Schwankungen der Frau beachtet wurden, entstand durch den Einschluss beider Geschlechter eine Inhomogenität in der Studienpopulation. Gerade in Zeiten von Diskussionen über Geschlechter-Gerechtigkeit sahen wir den Einschluss beider Geschlechter in die durchgeführte Studie als wichtig an, um ein breiteres Abbild der Bevölkerung zu erhalten. Zur Reduktion möglicher Differenzen wurden weibliche Probanden zykluskonform einbestellt und damit eine Vereinheitlichung angestrebt.

Würde man die zentralen Elektrodenlokalisationen von C3 und C4 – wie von uns praktiziert (siehe 2.4) – zugunsten einer umfassenden, kortikalen Mehrkanalregistrierung erweitern um zusätzliche Elektroden frontal, parietal und okzipital, wie von Kubicki et al. vorgeschlagen, führt dies zu veränderten Prozentanteilen einzelner Schlafstadien am Gesamtschlaf. Dann zeigen sich v. a. Schlafstadium 2, aber auch S3 und S4 vermehrt, da sich Schlaf-Spindeln, K-Komplexe und Delta-Wellen häufig in den nicht-zentralen Ableitungen besser ableiten lassen (Kubicki et al. 1982).

Möglicherweise wurde durch das standardisierte Schlafenlegen gegen 23 Uhr und das Aufwecken der Probanden gegen 7 Uhr mit möglicher Schlafenszeit von maximal 8 Stunden die Schlafarchitektur künstlich verändert z. B. REMS-Phasen am Morgen gekürzt bzw. die Einschlaf latenz verlängert. Aufgrund des umfangreichen Protokolls des Experiments ergaben sich zeitweise zusätzlich organisatorische Schwierigkeiten, das Licht pünktlich auszumachen. Um diesen Einflüssen entgegenzuwirken und sie zu minimieren, wurden die Probanden nach strengen Kriterien ausgewählt. Ihre normale Schlafenszeit lag zwischen

23 Uhr und 7 Uhr +/- 1 Stunde. Mit einer 8 Stunden umfassenden Zeitspanne wurde zudem eine reguläre, durchschnittlich ausreichende Schlafenszeit gewählt.

Durch die Impfung induzierte Einschlaf-/Durchschlafprobleme oder längere Wachphasen konnten mittels der Placebogruppe kontrolliert und – da hierbei keine signifikanten Unterschiede auftraten – ausgeschlossen werden. Trotz experimentellen Versuchsbedingungen hatten alle in unsere Studie eingeschlossenen Probanden u. a. dank der Probenacht einen guten Schlaf.

4.3 Ausblick und Schlussfolgerung

Der Bereich Schlaf und Immunsystem bietet weitreichende Fragestellungen, welche zukünftig erforscht und beleuchtet werden sollten. Dass hierbei neben Tier- auch Humanstudien erforderlich sind, zeigen die Ergebnisse unserer Studie.

Schlaf erzeugt durch niedrige Kortisol- und Katecholaminspiegel sowie hohe Wachstumshormon- und Prolaktinspiegel ein endokrines Milieu, welches die Immunantwort verstärkt (Besedovsky et al. 2019). Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob weitere Hormonspiegel, z. B. der von Melatonin, wichtig bei der Immunantwort auf eine Impfung sind.

Welche Faktoren, z. B. SRS, führen neben TNF und IL-1 (die bekanntlich NREMS fördern (Krueger 2008)) dazu, dass Impfungen, wie die Gelbfieberlebendimpfung, die Schlafarchitektur verändern? Können sie explizit einzelne Schlafstadien erhöhen/reduzieren?

Der bidirektionale Zusammenhang zwischen Schlaf und Impfung birgt hierzu noch ein weites Forschungsfeld.

Für zukünftige Auswertungen könnte man beispielsweise noch eine genaue Analyse der Schlafintensität zwischen der Morgen-, Abend- bzw. Placebogruppe durchführen, indem jeweils die SWA und Weckschwelle bestimmt werden. Dies könnte Tiefschlafphasen ggf. näher charakterisieren und

weitere Erkenntnisse liefern, welchen Einfluss darauf Impfungen und deren Zeitpunkt haben.

