

Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie
München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer

**Untersuchungen zum Einfluss von Ghrelin auf das Schlaf-EEG und
die assoziierte nächtliche Hormonaktivität bei gesunden Probanden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jutta Weikel

aus

Bensheim

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. M. Huber
Prof. Dr. med. A. Danek

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 09.06.2005

Inhaltsverzeichnis

SCHLAF UND SCHLAFREGULATION	4
Schlaf-Elektroenzephalogramm	4
Schlafprofil des Gesunden	5
Veränderungen des Schlafes im Alter	6
Modelle der Schlaf-Wach-Regulation.....	6
Chronobiologische Modelle	6
Das Zwei-Prozess-Modell von Borbély	7
Theorie der schlafinduzierenden Substanzen.....	9
Cholinerg-aminerges Modell der NonREM-REM-Schlafregulation	10
HORMONELLE SEKRETION UND SCHLAFREGULATION	11
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse).....	11
Manipulationen des Schlaf-Wach-Rhythmus	12
Einfluss von ACTH	14
Einfluss von CRH	14
Einfluss von Corticosteroiden	15
Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse (HPS-Achse)	17
Schlaf und Wachstumshormonsekretion	18
Einfluss von Somatostatin	20
Einfluss von GHRH.....	21
Interaktionen zwischen HPA- und HPS-Achse	25
Wachstumshormon-Sekretagoge	26
Wachstumshormon-Sekretagoge und Schlaf	29
GHRP-6	29
GHRP-2	30
Hexarelin	30
MK-677	31
Ghrelin	31

FRAGESTELLUNG	35
MATERIAL UND METHODEN	37
Versuchspersonen	37
Versuchsprotokoll	37
Polysomnografie	39
Schlafendokrinologische Parameter	40
Einfluss der Blutentnahme auf das Schlaf – EEG	41
Datenauswertung	41
Konventionelle Schlafparameter-Analyse	41
Visuelle Auswertung der EEG-Daten.....	42
Quantitative EEG-Auswertung	44
Hormonbestimmungen	45
Appetitverhalten.....	46
Statistische Auswertung	46
ERGEBNISSE	47
Konventionelle Schlaf-EEG-Analyse	47
Quantitative EEG-Analyse - Spektralanalyse	52
Schlafendokrinologische Parameter	53
Sonstige Effekte unter Ghrelin	57
DISKUSSION	58
Einfluss von Ghrelin auf den Schlaf	58
Einfluss von Ghrelin auf die nächtliche hormonelle Sekretion	59
Effekte durch pulsatile Ghrelin-Applikation auf die nächtliche hormonelle Sekretion	63

Zusammenhang zwischen nächtlicher hormoneller Sekretion und Schlaf 64

ZUSAMMENFASSUNG 68

REFERENZEN 72

Schlaf und Schlafregulation

Schlaf-Elektroenzephalogramm

Mit der Entwicklung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Berger 1929 (19) wurde es erstmals ermöglicht, hirnelektrische Impulse aufzuzeichnen und Aussagen über die Aktivität und Funktionsweise zentralnervöser Strukturen zu gewinnen. 1937 zeichneten Loomis, Harvey und Hobart (87) erstmals ein EEG während des Schlafes auf, welches auf aktive Gehirnprozesse im Schlaf hinwies. Damit war es erstmalig möglich nachzuweisen, dass der Schlaf nicht, wie lange Zeit vermutet, ein passiver, dem Koma oder Tod ähnlicher Zustand ist, sondern ein Zustand aktiver zentralnervöser Prozesse. Aserinsky und Kleitman beschrieben 1953 (14), dass sich die Aktivität des Gehirns im Schlaf eindeutig vom Wachzustand unterscheidet und in zwei funktionelle Zustände unterteilt werden kann. Sie grenzten dabei den Non-REM Schlaf vom REM (rapid-eye-movement)-Schlaf ab, in dem niedrigamplitudige Wellen unterschiedlicher Frequenz, schnelle konjugierte Augenbewegungen und ein herabgesetzter Muskeltonus auftreten.

Nach dem 1968 eingeführten Klassifikationssystem von Rechtschaffen und Kales (118) wird der NonREM-Schlaf heute in vier Schlafstadien eingeteilt. Diese lassen sich gut vom Wachzustand abgrenzen, bei dem sich im EEG eine schnelle Alpha-Aktivität, rasche Augenbewegungen und eine relativ hoher Muskeltonus zeigten.

NonREM Stadium 1: Die im Wach-EEG vorherrschende Alpha-Aktivität (8-13 Hz) nimmt ab und Theta-Aktivität mit niedriggespannten Frequenzen von 2-7 Hz tritt auf. Es finden sich Vertex-Wellen (Amplitude bis 250 μ V), langsame, rollende Augenbewegungen und ein abnehmender Muskeltonus.

NonREM Stadium 2: Es findet sich ein niedriggespanntes EEG mit verschiedenen Frequenzen. Langsamwellige Delta-Aktivität (0,5-2 Hz) darf nur mit einem Anteil bis zu 20 % im Beobachtungszeitraum auftreten. Graphoelemente sind das charakteristische Zeichen dieses Stadiums: Schlafspindeln treten auf als wellenförmige Modulationen mit einer Frequenz von 12-15 Hz und einer Dauer von mindestens 50 ms. Weiterhin findet man K-Komplexe, die sich als biphasische

Potentialschwankungen mit einer Frequenz von 1-2 Hz und Amplituden von 100-240 μV darstellen. Hiermit wird das Einschlafen definiert.

NonREM Stadium 3: Es findet sich eine Zunahme der hochamplitudigen Delta-Aktivität auf mindestens 20-50 % im beobachteten Zeitraum. Die Amplituden weisen eine Mindesthöhe von 75 μV auf. Vereinzelt finden sich noch Schlafspindeln.

NonREM Stadium 4: Der Anteil der Delta-Aktivität beträt mehr als 50 % im beobachteten Zeitraum. Schlafspindeln finden sich nur noch selten.

Mit dem Übergang von Stadium 1 in Stadium 2 beginnt das Einschlafen. Die Schlafstadien 1 und 2 werden als leichter Schlaf, die Stadien 3 und 4 als Tiefschlaf (engl.: slow wave sleep, SWS) bezeichnet. Nach McCarley (1982) (90) können Wachzustand, REM-Schlaf und NonREM-Schlaf als sich abwechselnde Bewusstseinsausprägungen interpretiert werden. Die Wechsel von NonREM-Schlaf zu REM-Schlaf während der Schlafperiode können auch als phasische Episoden bezeichnet werden. Diese Phasen treten während der Nacht alternierend auf, wobei sich bestimmte Gesetzmäßigkeiten des Phasenwechsels beschreiben lassen (39). Die Abfolge einer NonREM/REM Sequenz nennt sich auch Zyklus.

Schlafprofil des Gesunden

Während des normalen Nachtschlafes beim Gesunden werden NonREM/REM-Zyklen vier bis fünfmal durchlaufen und dauern jeweils etwa 100 Minuten an. Die Anteile von NonREM- und REM-Schlaf innerhalb der einzelnen Zyklen verändern sich während der Schlafperiode: zu Beginn der Nacht tritt vor allem Tiefschlaf während der NonREM-Periode auf, die beim jüngeren Erwachsenen 60 bis 90 Minuten dauern kann, ehe sich eine kurze REM-Episode anschließt (25). Mit dem erneuten Auftreten von Stadium 2 wird der Zyklus beendet. Im Verlauf der Nacht finden sich beim Gesunden eine Reduktion des NonREM-Schlafes und eine Zunahme der REM-Schlaf-Dauer und der schnellen Augenbewegungen (160). In der Regel findet sich Tiefschlaf nur in den ersten beiden Zyklen einer Nacht, in späteren NonREM-Sequenzen herrscht das Schlafstadium 2 vor (116).

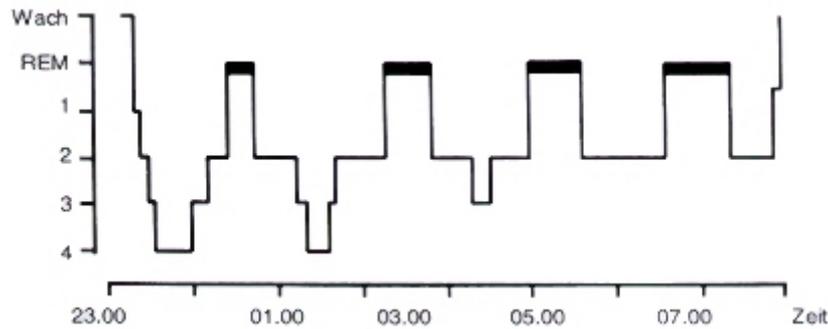


Abb. 1 Schlafprofil eines jungen gesunden Probanden

Veränderungen des Schlafes im Alter

Bereits 1984 zeigten Feinberg und Mitarbeiter, dass Veränderungen des Tiefschlafes mit dem Alter korrelierten (48). Mehrere nachfolgende Studien konnten übereinstimmend zeigen, dass sich mit zunehmenden Alter Veränderungen des Schlafmusters zeigten (24). Während des Alterns kommt es zu einer Verminderung der Schlafkontinuität und Schlaffeffizienz, die aus der Zunahme der Einschlaf latenz und der nächtlichen Aufwachereignisse, verbunden mit einem Anstieg der nächtlichen Wachphasen resultieren. Es findet sich eine Reduktion des Tiefschlafes, vor allem des Stadium 4, mit einem Anstieg von leichtem Schlaf, vor allem des Stadium 1. Der Beginn der ersten REM-Episode (REM-Latenz) tritt früher auf (5; 20; 96; 150). Bezüglich der REM-Schlaf-Episoden ist die Literaturlage widersprüchlich: in einigen Untersuchungen ließen sich für die Parameter REM-Episoden und REM-Latenz keine Veränderungen während des Alterns finden (119), wohingegen andere Arbeitsgruppen eine deutliche Verminderung des REM-Schlafes im Alter berichteten (117; 155).

Modelle der Schlaf-Wach-Regulation

Chronobiologische Modelle

Einige Modelle beschäftigen sich mit der Frage, welche Mechanismen innerhalb einer 24-Stunden-Periode für den rhythmischen Wechsel von längeren Wachphasen und kürzeren Schlafphasen verantwortlich sind. Es wird davon ausgegangen, dass für die Schlaf-Wach-Regulation ein oder mehrere Oszillatoren ("innere Uhren"), mit Lokalisation vor allem im Nucleus suprachiasmaticus und im Hypothalamus, zuständig sind. Das Multi-Oszillatoren-Modell von Wever (1979) und

Kronauer et al. (1982) (82; 158) geht von mindestens zwei voneinander abhängigen Oszillatoren aus. Der Typ-I-Oszillator reguliert Körperkerntemperatur, REM-Schlaf- und Cortisol-Sekretion, der Typ-II-Oszillator steuert den Schlaf-Wach-Rhythmus, Hauttemperatur und Wachstumshormon-Ausschüttung. Dieser Oszillator ist direkt abhängig von der Funktion des Typ-I-Oszillators und von externen Zeitgebern, zum Beispiel Hell-Dunkel-Wechseln.

Albrecht und Mitarbeiter (2) stellten 1997 genetische Befunde vor, in denen sie zwei „Zirkadian-Gene“, *mper1* und *mper2*, beschreiben, die im Nucleus suprachiasmaticus lokalisiert sind. *Mper 1* wird nach Lichtexposition exprimiert, hält in Dunkelheit den zirkadianen Rhythmus aufrecht und kann auf einen neuen Hell-Dunkel-Rhythmus umkonditioniert werden. *Mper 2* besitzt eine ähnliche Funktion, die sich mit *mper 1* zeitlich überlappt, jedoch asynchron mit einer Verschiebung von vier Stunden auftritt. *Mper 1* kann damit als lichtabhängiger Zeitgeber angesehen werden, durch den neben anderen Einflussgrößen ein Hell-Dunkel-Rhythmus generiert werden kann.

Das Zwei-Prozess-Modell von Borbély

Dieses Modell basiert auf der Beobachtung, dass das Schlafbedürfnis mit der Dauer der Wachzeit zunimmt, während über die Dauer des Schlafes die Schlaftiefe abnimmt. Borbély beschrieb 1982 ein Zwei-Prozessmodell (23), dem eine homöostatische Komponente (Prozess S) und eine periodische (zirkadiane) Komponente (Prozess C) zugrunde liegt. Prozess S entspricht der Schlafintensität, die der vom Schlaf-Wach-Verhalten abhängigen Schlafbereitschaft im Wachzustand entspricht. Borbély konnte zeigen, dass zwischen der Tiefschlafmenge und der vorangegangenen Wachzeit ein linearer Zusammenhang besteht: je länger die dem Schlaf vorhergehende Wachzeit ist, desto mehr Tiefschlaf kann registriert werden. Das physiologische Korrelat des Tiefschlafes im Prozess S ist die langsamwellige Aktivität im Schlaf-EEG (engl.: slow wave activity, SWA), die sich in der Frequenzanalyse als eine Zunahme der Delta-Wellen (Frequenzbereich 0,78-3,9 Hz) darstellt. Im Verlauf der Nacht nimmt dieser Prozess S exponentiell mit der Schlafdauer ab. Prozess C gilt als schlafunabhängiger Oszillator und entspricht einer inneren Uhr mit stabilem zirkadianem Rhythmus. Dieser ist verantwortlich für die

Zeitpunkte der Schlaf- und Wachphasen im Tagesverlauf. Sein Verlauf ist abhängig vom Rhythmus der Körperkerntemperatur, so dass sich in den Nacht- und frühen Morgenstunden bei niedriger Körperkerntemperatur eine hohe Schlafbereitschaft einstellt.

Das Zusammenwirken beider Prozesse reguliert damit den optimalen Zeitpunkt des Einschlafens (hohes Prozess-S-Niveau, abfallendes Prozess-C-Niveau) und des Aufwachens (vice versa). In Abb. 2 entspricht die effektive Schlafbereitschaft der Differenz der Kurven S und C.

In der ursprünglichen Version des Modells durch Borbély kam dem REM-Schlaf zunächst wenig Bedeutung zu. In der modifizierten Version durch Achermann (1) wird davon ausgegangen, dass eine ultradian oszillierende Variable mit einer REM-Schlaf auslösenden Schwelle interagiert. Dies bedeutet, dass REM-Schlaf auftritt, sobald die langsamwellige Delta-Aktivität unter einen bestimmten Schwellenwert abfällt. In diesem Modell werden Befunde der Schlafforschung und Erkenntnisse aus der chronobiologischen Forschung gemeinsam betrachtet.

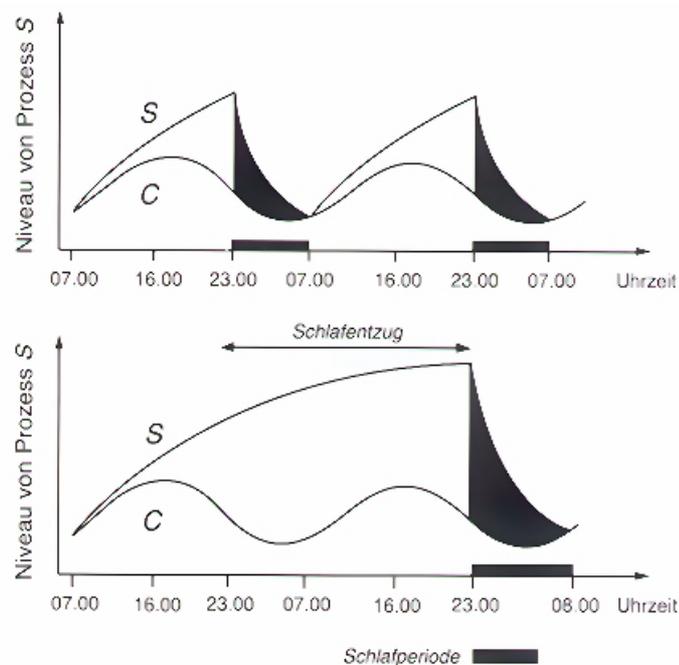


Abb. 2 Zwei-Prozess-Modell nach Borbély (1980, 1982)

Theorie der schlafinduzierenden Substanzen

Lange Zeit wurde nach Substraten gesucht, die Schlaf induzieren können bzw. ein Aufwachen bewirken. Man ging davon aus, dass sich schlafinduzierende Substanzen während der Wachphasen akkumulieren und während der Schlafperiode abbauen. Mit Entwicklung neuer analytischer und medizintechnischer Methoden in der Erforschung des Schlafes wurde es möglich, körpereigene Substanzen, die mit dem Schlaf-Wach-Verhalten korrelieren, im Blut zu untersuchen.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts beschrieb bereits Piéron (115) ein sogenanntes „Hypnotoxin“ als zugrundeliegende Ursache der physiologischen Schlafregulation. Seine Aussagen stützten sich auf Beobachtungen, dass durch Schlafentzug in verschiedenen Körperflüssigkeiten Substanzen akkumulieren, die in der Lage sind, Schlaf zu induzieren, sogenannte Schlaffaktoren oder Hypnotoxine, wie z.B. Kohlendioxid. Extrahiert aus Hirngeweben, Liquor cerebrospinalis und Blut schlafdeprivierter Hunde waren diese Substanzen in der Lage, bei gesunden wachen Hunden Schlaf oder einen schlafähnlichen Zustand hervorzurufen.

Monnier (1977) gelang es, ein neues Nonapeptid, das Delta-schlafinduzierende Peptid (DSIP), zu identifizieren (98). Pappenheimer et al. (1982) isolierten aus dem Liquor schlafdeprivierter Schafe eine Substanz, Faktor S, die als Muramyl-Peptid identifiziert, über die Stimulation von Interleukin 1 wirksam sein könnte (111). Als schlafinduzierende Substanzen werden weiterhin diskutiert: Prostaglandin 2, Hormone wie z.B. TSH (26) oder Uridin, ein Pyrimidin Nukleosid, das als RNA-Bestandteil im Körper vorkommt, eine oxidierte Form des Glutathion (GSSG), das im Gehirn von Säugern hauptsächlich in Form von GSH vorliegt und möglicherweise über eine Modulation der Neurotransmission auf synaptischer Ebene des GABA - Uridin-Rezeptor-Komplexes und des Glutamat-Rezeptors geregelt wird (80). Eine Schlafinduktion könne über die beiden reziproken Haupttransmittersysteme, dem inhibierenden GABAergen und dem exzitatorischen glutamatergen System vermittelt werden, die auf komplementäre Weise die neuronale Aktivität modulieren

Bisher sind über 30 Substanzen isoliert worden, die potentiell den Schlaf initiieren. Neben klassischen Neurotransmittern sind dies auch Peptide, Vitamine,

Immunmediatoren, wie z.B. die Zytokine, und Hormone. Es kann heute davon ausgegangen werden, dass schlafinduzierende und schlafaufrechterhaltende Mechanismen auf verschiedenen Ebenen parallel agieren oder Teil einer Kaskade von Ereignissen darstellen (83).

Cholinerg-aminerges Modell der NonREM-REM-Schlafregulation

Jouvet (74) beschäftigte sich mit den Einflüssen von Neurotransmittern in der Schlafregulation und maß den Monoaminen Serotonin und Noradrenalin eine zentrale Bedeutung bei der Induktion und Regulation von Tiefschlaf und REM-Schlaf bei. Serotonin wurde dabei mit dem NonREM-Schlaf und Noradrenalin mit dem REM-Schlaf in Verbindung gebracht. McCarley und Hobson (66; 91) konnten einen dualistischen Effekt von noradrenerg-serotonerger und cholinerg Neurotransmission auf die Schlafregulation nachweisen. Sie gingen davon aus, dass Steuerungszentren für NonREM- und REM-Schlaf hauptsächlich im Hirnstamm lokalisiert sind. Hier kommt dem Zusammenspiel aminerg und cholinerg Neuronenverbände eine entscheidende Rolle in der zyklischen Abfolge von NonREM- und REM-Schlaf zu. Noradrenerge Neurone im Locus coeruleus und serotonerge Neurone der Raphe-Kerne zeigen im Wachzustand und in der frühen Tiefschlafphase die höchste Aktivität, die eine Hemmung cholinerg Neurone im gigantozellulären Tegmentum bewirkt. Im Verlauf der Tiefschlafepisode nimmt der noradrenerg-serotonerge Einfluss sukzessive ab, wodurch es zu einer Aktivitätszunahme der cholinerg Neurone und Auftreten von REM-Schlaf charakteristischer Phänomene kommt. Eine Zunahme der Aktivität in der cholinerg Transmission bewirkt nun ihrerseits ein Ansteigen der Aktivitätsmuster in den noradrenerg-aminerg Neuronen, wodurch REM-Schlaf inhibiert und eine neue NonREM-Periode initiiert wird. Damit kommt den noradrenerg-serotonerg Neuronenverbänden eine inhibitorische und den cholinerg Neuronenverbänden eine exzitatorische Funktion in der Entstehung von REM-Schlaf zu. Im Verlauf der Nacht wechseln sich die Einflüsse beider Systeme wellenförmig ab und bedingen so das zyklische Auftreten von REM- und NonREM-Episoden.

Die Annahme einer Interaktion anatomisch exakt lokalisierter Neurone musste 1986 aufgrund neuerer Forschungsergebnisse revidiert und auf weiter

verzweigte cholinerge und aminerge Netzwerke ausgedehnt werden. Die Steuerzentren des REM-Schlafes werden jetzt auch in übergeordneten Hirnarealen, wie etwa dem limbischen System oder in bestimmten Gebieten des Thalamus angenommen. Auch zirkadiane Faktoren wurden mit einbezogen (66; 92; 93; 138). Das von Hobson und McCarley formulierte Modell geht von auf- und abbauenden Prozessen in der cholinergen und serotonerg-aminergen Transmission aus, die fließend ineinander übergehen und ein zyklisches Auftreten von REM- und Non-REM-Episoden bewirken. Dagegen schlägt Sakai (121) eine sogenannte On-Off-Interaktion der cholinergen und aminergen Systeme vor und bezieht eine gleichwertige inhibierende Aktivität auf das jeweils andere System mit ein. Für das Auftreten von REM-Schlaf ist seiner Ansicht nach neben der Abnahme inhibierender Einflüsse aminergener Neurone, vor allem die Aktivierung cholinergischer REM-ON-Neurone verantwortlich.

Hormonelle Sekretion und Schlafregulation

Durch die Entwicklung neuer moderner labortechnischer Analyse-Methoden (u.a. Radioimmunoassay, RIA, Chemilumineszenz) wurde es möglich, körpereigene Hormone nachzuweisen und zu analysieren. Vor allem die Möglichkeit, kontinuierlich nächtliche Blutabnahmen durchzuführen, erlaubte eine genaue Analyse und Identifikation charakteristischer zirkadianer Hormonprofile. Es zeigte sich, dass einige Hormone nur in bestimmten Abschnitten der Nacht sezerniert werden, woraus sich Hinweise auf eine mögliche Beziehung zwischen der hormonellen Sekretion und dem Schlaf-EEG ergaben. Weiterhin bewirken Manipulationen am Schlaf-Wach-Verhalten Veränderungen im nächtlichen hormonellen Sekretionsmuster. Umgekehrt führen Applikationen von Hormonen zu Effekten auf das Schlaf-EEG. Hier kommt der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) und der Hypothalamus-Hypophysen-Somatotropin-Achse (HPS-Achse) eine entscheidende Rolle in den Regulationsprozessen zu.

Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse)

Die Abfolge der hormonellen Kaskade des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems beginnt mit der Freisetzung von Corticotropin-freisetzendem

Hormon (engl.: Corticotropin-Releasing-Hormon, CRH) aus dem Hypothalamus, das auf hypophysärer Ebene die Sekretion von adrenocorticotrophem Hormon (ACTH) in die periphere Zirkulation stimuliert. ACTH aktiviert die Produktion und Freisetzung von Cortisol und anderen Corticosteroiden aus der Nebennierenrinde. Cortisol selbst wirkt über eine Feedback-Schleife inhibitorisch auf die CRH-Ausschüttung im Hypothalamus und die ACTH-Ausschüttung an der Hypophyse.

Die hormonelle Sekretion der HPA-Hormone unterliegt ausgeprägten zirkadianen Schwankungen: Bei gesunden Probanden ist in den ersten Stunden des nächtlichen Schlafes die Cortisolkonzentration niedrig und erreicht ein Minimum, den Nadir, in der Regel kurz nach Mitternacht. Daran schließt sich zwischen 02:00 Uhr und 03:00 Uhr ein erster steiler Anstieg der Cortisolkonzentration an. Steiger et al. beobachteten (136), dass sich an den ersten Cortisolgipfel ein erneuter Abfall der Cortisolsekretionsrate anschließt, bevor der Maximalanstieg beginnt, und bezeichneten diesen zweiten Tiefpunkt als einen zweiten Nadir. Zum Zeitpunkt des morgendlichen Erwachens erreicht der Cortisolwert dann sein Maximum. Der Verlauf von ACTH ist analog dem des Cortisols (153).

