

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie der
Universität Tübingen

**Die Auswirkung der akustischen Stimulation langsamer
EEG-Oszillationen im Tiefschlaf auf die
Glukosehomöostase und den Energiehaushalt**

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

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

vorgelegt von

Jickeli, geb. de Craigher, Carola Eleonore Charis

2019

Dekan:

Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. M. Hallschmid

2. Berichterstatter:

Professor Dr. A.J. Fallgatter

Tag der Disputation:

25.06.2019

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	3
II.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	4
1.	Einleitung	5
1.1.	Glukosehomöostase	6
1.1.1.	Insulin	6
1.1.2.	Insulinsensitivität.....	7
1.1.3.	Folgen einer gestörten Glukosehomöostase	7
1.1.4.	Verfahren zur Bestimmung der Insulinsensitivität	9
1.1.5.	Weitere blutzuckerregulierende Hormone.....	10
1.2.	Schlaf	10
1.2.1.	Polysomnographie	11
1.2.2.	Schlafstadien.....	11
1.2.3.	Schlafverlauf.....	13
1.3.	Auditorische Stimulation im geschlossenen Regelkreis.....	14
1.4.	Glukosehomöostase und Schlaf	15
1.5.	Energiehaushalt und Schlaf.....	17
1.6.	Fragestellung.....	19
2.	Material und Methoden	20
2.1.	Probanden	20
2.2.	Studienaufbau	22
2.3.	Versuchsablauf.....	23
2.4.	Polysomnographie.....	26
2.5.	Stimulation.....	28
2.6.	Blutentnahmen und Oraler Glukosetoleranztest	30
2.7.	Energiehaushalt.....	30
2.8.	Beurteilung der Befindlichkeit.....	35

2.9.	Statistische Methoden	36
3.	Ergebnisse	38
3.1.	Schlaf	38
3.1.1.	Auditorische Stimulation nach dem Regelkreis-Prinzip	38
3.1.2.	Schlafarchitektur.....	39
3.2.	Metabolismus.....	41
3.2.1.	OGTT und Insulinsensitivität	41
3.2.2.	Cortisol	45
3.2.3.	Energiehaushalt	45
3.3.	Tests zur Aufmerksamkeit und Befindlichkeit	47
3.3.1.	Psychomotorischer Vigilanztest	47
3.3.2.	Visuelle Analogskalen.....	48
3.3.3.	Stanford-Schläfrigkeits-Skala.....	50
3.3.4.	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen	51
4.	Diskussion	53
4.1.	Stimulation der langsamen Oszillationen im Tiefschlaf.....	53
4.2.	Tiefschlaf und Glukosehomöostase	54
4.3.	Tiefschlaf und Energiehaushalt.....	57
4.4.	Erholungswirkung des Tiefschlafes.....	59
4.5.	Schlussfolgerung.....	60
5.	Zusammenfassung.....	61
6.	Literaturverzeichnis.....	62
7.	Erklärung zum Eigenanteil an der Dissertationsschrift.....	67
8.	Veröffentlichungen.....	68
9.	Danksagung.....	69

I. Abkürzungsverzeichnis

AP	Alkalische Phosphatase
ASR	Auditorische Stimulation im geschlossenen Regelkreis („closed loop auditory stimulation“)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Glykohämoglobin
MDBF	Multidimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
n	Anzahl der Versuchspersonen
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PVK	Peripherer Venenkatheter
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
S1-S4	Schlafstadien 1-4
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
SO	slow oscillation (langsame Oszillation im EEG, Deltawelle < 1 Hz)
SSS	Stanford-Schläfrigkeits-Skala
SWS	Slow-wave sleep (Deltaschlaf, S3+S4)
VAS	Visuelle Analogskala
W	Wachzustand

II. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Hypnogramm.....	13
Abbildung 2: Prinzip der In-Phase Stimulation.....	15
Abbildung 3: Elektrodenpositionen 1.....	27
Abbildung 4: Elektrodenpositionen 2.....	28
Abbildung 5: ASR: Gemittelte Amplitude (A); SO-Power (B).	39
Abbildung 6: OGTT im Verlauf.....	42
Abbildung 7: Morgen-Cortisol.	45
Abbildung 8: Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS).	51
Tabelle 1: Probandenprofil	21
Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf	25
Tabelle 3: Zutaten des Frühstückbuffets	32
Tabelle 4: Aussagen der „Skala zur Macht des Essens“	34
Tabelle 5: Schlafarchitektur.....	40
Tabelle 6: Blutwerte im Fastenzustand	41
Tabelle 7: Ergebnisse der Varianzanalysen des OGTTs	43
Tabelle 8: Ergebnisse der AUC-Analysen des OGTTs	44
Tabelle 9: Ergebnisse zum Energieumsatz	46
Tabelle 10: Ergebnisse zum Essverhalten	46
Tabelle 11: Ergebnis der „Skala zur Macht des Essens“	47
Tabelle 12: Ergebnisse des Psychomotorischen Vigilanztests (PVT).....	48
Tabelle 13: Ergebnisse der Visuellen Analogskalen (VAS)	49
Tabelle 14: Ergebnisse der Stanford-Schläfrigkeits-Skala (SSS).....	50
Tabelle 15: Ergebnisse des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF)	52

1. Einleitung

Das Krankheitsbild des Diabetes mellitus wurde in den letzten Jahrzehnten weltweit immer häufiger diagnostiziert. Laut WHO betrug die Anzahl an Diabetes Erkrankter 108 Millionen im Jahr 1980, während im Jahr 2014 bereits 422 Millionen Menschen daran litten. Das ist unter Berücksichtigung des Wachstums der Weltbevölkerung ein Anstieg in diesem Zeitraum von 2,5% auf 5,8%. Im Jahr 2012 sind 1,5 Millionen Menschen an direkten Folgen des Diabetes mellitus gestorben (WHO, 2016).

Auch Schlafstörungen und Schlafmangel nehmen immer mehr zu. Schlafmangel ist ein Faktor beim Entstehen von Bluthochdruck und anderen metabolischen Beschwerden wie dem metabolischen Syndrom (Hall et al., 2008), dessen Hauptsymptom eine reduzierte Insulinsensitivität ist. Eine reduzierte Insulinsensitivität, also eine reduzierte Bereitschaft der Insulinrezeptoren, Insulin zu binden, ist gleichzeitig ein starkes Alarmzeichen für eine sich anbahnende Diabetes-Erkrankung. So ergab eine Studie, an der 1214 Amerikaner teilnahmen, dass von den Probanden, die sieben bis acht Stunden täglich schliefen, 22% am metabolischen Syndrom litten. Bei den Probanden mit nur sechs bis sieben Stunden Schlaf wurde bei 48% und bei den Probanden mit weniger als sechs Stunden Schlaf wurde sogar bei 83% das metabolische Syndrom diagnostiziert (Hall et al., 2008). Daher werden verschiedene Studien unternommen, um die Zusammenhänge von Gesundheit und Schlaf zu erforschen. Die vorliegende Studie befasste sich vor diesem Hintergrund mit dem Tiefschlaf, der in der ersten Nachthälfte auftritt und gemeinhin als besonders regenerativ gilt. Im speziellen wurde untersucht, wie sich eine Verstärkung der langsamen EEG-Oszillationen, welche den Tiefschlaf auf elektrophysiologischer Ebene kennzeichnen, auf die Glukosehomöostase und den Energiehaushalt auswirkt.

Es folgt ein Einblick in die Glukosehomöostase, in die Messmöglichkeiten und in die Auswirkungen, wenn der Glukosestoffwechsel aus dem Gleichgewicht gerät. Dann wird auf den Schlaf und anschließend auf dessen Zusammenhang, soweit bekannt, mit der Glukosehomöostase und dem Energiehaushalt eingegangen.

1.1. Glukosehomöostase

Unter Glukosehomöostase versteht man die Aufrechterhaltung eines physiologischen Blutzuckerspiegels. Dieser ist wichtig, um die Energieversorgung des Körpers zu gewährleisten. Der Glukosestoffwechsel dient dem Energietransport, der Energiespeicherung und der Energiegewinnung. Die Glukose wird über die Blutbahn im Körper verteilt und von den Zellen entweder zur Speicherung, in Form von Glykogen, einem Polymer aus Glukosemolekülen, oder direkt zur Energiegewinnung, in Form von ATP und Wärme, aufgenommen. Die Zellen können bei Bedarf auch Glukose in die Blutbahn freigeben. Dieses Gleichgewicht wird über Hormone gesteuert. Dabei spielt das Hormon Insulin eine essentielle Rolle.

1.1.1. Insulin

Das Polypeptidhormon Insulin wird in den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet. Dabei wird zunächst die Insulinvorstufe Proinsulin gebildet, die sowohl in Insulin als auch in C-Peptid (Connecting Peptid) umgebaut wird. Es wird stets die gleiche Molekülanzahl Insulin wie C-Peptid ausgeschüttet. Insulin wird im Blut allerdings schneller als das C-Peptid abgebaut, sodass sich das Erfassen der C-Peptid-Konzentration besser eignet, um die Funktion der Beta-Zellen zu überprüfen (Seelig und Meiners, 2012).

Insulin ist das einzige bekannte Hormon im menschlichen Organismus, welches zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels führt. Es gelangt über die Blutbahn von der Bauchspeicheldrüse zu den Insulinrezeptoren an den Membranen verschiedener Zellen. Vor allem Zellen der Leber, sowie des Muskel- und Fettgewebes haben Insulinrezeptoren.

Die Senkung des Blutzuckerspiegels erfolgt durch drei parallel ablaufende Prozesse. Erstens induziert Insulin die Synthese und den Einbau der GLUT4-Transporter in Muskel- und Fettzellen, sodass diese den Blutzucker leichter aufnehmen und somit die Blutzuckerkonzentration sinkt. Zweitens hemmt Insulin die Enzyme der Glukoneogenese (Glukosesynthese aus Laktat, Aminosäuren oder Glycerin) und regt die Enzyme zur Glykolyse (Abbau der Glukose zur ATP (Adenosintriphosphat-Gewinnung) und Glykogenese (Umwandlung der Glukose in den Speicherstoff Glykogen) an. Drittens

führt Insulin zur Energiespeicherung. Dies geschieht vor allem in Muskel-, Fett- und Leberzellen in Form von Zuckern, Fetten und Proteinen (Huppelsberg und Walter, 2013). So kommt es bei niedrigem Insulinpegel zu einem erhöhten Gehalt von nicht veresterten freien Fettsäuren (NEFA) im Plasma. Diese werden bei der Lipolyse, als Transporter von Triacylglycerin vom Fettgewebe zum Einsatzort, ins Plasma ausgeschüttet (Karpe et al., 2011). Die Halbwertszeit der NEFA beträgt nur zwei bis vier Minuten (Eaton et al., 1969). Die Abbaurate der NEFA steht in Zusammenhang mit der Insulinsensitivität (Stefan et al., 2001).

1.1.2. Insulinsensitivität

Unter Insulinsensitivität versteht man die Bereitschaft der Insulinrezeptoren, Insulin zu binden. Diese variiert bei jedem Individuum und hängt von verschiedenen Aspekten wie z.B. dem Trainingszustand und dem Fettgewebeanteil ab (Waldhäusl, 2003). Eine hohe Insulinsensitivität bewirkt einen schnellen Abfall des Blutzuckerspiegels. Zusätzlich werden energiereiche Substrate schneller eingelagert. Die meisten adipösen und untrainierten Menschen haben eine niedrige Insulinsensitivität, so bleibt der Blutzuckerspiegel nach Nahrungsaufnahme länger erhöht. Man spricht dann von einer Insulinresistenz. Sie tritt mit einer Prävalenz (Anzahl der Erkrankten zum Untersuchungszeitpunkt/Anzahl der untersuchten Individuen) von 10-25% auf. Zu den Ursachen werden genetische Faktoren, intrauterine Programmierung, Überernährung und Bewegungsmangel gezählt. Adipozyten (Fettgewebszellen) sezernieren Faktoren wie z.B. das TNF- α oder Resistin, welche die Insulinsensibilität herabsetzen. Auch eine Hyperglykämie (ein erhöhter Blutzuckerspiegel) kann zu einer Insulinresistenz führen. Durch Gewichtsreduktion und Sport kann die Insulinsensitivität wieder verbessert werden.

1.1.3. Folgen einer gestörten Glukosehomöostase

Die Glukosehomöostase wird durch die Beta-Zellfunktion, die Glukosemessung in den Beta-Zellen und durch die Insulinsensitivität des Glukose-Empfängergewebes

aufrechterhalten. Kommt diese aus dem Gleichgewicht, kann es zu schwerwiegenden Folgen kommen.

Eine gestörte Insulinsensitivität ist das Hauptsymptom des metabolischen Syndroms (Insulinresistenz-Syndroms), welches durch eine Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels, sowie des Endothels zu arterieller Hypertonie, Arteriosklerose und Diabetes mellitus Typ 2 führen kann. Einer peripheren Insulinresistenz folgt nicht immer eine manifeste Diabetes-Erkrankung. Häufig liegen viele Jahre dazwischen (Karlsruhe, 2017).

Beim Typ-2-Diabetes kommt es trotz normaler Funktion der Beta-Zellen und entsprechender Insulinsekretion zu einem Ausbleiben der Insulinreaktion. Bei den meisten Typ-2-Diabetikern (90%) liegt eine Insulinresistenz vor. Es besteht selbst im nüchternen Zustand eine Hyperglykämie. Um dennoch eine Insulinwirkung zu erreichen, steigern die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse die Insulinkonzentration im Blut. Bei einem dauerhaft stark erhöhten Blutzuckerspiegel kann es zu einer Schädigung der Beta-Zellen kommen, sodass nicht ausreichend Insulin ausgeschüttet wird um die Glukosehomöostase aufrecht zu erhalten. Eine Erhöhung der Insulinkonzentration kann auch durch orale Antidiabetika erreicht werden. Als Therapie wird in erster Linie ein Wiedererlangen der Insulinsensitivität der Rezeptoren angestrebt. Dies kann durch Gewichtsreduktion erreicht werden.

Der Typ-1-Diabetes entsteht als Folge des Funktionsverlustes bzw. der Zerstörung der Beta-Zellen. Es kommt durch eine ausbleibende Insulinsekretion zu einem Insulinmangel, sodass der Blutzuckerspiegel nicht durch körpereigene Steuerung geregelt werden kann. Als Therapie ist eine exogene Gabe von Insulin notwendig.

Sowohl beim Typ-1- als auch beim Typ-2-Diabetes tritt bei Nichtbehandlung ein dauerhafter Überzucker auf. Dies führt unter anderem zu einer Fehlregulation des Energiehaushaltes, welche Müdigkeit, Kraftlosigkeit und Antriebslosigkeit zur Folge hat. Zudem können die Nieren nur bis zu einer Konzentration von 180 mg/dl Glukose im Blut die Glukose rückresorbieren. Die übrige Glukose wird über den Urin ausgeschieden und wirkt entwässernd, sodass die betroffene Person verstärkten Durst verspürt, um den Wasserverlust auszugleichen. Es kann zu Sehstörungen, Wundheilungsstörungen und

durch ein herabgesetztes Immunsystem zu verschiedenen Infekten, z.B. Harnwegsinfekten, kommen. In extremen Fällen kann ein diabetisches Koma einsetzen. Die Anzahl an Neuerkrankten nahm in den letzten Jahren immer weiter zu. Daher sind Ursachenforschung und Therapiemöglichkeiten sowie Vorsorgemöglichkeiten aktuelle Themen in der Wissenschaft.

1.1.4. Verfahren zur Bestimmung der Insulinsensitivität

Die gängigsten Verfahren zur Bestimmung der Insulinsensitivität sind der hyperinsulinämische euglykämische Glukose-Clamp (DeFronzo et al., 1979) und der orale Glukosetoleranztest (OGTT).

Die Grundidee hinter dem hyperinsulinämischen euglykämischen Glukose-Clamp (DeFronzo et al., 1979) ist, eine kontrollierte Euglykämie (normaler Blutzuckerspiegel) zu erreichen. Unter einer kontrollierten Euglykämie versteht man einen konstanten Blutzuckerspiegel trotz kontinuierlicher intravenöser Glukosezufuhr. Dabei entspricht die Rate des Glukoseabbaus der Rate der Glukosezufuhr. Da Insulin das einzige Hormon zur Senkung des Blutzuckerspiegels ist, lassen sich mit Hilfe eines auf dem Glukoseabbau aufbauenden Index Rückschlüsse auf die Funktionalität des Insulinkreislaufes, insbesondere auf die Insulinsensitivität, ziehen.

Bei dem Hyperinsulinämischen Euglykämischen Glukose-Clamp wird bei einer sich im Fastenzustand (acht bis zwölf Stunden) befindenden Testperson durch eine Insulininfusion eine Hyperinsulinämie (erhöhter Insulinspiegel) induziert, welche zu einer vollständigen Suppression der hepatischen Glukoneogenese führt. Diese periphere Insulinkonzentration wird durch eine kontinuierliche Insulininfusion konstant gehalten. Parallel wird über eine Glukoseinfusion der Blutzuckerspiegel konstant euglykämisch gehalten. Die Menge der Glukosezufuhr ist die schwankende Größe. So lässt sich aus der Insulinrate und der intravenös zugeführten Glukosemenge ein Index für die Insulinsensitivität errechnen (Kellerer und Häring, 2011).

Beim OGTT werden der sich im Fastenzustand befindenden Testperson 75 g Glukose auf 200-300 ml verdünnt oral verabreicht. Anschließend werden der Blutzuckerspiegel, die

Insulinrate und das C-Peptid im Verlauf der nächsten zwei bis fünf Stunden gemessen. Hierzu werden regelmäßig Blutproben entnommen. Aus dem Verlauf der Konzentrationen werden Rückschlüsse auf die Insulinsensitivität sowie auf die Beta-Zell-Funktion gezogen. Aus der Studie von Dalla Man und Mitarbeitern (2005) ist bekannt, dass ein 120 Minuten-OGTT aussagekräftig und damit ausreichend ist.

1.1.5. Weitere blutzuckerregulierende Hormone

Das Peptidhormon Glukagon ist ein weiteres Hormon, das den Blutzuckerspiegel beeinflusst. Es wird in den A-Zellen der Bauchspeicheldrüse gebildet und bewirkt als Insulinantagonist eine Steigerung des Blutzuckerspiegels. Es wirkt in der Leber und aktiviert hier die Umwandlung vom Speicherstoff Glykogen in Glukose (Glykogenolyse) und regt die Glukoneogenese an. Die Ausschüttung von Glukagon wird unter anderem durch Insulin und einen erhöhten Blutzuckerspiegel gehemmt.

Das umgangssprachlich als „Stresshormon“ bezeichnete Cortisol ist mit vielen anderen Hormonen an der Stressbewältigung beteiligt. Erfährt der Körper eine Stresssituation, wird vermehrt Cortisol ausgeschüttet, welches den katabolen Stoffwechsel anregt und so dem Körper Energie in Form eines erhöhten Blutzuckerspiegels zur Verfügung stellt. Der Cortisol-Pegel und auch die Insulinsensitivität unterliegen dem circadianen Rhythmus. Während der Nacht sind der natürliche Cortisolspiegel sowie die Insulinsensitivität niedrig und am Morgen sind sie höher. Tagsüber wird Cortisol schubweise ausgeschüttet. Als direkte Folge einer hohen Cortisol-Konzentration im Blut ist das Ausbleiben der Insulinsekretion zu beobachten. Laut einer Studie tritt darüber hinaus vier bis sechs Stunden nach einer Cortisol-Gabe eine relative Insulinresistenz für mindestens zwölf Stunden auf (Plat et al., 1999).