Zusätzlich könnte perspektivisch in weiterführenden Studien der Beobachtungszeitraum ausgeweitet werden und Beobachtungsdaten weiterer sich anschließender Nachuntersuchungen z. B. nach einer, zwei oder vier Wochen erhoben und mit einbezogen werden, um die Gipfel der TNF-Ausschüttung genauer zu erfassen. Eventuell finden sich auch andere Mediatoren, die die zeitnahen Auswirkungen der Impfung auf den Schlaf der ersten Experimentalnacht vermitteln. Denn wenn TNF erst verzögert, z. B. nach 12 Stunden produziert bzw. ausgeschüttet werden würde, könnten die Effekte der Impfung auf die erste Experimentalnacht nicht (wie erwartet) TNF vermittelt sein.

Einflüsse der Zeitkomponente könnten mit einer Erweiterung der Gruppen um eine Gruppe mit Erhalt der Impfung zur Mittagszeit beispielsweise 12 Uhr weiter analysiert werden. Impfungen, als zu einem bestimmten Zeitpunkt geplante und künstlich verabreichte „experimentelle Infektionen“, bieten sich hierbei sowohl für Tierstudien als auch für humanexperimentelle Studien an.

Häufigeres Erwachen, wie z. B. bei der Studie von Sharpley et al. mit der Typhusimpfung, siehe 1.5.2.4, untersucht (Sharpley et al. 2016), wurde anhand unseren erstellten Hypnogrammen von SchlafAus® nicht ausgewertet, da sich mittels unserer Daten bei den aufsummierten Wachphasen in min bzw. in % keine signifikanten Unterschiede ergaben und wir deshalb anhand unseres Studienkollektivs keinen Einfluss der Impfung bzw. ihres Zeitpunktes auf das Erwachen erwarteten.

Eine andere Epochenlänge zur Auswertung, eine Aufzeichnung mit kortikaler Mehrkanal-Registrierung sowie eine computergestützte Auswertung der EEGs und der Polysomnogramme könnten ebenfalls zu weiteren Erkenntnissen insbesondere bei der Unterscheidung der Anteile von S2 und SWS verhelfen.

Wenngleich sich bei den in dieser Arbeit ausgewerteten Fragebögen u. a. zu Schläfrigkeit, Befindlichkeit und Erschöpfungssymptomatik keine Signifikanzen

ergaben, würde eine weitere Auswertung der subjektiven Schlafqualität – erhoben mittels tiefergehender Fragebögen (z. B. SF-A/R) – für die Forschung weitere mögliche Fragestellungen eröffnen, denen in Zukunft nachgegangen werden kann.

Während der Berechnung mittels verschiedener statistischer Verfahren stellte sich auch die Frage der Relevanz der Ergebnisse. Ab wann können allgemeingültige Empfehlungen zu zukünftigem Impfverhalten abgeleitet werden? Können geeignete Impfzeitpunkte herausgefunden, festgelegt und im Praxisalltag umgesetzt werden? Kann die Dosis des Impfstoffes bei gebesserter Immunantwort ggf. reduziert werden? Inwieweit trägt gesunder Schlaf, Schlafintensität und Schlafdauer hierzu bei? Welche Faktoren können darüber hinaus zur Effektivität einer Impfung beitragen?

Diese Arbeit kann hierbei die Erkenntnisse liefern, dass die Gelbfieberimpfung bei gesunden Probanden am Abend zu einer höheren S2- und NREMS-Dauer ohne detektierbaren Einfluss auf den Tiefschlaf in der darauffolgenden Nacht führt. Dies legt nahe, dass der Impfzeitpunkt Einfluss auf den nachfolgenden Schlaf hat. In der zweiten Nacht lassen sich diese Erkenntnisse nicht bestätigen, weil sich trotz Tendenz zu einer abermals erhöhten S2-Dauer aufgrund einer signifikant erniedrigten S3-Dauer zumindest in der Gruppe der morgens Geimpften kein Unterschied betreffend NREMS abzeichnet. Einflüsse durch die Impfung bzw. die Impfantwort scheinen zeitnah zu erfolgen, da sie sich in der ersten Nacht bemerkbar machen. Eine deutliche zeitliche Latenz – und damit durch unsere Ergebnisse der zwei Experimentalnächte nicht abgebildet – ist ebenfalls denkbar. Hierzu müssen weitere Daten der Nachuntersuchungen ausgewertet werden.