Auf Zusammenhänge zwischen der Aktivität der HPA-Achse und der Schlafregulation deutet hin, dass sich bei der Betrachtung der ersten bzw. zweiten Nachthälfte klare Unterschiede in der Aktivität beider physiologischer Systeme zeigen. In der ersten Nachthälfte sind die Cortisol-Plasmaspiegel niedrig und Non-REM-Schlaf, insbesondere Tiefschlaf, überwiegt. In der zweiten Nachthälfte findet sich eine deutlich erhöhte Cortisol-Aktivität, jedoch tritt kaum noch Tiefschlaf auf bei Zunahme des REM-Schlaf-Anteils. Weitzman et al. postulierten, dass der Tiefschlaf, vor allem während der ersten Nachthälfte, die Cortisolsekretion hemmt. Sie vermuteten weiterhin, dass das Ende des Tiefschlafes eine Triggerfunktion auf die Ausschüttung von Cortisol ausübt (153; 157).

Manipulationen des Schlaf-Wach-Rhythmus

Gegenüber kurzfristigen Veränderungen des Schlafrhythmus zeigt dieses Sekretionsmuster eine ausgeprägte Stabilität. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass nach einem transmeridianen Flug sich die zirkadiane

Cortisolsekretion erst nach etwa 14 Tagen an den veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus der neuen Zeitzone anpasste (42).

Auch durch intensive Manipulation des Schlaf-Wach-Rhythmus, bei dem gesunde Probanden einem 3-Stunden-Schlafwach-Rhythmus mit einer Stunde Schlaf und zwei Stunden Wachzeit über eine Dauer von 24 Stunden unterworfen wurden, blieb das normale Cortisolsekretionsmuster erhalten (156).

Die Arbeitsgruppe von Weitzman (154) verfolgte die Hypothese der schlafbedingten Cortisol-suppression weiter. Sie fanden bei gesunden Probanden, die einem um 180° phasenverschobenen Schlaf-Wach-Rhythmus unterworfen wurden - im Anschluss an eine Kontrollnacht mussten die Probanden einen Schlafentzug durchführen und durften erst am nächsten Morgen zum Zeitpunkt des normalen Erwachens mit dem Schlaf beginnen - eine Supprimierbarkeit der Cortisolsekretion durch den Schlaf. Im Vergleich zur normalen Schlafzeit war das Cortisol in der Untersuchungsnacht, in der die Probanden den Schlafentzug durchführten und wach waren, erhöht.

Born et al. (28) konnten jedoch zeigen, dass die Verschiebung des Einschlafzeitpunktes das nächtliche Cortisolsekretionsmuster ebenfalls verschob, jedoch ein selektiver Tiefschlaf-Entzug die Cortisolausschüttung nicht beeinflusste. Hier ist anzumerken, dass die Probanden den entzogenen Tiefschlaf in der folgenden Schlafzeit nachholten, so dass sich in den Kontroll- und Untersuchungs Nächten der Tiefschlaf-Anteil nicht unterschied.

In einer weiteren Studie führten Born et al. (29) eine selektive REM-Schlaf-Deprivation durch, die sie mit einer Non-REM-Schlaf-Deprivation verglichen. In beiden Fällen kam es zu einer Erniedrigung der Cortisolwerte im Vergleich zur Kontrollnacht. Eine weitere Untersuchung dieser Arbeitsgruppe zeigte nach kurzen Aufwachphasen und dem darauf folgenden leichten Schlaf bei gesunden Probanden konsistent erhöhte Cortisol-Werte (127). 1992 beschrieben Follenius und Mitarbeiter eine Cortisol-suppression unter prolongiertem Schlafentzug (49).

Einfluss von ACTH

Die Arbeitsgruppe von Gillin et al. (61) untersuchte die Wirkung von ACTH auf das Schlafmuster gesunder Probanden. Bei Gabe von ACTH zwölf Stunden vor dem Zubettgehen fand sich eine signifikante Reduktion des REM-Schlafes und des Tiefschlafes. Auch Born et al. (30) beobachteten nach ACTH-Infusion von 22:00 Uhr bis 07:00 Uhr eine Zunahme der Wachphasen, eine Verminderung des REM-Schlafes, einen Anstieg von Schlafstadium 1 und der Sekretion von Wachstumshormon (GH). In der gleichen Versuchsreihe bewirkte jedoch die Gabe von Cortisol eine Vermehrung des Tiefschlafanteils, wohingegen unter ACTH trotz nachweislich erhöhter peripherer Cortisolplasmaspiegel eine Reduktion von Tiefschlaf auftrat, so dass die Autoren die schlafmodulierenden Effekte von Cortisol nicht der Nebennierenfunktion zuschrieben.

Das ACTH-Fragment ACTH-(4-9), das keine adrenicotropen Effekte besitzt, zeigte nach pulsativer Gabe bei gesunden Probanden eine Verminderung der Schlafkontinuität mit vermehrten Wachphasen und eine Abnahme des Tiefschlafes, jedoch war kein Einfluss der peripheren Hormonsekretion nachweisbar. Damit ließ sich zeigen, dass eine zentralnervöse Wirkung des Peptids unabhängig von hormoneller Modulation möglich ist (131).

Einfluss von CRH

Born et al. (30) beobachteten beim Menschen bei Infusion von CRH von 22:00 Uhr bis 07:00 Uhr keine signifikanten Veränderungen des Schlaf-EEGs und nur eine mäßige Cortisolerhöhung in der zweiten Hälfte der Nacht.

Im Gegensatz dazu fanden Holsboer et al. (68), dass die pulsatile Gabe von CRH (4 x 50 µg) in der Zeit von 22:00 Uhr bis 01:00 Uhr bei gesunden Probanden den Tiefschlaf in der zweiten Nachthälfte und den REM-Schlafanteil am Gesamtschlaf signifikant reduzierte. Gleichzeitig erfolgte ein Anstieg der Cortisolsekretion vor allem in der ersten Nachthälfte und eine Verminderung der GH-Sekretion über die ganze Nacht. Die Autoren gingen nach Applikation des Hormons von einer schnellen peripheren Hormonantwort in der ersten Nachthälfte, jedoch von

einer verzögerten Wirksamkeit auf den Schlaf aus, welche sich in der Tiefschlafabnahme der zweiten Nachthälfte zeigte. Da die Cortisolsekretion erhöht war und dies im allgemeinen zu einer Vermehrung von Tiefschlaf führt (s.u.; (27)), interpretieren die Autoren hier die Abnahme von Tiefschlaf als direkten zentralen CRH-Effekt.

Ähnlich fand die Arbeitsgruppe von Tsuchiyama (148) nach intravenöser CRH-Gabe bei gesunden Probanden eine Störung des Tiefschlafes und eine Zunahme der Schlafstadien 1 und 2.

Einfluss von Corticosteroiden

Außer Manipulationen am Schlaf-Wach-Rhythmus und Applikation der Hypothalamushormone ACTH und CRH haben auch peripher applizierte Corticosteroide einen Einfluss auf die Hormone der HPA-Achse und den Schlaf. Unter exogener Gabe von Glucocorticoiden fanden verschiedene Arbeitsgruppen eine deutliche REM-Schlaf-Reduktion (58), jedoch zeigte sich nicht bei allen eine Beeinflussung des Tiefschlafanteils. Hierzu ist anzumerken, dass die unterschiedlichen Applikationsformen (oral versus intravenös; einmalige versus pulsatile Applikation bzw. Dauerinfusion) eine entscheidende Rolle in der Auswirkung des Glucocorticoids auf den Schlaf zu haben scheinen.

Bei gesunden Probanden beobachteten Born und Mitarbeiter (30; 133) nach einer Infusion von Cortisol von 23:00 Uhr bis 07:00 Uhr eine Verringerung des REM-Schlaf-Anteils und eine Zunahme des Tiefschlafes.

Auch nach mehrfacher pulsatile Applikation von 17:00 Uhr bis 07:00 Uhr konnte dieser Effekt nachgewiesen werden (57; 133). Weiterhin fand sich eine Reduktion der GH-Sekretion (58).

Bohlhalter et al. fanden bei älteren gesunden Probanden nach repetitiver Applikation von Cortisol in der Zeit von 17:00 Uhr bis 06:00 Uhr eine Zunahme von Schlafstadium 2 und Tiefschlaf und konnten ebenfalls eine Verringerung des REM-Schlaf-Anteils nachweisen. Sie äußerten, dass die Effekte auf Schlaf und

Hormonsekretion nach Cortisolgabe bei Älteren in ähnlicher, jedoch weniger ausgeprägten Weise auftreten als bei jüngeren Probanden (22).

Bereits 1972 konnten Gillin und Mitarbeiter nach einmaliger Gabe von 60 mg Prednison eine Vermehrung von leichterem Schlaf (Schlafstadium 1), Aufwachereignissen und eine Verringerung des REM-Schlaf-Anteils zeigen (60). Jedoch beeinflussten Prednisolon in niedrigerer Dosierung (60), 1 mg Dexamethason (48) oder 20 mg Fluocortolon (31) den Tiefschlaf nicht.

Zu einem gleichen Ergebnis kamen 1986 auch Fehm und Mitarbeiter (47), nachdem sie das synthetische Corticoid Dexamethason verabreichten. Sie beobachteten weiterhin eine Reduktion von Tiefschlaf an der Gesamtnacht. In der gleichen Studie fanden sie nach der Gabe von Cortisol ebenfalls eine REM-Schlaf-Reduktion und einen signifikanten Anstieg des Tiefschlafanteils.

Auch nach Gabe von Dexamethason 4 mg/d über einen Zeitraum von 4-6 Tagen fanden Born et al. (58) eine Abnahme von sowohl REM- als auch Tiefschlaf.

Unter dem Einfluss der Mineralcorticoide Aldosteron und Deoxycorticosteron (31; 134), wie auch nach Gabe des Mineralcorticoidrezeptor-Antagonisten Spironolacton (134) ließen sich keine Veränderungen der Schlafstruktur finden.

Bei Patienten mit Cushing Syndrom fanden Krieger und Glick (81) eine Tiefschlafabnahme unabhängig von einer durchgeführten Therapie bzw. dem Bestehen einer Hypercortisolämie. Auch Shipley et al. fanden bei einer gleichen Patientengruppe eine gestörte Schlafkontinuität und eine verkürzte REM-Latenz (125).

Antonijevic und Steiger untersuchten Patientinnen mit schubförmig verlaufender Multipler Sklerose unter intravenöser Methylprednisolontherapie. Die Behandlung erfolgte initial mit 500 mg/d Methylprednisolon intravenös über 5 Tage mit anschließender individueller Dosisreduktion bei Umstellung auf orale Medikation. Im Vergleich zu alters-gematchten gesunden Probandinnen fanden sich bei den Patientinnen bereits vor Beginn der Corticoid-Therapie Schlafveränderungen mit

diskreter Tiefschlafzunahme und Vermehrung von Schlaf-Stadium 2. Die erneute Schlafuntersuchung am Tag 10 der Behandlung ergab in der Patientinnen-Gruppe eine verkürzte REM-Latenz, eine Zunahme der REM-Dichte und eine Verminderung des Tiefschlafes. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich unter einer prolongierten Behandlung mit Corticosteroiden eine Veränderung des Schlafmusters findet, welches in ähnlicher Weise auch bei Patienten mit einer depressiven Erkrankung nachzuweisen ist (8).

Die Gabe des Cortisol-Synthese-Inhibitors Metyrapon bewirkte bei jungen gesunden Probanden eine Abnahme des Tiefschlafanteils, jedoch keine Veränderung des REM-Schlafes, eine Zunahme der ACTH-Sekretion und eine marginale Reduktion der Cortisolsekretion (72).

Unter dem Einfluss von Mifepriston (RU 486), einem gemischt Glucocorticoid- und Progesteronrezeptorantagonisten, war das Schlafmuster deutlich gestört (159).

Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse (HPS-Achse)

Durch den Einfluss von Wachstumshormon freisetzendem Hormon (engl.: growth hormone releasing hormone = GHRH) aus dem Hypothalamus wird Wachstumshormon (engl.: growth hormone = GH) aus dem Hypophysenvorderlappen ausgeschüttet.

Die Sekretion von GH erfolgt nach einem pulsatilem Schema. Thorner et al. (142) konnten zeigen, dass das Sekretionsmuster durch das Verhältnis zwischen GHRH und Somatostatin reguliert wird. GHRH wirkt als Impuls für die GH-Sekretion, wohingegen Somatostatin hemmend wirkt. Sie äußerten, dass die Abnahme der Somatostatin-Sekretion aus dem Hypothalamus zu einer Zunahme der pulsatilem Ausschüttung von GH aus der Hypophyse führt. Im Gegensatz dazu formulierten Hartman und Mitarbeiter (64) die Hypothese, dass GHRH für die Einleitung eines GH-Pulses verantwortlich ist, während die Amplitude des Pulses durch Somatostatin bestimmt wird. Beim Menschen führt dieses Zusammenspiel zu einem Sekretionsmuster, bei dem sich kurze Phasen der Sekretion mit längerdauernden Phasen der relativen Mindersekretion abwechseln. Die Amplitude und Frequenz der

GH-Ausschüttung ist weiterhin von einer Vielzahl weiterer Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Menstruationszyklus, Ernährung und allgemeinem Gesundheitszustand abhängig.

Ein Zusammenhang zwischen dem Schlaf und der GH-Sekretion lässt sich aufgrund enger zeitlicher Assoziation der GH-Sekretion mit dem Schlafbeginn verdeutlichen. Während des Tages finden sich nur wenige GH-Pulse ohne klar identifizierbare Sekretionsimpulse, wohingegen in der Zeit des Schlafbeginns ein deutlicher Sekretionsanstieg festzustellen ist (122; 139; 153). Der größte Anteil der Wachstumshormonsekretion innerhalb von 24 Stunden wird in der Zeit um den Einschlafzeitpunkt freigesetzt, die niedrigste Sekretion findet in der zweiten Nachthälfte statt (132; 153). Antonijevic et al. (7) konnten zudem geschlechtsspezifische Unterschiede in der Sekretion nachweisen. Der GH-Sekretionsgipfel beim Mann tritt unmittelbar nach Schlafbeginn auf, während das Sekretionsmuster bei der Frau einen uneinheitlicheren, auf mehrere, meist niedrigere Sekretionsgipfel verteilten Verlauf zeigt. Im Alter nimmt die GH-Sekretion deutlich ab, so dass der schlafassoziierte Anstieg der GH-Ausschüttung kaum noch nachweisbar ist (150).

Schlaf und Wachstumshormonsekretion

Es besteht eine enge Assoziation zwischen der GH-Sekretion und dem Schlafmuster, welches mehrere Studien zeigen konnten. Eine Verschiebung des Schlafbeginns führte zu einer Verschiebung des ersten GH-Sekretionspeaks (41; 139) und eine nächtliche Unterbrechung des Schlafes durch eine kurze Wachphase verursachte einen erneuten einschlafassoziierten GH-Peak (18). Während eines totalen Schlafentzuges trat bei gesunden jungen Männern der schlafassoziierte GH-Peak nicht auf, jedoch fand sich in der Erholungsnacht nach Schlafentzug zum Einschlafzeitpunkt ein erhöhter GH-Peak und eine intensivierete GH-Sekretion (18).

Schon früh gelangte man zu der Annahme, dass der GH-Peak speziell mit dem Tiefschlaf assoziiert ist, denn zusammen mit dem Einschlafprozess und dem GH-Peak fand sich ein erstes Auftreten von Tiefschlaf (engl.: SWS = slow wave sleep) (112; 122). Die Arbeitsgruppen von Pawel (1972), Rubin (1974) und Davidson

(1991) (41; 113; 120) konnten einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem ersten Auftreten von Tiefschlaf und der GH-Sekretion finden. Pawel zeigte sogar, dass der GH-Ausschüttung stets Tiefschlaf voranging. Ebenso konnten Holl et al. (67) in einer Studie an jungen gesunden Probanden zeigen, dass bei einer Untersuchung der GH-Spiegel im 30-Sekunden-Takt die maximale GH-Ausschüttung innerhalb von Minuten nach dem Auftreten von Tiefschlaf zu messen war. Es wurde daher postuliert, dass die Freisetzung von GH durch den Tiefschlaf initiiert wird.

Die Arbeitsgruppe um van Cauter (149) konnte nachweisen, dass sich während eines Aufwachereignisses in der Nacht eine zweifache und während einer Schlafensphase eine dreifache Erhöhung der GH-Sekretion finden lässt im Vergleich zu der GH-Sekretion während der Morgen- und Abendstunden. Etwa 70% der GH-Pulse waren zudem mit Tiefschlaf assoziiert. Weiterhin fand sich eine positive Korrelation zwischen der Menge an GH und der Menge an Tiefschlaf, die während des GH-Pulses auftrat.

Gegen die Annahme, dass Tiefschlaf und GH-Sekretion assoziiert sind, sprechen allerdings Studien, in denen sich der erste GH-Peak schon vor dem Beginn des Tiefschlafes finden ließ (73; 132). Steiger et al. (1987) fanden weiterhin bei 25 gesunden Kontrollprobanden eine GH-Ausschüttung zu Beginn der Nacht, die unabhängig vom Auftreten des Tiefschlafes war und sich bei sechs Probanden vor dem Schlafbeginn nachweisen ließ (132). In der Untersuchung von Mullington et al. (101) konnte zudem gezeigt werden, dass sich bei jungen gesunden Männern während eines Schlafentzuges in entspannter liegender Position kein Unterschied in der GH-Sekretion im Vergleich zur GH-Ausschüttung während des normalen Schlafes ergab. In einer Studie von van Cauter et al. (149) wurde deutlich, dass etwa ein Drittel der Tiefschlafepisoden nicht mit einer GH-Sekretion zusammen lagen.

In einer Untersuchung zum Einfluss von exogenem GH auf den menschlichen Schlaf fanden Mendelson et al. 1980 (95) nach Applikation einer hohen Dosis GH bei jungen gesunden Probanden eine Abnahme des Tiefschlafes und eine Zunahme des REM-Schlafes und der Wachzeit. Die Autoren spekulierten, dass die GH-Substitution sowohl zu einer Suppression des Growth-hormone-releasing-factors (= damalige

Bezeichnung für GHRH) im Rahmen einer Feedback-Hemmung als auch zu einer Stimulation des Growth-hormone-inhibiting-factors (= damalige Bezeichnung für Somatostatin) geführt haben könnte. Zwei weitere Studien konnten ebenfalls eine REM-Schlaf-Induktion nach GHRH-Applikation bei jungen gesunden Probanden feststellen (76; 89).

Åström und Mitarbeiter untersuchten den Schlaf und die schlafassoziierte GH-Sekretion bei Patienten mit Akromegalie und Minderwuchs (15; 16). Im Rahmen der gesteigerten GH-Sekretion bei Akromegalie fand sich eine Abnahme des Tiefschlafanteils. Die Autoren hielten hierbei nicht nur den erhöhten GH-Tonus sondern auch die dadurch bedingte supprimierte GHRH Sekretion als ursächlich für die Beeinflussung des Tiefschlafes. Jedoch fand sich in einer weiteren Patientengruppe mit Minderwuchs und einer deutlich verminderten hypophysäre GH-Sekretion auch eine Verminderung des Tiefschlafanteils, welcher sich auf eine verminderte Ausschüttung von GHRH aus dem Hypothalamus zurückführen lassen könnte.

Aufgrund der unterschiedlichen Studienergebnisse und Erklärungsmodelle zur Interaktion von Wachstumshormon und Schlaf wandte man sich ab von der Vorstellung, dass der Schlaf allein als Initiator der schlafassoziierten GH-Sekretion anzusehen wäre. Mendelson postulierte (94), dass von einer bidirektionalen Steuerung zwischen hormoneller Sekretion und Schlaf auszugehen wäre. In den weiterführenden Studien wurde daher nach einem gemeinsamen Regulator auf höherer Ebene mit gleichgerichtetem Einfluss auf Hormonsekretion und Schlaf gesucht.

Im Regelkreis des somatotrophen Systems wurden daher später die höhergeordneten hypothalamischen Hormone GHRH und Somatostatin näher betrachtet.

Einfluss von Somatostatin

Somatostatin wirkt als Gegenspieler des GHRH an der Hypophyse und übt einen hemmenden Einfluss auf die Ausschüttung von GH aus. Es ließ sich jedoch bei gesunden jungen Probanden weder bei Einzelbolus-Gabe, noch bei pulsatiler oder

kontinuierlicher Applikation eine Beeinflussung der Schlafstruktur finden (85; 112; 130). Allerdings zeigte die pulsatile Applikation von Somatostatin bei älteren gesunden Probanden eine schlafstörende Wirkung (55). Unter dem Einfluss des Somatostatin-Analogons Octreotid konnte jedoch auch bei jungen gesunden Probanden eine Schlafbeeinflussung mit Verminderung des Tiefschlafanteils gefunden werden (165). Octreotid gilt als wesentlich potenter in der Wirksamkeit an der Hypophyse, so dass sich damit die schlafstörende Wirksamkeit beim jungen Probanden im Gegensatz zu Somatostatin erklären ließe.

Einfluss von GHRH

Verschiedene Arbeitsgruppen konnten nachweisen, dass intracerebroventrikulär und intravenös verabreichtes GHRH bei Ratten, Mäusen und Kaninchen den Tiefschlaf fördert (45; 103; 105; 107; 152).

Garry et al. (59) untersuchten die Wirksamkeit von GHRH auf den humanen Schlaf an jungen gesunden Probanden und applizierten eine Einzeldosis von 50 µg GHRH entweder um 09:00 Uhr oder um 20:00 Uhr. Dabei fanden sie keine Beeinflussung des Schlafes und lediglich eine vermehrte GH-Ausschüttung nach Applikation der GHRH-Dosis am Abend. Auch die Einzelgabe von 0,5 µg/kg GHRH zum Zeitpunkt des Schlafbeginns hatte nur eine signifikante Zunahme der langsamen Aktivität in der Spektralanalyse des Schlafes während der ersten 100 Minuten nach Applikation zur Folge. Weitere Veränderungen des Schlafmusters, speziell Tiefschlafveränderungen, ließen sich nicht nachweisen. In den Hormonanalysen fand sich ein signifikanter Anstieg der GH-Sekretion ohne Beeinflussung der ACTH- oder Cortisolsekretion (84).

Drei unabhängige Arbeitsgruppen um Steiger, Kerkhofs und Marshall konnten in ihren Studien nachweisen, dass die pulsatile Applikation von GHRH zu Schlafbeginn schlaffördernd wirkt. Steiger et al. applizierten jungen gesunden Probanden viermalig je 50 µg GHRH in der Zeit von 22:00 bis 01:00 Uhr und erzielten hiermit im Vergleich zu Placebobedingungen einen signifikanten Anstieg von Tiefschlaf, eine Zunahme der GH-Sekretion und eine Abnahme der Cortisolsekretion. Weiterhin fanden sie einen langwirksamen Effekt von GHRH, da

auch Tiefschlaf in der zweiten Nachthälfte, in der physiologischerweise nur selten Tiefschlafphasen nachzuweisen sind, und erniedrigte Cortisolspiegel bis in die zweite Nachthälfte auftraten. Die Autoren postulierten, dass eine pulsatile Gabe von GHRH und eine Applikation zu Schlafbeginn unbedingt notwendig sind, um einen schlaffördernden Effekt von GHRH zu bewirken. Weiterhin äußerten sie, dass diese Methode der Applikation die GHRH- und GH-Sekretion innerhalb des physiologischen Zeitfensters der körpereigenen Hormonausschüttung imitieren und potenzieren kann. (76; 89; 130)

Unterschiede der Wirksamkeit von GHRH durch unterschiedliche Applikationsmethoden konnten Marshall et al. (77; 89) zeigen. Sie untersuchten den Einfluss von GHRH auf den Tiefschlaf junger gesunder Probanden nach pulsatilem Gabe von viermalig je 50 µg GHRH in der Zeit von 22:00 bis 01:00 Uhr oder nach Infusion von 200 µg GHRH in der Zeit von 21:00 bis 01:00 Uhr. Nur die pulsatile Applikation von GHRH führte hier zu einem signifikanten Anstieg des Tiefschlafes und der GH-Sekretion. Anhand der Ergebnisse einer weiteren Studie äußerten sie zudem, dass auch eine adäquate Applikationsdosis von GHRH notwendig ist, um schlafbezogene Effekte zu erzielen. Junge gesunde Probanden erhielten hierbei in zwei unterschiedlichen Studienprotokollen entweder 50 µg GHRH um 22:00 Uhr als Einzeldosis oder repetitiv fünfmalig je 10 µg GHRH alle 15 Minuten ab 21:45 Uhr. Im Vergleich zu früheren Studien fand sich nach der Einzeldosis am Abend ein signifikanter Anstieg von Schlafstadium 4 und eine Abnahme der Wachzeiten. Veränderungen der Schlafstruktur nach Infusion von GHRH fanden sich nicht. Man ging davon aus, dass für eine schlaffördernde Wirkung nicht nur die Applikationsmethode, sondern auch die Dosis und der Zeitpunkt der Applikation entscheidend sind (88).

Kerkhofs et al. (76) führten eine Studie mit drei unterschiedlichen Studienprotokollen durch, um die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 0,3 µg/kg GHRH zu untersuchen. Die Applikation erfolgte entweder nach Beginn der ersten Tiefschlafepisode, während des späteren Schlafes innerhalb der ersten 60 Sekunden der dritten REM-Schlaf-Episode oder nach Schlafentzug bis 04:00 Uhr. Während die Gabe von GHRH in der ersten Tiefschlafepisode lediglich zu einem Anstieg von REM-Schlaf führte, kam es nach Applikation während der dritten REM-Episode zu

einer Reduktion der Wachzeiten und einer Zunahme des Tiefschlafes. Die Gabe nach Schlafentzug führte wiederum zu einer Abnahme der Wachzeiten. Die Autoren folgerten, dass eine schlaffördernde Wirksamkeit von GHRH besonders dann zu erzielen sei, wenn die Applikation zu einem Zeitpunkt von leichtem Schlaf erfolgt.