1.2. Schlaf

Im Schlaf finden verschiedene lebenswichtige Regenerierungsprozesse statt. Schlafmangel kann daher schwerwiegende Folgen sowohl körperlicher als auch geistiger Art haben (Apfel und Lauscher, 2014). Psyche und Körper des Menschen leiden unter

Schlafmangel. Einige wichtige Eigenschaften von Schlaf sind unter Alltagsbedingungen nicht sofort ersichtlich und werden erst bei einer Langzeit-Beobachtung deutlich. In der Schlafforschung wird versucht, Funktionen des Schlafs auf verschiedenen physiologischen und psychologischen Ebenen mit Hilfe verschiedener Verfahren auch in kürzeren Zeiträumen zu charakterisieren und ihre Grundlagen zu erforschen.

1.2.1. Polysomnographie

Unter Polysomnographie versteht man die Aufzeichnung verschiedener Körperfunktionen während des Schlafes. So werden häufig unter anderem die Herz-, Muskel- und Hirnaktivität, der Blutdruck, der Sauerstoffgehalt im Blut, die Atmung sowie die Temperatur im Verlauf der Nacht gemessen und aufgezeichnet. Je nach Erkrankung bzw. Versuchsaufbau werden unterschiedliche Messungen und Kombinationen gefordert.

1.2.2. Schlafstadien

Der Schlaf kann über die Messung der Hirnströme durch ein Elektroenzephalogramm (EEG) sowie der Augenbewegungen durch ein Elektrookulogramm (EOG) im Rahmen der Polysomnographie in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Dabei lassen sich zwei grundsätzlich verschiedene Phasen unterscheiden, die Non-rapid-eye-movement- (NREM-) Phasen und die Rapid-eye-movement- (REM-) Phasen, die in einem zyklischen Wechsel auftreten. Nach der aktuellen Nomenklatur (Iber et al., 2007) werden die Stadien der NREM-Phasen mit N1-3 bezeichnet, die REM-Phasen mit R und die Wachzeiten mit W. In dieser Arbeit wird mit der traditionellen Einteilung nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen und Kales, 1968) gearbeitet, bei der die NREM Stadien mit S1-4 bezeichnet werden, wobei N3 in S3 und S4 unterteilt ist. Die Unterteilung unterliegt folgenden Kriterien (Möller et al., 2007):

Im Schlafstadium 1 (S1), auch Einschlafphase genannt, liegt im Gegensatz zum Wachzustand (W) nur noch weniger als 50% α -Aktivität (8-13 Hz im EEG) vor, dafür treten immer mehr langsamere Wellen von 2-7 Hz auf. Die Augenbewegungen werden

gleichmäßiger und langsamer und können zu Rollbewegungen werden. Die Muskelaktivität, die durch das Elektromyogramm (EMG) ersichtlich ist, lässt nach.

Im Schlafstadium 2 (S2), auch leichter Schlaf genannt, treten Spindeln und K-Komplexe auf. Unter Spindeln versteht man Abschnitte mit schnellen Wellen (12-14 Hz), welche länger als 0,5 Sekunden andauern. Tritt nach einer Welle mit steiler, negativer Amplitude direkt eine mit positiver Amplitude auf und nimmt dieser Komplex mindestens 0,5 Sekunden ein, spricht man von einem K-Komplex. Häufig folgt direkt darauf eine Spindel. Zudem können langsame Wellen (δ -Aktivität: 0,5-2 Hz) mit Amplituden von über 75 μ V vorkommen. Sowohl die Augenbewegungen, als auch die Muskelaktivitäten nehmen im Vergleich zum S1 ab.

Im Schlafstadium 3 (S3), dem mitteltiefen Schlaf, liegt 20-50% δ -Aktivität mit Amplituden über 75 μ V vor. Diese niederfrequenten Wellen werden Deltawellen genannt. Es können auch Spindeln und K-Komplexe auftreten. S3 geht fließend in das Schlafstadium (S4), den Tiefschlaf, über. S4 wird von mehr als 50% hochamplitudiger δ -Aktivität geprägt. Aufgrund der für diese Stadien charakteristischen Deltawellen-Aktivität werden S3 und S4 in ihrer Gesamtheit unter dem Begriff Slow-wave sleep (SWS) subsumiert. Es kommen keine Augenbewegungen vor und auch die Muskelaktivität ist noch geringer als in S2.

Im Schlafstadium des Rapid-eye-movement (REM)-Schlafs ist die Muskelaktivität am geringsten. Das EEG zeigt ähnlich dem entspannten Wachzustand eine sehr geringe Spannung und unterschiedliche Frequenzen. Dafür treten immer wieder sehr schnelle Augenbewegungen auf, welche dieser Phase ihren Namen geben.

Weiter kann es zwischen den Schlafphasen zu Zeiten mit starken Ausschlägen im EEG und EMG kommen, welche dann als „Movement Time“ bezeichnet werden. Dabei kann es sein, dass eine Wachphase folgt, doch kann die Ursache auch eine Bewegung im Schlaf sein.

1.2.3. Schlafverlauf

In einer Nacht treten normalerweise zwischen vier bis sechs Zyklen von NREM- und REM-Schlaf auf. Die Zyklen werden mit dem Alter unregelmäßiger, die Schlafstadien wechseln häufiger und Wachzustände treten vermehrt auf.

Die erste NREM-Phase dauert in der Regel am längsten an und enthält den größten Anteil an SWS. Der SWS nimmt an Dauer und Intensität von Zyklus zu Zyklus ab, sodass der SWS hauptsächlich in der ersten Schlafhälfte auftritt (siehe Abbildung 1). Diese Rate des Abfalls von SWS ist bei jungen und insulinresistenten Menschen am stärksten ausgeprägt. Im Alter und bei Diabetikern ist der SWS immer seltener zu finden. In den letzten Zyklen ist der Anteil an SWS bei Jungen und Alten sowie bei Diabetikern und Gesunden gleich selten. Daher ist bei der Suche nach dem Zusammenhang vom SWS und der Insulinresistenz das Augenmerk auf die erste Schlafhälfte zu richten (Armitage et al., 2013). In der zweiten Schlafhälfte treten längere REM-Phasen auf.

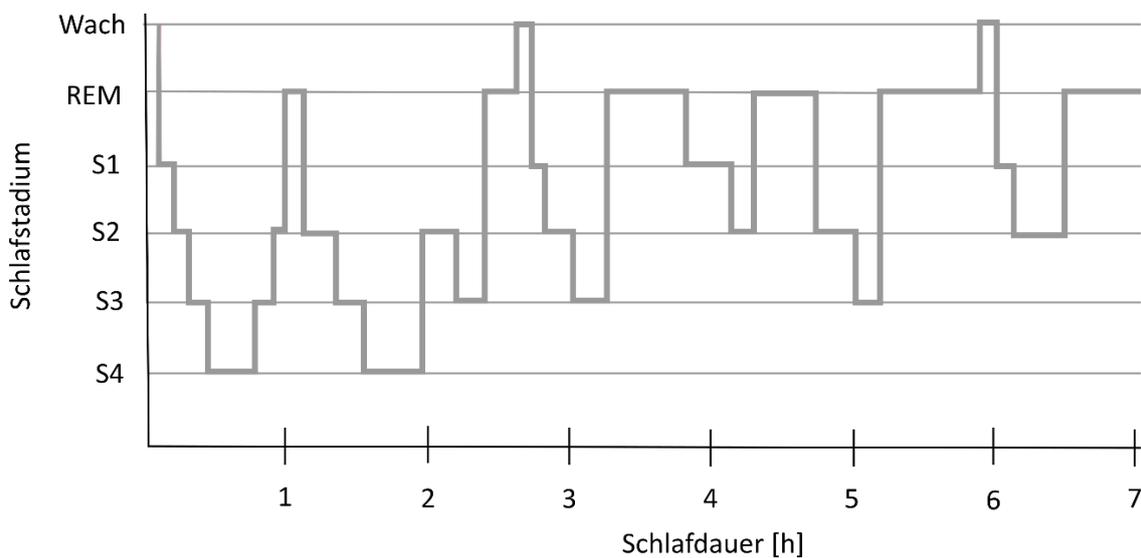


Abbildung 1: Hypnogramm.

Schematische Darstellung des Schlafverhaltens junger Erwachsener im Verlauf einer Nacht eingeteilt in Wachphasen (Wach), Rapid-eye-movement (REM), sowie die Schlafphasen 1-4 (S1-4).

1.3. Auditorische Stimulation im geschlossenen Regelkreis

Das Hauptmerkmal des SWS sind die Deltawellen. Schwingen diese langsamer als ein Hertz, so spricht man von SO-Wellen (SO, slow oscillations). Die regelmäßige Oszillation ist seit längerer Zeit bekannt. Nach transkranieller elektrischer Induktion schwingungsähnlicher Potentialfelder im Deltawellen-Bereich (0,75 Hz) während des Tiefschlafs konnte eine Verbesserung der Speicherung von deklarativen Erinnerungen festgestellt werden (Marshall et al., 2006). Dagegen blieb das deklarative Gedächtnis bei Stimulation mit Potentialfeldern im fünf-Hertz Bereich unverändert. Ngo und Mitarbeiter (2013a) untersuchten die Möglichkeit einer auditorischen Stimulation der SO-Wellen. So wurde das Verfahren der auditorischen Stimulation nach dem Prinzip des geschlossenen Regelkreises (ASR) entwickelt (Ngo et al., 2013a). Hierbei wird im ersten Schritt die EEG-Aktivität während des Schlafes analysiert und in Echtzeit verfolgt. So werden die auftretenden Gehirnfrequenzen sowie der Zeitpunkt der Amplituden online detektiert. Ist der Proband im SWS, so wird die Stimulation aktiv. Wenn der Auslösemechanismus der Stimulation aktiviert wird, löst das zwei akustische Signale aus, die zwei positive Amplituden der SO-Wellen verstärken sollen (siehe Abbildung 2). Als Signal wird rosa Rauschen (1/f Rauschen) verwendet.

Diese Methode hat sich bei Stimulation zum richtigen Zeitpunkt (Ngo et al., 2013a) als äußerst effektiv herausgestellt. In der Studie von Ngo und Mitarbeitern (2013a) konnten nachweislich die Amplituden verstärkt sowie die Schwingungen verlängert werden. In der Kontrollnacht hatten die Probanden in der Regel ein bis zwei Amplitudenausschläge im SO-Schlaf. Durch die Stimulation konnte dies auf drei Ausschläge gesteigert werden. Vor allem die zweite Amplitude hatte sich signifikant erhöht. Generell fiel jedoch die Amplitude von Ausschlag zu Ausschlag ab. Deklarative Gedächtnisinhalte konnten bei Anwendung dieser Methode der Stimulation besser abgespeichert werden (Ngo et al., 2013b).

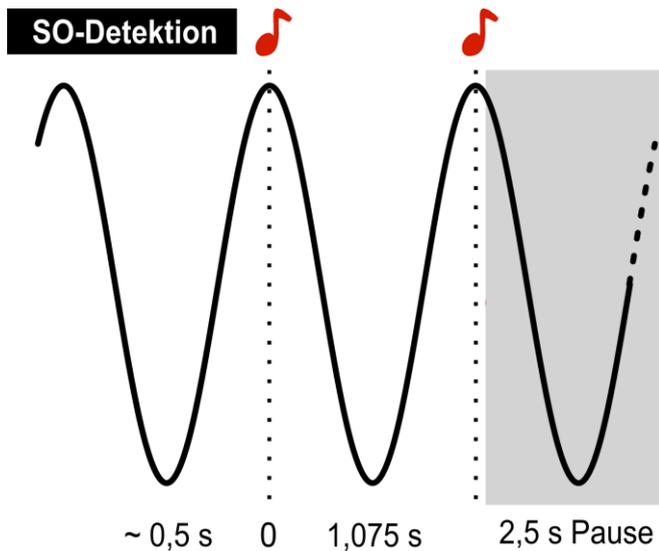


Abbildung 2: Prinzip der In-Phase Stimulation.

Nach Santiago und Mitarbeitern (2018); Bei der ersten negativen Halbschwingung, die kleiner $-80 \mu\text{V}$ ist, findet die SO Detektion statt. Etwa 0,5 s später wird ungefähr zeitgleich mit dem folgenden Amplituden-Maximum der erste Stimulus abgegeben und 1,075 s später der Zweite.

Um zu verifizieren, dass die Effektivität der Stimulation primär vom Zeitpunkt der Stimulation abhängt, wurde in der Studie von Ngo und Mitarbeitern (2013a) auch eine „out-of-phase“-Stimulation durchgeführt. Dabei wurden die Stimuli nicht beim Amplitudenmaximum, sondern beim -minimum nach den gleichen Berechnungen und Kriterien ausgelöst. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe ohne Stimulation verringerte sich die erste Amplitude deutlich, doch trat zeitlich versetzt eine „neue“ Amplitude auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der SO-Power zwischen der Kontrollnacht und der „negativen“ Stimulation entdeckt. Man darf somit davon ausgehen, dass das Gehirn das Gleichgewicht wiederherstellt und zu dem ursprünglichen Rhythmus zurückkehrt (Ngo et al., 2013b).

1.4. Glukosehomöostase und Schlaf

Hier wollen wir uns auf den Glukosestoffwechsel sowie die Insulinsensitivität fokussieren. Ein Krankheitsbild, das von Schlafmangel verstärkt wird, kann wie oben erwähnt z.B. das metabolische Syndrom (Hall et al., 2008) sein. Dabei liegt häufig auch eine gestörte Glukosehomöostase vor. In einer Reihe von Studien hat sich gezeigt, dass eine Verkürzung oder Verschlechterung des Schlafes mit Einbußen in der

Insulinsensitivität einhergeht. So stellte eine Studie, in der gesunde erwachsene Männer in drei aufeinanderfolgenden Nächten jeweils nur 4 h Schlaf bekamen, als Folge eine erhöhte Insulinresistenz fest (Klingenberg et al., 2013). In einer anderen Studie, in der gezielt der SWS von gesunden Männern in drei aufeinanderfolgenden Nächten durch auditorische Stimulation unterdrückt wurde, war deren Glukosetoleranz sowie Insulinsensitivität herabgesetzt, obwohl die Gesamtschlafdauer konstant blieb. Es wurde auch nicht kompensatorisch mehr Insulin von den Beta-Zellen ausgeschüttet (Tasali et al., 2008). Die Verkürzung der Schlafdauer scheint somit nicht die alleinige Ursache der metabolischen Minderfunktion nach Schlafentzug zu sein. In einer ähnlichen Studie blieb bei Unterdrückung des REM-Schlafes für eine Nacht der Glukosestoffwechsel unverändert (Herzog et al., 2013). Daher ist davon auszugehen, dass vor allem der SWS, jedoch nicht der REM-Schlaf, in Verbindung mit dem Blutzuckerstoffwechsel steht. Auch in anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Schlaf und dem Blutzuckerstoffwechsel festgestellt. Dabei war im Hinblick auf die Insulinsensitivität die Gesamtschlafdauer wenig relevant, es zählten vor allem die Dauer und die Amplitude der Deltawellen im SWS (Armitage et al., 2013).

Bei SWS-Entzug über einen kurzen Zeitraum können die Betazellen des Pankreas vermehrt Insulin ausschütten, um einer Überzuckerung des Blutes aufgrund einer herabgesetzten Insulinsensitivität entgegenzuwirken. Bei länger anhaltendem Schlaf- und insbesondere SWS-Entzug schafft es der Körper vermutlich nicht, die geringere Sensitivität durch eine Mehrausschüttung von Insulin zu kompensieren (Kawakami et al., 2004; Mallon et al., 2005; Meisinger et al., 2005; Nilsson et al., 2004). Nach Anothaisintawee und Mitarbeitern (2016) sollten Schlafstörungen in die klinischen Leitlinien für das Typ-2-Diabetes-Screening aufgenommen werden, da sie als Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mit den traditionellen Risikofaktoren vergleichbar seien.

Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es von großem Interesse, den Zusammenhang zwischen SWS und der Glukosehomöostase näher zu untersuchen. Aktuell kann man den Schluss ziehen, dass wenig SWS sich negativ auf die Insulinsensitivität auswirkt. Ob die Insulinsensitivität durch eine Intensivierung des SWS gesteigert werden kann, untersucht diese Arbeit.

1.5. Energiehaushalt und Schlaf

Übergewicht und Insulinresistenz treten häufig gemeinsam auf. Eine verminderte Insulinsensitivität kann bei reduzierter Schlafqualität bzw. -dauer auftreten (siehe Kapitel 1.4). Daher entsteht die Frage, ob die Schlafqualität in Zusammenhang mit Übergewicht bzw. dem Energiehaushalt steht. Unter dem Energiehaushalt versteht man die Bilanzierung der Energiemenge, die im Körper aufgenommen bzw. abgegeben wird.

Die abgegebene Energiemenge in einem bestimmten Zeitintervall wird als Energieumsatz (Energiemenge/Zeiteinheit) bezeichnet. Dieser kann über die indirekte Kalorimetrie gemessen werden. Dabei wird er als Produkt aus der Sauerstoffaufnahme (l/Zeiteinheit) und dem kalorischen Äquivalent ($\text{kJ/l}(\text{O}_2)$) ermittelt. Das kalorische Äquivalent entspricht der Energiemenge, die bei Verstoffwechslung von einem Liter Sauerstoff im Körper freigesetzt wird. Es liegt bei mitteleuropäischer Kost bei $20,2 \text{ (kJ/l}(\text{O}_2))$.

Bei einer 24-Stunden Raumkalorimetrie (Jung et al., 2011) wurde der Energieumsatz während eines normalen Tag-Nacht-Rhythmus (16 Stunden Wachheit und acht Stunden Schlaf) mit einer totalen Schlafunterdrückung (24 Stunden Wachheit) mit anschließendem Erholungsschlaf verglichen. Das Ergebnis war, dass der Energieumsatz während des Erholungsschlafes am niedrigsten war, der Energieumsatz des Nachtschlafes höher und der Energieumsatz während der nächtlichen Schlafunterdrückung am höchsten. SWS war im Erholungsschlaf stärker vertreten als im Nachtschlaf. Es besteht die Hypothese, dass im SWS weniger Energie verbraucht wird als in anderen Schlafphasen. SWS im Erholungsschlaf führe dann zu einer Energieersparnis. Daraus folgt, dass der Körper im Zeitraum des Schlafdefizits mehr Energie verbraucht und versucht, dies tagsüber im Wachzustand zu kompensieren.

Eine weitere Möglichkeit des Körpers, Energie einzusparen ist eine Herabsetzung der körperlichen Aktivität, wie sie in einer Studie nach Schlafentzug (nur vier Stunden Schlaf in der Nacht) in gewohnter Umgebung über einen Beschleunigungssensor detektiert wurde. Die Essenseinnahme war hierbei wie der Hunger und der Appetit unverändert (Schmid et al., 2009). Ein vermehrter Energieverbrauch kann auch durch eine gesteigerte Energieaufnahme kompensiert werden. Nach Schlafentzug (vier Stunden Schlaf in der Nacht) wurden in einer anderen Studie unter Labor-Bedingung ein erhöhter Hunger und

eine vermehrte Essenseinnahme (22% mehr kcal) als bei normalem Schlaf (acht Stunden Schlaf) festgestellt (Brondel et al., 2010). In derselben Studie war die körperliche Aktivität nach Schlafentzug gesteigert. Insgesamt kam es zu einem Kalorienüberschuss, d.h. es wurde mehr Energie durch Essen aufgenommen, als der zusätzliche Energieaufwand durch den nächtlichen Schlafentzug und durch die gesteigerte Aktivität am folgenden Tag zur Kompensation benötigt hätten.