Jürgen Zully, Diplompsychologe, sagt nach langjähriger Forschung im Bereich Schlaf: „Zu wenig Schlaf macht krank, dumm und dick“ (Stefan Locke 2010). Dies unterstreicht die Bedeutung des Schlafens. Schlaf ist bei weitem nicht – wie initial genannt – ein schlaffer, matter Zustand; sondern ein aktiver Zustand, der durch das Immunsystem beeinflusst wird und umgekehrt auch dieses selbst beeinflusst.

5 Zusammenfassung

Vorwiegend aus Tierexperimenten weiß man, dass Infektionen durch Freisetzung schlafregulatorischer Substanzen, wie z. B. TNF, einem prosomnogenen Zytokin, NREMS inkl. SWS erhöhen. Dies trägt zum Zustand des „sickness behavior“ bei, der verschiedene Komponenten umfasst und der Infektionsbekämpfung dient. Umgekehrt kann Schlaf ebenfalls die Immunantwort verstärken, wodurch z. B. ein besserer Impfschutz entsteht. Als Studienmodell wurde mit der Gelbfiebertvirusvakzine eine Lebendimpfung ausgewählt, die zu einer proinflammatorischen Immunantwort v. a. des angeborenen Immunsystems führt und TNF erhöht.

Um den Einfluss der Gelbfieberimpfung und die Auswirkungen ihres Zeitpunktes auf die Schlafarchitektur zu untersuchen, wurden 29 gesunde, HLA-konforme Probanden nach erfolgreichem Absolvieren einer Probenacht in Placebo-, Morgen- oder Abendgruppe randomisiert. Sie erhielten am Experimentaltag morgens und abends jeweils eine subkutane Injektion des Stamaril® Impfstoffs oder Kochsalz-Präparates. In den folgenden Experimentalnächten wurde der Schlaf im Schlaflabor mittels Polysomnogramm inkl. EEG, EOG, EMG und EKG aufgezeichnet. Im Anschluss wurden die Daten, welche die Schlafstadien 1-4, REMS, Wach- und Bewegungsphasen sowie verschiedene Latenzzeiten umfassten nach Rechtschaffen und Kales standardisiert ausgewertet.

Änderungen der Schlafarchitektur zeigten sich im NREM-Schlaf, der die Schlafstadien 1-4 beinhaltet, sowie zusätzlich isoliert im Schlafstadium 2. Signifikant länger war die NREMS-Dauer bei der abends geimpften Kohorte im Vergleich zur Placebo- oder Morgengruppe. S2 zeigte sich hierbei entsprechend ebenfalls verlängert. Dies beschränkte sich auf die erste von zwei beobachteten Experimentalnächten. In der zweiten Experimentalnacht fanden sich eine signifikant kürzere S3-Dauer in der Morgengruppe sowie eine Tendenz zu einer größeren S2-Dauer in der Morgen- und Abendgruppe jeweils im Vergleich zur Placebogruppe. Aufgrund dieser gegenläufigen Schlafstadien-

Dauern von S3 und S2 zeigten sich den gesamten NREMS betreffend in der zweiten Experimentalnacht keine signifikanten Unterschiede.