Demgegenüber stehen allerdings Studien, in denen GHRH ebenfalls in Phasen des leichten Schlafes appliziert wurde, jedoch eine andere Wirkung erzielten als von Kerkhofs et al. postuliert wurde.

Antonijevic et al. (5; 7) untersuchten die Wirksamkeit von GHRH auf den Schlaf und die nächtliche hormonelle Sekretion bei gesunden Männern und Frauen und bei Depressiven beider Geschlechter. Bei der depressiven Erkrankung ist gut bekannt, dass es zu schlafstrukturellen und schlafhormonellen Veränderungen mit Reduktion des Tiefschlafanteils, Auftreten leichteren Schlafes, Zunahme der Wachphasen, Früherwachen, REM-Schlaf-Veränderungen und einer Überaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) kommt (20; 136). Antonijevic und Mitarbeiter untersuchten die Wirksamkeit von viermaligen pulsatilen Applikationen von 50 µg GHRH bzw. Placebo von 22:00 bis 01:00 Uhr auf den Schlaf und die nächtliche hormonelle Sekretion bei 42 depressiven Patienten (19 Frauen, 23 Männer) und gematchten gesunden Probanden. Bei Erkrankten im Vergleich zu den gesunden Kontrollen fanden sie für Männer und für Frauen im Schlaf-EEG eine Tiefschlafreduktion und erhöhte HPA-Hormone (ACTH und Cortisol). Nach Applikation von GHRH während der Verumbedingungen trat bei allen Männern unabhängig von der Diagnose eine Zunahme von Tiefschlaf, Schlafstadium 2 und eine Verminderung der ACTH- und Cortisolspiegel auf. Für die Gruppe der männlichen Patienten fanden sie zudem eine inverse Korrelation zwischen der Sekretion der HPA-Hormone und dem Auftreten von Schlafstadium 2. Demgegenüber fanden sie bei den Frauen unabhängig von der Diagnose eine Reduktion des Tiefschlafanteils und eine Zunahme der HPA-Aktivität mit erhöhter Ausschüttung von ACTH und Cortisol. Damit konnten positive Effekte von GHRH auf die Tiefschlafreduktion und die Erhöhung der ACTH- und Cortisolspiegel bei depressiv erkrankten Männern nachgewiesen werden. Sie folgerten daraus, dass das weibliche Geschlecht wie auch die depressive Erkrankung zu einer Erhöhung

der HPA-Aktivität führt, welche nicht wie bei den männlichen Patienten durch die Gabe von GHRH positiv beeinflusst werden kann.

Guldner et al. (63) applizierten GHRH nach dem gleichen Studienprotokoll gesunden älteren Männern und Frauen. Im Alter lassen sich ähnliche Veränderungen des Schlafes und der nächtlichen Hormonsekretion finden wie in Phasen einer akuten Depression. Hierbei konnten die Autoren zwar eine signifikante Besserung der Aufwachereignisse, eine Verlängerung der ersten Non-REM-Episode und eine Zunahme der GH-Aktivität bei unveränderter ACTH- und Cortisolsekretion finden, jedoch sind diese schlaffördernden Effekte im Vergleich zu einer jungen Probandenpopulation deutlich abgeschwächt. Schier et al. (123) konnten nach Gabe von vier pulsatilen Injektionen von je 50 µg GHRH keine Beeinflussung des Tiefschlafes junger gesunder Probanden in den frühen Morgenstunden (04:00 – 07:00 Uhr) finden. Sie folgerten, dass die Applikation von exogenem GHRH in der zweiten Nachthälfte, in der physiologischerweise leichter Schlaf, wenig Tiefschlafphasen und eine verminderte GH-Sekretion bei Zunahme der CRH- und Cortisolsekretion auftritt, keine schlaffördernde Effekte bewirken kann.

In einer weiteren Studie von Antonijevic et al. (6) wurde nach Applikation von einmalig 100 µg GHRH um 23:00 Uhr der Einfluss von 50 µg CRH um 23:30 Uhr auf den Schlaf junger gesunder Probanden getestet. Im Vergleich zu Placebokonditionen fand sich hier eine signifikante Zunahme des Tiefschlafes in der zweiten Nachthälfte. Sie nahmen an, dass GHRH die schlafstörenden Effekte von CRH antagonisieren konnte.

Eine Untersuchung mit GHRH-Antikörpern bei Ratten konnte zudem zeigen, dass die intracerebroventrikuläre Gabe von 50 µg oder 200 µg dieser Antikörper zu einer Suppression des NonREM- und des REM-Schlafes, einer Reduktion der langsamen Wellen im EEG und zu einer verminderten GH-Ausschüttung führte (108; 109).

Obál et al. (105) untersuchten die Wirkung von exogenem GHRH bei gesunden und hypophysectomierten Ratten. Die intravenöse Applikation von GHRH erbrachte sowohl eine Verbesserung des NonREM als auch des REM-Schlafes. In

der Gruppe der hypophysectomierten Ratten nahm jedoch nur der NonREM-Schlaf zu. Diese Ergebnisse führten zu der Aussage, dass die Zunahme des NonREM-Schlafes eine direkte zentralnervöse Wirkung des exogenen GHRH darstellt und nicht über die hypophysäre GH-Sekretion vermittelt wird. Demgegenüber nahm man an, dass die Veränderung des REM-Schlafes der gesunden Ratten eine direkte Wirkung der erhöhten GH-Sekretion darstellt.

Anhand der Ergebnisse aus den Untersuchungen zu Somatostatin und GHRH, kann man davon ausgehen, dass beide Hormone nicht nur bei der GH-Sekretion aus der Hypophyse sondern auch bei der Schlafregulation als Antagonisten wirken. Aus präklinischen Daten ist bekannt, dass die GHRH-Aktivität im Alter abnimmt, jedoch die Somatostatin-Aktivität unverändert bleibt (126). Es lässt daher vermuten, dass im Alter ein erhöhter Somatostatin-Tonus vorherrscht und die schlaffördernde Wirkung von GHRH vermindert ist, so dass eine reduzierte Schlafqualität daraus resultiert. Ein im Alter erhöhtes Ansprechen auf Somatostatin bei reduzierter GHRH-Aktivität könnte auch der Grund dafür sein, dass exogen appliziertes Somatostatin zu Schlafstörungen des älteren jedoch nicht des jüngeren Menschen führt (55; 165). Diese Theorie wird außerdem durch die Beobachtung unterstützt, dass der Somatostatin-Antagonist Arginin den Tiefschlaf bei älteren gesunden Probanden fördert. Dabei wird angenommen, dass die Antagonisierung des Somatostatins zu einer verbesserten Wirkungsgrad des endogenen GHRH führt (137).

Interaktionen zwischen HPA- und HPS-Achse

Ehlers und Kupfer formulierten 1987 (44) die Hypothese, dass die reziproke Interaktion zwischen GHRH und CRH wesentlichen Anteil an der Schlafregulation trägt. GHRH fördert den Tiefschlaf und die GH-Sekretion, führt jedoch auch zu einer verminderten Aktivität der HPA-Achse, indem es CRH supprimiert. Im Gegensatz dazu vermindert CRH den Tiefschlaf-, den REM-Anteil und die GH-Sekretion und stimuliert die Cortisol-Freisetzung (68; 148). Damit kommt CRH über die Hemmung der GHRH-Aktivität eine schlafstörende, jedoch über die Stimulierung der Cortisol-Sekretion auch eine schlafanstoßende Wirkung zu.

Steiger et al. (133) postulierten, dass ein hoher GHRH-Tonus während der ersten Nachthälfte den Tiefschlaf fördert, die GH-Sekretion stimuliert und die Cortisol-Sekretion inhibiert. Im Verlauf der zweiten Nachthälfte nimmt der GHRH-Einfluss ab. CRH wird vermehrt aus dem Hypothalamus freigesetzt, stimuliert die Freisetzung des Cortisol an der Hypophyse und führt zu einer Verminderung des Tiefschlafes und der GH-Sekretion. Man kann hier von einem homöostatischen GHRH/CRH Verhältnis ausgehen, dessen Veränderungen nicht nur Auswirkungen auf die nachfolgende Hormonsekretion sondern auch auf die Schlafregulation haben. Als Beispiele werden dabei die Veränderungen zugunsten von CRH während der Depression oder des Alterns angeführt. Beides führt zu einer Reduktion der Schlafqualität. Im Alter kann ein erhöhter relativer Somatostatin-Tonus als weiterer schlafstörender Faktor diskutiert werden.

Es handelt sich hierbei um direkte zentrale Effekte des CRH und nicht sekundär durch ACTH-bzw. Cortisol-Erhöhung ausgelöste Wirkmechanismen. Die oben dargelegten Befunde zeigen, dass Cortisol eine Zunahme von Tiefschlaf bewirkt, ACTH jedoch nur geringfügige Effekte auf den Schlaf aufweisen.

Die zentrale Wirkung des GHRH konnte, wie bereits erwähnt, durch die Studien an hypophysektomierten Ratten, die eine Zunahme des Tiefschlafes aufwiesen, und die Untersuchung eines GHRH-Antagonisten, welcher eine gestörte Schlafstruktur bewirkte, nachgewiesen werden.

Wachstumshormon-Sekretagoge

Nicht nur endogenes GHRH stimuliert die Sekretion von GH, sondern auch synthetische Wachstumshormonsekretagoge (engl.: GHS = growth hormone secretagogues) besitzen die Fähigkeit, in unterschiedlichem Maße die Ausschüttung von Wachstumshormon zu stimulieren. Es handelt sich um Peptide bzw. nicht-peptiderge Moleküle, die dosisabhängig und reproduzierbar Wachstumshormon in vitro und in vivo freisetzen können. Diese Effekte ließen sich bei verschiedenen Tierspezies (z.B. Affe, Schaf, Schwein, Ratte) wie auch beim Menschen nach intravenöser, intranasaler, subkutaner und oraler Applikation nachweisen. (10; 100)

1977 entwickelten Bowers et al. (32) das erste GHS, ein Pentapeptid als Abkömmling von Metenkephalin mit fehlender opioider Aktivität. Diese erste Substanz besaß nur eine mäßige GH-sekretagoge Wirkung und war nur in vitro wirksam. Hieraus wurden jedoch weitere GHS entwickelt, von denen die Peptide GHRP-6, GHRP-2, Hexarelin und das nicht-peptiderge MK-677 in Tier- und Humanstudien am besten untersucht sind. GHS besitzen nicht nur GH-sekretagoge Wirksamkeit, sondern zeigen darüber hinaus eine Stimulation der Prolaktin-, ACTH- und Cortisol-Sekretion wie auch eine Beeinflussung des Appetits und des Schlafes.

Howard et al. entdeckten 1996 (70) den bis dahin unbekanntes GHS-Rezeptor. Sie beschrieben einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor, den sie in der Hypophyse, im ventro-medialen Nucleus arcuatus und im basalen Hypothalamus des Schweins und des Menschen nachweisen konnten. Spezifische Bindungsstellen für GHS wurden darüber hinaus bei der Ratte und beim Schwein auch in extrahypothalamischen Strukturen wie der Substantia nigra, im Gyrus dentatus des Hippocampus und in der medialen Amygdala gefunden. Dabei ließen sich Rezeptorsubtypen mit unterschiedlicher Affinität für die einzelnen GHS finden. Bindungsstellen mit hoher Affinität wurden hauptsächlich durch MK-677 besetzt, während Bindungsstellen mit mittlerer und niedriger Affinität durch GHRP-6 beeinflusst wurden.

Eine ähnliche Rezeptorverteilung besteht auch beim Menschen, wobei die höchste Rezeptoraffinität für GHS an der Hypophyse und im Hypothalamus gefunden wurde. Extrahypothalamische Rezeptorsubtypen wurden zudem zentral im Kortex, in der Medulla oblongata, im Plexus choroideus und peripher in der Niere, Nebenniere, Schilddrüse, Ovar, Hoden und im Herzen (10) gefunden. Weiterführende Studien bewiesen die zentrale endokrine und extraendokrine Aktivität peripher applizierter Peptide, wie die Beeinflussung des Schlafes und des Appetitverhaltens.

Weitere Studien postulierten, dass die Hauptwirksamkeit von GHS am Hypothalamus erzielt wird und dass eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Achse für die maximale Wirksamkeit der GHS bei der Sekretion von Wachstumshormon unabdingbar ist. Bei Kindern und Erwachsenen mit Hypophysenstielverletzungen

konnte eine Behandlung mit GHS keine Verbesserung der GH-Sekretion erzielen. Demgegenüber stimulierten GHS im Tierversuch an der Ratte nach Unterbrechung der Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse weiterhin die GH-Ausschüttung. Auch nach Hypophysen-Transsektion fand sich bei der Ratte eine reduzierte Stimulation der GH-Sekretion. Jedoch ergab eine Untersuchung an Ratten mit Diskonnektion der Hypothalamus-Hypophysen-Achse niedrige hypophysäre GHmRNA Spiegel, die auch durch Gabe von GHS nicht beeinflusst werden konnten (10; 100).

Eine weitere Studie weist auf den Hypothalamus als wichtigsten Angriffspunkt der GHS hin. Nach chirurgischer Ablation des medio-basalen Hypothalamus bei der Ratte konnte 7 Tage postoperativ ein deutlicher Wirkungsverlust der GH-sekretagogen Wirkung des GHS Hexarelin gefunden werden, wobei in der gleichen Studienpopulation die GH-Antwort auf exogenes GHRH unverändert war. 30 Tage postoperativ wurde dieser Versuch wiederholt und erbrachte das gleiche Ergebnis. Die Autoren postulierten, dass die fehlende GH-sekretagoge Wirkung nach Hexarelin nicht durch einen verminderten GH-Tonus der Hypophyse nach Ablation verursacht sein konnte, da der Einfluss von GHRH hier unverändert blieb. Dieses Ergebnis betonte die Bedeutsamkeit des Hypothalamus und die Notwendigkeit einer intakten Hypothalamus-Hypophysen-Verbindung für die Effektivität der GHS (10).

Der Einfluss der GHS am Hypothalamus steht weiterhin in einer Wechselwirkung mit dem Einfluss von GHRH. GHRH und GHS wirken in der Sekretion von GH synergistisch, wobei die Koapplikation von GHRH und GHS die Ausschüttung von Wachstumshormon, im Vergleich zur alleinigen Applikation von GHRH, deutlich intensivieren kann. Dieser Effekt ließ sich sowohl im Tier- als auch im Humanversuch nachweisen, jedoch ist die GH-sekretagoge Potenz der GHS beim Menschen deutlich höher. Eine enge Interaktion von GHRH und GHS ließ sich durch autoradiografische in-situ-Hybridisierung nachweisen, bei der sich im medio-basalen Hypothalamus der Ratte eine enge Überlappung der GHS- und GHRH-hybridisierenden Zellen fand. Weiterhin war bei der Ratte der GH-sekretagoge Effekt von GHS nach passiver Immunneutralisation von GHRH deutlich abgeschwächt. In Humanstudien konnte ein deutlich reduzierter GH-sekretagoger Effekt von GHS bei Vorbehandlung mit einem GHRH-Antagonisten, bei Unterbrechung der

Hypothalamus-Hypophysen-Achse oder bei fehlendem GHRH-Rezeptor nachgewiesen werden (10).

Dennoch muss man davon ausgehen, dass GHS auch eine von GHRH unabhängige Wirkung erzielen können, nicht zuletzt auch möglicherweise dadurch, dass sie eine über den GHS-Rezeptor vermittelte Wirksamkeit zeigen. Hinweise ergeben sich dazu durch Untersuchungen beim Hund und beim Menschen, in denen GHS allein eine höhere GH-Antwort auslösen können als GHRH allein sowie in Kombination mit GHRH eigenständig die Sekretion von GH noch potenzieren können. Auch besitzen GHS GH-sekretagoge Wirksamkeit bei Ratten mit selektiver GHRH-Defizienz. In einer Untersuchung an Ratten mit reduzierten GHmRNA Spiegeln nach Behandlung mit anti-GHRH-Serum konnten GHRP-6 und Hexarelin die GHmRNA Level auf das Normalniveau anheben. Zuletzt muss noch hervorgehoben werden, dass GHRH und GHS sich nicht gegenseitig in ihrer Sekretion am Hypothalamus antagonisieren (10).

Wachstumshormon-Sekretagoge und Schlaf

GHRP-6

GH-freisetzendes Peptid 6 (GHRP-6) ist ein Hexapeptid und besitzt die Peptidstruktur H-His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂. Es wurde 1981 erstmalig von Momany et al. beschrieben (97). GHRP-6 stimuliert dosisabhängig im Human- und im Tierversuch die Sekretion von GH an der Hypophyse. Bei jungen gesunden Probanden und kleinwüchsigen Kindern war eine erhöhte GH-Sekretion nach intravenöser, oraler und intranasaler Applikation am Tage nachzuweisen. Eine Infusion über 24 Stunden führte bei gesunden Probanden allerdings zu keiner Veränderung der nächtlichen GH-Sekretion. In der Untersuchung der Hormonspiegel bei jungen gesunden Probanden während des Tages ließ sich nach oraler Gabe von GHRP-6 keine Beeinflussung des Cortisols nachweisen. Hayashi et al. fanden jedoch bei gesunden Probanden nach intravenöser Applikation von GHRP-6 am Morgen signifikant erhöhte Cortisolspiegel (128). Frieboes et al. (54) untersuchten die Effekte dieses Peptids auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion junger gesunder Probanden nach viermaliger intravenöser Gabe von 50 µg GHRP-6 zu den

Zeitpunkten 22:00, 23:00, 00:00 und 01:00 Uhr. Sie fanden nach Applikation von GHRP-6 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Zunahme des Schlafstadiums 2 bei unveränderten sonstigen Schlafparametern. In der Analyse der nächtlichen Hormonwerte zeigte sich eine signifikante Zunahme der GH- und der Cortisolsekretion über die gesamte Schlafzeit und ein Anstieg des Cortisol-Nadirs. ACTH war signifikant innerhalb der Zeit von 22:00 bis 02:00 Uhr im Vergleich zur Placebogruppe erhöht. In einer weiteren Studie konnte ebenfalls ein, wenn auch schwächerer Effekt nach intranasaler Applikation gefunden werden (128). Die sublinguale Applikation von GHRP-6 führte zu keinen schlafstrukturellen Veränderungen (52).

GHRP-2

GH-freisetzendes Peptid 2 (GHRP-2) ist ein Hexapeptid und besitzt die Peptidstruktur D-Ala-D β Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂. Es entstand 1993 aus der Weiterentwicklung des GHRP-6. Moreno-Reyes et al. (99) konnten nach Applikation des GHS GHRP-2 bei jungen gesunden Probanden keine signifikanten schlafstrukturellen Veränderungen beschreiben. Sie applizierten 1 μ g/kg KG der Substanz intravenös 60 Sekunden nach Beginn der dritten REM-Episode. Die untersuchten GH-Hormonkonzentrationen fanden sich im oberen Normalbereich. Ein Trend zu erhöhter Prolaktinausschüttung wurde beschrieben.

Hexarelin

Hexarelin wurde 1992 aus dem Vorgängerpeptid GHRP-6 entwickelt und besitzt die Peptidstruktur His-D²methylTrp-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂. Frieboes et al. (51) untersuchten die Effekte dieses Peptids auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion junger gesunder Probanden nach viermaliger intravenöser Gabe von je 50 μ g Hexarelin zu den Zeitpunkten 22:00, 23:00, 00:00 und 01:00 Uhr. In der schlafpolygrafischen Untersuchung fand sich nach Hexarelinapplikation eine signifikante Reduktion des Tiefschlafstadiums 4 in der ersten Nachthälfte. Auch in der spektralanalytischen Auswertung des NonREM-Schlafes zeigte sich eine signifikante Abnahme der Delta Power während der ganzen Nacht. Die GH- und die Prolaktinsekretion konnten signifikant erhöht werden mit einem Maximum in der

ersten Nachthälfte. Weiterhin zeigte sich eine Stimulation der ACTH- und der Cortisolsekretion in der ersten Nachthälfte, der eine Abnahme der Cortisolsekretion in der zweiten Nachthälfte folgte. Die Autoren diskutierten, dass aufgrund des Anstiegs der GH-Sekretion bzw. durch einen vermehrten Einfluss von CRH, der sich in einer erhöhten Cortisolsekretion ausdrückte, schlafstörende Effekte ausgelöst wurden.

MK-677

MK-677, ein Spiroindolin-Molekül, gehört zur Gruppe der nicht-peptidartigen GHS und weist im Gegensatz zu den GHS-Peptiden eine deutlich höhere Potenz nach oraler Applikation und eine verlängerte Wirksamkeit auf (71; 128). Copinschi et al. (36) untersuchten die Wirkung von entweder 5 mg oder 25 mg MK-677 auf den Schlaf junger gesunder Probanden. Es handelte sich um eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie. Dabei erhielten die Studienteilnehmer über einen Zeitraum von sieben Tagen jeweils um 22:45 Uhr die Dosis in oraler Form appliziert. Am siebten Tag erfolgte die Untersuchung im Schlaflabor, die auch die Analyse der nächtlichen Hormonwerte umfasste. Innerhalb der mit 5 mg behandelten Gruppe zeigten sich keine Veränderungen der Schlafparameter oder der nächtlichen hormonellen Sekretion. Jedoch war in der mit 25 mg behandelten Gruppe der Tiefschlafanteil des Stadiums 4 um fast 50 % und der REM-Schlafanteil um 20 % höher als unter Placebobedingungen. Weiterhin fand sich ein nicht-signifikanter Abfall der Wachzeiten im Vergleich zur Placebokondition. In der Analyse der nächtlichen hormonellen Sekretion während Verumbedingungen zeigte sich eine nicht-signifikante Zunahme der GH-Pulsrate, jedoch keine wesentliche Veränderung der GH-Sekretion.

Ghrelin

Kojima et al. konnten 1999 erstmalig Ghrelin (78) als natürlichen Liganden des GHS-Rezeptors aus Zellen der Magenschleimhaut der Ratte extrahieren. Es handelt sich um eine Peptid aus 28 Aminosäuren mit einer acylierten Octanoyl-Gruppe an der dritten Aminosäure Serin (= oc-Ghrelin). Diese Seitengruppe ist bislang einzigartig unter den endogenen Peptiden und als wesentlich für die biologische

Aktivität des Ghrelins anzusehen. Weiterhin wurde ein zweites Ghrelinpeptid ohne acylierte Seitengruppe gefunden, dessen endogene Funktion bislang ungeklärt ist (= des-Ghrelin), obwohl es in weitaus größeren Mengen im Blutkreislauf zirkuliert (33).

- Peptidstruktur, human: H-Gly-Ser-Ser(n-octanoyl)-Phe-Leu-Ser-Pro-Glu-His-Gln-Arg-Val-Gln-Gln-Arg-Lys-Glu-Ser-Lys-Lys-Pro-Pro-Ala-Lys-Leu-Gln-Pro-Arg-OH
- Chemische Struktur, human: C₁₄₉H₂₄₉N₄₇O₄₂



Abb. 3 Peptidstruktur humanes Ghrelin

Die Betrachtung dieses Peptids macht deutlich, dass keinerlei Strukturähnlichkeit zu synthetischen GHS besteht. Zu bemerken ist weiterhin, dass die Aminosäuresequenzen von Ratte, Maus und Mensch zu 82,9% identisch sind (78). Nur zwei Aminosäuren sind different zwischen Tier- und Humanmolekül.

Durch Kojima et al. konnte die Ghrelin-Präsenz im ZNS am Nucleus arcuatus des Hypothalamus nachgewiesen werden. Weiterhin fand sich eine Sekretion auch im Hoden, der Placenta, der Niere, dem Darm, dem Pancreas, den Lymphocyten, der Schilddrüse und der Hypophyse, wobei die größte Sekretion aus dem Magen stammt (78). Date et al. (40) wiesen durch immunhistochemischen Analysen Ghrelin-produzierende Zellpopulationen in der Mukosa des Magenfundus, im Dünndarm und im Dickdarm nach.

Eine Untersuchung von Cowley et al. (37) fand Ghrelin-sezernierende Zellpopulationen in Gewebestrukturen des ZNS zwischen den Nuclei paraventricularis, arcuatus, ventromedialis und dorsomedialis hypothalami in der Nähe des dritten Ventrikels. In direkter Nähe befinden sich Zellstrukturen, die in die Regulation der energetischen Balance involviert sind (z.B. NPY, Orexin). Die Autoren

postulieren, dass möglicherweise Ghrelin eine besondere Rolle als Modulator in der zentralen hormonellen Regulation des energetischen Gleichgewichts zukommt. Weiterhin finden sich in diesem Bereich Strukturen für den Zeitgebermechanismus der Tag-Nacht-Rhythmik, so dass auch hier eine mögliche Modifikation unter dem Einfluss von Ghrelin vermutet wird.

oc-Ghrelin bewirkt eine GHS-rezeptorvermittelte Stimulation der Wachstumshormonsekretion aus den somatotrophen Zellen der Hypophyse (78). Weiterführende Studien mehrere Arbeitsgruppen bewiesen, dass nach intravenöser Ghrelinapplikation im Tier- und Humanversuch eine signifikante und dosisabhängige Stimulation der GH-Sekretion auftrat (79). Kojima et al. vermuteten zunächst, dass Ghrelin spezifisch auf die GH-Sekretion wirkt, jedoch konnten spätere Studien auch stimulierende Effekte auf die Sekretion der HPA-Achsen-Hormone, ACTH und Cortisol, und auf Prolaktin nachweisen. Man nimmt an, dass Ghrelin eine drittes endogenes Hormon darstellt, das in die Regulation der GH-Sekretion an der Hypophyse neben GHRH und Somatostatin involviert ist.