In den meisten Studien zum Essverhalten ließ sich ein gesteigerter Appetit am Morgen nach Schlafentzug feststellen (Tasali et al., 2008; St-Onge et al., 2011). Die Differenz zwischen vermehrtem Energieaufwand in der schlafreduzierten Nacht und der eingenommenen Nahrung wurde bei diesen Studien nicht untersucht. Das Resultat eines Übersichtsartikels (Schmid et al., 2015) war, dass der SWS in den meisten Studien nicht beeinträchtigt wurde. Bei einer reduzierten Schlafdauer auf vier bis fünf Stunden ist davon auszugehen, dass der SWS nicht gestört wird, da dieser vor allem in der ersten Schlafhälfte vorkommt. Daher können anhand der betrachteten Studien keine konkreten Aussagen über den Zusammenhang von SWS und dem Essverhalten gemacht werden. Nach zwei Tagen kalorienreduzierter Nahrung stellten Collet und Mitarbeiter (2016) bei gesunden Männern eine längere Dauer des S4-Schlafstadiums fest (von 16,8% auf 21,7% der gesamten Schlafzeit, $p=0,03$). Die Nahrungsaufnahme scheint demnach mit SWS in Verbindung zu stehen.

In der Studie von Herzog et al. (2013) wurde gezielt der SWS gestört. Als Vergleichsbedingungen wurden in zwei weiteren Nächten zum einen eine Störung des REM-Schlafs und zum anderen unbeeinträchtigter Schlaf untersucht. Es wurde nach unterdrücktem SWS ein erhöhtes Insulin/Glukagon-Verhältnis nach dem Frühstück vorgefunden. Daher vermuten Herzog und Mitarbeiter bei SWS-Unterdrückung einen Umschlag vom katabolen in den anabolen Status, was für eine Appetitzunahme bei reduziertem SWS spräche.

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass ein Energieverlust durch zu wenig Schlaf am folgenden Tag kompensiert bzw. sogar überkompensiert wird. Der genauere Einfluss von SWS auf den Energieumsatz und das Essverhalten sollte weiter untersucht werden. Dazu trägt diese Arbeit bei.

1.6. Fragestellung

Nach bisherigen Erkenntnissen stört Schlafmangel akut die Glukosehomöostase, erhöht die Energieaufnahme und ist langfristig mit einem gesteigerten Diabetesrisiko und höherem Körpergewicht verbunden. Vorbefunde deuten darauf hin, dass insbesondere der Tiefschlaf in der ersten Nachthälfte relevant für das Stoffwechselgleichgewicht ist. Eine Steigerung der Tiefschlafqualität mit stärkeren und länger anhaltenden Deltawellen wird durch die auditorische Stimulation nach dem Prinzip des geschlossenen Regelkreises (ASR) erreicht (Ngo et al., 2013a), von der bekannt ist, dass sie auf psychologischer Ebene eine Verbesserung der Konsolidierung des deklarativen Gedächtnisses mit sich bringt (Ngo et al., 2013b).

In der vorliegenden Studie sollten die metabolischen Effekte einer Intensivierung des Deltaschlafs (SWS) in der ersten Nachthälfte durch ASR bei jungen, gesunden Männern untersucht werden. Dazu wurden die Insulinsensitivität, der Energieumsatz und das Essverhalten am Morgen nach einer Nacht mit stimuliertem Schlaf im Vergleich zu einer Kontrollnacht mit normalem Schlaf untersucht.

Die Haupthypothese der vorliegenden Arbeit war, dass eine Intensivierung des Tiefschlafs (durch ASR) die Insulinsensitivität akut erhöht. Die zweite Hypothese lautete, dass durch intensivierten Tiefschlaf die Energiehomöostase katabol ausgelenkt wird, sodass eine erhöhte Energieabgabe und eine reduzierte Kalorienaufnahme resultieren.

Zur Messung der Insulinsensitivität wurde der OGTT (Oraler Glukose Toleranz Test) über 120 Minuten herangezogen. Dabei wurde neben dem Glukose- und Insulin-Gehalt der C-Peptid-Gehalt im Blut gemessen. Der Energieumsatz wurde durch eine indirekte Kalorimetrie gemessen. Die Kalorienaufnahme am Morgen wurde anhand eines Testfrühstücks erfasst. Da die Cortisolausschüttung morgens ihr Maximum erreicht und Cortisol Einfluss auf den Stoffwechsel hat, wurden auch die Serum-Cortisol-Konzentrationen am Morgen bestimmt.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Die Studie wurde an 22 männlichen Nichtrauchern durchgeführt. Sie waren gesund, normalgewichtig (BMI zwischen 19,17 und 25,03 kg/m²; Durchschnitts-BMI \pm SEM: 22,51 \pm 0,35 kg/m²) und zwischen 19 und 34 Jahre alt (Durchschnittsalter \pm SEM: 24,36 \pm 0,80 Jahre).

Frauen wurden wegen ihres zyklisch variierenden Hormonhaushaltes und der entsprechenden Veränderungen im Schlaf- und Essverhalten in der Studie nicht berücksichtigt, um intra- und interindividuelle Unterschiede zu reduzieren.

Die Probanden wurden anhand von Aushängen und Anzeigen auf die Studie aufmerksam gemacht. Vorab erhielten die Probanden eine schriftliche Probandeninformation, in der der Ablauf der Studie dargestellt wurde. Über den Aspekt, dass die morgendliche Nahrungsaufnahme gemessen werde, wurden sie nicht informiert, um eine Verzerrung des Essverhaltens durch dieses Wissen zu vermeiden. Sie wurden allerdings darüber aufgeklärt, dass sie über einen Aspekt des Versuches nicht informiert würden, der nach Durchführung des Experiments offengelegt werde.

Es erfolgte eine Voruntersuchung, die eine medizinische Anamnese, eine körperliche Untersuchung und eine Blutentnahme zur Bestimmung von Routinelaborparametern beinhaltete. Dabei wurde geprüft, ob die Personen in das Probandenprofil (siehe Tabelle 1) passten. Zudem wurden die Probanden mündlich und schriftlich über die Risiken der Studie aufgeklärt und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung.

Tabelle 1: Probandenprofil

Kriterium	Zugelassene Werte
Alter	18-35 Jahre
Geschlecht	männlich
Body Mass Index	19-25 kg/m ²
Ausbildung	mindestens Fachhochschulreife
Muttersprache	Deutsch (wegen der deutschsprachigen Testinhalte)
Schlaf-Wach-Rhythmus	mindestens in den vier Wochen vor Teilnahme normal
Interkontinentalflüge (mehr als vier Stunden Zeitunterschied)	nicht innerhalb der letzten vier Wochen
Nikotin	regelmäßiger Konsum (d.h. Rauchen) nicht zulässig
Schichtarbeit	nicht innerhalb der letzten sechs Wochen
Teilnahme an anderen Studien mit ähnlichen Gedächtnisaufgaben	nicht zulässig
Medikamenteneinnahme	nicht innerhalb der letzten vier Wochen
Teilnahme an anderen Studien mit Medikamenteneinnahme und/oder Blutentnahmen	nicht innerhalb von vier Wochen vor und nach der Teilnahme am Experiment
Blutspende	nicht innerhalb von vier Wochen vor und nach der Teilnahme am Experiment
Blutdruck	< 139 mmHg systolisch und <89 mmHg diastolisch (in Ruhe)
Herzfrequenz	50-80 Schläge pro Minute in Ruhe
HbA1c	< 6% (42 mmol/mol)
Hämoglobin	> 140 g/l
Natrium	135/145 mmol/l
Kalium	3,6/4,8 mmol/l
Kalzium	2,2/2,7 mmol/l
Chlorid	95/105 mval/l
Glucose	70-110 mg/dl
Bilirubin	0,1-1,2 mg/dl
GPT	< 50 U/l
AP	30-120 U/l
GGT	< 66 U/l
CRP	< 1 mg/dl
Quick	70-120%
PTT	≤ 38 Sekunden

Neben der Beeinflussung des Metabolismus durch den stimulierten SWS untersuchte diese Studie auch die entsprechenden Effekte auf Gedächtnisparameter, die in der

Dissertation von Marie Sauter präsentiert werden. Die vorliegende Dissertation befasst sich nur mit dem metabolischen Aspekt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt (Bescheid vom 14.12.2015, Projekt-Nummer 549/2015BO2).

2.2. Studienaufbau

Zur Vorbereitung der Probanden gehörte eine Eingewöhnungsnacht, in der die Probanden in den Versuchsräumlichkeiten übernachteten, um das Schlafen mit Kopfhörer und Elektroden für das EEG, das Elektrokardiogramm (EKG), das EMG und das EOG kennenzulernen.

Im weiteren Verlauf fanden die Experimente in zwei Versuchsnächten statt, die mindestens zwei Wochen auseinander lagen (der Median lag bei 21 Tagen). Die Studie wurde teils im einfach-blinden, teils im doppel-blinden within-subject-Design durchgeführt (nähere Informationen zur Verblindung siehe unten). Die Probanden stellten daher ihre eigene Kontrolle dar. Die beiden Versuchsnächte gestalteten sich wie folgt:

1. In der Stimulationsnacht wurde die SO-EEG-Aktivität während des SWS der ersten Nachthälfte durch phasengekoppelte akustische Signale verstärkt.
2. In der Kontrollnacht wurden keine akustischen Signale gesendet und so die Situation der nicht beeinflussten SO EEG-Aktivität betrachtet.

Die Versuchsbetreuung wurde von vier Personen durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, dass diese stets die gleichen Aufgaben übernahmen, um Abweichungen der Ergebnisse aufgrund der Betreuung zu vermeiden.

Die Versuchsbetreuung der Probanden vom Abend (20.00 Uhr) der Versuchsnacht an bis einschließlich der „Skala zur Macht des Essens“ am Morgen (8.00 Uhr) fand durch die beiden Doktorandinnen statt. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Probanden sowohl in der Stimulationsnacht als auch in der Kontrollnacht von der gleichen Person betreut

wurden. Der Studienarzt übernahm die Blutabnahmen am Morgen sowie die Tests, die nach acht Uhr durchgeführt wurden.

Die Reihenfolge der Nächte wurde randomisiert. Weder die Probanden noch die Versuchsbetreuer am Morgen (der Studienarzt und eine wissenschaftliche Hilfskraft) wussten, in welcher der beiden Nächte die Stimulation stattfand.

2.3. Versuchsaufbau

Den Probanden wurde vorgeschrieben, am Versuchstag nach 14.00 Uhr keine Nahrung und keine koffein- oder alkoholhaltigen Getränke zu sich zu nehmen. Nach der Ankunft des Probanden um 20.00 Uhr wurden ihm zuerst Fragen zu seinem derzeitigen Befinden gestellt und abgeklärt, ob er die Kriterien für die Teilnahme an dem Versuch erfüllte. Um 20.30 Uhr gab es ein standardisiertes, leichtes Abendessen. Es bestand aus einer Tasse Tee, zwei Brötchen, drei Scheiben Wurst, drei Scheiben Käse, Butter, Tomate und Gurke. Dies sollte eine möglichst vergleichbare Ausgangssituation der Probanden ermöglichen.

Das Abendessen sowie alles Weitere fanden in einem Versuchszimmer statt, das in beiden Versuchsnächten dasselbe war. In dem Zimmer befanden sich ein Bett mit Nachtflasche, ein Nachttisch, die Geräte für die EEG-Aufnahmen, ein Bürostuhl und ein Schreibtisch mit Computer. Das Zimmer wurde während der Nacht durch Rollläden und Vorhänge verdunkelt. Die Klimaanlage regulierte die Raumtemperatur auf 20°C.

Nach dem Abendessen folgte das erstmalige Ausfüllen der Fragebögen „Stanford-Schläfrigkeits-Skala“ (SSS), „Visuelle Analogskala“ (VAS) und „Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen“ (MDBF). Diese wurden im Versuchszeitraum insgesamt viermal bzw. die SSS fünfmal ausgefüllt (siehe Tabelle 2). Zum Ausfüllen der Fragebögen hatte der Proband beliebig viel Zeit und hielt sich allein in seinem Versuchszimmer auf. Auch beim Psychomotorischen Vigilanztest (PVT), der am Abend und am Morgen durchgeführt wurde, saß der Proband allein im Zimmer an dem Computer.

Die Elektroden für die polysomnographische Schlafregistrierung wurden angebracht und bis zum Zu-Bett-gehen für die weiteren Tests zusammengebunden. Die Tests

Fingertapping (am Abend und am Morgen), Wortflüssigkeit (Regensburger Wortflüssigkeitstest, RWT) und Wortpaare-Lernen (am Morgen), betreffen den Effekt des stimulierten SWS auf Gedächtnisfunktionen und Lernfähigkeiten. Dieser wird in der Dissertation von Marie Sauter untersucht. Daher wird in dieser Arbeit nicht weiter darauf eingegangen.

Vor dem Zu-Bett-gehen wurden die Elektroden eingesteckt und die Programme für die EEGs gestartet. Die Ableitungen wurden überprüft und die Tonübertragung des Stimulus über die In-Ear-Kopfhörer wurde getestet. Die Kabel wurden zusammengebunden, sodass der Proband sich in der Nacht trotz der Kabel drehen konnte. Dann wurde um 23.00 Uhr das Licht ausgeschaltet.

Während der Kontrollnacht wurde kein Stimulus über den In-Ear-Kopfhörer abgegeben, so konnte der Proband unbeeinflusst schlafen. Während der Stimulationsnacht wurde abgewartet, bis der Proband in einem stabilen SWS war. Ab dann wurden nach unten beschriebenen Schema (siehe Kapitel 2.5) für drei Stunden die Stimulation durchgeführt.

Ab 6.50 Uhr wurde der Proband geweckt, sobald er nicht mehr in einer der Schlafphasen S3, S4 oder REM war. Die Polysomnographie wurde beendet. Der Studienarzt entnahm eine Blutprobe und die Elektroden wurden entfernt.

Anschließend bekam der Proband den Fragebogen: „Skala zur Macht des Essens“ zum Ausfüllen, bevor er dann zur Toilette gehen konnte um sich ein wenig frisch zu machen. Er wurde angewiesen, sich nicht die Zähne zu putzen, da die Geschmacksstoffe in der Zahnpasta den Versuch beeinflussen könnten. Der Wechsel der Versuchsbetreuer fand statt und der Studienarzt übernahm zusammen mit der Wissenschaftlichen Hilfskraft die Versuchsbetreuung.

Um 8.15 Uhr wurde der OGTT gestartet. Die Blutproben für den OGTT wurden stets über die am Morgen gelegte Sicherheitsvenenverweilkanüle gewonnen. Der Proband lag während dieser zwei Stunden ruhig im Bett und durfte sich nur durch Lesen einer Fachzeitschrift über Geschichte und Raumfahrt beschäftigen.

Zwischen der 30. und 60. Minute des OGTTs wurde die indirekte Kalorimetrie durchgeführt. Abschließend gab es ein umfangreiches Frühstücksbuffet im Zimmer (siehe Kapitel 2.7). Der Versuchstag endete um 11.00 Uhr.

Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf

Uhrzeit	Versuchsschritt
20:00	Ankunft des Probanden, Fragen zum Befinden
20:30	leichtes, standardisiertes Abendessen
21:00	Fragebögen: MDBF, VAS, SSS
21:05	Elektrodenapplikation: EEG, EKG
22:00	Test: PVT
22:05	Test: Lernen Fingertapping
22:20	Fragebögen: MDBF, VAS, SSS
22:25	Für das Bett vorbereiten, Elektroden einstecken, EEG Software starten
22:55	Ableitungen Überprüfen, Probeton Fragebogen: SSS
23:00	Licht aus
	In der Stimmulationsnacht: Start der Stimulation bei stabilem S3-Schlaf Ende der Stimulation nach 3 Stunden ab dem ersten Stimulus
06:50	Beenden der Aufnahme, Wecken des Probanden PVK legen
07:15	Blutentnahme Elektrodenentfernung
07:20	Fragebögen: SSS, MDBF, VAS
07:25	Test: PVT
07:30	Test: RWT
07:35	Test: Fingertapping Abruf + Kontrolle
07:45	Test: Wortpaare Lernen Fragebogen: Skala zur Macht des Essens
08:00	Zeit für Toilette, nicht Zähneputzen!
08:15	0`OGTT, Trinken der Glukose Lösung
08:25	10`OGTT
08:35	20`OGTT
08:45	30`OGTT Kalorimetrie
09:15	60`OGTT
09:45	90`OGTT
10:15	120`OGTT
10:30	Frühstücksbuffet
11:00	Fragebögen: SSS, MDBF, VAS Versuchsende

2.4. Polysomnographie

Die Schlafregistrierung erfolgte mittels Polysomnographie, d.h. der Aufzeichnung von Hirnströmen, Augenbewegungen sowie Muskel- und Herzaktivität. Dies ermöglichte die Detektion des Deltaschlafes während der Nacht (online), die Beurteilung des Erfolges der Stimulation, sowie die Bestimmung der Schlafarchitektur (Anteile der Schlafstadien) der beiden Versuchs Nächte (offline). Dazu wurden das EMG, das EOG und das EKG zusammen mit dem EEG während der Nacht gemessen und zeitsynchron durch den „BrainAmp DC“-Verstärker (Brain Products) aufgenommen, an einen Computer übertragen und über das Programm „Vision Recorder“ dargestellt und gespeichert. Dabei waren die Widerstände stets unter 5 k Ω . Das EEG wurde mit 500 Hz Abtastrate und einem Signalband zwischen 0,03 und 150 Hz aufgenommen. Für die auditorische Stimulation wurde zeitgleich zum ersten EEG ein zweites EEG aufgenommen, welches die präfrontale Oszillation der SO-Wellen auf einem zweiten Computer darstellte.

Für das erste EEG (zur Messung der Hirnströme) wurden die Elektroden (Ag/Ag-Cl-Cup-Elektroden) an den Positionen Pz, Cz, C3, C4 und Fz nach dem 10-20 System von Herbert Jasper (Klem et al., 1999) angelegt (siehe Abbildung 3). An den Mastoiden wurden die Referenzelektroden (REF) und an der Stirn zwei Erdungselektroden (GND) angebracht.

Zur Aufnahme des zweiten EEGs wurden eine Elektrode von AFz (siehe Abbildung 3), eine der Erdungselektroden und eine Verbindung zu den Referenzelektroden an den Digitimer (Digitimer Ltd. Model D360), das zweite EEG-Aufnahmegerät, angeschlossen. Dieses war mit dem zweiten Computer verbunden.