Im Vergleich der Experimentalnächte fanden sich signifikant größere S2- und NREMS-Anteile in der ersten Experimentalnacht bei den abends Geimpften. Der REMS-Anteil verhielt sich hierzu passend umgekehrt. Diese Ergebnisse bestätigen, dass sich die Schlafarchitektur abhängig vom Impfzeitpunkt verändert, da die NREMS-Verlängerung v. a. an der Abendgruppe mit einem kürzeren Zeitabstand zwischen Impfung und Schlaf zu sehen war. Ein entsprechend der vorausgehenden Forschungsexperimente erwarteter Anstieg der Schlafintensität mittels erhöhtem SWS durch eine angenommene spätere TNF-Erhöhung erst in der zweiten Nacht fand keine Bestätigung. Ein NREMS- sowie S2-Anstieg in der ersten Experimentalnacht in der Abend- sowie eine kürzere S3-Dauer in der zweiten Experimentalnacht in der Morgengruppe erzielten die unerwarteten Erkenntnisse einer zeitnahen statt verzögerten Auswirkung der abendlichen Impfung auf den NREMS und eines durch die morgendliche Impfung reduzierten statt erhöhten S3 als Teil des SWS.

Per Fragebögen, gemessen an unterschiedlichen Zeitpunkten, wurde eine gute Schlafqualität der Probanden aufgezeigt. Darüber hinaus zeigten sich betreffend subjektive Auswirkungen der Gelbfieberimpfung auf Schlaf keine mittels Fragebögen messbaren signifikanten Unterschiede bei der Schläfrigkeit, Befindlichkeit, Fatigue und sowie Schlafqualität.

Als Fazit unserer Studie bleibt festzuhalten, dass ein Beweis erbracht werden konnte, dass Impfungen die Schlafarchitektur verändern und dass diese Veränderungen abhängig vom Zeitintervall zwischen Impfung und Schlaf sind.

6 Literaturverzeichnis

- Barrett, A.D.T., Teuwen, D.E. (2009): Yellow fever vaccine - how does it work and why do rare cases of serious adverse events take place? *Current opinion in immunology* 21, 308–313.
- Bauer, J., Hohagen, F., Gimmel, E., Bruns, F., Lis, S., Krieger, S., Ambach, W., Guthmann, A., Grunze, H., Fritsch-Montero, R., Weissbach, A., Ganter, U., Frommberger, U., Riemann, D., Berger, M. (1995): Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biological Psychiatry* 38, 611–621.
- Benedict, C., Brytting, M., Markström, A., Broman, J.-E., Schiöth, H.B. (2012): Acute sleep deprivation has no lasting effects on the human antibody titer response following a novel influenza A H1N1 virus vaccination. *BMC immunology* 13, 1.
- Bentivoglio, M., Grassi-Zucconi, G. (1997): The pioneering experimental studies on sleep deprivation. *Sleep* 20, 570–576.
- Besedovsky, L., Lange, T., Born, J. (2012): Sleep and immune function. *Pflügers Archiv: European journal of physiology* 463, 121–137.
- Besedovsky, L., Lange, T., Haack, M. (2019): The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiological reviews* 99, 1325–1380.
- Besedovsky, L., Schmidt, E.-M., Linz, B., Diekelmann, S., Lange, T., Born, J. (2017): Signs of enhanced sleep and sleep-associated memory processing following the anti-inflammatory antibiotic minocycline in men. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)* 31, 204–210.
- Born, J. (2010): Slow-wave sleep and the consolidation of long-term memory. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 11 Suppl 1, 16–21.
- Boudjeltia, K.Z., Faraut, B., Stenuit, P., Esposito, M.J., Dyzma, M., Brohée, D., Ducobu, J., Vanhaeverbeek, M., Kerkhofs, M. (2008): Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vascular health and risk management* 4, 1467–1470.
- Broughton, R.J. (Hg.) (1992): *Sleep, arousal, and performance. A tribute to Bob Wilkinson*. Boston: Birkhäuser.
- Bryant, P.A., Trinder, J., Curtis, N. (2004): Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? *Nature reviews. Immunology* 4, 457–467.
- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., Kupfer, D.J. (1989): The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* 28, 193–213.
- Cajochen, C. (2009): Schlafregulation. *Somnologie* 13, 64–71.
- Charloux, A., Gronfier, C., Lonsdorfer-Wolf, E., Piquard, F., Brandenberger, G. (1999): Aldosterone release during the sleep-wake cycle in humans. *The American journal of physiology* 276, E43-9.
- Dantzer, R. (2009): Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and allergy clinics of North America* 29, 247–264.