Banks et al. (17) konnten nachweisen, dass für die Aufnahme von Ghrelin ins Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke sowohl die intakte Octanoyl-Gruppe als auch die Aminosäuresequenz des Peptids entscheidend sind. Nur in der Untersuchung des humanen Ghrelins wurde ein Blut-Gehirn- und Gehirn-Blut-Transport für oc- und des-Ghrelin gefunden. Im Mausmodell wurde nur des-Ghrelin über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn aufgenommen, wohingegen oc-Ghrelin aus dem Gehirn transportiert wurde. Ein Transportmechanismus für beide Peptide in beide Richtungen ließ sich somit nur für humanes Ghrelin nachweisen.

Eine Beeinflussung der Ghrelin-Sekretion trat zudem nach Änderungen der energetischen Balance und des Kohlenhydrat-Stoffwechsels auf. Ghrelin kommt dabei eine wesentliche Rolle in der Regulation der energetischen Balance und der Nahrungsaufnahme zu. Während unter dem Einfluss von Gewichtsabnahme durch Diät, Fasten, Malnutrition oder Anorexia nervosa eine Zunahme der Ghrelin-Sekretion in der peripheren Blutzirkulation zu verzeichnen war, zeigte sich nach Nahrungsaufnahme, Glucose-Zufuhr oder bei chronischem Übergewicht eine Abnahme der Ghrelin-Spiegel im Plasma (34). Cummings et al. und Tschöp et al.

analysierten die Ghrelin-Blutspiegel in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und wiesen erhöhte Ghrelinspiegel vor dem Essen und erniedrigte Ghrelinspiegel nach dem Essen nach (38; 146). Weiterhin fanden Tschöp et al. eine Verminderung der Ghrelinspiegel bei Adipositas und Otto et al. eine Erhöhung der Ghrelinspiegel bei Anorexia nervosa (110; 147). Tschöp et al. (145) und Wren et al. (162) konnten unter dem exogenen Einfluss von Ghrelin im Tierversuch eine Stimulation des Appetits der Ratte nachweisen (79) und eine deutliche Gewichtszunahme induzieren (145). Auch bei der Untersuchung der exogenen Ghrelin-Wirkung beim Menschen war reproduzierbar eine signifikante Appetitsteigerung zu verzeichnen (69).

Horvath et al. vermuteten, dass es sich bei Ghrelin um einen orexigenen Faktor in der Regulation des Energiehaushaltes handele, der als Gegenspieler des anorexigen wirkenden Leptins zu sehen sei (69).

Mehrere Arbeitsgruppen konnten außerdem nachweisen, dass die GH-sekretagoge Wirksamkeit von Ghrelin nicht im Zusammenhang mit einem stimulatorischen Effekt auf den Appetit und die Gewichtszunahme steht (37).

Tolle et al. (143) untersuchten erstmals die Gabe von Ghrelin auf den Schlaf der Ratte und beschrieben eine Abnahme des REM-Schlafes und eine Zunahme der Nahrungsaufnahme. In einer weiteren Studie von Obál et al. (104) wurden schlafmodulatorische Effekte auf den Schlaf von Mäusen mit nonfunktionalem GHRH-Rezeptor und Wildtyp-Mäusen untersucht. Nur in der Wildtyp-Population konnte die Sekretion von GH und NonREM-Schlaf stimuliert werden, währenddessen in beiden Populationen der Appetit gleichermaßen intensiviert war. Die Autoren postulierten, dass ein intakter GHRH-Rezeptor für die GH-sekretagoge Wirkung und die schlafmodulatorischen Effekte von Ghrelin notwendig ist, jedoch für die Effekte auf das Appetitverhalten keine Rolle zu spielen scheint.

Fragestellung

Die bisherigen Studienergebnisse aus dem Bereich der Schlafendokrinologie lassen eine enge Assoziation zwischen der im Schlaf-EEG sich wiederpiegelnden elektrophysiologischen Aktivität des Schlafes und der nächtlichen hormonellen Sekretion annehmen. Aus den bisherigen schlafendokrinologischen Untersuchungen des Regelkreises der Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse konnten für die natürlichen Hormone Somatostatin und GHRH schlafmodulatorische Effekte nachgewiesen werden. GHRH wirkt schlafanstoßend und tiefschlaffördernd, Somatostatin als Gegenspieler des GHRH wirkt direkt entgegengesetzt. Auch die synthetischen GHS wie Hexarelin, GHRP-6, GHRP-2 und MK-677 zeigten beim Menschen schlafmodulatorische Wirksamkeit und eine Beeinflussung der nächtlichen hormonellen Sekretion.

Mit Ghrelin wurde ein neues natürliches Peptid entdeckt, dessen Regulation und Wirksamkeit in verschiedenen Stoffwechselprozessen bei Mensch und Tier noch nicht vollständig bekannt sind. Es wird davon ausgegangen, dass Ghrelin ein dritter Faktor in der Regulation der Wachstumshormonsekretion an der Hypophyse neben GHRH und Somatostatin ist. Bisher zeigte Ghrelin unter anderem wachstumshormon-sekretagoge Effekte, die mit denen von GHRH und den GHS vergleichbar sind. Die Arbeiten von Tolle et al. (143) und Obál et al. (104) zeigten nach Ghrelingabe erstmals schlafmodulatorische Effekte im Tiermodell, die zu der Frage führten, wie Ghrelin auf den menschlichen Schlaf wirkt.

Zur Untersuchung von schlafmodulatorischen Effekten und der Beeinflussung der nächtlichen hormonellen Sekretion hat sich bereits in mehreren Studien die pulsatile Applikation von Peptiden im Zeitraum von 22:00 Uhr bis 01:00 Uhr bewährt (53; 129). Mehrere Studien betonen zudem die Wichtigkeit dieser Applikationsform, um eine Anlehnung an die physiologische pulsatile Aktivität zu erreichen und tiefschlaffördernde Wirksamkeit zu erzielen (76; 130).

Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob die Gabe von Ghrelin nach bewährtem Studienprotokoll beim gesunden jungen Probanden:

1. das Schlaf-EEG beeinflusst.
2. die nächtliche schlafassoziierte GH-Sekretion stimuliert.
3. die nächtliche Sekretion der Hormone der HPA- und HPS-Achse in ähnlicher Weise beeinflusst wie nach Gabe von GHRH bzw. GHS.
4. die Leptin- und Prolaktinsekretion beeinflusst.

Um die oben beschriebenen Wirkungen einer pulsatilen Ghrelingabe auf die Mikrostruktur des Schlaf-EEGs zu erfassen, wurde eine quantitative EEG-Analyse eingesetzt.

Material und Methoden

In der nachfolgend beschriebenen schlafendokrino­logischen Studie wurden zum einen schlafpolygrafische und zum anderen zeitgleich endokrinologische Untersuchungen in Form von regelmäßigen Blutabnahmen während der polysomnografischen Untersuchung durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

Versuchspersonen

An der Studie nahmen sieben freiwillige, gesunde, männliche Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 25,3 Jahren (MW \pm 1,6; Altersverteilung 19 – 31 Lebensjahre; Größe $180 \pm 0,5$ cm; Gewicht $75,9 \pm 1,6$ kg; Body Mass Index $22,5 \pm 0,5$) teil. Bevor die Probanden in die Studie aufgenommen wurden, erfolgte eine gründliche körperliche und psychiatrische Untersuchung. Zudem wurden Untersuchungen durchgeführt, die EEG, EKG, serologische Labortests, wie HIV- und Hepatitis-Serologie, Urin-Screening auf Drogen sowie Routineblutparameter umfassten. Ausgeschlossen wurden Probanden mit somatischen und psychiatrischen Erkrankungen in der Eigen- und der Familienanamnese. Weitere Ausschlusskriterien waren Schichtarbeit, ein transmeridianer Flug innerhalb des letzten halben Jahres sowie der Hinweis auf eine Suchterkrankung oder eine medikamentöse Behandlung während der letzten drei Monate.

Vor Studienbeginn wurden alle Probanden über Ziel und Durchführung der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr informiertes schriftliches Einverständnis, das auch die Zustimmung zu einer umfangreichen labortechnischen Diagnostik beinhaltete.

Versuchsprotokoll

Die Versuchspersonen wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen an zwei Terminen mit mindestens einwöchigem Abstand im Schlaflabor untersucht. Einer ersten Adaptationsnacht folgte jeweils die Untersuchungsnacht mit der Gabe von entweder Placebo (NaCl 0,9%) oder 4 x 50 μ g Ghrelin (Clinalfa, Läu­felfingen,

Schweiz) nach einem randomisierten Doppelblind-Schema über einen zu Beginn der Nacht gelegten peripher-venösen Zugang. Der venöse Zugang war über ein Kathetersystem mit dem benachbarten Überwachungsraum verbunden, so dass sowohl die Gabe der Substanzen als die nächtlichen Blutabnahmen ohne Beeinträchtigung des Probanden vorgenommen werden konnten. Aufgrund der Erkenntnisse aus früheren Studien (53; 89) wurde den Probanden sowohl Placebo als auch Verum von 22:00 Uhr bis 01:00 Uhr stündlich als Bolus intravenös verabreicht.

In den beiden Untersuchungs Nächten wurde ein Schlaf-EEG zur Bestimmung der unten beschriebenen polysomnografischen Parameter abgeleitet sowie Blut zur Messung der nächtlichen hormonellen Sekretion abgenommen.

An den Messtagen erhielten die Versuchspersonen zu festen Zeiten (08:00, 12:00 und 18:00 Uhr) eine elektrolyt- und kalorien-bilanzierte Diät.

Zwischen Adaptationsnacht und folgender Untersuchungsnacht gingen die Probanden ihren alltäglichen Beschäftigungen nach, wobei es ihnen nicht erlaubt war zu schlafen.

Studiendesign

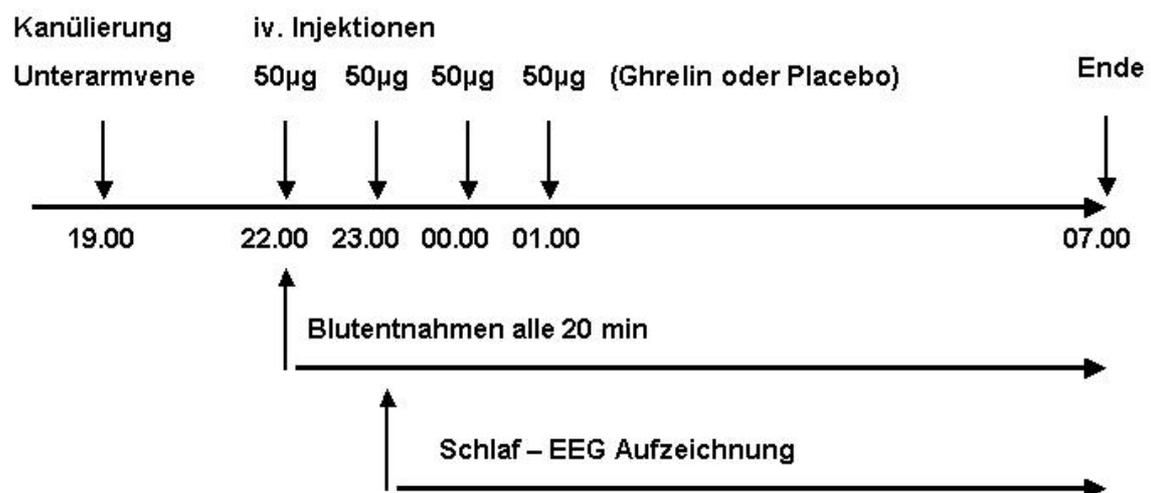


Abb. 4 Protokoll des Studiendesigns

Polysomnografie

Die Untersuchung wurde jeweils in der Zeit von 20:00 Uhr abends bis 07:00 Uhr morgens des folgenden Tages im Schlaflabor durchgeführt. Die Probanden befanden sich hierzu in einem abgedunkelten Raum, der mit einer Infrarotlampe, einer Restlichtkamera und einer Gegensprechanlage ausgestattet war, was den ständigen Kontakt und die Beobachtung des Probanden im benachbarten Raum ermöglichte. Dieser Überwachungsraum war ausgestattet mit einem EEG-Aufzeichnungsgerät, einem Überwachungsmonitor und einem Perfusorsystem für die intravenösen Leitungen zum Probanden. Über eine schalldichte Wandöffnung führte die Infusionsleitung vom Perfusor zu der Venenverweilkanüle im Unterarm des Probanden.

In der Adaptationsnacht und in der Untersuchungsnacht wurden die EEG-Elektroden in der Zeit von 21:00 bis 22:00 Uhr fixiert. Mit dem Löschen des Lichtes um 23:00 Uhr begann jeweils die 8-stündige EEG-Registrierung. Diese endete um 07:00 Uhr, nötigenfalls mit dem Wecken des Patienten. Den Probanden war nicht erlaubt, bis zur Löschung des Lichts zu schlafen. Alle physiologischen Parameter wurden mittels eines digitalen 12-Kanal-Schreibers registriert (Comlab 32 Digital Sleep Lab, Brainlab V 3.3 Software, Schwarzer GmbH, München).

Das Anlegen der Elektroden erfolgte nach Standard-Kriterien. Dabei wurde nach dem Ten-Twenty-System (Jasper 1958) (Elektroden A1, A2, C 3, C4) vorgegangen, wie in Abb. 5 erläutert: 4 EEG- (Vertex- parietal Mitte; Mastoid rechts - C4; Vertex - C3, Mastoid rechts - parietal Mitte) und 2 EOG- Kanäle (äußerer oberer Augenwinkel-Mastoid rechts; äußerer unterer Augenwinkel - Mastoid links), des Weiteren eine EMG- Elektrode am rechten Mundwinkel – Kinns Spitze und eine EKG- Ableitung (rechter Arm - linker Arm).

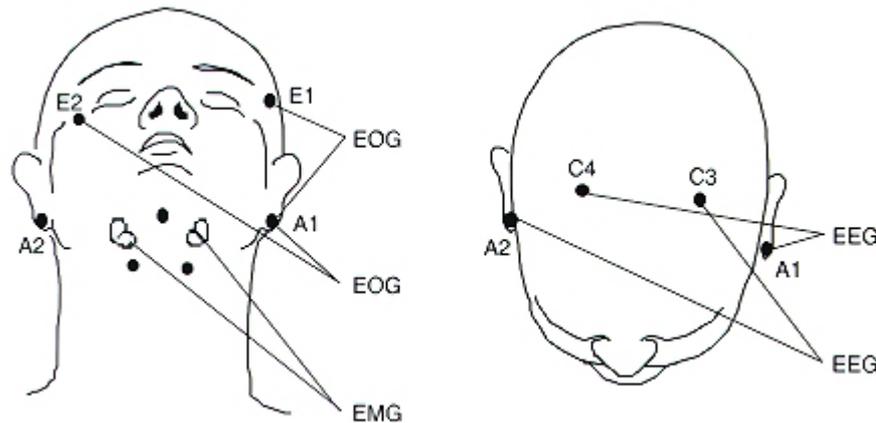


Abb. 5 Die Positionierung der Elektroden für die Ableitung von EEG, EOG und EMG für die polygrafische Schlafableitung (nach der Originalabbildung von Rechtschaffen und Kales, 1968)

Schlafendokrinologische Parameter

In den Untersuchungs Nächten wurde um 18:30 Uhr eine Unterarmvene zum Einbringen einer Venenkanüle punktiert. Durch das frühzeitige Legen des Verweilkatheters sollten dadurch bedingte Stresseffekte auf das Hormon-Sekretionsmuster gering gehalten werden. Die Venenkanüle war mit einer Infusionsleitung zum Überwachungsraum verbunden, so dass von dort aus die Blutabnahmen zur Messung der Hormonparameter durchgeführt werden konnten, ohne den Nachtschlaf zu stören.

Der venöse Zugang und das Infusionssystem wurden durch Infusion einer 0,9-%-igen Kochsalzlösung versetzt mit 2 Ampullen Vetren® (400 IE Heparin/l) und einer Laufgeschwindigkeit von 30 ml/Std. offen gehalten. Zwischen 20:00 und 22:00 Uhr wurde über diese Infusionsleitung in 30-minütigen, zwischen 22:00 und 07:00 Uhr in 20-minütigen Abständen jeweils 4 ml Blut in Röhrchen mit Zusatz von Na-EDTA (1 mg/ml Blut) und Aprotinin (300 KIE/ml Blut) entnommen. Diese wurden sofort nach Entnahme zur späteren Analyse von GH-, ACTH-, Cortisol-, Leptin- und Prolaktinplasmaspiegeln gekühlt, zentrifugiert und getrennt in zwei Röhrchen bei -80 °C tiefgefroren.

In den Untersuchungs Nächten wurde den Probanden in stündlichen

Abständen von 22:00 bis 01:00 Uhr pulsatil intravenös entweder 50 µg Ghrelin (Clinalfa, Läfelfingen, Schweiz) oder Placebo (NaCl 0,9%) in doppelblinder randomisierter Reihenfolge entsprechend dem Studienprotokoll injiziert.

Einfluss der Blutentnahme auf das Schlaf – EEG

Zur Untersuchung nächtlicher hormoneller Sekretion ist es notwendig, dass während der ganzen Nacht Blutabnahmen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Hierzu wird ein Katheter-Schlauch-System verwendet, welches erlaubt, nächtliche Blutentnahmen durchzuführen, ohne dass der Proband dabei gestört wird. Die Arbeitsgruppen um Steiger und Kerkhofs konnten in mehreren Studien keine wesentliche Beeinflussung des Nachtschlafes durch die Katheterisierung nachweisen. Insbesondere fand sich keine signifikante Veränderung der Schlafdauer und der Schlafstruktur (75; 133).

Datenauswertung

Konventionelle Schlafparameter-Analyse

Die polysomnografische Ableitung erfolgte über 8 Stunden zwischen 23:00 Uhr („Licht aus“) und 07:00 Uhr („Licht an“) am nächsten Morgen.

- Schlafmaßzahlen:

Schlafperioden-Dauer (min): (engl.: sleep period time, SPT): Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und letztmaligem Auftreten eines Schlafstadiums (Stadium 1, 2, 3, 4, REM)

Gesamtschlafzeit (min): (engl.: total sleep time, TST): SPT minus der intermittierenden Wachzeit

Einschlaflatenz (min): (engl.: sleep onset latency, SOL): Intervall von Registrierungsbeginn (23 Uhr) und erstmaligem Auftreten von Stadium 2, 3, 4 oder REM (= Schlafbeginn)

Tiefschlaflatenz (min): Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligem Auftreten eines Tiefschlafstadiums (3 oder 4)

REM-Latenz (min): Intervall zwischen Einschlafzeitpunkt und erstmaligem Auftreten einer REM-Epoche.

Wachzeit (min): Absolute Dauer innerhalb von SPT

Schlafeffizienz (SE) (%): Quotient aus TST und Gesamtzeit der Aufzeichnung

- Schlafarchitektur:

Absoluter (in Minuten) und prozentualer Anteil der Schlafstadien (Stadium 1, 2, 3, 4, Tiefschlaf (= Stadium 3+4)) und REM-Schlaf bezogen auf die während des Untersuchungszeitraums im Bett verbrachte Zeit (engl.: time in bed, TIB).

Visuelle Auswertung der EEG-Daten

Die Auswertung der digitalen EEG-Aufzeichnungen erfolgte visuell am Bildschirm durch erfahrene, unabhängige Bewerter, die gegenüber dem Studienprotokoll blind waren, indem jede Epoche à 30 Sekunden nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) beurteilt wurde (118). Die Schlafparameter wurden für die Zeit im Bett (TIB; entspricht der Gesamtnacht, 480 min), die Nachthälften (jeweils 240 min) und die Nachtdrittel (jeweils 160 min) ermittelt.

Der Wachzustand ist gekennzeichnet durch alpha-Wellen (8-13 Hz), relativ niedriger Spannung (50 μ V) und gemischte Frequenzen. Häufig, aber nicht obligat, beobachtet man einen hohen Muskel (EMG)-Tonus, sowie schnelle Augenbewegungen und Zwinkern („blinks“).

Rem-Schlaf ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von schnellen, konjugierten und episodischen Augenbewegungen (engl.: rapid eye movements, REM). Die vorherrschenden gemischten Frequenzen sind langsamer als im Wachzustand, etwa 1 – 2 Hz, und von niedriger Spannung. Das EEG-Muster ähnelt dem des Stadium 1, klassischerweise sind aber keine Vertexwellen anzutreffen. In Scheitel- und Stirnregion können charakteristische Sägezahnwellen auftreten. Schlafspindeln und K-Komplexe fehlen. Mit dem Beginn der REM-Phase nimmt per definitionem der Muskeltonus (EMG) abrupt ab.

Stadium 1 tritt meist bei Übergang vom Wachzustand zu anderen Schlafstadien oder nach Bewegungen mit einer Frequenz von 2 -7 Hz bei relativ niedriger Spannung (50-70 μV) auf. Im Nachtschlaf ist dieses Stadium mit einem Anteil von unter 10 Minuten relativ kurz. Klar definierbare K-Komplexe oder Schlafspindeln fehlen. Augenbewegungen sind rollender Natur. Der EMG-Tonus ist reduziert gegenüber dem des entspannten Wachzustandes. Kurze Vertexwellen können auftreten.

Stadium 2 ist definiert durch die Anwesenheit von Schlafspindeln und K-Komplexen. Schlafspindeln bestehen bei 0,5 Sekunden Dauer aus 6-7 spindelförmig verlaufenden Wellen. K-Komplexe sind EEG-Wellen von 75 μV und mindestens 0,5 Sekunden Dauer mit einer kurzen negativen Komponente, der eine kurze positive Komponente folgt. Allgemein treten auch hier gemischte Frequenzen von relativ niedriger Spannung auf. Eine Episodensequenz von weniger als drei Minuten Dauer, die den Kriterien von Stadium 1 entspricht, aber zwischen einer Schlafspindel oder einem K-Komplex liegt, wird als Stadium 2 gewertet, falls keine Frequenzbeschleunigung oder Erhöhung des Muskeltonus vorliegt. Eine Dauer von mehr als drei Minuten dieser Phase wird bis zur nächsten Schlafspindel oder K-Komplex als Stadium 1 bewertet. Das erste Auftreten einer 30 Sekunden-Epoche Stadium 2 ist von den meisten Arbeitsgruppen als Einschlafen definiert.

Stadium 3 liegt vor, wenn mindestens 20% und weniger als 50% der Epoche von Delta-Wellen dominiert wird. Die Delta-Frequenz liegt bei ca. 2 Hz und einer mittleren Amplitude von 75 μV . Einzelne Schlafspindeln können vorkommen.

Stadium 4 ist definiert durch das Vorhandensein von mehr als 50% Deltawellen innerhalb einer 30 Sekunden-Epoche. Vereinzelte Schlafspindeln können ebenfalls auftreten.

Der Tiefschlaf bezieht sich auf die Schlafstadien 3 und 4. Augenbewegungen fehlen hier.

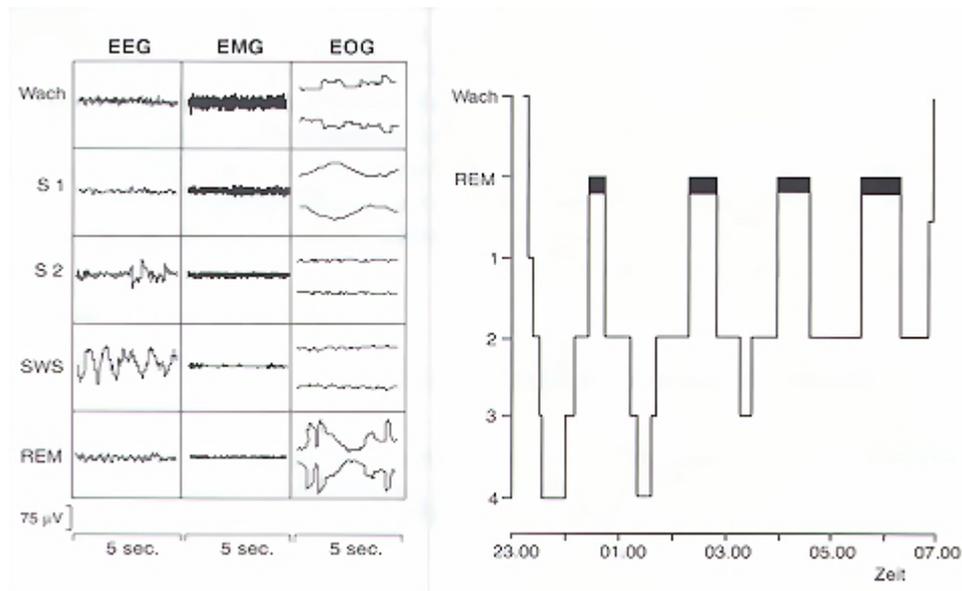


Abb. 6 Stadium Wach, Schlafstadien 1, 2, 3, 4 und REM mit charakteristischen Wellenformen des EEG, EMG und EOG (linke Bildhälfte) sowie das schematisierte Hypnogramm einer jungen, gesunden Person (rechte Bildhälfte) nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968)

Quantitative EEG-Auswertung

Zusätzlich wurde der Datensatz mittels einer quantitativen EEG-Analyse ausgewertet (3). Die beschriebene konventionelle und qualitative Methode der Schlafauswertung nach Rechtschaffen und Kales hat den Nachteil, dass quantitative Veränderungen (z.B. der Anteil der langsamen Wellen aus dem Delta-Frequenzbereich der EEG-Aktivität) durch die Schlafstadien-Klassifikation (Stadium 2, 3 und 4) in semi-quantitativen Unterschieden ausgedrückt werden. Es entsteht durch ein willkürlich festgesetztes quantitatives Kriterium eine Einteilung, die, bezüglich des tatsächlichen Anteils der Delta-EEG-Aktivität, ausgedrückt durch die Menge an niederfrequenten Delta-Wellen, durch einen Informationsverlust behaftet ist. Diesem Problem wird durch die spektralanalytische Auswertung der EEG-Daten Rechnung getragen. Diese Methode unterteilt den unregelmäßigen Kurvenverlauf einer Aufzeichnung der elektrischen Gehirnaktivität in einzelne Frequenz-Anteile. Aus dem Spektrum der EEG-Frequenzen ist dann ersichtlich, welchen quantitativen Anteil z.B. die Delta-Wellen der Gehirnaktivität an der gesamten EEG-Aktivität im

Verlauf der Nacht darstellt. Dadurch kann eine Mikrostruktur des Schlaf-EEG beschrieben werden, die auch zur Beurteilung der EEG-Synchronisation herangezogen werden kann.