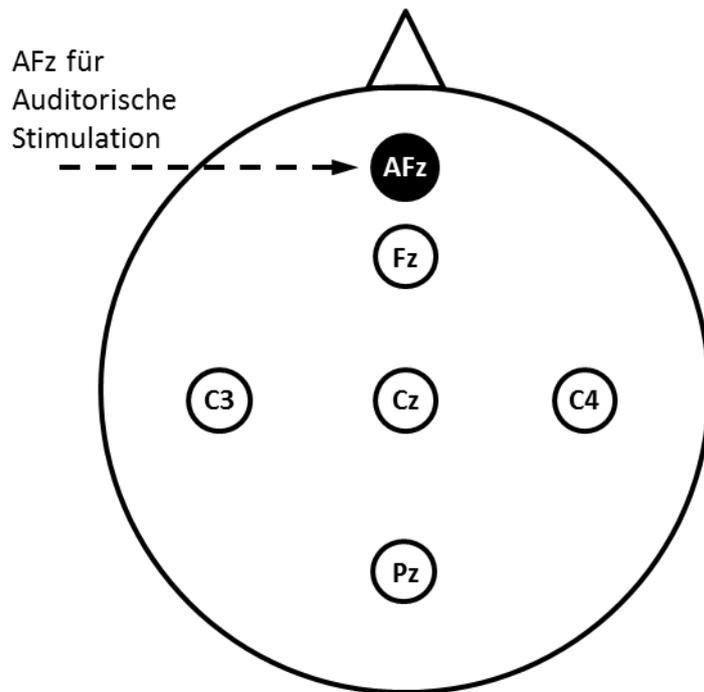


Abbildung 3: Elektrodenpositionen 1.

Schema der EEG Elektroden nach dem 10-20 System von Herbert Jasper (Klem et al., 1999).

Für das EOG zur Registrierung der Augenbewegungen wurden zwei weitere Elektroden, eine oberhalb des linken und eine unterhalb des rechten Auges oder, je nach favorisierter Schlafseite genau andersherum, angebracht. So konnten HEOG (horizontal) und VEOG (vertikal) und somit die Augenbewegungen in horizontaler und vertikaler Richtung gemessen werden (siehe Abbildung 4). Dazu war der Bandbreitenfilter auf 0,3-30 Hz festgelegt.

Für das EMG wurden ebenfalls zwei Elektroden aufgeklebt, eine in Region des linken und eine in Region des rechten Foramen mentale (siehe Abbildung 4), um die mentale Muskelaktivität abzuleiten. Die Tiefensperre der Signale lag hierbei bei 5 Hz.

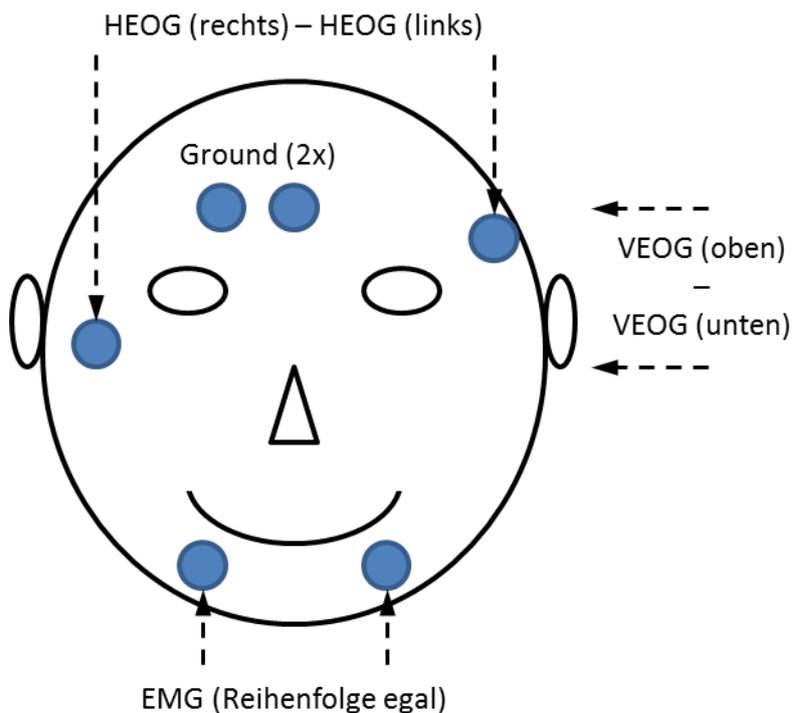


Abbildung 4: Elektrodenpositionen 2.

Schema der Elektroden für das vertikale und das horizontale Elektrokulogramm (VEOG und HEOG), für das Elektromyogramm (EMG), sowie der Erdungselektroden (Ground).

Auch für das EKG, zur Messung der Herzaktivität, wurden zwei Elektroden geklebt. Eine Elektrode am linken Rand des Sternums auf Höhe des vierten ICR und die andere in der linken Axillarlinie auf Höhe des fünften ICR.

Vor dem Aufkleben der Elektroden wurde die Haut mit Alkohol entfettet (Softasept® N, B.Braun Melsungen AG, Deutschland) und gereinigt (everi conductive and abrasive paste, Spes Medica s.r.l., Italien). Anschließend wurden die Elektroden an den oben beschriebenen Positionen mit Hilfe des Elektrodengels (EC2 Elektrodenleitcreme, Natus Manufacturing Ltd. Ireland) und Hansaplast Pflaster Classic (Beiersdorf AG, Deutschland) aufgeklebt.

2.5. Stimulation

Für die auditorische Stimulation wurde in jedem Ohr des Probanden ein In-Ear-Kopfhörer (MDR-EX35, Sony Deutschland) befestigt, sodass das rosa Rauschen als „Klick-Geräusch“ auch bei Seitenlage auf beiden Ohren hörbar war. Für das präfrontale EEG

wurde der „Digitimer Ltd. Model D360“ zusammen mit dem Programm „D360-Client“ verwendet. An den Digitimer wurde die Ableitung an AFz zur Messung des SO-Schlafes angeschlossen. Das EEG wurde mit 200 Hz Abtastrate sowie auf Signale zwischen 0,25 und 4 Hz eingestellt.

Zudem wurden für die Verknüpfung der Daten der beiden EEG-Aufnahmen das Gerät „Power1401 mk 2“ (Cambridge Electronic Design) und ein modifiziertes Skript, basierend auf dem Computerprogramm „Spike 2“ Version 7 (Cambridge Electronic Design), verwendet. Diese Software-Hardware-Kombination erlaubt es, die EEG-Daten in Echtzeit auszulesen. So wurde die Stimulation manuell bei SO-Aktivität gestartet und bei einem Wechsel in den REM-Schlaf oder bei Auftreten einer Bewegung durch den im Vorzimmer sitzenden Versuchsbetreuer unterbrochen.

Während der Stimulation wurde bei Auftreten einer die Auslöseschwelle überschreitenden, negativen Halbschwingung ein 55 dB lauter erster Einzelton von 50 ms Dauer und einer individuellen Verzögerung von ca. $0,51 \pm 0,01$ ms vorgespielt. Die Auslöseschwelle lag zu Beginn bei $-80 \mu\text{V}$ und wurde kontinuierlich durch die größte negative Amplitude innerhalb eines Fünf-Sekunden-Intervalls ersetzt, sofern diese einen Wert über $80 \mu\text{V}$ aufwies. So passte sich die Auslöseschwelle sowohl an steigende als auch an sinkende Amplituden an. Die individuelle Verzögerung wurde in der jeweiligen Eingewöhnungsnacht bestimmt, indem der Durchschnitt des zeitlichen Abstands zwischen dem Auftreten des negativen und des positiven Peaks einer Deltawelle in der ersten SWS-Phase gemessen wurde. Ein zweiter Einzelton wurde $1,075$ s nach dem Ersten vorgespielt. Durch diese Anregung wurde das Abklingen der Welle vermindert. Erst nach einer Pause von $2,5$ s konnte bei erneutem Auftreten einer SO-Welle eine weitere Stimulation erfolgen.

Zur Kontrolle, ob auch in dieser Studie die ASR die gleiche Steigerung in der SO-Intensität und Dauer bewirkt hat, wie sie in den vorangegangenen Studien (Besedovsky et al., 2017; Ngo et al., 2013a; Ngo et al., 2013b) beschrieben worden war, wurden die EEGs der Kontrollnacht und der Stimulationsnacht miteinander verglichen. Dazu wurde der durchschnittliche EEG-Verlauf in einem Zeitfenster von einer Sekunde vor dem ersten Stimulus bis vier Sekunden nach dem ersten Stimulus betrachtet. Zudem wurde eine Spektralanalyse des SO-Frequenzbandes ($0,875$ - $1,125$ Hz) durchgeführt.

2.6. Blutentnahmen und Oraler Glukosetoleranztest

Die Nüchternblutentnahme am Morgen wurde über die 20 G-Sicherheitsvenenverweilkanüle (Vasofixsafety, Braun, Deutschland) vorgenommen. Für den Cortisol-, den Insulin- und den C-Peptid-Wert wurde eine 2,6 ml Serum-Monovette (Sarstedt AG & Co, Deutschland), für den Glukose- und den NEFA-Wert eine 2,7 ml Natriumfluorid- Monovette verwendet (Sarstedt AG & Co, Deutschland).

Für den OGTT wurden sieben zeitversetzte Messungen des Glukose-, des Insulin- und des C-Peptid-Gehaltes im Blut vorgenommen. Das Hauptaugenmerk sollte auf dem Verhältnis des Glukose- und Insulingehalts im Blut liegen. Das C-Peptid wurde zur Kontrolle der Insulinausschüttung mitgemessen, da diese zu gleichen Teilen ausgeschüttet werden. Der Anteil der NEFA wurden aus explorativem Interesse an deren Zusammenhang mit der Insulinsensitivität bei jeder Messung mitbestimmt. Die Blutabnahmen wurden direkt nach dem Trinken der Glukoselösung (300ml ACCUCHEK Dextrose O.G.-T. Saft; Roche Diabetes Care Deutschland GmbH) sowie zehn, 20, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Einnahme der Glukoselösung vorgenommen. Dafür wurden die Blutproben über die Sicherheitsvenenverweilkanüle gewonnen. Die Kanüle wurde mit einer isotonen NaCl-Lösung (0,9%) gespült. Das daraus entstehende Mischblut wurde am Anfang jeder weiteren Blutentnahme verworfen. Die Blutproben wurden in Eppendorf-Gefäße gefüllt und bei 4°C für zehn Minuten mit 4000 U/min in einer Kühlzentrifuge (Universal 320 R, Hettich) zentrifugiert. Die Eppendorf-Gefäße wurden in Eis gekühlt und in Kryoboxen ins Labor gebracht. Die Auswertung der Blutproben fand durch die Klinische Chemie der Medizinischen Klinik in Tübingen statt.

2.7. Energiehaushalt

Mit einem indirekten Kalorimetrie-Gerät (Deltatrac II, MBM-200 Metabolic Monitor; Datex-Engström Deutschland, Achim, Deutschland) wurde der Grundumsatz der Probanden bestimmt. Dabei wurde das Kalorimetrie-Gerät jeweils zu Beginn auf 5% CO₂ und 95% O₂ kalibriert. Die Kalorimetrie wurde zwischen der dreißigsten und sechzigsten

Minute nach Einnahme der Glukoselösung durchgeführt. Die Probanden waren während der Messung wach und lagen mit dem Oberkörper leicht aufrecht.

Die Zutaten (siehe Tabelle 3) des Frühstückbuffets wurden vorher und nachher gewogen und anschließend der Kalorienwert der verspeisten Nahrung bestimmt. Dazu wurden die Angaben der Hersteller oder der USDA Food Composition Database (<https://ndb.nal.usda.gov/ndb> [Zugriff 14.04.17]) genutzt. Dem Probanden wurde mitgeteilt, dass er so viel essen dürfe wie er wolle, das Übrigbleibende könne er sich einpacken lassen und mit nach Hause nehmen. So sollte ein Essen über den gegenwärtigen Hunger und Appetit hinaus verhindert werden.

Tabelle 3: Zutaten des Frühstückbuffets

	Gewicht (g)	Energie (kcal)	Kohlenhydrate (g)	Fett (g)	Proteine (g)
Neutrales					
Brötchen	300	798,00	148,26	9,99	26,55
Vollkornbrot	165	452,10	78,44	7,47	17,61
Weißbrot	30	79,80	14,83	1,00	2,66
Butter	120	860,40	0,07	97,33	1,02
Milch	1000	640,00	46,50	36,60	32,80
Süßes					
Schokoladenaufstrich	40	218,80	22,76	12,72	2,64
Honig	40	121,60	32,96	0,00	0,12
Vanillepudding	125	182,50	19,38	10,00	0,38
Obstquark	125	145,00	19,38	5,00	5,50
Fruchtjoghurt	50	100,00	23,34	0,00	0,00
Apfel	105	54,60	14,50	0,18	0,27
Orange	240	112,80	28,20	0,29	2,26
Banane	150	133,50	34,26	0,50	1,64
Birne	150	85,50	22,85	0,21	0,54
Mandarine	130	68,90	17,34	0,40	1,05
Orangensaft	220	94,60	19,36	1,10	1,54
Erdbeermilch	200	122,00	17,60	2,80	6,80
Zucker	24	92,88	24,00	0,00	0,00
Herzhaftes					
Geflügelsalami	40	42,40	0,88	1,51	5,92
Zervelatwurst	34	123,08	1,13	10,35	5,93
Scheibenkäse	100	381,00	0,00	28,57	23,81
Kräuterfrischkäse	40	28,00	1,20	2,00	0,80
Käseaufstrich	33	99,90	2,23	9,99	2,23
Gesamt	3461	5037,36	589,45	238,00	142,06

Zur Bestimmung des Appetits am Morgen wurde über die VAS (siehe Kapitel 2.8) die Zustände hungrig, satt und durstig abgefragt. Lowe und Mitarbeiter (2009) stellten eine Methode auf, die „Skala zur Macht des Essens“, um den hedonischen Hunger in einer Nahrungsumgebung mit schmackhaften Lebensmitteln zu messen. Dabei werden drei Stufen der Lust auf Essen untersucht. Die erste Stufe betrachtet die Lust auf schmackhafte Lebensmittel allein in der Vorstellung, ohne physisches Vorhandensein von Nahrung. Die zweite Stufe betrachtet die Lust bei physischem Vorhandensein von schmackhaften Lebensmitteln. Und die Dritte betrachtet die Lust beim Probieren der schmackhaften Lebensmittel ohne diese zu verzehren. Diese Methode zogen wir in unserer Studie heran. Dazu füllten die Probanden einen Fragebogen bestehend aus 21 Aussagen aus (siehe Tabelle 4), welche je anhand einer Skala von eins (Stimme überhaupt nicht zu) bis fünf (Stimme voll und ganz zu) bewertet werden sollten.

Tabelle 4: Aussagen der „Skala zur Macht des Essens“

1	Ich denke ans Essen, auch wenn ich keinen Hunger habe.
2	Wenn köstliches Essen in der Nähe ist, ich aber darauf warten muss, fällt mir das Warten sehr schwer.
3	Essen bereitet mir mehr Freude als fast alles andere.
4	Essen ist für mich wie Alkohol für einen Alkoholiker.
5	Wenn ich Essen, das ich gerne mag, sehe oder rieche, bekomme ich ein starkes Bedürfnis danach.
6	Wenn ich in der Nähe von dick machenden Speisen bin, die ich gerne mag, kann ich nicht widerstehen, sie zumindest zu probieren.
7	Ich denke oft darüber nach, was ich später am Tag essen könnte.
8	Es beängstigt mich, wenn ich darüber nachdenke, welche Macht Essen über mich hat.
9	Wenn ich eine Lieblingsspeise esse, verspüre ich einen großen Genuss.
10	Wenn ich weiß, dass köstliches Essen greifbar ist, kann ich nicht aufhören daran zu denken, etwas davon zu essen.
11	Ich mag den Geschmack mancher Speisen so sehr, dass ich mich nicht bremsen kann sie zu essen, auch wenn sie mir nicht gut tun.
12	Wenn ich in einer Werbeanzeige oder in der TV-Werbung etwas Köstliches sehe, bekomme ich Lust zu essen.
13	Ich habe das Gefühl, dass Essen Kontrolle über mich hat und nicht anders herum.
14	Kurz bevor ich eine meiner Lieblingsspeisen probiere, verspüre ich enorme Vorfreude.
15	Wenn ich etwas Köstliches esse, richte ich viel Aufmerksamkeit darauf, wie gut es schmeckt.
16	Manchmal verspüre ich bei alltäglichen Aktivitäten ganz plötzlich, „aus heiterem Himmel“ (ohne ersichtlichen Grund), ein starkes Verlangen nach Essen.
17	Ich glaube, dass ich Essen viel mehr genieße als die meisten anderen Menschen.
18	Wenn jemand von einem tollen Essen erzählt, bekomme ich das Bedürfnis, etwas zu essen.
19	Es scheint, dass ich in Gedanken oft mit Essen beschäftigt bin.
20	Es ist mir sehr wichtig, dass mein Essen so köstlich wie möglich ist.
21	Bevor ich eine meiner Lieblingsspeisen esse, läuft mir vorher das Wasser im Mund zusammen.

2.8. Beurteilung der Befindlichkeit

Zur objektiven Überprüfung der Wachheit und damit der restaurativen Fähigkeit des Schlafes wurde von den Probanden nach beiden Versuchsnächten am Morgen ein PVT am Computer durchgeführt. Die Probanden hatten die Aufgabe, eine Taste zu drücken, sobald auf dem schwarzen Bildschirm eine Digitaluhr mit der Anzeige 0 erschien, die von diesem Zeitpunkt an die verstreichende Zeitdauer in Millisekunden anzeigte, bis der Proband mit dem Tastendruck reagierte. Die dermaßen gestoppte Reaktionszeit wurde dem Probanden angezeigt. Diese Reaktionszeitmessung wiederholte sich mehrfach in unregelmäßigen Abständen, um einem Gewöhnungseffekt vorzubeugen. Zur Einführung in diesen Test wurde bereits abends ein Kontrolldurchgang durchgeführt.

Anhand einer Abfrage des subjektiven Befindens durch drei Fragebögen sollte die Erholungswirkung der beiden Versuchsnächte geprüft werden. Nach gutem Schlaf ist man in der Regel ausgeglichener, konzentrierter und besser gestimmt.

Bei dem ersten Fragebogen handelte es sich um die SSS (Avidan und Phyllis, 2006). Sie wird verwendet, um den Schläfrigkeitsgrad über den Tag hinweg zu vergleichen. Dabei stehen dem Probanden sieben Selbsteinschätzungen zur Verfügung, von denen er die am ehesten zutreffende ankreuzen soll.

- 1.) Ich fühle mich aktiv, lebhaft, aufmerksam und hellwach.
- 2.) Ich kann konzentriert arbeiten, bin leistungsfähig auf hohem, aber nicht höchstem Niveau.
- 3.) Ich fühle mich wach, entspannt und aufnahmefähig, aber nicht voll aufmerksam.
- 4.) Ich fühle mich ein wenig matt, nicht auf der Höhe.
- 5.) Ich fühle mich matt, verlangsamt und könnte mich hinlegen.
- 6.) Ich fühle mich schläfrig, dösig, kämpfe gegen die Müdigkeit und würde mich lieber hinlegen.
- 7.) Ich bin kurz vor dem Einschlafen und habe bereits traumähnliche Gedanken.

Im zweiten Fragebogen wurden VAS (Folstein und Luria, 1973) verwendet. Dabei kreuzt der Proband auf einer 10 cm langen Linie an, wie er sein Befinden einschätzt. Je weiter links er sein Kreuz setzt, desto stärker sieht er die Aussage als nichtzutreffend an, und je

weiter rechts er sein Kreuz setzt, als desto zutreffender. Es wurden die Aspekte fröhlich, gestresst, hungrig, satt, durstig, ängstlich und konzentriert abgefragt.