- Diekelmann, S., Born, J. (2010): The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience* 11, 114–126.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., Born, J. (2009): The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep medicine reviews* 13, 309–321.
- Dimitrov, S., Besedovsky, L., Born, J., Lange, T. (2015): Differential acute effects of sleep on spontaneous and stimulated production of tumor necrosis factor in men. *Brain, behavior, and immunity* 47, 201–210.
- Dimitrov, S., Lange, T., Tieken, S., Fehm, H.L., Born, J. (2004): Sleep associated regulation of T helper 1/T helper 2 cytokine balance in humans. *Brain, behavior, and immunity* 18, 341–348.
- Duden (Hg.) (2017): Duden, die deutsche Rechtschreibung. [das umfassende Standardwerk auf der Grundlage der neuen amtlichen Regeln; rund 135000 Stichwörter mit über 500000 Beispielen, Bedeutungserklärungen und Angaben zu Worttrennung, Aussprache, Grammatik, Stilebenen und Etymologie]. 27., völlig neu bearb. und erw. Aufl.: Der Duden in zwölf Bänden. Berlin: Dudenverlag.
- Fang, I., Tooley, D., Gatewood, C., Renegar, K.B., Majde, J.A., Krueger, J.M. (1996): Differential effects of total and upper airway influenza viral infection on sleep in mice. *Sleep* 19, 337–342.
- Gronfier, C., Luthringer, R., Follenius, M., Schaltenbrand, N., Macher, J.P., Muzet, A., Brandenberger, G. (1996): A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep* 19, 817–824.
- Hacker, U.T., Jelinek, T., Erhardt, S., Eigler, A., Hartmann, G., Nothdurft, H.D., Endres, S. (1998): In vivo synthesis of tumor necrosis factor-alpha in healthy humans after live yellow fever vaccination. *The Journal of infectious diseases* 177, 774–778.
- Harding, E.C., Franks, N.P., Wisden, W. (2019): The Temperature Dependence of Sleep. *Frontiers in neuroscience* 13, 336.
- Hoddes, E., Zarcone, V., Smythe, H., Phillips, R., Dement, W.C. (1973): Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 10, 431–436.
- Hui, L., Hua, F., Diandong, H., Hong, Y. (2007): Effects of sleep and sleep deprivation on immunoglobulins and complement in humans. *Brain, behavior, and immunity* 21, 308–310.
- Irwin, M.R. (2015): Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annual review of psychology* 66, 143–172.
- Janke, S., Glöckner-Rist, A. (2012): Deutsche Version der Positive and Negative Affect Schedule (PANAS): ZIS - GESIS Leibniz Institute for the Social Sciences.
- Karow, T., Lang-Roth, R. (2013): Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis. 21. Auflage.