Die spektralanalytische Auswertung mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) wurde auf die Ableitungen C3-A2 und C4-A1 angewendet. Die EEG-Aktivität wurde in Rechteckfenstern für konsekutive und nichtüberlappende 2-sec-Miniepochen analysiert, wodurch eine Auflösung bis 0,5 Hz möglich wurde. Dann wurde die so ermittelte spektrale Power in bestimmten Frequenzbänder gemittelt: Delta (0,5 - 4,0 Hz), Theta (4,5 - 8,0 Hz), Alpha (8,5 - 12,0 Hz), Sigma (12,5 - 17 Hz), Beta (15,5 - 25,0 Hz), Gamma1 (25,5 - 35 Hz) und Gamma2 (35,5 - 45 Hz). Zur Berechnung wurden die Mittelwerte der einzelnen Frequenzbänder herangezogen und eine Analyse der gesamten Nacht, der Nachthälften und Nachtdrittel durchgeführt. In einer weiteren Berechnung wurde die Delta-Power über alle NonREM-Epochen akkumuliert. Dies ermöglichte die Darstellung sowohl der Schlaf-Intensität als auch der kumulierten Tiefschlaf-Aktivität (entspricht der slow wave activity, SWA) während der ganzen Nacht.

Hormonbestimmungen

Mit Hilfe kommerzieller Radioimmunoassays und Chemilumineszenz-Verfahren wurden die Plasmakonzentrationen der Hormone Cortisol, ACTH, Wachstumshormon, Prolaktin und Leptin bestimmt. Alle Blutproben wurden mit dem gleichen Assay doppelt analysiert:

ACTH: RIA Kit J¹²⁵, Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA, Intra- und Interassay-Koeffizienten der Varianz <8%.

Cortisol: RIA Kit J¹²⁵, ICN Biomedicals, Carson, CA, Intra- und Interassay-Koeffizienten der Varianz <7%.

Leptin: RIA Kit J¹²⁵, Linco Research, St. Charles, MO, Intra- und Interassay-Koeffizienten der Varianz <8%.

GH: Chemilumineszenz, Advantage, Nichols Institute, Intra- und Interassay-

Koeffizienten der Varianz <10%.

Prolaktin: Chemilumineszenz, Advantage, Byk-Santec, Dietzenbach, Intra- und Interassay-Koeffizienten der Varianz <7%.

Für die Hormonplasmakonzentrationen wurden die Mittelwerte und die Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve, AUC) nach der Trapezformel berechnet (164). Es erfolgte die Analyse der Hormonverläufe der Gesamtnacht (22:00 – 07:00 Uhr), des 1. Teils der Nacht (22:00 – 03:00 Uhr) und des 2. Teils der Nacht (03:00 – 07:00 Uhr). Zur Ergänzung der AUC-Berechnung wurden die Maxima-Werte der einzelnen Hormone analysiert, die jeder einzelnen Injektion von Ghrelin bzw. Placebo folgten.

Appetitverhalten

Zur Abschätzung von Appetitverhalten und Hungergefühlen wurde der Proband vor Beginn der Untersuchung und bis zum Einschlafzeitpunkt um 23:00 Uhr vom Untersucher nach seinem subjektiven Befinden befragt.

Statistische Auswertung

Der Behandlungseffekt (Verum) auf die Schlafparameter, quantitative EEG-Daten und Hormonvariablen wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben berechnet. Als nominales Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ akzeptiert. Die Darstellung der Daten erfolgt als Rohdaten, Mittelwerte und Maxima \pm Standardabweichung (SD).

Die polysomnografischen Daten wurden für die Gesamtnacht (23:00 – 07:00 Uhr), sowie für die beiden Nachthälften (23:00 - 03:00 Uhr und 03:00 - 07:00 Uhr; je 240 min) und für die Nachtdrittel (je 160 min) dargestellt. Die Hormondaten wurden für die Gesamtnacht (22:00 – 07:00 Uhr), sowie für den 1. Teil der Nacht von 22:00 – 03:00 Uhr (= 5 Stunden) und für den 2. Teil der Nacht von 03:00 – 07:00 Uhr (= 4 Stunden) dargestellt.

Ergebnisse

Konventionelle Schlaf-EEG-Analyse

In nachfolgender Tabelle (Tab.1) sind die Schlafparameter getrennt für die Untersuchungsbedingungen der Placebo- bzw. Verumnacht (Ghrelin) dargestellt. Nach Gabe von 4 x 50 µg Ghrelin fand sich ein signifikanter Anstieg des Tiefschlafes (SWS = Stadium 3 und 4 = 101,9 min vs. 75,3 min), im Besonderen ein Anstieg des Tiefschlafstadiums 4 (57,9 min), verglichen mit den Untersuchungs Nächten unter Placebobedingungen (40,5 min) ($p < 0,01$). Die getrennte Analyse der einzelnen Drittel der Verumnächte zeigte eine signifikante Zunahme des Tiefschlafes während des ersten (62,4 min vs. 49,4 min, $p < 0,05$) und zweiten Nachtdrittels (31,0 min vs. 12,7 min, $p < 0,05$), jedoch nicht während des letzten Drittels. Eine signifikante Abnahme des REM-Schlafes unter Verumbedingungen ließ sich nur im zweiten Nachtdrittel finden. Die Betrachtung der nächtlichen Aufwachereignisse unter Ghrelingabe zeigte einen Trend zur Verringerung, jedoch ließ sich hierfür kein Signifikanzniveau errechnen. Weitere Schlafparameter sind in der Tabelle dargestellt, werden jedoch aufgrund fehlender Signifikanz nicht näher erläutert.

In Abb. 7 sind exemplarisch die Hypnogramme der Placebo- und Verumnacht eines 26-jährigen Probanden dargestellt. Daraus lässt sich visuell die beschriebene Tiefschlafzunahme in der ersten und zweiten Nachthälfte ablesen.

Abb. 9 zeigt eine Gegenüberstellung des Tiefschlafanteils (SWS) der Gesamtnacht unter Placebo- bzw. Verumbedingungen. Abb. 10 ergänzt hier durch eine zusätzliche Darstellung des Stadium 4 sowie eine Aufteilung in die beiden Nachthälften.

Tab. 1 Effekte von Ghrelin vs. Placebo auf das Schlafelektroenzephalogramm

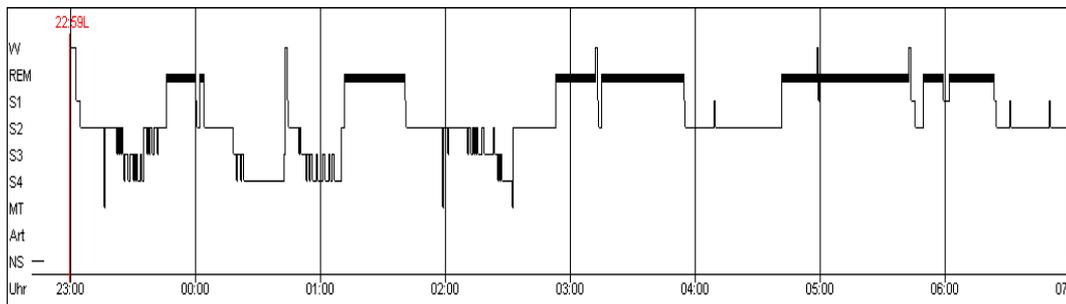
	Placebo			Ghrelin			p
TIB	484,4	±	6,0	482,4	±	3,5	NS
SOL	24,6	±	17,2	23,4	±	19,1	NS
SWS Latenz	38,2	±	21,9	35,6	±	23,0	NS
REM Latenz	108,6	±	72,8	86,1	±	39,6	NS
Aufwachereignisse	16,9	±	8,7	13,6	±	7,6	NS
Schlafstadien Gesamtnacht 23:00 – 07:00							
Wach	35,8	±	42,0	24,1	±	22,8	NS
Stadium I	27,1	±	8,1	23,4	±	9,4	NS
Stadium II	219,8	±	46,2	222,0	±	24,4	NS
Stadium III	34,8	±	14,2	44,1	±	14,0	NS
Stadium IV	40,5	±	23,7	57,9	±	29,2	<0,01
SWS	75,3	±	35,0	101,9	±	38,2	<0,001
REM	99,1	±	49,1	82,6	±	22,7	NS
Schlafstadien 1. Nachthälfte 23:00 – 03:00							
Wach	21,6	±	32,4	8,4	±	9,2	NS
Stadium I	10,9	±	5,6	8,9	±	5,9	NS
Stadium II	106,1	±	25,1	96,1	±	11,7	NS
Stadium III	23,9	±	12,0	30,9	±	10,9	NS
Stadium IV	33,6	±	21,5	51,3	±	24,6	<0,01
SWS	57,5	±	29,5	82,2	±	25,2	<0,001
REM	26,4	±	17,3	24,7	±	8,7	NS
Schlafstadien 2. Nachthälfte 03:00 – 07:00							
Wach	14,2	±	12,2	15,7	±	15,8	NS
Stadium I	16,1	±	4,0	14,4	±	6,7	NS
Stadium II	113,7	±	28,2	125,9	±	17,6	NS
Stadium III	10,9	±	10,9	13,1	±	10,0	NS
Stadium IV	6,9	±	10,2	6,6	±	10,9	NS
SWS	17,8	±	20,3	19,7	±	15,9	NS
REM	71,9	±	35,4	56,6	±	26,5	NS

	Placebo			Ghrelin			p
Schlafstadien 1. Nachtdrittel							
Wach	9,4	±	9,0	4,6	±	4,6	NS
Stadium I	7,9	±	5,0	6,3	±	4,1	NS
Stadium II	63,1	±	13,3	52,3	±	13,2	NS
Stadium III	17,0	±	8,2	20,0	±	5,2	NS
Stadium IV	32,4	±	20,4	42,4	±	20,7	NS
SWS	49,4	±	24,8	62,4	±	23,3	<0,05
REM	13,5	±	16,6	15,9	±	9,1	NS
Schlafstadien 2. Nachtdrittel							
Wach	18,6	±	34,5	5,6	±	5,2	NS
Stadium I	8,7	±	5,0	6,4	±	4,1	NS
Stadium II	77,7	±	28,4	81,5	±	22,9	NS
Stadium III	8,8	±	4,2	16,1	±	8,4	NS
Stadium IV	3,9	±	7,0	14,9	±	15,4	NS
SWS	12,7	±	10,4	31,0	±	19,1	<0,05
REM	41,1	±	14,0	31,9	±	7,2	<0,05
Schlafstadien 3. Nachtdrittel							
Wach	7,8	±	10,1	13,8	±	15,8	NS
Stadium I	10,4	±	4,6	10,6	±	5,7	NS
Stadium II	78,9	±	21,8	88,2	±	18,2	NS
Stadium III	9,0	±	9,5	8,0	±	8,4	NS
Stadium IV	4,2	±	7,4	0,5	±	1,1	NS
SWS	13,2	±	16,3	8,5	±	9,4	NS
REM	44,3	±	26,8	34,4	±	27,0	NS

Angabe von MW ± SD in Minuten, berechnet auf TIB.

Abb. 7 Hypnogramme eines 26-jährigen Probanden unter Placebo und Ghrelin

Placebo



Ghrelin

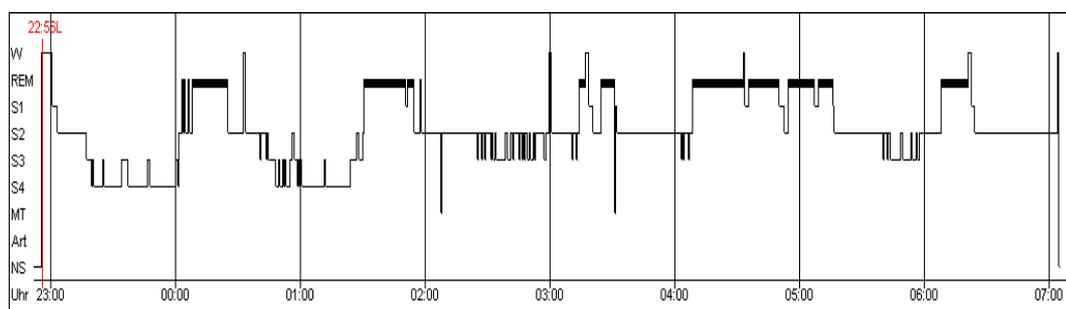


Abb. 8 Schlafstadienanalyse: Stadium 3 und 4 (SWS) der Gesamtnacht [$* = p < 0.001$]

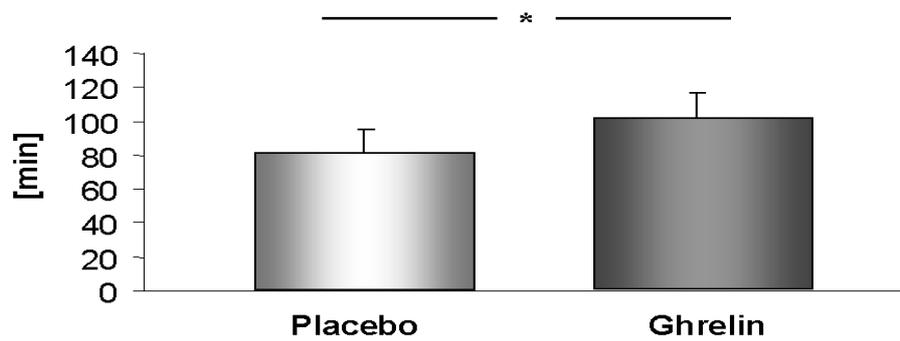
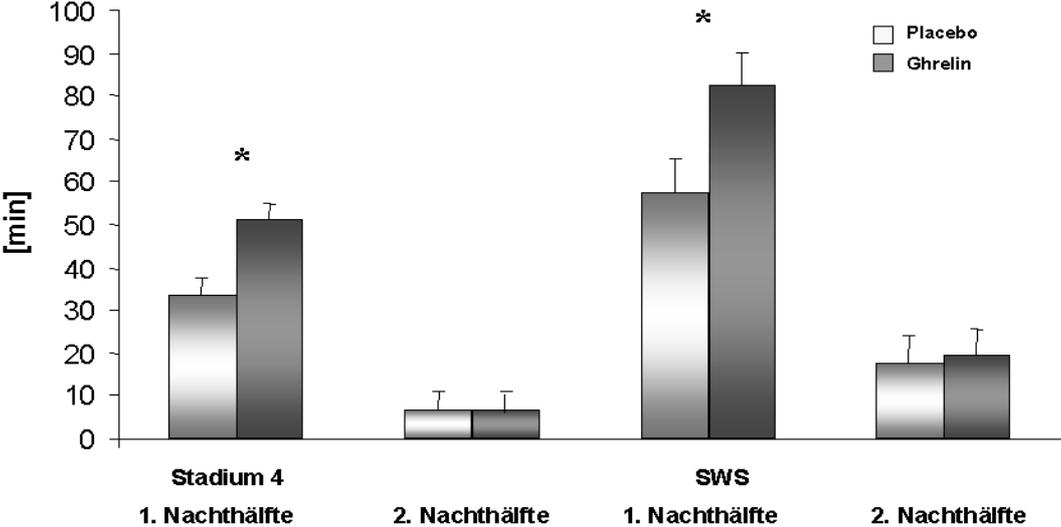


Abb. 9 Schlafstadienanalyse: Stadium 4 und SWS für beide Nachthälften [* = p < 0.01]



Quantitative EEG-Analyse - Spektralanalyse

Die EEG-Aktivität im Delta-Frequenzband wurde durch die Gabe von Ghrelin in der zweiten Nachthälfte gesteigert. Dies ließ sich in der quantitativen EEG-Analyse des NonREM-Schlafes nach Ghrelin-Applikation als signifikanten Anstieg der kumulierten Delta-Power-Aktivität (v.a. Delta-Aktivität < 2 Hz) darstellen ($p < 0,05$) (siehe Abb. 10). Die Analysen aller anderen Frequenzbänder zeigten keine signifikanten Unterschiede unter Placebo- bzw. Verum-Bedingungen. Die folgende Tabelle berücksichtigt die Gesamtnacht und zeigt die Mittelwerte der einzelnen Frequenzbänder unter beiden Studienbedingungen.

Tab. 2 Spektralanalyse der Gesamtnacht Placebo vs. Ghrelin

	Frequenzen	Placebo		Ghrelin	
DELTA	0,5-4,0 Hz	720,1	± 436,3	761,6	± 388,4
THETA	4,5-8,0 Hz	62,4	± 25,7	61,3	± 18,5
ALPHA	8,5-12,0 Hz	28,6	± 20,2	27,2	± 15,1
SIGMA	12,5-15 Hz	17,0	± 6,7	16,5	± 4,4
BETA	15,5-25 Hz	7,4	± 3,4	7,6	± 2,3
GAMMA1	25,5-35 Hz	2,6	± 1,6	2,4	± 0,7
GAMMA2	35,5-45 Hz	1,4	± 1,0	1,3	± 0,5

Angabe der Werte der einzelnen Frequenzbänder als $MW \pm SD$ in μV

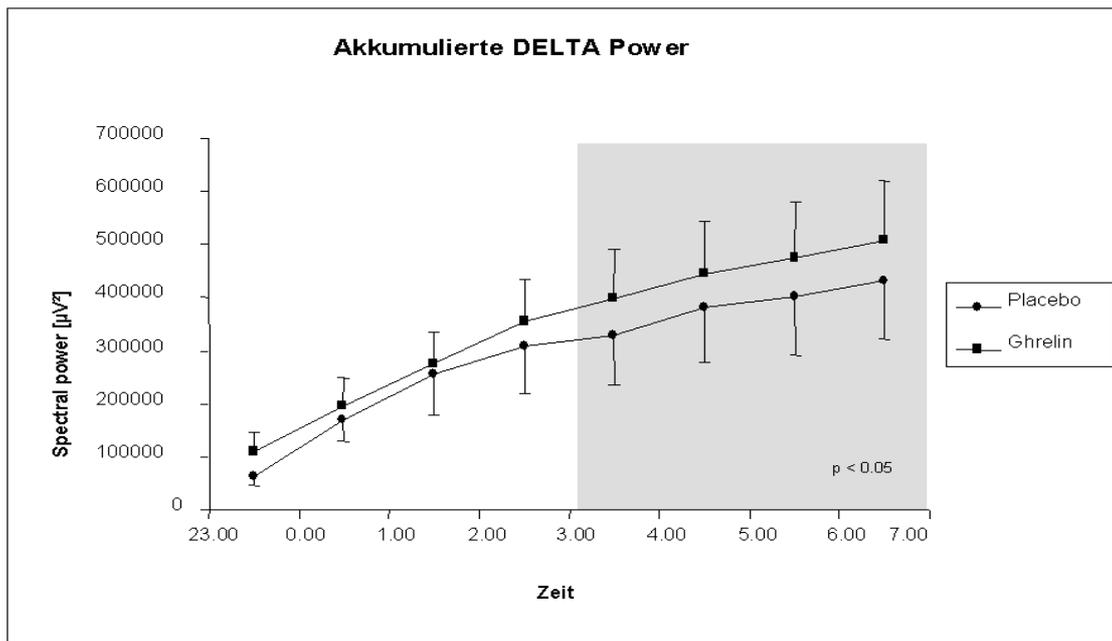


Abb. 10 Akkumulierte Delta-Power über die Gesamtnacht als spektrale EEG-Leistung in mV^2 ($p < 0,05$)

Schlafendokrinologische Parameter

Tab. 3 stellt die Analyse der nächtlich gemessenen Hormonkonzentrationen unter Placebo- und Verumbedingungen dar.

Abb. 11 verdeutlicht die Zusammenhänge der nächtlichen Hormonsekretion im Zeitverlauf mit Darstellung der Applikationszeitpunkte für Ghrelin bzw. Placebo.

Nach Ghrelin-Applikation konnte ein deutlicher Anstieg der nächtlichen Wachstumshormonsekretion gefunden werden. Eine signifikante Zunahme der GH-Sekretion war während der ganzen Verumnacht mit einer deutlichen Betonung der ersten Nachthälfte (6990 vs. 1268 $ng \times ml^{-1} \times min^{-1}$, $p < 0,05$) zu beobachten.

Die Analyse der Cortisolsekretion zeigte für die Gesamtnacht unter Verumbedingungen keine signifikante Veränderung, jedoch war ein signifikanter Anstieg der Sekretion während der ersten Nachthälfte (13739 vs. 4751 $ng \times ml^{-1} \times$

min⁻¹, p<0,05) ohne Beeinflussung der zweiten Nachthälfte (11985 vs. 11966 ng x ml⁻¹x min⁻¹) zu erkennen.

Nach Ghrelinapplikation fand sich ein signifikanter Anstieg der Prolaktinsekretion während der gesamten Untersuchungsnacht (9225 vs. 7551 ng x ml⁻¹x min⁻¹, p<0,05) mit Betonung der ersten Nachthälfte. Die Analyse der Leptinkonzentrationen ergab keine Unterschiede zwischen der Placebo- bzw. Verum-Nacht.

Tab. 3 Effekte von Ghrelin vs. Placebo auf die GH-, ACTH-, Cortisol-, Prolaktin- und Leptin-Sekretion

1. Teil der Nacht	Placebo			Ghrelin			p
22:00-03:00							
GH	1268	±	661	6990	±	4673	<0,05
ACTH	3063	±	1056	4754	±	3528	NS
Cortisol	4751	±	1407	13739	±	7336	<0,05
Prolaktin	3464	±	1622	5459	±	1929	<0,05
Leptin	984	±	191	845	±	456	NS
2. Teil der Nacht							
03:00-07:00							
GH	233	±	216	139	±	105	NS
ACTH	496	±	1968	4114	±	948	NS
Cortisol	11966	±	3960	11985	±	4882	NS
Prolaktin	4087	±	1801	3766	±	1747	NS
Leptin	655	±	376	652	±	397	NS
Gesamtnacht							
22:00-07:00							
GH	15	±	704	7129	±	4771	<0,05
ACTH	8031	±	2815	8868	±	3926	NS
Cortisol	16717	±	4441	25724	±	10126	NS
Prolaktin	7551	±	3378	9225	±	3352	<0,05
Leptin	1639	±	832	1497	±	844	NS

Angabe von MW ± SD der area under the curve (AUC, pg x ml⁻¹x min⁻¹ für ACTH und Leptin, ng x ml⁻¹x min⁻¹ für GH, Cortisol und Prolaktin).

Die Einzelanalysen der Hormonkonzentrationen (Mittleres Maximum) sind in Tab. 4 dargestellt:

Die höchste Konzentration von GH trat nach der ersten Applikation von Ghrelin auf, gefolgt von abnehmenden Konzentrationen nach der zweiten, dritten und vierten Applikation, so dass der niedrigste Wert nach der letzten Gabe zu finden war.

Die niedrigste Konzentration von Cortisol trat nach der ersten Applikation von Ghrelin auf, gefolgt von zunehmenden Konzentrationen nach der zweiten, dritten und vierten Applikation, so dass der höchste Wert nach der letzten Gabe zu finden war.

Das Maximum der ACTH-Sekretion war signifikant höher unter Verum- im Vergleich zu Placebo-Bedingungen. Die ACTH-Spiegel im Verlauf der Nacht zeigten eine Zunahmetendenz während der ersten Nachthälfte, wobei sich hierfür kein Signifikanzniveau errechnen ließ.