Der dritte Fragebogen war der MDBF (Steyer et al., 1994; Steyer et al., 1997). Dabei standen den Probanden pro Gemütszustand fünf Kästchen zur Verfügung, die von eins bis fünf durchnummeriert waren. Die „1“ stand für nichtzutreffend, die „5“ für sehr zutreffend. Es wurden die Zustände zufrieden, ausgeruht, ruhelos, schlecht, schlapp, gelassen, müde, gut, unruhig, munter, unwohl und entspannt abgefragt.

2.9. Statistische Methoden

Aus vorangehenden Studien (Besedovsky et al., 2017; Ngo et al., 2013a; Ngo et al. 2013b), in denen die ASR verwendet wurde, wurde eine Mindestprobandenanzahl von 15 Probanden errechnet, um statistisch valide Aussagen über die Effekte der Stimulation auf den Metabolismus machen zu können.

An dieser Studie nahmen 22 Probanden teil. Aus verschiedenen Gründen (beeinträchtigter Schlaf, Varianz des Matsuda-Index > 2 über dem Durchschnitt der Anderen, technische Fehler und Datenverlust) mussten fünf Probanden von der Auswertung ausgeschlossen werden. Für die Stimulation liegen 17, für das OGTT 15, für die Kalorimetrie 14 und für das Testfrühstück 16 Datensätze vor.

Die Analysen wurden mit dem Programm R 3.4.2 durchgeführt. Zur statistischen Auswertung der polysomnographischen Messungen einschließlich der Powerspektren und der evozierten Potentiale (Spektralanalyse), der VAS, der „Skala zur Macht des Essens“, der Morgen-Cortisol-Werte, des Energieumsatzes und des Essverhaltens wurde im allgemeinen der abhängige t-Test verwendet, da die Versuchspersonen der zu vergleichenden Bedingungen dieselben waren.

In der EEG-Analyse wurden Mehrfachvergleiche mit einer Monte-Carlo-basierten Cluster-Korrektur korrigiert (2000 Wiederholungen, Alpha-Niveau=0,05). Um Unterschiede zwischen den Versuchspersonen zu berücksichtigen, wurde bei der Spektralanalyse jedes Spektrum unter Bezugnahme auf seine kumulative Power bis 30 Hz normiert. Im Fall des OGTTs wurde eine Varianzanalyse mit den Faktoren Bedingung

und Zeitpunkt durchgeführt. Zudem wurden die Blutparameter anhand der AUC (Flächen unter der Kurve) zwischen 8.15 und 10.15 Uhr sowie der Matsuda-Indizes zwischen den Bedingungen verglichen (Matsuda und DeFronzo, 1999). Bei der Analyse des Essverhaltens am Testbuffet wurde ebenfalls eine Varianzanalyse durchgeführt mit den Faktoren Bedingung, Makronährstoffe und Geschmacks-kategorie. Die Reaktionszeiten des PVT wurden mit dem Likelihood-Quotienten-Test ausgewertet. Zur Auswertung der SSS wurde der Exakte Test nach Fischer und für die Analyse des MDBF wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test herangezogen. Die Ergebnisse werden als Mittelwert \pm SEM (Standardfehler des Mittelwertes) dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ definiert.

3. Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der Schlafanalyse dargestellt, da eine erfolgreiche Stimulation ohne Beeinträchtigung der Schlafqualität die Grundbedingung der Studie ist. Anschließend werden die Effekte der ASR auf den Metabolismus präsentiert. Dazu werden die Ergebnisse des OGTTs, der Kalorimetrie und der Tests zum Essverhalten herangezogen. Abschließend werden die Auswertungen der Tests zur Befindlichkeit dargestellt.

Die Ergebnisse der Kernparameter wurden bereits unter Beteiligung der Autorin in einer Fachzeitschrift veröffentlicht (Santiago et al., 2018). Dazu gehören die Diagramme aus Abbildung 5 (ASR) und 6 (OGTT) sowie die Werte der Tabellen 5 (Schlafarchitektur), 9 (Energieumsatz) und 10 (Essverhalten).

3.1. Schlaf

3.1.1. Auditorische Stimulation nach dem Regelkreis-Prinzip

In den Stimulationsnächten lag die Anzahl der Stimuli zwischen 133 und 1110. Durchschnittlich waren es 647.14 ± 59.77 Stimuli. Sie wurden überwiegend im SWS und $20 \pm 0,05\%$ davon während des Schlafstadiums S2 präsentiert. In den Kontrollnächten wurden keine akustischen Signale zur Stimulation vorgespielt.

Die auditorische Stimulation verlief erfolgreich. Im Vergleich zur Kontrollbedingung zeigte sich im gemittelten EEG in der Stimulationsbedingung ein deutlicher Anstieg der Deltawellenaktivität zeitverzögert zum ersten auditorischen Stimulus. Die SO-Wellen in der Stimulationsbedingung hielten länger an und hatten eine höhere Amplitude. Die *p*-Werte zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen (siehe Abbildung 5A).

Die Spektralanalyse (siehe Abbildung 5B) der SWS-Abschnitte ergab eine signifikant gesteigerte Power (Stimulation: 1.57 ± 0.06 1/Hz; Kontrolle: 1.43 ± 0.04 1/Hz; $t(16)=-0.14$, $p=0.008$) im SO Frequenzband (0,875 - 1,125 Hz). Bei den 17 Probanden waren es durchschnittlich $9.78 \pm 3.11\%$ Powersteigerung.

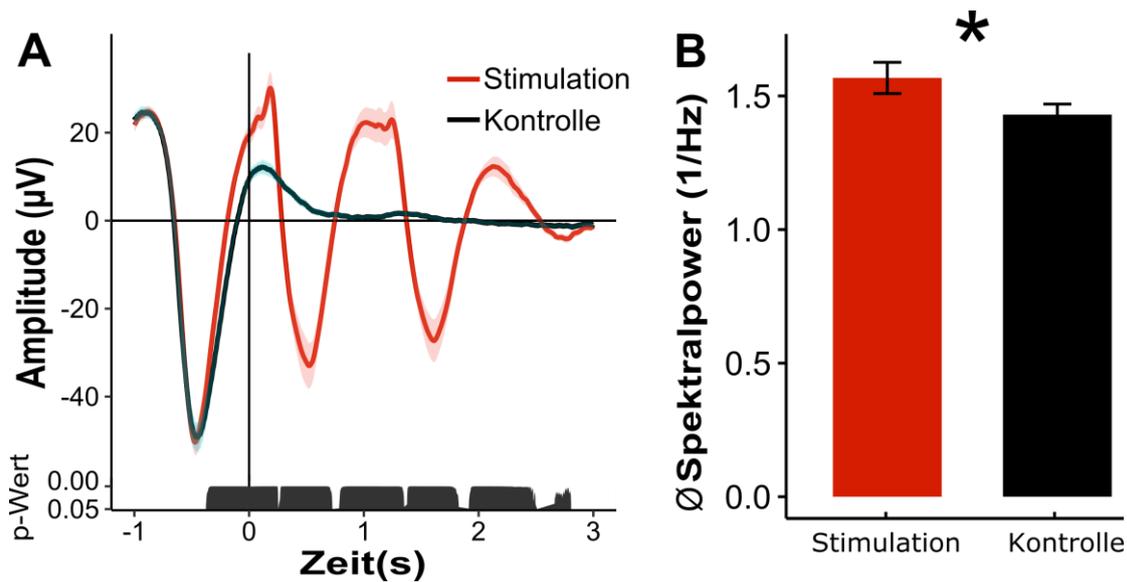


Abbildung 5: ASR: Gemittelte Amplitude (A); SO-Power (B).

A: Die gemittelte Amplitude wurde aus den Durchschnittswerten der Ableitung an Cz von den 17 Probanden während der 180 Stimulationsminuten erstellt. Dargestellt ist die gemittelte Amplitude in µV der SO-Wellen um den Zeitpunkt t=0; t=0 entspricht dem Zeitpunkt, zu dem in der Stimulationsbedingung (rot) der erste Stimulationston vorgespielt wurde. In der Kontrollbedingung (schwarz) wurde kein Stimulationston präsentiert. Die Zeiten, zu denen der p-Wert zwischen den Bedingungen signifikant (zwischen 0,00 und 0,05) ist, sind aufgezeigt.

B: Die durchschnittliche Spektralpower (in 1/Hz) im Frequenzband 0,875 - 1,125 Hz während der gesamten Aufzeichnungszeit (von „Licht aus“ bis „Licht an“) im Intervall von 1,075 s zwischen den beiden definierten Zeitpunkten der Stimuli im SWS.

3.1.2. Schlafarchitektur

Die Gesamtschlafzeit war in der Stimulationsbedingung ($479,29 \pm 4,04$ min) vergleichbar mit der Kontrollbedingung ($478,56 \pm 3,94$ min). In der Schlafarchitektur gab es über die gesamte Nacht sowie über die Stimulationsperiode gesehen zwischen der Stimulations- und der Kontrollnacht keine signifikanten Unterschiede. Die einzelnen Schlafstadien waren über die Nächte zeitlich ähnlich vertreten (siehe Tabelle 5). Auch der Arousal Index der beiden Konditionen war ähnlich (Stimulation: 14.35 ± 2.32 ; Kontrolle: 13.12 ± 1.49 ; $t(16)=-1.24$, $p=0.50$).

Tabelle 5: Schlafarchitektur

	Gesamtaufnahmezeit				Stimulationsperiode			
	Mittelwert \pm SEM		t (16)	p- Wert	Mittelwert \pm SEM		t (16)	p- Wert
	Stimulation	Kontrolle			Stimulation	Kontrolle		
Gesamt	479,29 \pm 4,04 min	478,56 \pm 3,94 min	-0,74	0,87				
Wach	9,53 \pm 1,41 min	10,03 \pm 1,84 min	0,50	0,72	3,97 \pm 0,96 min	3,15 \pm 0,86 min	-0,82	0,50
	2,00 \pm 0,30 %	2,11 \pm 0,39 %	0,71	0,71	2,1 \pm 0,5 %	1,7 \pm 0,5 %	-0,43	0,50
REM	91,44 \pm 4,43 min	98,62 \pm 4,32 min	7,18	0,14	22,85 \pm 2,70 min	21,88 \pm 3,33 min	-0,97	0,81
	19,01 \pm 0,82 %	20,58 \pm 0,84 %	1,56	0,11	12,3 \pm 1,4 %	12,2 \pm 1,9 %	-0,07	0,98
S1	18,56 \pm 2,44 min	21,56 \pm 2,93 min	3,00	0,26	5,44 \pm 1,62 min	4,21 \pm 1,13 min	-1,24	0,29
	3,89 \pm 0,52 %	4,51 \pm 0,62 %	0,61	0,25	2,9 \pm 0,8 %	2,4 \pm 0,7 %	-0,51	0,39
S2	267,53 \pm 8,82 min	254,00 \pm 7,24 min	- 13,53	0,15	89,88 \pm 5,44 min	87,47 \pm 5,90 min	-2,41	0,65
	55,85 \pm 1,83 %	53,08 \pm 1,48 %	-2,78	0,11	49,2 \pm 3,1 %	48,9 \pm 3,1 %	-0,31	0,90
SWS	90,82 \pm 9,07 min	94,12 \pm 7,38 min	3,29	0,66	61,01 \pm 8,02 min	61,86 \pm 6,17 min	0,85	0,86
	18,94 \pm 1,85 %	19,67 \pm 1,55 %	0,73	0,64	33,2 \pm 4,2 %	34,7 \pm 3,5 %	1,55	0,56

Gesamtschlafzeit (Gesamt), Wachperioden nach dem Einschlafen (Wach), Rapid-eye-movement (REM), sowie die Schlafphasen 1-4 (S1-4), Slow-wave sleep (SWS). Die Gesamtaufnahmezeit entspricht der Zeit von "Licht aus" bis "Licht an". Die Stimulationsperiode dauerte vom ersten bis zum letzten Stimulus; n = 17.

3.2. Metabolismus

3.2.1. OGTT und Insulinsensitivität

Der 120 Minuten-OGTT wurde am Morgen in nüchternem Zustand durchgeführt. Es wurde die Glukose, das Insulin, das C-Peptid und die NEFA im Blut zu den Zeitpunkten 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Trinken der Glukoselösung zwischen den Bedingungen verglichen.

Die Haupthypothese war, dass in der Stimulationsbedingung der Blutzucker schneller abgebaut werden würde. Das könnte entweder durch eine vermehrte Insulin-Ausschüttung oder durch eine höhere Insulin-Affinität der Insulinrezeptoren geschehen. Das C-Peptid wurde zur besseren Kontrolle der Insulin-Ausschüttung gemessen. Die NEFA wurden aufgrund deren möglichen Beeinflussung der Insulinsensitivität mitgemessen.

Direkt nach dem Aufwachen, also im Fastenzustand, wurden die Parameter C-Peptid (Serum), Glukose (Plasma), Insulin (Serum) und NEFA (Plasma) gemessen. Die *p*-Werte waren zwischen den beiden Bedingungen alle größer als 0,53 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Blutwerte im Fastenzustand

Parameter	Bedingung	Mittelwert ± SEM	t (13)	<i>p</i>-Wert
C-Peptid	Kontrolle	304,71 ± n. a. (pmol/L)	6,64	0,79
	Stimulation	300,20 ± 19,41 (pmol/L)		
Glukose	Kontrolle	4,53 ± 0,11 (mmol/L)	0,05	0,53
	Stimulation	4,51 ± 0,08 (mmol/L)		
Insulin	Kontrolle	48,43 ± n. a. (pmol/L)	-3,93	0,64
	Stimulation	51,27 ± 6,38 (pmol/L)		
NEFA	Kontrolle	344,80 ± 33,17 (µmol/L)	3,29	0,95
	Stimulation	351,67 ± 44,39 (µmol/L)		

Die einzelnen Messwerte des OGTTs (n=15) zu den fünf Zeitpunkten unterschieden sich nicht nennenswert zwischen den Bedingungen (siehe Abbildung 6). Die *p*-Werte von Glukose, Insulin, C-Peptid und NEFA lagen alle über 0,08.

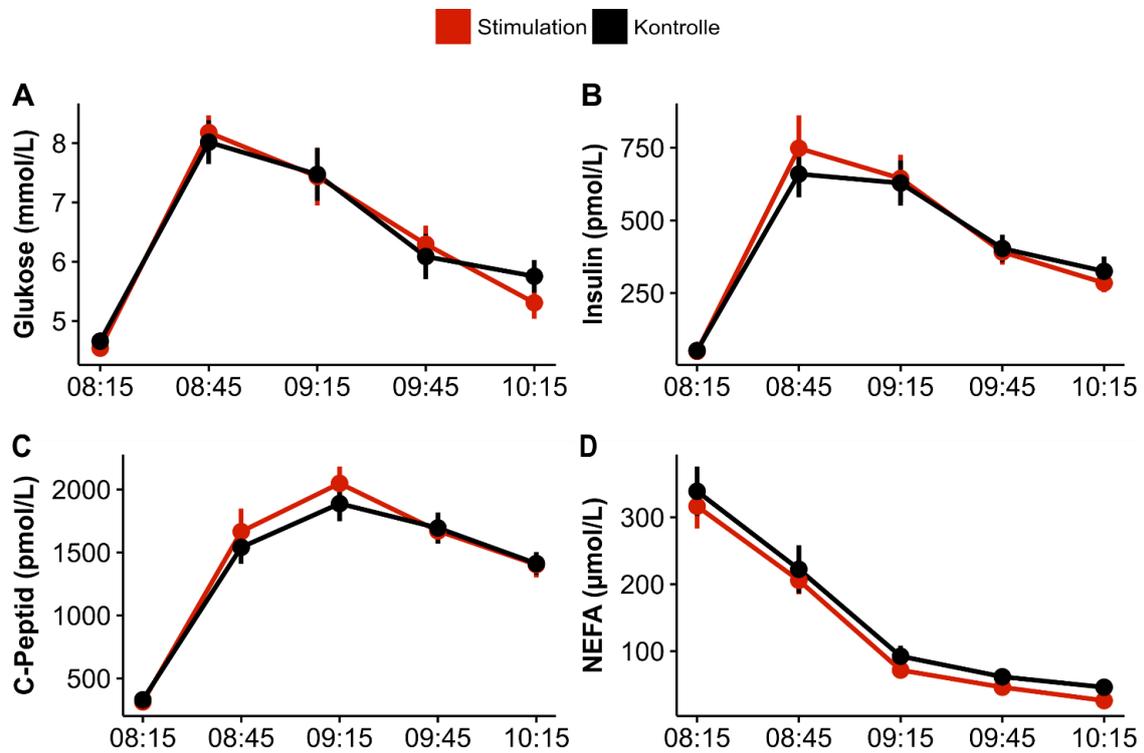


Abbildung 6: OGTT im Verlauf.

Dargestellt sind die gemittelten Werte \pm Standardfehler des Blutzuckers (A; Glukose in mmol/L), des Insulins in pmol/L (B), des des C-Peptids in pmol/L (C) und der nicht veresterten freien Fettsäuren (D, NEFA in μ mol/L) im Verlauf des OGTTs zu den jeweiligen Uhrzeiten. Stimationsbedingung (rot); Kontrollbedingung (schwarz). Alle hier dargestellten Einzelwerte finden sich in numerischer Darstellung in Tabelle A1 des Anhangs.

In den entsprechenden Varianzanalysen über den gesamten Zeitraum des OGTTs (8.15-10.15 Uhr) ergaben sich keine statistischen Hinweise darauf, dass die ASR-Intervention eine Änderung in der physiologischen Reaktion auf den OGTT hervorgerufen hätte. Wie zu erwarten spiegelten die hoch signifikanten p-Werte für den Faktor „Zeit“ die Auslenkung der Parameter durch den OGTT wider (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Varianzanalysen des OGTTs

Zielvariabel	Faktor	F(1,144)	p-Wert
C-Peptid (pmol/L)	Zeit	81,86	0,00
	Bedingung	0,71	0,40
	Interaktion:		
	Zeit/Bedingung	3,14	1,00
Glukose (mmol/L)	Zeit	5,66	0,02
	Bedingung	0,65	0,42
	Interaktion:		
	Zeit/Bedingung	0,03	0,87
Insulin (pmol/L)	Zeit	11,57	0,00
	Bedingung	0,40	0,53
	Interaktion:		
	Zeit/Bedingung	0,07	0,79
NEFA (µmol/L)	Zeit	229,04	0,00
	Bedingung	0,01	0,91
	Interaktion:		
	Zeit/Bedingung	0,01	0,93

Auch die Analyse der AUC der Blutparameter über die Zeitspanne des OGTTs zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen auf (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der AUC-Analysen des OGTTs

Parameter	Bedingung	Mittelwert ± SEM	t (14)	p-Wert
C-Peptid	Kontrolle	7865,50 ± 451,82 (pmol/L/h)	-357,13	0,47
	Stimulation	8222,63 ± 499,41 (pmol/L/h)		
Glukose	Kontrolle	39,46 ± 1,33 (mmol/L/h)	-0,10	0,94
	Stimulation	39,56 ± 1,21 (mmol/L/h)		
Insulin	Kontrolle	2592,60 ± 245,47 (pmol/L/h)	-156,73	0,58
	Stimulation	2749,33 ± 258,85 (pmol/L/h)		
NEFA	Kontrolle	1130,77 ± 138,91 (µmol/L/h)	113,03	0,31
	Stimulation	1017,73 ± 101,03 (µmol/L/h)		

Die Insulinsensitivität wurde darüber hinaus über den ISI-Index nach Matsuda („Insulin Sensitivity Index“) ausgewertet, welcher die Insulinsensibilität des Körpers (nicht nur der Leberzellen) anzeigt. Auch hier lagen die Ergebnisse im Normalbereich und zwischen den Bedingungen sehr nah beieinander (Stimulationsbedingung: 14.28 ± 1.08 ; Kontrollbedingung: 14.20 ± 1.18 ; $t(14)=-0.08$, $p=0.94$).