- Kerkhofs, M., Boudjeltia, K.Z., Stenuit, P., Brohée, D., Cauchie, P., Vanhaeverbeek, M. (2007): Sleep restriction increases blood neutrophils, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women: A preliminary study. *Maturitas* 56, 212–215.
- Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H.H., Elger, C. (1999): The ten-twenty electrode system of the International Federation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 52, 3–6.
- Kohler, S., Bethke, N., Böthe, M., Sommerick, S., Frentsch, M., Romagnani, C., Niedrig, M., Thiel, A. (2012): The early cellular signatures of protective immunity induced by live viral vaccination. *European journal of immunology* 42, 2363–2373.
- Krueger, J.M. (2008): The role of cytokines in sleep regulation. *Current pharmaceutical design* 14, 3408–3416.
- Krueger, J.M., Clinton, J.M., Winters, B.D., Zielinski, M.R., Taishi, P., Jewett, K.A., Davis, C.J. (2011): Involvement of cytokines in slow wave sleep. *Progress in brain research* 193, 39–47.
- Krueger, J.M., Majde, J.A. (2003): Humoral links between sleep and the immune system: research issues. *Annals of the New York Academy of Sciences* 992, 9–20.
- Kubicki, S., Herrmann, W.M., Höller, L., Scheuler, W. (1982): Kritische Bemerkungen zu den Regeln von Rechtschaffen und Kales über die visuelle Auswertung von EEG-Schlafableitungen. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete* 13, 51–60.
- Kushikata, T., Fang, J., Wang, Y., Krueger, J.M. (1998): Interleukin-4 inhibits spontaneous sleep in rabbits. *The American journal of physiology* 275, R1185-91.
- Lancel, M., Crönlein, J., Müller-Preuss, P., Holsboer, F. (1995): Lipopolysaccharide increases EEG delta activity within non-REM sleep and disrupts sleep continuity in rats. *The American journal of physiology* 268, R1310-8.
- Landsness, E.C., Crupi, D., Hulse, B.K., Peterson, M.J., Huber, R., Ansari, H., Coen, M., Cirelli, C., Benca, R.M., Ghilardi, M.F., Tononi, G. (2009): Sleep-dependent improvement in visuomotor learning: a causal role for slow waves. *Sleep* 32, 1273–1284.
- Lange, T., Dimitrov, S., Bollinger, T., Diekelmann, S., Born, J. (2011): Sleep after vaccination boosts immunological memory. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 187, 283–290.
- Lange, T., Dimitrov, S., Born, J. (2010): Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1193, 48–59.
- Lange, T., Perras, B., Fehm, H.L., Born, J. (2003): Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosomatic medicine* 65, 831–835.

- Lexikon der Psychologie (2000): Schlafstadien. URL:
<https://www.spektrum.de/lexikon/psychologie/schlafstadien/13518>
 (Aufruf am 28.09.2020).
- Majde, J.A., Krueger, J.M. (2005): Links between the innate immune system and sleep. *The Journal of allergy and clinical immunology* 116, 1188–1198.
- Monath, T.P. (2008): Treatment of yellow fever. *Antiviral research* 78, 116–124.
- Mullington, J., Korth, C., Hermann, D.M., Orth, A., Galanos, C., Holsboer, F., Pollmächer, T. (2000): Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 278, R947-55.
- Murphy, K.P., Travers, P., Walport, M., Janeway, C., Seidler, L., Ehrenstein, M., Haüßer-Stiller, I. (2009): *Janeway Immunologie*. 7. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Obal, F., Krueger, J.M. (2003): Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 8, d520-50.
- Prather, A.A., Hall, M., Fury, J.M., Ross, D.C., Muldoon, M.F., Cohen, S., Marsland, A.L. (2012): Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep* 35, 1063–1069.
- Pulendran, B. (2009): Learning immunology from the yellow fever vaccine: innate immunity to systems vaccinology. *Nature reviews. Immunology* 9, 741–747.
- Pulendran, B., Oh, J.Z., Nakaya, H.I., Ravindran, R., Kazmin, D.A. (2013): Immunity to viruses: learning from successful human vaccines. *Immunological reviews* 255, 243–255.
- Querec, T., Bennouna, S., Alkan, S., Laouar, Y., Gorden, K., Flavell, R., Akira, S., Ahmed, R., Pulendran, B. (2006): Yellow fever vaccine YF-17D activates multiple dendritic cell subsets via TLR2, 7, 8, and 9 to stimulate polyvalent immunity. *The Journal of experimental medicine* 203, 413–424.
- Querec, T.D., Pulendran, B. (2007): Understanding the role of innate immunity in the mechanism of action of the live attenuated Yellow Fever Vaccine 17D. *Advances in experimental medicine and biology* 590, 43–53.
- Radbruch, L., Sabatowski, R., Elsner, F., Everts, J., Mendoza, T., Cleeland, C. (2003): Validation of the German Version of the Brief Fatigue Inventory. *Journal of Pain and Symptom Management* 25, 449–458.
- Rechtschaffen, A., Gilliland, M.A., Bergmann, B.M., Winter, J.B. (1983): Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science (New York, N.Y.)* 221, 182–184.
- Rechtschaffen, A. (Hg.) (2003): *Ein Manual der standardisierten Terminologie, Techniken und Auswertung der Schlafstadien beim Menschen*. Landsberg/Lech: ecomed-Verl.-Ges.
- Rechtschaffen, A., Kales, A. (1973): *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Reprinted 1973.