Tab. 4 Darstellung der Maxima der Gesamtnacht und der Nachthälften

Maxima Gesamtnacht/Hälften	Konzentration				p
	Placebo		Ghrelin		
	MW	SD	MW	SD	
GH (ng/ml)					
22:00-07:00	13,42	5,67	42,85	33,14	<0,05
22:00-03:00	13,42	5,67	42,95	33,14	<0,05
03:00-07:00	2,97	3,26	1,74	1,54	n.s.
Cortisol (ng/ml)					
22:00-07:00	98,94	17,37	112,44	27,04	n.s.
22:00-03:00	39,00	20,70	81,07	43,91	n.s.
03:00-07:00	98,94	17,37	102,68	22,64	n.s.
ACTH (pg/ml)					
22:00-07:00	35,15	16,96	46,84	26,25	<0,05
22:00-03:00	16,40	6,25	33,11	31,92	n.s.
03:00-07:00	35,15	16,69	35,18	10,06	n.s.
Prolaktin (ng/ml)					
22:00-07:00	20,94	6,57	25,41	6,64	<0,05
22:00-03:00	16,68	4,59	25,25	6,70	<0,05
03:00-07:00	19,92	7,78	26,42	7,37	n.s.
Leptin (pg/ml)					
22:00-07:00	4,27	1,19	4,22	1,54	n.s.
22:00-03:00	4,21	1,21	1,06	1,65	n.s.
03:00-07:00	3,10	1,48	3,64	1,74	n.s.

Angabe von MW \pm SD der Plasma-Hormonkonzentrationen

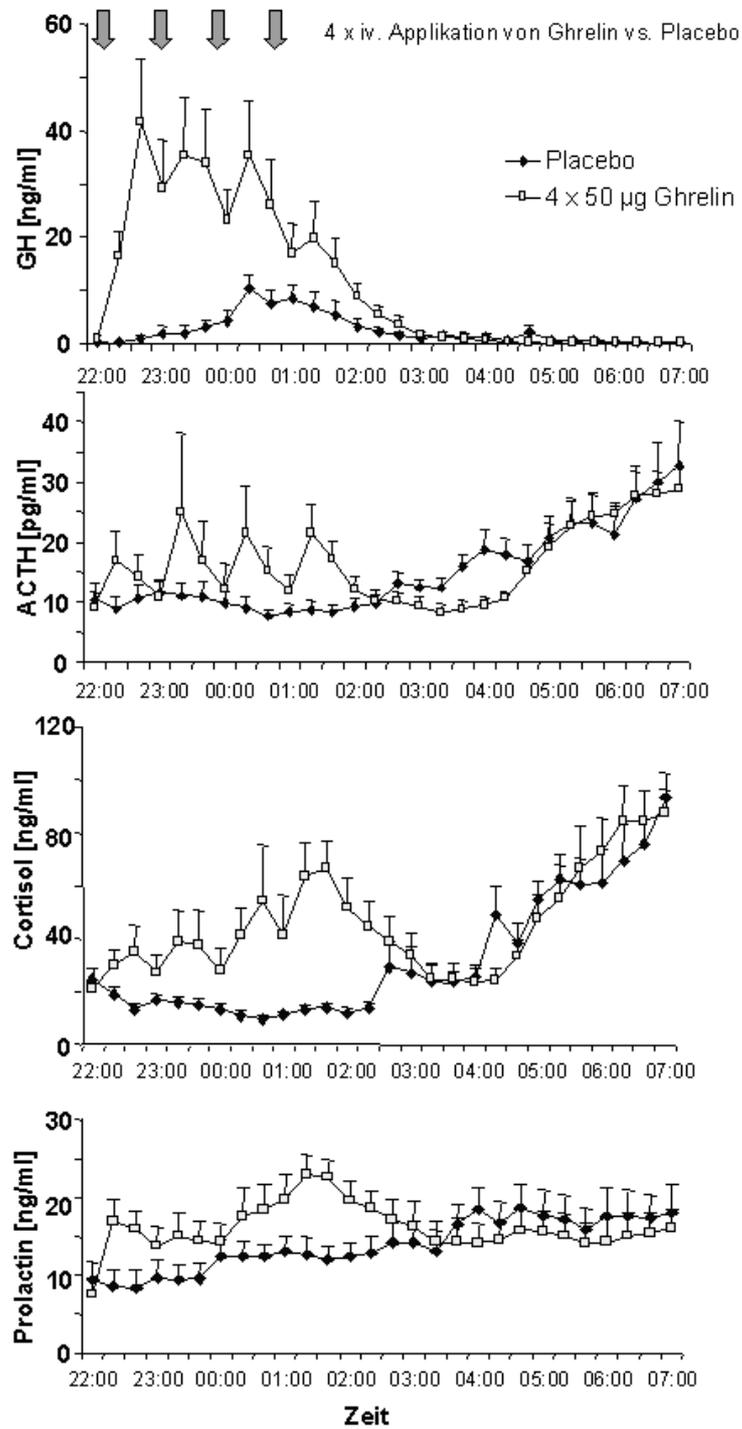


Abb. 11 Darstellung der Hormonverläufe der Gesamtnacht

Sonstige Effekte unter Ghrelin

Die Probanden dieser Studie meldeten keine Veränderungen des Appetits unter 4 x 50 µg Ghrelin. Jedoch trat nach einem einmaligen Bolus von 100 µg Ghrelin um 22:00 bei einem jungen gesunden Probanden eine deutliche Zunahme von Appetit und Hunger auf, die sich subjektiv erfragen ließ und durch den Untersucher auch objektivierbar war. Weitere Nebenwirkungen ließen sich in der vorliegenden Studie nach der Gabe von 4 x 50 µg Ghrelin nicht eruieren. Die Substanz wurde von allen Probanden gut vertragen.

Diskussion

Diese Studie konnte zeigen, dass Ghrelin bei jungen gesunden Männern den Tiefschlaf, die GH- und die Cortisol-Sekretion stimuliert. Zusätzlich fand sich eine Stimulation der Prolaktinsekretion, ein nur mäßiger Einfluss auf die Ausschüttung von ACTH, kein Einfluss auf die Ausschüttung von Leptin und kein Einfluss auf das Appetitverhalten.

Einfluss von Ghrelin auf den Schlaf

Der Haupteffekt repetitiver Ghrelingaben zu Beginn der Nacht auf die Schlaf-EEG-Variablen bestand in einer selektiven und signifikanten Tiefschlafzunahme bei unwesentlichen Änderungen anderer Schlafstadien im Vergleich zu den Befunden unter Placebokonditionen. Damit fand sich unter Ghrelin ein ähnlicher tiefschlaffördernder Effekt, wie er auch schon für GHRH gezeigt werden konnte (130). In einer t-Test-Analyse konnte kein Unterschied zwischen GHRH und Ghrelin bezüglich ihrer Tiefschlafförderung gefunden werden. Als Hauptunterschied wurde in einer weiteren statistisch-vergleichenden Untersuchung eine länger anhaltende tiefschlaffördernde Wirksamkeit von GHRH im Vergleich zu Ghrelin gefunden, die in einer Tiefschlafzunahme bis in das letzte Nachtdrittel resultierte. Unter dem Einfluss von Ghrelin dagegen fand sich nur bis in das zweite Nachtdrittel eine Wirkung auf den Tiefschlaf.

Die vorliegende Studie bestätigte, dass nach Ghrelinapplikation nicht nur im Mausmodell (104), sondern auch beim Menschen eine Tiefschlafvermehrung auftritt. Gemeinsam mit der Zunahme von Tiefschlaf ließ sich hier auch eine signifikante Zunahme der langsamwelligen Aktivität (Slow-Wave-Activity, SWA) in der Spektralanalyse der EEG-Daten darstellen, die allerdings auf die zweite Nachthälfte begrenzt blieb. Weiterhin verminderte Ghrelin den REM-Schlaf signifikant im zweiten Nachtdrittel und die Wachphasen tendentiell während der gesamten Nacht. Die aktuelle Untersuchung bestätigte eine vergleichbare REM-Schlaf Minderung nach Ghrelin in Untersuchungen an der Ratte (143).

Wie bereits erläutert, ist bekannt, dass auch einige synthetische GHS schlaffördernde Effekte aufweisen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen jedoch, dass sich die Effekte von Ghrelin unterscheiden von den Effekten der GHS auf den Schlaf des jungen Menschen. Unter GHRP-6 kam es lediglich zu einem signifikanten Anstieg von Schlafstadium 2 ohne Veränderungen von REM- oder Tiefschlaf (53). Unter prolongierter oraler Applikation von MK-677 in einer Dosis von 25 mg über 7 Tage kam es bei jungen gesunden Probanden zu einer Tiefschlafförderung (36). Bei diesen Studien muß jedoch auch eine unterschiedliche Methodik beachtet werden, die zu diesen Unterschieden geführt haben könnte. Chen et al. (35) beschrieben außerdem, dass es möglicherweise mehrere Subtypen des GHS-Rezeptors an der Hypophyse gibt, auf den die verschiedenen Liganden, wie Ghrelin oder die GHS, unterschiedliche Einflüsse ausüben könnten. Zudem ist noch unklar, wie die peripher applizierten Peptide die Blut-Hirn-Schranke überwinden können, um zentralnervöse Effekte auszulösen.

Entgegen den dargestellten Befunden bewirkte intravenös und pulsatil appliziertes Hexarelin eine Abnahme des Tiefschlafes und der Slow-Wave-Activity (50). Die Autoren postulieren hier ein verschobenes Gleichgewicht von GHRH und CRH infolge der Gabe von Hexarelin mit einem Überwiegen von CRH, das den Schlaf stören könnte.

Einfluss von Ghrelin auf die nächtliche hormonelle Sekretion

Ähnlich den Effekten von Ghrelin auf die Sekretion der HPA- und HPS-Achsen-Hormone am Tage konnten Effekte auf die nächtliche Hormonausschüttung nachgewiesen werden (12; 114; 140; 163). Diese Wirkungen sind mit den Effekten der synthetischen GHS GHRP-6 und Hexarelin auf die nächtliche hormonelle Sekretion beim Menschen zu vergleichen. Wie in früheren Studien berichtet, lassen sich sowohl durch Ghrelin als auch durch die synthetischen GHS ähnliche Effekte an der Hypophyse auslösen. Ghrelin und die GHS stimulieren hier die GH-, Prolaktin- und Cortisolsekretion. Allerdings fanden sich Unterschiede in der zirkadianen Hormonausschüttung und der Effektivität der einzelnen Substanzen auf die GH- und Cortisol-Sekretion.

Gemeinsam mit GHRH (130), GHRP-6 (53) und Hexarelin (51) intensiviert und augmentiert Ghrelin die natürliche Sekretion von GH. Der Vergleich früherer Studien derselben Methodik mit der dargestellten Untersuchung zeigt (siehe Tab. 5), dass Hexarelin den größten Stimulus der GH-Sekretion darstellt, gefolgt von GHRH, Ghrelin und GHRP-6. In der Untersuchung der Nachthälften läßt sich allerdings zeigen, dass Ghrelin in der ersten Nachthälfte nur minimal geringere Effekte als Hexarelin auf die GH-Ausschüttung aufweist, jedoch deutlich über der Wirksamkeit von GHRH und GHRP-6 für den gleichen Zeitraum liegt. Arvat et al. fanden dagegen einen deutlichen Unterschied in der Wirksamkeit von Ghrelin auf die GH-Ausschüttung in einer Hormonuntersuchung während des Tages bei jungen gesunden Probanden. Hier weist Ghrelin die größte GH-sekretagoge Wirksamkeit auf gefolgt von Hexarelin und GHRH (12).

Bei der Betrachtung der Cortisol-Sekretion (68) finden sich ähnlich der GH-Sekretion vergleichbare Effekte synthetischer GHS und Ghrelin. GHRP-6, Hexarelin und auch CRH bewirken bei jungen gesunden Probanden eine Zunahme der Cortisol-Sekretion während der ersten Nachthälfte. In der zweiten Nachthälfte finden sich dagegen niedrige Cortisol-Spiegel im Vergleich zur Placebonacht, die auf mögliche Rückkopplungsmechanismen zurück zu führen sein könnten. Nach Applikation von Ghrelin fand sich ebenfalls eine deutlich intensiviert Cortisol-Sekretion der ersten Nachthälfte, jedoch ließ sich im Gegensatz zu GHRP-6, Hexarelin und CRH keine Verminderung der Cortisol-Spiegel der zweiten Nachthälfte finden. Unter Ghrelin bleiben die Cortisol-Spiegel im Verlauf der Gesamtnacht signifikant im Vergleich zur Placebonacht erhöht.

In deutlichem Kontrast zu Ghrelin steht allerdings GHRH, unter dessen Einfluss während der gesamten Nacht verminderte Cortisol-Spiegel gemessen wurden (130). Bei dem Vergleich der einzelnen GHS findet sich GHRP-6 als Hauptstimulus der Cortisol-Sekretion während der ganzen Nacht gefolgt von Ghrelin, CRH und Hexarelin (siehe Tab. 5). In der getrennten Untersuchung der Nachthälften stimulieren hauptsächlich CRH und Hexarelin in der ersten Nachthälfte die Cortisolsekretion, wohingegen Ghrelin in der zweiten Nachthälfte die führende Cortisol-sekretagoge Wirkung zukommt. Arvat et al. beschrieben in einer

Untersuchung der Wirksamkeit von Ghrelingaben am frühen Morgen auch eine, im Vergleich zu Hexarelin, intensivierte Cortisol-Sekretion (11).

Möglicherweise ist der Effekt von Ghrelin auf die Cortisol-Sekretion CRH-vermittelt. Im Mausmodell konnte eine Zunahme der hypothalamischen CRH-mRNA Transcription nach Ghrelingabe nachgewiesen werden, die eine vermehrte Cortisol-Sekretion erklären könnte (13). Wenn man jedoch auch den weniger deutlichen Effekt exogenen Ghrelins auf die ACTH-Sekretion betrachtet, wäre auch eine direkte Wirkung auf die Hormonsekretion der Nebenniere möglich, zudem auch GHS-Rezeptoren in diesem Gebiet nachgewiesen werden konnten (62).

Wie auch schon unter Hexarelin beschrieben (50), fanden sich unter Ghrelin vor allem in der ersten Nachthälfte erhöhte Prolaktin-Spiegel. Frühere Untersuchungen zur Wirkung von Ghrelin auf die Leptin-Sekretion im Tiermodell ließen eine Interaktion von Ghrelin und orexigenen Leptin vor allem bei der Beeinflussung des Appetitverhaltens und der Regulation des Energiehaushalts vermuten (69; 124). In der vorliegenden Studie jedoch ergab die Analyse der Leptin-Spiegel nach Ghrelin-Gabe keine Veränderungen. Dieses Ergebnis wird gestützt durch Untersuchungen der subchronischen Gabe von Ghrelin bei der Ratte, die ebenfalls keine Veränderung der Leptin-Spiegel bewirkte (143; 144). Weiterhin steht das Ergebnis in Übereinstimmung mit den Resultaten der Prüfung von Hexarelin im Humanversuch, die ebenfalls keine Variation der Leptinsekretion zeigte (50).

Die Probanden der vorliegenden Studie meldeten weiterhin keine Veränderungen des Appetits unter 4 x 50 µg Ghrelin, jedoch erbrachte ein einmaliger Bolus von 100 µg Ghrelin am Morgen in einem anderen Studienprotokoll eine deutliche Appetitsteigerung (135). Circadiane Effekte von Ghrelin auf das Appetitverhalten scheinen ebenfalls nicht zum Tragen zu kommen, denn auch unter einem einmaligen Bolus von 100 µg Ghrelin um 22:00 Uhr trat bei einem jungen gesunden Probanden eine deutliche Zunahme von Appetit und Hunger auf (Held, Weikel, Steiger; unveröffentlicht).

Tab. 5 Relative Veränderungen von GH- und Cortisol-Konzentrationen nach Applikation von Ghrelin und anderen GHS

	GH 22:00-07:00	GH 22:00-03:00	GH 03:00-07:00	Cortisol 22:00-07:00	Cortisol 22:00-03:00	Cortisol 03:00-07:00
Ghrelin	132,51	141,03	96,74	109,42	129,87	99,95
GHRP-6	123,21	124,75	100,00	116,89	134,22	95,00
Hexarelin	140,00	146,50	98,33	105,61	120,91	93,83
GHRH	138,00	135,79	140,00	88,53	101,13	85,47
CRH	96,04	95,85	96,61	105,21	223,82	82,96

Darstellung standardisierter Werte, geeicht auf Hormonwerte unter Placebo-Bedingungen (M = 100; SD = 10. Werte > 100 veranschaulichen größere Respons des Peptids auf Hormonkonzentrationen im Vergleich zu Placebo, Werte < 100 veranschaulichen niedriger Respons des Peptids auf Hormonkonzentrationen im Vergleich zu Placebo. Referenzen siehe Text.

Effekte durch pulsatile Ghrelin-Applikation auf die nächtliche hormonelle Sekretion

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist der Effekt der pulsatischen 4-maligen Ghrelin-Applikationen in der Zeit von 22:00 bis 01:00 Uhr auf die GH- und Cortisol-Sekretion. Diese Applikationsmethode, wie in vielen früheren Studien bestätigt, unterstützt die physiologische Sekretion der untersuchten Hormone und zeigt Überlegenheit in der Tiefschlafbeeinflussung im Vergleich zu anderen Applikationsformen und Applikationszeiten (123; 133).

Wie in Abb. 11 dargestellt, findet sich die größte GH-sekretagoge Wirksamkeit nach der ersten und zweiten Applikation von Ghrelin, gefolgt von einem deutlich verminderten Effekt nach der dritten und vierten Applikation. Dem gegenüber verhielten sich die Effekte auf die Cortisol-Sekretion spiegelbildlich: hier fand sich ein vermindertes Ansprechen nach der ersten und zweiten Gabe von Ghrelin, gefolgt von einer deutlichen Zunahme und einem Sekretionsmaximum nach der letzten Gabe. Dieses Ergebnis lässt auf einen reziproken und zeitabhängigen Effekt von Ghrelin auf die GH- bzw. Cortisol-Ausschüttung schließen. Hier lassen sich zudem Zusammenhänge mit der physiologischen circadianen Rhythmik der Hormonsekretion erkennen: in der ersten Nachthälfte herrscht physiologischerweise das somatotrophe System mit GHRH und GH vor, welchen in der zweiten Nachthälfte vom corticotrophen System mit CRH und Cortisol abgelöst wird. Im Rattenmodell konnte weiterhin nachgewiesen werden, dass unter dem Einfluss von GHRP-6 während einer Phase der physiologischen GH-Sekretion eine deutlich bessere Wirksamkeit auf die Stimulation der GH-Sekretion auftrat als in einer Phase, in der physiologischerweise wenig GH sezerniert wurde (141).

Man kann daher postulieren, dass Ghrelin eine bessere Wirksamkeit auf die GH- und Cortisol-Sekretion zeigt und diese augmentieren kann, wenn gleichzeitig eine Phase der physiologischen GH- bzw. Cortisol-Sekretion auftritt. Man kann jedoch auch diskutieren, dass Ghrelin eine GH-sekretagoge Wirkung zeigt, solange noch genügend GH in der Hypophyse zur Sekretion bereit steht. Eine Abnahme der GH-Speicher der Hypophyse hätte damit ein Überwiegen des corticotrophen Systems zur Folge.

Zusammenhang zwischen nächtlicher hormoneller Sekretion und Schlaf

Die aktuelle Studie an jungen gesunden Probanden lässt also vermuten, dass eine repetitive Dosis von 4 x 50 µg Ghrelin am Abend eine Tiefschlafförderung initiieren kann, jedoch keine Effekte auf Appetit und Energiehaushalt auslöst. Im Gegensatz dazu steht allerdings eine Studie von Tolle et al., die im Rattenversuch unter Ghrelinapplikation einen Anstieg des Futtermittelsverbrauches und gleichzeitig eine Abnahme des REM-Schlafes fanden (143).

Als Wirkmechanismus der tiefschlaffördernden Wirkung von Ghrelin auf den humanen Schlaf kann ein direkter zentraler Effekt des Peptids angenommen werden. Hier darf jedoch nicht außer acht gelassen werden, dass auch von einigen anderen Peptiden und Neurotransmittern vermutet wird, dass sie die endokrinen Wirkungen von Ghrelin modulieren und so zu schlafbeeinflussenden Effekten führen könnten. Weiterhin ist ungeklärt, inwiefern Ghrelin über periphere Effekte tiefschlafmodulatorisch wirksam werden kann.

Da hier gezeigt werden konnte, dass die Effekte von Ghrelin in Übereinstimmung mit den Effekten von GHRH auf den Schlaf stehen, stellt sich die Frage, ob beide Peptide unabhängig voneinander schlaffördernd wirken oder die Effekte von Ghrelin durch GHRH mediiert werden. Nach den Studienergebnissen von Obál et al. (104), die eine Förderung des NonREM-Schlafes bei der Maus durch Ghrelin nur in Anwesenheit intakter GHRH Rezeptoren sahen, erscheint die letztere Hypothese wahrscheinlich.

GHRH und Ghrelin üben gleichwirksame Effekte auf das somatotrophe System aus, so dass vermutet wurde, dass beide Peptide unabhängig voneinander wirksam sind (12). Jedoch zeigen andere Studien, dass GHRH die GH-Sekretion unter Ghrelin beeinflusst (141). Die chronische Applikation von Ghrelin führte zu keinen Veränderungen der GHRH-mRNA im Nucleus arcuatus des Hypothalamus der Ratte, wohingegen Neuropeptid Y-(NPY) mRNA im Hypothalamus der Ratte sowohl unter akuter als auch chronischer Applikation von Ghrelin erhöht war (124). Für NPY ist bekannt, dass es das Einschlafen beim Menschen und der Ratte fördert, jedoch keine tiefschlafmodulatorischen Effekte besitzt (4; 46). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass schlaffördernde Wirkungen von Ghrelin nicht durch NPY

vermittelt werden. NPY Neurone des Nucleus arcuatus bewirken jedoch fördernde Effekte auf die GHRH Sekretion des Hypothalamus (21).

In der neueren Untersuchung von Cowley et al. (37) wurde eine Ghrelin-sezernierende Neuronenpopulation im ZNS am 3. Ventrikel ganz in der Nähe der dorsalen, zentralen und paraventrikulären Hypothalamuskern entdeckt. Die Neuronengruppen sitzen dort genau zwischen den zum Hypothalamus projizierenden Bahnen des Nucleus suprachiasmaticus und des Corpus geniculatum laterale. Die Autoren postulieren, dass diese Ghrelin-Neurone circadiane Informationen aus den Kernen zu postsynaptischen Arealen verarbeiten und Strukturen für den Zeitgebermechanismus der Tag-Nacht-Rhythmik beeinflussen.

Eine aktuelle Untersuchung von Dzaja et al. (43) prüfte die Zusammenhänge zwischen nächtlicher physiologischer Ghrelinsekretion und Schlaf. Sie untersuchten junge gesunde Männer während zwei Konditionen: randomisiert nahmen die Probanden einmal an einer Untersuchung während eines kompletten Schlafentzuges und einmal während eines normalen Nachtschlafes teil. Zu beiden Studienzeitpunkten wurde die Sekretion von Ghrelin, GH und Cortisol untersucht. Während des Schlafentzuges zeigten die gemessenen nächtlichen Ghrelinspiegel ein stetiges Ansteigen in der frühen Nacht bis zu einem Plateau, das bis zum Morgen anhielt. Während des Nachtschlafes hingegen zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Ghrelinsekretion bis ca. 00:00 Uhr, der dann bis in die Morgenstunden langsam abfiel. Weiterhin konnten sie eine signifikante Korrelation zwischen der sezernierten GH- und der Ghrelinmenge während der ersten vier Stunden des Schlafes nachweisen. Unter Schlafentzugbedingungen waren die Sekretionsraten von Ghrelin und GH ähnlich, jedoch ließ sich keine Korrelation errechnen. Die Cortisolspiegel zeigten zwischen beiden Untersuchungszeitpunkten keine signifikanten Unterschiede.

Sie folgerten, dass die Ghrelinsekretion während des Schlafentzuges vergleichbar mit einer 12-stündigen Fastenphase ist, in der sich ebenfalls eine mäßige Stimulation der Ghrelinausschüttung findet, die nach Einnahme einer Mahlzeit deutlich rückläufig ist (38). Aufgrund der signifikanten Zusammenhänge in der Sekretion von Ghrelin und GH unter Schlafbedingungen beschreiben die Autoren eine enge Abhängigkeit der Sekretion von Ghrelin und GH. Sie gehen jedoch davon

aus, dass die Ghrelinsekretion nicht durch GH moduliert ist, denn mehrere Studien konnten nachweisen, dass unter der Gabe von GH keine Modifikation der Ghrelinsekretion auslösbar war (102). Aufgrund der Ergebnisse von Obál et al. (104), die einen intakten GHRH-Rezeptor für die schlafmodulatorische Wirksamkeit von Ghrelin für unabdingbar halten, gingen Dzaja et al. ebenfalls von einer engen Abhängigkeit beider Peptide am GHRH Rezeptor aus. Ghrelin und GHRH könnten hier gemeinsam Tiefschlaf initiieren und aufrechterhalten. Zudem könnte Ghrelin die Stimulation der GH-Sekretion durch GHRH unterstützen. Die direkte zentralnervöse Wirksamkeit von Ghrelin wird weiterhin dadurch hervorgehoben, dass die Menge an sezerniertem Ghrelin am ehesten aus der Peripherie stammt, da im ZNS selbst nur wenig Ghrelin produziert wird. Somit kann die periphere Ghrelin-Hormonproduktion eine direkte Beeinflussung zentralnervöser Prozesse verursachen.