3.2.2. Cortisol

Da Cortisol die Glukosehomöostase beeinflussen kann, wurde das morgendliche Blut-Cortisol untersucht (siehe Abbildung 7). Das Blut-Cortisol entsprach am Morgen nach der Stimulation dem der Kontrollbedingung (Stimulationsbedingung: 507.07 ± 15.65 nmol/L, Kontrollbedingung: 506.00 ± 26.23 nmol/L; $t(13)=-1.07$, $p=0.96$, $n=14$).

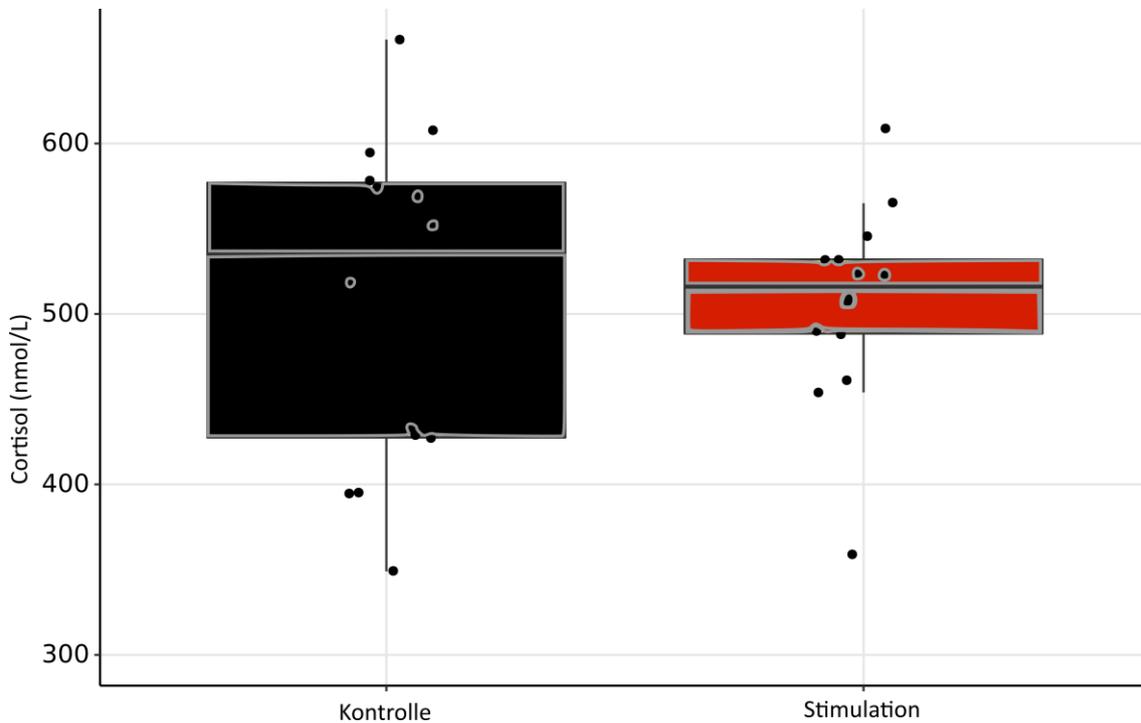


Abbildung 7: Morgen-Cortisol.
Messung direkt nach dem Erwachen.

3.2.3. Energiehaushalt

Für die Stimulationsbedingung wurde ein höherer Energieumsatz am Morgen sowie eine geringere Energiezufuhr beim Testfrühstück erwartet. Der mithilfe der Kalorimetrie gemessene Energieumsatz ($n=14$) unterschied sich jedoch nicht signifikant zwischen den beiden Versuchsbedingungen (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse zum Energieumsatz

	Kontrolle	Stimulation	t(13)	p-Wert
	Mittelwert ± SEM	Mittelwert ± SEM		
Energieumsatz	1990.42 ± 54.26 (kcal/Tag)	1998.33 ± 44.82 (kcal/Tag)	-7,90	0.92
Kohlenhydrat Nutzung	0.16 ± 0.02 (g/min)	0.17 ± 0.02 (g/min)	0,00	0.87
Fett Nutzung	0.08 ± 0.01 (g/min)	0.08 ± 0.01 (g/min)	0,00	0.88
Respiratorischer Quotient	0.83 ± 0.01	0.83 ± 0.01	0,00	0.83

Auch das Essverhalten (n=16) blieb von der Stimulation weitestgehend unbeeinflusst. Allerdings ergab sich entgegen der Hypothese ein Trend zu stärkerer Aufnahme von Kalorien durch Kohlenhydrate und Proteine in der Stimulationsbedingung (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse zum Essverhalten

	Kontrolle	Stimulation	t(15)	p-Wert
	Mittelwert ± SEM in kcal	Mittelwert ± SEM in kcal		
Kalorienaufnahme durch das Frühstück	1318.70 ± 160.71	1423.84 ± 132.27	-110	0.24
Kohlenhydrate	629.48 ± 48.33	682.66 ± 55.67	-53	0,08
Fette	528.19 ± 98.43	546.35 ± 61.44	-18	0,76
Proteine	161.03 ± 22.10	194.84 ± 24.36	-34	0,06
Neutrales Essen	709.23 ± 109.94	772.22 ± 93.50	-63	0.54
Süßes Essen	383.23 ± 35.20	384.78 ± 45.00	-1,6	0.96
Herzhaftes Essen	226.24 ± 49.28	266.84 ± 43.87	-41	0,27

Eine Übersicht der als neutral, süß und herzhaft kategorisierten Lebensmittel findet sich in Tabelle 3.

Der Appetit bzw. der Durst wurden anhand der VAS untersucht. Dabei wurden die Zustände durstig, hungrig und satt betrachtet. Ein reduzierter Appetit wurde am Morgen nach der Stimulation vermutet, jedoch nicht bestätigt. Die Ergebnisse (siehe Tabelle 13 auf S. 49) unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Bedingungen (alle p -Werte $> 0,13$).

Über die „Skala zur Macht des Essens“ wurde die Lust auf schmackhafte Lebensmittel erfragt. Die individuellen Antworten wurden den drei Stufen (siehe Kapitel 2.7 auf S.33) zur Darstellung der Lust auf Essen zugeteilt und anschließend verrechnet, um die Tendenz der Lust auf Essen zwischen den Bedingungen zu vergleichen (siehe Tabelle 11). Es lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Tabelle 11: Ergebnis der „Skala zur Macht des Essens“

	Bedingung	Mittelwert \pm SEM	t (16)	p-Wert
Vorstellung von Essen	Kontrolle	2,01 \pm 0,01	-0,16	0,88
	Stimulation	2,03 \pm 0,10		
Anwesenheit von Essen	Kontrolle	2,63 \pm 0,15	-0,62	0,54
	Stimulation	2,72 \pm 0,14		
Probieren von Essen	Kontrolle	3,26 \pm 0,13	-0,96	0,35
	Stimulation	3,38 \pm 0,13		
Gesamtscore	Kontrolle	2,63 \pm 0,12	-0,50	0,62
	Stimulation	2,71 \pm 0,13		

3.3. Tests zur Aufmerksamkeit und Befindlichkeit

3.3.1. Psychomotorischer Vigilanztest

Die Antwortzeiten im Reaktionstest PVT am Morgen wurden zwischen den Bedingungen verglichen, um aus eventuellen Leistungsunterschieden am Morgen auf grobe Unterschiede in der Erholungswirkung des Schlafs rückschließen zu können. Nach schlechtem Schlaf ist ein Konzentrationsdefizit bekannt, dass sich in einer längeren Reaktionszeit bemerkbar machen würde. Am Abend wurde der Test durchgeführt, um Probanden, die stark aus dem Durchschnitt fallen, herauszufiltern, und zum anderen,

damit sich die Versuchsteilnehmer mit der Durchführung vertraut machen konnten. Daher sind die Ergebnisse des Versuches am Abend weniger relevant.

Die Reaktionszeiten am Morgen waren zwischen den Bedingungen vergleichbar (Likelihood-Quotienten-Test, $n=17$), am Abend ergab sich ein knapp signifikanter Unterschied im Sinne kürzerer Reaktionszeiten in der Stimulationsbedingung (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ergebnisse des Psychomotorischen Vigilanztests (PVT)

Zeit	Bedingung	Mittelwert (ms)	SEM (ms)	Median (ms)	Minimum (ms)	Maximum (ms)	t(16)	p-Wert
Abend	Kontrolle	336,74	21,42	318	216	1109	1,97	0,05
	Stim.	333,43	17,27	319	211	963		
Morgen	Kontrolle	329,99	16,08	320	235	1444	-	0,23
	Stim.	337,43	16,89	326	224	935	1,19	

3.3.2. Visuelle Analogskalen

Durch die VAS wurde das subjektive Befinden während des gesamten Versuches registriert (ängstlich, durstig, fröhlich, gestresst, hungrig, konzentriert und satt). Das Befinden sollte über den gesamten Versuchszeitraum und vor allem zwischen den Bedingungen keine starken Schwankungen haben. Nur beim Aspekt „konzentriert“ wurde eine Steigerung am Morgen nach der Stimulation erwartet.

Es gab keine signifikanten Unterschiede des Befindens zwischen den Bedingungen ($n=17$ bzw. um 11 Uhr $n=15$). Die Konzentration am Morgen um 11.00 Uhr wurde von den Probanden höher angegeben als zu den anderen Uhrzeiten, doch traf das auf beide Bedingungen zu (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ergebnisse der Visuellen Analogskalen (VAS)

Kategorie	Bedingung	21:00 Uhr			22:20 Uhr		
		Mittelwert ± SEM (%)	t-Wert	p-Wert	Mittelwert ± SEM (%)	t-Wert	p-Wert
ängstlich	K	6,65 ± 8,62	1,06	0,30	6,35 ± 8,82	0,70	0,49
	S	4,71 ± 6,56			5,12 ± 7,20		
durstig	K	24,53 ± 20,99	0,46	0,65	36,00 ± 25,71	0,13	0,90
	S	22,82 ± 21,11			35,35 ± 22,72		
fröhlich	K	62,29 ± 21,55	-1,02	0,32	62,24 ± 25,76	0,08	0,94
	S	67,06 ± 19,86			61,82 ± 19,34		
gestresst	K	18,88 ± 19,48	0,70	0,50	27,71 ± 24,13	1,67	0,11
	S	15,47 ± 15,66			20,35 ± 16,80		
hungrig	K	8,00 ± 9,34	0,47	0,64	12,18 ± 13,35	-0,06	0,95
	S	6,65 ± 7,18			12,41 ± 14,93		
konzentriert	K	59,18 ± 15,72	0,30	0,77	59,06 ± 22,28	0,92	0,37
	S	58,06 ± 15,12			54,53 ± 25,99		
satt	K	82,94 ± 9,30	-0,19	0,85	72,71 ± 24,60	0,19	0,85
	S	83,59 ± 10,87			71,35 ± 25,49		

Kategorie	Bedingung	7:15 Uhr			11:00 Uhr		
		Mittelwert ± SEM (%)	t-Wert	p-Wert	Mittelwert ± SEM (%)	t-Wert	p-Wert
ängstlich	K	7,94 ± 9,28	1,78	0,09	5,07 ± 6,60	-0,26	0,80
	S	6,00 ± 7,41			5,73 ± 12,60		
durstig	K	58,94 ± 16,23	-0,97	0,35	18,00 ± 20,70	0,67	0,52
	S	64,76 ± 17,09			14,53 ± 16,88		
fröhlich	K	54,35 ± 23,03	-1,06	0,30	69,47 ± 23,05	-1,10	0,29
	S	58,18 ± 21,08			73,73 ± 15,30		
gestresst	K	13,88 ± 13,6	0,84	0,41	15,27 ± 17,03	0,58	0,57
	S	11,29 ± 14,36			12,73 ± 14,95		
hungrig	K	43,47 ± 27,25	-0,60	0,56	3,33 ± 5,90	-0,23	0,82
	S	46,76 ± 20,91			3,73 ± 5,56		
konzentriert	K	48,12 ± 17,56	-0,21	0,83	72,93 ± 14,09	1,42	0,18
	S	49,12 ± 25,42			67,53 ± 18,34		
satt	K	41,71 ± 25,51	0,21	0,83	89,60 ± 9,28	-1,41	0,18
	S	40,59 ± 21,64			92,20 ± 6,72		

Ergebnisse der VAS in der Kontroll- (K) und Stimulationsbedingung (S; n=17 bzw. um 11 Uhr n=15).

3.3.3. Stanford-Schlufigkeits-Skala

Zur Bewertung der Schlufigkeit während des gesamten Versuchszeitraums wurde die SSS zu fünf verschiedenen Uhrzeiten durchgeführt (um 21:00, 22:20, 22:55, 07:30 und um 11:00 Uhr). Die Probanden schätzten dabei ihren Schlufigkeitsgrad anhand von sieben verschiedenen Aussagen, von denen sie die zutreffendste ankreuzten, selbst ein. Die Aussagen wurden wie eine Skala von eins bis sieben gewertet, sodass eine Berechnung der Mittelwerte und Standardfehler der Mittelwerte möglich war (siehe Tabelle 14). Die Abfrage am Abend wurde zur Kontrolle durchgeführt, ob die Schlufigkeit in beiden Bedingungen etwa gleich war. Für den Morgen wurde ein wacherer Zustand nach der Stimulation erwartet.

Tabelle 14: Ergebnisse der Stanford-Schlufigkeits-Skala (SSS)

Uhrzeit	Bedingung	Mittelwert	\pm SEM	Median	Minimum	Maximum	<i>p</i> -Wert
21:00	Kontrolle	3,53	1,07	3	2	5	0,55
	Stimulation	3,47	0,94	3	2	5	
22:20	Kontrolle	3,35	1,37	3	1	6	0,65
	Stimulation	3,76	1,09	4	2	5	
22:55	Kontrolle	4,53	1,55	5	2	7	0,49
	Stimulation	4,53	1,18	5	2	7	
07:30	Kontrolle	3,53	1,07	4	1	5	0,63
	Stimulation	3,47	1,18	3	2	6	
11:00	Kontrolle	2,12	1,32	2	1	6	0,46
	Stimulation	2,13	1,06	2	1	5	

Die Daten (n=17) wurden mit dem Exakten-Test nach Fisher untersucht. Am Abend war der Schlufigkeitsgrad zwischen den Bedingungen wie erwartet ähnlich. Jedoch lag auch am Morgen kein signifikanter Unterschied des subjektiven Schlufigkeitsempfindens vor (siehe Tabelle 14 und Abbildung 8).

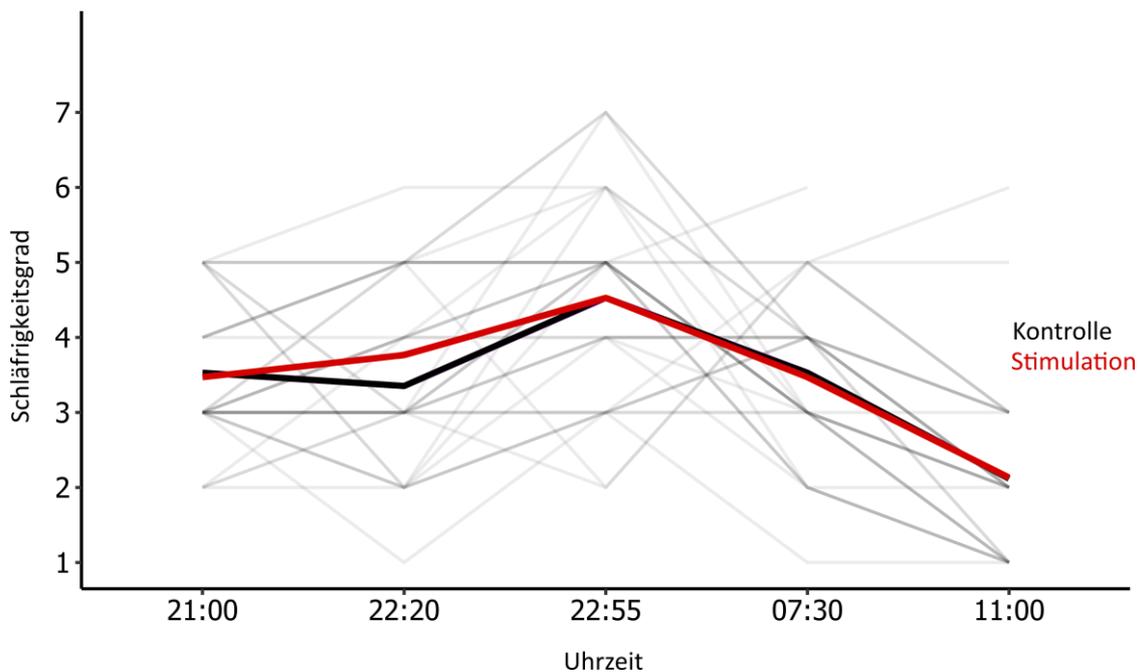


Abbildung 8: Stanford-Schlaftrigkeits-Skala (SSS).

Die Antwortmöglichkeiten (Schlaftrigkeitsgrad 1 bis 7) sind von einem sehr wachen Zustand (1) bis hin zu einem sehr schlaftrigen Grad (7) gestaffelt. Kontrollbedingung (schwarz); Stimulationsbedingung (rot).