- RKI (2018): Schutzimpfung gegen Gelbfieber. URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/Gelbfieber/Gelbfieber.html> (Aufruf am 28.09.2020).
- Schmidt, E.-M., Linz, B., Diekelmann, S., Besedovsky, L., Lange, T., Born, J. (2015): Effects of an interleukin-1 receptor antagonist on human sleep, sleep-associated memory consolidation, and blood monocytes. *Brain, behavior, and immunity* 47, 178–185.
- Schuld, A., Haack, M., Hinze-Selch, D., Mullington, J., Pollmächer, T. (2005): Experimentelle Untersuchungen der Interaktion zwischen Schlaf und Immunsystem beim Menschen. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 55, 29–35.
- Sharpley, A.L., Cooper, C.M., Williams, C., Godlewska, B.R., Cowen, P.J. (2016): Effects of typhoid vaccine on inflammation and sleep in healthy participants: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Psychopharmacology* 233, 3429–3435.
- Siegel, J.M. (2009): Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nature reviews. Neuroscience* 10, 747–753.
- Spiegel, K., Luthringer, R., Follenius, M., Schaltenbrand, N., Macher, J.P., Muzet, A., Brandenberger, G. (1995): Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep* 18, 543–548.
- Spiegel, K., Sheridan, J.F., van Cauter, E. (2002): Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA* 288, 1471–1472.
- Stefan Locke (2010): "Zu wenig Schlaf macht krank, dumm und dick". *FAZ* 27.03.2010.
- Steyer, R., Schwenkmezger, P., Notz, P., Eid, M. (1997): *Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF)*. 1. Aufl. Göttingen: Hogrefe, Verl. für Psychologie.
- Takahashi, S., Kapás, L., Fang, J., Krueger, J.M. (1995): An anti-tumor necrosis factor antibody suppresses sleep in rats and rabbits. *Brain research* 690, 241–244.
- Takahashi, S., Kapás, L., Fang, J., Krueger, J.M. (1999): Somnogenic relationships between tumor necrosis factor and interleukin-1. *The American journal of physiology* 276, R1132-40.
- Takahashi, S., Kapás, L., Seyer, J.M., Wang, Y., Krueger, J.M. (1996): Inhibition of tumor necrosis factor attenuates physiological sleep in rabbits. *Neuroreport* 7, 642–646.
- Takahashi, S., Tooley, D.D., Kapás, L., Fang, J., Seyer, J.M., Krueger, J.M. (1995): Inhibition of tumor necrosis factor in the brain suppresses rabbit sleep. *Pflugers Archiv: European journal of physiology* 431, 155–160.
- Toth, L.A., Tolley, E.A., Broady, R., Blakely, B., Krueger, J.M. (1994): Sleep during experimental trypanosomiasis in rabbits. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 205, 174–181.