Diese Studie unterstützt die hier dargestellte Untersuchung in der Annahme, dass Ghrelin eine tiefschlaffördernde und schlafmodulatorische Funktion zukommt. Weiterhin verdeutlicht diese Studie, dass eine physiologische Ghrelinsekretion in der Frühphase des Schlafes auftritt, die durch Ghrelinapplikationen während dieser Zeit noch zusätzlich augmentiert und verstärkt werden kann.

Die Funktion der Blut-Hirn-Schranke scheint keinen Einfluss auf zentrale Wirkungen des peripher verabreichten Ghrelin zu haben (17; 43). Dabei ist zu diskutieren, dass in der vorliegenden Untersuchung wie auch in anderen Studien eine deutliche Appetitzunahme der Probanden nach Bolusgabe oder Infusion von Ghrelin zu verzeichnen war (135; 161; 162), die als direkte zentrale Wirkung des Ghrelin aufzufassen ist. Diese Vorstellung wird durch Studien unterstützt, die eine Zunahme der Fos exprimierenden Neurone im Nucleus arcuatus nach systemischer Gabe von Ghrelin bei Ratten fanden (65; 151). Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass auch die tiefschlaffördernde Wirkung von peripher verabreichtem Ghrelin ein direkter zentraler Effekt ist.

Auch weitere Hormone, so z.B. beeinträchtigt GH den Schlaf (94), Cortisol führt zu einer Zunahme von REM-Schlaf und einer Abnahme von Tiefschlaf (58), überhöhte Prolaktinspiegel bei Patienten mit Prolaktinom führen zu einer Zunahme von Tiefschlaf (56), verursachen einen direkten zentralnervösen Effekt auf das

Schlafverhalten. Die Effekte von Ghrelin in der vorliegenden Studie, wie auch die Effekte von Ghrelin bei Mäusen (104), GHRH beim Menschen (130) und GHRH bei der Ratte (106) unterstützen die Annahme eines direkten ZNS-Effektes durch periphere Hormonapplikationen unabhängig von peripheren Hormonveränderungen.

CRH, Arginin Vasopressin oder GABAerge Einflüsse könnten ebenfalls als Einflussfaktoren für die Stimulation der HPA-Hormone durch Ghrelin diskutiert werden. Die akute Gabe von CRH (68) oder Arginin Vasopressin (9) beeinträchtigt den Schlaf, GABA Agonisten fördern hingegen den Tiefschlaf (86).

Abschließend kann man sagen, dass pulsatil verabreichtes Ghrelin bei jungen gesunden Männern signifikante Wirkungen auf den Schlaf und die schlafassoziierte nächtliche Hormonsekretion ausübt. Ghrelin nimmt nicht nur auf die GH-Sekretion, das Appetitverhalten und die Energieregulation Einfluss, sondern muss weiterhin nach der hier vorliegenden Untersuchung als endogener schlafmodulierender und tiefschlaffördernder Faktor angesehen werden.

Zusammenfassung

Die bislang vorliegenden Studien aus dem Bereich der Schlafendokrinologie lassen eine enge Assoziation zwischen der im Schlaf-EEG sich wiederpiegelnden elektrophysiologischen Aktivität des Schlafes und der nächtlichen hormonellen Sekretion annehmen.

Aus den bisherigen schlafendokrinologischen Untersuchungen des Regelkreises der Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Achse (HPS-Achse) konnten für die natürlichen Hormone Somatostatin und Wachstumshormon-freisetzendes Hormon (GHRH) schlafmodulatorische und hormonsekretagoge Effekte nachgewiesen werden. GHRH und Somatostatin beeinflussen durch gegensätzliche Wirkungen nicht nur die Hormonsekretion aus der Hypophyse, sondern wirken auch als Antagonisten in der Schlafregulation der HPS-Achse. GHRH zeigte in Untersuchungen an Männern schlafanstoßende und tiefschlaffördernde Effekte (107; 130). Die Gabe von Somatostatin dagegen, wie auch die Gabe des synthetischen Somatostatin-Analogons Octreotid, wirkten antagonistisch (165). Nach Applikation von GHRH fand sich zudem eine deutliche Stimulation der nächtlichen Wachstumshormon (GH) – Sekretion und eine Verminderung der Cortisolsekretion, die als Folge der Suppression des corticotropin-freisetzenden Hormonsekretion (CRH) durch GHRH interpretiert wurde (130).

Auch die synthetischen Wachstumshormon-Sekretagoge (GHS) wie GHRP-6, GHRP-2 und Hexarelin zeigten beim Menschen eine schlafmodulatorische Wirksamkeit und eine Beeinflussung der nächtlichen hormonellen Sekretion. Nach Applikation von GHRP-6 fand sich bei jungen Männern eine diskrete schlafanstoßende Wirkung (54). GHRP-2 übte keinen signifikanten Einfluss auf den Schlaf aus (99) und Hexarelin zeigte eher schlafstörende Effekte (51). Alle GHS stimulierten jedoch deutlich die nächtliche GH- und Cortisolsekretion (128).

Untersuchungen des Regelkreises der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse) zeigten zudem für CRH und Cortisol schlafbeeinflussende Effekte. Unter dem Einfluss von CRH fand sich bei jungen Männern eine Reduktion des Tiefschlafes und der GH-Sekretion mit einer

begleitenden Stimulation der Cortisolsekretion (68). Eine Cortisolinfusion jedoch zeigte deutliche tiefschlaffördernde Effekte (30).

Den Hormonen der HPS- und der HPA-Achse kommt somit eine wichtige Rolle in der Regulation und Modulation des Schlafes und der assoziierten nächtlichen Hormonsekretion zu. Ehlers und Kupfer gingen 1987 von einer reziproken Interaktion von GHRH und CRH in der Schlafregulation aus (44). Steiger et al. sprachen von einer GHRH-CRH-Ratio, deren gegenseitige Wechselwirkungen die Veränderungen des Schlafes und der hormonellen Sekretion im Verlauf der Nacht bedingen und regulieren. GHRH dominiert dabei in der ersten Nachthälfte mit einer Stimulation des Tiefschlafes und der GH-Sekretion. Weiterhin hemmt GHRH die Cortisolsekretion bis zum Beginn der zweiten Nachthälfte. CRH überwiegt in der zweiten Nachthälfte und führt zu einer Abnahme des Tiefschlafes und der GH-Sekretion, sowie zu einer Zunahme des REM-Schlafes und der Cortisolsekretion (133).

Kojima et al. (78) entdeckten 1999 in Ghrelin erstmals einen natürlichen Liganden des Wachstumshormon-Sekretagog-Rezeptors (GHS-Rezeptor), für den bereits eine Stimulation der Wachstumshormon (GH)–Sekretion, eine Beeinflussung der Appetitregulation und der energetischen Balance nachgewiesen wurde. Bisherige Studien zeigten nach Ghrelin-Gabe unter anderem wachstumshormon-sekretagoge Effekte beim Menschen und beim Tier, die mit denen von GHRH und den GHS vergleichbar waren (32). Die Arbeiten von Tolle et al. (144) und Obál et al. (104) zeigten nach Ghrelin-Gabe erstmals schlafmodulatorische Effekte im Tiermodell. Eine aktuelle Arbeit von Dzaja et al. (43) konnte zudem eine enge Korrelation zwischen nächtlichem Schlaf und natürlicher Ghrelin-Sekretion beim Menschen nachweisen.

Die vorliegende Arbeit untersuchte nun die Wirksamkeit einer viermaligen Gabe von je 50 µg Ghrelin bzw. Placebo (0,9% NaCl) intravenös um 22:00, 23:00, 00:00 und 01:00 Uhr auf das Schlaf-EEG und die assoziierte nächtliche Hormonaktivität von GH, Cortisol, adrenocorticotrophem Hormon (ACTH), Prolaktin und Leptin junger gesunder Männer. Zur Untersuchung von schlafmodulatorischen Effekten und der Beeinflussung der nächtlichen hormonellen Sekretion hat sich

bereits in mehreren Studien die pulsatile Applikation von Peptiden im Zeitraum von 22:00 Uhr bis 01:00 Uhr bewährt (129). Mehrere Studien betonen zudem die Wichtigkeit dieser Applikationsform, um eine Anlehnung an die physiologische Hormon-Aktivität zu erreichen und eine Beeinflussung des Schlaf-EEGs zu erzielen (89; 123).

Nach Gabe von 4 x 50 µg Ghrelin fand sich ein signifikanter Anstieg des Tiefschlafes (SWS = Stadium 3 und 4), im Besonderen ein signifikanter Anstieg des Tiefschlafstadiums 4, verglichen mit den Untersuchungs Nächten unter Placebobedingungen. Die getrennte Analyse der einzelnen Drittel der Untersuchungs Nächte zeigte eine signifikante Zunahme des Tiefschlafes während des ersten und zweiten Nachtdrittels, jedoch nicht während des letzten Drittels. Eine signifikante Abnahme des REM-Schlafes ließ sich nur im zweiten Nachtdrittel finden. Die Betrachtung der nächtlichen Aufwachereignisse zeigte einen Trend zur Verringerung, jedoch ließ sich hierfür kein Signifikanzniveau errechnen.

Eine Tiefschlafzunahme nach Gabe von Ghrelin wurde weiterhin durch eine Stimulation der EEG-Aktivität im Delta-Frequenzband in der zweiten Nachthälfte nachgewiesen. Dies konnte in der quantitativen EEG-Analyse des NonREM-Schlafes nach Ghrelin-Applikation als signifikanter Anstieg der kumulierten Delta-Power-Aktivität (v.a. Delta-Aktivität < 2 Hz) für die Zeit von 03:00 bis 07:00 Uhr dargestellt werden.

Nach Ghrelin-Applikation konnte ein signifikanter Anstieg der nächtlichen GH-Sekretion gefunden werden. Eine signifikante Zunahme der GH-Sekretion war während der ganzen Untersuchungs nacht mit einer Betonung der ersten Nachthälfte zu beobachten. Die Analyse der Cortisolsekretion zeigte einen signifikanten Anstieg der Sekretion während der ersten Nachthälfte. Unter Verumbedingungen fand sich weiterhin ein signifikanter Anstieg der Prolaktinsekretion während der gesamten Untersuchungs nacht mit Betonung der ersten Nachthälfte. Die Leptinsekretion zeigte keine Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumnacht.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass exogen appliziertes Ghrelin signifikante Wirkungen auf den humanen Schlaf und die schlafassoziierte

Hormonsekretion ausübt. Anhand der Ergebnisse ist davon auszugehen, dass Ghrelin nicht nur auf die GH-Sekretion, das Appetitverhalten oder das Gewicht Einfluss nehmen kann, sondern eigene endogen-schlafmodulierende Effekte ausübt und bei jungen gesunden Männern als tiefschlaffördernder Faktor angesehen werden muss. Weiterhin bewirkt Ghrelin einen deutlichen Effekt auf die somatotrophe und corticotrophe Hormonsekretion, in dem es die physiologischen Sekretionsmuster von GH, ACTH und Cortisol stimuliert und intensiviert. Bei Betrachtung der gegensätzlichen Wirkungen der einzelnen Hormone GHRH und CRH auf den Schlaf (100; 133) ist dabei bemerkenswert, dass Ghrelin die GH-sekretagogischen und tiefschlaffördernden Effekte von GHRH und die Cortisol-stimulierenden Effekte von CRH vereint. Man kann postulieren, dass Ghrelin als eine mögliche Schnittstelle des somatotrophen und des corticotrophen Systems angesehen werden kann.

Referenzen

1. Achermann, P.; Beersma, D. G. und Borbély, A. A. The two-process model: Ultradian Dynamics of Sleep. 1990. *Home JA (ed): Sleep '90. Bochum: Pontenagel Press* , 296-300.
2. Albrecht, U.; Sun, Z. S.; Eichele, G. und Lee, C. C. A differential response of two putative mammalian circadian regulators, mper1 and mper2, to light. 1997. *Cell* 91, 1055-1064.
3. American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. 1992. *Sleep* 15, 173-184.
4. Antonijevic, I. A.; Murck, H.; Bohlhalter, S.; Frieboes, R. M.; Holsboer, F. und Steiger, A. NPY promotes sleep and inhibits ACTH and cortisol release in young men. 2000. *Neuropharmacology* 39, 1474-1481.
5. Antonijevic, I. A.; Murck, H.; Frieboes, R. M.; Barthelmes, J. und Steiger, A. Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part I: the sleep EEG. 2000. *Sleep Research Online* 3, 5-13.
6. Antonijevic, I. A.; Murck, H.; Frieboes, R. M.; Holsboer, F. und Steiger, A. Hyporesponsiveness of the pituitary to CRH during slow wave sleep is not mimicked by systemic GHRH. 1999. *Neuroendocrinology* 69, 88-96.
7. Antonijevic, I. A.; Murck, H.; Frieboes, R. M. und Steiger, A. Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part II: hormone secretion. 2000. *Sleep Research Online* 3, 15-21.

8. Antonijevic, I. A. und Steiger, A. Depression-like changes of the sleep-EEG during high dose corticosteroid treatment in patients with multiple sclerosis. 2003. *Psychoneuroendocrinology* 28, 780-795.
9. Arnould, E.; Bibene, V.; Meynard, J.; Rodriguez, F. und Vincent, J. D. Effects of chronic icv infusion of vasopressin on sleep-waking cycle of rats. 1989. *American Journal of Physiology* 256, R674-R684.
10. Arvat, E.; Broglio, F.; Aimaretti, G.; Benso, A.; Giordano, R.; Deghenghi, R. und Ghigo, E. Ghrelin and synthetic GH secretagogues. 2002. *Best.Pract.Res.Clin.Endocrinol.Metab* 16, 505-517.
11. Arvat, E.; Maccario, M.; Di Vito, L.; Broglio, F.; Benso, A.; Gottero, C.; Papotti, M.; Muccioli, G.; Dieguez, C.; Casanueva, F. F.; Deghenghi, R.; Camanni, F. und Ghigo, E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. 2001. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 86, 1169-1174.
12. Arvat, E.; Maccario, M.; Di Vito, L.; Broglio, F.; Benso, A.; Gottero, C.; Papotti, M.; Muccioli, G.; Dieguez, C.; Casanueva, F. F.; Deghenghi, R.; Camanni, F. und Ghigo, E. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. 2001. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 1169-1174.
13. Asakawa, A.; Inui, A.; Kaga, T.; Yuzuriha, H.; Nagata, T.; Fujimiya, M.; Katsuura, G.; Makino, S.; Fujino, M. A. und Kasuga, M. A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. 2001. *Neuroendocrinology* 74, 143-147.
14. Aserinsky, E. und Kleitmann, N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. 1953. *Science* 118, 273-274.

15. Åström, C.; Christensen, L.; Gjerris, F. und Trojaborg, W. Sleep in acromegaly before and after treatment with adenomectomy. 1991. *Neuroendocrinology* 53, 328-331.
16. Åström, C. und Lindholm, J. Growth hormone-deficient young adults have decreased deep sleep. 1990. *Neuroendocrinology* 51, 82-84.
17. Banks, W. A.; Tschop, M.; Robinson, S. M. und Heiman, M. L. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. 2002. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 302, 822-827.
18. Beck, U.; Brezinova, V.; Hunter, W. M. und Oswald, I. Plasma growth hormone and slow wave sleep increase after interruption of sleep. 1975. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 40, 812-815.
19. Berger, H. Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. 1929. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 87, 527-570.
20. Bliwise, D. L. Sleep in normal aging and dementia. 1993. *Sleep* 16, 40-81.
21. Bluet-Pajot, M. T.; Tolle, V.; Zizzari, P.; Robert, C.; Hammond, C.; Mitchell, V.; Beauvillain, J. C.; Viollet, C.; Epelbaum, J. und Kordon, C. Growth hormone secretagogues and hypothalamic networks. 2001. *Endocrine* 14, 1-8.
22. Bohlhalter, S.; Murck, H.; Holsboer, F. und Steiger, A. Cortisol enhances non-REM sleep and growth hormone secretion in elderly subjects. 1997. *Neurobiology of Aging* 18, 423-429.
23. Borbély, A. A. A two process model of sleep regulation. 1982. *Human Neurobiology* 1, 195-204.
24. Borbély, A. A. Das Geheimnis des Schlafes. 1987. *DTV 10725* , 43-47.

25. Borbély, A. A.; Baumann, F.; Brandeis, D.; Strauch, I. und Lehmann, D. Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. 1981. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 51, 483-495.
26. Borbély, A. A. und Tobler, I. Endogenous sleep-promoting substances and sleep regulation. 1989. *Physiological Reviews* 69, 605-670.
27. Born, J.; De Kloet, E. R.; Wenz, H.; Kern, W. und Fehm, H. L. Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. 1991. *American Journal of Physiology* 260, E183-E188.
28. Born, J.; Muth, S. und Fehm, H. L. The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. 1988. *Psychoneuroendocrinology* 13, 233-243.
29. Born, J.; Schenk, U.; Späth-Schwalbe, E. und Fehm, H. L. Influences of partial REM sleep deprivation and awakenings on nocturnal cortisol release. 1988. *Biological Psychiatry* 24, 801-811.
30. Born, J.; Späth-Schwalbe, E.; Schwakenhofer, H.; Kern, W. und Fehm, H. L. Influences of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotropin, and cortisol on sleep in normal man. 1989. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 68, 904-911.
31. Born, J.; Zwick, A.; Roth, G.; Fehm-Wolfsdorf, G. und Fehm, H. L. Differential effects of hydrocortisone, fluocortolone, and aldosterone on nocturnal sleep in humans. 1987. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* 116, 129-137.
32. Bowers, C. Y. Growth hormone-releasing peptide (GHRP). 1998. *Cell Mol.Life Sci.* 54, 1316-1329.

33. Broglio, F.; Arvat, E.; Benso, A.; Papotti, M.; Muccioli, G.; Deghenghi, R. und Ghigo, E. Ghrelin: endocrine and non-endocrine actions. 2002. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 15 Suppl 5, 1219-1227.
34. Broglio, F.; Gottero, C.; Arvat, E. und Ghigo, E. Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin. 2003. *Hormone Research* 59, 109-117.
35. Chen, C. Growth hormone secretagogue actions on the pituitary gland: multiple receptors for multiple ligands? 2000. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* 27, 323-329.
36. Copinschi, G.; Van Onderbergen, A.; L'Hermite-Balériaux, M.; Mendel, C. M.; Caufriez, A.; Leproult, R.; Bolognese, J. A.; De Smet, M.; Thorner, M. O. und Van Cauter, E. Effects of a 7-day treatment with a novel orally active nonpeptide growth hormone secretagogue, MK-677, on 24-hour growth hormone profiles, insulin-like growth factor-I and adrenocortical function in normal young men. 1996. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 2776-2782.
37. Cowley, M. A.; Smith, R. G.; Diano, S.; Tschop, M.; Pronchuk, N.; Grove, K. L.; Strasburger, C. J.; Bidlingmaier, M.; Esterman, M.; Heiman, M. L.; Garcia-Segura, L. M.; Nilni, E. A.; Mendez, P.; Low, M. J.; Sotonyi, P.; Friedman, J. M.; Liu, H.; Pinto, S.; Colmers, W. F.; Cone, R. D. und Horvath, T. L. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. 2003. *Neuron* 37, 649-661.
38. Cummings, D. E.; Purnell, J. Q.; Frayo, R. S.; Schmidova, K.; Wisse, BE und Weigle, D. S. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. 2001. *Diabetes* 50, 1714-1719.
39. Czeisler, C. A.; Zimmerman, J. C.; Ronda, J. M.; Moore-Ede, M. C. und Weitzman, E. D. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. 1980. *Sleep* 2, 329-346.

40. Date, Y.; Kojima, M.; Hosoda, H.; Sawaguchi, A.; Mondal, M. S.; Suganuma, T.; Matsukura, S.; Kangawa, K. und Nakazato, M. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. 2000. *Endocrinology* 141, 4255-4261.
41. Davidson, J. R.; Moldofsky, H. und Lue, F. A. Growth hormone and cortisol secretion in relation to sleep and wakefulness. 1991. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 16, 96-102.
42. Desir, D.; Van Cauter, E.; Fang, V. S.; Martino, E.; Jadot, C.; Spire, J. P.; Noel, P.; Refetoff, S.; Copinschi, G. und Golstein, J. Effects of "jet lag" on hormonal patterns. I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity. 1981. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 52, 628-641.
43. Dzaja, A.; Dalal, M. A.; Himmerich, H.; Uhr, M.; Pollmacher, T. und Schuld, A. Sleep enhances nocturnal plasma ghrelin levels in healthy subjects. 2004. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab* 286, E963-E967.
44. Ehlers, C. L. und Kupfer, D. J. Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. 1987. *Biological Psychiatry* 22, 513-517.
45. Ehlers, C. L.; Reed, T. K. und Henriksen, S. J. Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. 1986. *Neuroendocrinology* 42, 467-474.
46. Ehlers, C. L.; Somes, C.; Lopez, A.; Kirby, D. und Rivier, J. E. Electrophysiological actions of neuropeptide Y and its analogs: new measures for anxiolytic therapy? 1997. *Neuropsychopharmacology* 17, 34-43.
47. Fehm, H. L.; Benkowitsch, R.; Kern, W.; Fehm-Wolfsdorf, G.; Pauschinger, P. und Born, J. Influences of corticosteroids, dexamethasone and

- hydrocortisone on sleep in humans. 1986. *Neuropsychobiology* 16, 198-204.
48. Feinberg, M und Caroll, B. J. Biological "markers" for endogenous depression. Effect of age, severity of illness, weight loss and polarity. 1984. *Archives of General Psychiatry* 41, 1080-1085.
49. Follenius, M.; Brandenberger, G.; Badesapt, J. J.; Libert, J. P. und Ehrhart, J. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. 1992. *Sleep* 15, 21-27.
50. Frieboes, R. M.; Antonijevic, I. A.; Held, K.; Murck, H.; Pollmächer, T.; Uhr, M. und Steiger, A. Hexarelin decreases slow-wave activity and stimulates the sleep-related secretion of GH, ACTH, cortisol and prolactin, but does not affect leptin, TNF- α or TNF-receptor plasma levels in healthy volunteers. 2003. submitted to *Psychoneuroendocrinology*.
51. Frieboes, R. M.; Antonijevic, I. A.; Held, K.; Murck, H.; Pollmächer, T.; Uhr, M. und Steiger, A. Hexarelin decreases slow-wave sleep and stimulates the secretion of GH, ACTH, cortisol and prolactin during sleep in healthy volunteers. 2004. *Psychoneuroendocrinology* 29, 851-860.
52. Frieboes, R. M.; Murck, H.; Antonijevic, I. A.; Holsboer, F. und Steiger, A. Sleep-endocrinological effects of GH-releasing peptide-6 in man after different routes of application. 1997. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 105 (Suppl. 1), 1.
53. Frieboes, R. M.; Murck, H.; Antonijevic, I. A. und Steiger, A. Effects of growth hormone-releasing peptide-6 on the nocturnal secretion of GH, ACTH and cortisol and on the sleep EEG in man: role of routes of administration. 1999. *Journal of Neuroendocrinology* 11, 473-478.
54. Frieboes, R. M.; Murck, H.; Maier, P.; Schier, T.; Holsboer, F. und Steiger, A. Growth hormone-releasing peptide-6 stimulates sleep, growth hormone,

- ACTH and cortisol release in normal man. 1995. *Neuroendocrinology* 61, 584-589.
55. Frieboes, R. M.; Murck, H.; Schier, T.; Holsboer, F. und Steiger, A. Somatostatin impairs sleep in elderly human subjects. 1997. *Neuropsychopharmacology* 16, 339-345.
56. Frieboes, R. M.; Murck, H.; Stalla, G. K.; Antonijevic, I. A. und Steiger, A. Enhanced slow wave sleep in patients with prolactinoma. 1998. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 83, 2706-2710.
57. Friess, E.; von Bardeleben, U.; Wiedemann, K.; Lauer, C. und Holsboer, F. Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men. 1994. *Journal of Sleep Research* 3, 73-79.
58. Friess, E.; Wiedemann, K.; Steiger, A. und Holsboer, F. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man. 1995. *Advances in Neuroimmunology* 5, 111-125.
59. Garry, P.; Roussel, B.; Cohen, R.; Biot-Laporte, S.; Charfi, A. E.; Jouvét, M. und Sassolas, G. Diurnal administration of human growth hormone-releasing factor does not modify sleep and sleep-related growth hormone secretion in normal young men. 1985. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* 110, 158-163.
60. Gillin, J. C.; Jacobs, L. S.; Fram, D. H. und Snyder, F. Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. 1972. *Nature* 237, 398-399.
61. Gillin, J. C.; Jacobs, L. S.; Snyder, F. und Henkin, R. I. Effects of ACTH on the sleep of normal subjects and patients with Addison's disease. 1974. *Neuroendocrinology* 15, 21-31.