3.3.4. Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen

Im MDBF sollten die Probanden zwölf Gemütszustände (zufrieden, ausgeruht, ruhelos, schlecht, schlapp, gelassen, müde, gut, unruhig, munter, unwohl und entspannt) mit eins bis fünf auf ihr Zutreffen bewerten (eins – nicht zutreffend bis fünf – sehr zutreffend). Der Fragebogen wurde zu vier Zeitpunkten ausgefüllt (um 21:00 Uhr, 22:20 Uhr, 07:15 Uhr (n=17) und um 11:00 Uhr (n=15)). Je vier Gemütszustände wurden in drei Kategorien (Gut/Schlecht, Ruhe/Unruhe und Wachheit/Müdigkeit) eingeteilt, sodass eine Skala von 1 bis 20 pro Kategorie entstand. Je größer der Wert, desto besser bzw. ruhiger bzw. wacher fühlten sich die Probanden. Um unterschiedliche Änderungen der Gefühlsrichtung zwischen den Versuchsnächten eines Probanden (intraindividuell) zu bewerten, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Die Tendenzen der Gefühle waren in allen drei Kategorien sowohl abends als auch morgens nicht signifikant unterschiedlich (alle p -Werte $> 0,20$, siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse des Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF)

Zeit	Kategorie	Bedingung	Mittelwert	± SEM	Minimum	Maximum	t- Wert	p- Wert
21:00	Gut/ Schlecht	Kontrolle	18,18	1,51	16	20	67,5	0,35
		Stimulation	17,71	1,40	15	20		
	Ruhe/ Unruhe	Kontrolle	16,35	3,32	8	20	28,0	0,22
		Stimulation	16,71	3,06	10	20		
	Wachheit/ Müdigkeit	Kontrolle	13,47	2,65	9	18	53,5	0,98
		Stimulation	13,41	3,00	8	19		
22:20	Gut/ Schlecht	Kontrolle	17,00	1,94	13	19	44,0	0,72
		Stimulation	16,88	1,62	14	19		
	Ruhe/ Unruhe	Kontrolle	15,53	3,26	7	20	29,0	0,44
		Stimulation	15,82	2,90	10	20		
	Wachheit/ Müdigkeit	Kontrolle	12,94	3,29	8	17	54,0	0,57
		Stimulation	12,53	3,12	7	19		
07:15	Gut/ Schlecht	Kontrolle	16,29	2,26	12	20	32,0	0,20
		Stimulation	16,82	2,48	9	20		
	Ruhe/ Unruhe	Kontrolle	16,82	2,67	13	20	21,5	0,57
		Stimulation	17,12	2,23	13	20		
	Wachheit/ Müdigkeit	Kontrolle	14,35	3,39	7	18	92,5	0,70
		Stimulation	13,65	3,16	8	19		
11:00	Gut/ Schlecht	Kontrolle	18,13	1,96	13	20	37,5	0,94
		Stimulation	17,93	1,94	12	20		
	Ruhe/ Unruhe	Kontrolle	17,07	2,89	10	20	18,0	0,35
		Stimulation	17,80	2,46	12	20		
	Wachheit/ Müdigkeit	Kontrolle	16,53	3,58	8	20	28,5	0,96
		Stimulation	15,73	4,33	4	20		

4. Diskussion

In dieser Studie wurde die Auswirkung der akustischen Stimulation langsamer EEG-Oszillationen im Tiefschlaf auf die Glukosehomöostase und den Energiehaushalt bei jungen, gesunden Männern untersucht. Bei gleicher Schlafdauer und Schlafarchitektur wie in der Kontrollbedingung folgte der auditorischen Stimulation nach dem Regelkreis-Prinzip keine messbare Veränderung der Insulinsensitivität. Auch beim Energieumsatz und dem Essverhalten konnte keine signifikante Veränderung nach der Verstärkung der Deltawellen durch die Stimulation festgestellt werden.

4.1. Stimulation der langsamen Oszillationen im Tiefschlaf

Die Hypothese, dass die Glukosehomöostase mit dem Tiefschlaf in Zusammenhang steht, entstand durch Betrachtung verschiedener Studien. Reduzierte Schlafdauer und insbesondere gezielte SWS-Unterdrückung bei normaler Schlafdauer induzieren eine Verminderung der Insulinsensitivität (Klingenberg et al., 2013; Tasali et al., 2008). In einer anderen Studie zeigte sich, dass die Insulinsensitivität stärker mit der Dauer und Amplitude der Deltawellen korreliert als mit der Gesamtschlafdauer (Armitage et al., 2013). Eine Erhöhung der SWS-Dauer um 55% erzielten Feld und Mitarbeiter (2013) durch Tiagabin-Gabe. Dabei wurden jedoch keine Zusammenhänge zwischen den verlängerten SWS-Phasen und dem Metabolismus untersucht. Eine Verbesserung der Gedächtniskonsolidierung konnte bei der Verlängerung der SWS-Phasen durch Tiagabin-Gabe im Gegensatz zu der Intensivierung der SWS-Phasen durch die ASR (Ngo et al., 2013b) nicht festgestellt werden. Die im weitesten organismischen Sinne positiven Eigenschaften des SWS scheinen also eher von seinen elektrophysiologischen Eigenschaften als seiner Dauer abzuhängen. Daher zogen wir für diese Arbeit die Intensivierung der SWS-Phasen durch die ASR der Erhöhung der SWS-Dauer durch Tiagabin-Gabe vor.

Bei der ASR wird die SO-Welle punktuell verstärkt. Durch Betrachtung der SO-Wellen in Dauer und Amplitude sowie durch die Betrachtung der Power des SO-Frequenzbandes kann die Auswirkung der Stimulation auf den SWS festgestellt werden. Die SO-Wellen

waren in der Stimulationsnacht unseres Versuches in Dauer und Amplitude signifikant verstärkt. Auch die Power des SO-Frequenzbandes (0,875-1,125 Hz) war in der Stimulationsbedingung mit $p=0,008$ signifikant erhöht. Das entspricht den Ergebnissen einer früheren Studie zur schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung (Ngo et al., 2013b). Somit verlief die ASR erfolgreich.

Die Schlafarchitektur blieb in der Stimulationsnacht wie erwartet unverändert. Quantitativ durchliefen die Probanden in beiden Bedingungen die gleichen Schlafanteile. Sowohl die Gesamtschlafzeit als auch die einzelnen Schlafstadien waren in beiden Bedingungen in der Zeitdauer ähnlich. Auch in der Stimulationsperiode waren die Schlafstadien zeitanteilig vergleichbar vertreten. Das entspricht dem Ergebnis der anderen Studien, die diese Art der Stimulation anwendeten (Besedovsky et al., 2017; Ngo et al., 2013a; Ngo et al., 2013b). Die punktuelle Verstärkung durch die Stimulation verlängert lediglich die einzelnen SO-Wellen, nicht ganze Schlafphasen.

Wie erwartet war der SWS vor allem in der ersten Schlafhälfte und damit vor allem in der Stimulationsperiode vertreten. Demnach konnte der Großteil des SWS intensiviert werden.

4.2. Tiefschlaf und Glukosehomöostase

Entgegen unserer Hypothese einer verbesserten Insulinsensitivität nach intensiviertem SWS gab es keine signifikanten Unterschiede in der Insulinsensitivität zwischen den beiden Bedingungen. Die Insulinsensitivität wurde anhand eines 120-minütigen OGTTs mit fünf Messzeitpunkten bestimmt. Nach Dalla Man und Mitarbeitern (2005) ist diese Minimalversion des OGTTs ausreichend, um genaue Rückschlüsse auf die Insulinsensitivität zu ziehen.

In der Varianzanalyse des OGTTs gab es keine signifikanten Unterschiede in der Interaktion zwischen dem Messzeitpunkt und der Bedingung. Auch bei Betrachtung der AUC ließ sich keine Veränderung der Glukosehomöostase als Folge der ASR erkennen. Die Glukose- und Insulin-Konzentration im Blut war am Morgen im OGTT-Intervall von 120 Minuten in beiden Bedingungen ähnlich. Bei einer verstärkten Insulinwirkung in der

Stimulationsbedingung hätte bei gleicher Insulinmenge die Glukose schneller abgebaut werden müssen. Alternativ hätte eine Erhöhung der Insulinsensibilität vor dem Hintergrund derselben Glukosedynamik eine reduzierte Insulinausschüttung bedingt. In diesem Fall hätte die Konzentration des C-Peptids in der Stimulationsbedingung niedriger sein müssen, da Insulin und C-Peptid in gleichen Mengen ausgeschüttet werden. Der Wert war jedoch zu jeder Uhrzeit in beiden Bedingungen ähnlich und somit nach aller Wahrscheinlichkeit auch die Betazellenfunktion der Bauchspeicheldrüse.

Die NEFA-Konzentration war wie erwartet im Fastenzustand am höchsten und nahm dann, aufgrund der die Lipolyse unterdrückenden Wirkung von Insulin, während der Insulinsteigerung als Folge des OGTTs ab. Der Kurvenverlauf der Bedingungen war annähernd kongruent. Eine signifikante Auswirkung der Stimulation auf die NEFA lag also nicht vor. Hätte sich die Insulinsensitivität stimulationsbedingt geändert, wäre der Verlauf der Konzentration der NEFA von Interesse gewesen. Die Insulinsensitivität unterschied sich jedoch nicht zwischen den Bedingungen. So konnte der Zusammenhang zwischen der NEFA und der Insulinsensitivität durch unsere Studie nicht weiter untersucht werden.

Die langsamen Wellen (SO-Wellen) stehen zeitlich im Zusammenhang mit der Freisetzung verschiedener Hormone wie Cortisol, Aldosteron, Prolaktin und GH (Spiegel et al., 1995). In der Studie von Basedovsky und Mitarbeitern (2017) sank die Cortisolkonzentration im Blut bei durch ASR intensiviertem SWS während der Tiefschlafphase stärker ab als in der Kontrollbedingung. Schon nach den ersten fünf Minuten der Stimulation war eine Reduktion des Cortisolspiegels erkennbar. In der ersten Stunde nach Stimulationsbeginn unterschieden sich die Werte zwischen den Bedingungen (Kontrolle und Stimulation) signifikant. Nach der ersten Stunde der Stimulation näherten sich die Werte aneinander an. Gemäß einer Regressionsanalyse war die SO-Aktivität ein signifikanter Indikator für den Cortisolspiegel ($p=0,019$). Auch Gronfier und Mitarbeiter (1997) erkannten eine Verbindung zwischen der Sekretion von Cortisol und der Deltawellen-Aktivität. Ein erhöhter Cortisolspiegel wird mit Schlafmangel und dessen schädlicher Auswirkung auf die Glukosehomöostase in Zusammenhang gebracht (Schmid et al., 2015; Spiegel et al., 1999; Stamatakis und Punjabi, 2010).

In unserer Studie war die Cortisol-Konzentration am Morgen in beiden Bedingungen sehr ähnlich. Das entspricht dem Ergebnis der Studie von Tasali und Mitarbeitern (2008), in der SWS supprimiert wurde, während das Cortisol über 24 h unbeeinflusst blieb. Es scheint, dass die Dynamik und Ausprägung der langsamen Oszillationen akuten Einfluss, jedoch keine große Nachwirkung auf die Cortisol-Ausschüttung haben. So kann man davon ausgehen, dass weder die Insulin-Ausschüttung noch die Insulinsensitivität am Morgen stimulationsbedingt vom Cortisol verändert wurden. Den Zeitraum der Stimulation betreffend haben wir bisher keine Daten erhoben. Das heißt, ob der reduzierte Cortisolspiegel in der ersten Stunde der Stimulation einen positiven Effekt auf die Glukosehomöostase hat, wurde nicht untersucht.

Das Ausbleiben eines signifikanten Effekts auf die morgendliche Glukosehomöostase muss jedoch nicht ausschließen, dass ein verbesserter Tiefschlaf mit einer gesteigerten Insulinsensitivität einhergeht. Die Herabsetzung der Insulinsensitivität, welche in der Studie von Tasali und Mitarbeitern (2008) beschrieben wurde, erfolgte nach einer reduzierten SWS-Dauer (über drei Nächte) von ungefähr 80% mit einer reduzierten SO-Power (im 0,5-4 Hz Band) von ungefähr 50%. In der vorliegenden Studie wurde nicht die Dauer, sondern es wurden die elektrophysiologischen Eigenschaften des SWS durch die ASR verändert. Nach Armitage und Mitarbeitern (2013), korreliert die SO-Power stärker mit der Glukosehomöostase als die Dauer der SWS-Phasen. In der vorliegenden Studie konnte eine Optimierung der SO-Power (im 0,5-4 Hz Band) von 10% erreicht werden. Es liegt nahe, dass nach einer Nacht der SWS-Intervention mit deutlich geringerer Veränderung der SO-Power (lediglich ein Fünftel) keine ähnlich großen Effekte wie in der Studie von Tasali und Mitarbeitern (2008) nach drei Nächten auftraten. Eine Untersuchung der Auswirkung mehrerer Nächte mit vertieftem Tiefschlaf auf den Metabolismus wäre daher wünschenswert.

Aus einer Studie mit Teenagern ist bekannt, dass diese auf SWS-Unterdrückung anders als Erwachsene reagieren. Die Insulinsensitivität war nur bei sehr insulinsensitiven Probanden reduziert. Bei den anderen entsprach die Insulinsensitivität nach unterdrücktem SWS der einer normalen Nacht (Shaw et al., 2016). Dies demonstriert, wie unterschiedlich Personen auf SWS-Entzug reagieren können. In unserer Studie wurde eine Gruppe junger, gesunder Männer untersucht. Man kann davon ausgehen, dass die

Probanden einen physiologischen, guten Tiefschlaf und eine normale Insulinsensitivität mit physiologischer Auslastung der Insulinrezeptoren hatten. Eine Steigerung der Insulinsensitivität kann daher bei diesen Probanden schwieriger zu erreichen sein als bei Menschen mit herabgesetzter Insulinsensitivität.

Vor dem Hintergrund dieser Befunde sollte in zukünftigen Studien untersucht werden, wie sich ein intensivierter SWS bei Menschen mit metabolischem Syndrom, bei Prädiabetikern, bei sehr alten Menschen, die generell weniger SWS haben, oder bei jungen, gesunden Menschen, die einige Nächte mit gestörtem Tiefschlaf hinter sich haben, auswirkt. Eventuell ist eine SO-Powersteigerung von 10% in einer Nacht bei diesen Personengruppen bereits ausreichend, um eine Verbesserung der Insulinsensitivität zu erreichen. Diese Annahme wird durch eine Studie unterstützt, in der Probanden mit einer habituell reduzierten Schlafdauer eine Schlafverlängerung um eine Stunde täglich über sechs Wochen erlebten. Nach dieser Intervention wurde eine gesteigerte Insulinsensitivität beobachtet (Leproult et al., 2015).

4.3. Tiefschlaf und Energiehaushalt

Nach einer Studie von Benedict und Mitarbeitern (2011) an jungen gesunden Männern war der Energieumsatz, gemessen durch eine indirekte Kalorimetrie, am Morgen nach totalem Schlafentzug herabgesetzt. Der Schlaf hat demnach eine regulative Wirkung auf den Tagesenergieverbrauch. Unsere Hypothese war, dass nach gesteigertem Tiefschlaf die Energiehomöostase katabol ausgelenkt wird. Für die Kalorimetrie wurde somit ein gesteigerter Energieumsatz nach der Stimulationsnacht erwartet. Die Ergebnisse der Kalorimetrie ergaben jedoch keine Unterschiede zwischen den Bedingungen.

Zwei methodische Veränderungen wären denkbar, um der Hypothese der katabolen Auslenkung durch intensivierten SWS anhand einer Kalorimetrie weiter nachzugehen. Zum einen wäre die Durchführung einer Kalorimetrie über einen längeren Zeitraum und mit weniger Verzug zum Aufwachen zu empfehlen. In unserer Studie lag das Hauptaugenmerk auf dem OGTT, daher wurde die Kalorimetrie über einen kurzen Zeitraum (30 Minuten) und mit einem zeitlichen Abstand (115 Minuten) zum Aufwachen durchgeführt. Zum anderen wäre eine Messung des Energieumsatzes im

Stimulationszeitraum über eine Raumkalorimetrie interessant, da in der Studie von Shechter und Mitarbeitern (2013) sich der Energieumsatz nur während des eigentlichen Schlafentzuges von der Kontrollbedingung unterschied.

Aus anderen Studien ist bekannt, dass eine Ernährungsumstellung Auswirkungen auf den SWS hat (Collet et al., 2016; St-Onge et al., 2016). Den Zusammenhang von Ernährung und Tiefschlaf anhand einer Veränderung des Tiefschlafes zu untersuchen liegt daher nahe. Zudem wurde beobachtet, dass im Schlaf Energie gespart wird (Benedict et al., 2011; Jung et al., 2011; Shechter et al., 2013), sodass in der Wachphase nach gutem Schlaf eine geringere Nahrungseinnahme ausreicht. Aufgrund dieser Studien hatten wir im Testfrühstück eine reduzierte Nahrungseinnahme nach gutem Schlaf erwartet. Die Energieeinnahme war jedoch nach intensiviertem SWS nicht niedriger, es wurden tendenziell sogar mehr Kalorien in Form von Kohlenhydrat und Protein aufgenommen.

Aus dem Vergleich anderer Studien (Schmid et al., 2015), die das Essverhalten in Bezug auf Schlaf untersuchten, sind gegensätzliche Aussagen bekannt. Dabei umfassten die betrachteten Studien zwischen einem Tag und 14 Tagen. Unsere Studie umfasste eine Nacht. Der Zeitraum spielt bei der Bewertung des Essverhaltens eine wichtige Rolle, da der Körper mit Energie-, Vitamin- und Mineralstoffspeichern arbeitet. Daher werden der Appetit und das Essverhalten möglicherweise erst nach mehreren Stunden bis Tagen durch verbesserten Tiefschlaf merklich beeinflusst. Bei Schlafunterdrückung wurde in der Studie von Broussard und Mitarbeitern (2016) eine gesteigerte Kalorienzufuhr, vor allem durch Kohlenhydrate, innerhalb der folgenden 24 Stunden festgestellt. Die Messung der Nahrungszufuhr über einen längeren Zeitraum nach der Stimulation oder nach mehreren Nächten mit Stimulation im Vergleich zu einer unbeeinflussten Kontrollbedingung wäre zu empfehlen.

Durch die „Skala zur Macht des Essens“ sollte die Lust auf schmackhafte Lebensmittel allein in der Vorstellung, ohne physisches Vorhandensein der Lebensmittel, untersucht werden. Von Interesse war die Untersuchung dieser Lust, um Anhaltspunkte für das Essverhalten zu finden. Die Ergebnisse des Fragebogens fielen in der Stimulationsbedingung und der Kontrollbedingung sehr ähnlich aus.

Bei unseren Probanden ist davon auszugehen, dass sie eine gute Energiehomöostase

hatten. Eine Verbesserung des Energiehaushaltes ist daher schwierig. Eine stärkere Intervention, z.B. durch eine längere Stimulationsperiode über mehrere Nächte, bleibt zu untersuchen. Zudem wären Untersuchungen zum Energiehaushalt nach intensiviertem SWS an Probanden mit Essstörungen oder mit Übergewicht interessant.

4.4. Erholungswirkung des Tiefschlafes

Der Gefühlszustand der Probanden war während der Versuchstage sowohl abends als auch morgens zwischen den Bedingungen vergleichbar. Eine ausgeprägtere Erholungswirkung als bei normalem Schlaf in der Kontrollnacht wurde in der Stimulationsnacht wegen des intensivierten SWS erwartet. Gemessen an der Reaktionsfähigkeit der Probanden im „Psychomotorischen Vigilanztest“ war die Erholungswirkung des Schlafes zwischen den Bedingungen gleich. Die Reaktionszeiten am Morgen unterschieden sich nicht zwischen den Bedingungen. Der Test am Abend diente in erster Linie zur Einführung und Kontrolle. Auch in der subjektiven Angabe der Probanden in der „Visuellen Analogskala“ zu ihrer Konzentrationsfähigkeit am Morgen war lediglich ein Trend zu höherer Konzentration am Morgen nach Stimulation im Vergleich zur Kontrollbedingung zu erkennen (11:00 Uhr, $p=0,076$). Die Wachheit, bewertet durch die „Stanford-Schläfrigkeits-Skala“, gaben die Probanden in beiden Bedingungen gleich an. Anhand des Wohlbefindens, gemessen durch den „Mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen“, war ebenfalls keine verstärkte Erholungswirkung durch die Stimulation erkennbar. Der intensivierte SWS zeigte somit keinen messbaren Effekt auf die Reaktionsfähigkeit, die Konzentrationsfähigkeit, die Wachheit und das Wohlbefinden.

Die Fragebögen zum Wohlbefinden der Probanden wurden zum Abtasten der Rahmenbedingungen der Studie gestellt. Der Aspekt der Erholungswirkung des Tiefschlafes stand in unserer Studie nicht im Vordergrund. Um Hypothesen der positiven Effekte der ASR auf die Erholungswirkung zu untersuchen, wären umfassendere Tests notwendig.