- Toth, L.A., Tolley, E.A., Krueger, J.M. (1993): Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 203, 179–192.
- Vaitl, D. (2012): *Veränderte Bewusstseinszustände. Grundlagen - Techniken - Phänomenologie: Körperpsychotherapie, Verhaltenstherapie*. Stuttgart: Schattauer.
- van der Beek, M.T., Visser, L.G., Maat, M.P. de (2002): Yellow fever vaccination as a model to study the response to stimulation of the inflammation system. *Vascular Pharmacology* 39, 117–121.
- Vonk, J., Shackelford, T. (Hg.) (2020): *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*. Cham: Springer International Publishing; Imprint; Springer.
- Vorster, A.P.A. (2020): Sleep. In: Vonk, J., Shackelford, T. (Hg.): *Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior*, S. 1–13. Cham: Springer International Publishing; Imprint; Springer.
- Walker, M. (Hg.) (2018): *Das große Buch vom Schlaf. Die enorme Bedeutung des Schlafs: beste Vorbeugung gegen Alzheimer, Krebs, Herzinfarkt und vieles mehr*. Deutsche Erstausgabe: Goldmann. Band 17791. München: Goldmann.
- Watson, D., Clark, L.A., Tellegen, A. (1988): Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology* 54, 1063–1070.
- Webb, W.B., Dreblow, L.M. (1982): A modified method for scoring slow wave sleep of older subjects. *Sleep* 5, 195–199.
- WHO (2013): Yellow fever vaccination booster not needed. URL: http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/yellow_fever_20130517/en/ (Aufruf am 28.09.2020).
- Williams, K.E., Mann, T.M., Chamberlain, S., Smith, A., Wilson, S., Griffiths, G.D., Bowditch, A.P., Scott, E.A.M., Pearce, P.C. (2006): Multiple vaccine and pyridostigmine interactions: effects on EEG and sleep in the common marmoset. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 84, 282–293.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Jan Born und Dr. rer. nat. Stoyan Dimitrov durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. rer. nat. Luciana Besedovsky, Betreuerin, und Dr. rer. nat. Stoyan Dimitrov, Betreuer.

Die Versuche im Schlaflabor wurden von mir mit Unterstützung von Verena Leykamm (Co-Doktorandin, Einarbeitung), Dardan Demhasaj (Co-Doktorand), Adam Murtazaliev (Co-Doktorand, Labor) sowie Estefania Martinez (Labor) durchgeführt.

Weitere, v. a. im laborchemischen Bereich tätige, vorausgehende Doktoranden waren Michael Szczepanski und Jannik Lehnholz.

Die Polysomnogramm- sowie die statistische Auswertung erfolgte durch mich. Erstere erfolgte nach institutsinterner Schulung zur Auswertung nach den Regeln von Rechtschaffen und Kales und letztere unter Anleitung und Mithilfe meines Betreuers Dr. rer. nat. Stoyan Dimitrov sowie dank der Mithilfe von Frau Dr. Bettina Brendel vom Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ich versichere, das Manuskript eigenständig verfasst und keine weiteren als die angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 16.06.2022

Danksagung

Ich bedanke mich für die Förderung des Projektes durch die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Mit ihrer Hilfe konnten wir die Probanden-Aufwandsentschädigungen und Materialkosten tragen.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jan Born danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Ein riesiges Dankeschön geht an meinen Betreuer Herrn Dr. Stoyan Dimitrov, der meine Doktorarbeit mit seinem Sachverstand stets unterstützte und weiterbrachte, sowie an mein Co-Doktorandenteam Verena Leykamm, Estefania Martinez, Dardan Demhasaj, Adam Murtazaliev und Mona Benischke. Ein herzlicher Dank gilt meiner ersten Betreuerin Frau Prof. Dr. Luciana Besedovsky für die initial tatkräftige Unterstützung und ihre konstruktive Kritik zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Vielen Dank den Kollegen unseres Institutes für ihre stetige Hilfe bei Fragen aller Art. Besonderer Dank hierbei für Scoring-Hilfen geht an Christine Barner, Jens Klinzing, Lea Himmer und Astrid Günther. Dank für Hilfe bei der Statistik geht an Herrn Prof. Dr. Muche sowie Frau Dr. Brendel.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Kremsner, Frau Dr. Meral Esen und den Kollegen des Tropenmedizinischen Institutes für die Kooperation und Mithilfe beim Gelingen der Studie, dem Studienarzt Joao Santiago sowie Frau Dr. Tanja Lange für wichtige Hinweise zu meinem Thema.

Für eine geniale Studienzeit, konstruktiven Austausch und hilfreiche Tipps danke ich meinen Studienfreunden und meinen einzigartigen Mitbewohnern.

Vielen, vielen Dank meinen lieben Eltern für das finanzielle Tragen meines Projektes Doktorarbeit. Danke Urs für das Ertragen der vielen nächtlichen Arbeitszeiten und die leckere Verköstigung.

Zu guter Letzt tausend Dank an alle teilnehmenden Probanden – nur dank euch war dieses Projekt so durchführbar!