62. Gnanapavan, S.; Grossman, A. und Korbonits, M. Tissue distribution of the mRNA of the novel endocrine regulator ghrelin and its receptor, GHS-R. 2002. *Endocrine Abstracts* 2, OC12.
63. Guldner, J.; Schier, T.; Friess, E.; Colla, M.; Holsboer, F. und Steiger, A. Reduced efficacy of growth hormone-releasing hormone in modulating sleep endocrine activity in the elderly. 1997. *Neurobiology of Aging* 18, 491-495.
64. Hartman, M. L.; Veldhuis, J. D. und Thorner, M. O. Normal control of growth hormone secretion. 1993. *Hormone Research* 40, 37-47.
65. Hewson, A. K. und Dickson, S. L. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. 2000. *Journal of Neuroendocrinology* 12, 1047-1049.
66. Hobson, J. A.; Lydic, R. und Baghdoyan, H. A. Evolving concepts of sleep cycle generation: From brain centers to neuronal populations. 1997. *Behavioural Brain Research* 9, 371-448.
67. Holl, R. W.; Hartman, M. L.; Veldhuis, J. D.; Taylor, W. M. und Thorner, M. O. Thirty-second sampling of plasma growth hormone in man: correlation with sleep stages. 1991. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 72, 854-861.
68. Holsboer, F.; von Bardeleben, U. und Steiger, A. Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. 1988. *Neuroendocrinology* 48, 32-38.
69. Horvath, T. L.; Diano, S.; Sotonyi, P.; Heiman, M. und Tschöp, M. Minireview: ghrelin and the regulation of energy balance--a hypothalamic perspective. 2001. *Endocrinology* 142, 4163-4169.
70. Howard, A. D.; Feighner, S. D.; Cully, D. F.; Arena, J. P.; Liberatore, P. A.; Rosenblum, C. I.; Hamelin, M.; Hreniuk, D. L.; Palyha, O. C.; Anderson,

- J.; Paress, P. S.; Diaz, C.; Chou, M.; Liu, K. K.; McKee, K. K.; Pong, S. S.; Chaung, L. Y.; Elbrecht, A.; Dashkevicz, M.; Heavens, R.; Rigby, M.; Sirinathsinghji, D. J. S.; Dean, D. C.; Melillo, D. G.; Patchett, A. A.; Nargund, R.; Griffin, P. R.; De Martino, J. A.; Gupta, S. K.; Schaeffer, J. M.; Smith, R. G. und Van der Ploeg, L. H. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. 1996. *Science* 273, 974-977.
71. Jacks, T.; Smith, R.; Judith, F.; Schleim, K.; Frazier, E.; Chen, H.; Krupa, D.; Hora, D. Jr.; Nargund, R.; Patchett, A. und Hickey, G. MK-0677, a potent, novel, orally active growth hormone (GH) secretagogue: GH, Insulin-like growth factor I, and other hormonal responses in beagles. 1996. *Endocrinology* 137, 5284-5289.
72. Jahn, H.; Kiefer, F.; Schick, M.; Yassouridis, A.; Steiger, A.; Kellner, M. und Wiedemann, K. Sleep endocrine effects of the 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenase inhibitor metyrapone. 2003. *Sleep* 26, 823-829.
73. Jarrett, D. B.; Greenhouse, J. B.; Miewald, J. M.; Fedorka, I. B. und Kupfer, D. J. A reexamination of the relationship between growth hormone secretion and slow wave sleep using delta wave analysis. 1990. *Biological Psychiatry* 27, 497-509.
74. Jouvet, M. The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. 1972. *Ergebnisse der Physiologie, Biologischen Chemie und Experimentellen Pharmakologie* 64, 166-307.
75. Kerkhofs, M.; Linkowski, P. und Mendlewicz, J. Effects of intravenous catheter on sleep in healthy-men and in depressed-patients. 1989. *Sleep* 12, 113-119.
76. Kerkhofs, M.; Van Cauter, E.; Van Onderbergen, A.; Caufriez, A.; Thorner, M. O. und Copinschi, G. Sleep-promoting effects of growth hormone-

- releasing hormone in normal men. 1993. *American Journal of Physiology* 264, E594-E598.
77. Kern, W.; Halder, R.; al-Reda, S.; Späth-Schwalbe, E.; Fehm, H. L. und Born, J. Systemic growth hormone does not affect human sleep. 1993. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 76, 1428-1432.
78. Kojima, M.; Hosoda, H.; Date, Y.; Nakazato, M.; Matsuo, H. und Kangawa, K. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. 1999. *Nature* 402, 656-660.
79. Kojima, M.; Hosoda, H.; Matsuo, H. und Kangawa, K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. 2001. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 12, 118-122.
80. Komoda, Y.; Honda, K. und Inoue, S. SPS-B, a physiological sleep regulator, from the brainstems of sleep-deprived rats, identified as oxidized glutathione. 1990. *Chem.Pharm.Bull.(Tokyo)* 38, 2057-2059.
81. Krieger, D. T. und Glick, S. M. Sleep EEG stages and plasma growth hormone concentration in states of endogenous and exogenous hypercortisolemia or ACTH elevation. 1974. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 39, 986-1000.
82. Kronauer, R. E.; Czeisler, C. A.; Pilato, M. C.; Moore-Ede, M. C. und Weitzman, E. D. Mathematical model of the human circadian system with two interacting oscillators. 1982. *American Journal of Physiology* 242, R13-R17.
83. Krueger, J. M. und Obál, F. Jr. Growth hormone-releasing hormone and interleukin-1 in sleep regulation. 1993. *FASEB Journal* 7, 645-652.
84. Kupfer, D. J.; Jarrett, D. B. und Ehlers, C. L. The effect of GRF on the EEG sleep of normal males. 1991. *Sleep* 14, 87-88.

85. Kupfer, D. J.; Jarrett, D. B. und Ehlers, C. L. The effect of SRIF on the EEG sleep of normal men. 1992. *Psychoneuroendocrinology* 17, 37-43.
86. Lancel, M. und Steiger, A. Sleep and its modulation by drugs that affect GABA(A) receptor function. 1999. *Angewandte Chemie International Ed.* 38, 2853-2864.
87. Loomis, A. L.; Harvey, E. N. und Hobart, G. Electrical potentials of the human brain. 1936. *J.Exp.Psychol.* 19, 249-279.
88. Marshall, L.; Derad, I.; Strasburger, C. J.; Fehm, H. L. und Born, J. A determinant factor in the efficacy of GHRH administration in promoting sleep: high peak concentration versus recurrent increasing slopes. 1999. *Psychoneuroendocrinology* 24, 363-370.
89. Marshall, L.; Mölle, M.; Bösch, G.; Steiger, A.; Fehm, H. L. und Born, J. Greater efficacy of episodic than continuous growth hormone releasing hormone (GHRH) administration in promoting slow wave sleep (SWS). 1996. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81, 1009-1013.
90. McCarley, R. W. REM-sleep and depression: Common neurobiological control mechanisms. 1982. *American Journal of Psychiatry* 139, 565-570.
91. McCarley, R. W. und Hobson, J. A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. 1975. *Science* 189, 58-60.
92. McCarley, R. W. und Massaquoi, S. G. A limit cycle mathematical model of the REM sleep oscillator system. 1986. *Am.J.Physiol* 251, R1011-R1029.
93. McCarley, R. W. und Massaquoi, S. G. Further discussion of a model of the REM sleep oscillator. 1986. *Am.J.Physiol* 251, R1033-R1036.
94. Mendelson, W. B. Studies of human growth hormone secretion in sleep and waking. 1982. *International Review of Neurobiology* 23, 367-389.

95. Mendelson, W. B.; Slater, S.; Gold, P. und Gillin, J. C. The effect of growth hormone administration on human sleep: a dose-response study. 1980. *Biological Psychiatry* 15, 613-618.
96. Miles, L. E. und Dement, W. C. Sleep and aging. 1980. *Sleep* 3, 1-220.
97. Momany, F. A.; Bowers, C. Y.; Reynolds, G. A.; Chang, D.; Hong, A. und Newlander, K. Design, synthesis, and biological activity of peptides which release growth hormone in vitro. 1981. *Endocrinology* 108, 31-39.
98. Monnier, M.; Dudler, L.; Gachter, R.; Maier, P. F.; Tobler, H. J. und Schoenenberger, G. A. The delta sleep inducing peptide (DSIP). Comparative properties of the original and synthetic nonapeptide. 1977. *Experientia* 33, 548-552.
99. Moreno-Reyes, R.; Kerkhofs, M.; L'Hermite-Balériaux, M.; Thorner, M. O.; Van Cauter, E. und Copinschi, G. Evidence against a role for the growth hormone-releasing peptide axis in human slow-wave sleep regulation. 1998. *American Journal of Physiology* 274, E779-E784.
100. Müller, E. E.; Locatelli, M. und Cocchi, D. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. 1999. *Physiological Reviews* 79 (2), 511-607.
101. Mullington, J.; Hermann, D.; Holsboer, F. und Pollmächer, T. Age-dependent suppression of nocturnal growth hormone levels during sleep deprivation. 1996. *Neuroendocrinology* 64, 233-241.
102. Murdolo, G.; Lucidi, P.; Di Loreto, C.; Parlanti, N.; De Cicco, A.; Fanelli, C.; Perriello, G.; Mughetti, D.; Pippi, R.; Brozzetti, A.; Santeusano, F. und De Feo, P. Circulating ghrelin levels of visceral obese men are not modified by a short-term treatment with very low doses of GH replacement. 2003. *J.Endocrinol.Invest* 26, 244-249.

103. Obál, F. Jr.; Alföldi, P.; Cady, A. B.; Johannsen, L.; Sary, G. und Krueger, J. M. Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. 1988. *American Journal of Physiology* 255, R310-R316.
104. Obál, F. Jr.; Alt, J.; Taishi, P.; Gardi, J. und Krueger, J. M. Sleep in mice with nonfunctional growth hormone-releasing hormone receptors. 2003. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol* 284, R131-R139.
105. Obál, F. Jr.; Floyd, R.; Kapás, L.; Bodosi, B. und Krueger, J. M. Effects of systemic GHRH on sleep in intact and in hypophysectomized rats. 1996. *American Journal of Physiology* 270, E230-E237.
106. Obál, F. Jr. und Krueger, J. M. The somatotrophic axis and sleep. 2001. *Rev.Neurol.(Paris)* 157, 5S12-5S15.
107. Obál, F. Jr. und Krueger, J. M. GHRH and sleep. 2004. *Sleep Med.Rev.* 8, 367-377.
108. Obál, F. Jr.; Payne, L.; Kapás, L.; Opp, M. und Krueger, J. M. Inhibition of growth hormone-releasing factor suppresses both sleep and growth hormone secretion in the rat. 1991. *Brain Research* 557, 149-153.
109. Obál, F. Jr.; Payne, L.; Opp, M.; Alföldi, P.; Kapás, L. und Krueger, J. M. Growth hormone-releasing hormone antibodies suppress sleep and prevent enhancement of sleep after sleep deprivation. 1992. *American Journal of Physiology* 263, R1078-R1085.
110. Otto, B.; Cuntz, U.; Fruehauf, E.; Wawarta, R.; Folwaczny, C.; Riepl, R L.; Heiman, M. L.; Lehnert, P.; Fichter, M. und Tschöp, M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. 2001. *European Journal of Endocrinology* 145, R5-R9.
111. Pappenheimer, J. R. Bayliss-Starling Memorial Lecture (1982). Induction of sleep by muramyl peptides. 1983. *J.Physiol* 336, 1-11.

112. Parker, D. C.; Rossman, L. G.; Siler, T. M.; Rivier, J.; Yen, S. S. und Guillemin, R. Inhibition of the sleep-related peak in physiologic human growth hormone release by somatostatin. 1974. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 38, 496-499.
113. Pawel, M. A.; Sassin, J. F. und Weitzman, E. D. The temporal relation between HGH release and sleep stage changes at nocturnal sleep onset in man. 1972. *Life Sci.* 11, 587-593.
114. Peino, R.; Baldelli, R.; Rodriguez-Garcia, J.; Rodriguez-Segade, S.; Kojima, M.; Kangawa, K.; Arvat, E.; Ghigo, E.; Dieguez, C. und Casanueva, F. F. Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. 2000. *European Journal of Endocrinology* 143.
115. Piéron, H. Le problème physiologique du sommeil. 1913. *Paris: Masson* .
116. Pollmächer, T. und Lauer, C. Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. 1992. *Handbuch des normalen und gestörten Schlafes* M. Berger, Editor; Springer, Berlin, 1-45.
117. Prinz, P. N. Sleep and sleep disorders in older adults. 1995. *Journal of Clinical Neurophysiology* 12, 139-146.
118. Rechtschaffen, A. und Kales, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. 1968.
119. Reynolds, C. F. 3rd; Kupfer, D. J.; Thase, M. E.; Frank, E.; Jarrett, D. B.; Coble, P. A.; Hoch, C. C.; Buysse, D. J.; Simons, A. D. und Houck, P. R. Sleep, gender, and depression: an analysis of gender effects on the electroencephalographic sleep of 302 depressed outpatients. 1990. *Biological Psychiatry* 28, 673-684.

120. Rubin, R. T.; Poland, R. E.; Rubin, L. E. und Guin, P. R. The neuroendocrinology of human sleep. 1974. *Life Sciences* 14, 1041-1052.
121. Sakai, K. Executive mechanisms of paradoxical sleep. 1988. *Archives Italiennes de Biologie* 126, 239-257.
122. Sassin, J. F.; Parker, D. C.; Mace, J. W.; Gotlin, R. W.; Johnson, L. C. und Rossman, L. G. Human growth hormone release: relation to slow-wave sleep and sleep-waking cycles. 1969. *Science* 165, 513-515.
123. Schier, T.; Guldner, J.; Colla, M.; Holsboer, F. und Steiger, A. Changes in sleep-endocrine activity after growth hormone-releasing hormone depend on time of administration. 1997. *Journal of Neuroendocrinology* 9, 201-205.
124. Shintani, M.; Ogawa, Y.; Ebihara, K.; Aizawa-Abe, M.; Miyanaga, F.; Takaya, K.; Hayashi, T.; Inoue, G.; Hosoda, K.; Kojima, M.; Kangawa, K.; Nakao und K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. 2001. *Diabetes* 50, 227-232.
125. Shipley, J. E.; Schteingart, D. E.; Tandon, R.; Pande, A. C.; Grunhaus, L.; Haskett, R. F. und Starkman, M. N. EEG sleep in Cushing's disease and Cushing's syndrome: comparison with patients with major depressive disorder. 1992. *Biological Psychiatry* 32, 146-155.
126. Sonntag, W. E.; Boyd, R. L. und Booze, R. M. Somatostatinergic gene expression in hypothalamus and cortex of aging male rats. 1990. *Neurobiology of Aging* 11, 409-416.
127. Späth-Schwalbe, E.; Gofferje, M.; Kern, W.; Born, J. und Fehm, H. L. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. 1991. *Biological Psychiatry* 29, 575-584.

128. Steiger, A. Growth hormone secretagogues and sleep. 1999. *Growth hormone secretagogues* Edited by E. Ghigo, M. Boghen, F.F. Casanueva and C. Dieguez, 285-300.
129. Steiger, A.; Antonijevic, I. A.; Bohlhalter, S.; Frieboes, R. M.; Friess, E. und Murck, H. Effects of hormones on sleep. 1998. *Hormone Research* 49, 125-130.
130. Steiger, A.; Guldner, J.; Hemmeter, U.; Rothe, B.; Wiedemann, K. und Holsboer, F. Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. 1992. *Neuroendocrinology* 56, 566-573.
131. Steiger, A.; Guldner, J.; Knisatschek, H.; Rothe, B.; Lauer, C. und Holsboer, F. Effects of an ACTH/MSH(4-9) analog (HOE 427) on the sleep EEG and nocturnal hormonal secretion in humans. 1991. *Peptides* 12, 1007-1010.
132. Steiger, A.; Herth, T. und Holsboer, F. Sleep-electroencephalography and the secretion of cortisol and growth hormone in normal controls. 1987. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)* 116, 36-42.
133. Steiger, A. und Holsboer, F. Neuropeptides and human sleep. 1997. *Sleep* 20, 1038-1052.
134. Steiger, A.; Rupprecht, R.; Spengler, D.; Guldner, J.; Hemmeter, U.; Rothe, B.; Damm, K. und Holsboer, F. Functional properties of deoxycorticosterone and spironolactone: molecular characterization and effects on sleep-endocrine activity. 1993. *Journal of Psychiatric Research* 27, 275-284.
135. Steiger, A.; Schmid, D. A.; Held, K. und Weikel, J. Ghrelin stimulates appetite in normal controls. 2002. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 365 (Suppl. 1), R107.

136. Steiger, A.; von Bardeleben, U.; Herth, T. und Holsboer, F. Sleep EEG and nocturnal secretion of cortisol and growth hormone in male patients with endogenous depression before treatment and after recovery. 1989. *Journal of Affective Disorders* 16, 189-195.
137. Steiger, A.; Weikel, J.; Held, K.; Schmid, D. und Ziegenbein, M. Arginine improves sleep in elderly men. 2002. *Sleep* 25, A203.
138. Steriade, M.; Dossi, R. C. und Nunez, A. Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves: cortically induced synchronization and brainstem cholinergic suppression. 1991. *Journal of Neuroscience* 11, 3200-3217.
139. Takahashi, Y.; Kipnis, D. M. und Daughaday, W. H. Growth hormone secretion during sleep. 1968. *Journal of Clinical Investigation* 47, 2079-2090.
140. Takaya, K.; Ariyasu, H.; Kanamoto, N.; Iwakura, H.; Yoshimoto, A.; Harada, M.; Mori, K.; Komatsu, Y.; Usui, T.; Shimatsu, A.; Ogawa, Y.; Hosoda, K.; Akamizu, T.; Kojima, M.; Kangawa, K. und Nakao, K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone (GH) release in humans. 2000. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85, 4908-4911.
141. Tannenbaum, G. S. und Bowers, C. Y. Interactions of growth hormone secretagogues and growth hormone-releasing hormone/somatostatin. 2001. *Endocrine Journal-Uk* 14, 21-27.
142. Thorner, M. O.; Vance, M. L.; Hartman, M. L.; Holl, R. W.; Evans, W. S.; Veldhuis, J. D.; Van Cauter, E.; Copinschi, G. und Bowers, C. Y. Physiological role of somatostatin on growth hormone regulation in humans. 1990. *Metabolism: Clinical & Experimental* 39, 40-42.
143. Tolle, V.; Bassant, M. H.; Zizzari, P.; Poindessous-Jazat, F.; Tomasetto, C.; Epelbaum, J. und Bluet-Pajot, M. T. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. 2002. *Endocrinology* 143, 1353-1361.

144. Tolle, V.; Zizzari, P.; Tomasetto, C.; Rio, M. C.; Epelbaum, J. und Bluet-Pajot, M. T. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. 2001. *Neuroendocrinology* 73, 54-61.
145. Tschöp, M.; Smiley, D. L. und Heiman, M. L. Ghrelin induces adiposity in rodents. 2000. *Nature* 407, 908-913.
146. Tschöp, M.; Wawarta, R.; Riepl, R. S.; Friedrich, S.; Bidlingmaier, M.; Landgraf, R. und Folwaczny, C. Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. 2001. *Journal of Endocrinological Investigation* 24, RC19-RC21.
147. Tschöp, M.; Weyer, C.; Tataranni, P. A.; Devanarayan, V.; Ravussin, E. und Heiman, M. L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. 2001. *Diabetes* 50, 707-709.
148. Tsuchiyama, Y.; Uchimura, N.; Sakamoto, T.; Maeda, H. und Kotorii, T. Effects of hCRH on sleep and body temperature rhythms. 1995. *Psychiatry & Clinical Neurosciences* 49, 299-304.
149. Van Cauter, E.; Kerkhofs, M.; Caufriez, A.; Van Onderbergen, A.; Thorner, M. O. und Copinschi, G. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal man: reproducibility and relation to sleep and time of day. 1992. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 74, 1441-1450.
150. Van Coevorden, A.; Mockel, J.; Laurent, E.; Kerkhofs, M.; L'Hermite-Balériaux, M.; Decoster, C.; Neve, P. und Van Cauter, E. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. 1991. *American Journal of Physiology* 260, E651-E661.
151. Wang, L.; Saint-Pierre, D. H. und Tache, Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y - synthesizing neurons in

- mouse hypothalamic arcuate nucleus. 2002. *Neuroscience Letters* 325, 47-51.
152. Wehrenberg, W. B. und Ehlers, C. L. Effects of growth hormone-releasing factor in the brain. 1986. *Science* 232, 1271-1273.
153. Weitzman, E. D. Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man. 1976. *Annual Review of Medicine* 27, 225-243.
154. Weitzman, E. D.; Czeisler, C. A.; Zimmerman, J. C. und Ronda, J. M. Biological rhythms in man: relationship of sleep-wake, cortisol, growth hormone and temperature during temporal isolation. 1981. 475.
155. Weitzman, E. D.; Moline, M. L.; Czeisler, C. A. und Zimmerman, J. C. Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. 1982. *Neurobiology of Aging* 3, 299-309.
156. Weitzman, E. D.; Nogueira, C.; Perlow, M.; Fukushima, D.; Sassin, J. F. und McGregor, P. Effects of a prolonged 3 hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. 1974. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 38, 1018-1030.
157. Weitzman, E. D.; Zimmerman, J. C.; Czeisler, C. A. und Ronda, J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. 1983. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 56, 352-358.
158. Wever, R. A. The circadian system of man. 1979. *Berlin, Springer* .
159. Wiedemann, K.; Lauer, C.; Loycke, A.; Pollmächer, T.; Durst, P.; Macher, J. P. und Holsboer, F. Antigluco-corticoid treatment disrupts endocrine cycle and nocturnal sleep pattern. 1992. *European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience* 241, 372-375.
160. Williams, R. L.; Karacan, I. und Hirsch, C. J. Electroencephalography (EEG) of human sleep: clinical applications. 1974.

161. Wren, A. M.; Seal, L. J.; Cohen, M. A.; Brynes, A. E.; Frost, G. S.; Murphy, K. G.; Dhillon, W. S.; Ghatei, M. A. und Bloom, S. R. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. 2001. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86, 5992-5995.
162. Wren, A. M.; Small, C. J.; Abbott, C. R.; Dhillon, W. S.; Seal, L. J.; Cohen, M. A.; Batterham, R. L.; Taheri, S.; Stanley, S. A.; Ghatei, M. A. und Bloom, S. R. Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. 2001. *Diabetes* 50, 2540-2547.
163. Wren, A. M.; Small, C. J.; Ward, H. L.; Murphy, K. G.; Dakin, C. L.; Taheri, S.; Kennedy, A. R.; Roberts, G. H.; Morgan, D. G. A.; Ghatei, M. A. und Bloom, S. R. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. 2000. *Endocrinology* 141, 4325-4328.
164. Yeh, K. C. und Kwan, K. C. Comparison of numerical integrating algorithms by trapezoidal, lagrange, and spline approximation. 1978. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 6, 79-98.
165. Ziegenbein, M.; Held, K.; Künzel, H.; Murck, H.; Antonijevic, I. A. und Steiger, A. The somatostatin analogue octreotide impairs sleep and decreases EEG sigma power in young male subjects. 2004. *Neuropsychopharmacology* 29(1), 146-151.

Curriculum Vitae

Name: Weikel
Jutta Christine

Geburtsdatum: 11.01.1973 in Bensheim
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1979 – 1983 Hemsberg Grundschule, Bensheim
1983 – 1992 Altes Kurfürstliches Gymnasium, Bensheim
Abitur 02.06.1992

Studium

1992 – 1995 Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der
Universität Heidelberg

1995 - 1999 Klinisches Studium der Humanmedizin an der Fakultät für
klinische Medizin Mannheim der Universität Heidelberg

1999 - 2000 Praktisches Jahr am Theresienkrankenhaus, Mannheim
und Zentralinstitut für seelische Gesundheit, Mannheim

25.05.2000 3. Staatsexamen

09.04.2002 Approbation

Beruflicher Werdegang

10/2000 – 03/2002 Ärztin im Praktikum am Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. F. Holsboer)

04/2002 – 01/2003 Assistenzärztin am Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
München

03/2003 – 02/2004 Assistenzärztin an der Brandenburgklinik, Abteilung für
Neurologie, Bernau bei Berlin
(Chefarzt: PD Dr. S. Bamborschke)

seit 03/2004 Assistenzärztin an der Psychiatrischen Universitätsklinik
der Charité im St. Hedwig Krankenhaus, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. A. Heinz)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Axel Steiger für die Ermöglichung dieser Promotion und die Überlassung dieses wissenschaftlich spannenden Themas. Ganz besonders bedanken möchte ich mich für seine hervorragende Betreuung und seine konstruktiven Anregungen während des gesamten Verlaufs dieser Dissertation.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Florian Holsboer für die Bereitstellung der technischen Einrichtungen des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, die die Durchführung des experimentellen Teiles dieser Arbeit ermöglichten.

Mein herzlicher Dank gilt Dr. Marcus Ising und Dr. Adam Wichniak für die maßgebliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten, Frau Drancoli für ihren unermüdlichen Einsatz bei der Organisation und Durchführung der Untersuchungen, den Mitarbeitern des Schlaflabors für ihre zuverlässige nächtliche Arbeit, Dr. Dr. Manfred Uhr und seinen Mitarbeitern des biochemischen Labors für die aufwändige und mühevoll Aufarbeitung der Hormonproben.

Ganz herzlich möchte ich mich bei meinen Kollegen und Freunden bedanken, die mich immer mit Rat und Tat und mit vielen Ermunterungen begleitet und so eine kreative und motivierende Arbeitsatmosphäre geschaffen haben.

Mein herzlicher und ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, die mir durch eine mehr als großzügige Unterstützung mein Studium und diese Arbeit ermöglicht hat.