4.5. Schlussfolgerung

Diese Studie kann als Vorreiterstudie im Bereich der Wirkung auditorischer Stimulation des Tiefschlafes auf den Stoffwechsel verstanden werden. Die ASR (Ngo et al., 2013a) führte in anderen Studien bei jungen, gesunden Männern zu kognitiven (Ngo et al., 2013b) und zu endokrinen (Besedovsky et al., 2017) Veränderungen. Unsere Stimulation war dahingehend erfolgreich, dass sie den Tiefschlaf messbar intensivierte. Die Hypothesen einer gesteigerten Insulinsensitivität, eines gesteigerten Energieverbrauches und einer geringeren Energiezufuhr nach intensiviertem Tiefschlaf konnten allerdings nicht bestätigt werden. Weder in der Glukosehomöostase noch im Energiehaushalt konnte eine Veränderung des Metabolismus von jungen gesunden Männern durch die Stimulation erfasst werden. Unsere Ergebnisse schließen nicht aus, dass eine verlängerte oder verstärkte ASR eine Verbesserung der Stoffwechselfunktionen mit sich bringt. Weitere Untersuchungen sind also notwendig, um den Einfluss des Tiefschlafes auf den Metabolismus zu erforschen. Dazu ist insbesondere empfehlenswert, Studien über mehrere Nächte durchzuführen oder die Auswirkung der ASR auf Patienten mit metabolischer Beeinträchtigung oder Menschen mit reduziertem habituellem Tiefschlaf (z.B. ältere Menschen) zu untersuchen. Darüber hinaus sind aufgrund der Geschlechtsunterschiede in der langsamen Wellenaktivität (Latta et al., 2005) Studien mit Frauen erforderlich, um die Gültigkeit unserer Ergebnisse in beiden Geschlechtern zu überprüfen.

5. Zusammenfassung

Die Schlafqualität steht in engem Zusammenhang mit metabolischen Funktionen. In dieser Studie wurde die Relevanz der langsam oszillierenden Deltawellen im Tiefschlaf für die Glukosehomöostase sowie den Energiehaushalt an jungen, gesunden Erwachsenen mit normalem Schlafverhalten untersucht. Der Versuch umfasste zwei Bedingungen, die je eine Versuchsnacht mit darauffolgendem Morgen in Anspruch nahmen. Eine Bedingung diente zur Kontrolle und umfasste eine unbeeinflusste Nacht mit normalem Schlaf. In der zweiten Bedingung wurden die Deltawellen des Tiefschlafes durch auditorische Stimulation nach dem Regelkreis-Prinzip intensiviert, sodass diese länger anhielten und stärkere Amplituden aufwiesen. Die Versuchsnächte wurden im einfach- bzw. doppel-blinden within-subject-Design in randomisierter Reihenfolge durchgeführt.

Die Glukosehomöostase und die Insulinsensitivität, gemessen durch einen OGTT am Morgen, blieben trotz intensivierten Tiefschlafs (10% Powersteigerung im SO-Frequenzband) bei gleicher Schlafdauer und Schlafarchitektur unverändert. Auch der Energieumsatz, gemessen durch indirekte Kalorimetrie am Morgen, wurde durch die Stimulation nicht verändert. Die Energieaufnahme während eines Testfrühstücksbuffets war nicht reduziert. Die Aufnahme von Kohlenhydraten und Proteinen war am Morgen nach der Stimulation tendenziell sogar erhöht.

Bei den hier untersuchten jungen, gesunden Probanden ist von einer guten Glukose- und Energiehomöostase auszugehen, sodass eine Verbesserung derselben durch subtile Interventionen wie die hier angewandte nur schwer erreichbar sein mag. Vielmehr scheint im gesunden Organismus die Balance zwischen Tiefschlaf und Glukosestoffwechsel bereits optimal zu sein. Es bleibt zu untersuchen, ob durch eine länger anhaltende Intensivierung der Deltawellen, z.B. über mehrere Nächte, metabolische Effekte bei gesunden Probanden ausgelöst werden können. Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob der Körper eines erkrankten, sehr alten oder an Schlafstörungen leidenden Menschen nach Stimulation der langsamen Oszillationen im Tiefschlaf eine Verbesserung der Insulinsensitivität und des Energiehaushaltes erfahren würde.

6. Literaturverzeichnis

Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A. 2016. Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* Volume 30, 2016, S. 11-24.

Apfel P, Lauscher N. 2014. Schlafen: Die wichtige Regeneration. *FOCUS Online.* 2014. Abgerufen am 15.01.2019.

Armitage R, Lee J, Bertram H, Hoffmann R. 2013. A preliminary study of slow-wave EEG activity and insulin sensitivity in adolescents. *Sleep Medicine.* Volume 14, Issue 3 2013, S. 257-260.

Avidan AY, Phyllis CZ. 2006. *Handbook of Sleep Medicine.* Philadelphia, USA : Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Benedict C, Hallschmid M, Lassen A, Mahnke C, Schultes B, Schiöth HB, Born J, Lange T. 2011. Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *The American journal of clinical nutrition.* 6 2011, S. 1229-36.

Besedovsky L, Ngo HV, Dimitrov S, Gassenmaier C, Lehmann R, Born J. 2017. Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. *Nat Commun.* Volume 8, Artikel 1984 2017.

Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. 2010. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *American Journal of Clinical Nutrition.* 6 2010, 91, S. 1550-9.

Broussard JL, Kilkus JM, Delebecque F, Abraham V, Day A, Whitmore HR, Tasali E. 2016. Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity.* 24, 1 2016, S. 132-8.

Collet TH, van der Klaauw AA, Henning E, Keogh JM, Suddaby D, Dachi SV, Dunbar S, Kelway S, Dickson SL, Farooqi IS, Schmid SM. 2016. The Sleep/Wake Cycle is Directly Modulated by Changes in Energy Balance. *Sleep.* 39, 9 2016, S. 1691-700.

Dalla Man C, Campioni M, Polonsky KS, Basu R, Rizza RA, Toffolo G, Cobelli C. 2005. Two-Hour Seven-Sample Oral Glucose Tolerance Test and Meal Protocol. *Minimal Model Assessment of β -Cell Responsivity and Insulin Sensitivity in Nondiabetic Individuals.* Volume 53, Issue 11 2005, S. 3265-3273.

DeFronzo, RA, Tobin JD, Andres R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol,* 237: E214-23.

Eaton RP, Berman M, Steinberg D. 1969. Kinetic studies of plasma free fatty acid and triglyceride metabolism. *Journal of clinical investigation.* 48, 8 1969, S. 1560-79.

- Feld GB, Wilhelm I, Ma Y, Groch S, Binkofski F, Mölle M, Born J. 2013.** Slow wave sleep induced by GABA agonist tiagabine fails to benefit memory consolidation. *Sleep* 36, 1317–26.
- Folstein MF, Luria R. 1973.** Reliability, validity, and clinical application of the Visual Analogue Mood Scale. *Psychological Medicine*. 11 1973, 11, S. 479-86.
- Gronfier C, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrand N, Macher JP, Muzet A, Brandenberger G. 1997.** Temporal relationships between pulsatile cortisol secretion and electroencephalographic activity during sleep in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 103, 9 1997, S. 405-8.
- Hall MH, Muldoon MF, Jennings JR, Buysse DJ, Flory JD, Manuck SB. 2008.** Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep*. Volume 31, Issue 5 2008, S. 635-643.
- Herzog N, Jauch-Chara K, Hyzy F, Richter A, Friedrich A, Benedict C, Oltmanns KM. 2013.** Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*. Volume 38, Issue 10 2013, S. 2075-2082.
- Huppelsberg J, Walter K. 2013.** *Kurzlehrbuch Physiologie*. s.l. : Georg Thieme Verlag, 2013.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. 2007.** The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: rules, Terminology, and Technical Specifications. *American Academy of Sleep Medicine, Westchester*. 2007.
- Jung CM, Melanson EL, Frydendall EJ, Perreault L, Eckel RH, Wright KP. 2011.** Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *The Journal of Physiology*. 1 2011, 11, S. 235-44.
- Karlsruhe, MVZ Labor Diagnostik. 2017.** Adipositas, metabolisches Syndrom, Insulinresistenz und Diabetes; Neue präventive und therapierelevante Laboruntersuchungen. *Fachinformation*. 2017.
- Karpe F, Dickmann J, Frayn K. 2011.** Fatty Acids, Obesity and Insulin Resistance; Time for a Reevaluation. *Diabetes*. 10 2011, S. 2441-9.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. 2004.** Sleep Disturbance and Onset of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 27, 1 2004, 1, S. 282-3.
- Kellerer M, Häring HU. 2011.** Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Volume 6, 2011, S. 73-84.
- Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. 1999.** The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*. 1999, S. 3-6.
- Klingenberg L, Chaput JP, Holmbäck U, Visby T, Jennum P, Nikolic M, Astrup A, Sjödin A. 2013.** Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys. *Sleep*. 36, 1085-1090, 7 2013, S. 1085-1090.

Latta F, Leproult R, Tasali E, Hofmann E, Van Cauter E. 2005. Sex differences in delta and alpha EEG activities in healthy older adults. *Sleep*, 28 2005, S. 1525-1534.

Leproult R, Deliens G, Gilson M, Peigneux P. 2015. Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep*, 38 2015, S. 707-715.

Lowe MR, Butryn ML, Didie ER, Annunziato RA, Thomas JG, Crerand CE, Ochner CN, Coletta MC, Bellace D, Wallaert M, Halford J. 2009. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*. 53, 8 2009, S. 114-8.

Mallon L, Broman JE, Hetta J. 2005. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diabetes Care*. 28, 11 2005, 11, S. 2762-7.

Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. 2006. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 444, 11 2006, S. 610–613.

Matsuda M, DeFronzo RA. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22: 1462-70.

Meisinger C, Heier M, Loewel H. 2005. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*. 48, 2 2005, 2, S. 235-41.

Möller HJ, Laux G, Kapfhammer HP. 2007. *Psychiatrie und psychotherapie*. s.l. : Springer-Verlag, 2007.

Ngo HV, Claussen JC, Born J, Mölle M. 2013a. Induction of slow oscillations by rhythmic acoustic stimulation. *Journal of Sleep Research*. Volume 22, Issue 1 2013, S. 22-31.

Ngo HV, Martinetz T, Born J, Mölle M. 2013b. Auditory Closed-Loop Stimulation of the Sleep Slow Oscillation Enhances Memory. *Neuron*. Volume 78, Issue 3 2013, S. 545-553.

Nilsson PM, Roost M, Engstrom G, Hedblad B, Berglund G. 2004. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diabetes Care*. 27, 10 2004, 10, S. 2464-9.

Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, Van Cauter E. 1999. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Volume 84, Issue 9 1999, S. 3082-3092.

Rasch B, Friese M, Hofmann W, Naumann E. 2014. *Quantitative Methoden 1: Einführung in die Statistik für Psychologen und Sozialwissenschaftler*. s.l. : Springer-Verlag, 2014.

Rechtschaffen A, Kales A. 1968. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.* Volume 26. Washington, D.C. : Bethesda, Md., U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Networ, 1968. S. 644.

Santiago JCP, Ngo HV, Jickeli C, Peter A, Hallschmid M. 2018. Intensifying sleep slow oscillations does not improve metabolic control in healthy men. *Psychoneuroendocrinology.* 99;1-7, 8 2018, S. 1-7.

Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, Born J, Schultes B. 2009. Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2009, 90.

Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. 2015. The metabolic burden of sleep loss. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* Volume 3 2015, S. 52-62.

Seelig HP, Meiners M. 2012. Laborwerte: klar und verständlich. *Gräfe und Unzer Verlag.* 2012, S. 54-56.

Shaw ND, McHill AW, Schiavon M, Kangarloo T, Mankowski PW, Cobelli C, Klerman EB, Hall JE. 2016. Effect of Slow Wave Sleep Disruption on Metabolic Parameters in Adolescents. *Sleep.* 39, 8 2016, S. 1591-9.

Shechter A, Rising R, Albu JB, St-Onge MP. 2013. Experimental sleep curtailment causes wake-dependent increases in 24-h energy expenditure as measured by whole-room indirect calorimetry. *The American journal of clinical nutrition.* 12 2013, 12, S. 1433-9.

Spiegel K, Luthringer R, Follenius M, Schaltenbrand N, Macher JP, Muzet A, Brandenberger G. 1995. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep.* 18, 9 1995, S. 543-8.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 354, 10 1999, S. 1435-9.

Stamatakis KA, Punjabi NM. 2010. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest.* Volume 137, Issue 1 2010, S. 95-101.

Stefan N, Fritsche A, Häring H, Stumvoll M. 2001. Effect of experimental elevation of free fatty acids on insulin secretion and insulin sensitivity in healthy carriers of the Pro12Ala polymorphism of the peroxisome proliferator--activated receptor-gamma2 gene. *Diabetes.* 5 2001, S. 1143-8.

Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. 1994. Testtheoretische Analysen des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogens (MDBF). *Diagnostica.* 4(40), 1994, S. 320-328.

Steyer R, Schwenkmezger P, Notz P, Eid M. 1997. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Göttingen: *Hogrefe Verlag,* 1997.

St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keeffe M, Choudhury AR, Jones PJ. 2011. Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy

expenditure in normal-weight individuals. *American journal of clinical nutrition*. 8 2011, S. 410-416.

St-Onge MP, Roberts AL, Shechter A, Choudhury AR. 2016. Fiber and saturated fat are associated with sleep arousals and slow wave sleep. *J. Clin. Sleep Med.* 12 2016, S. 19–24.

Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. 2008. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Volume 105, Issue 3 2008, S. 1044-1049.

Waldhäusl W. 2003. Endokrinium und Stoffwechsel: 27. Symposium der Gesellschaft für Fortschritte in der Inneren Medizin. *Georg Thieme Verlag*. 2003.

WHO. 2016. *WHO Library Cataloguing-in-Publication Data* Global report on diabetes. 1. Diabetes Mellitus – epidemiology. 2. Diabetes Mellitus – prevention and control. 3. Diabetes, Gestational. 4. Chronic; Disease. 5. Public Health. I. World Health Organization. ISBN 978924156257.

7. Erklärung zum Eigenanteil an der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie durchgeführt. Die Betreuung der Doktoranden (Frau Sauter und Frau Jickeli) fand durch Herrn Prof. Dr. Hallschmid, Herrn Dr. Ngo und Herrn Santiago, MD, statt.

Die Studienidee sowie den Ablauf konzipierte Herr Prof. Dr. Hallschmid in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Ngo und Herrn Santiago, MD.

Die Probandenrekrutierung, die Voruntersuchung der Probanden und die Betreuung der Eingewöhnungsnacht wurde von Frau Sauter und der Autorin in Zusammenarbeit durchgeführt.

Die Betreuung der Probanden während der Versuchsnächte (20.00 - 8.00 Uhr) übernahmen Frau Sauter und die Autorin zu gleichen Teilen. Den weiteren Verlauf des Versuches (bis 11.00 Uhr) betreute der Studienarzt, Herr Santiago, MD. Ihn unterstützte, als Wissenschaftliche Hilfskraft, Herr Radloff. Die Blutanalysen führte Herr Prof. Dr. Peter von der Medizinischen Klinik Tübingen durch.

Die Analyse der Polysomnogramme und die Zuordnung der Schlafstadien erfolgte gleichermaßen durch Frau Sauter und die Autorin. Herr Dr. Ngo wertete die ASR aus und stand für technische Fragen zur Verfügung. Die statistische Auswertung der Tests (OGTTs, Cortisol-Werte, Kalorimetrie, Testfrühstück, PVT, Wortflüssigkeitstest und Wortpaare-Lernen) und der Fragebögen (SSS, MDBF, VAS und „Skala zur Macht des Essens“), erfolgte durch Herrn Santiago, MD.

Ich, Carola Jickeli, versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 29.01.2019

8. Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden veröffentlicht:

Santiago JCP, Ngo HV, **Jickeli C**, Peter A, Hallschmid M. 2018. Intensifying sleep slow oscillations does not improve metabolic control in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*. 99;1-7, 8 2018, S. 1-7.

9. Danksagung

Bedanken möchte ich mich in erster Linie bei Herrn Prof. Dr. Manfred Hallschmid für das Überlassen des Dissertationsthemas, die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Materialien sowie die wertvolle Beratung und Betreuung während des gesamten Promotionszeitraums.

Großer Dank geht auch an Herrn Dr. Hong-Viet Ngo und Herrn Joao Santiago für die hilfreiche Anleitung zur Durchführung der Versuche und für die Betreuung während des Versuchszeitraumes sowie die Unterstützung bei der Auswertung der Daten.

Bei Frau Marie Sauter bedanke ich mich für die sehr gute Zusammenarbeit und Motivation bei der Durchführung der Versuchsnächte. Auch bei Herrn Michael Radloff möchte ich mich für die Hilfeleistungen bei den Versuchen bedanken.

Vielen Dank an Herr Prof. Dr. Andreas Peter für die Durchführung der Blutanalysen in der Medizinischen Klinik Tübingen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen Probanden für die motivierte und kooperative Teilnahme an der Studie.

Herzlicher Dank geht an meine Familie, insbesondere an meinen Ehemann, für die vielseitige Unterstützung und Motivation.

Anhang

Tabelle A1: Werte des OGTTs

Parameter	Zeitpunkt	Bedingung	Mittelwert	± SEM	t (14)	p-Wert	
C-Peptid			pmol/L				
	0	Kontrolle	330,07	18,97	16,67	0,49	
		Stimulation	313,40	17,14			
	30	Kontrolle	1540,80	131,20	-124,73	0,45	
		Stimulation	1665,53	183,00			
	60	Kontrolle	1888,07	139,55	-160,93	0,17	
		Stimulation	2049,00	134,00			
	90	Kontrolle	1694,60	122,94	23,73	0,85	
		Stimulation	1670,87	98,38			
	120	Kontrolle	1412,27	89,77	9,07	0,94	
		Stimulation	1403,20	101,34			
	Glukose			mmol/L			
		0	Kontrolle	4,66	0,13	0,12	0,25
			Stimulation	4,54	0,08		
30		Kontrolle	8,02	0,37	-0,16	0,68	
		Stimulation	8,18	0,29			
60		Kontrolle	7,47	4,50	0,04	0,92	
		Stimulation	7,44	3,55			
90		Kontrolle	6,09	0,38	-0,21	0,68	
		Stimulation	6,29	0,31			
120		Kontrolle	5,75	0,28	0,45	0,13	
		Stimulation	5,31	0,27			

Parameter	Zeitpunkt	Bedingung	Mittelwert	± SEM	t (14)	p-Wert	
Insulin			pmol/L				
	0	Kontrolle	52,40	6,65	2,87	0,73	
		Stimulation	49,53	5,46			
	30	Kontrolle	659,67	80,39	-88,73	0,42	
		Stimulation	748,40	113,19			
	60	Kontrolle	628,47	77,86	-16,00	0,83	
		Stimulation	644,47	81,64			
	90	Kontrolle	403,67	47,38	12,33	0,86	
		Stimulation	391,33	43,93			
	120	Kontrolle	325,07	50,58	40,20	0,47	
		Stimulation	284,87	31,87			
	NEFA			µmol/L			
		0	Kontrolle	339,07	37,10	22,40	0,57
			Stimulation	316,67	33,46		
30		Kontrolle	222,47	35,88	16,53	0,60	
		Stimulation	205,93	20,68			
60		Kontrolle	92,47	15,82	20,73	0,11	
		Stimulation	71,73	10,42			
90		Kontrolle	61,73	11,74	15,67	0,26	
		Stimulation	46,07	9,28			
120		Kontrolle	46,07	9,53	19,93	0,08	
		Stimulation	26,13	5,18			