

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

Thema

Effekte von CRH auf das Schlaf-EEG und die Schlaf-EEG-Topografie sowie
die schlafassoziierte Hormonsekretion von Cortisol und GH bei jungen,
gesunden Frauen

Dissertation

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

Vorgelegt von

Wolfgang Gamringer

aus

Landshut

Jahr 2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Axel Steiger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Pollmächer
	Priv. Doz. Dr. Doreen Huppert
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	03.07.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
1.1	Schlaf und Schlaf-EEG	3
1.1.1	Visuelle Analyse des Schlaf-EEG - Schlafstadien	3
1.1.2	Rechnergestützte Analyse	5
1.2	CRH und Schlaf	7
1.2.1	CRH bei Männern	8
1.2.2	GHRH bei Männern	9
1.2.3	Reziproke Interaktion von GHRH und CRH	9
1.2.4	GHRH und CRH – neuroendokrine Schlafregulation bei Frauen . . .	10
1.3	Fragestellung	12
2	Versuchspersonen und Methoden	13
2.1	Versuchspersonen	13
2.2	Studienprotokoll	14
2.3	Datenakquisitionen	15
2.3.1	Polysomnografie	15
2.3.2	Blutentnahmen	15
2.4	Datenanalysen	16
2.4.1	Visuelle Analyse der Schlaf-EEG-Daten	16
2.4.2	Spektralanalytische und topografische EEG-Auswertung	18
2.4.3	Hormonanalysen	19
2.5	Statistische Auswertungen	19
3	Ergebnisse	21
3.1	Ergebnisse der visuellen Schlaf-EEG-Analyse	24
3.2	Stadienübergänge	27
3.3	Topografische spektralanalytische Auswertung	30
3.4	Analyse der Hormonsekretionen von Cortisol und GH	32

4	Diskussion	36
4.1	CRH-Effekte auf Schlafkontinuitäts- und Schlafarchitekturparameter	36
4.1.1	Schlafstörende Eigenschaften von CRH auf die gesamte Nacht	36
4.1.2	Beeinflussung der Schlafarchitektur im Verlauf der Nacht	36
4.1.3	CRH-Effekte auf den REM-Schlaf	37
4.2	CRH-Effekte auf die Schlafstadienübergänge	38
4.3	CRH-Effekte auf die Schlaf-EEG-Topografie	40
4.4	CRH-Effekte auf die Sekretion von Cortisol und GH	41
4.5	CRH, Schlaf und Depression	41
5	Zusammenfassung	43
	Abbildungsverzeichnis	45
	Literaturverzeichnis	46

1 Einleitung

1.1 Schlaf und Schlaf-EEG

Schlaf ist definiert als ein „vor allem nachts regelmäßig wiederkehrender, physiologischer Zustand mit Veränderung von Bewusstseinslage (stark verminderte Spontanaktivität, herabgesetzte Reaktion auf äußere Reize, jedoch im Gegensatz zur Narkose jederzeitige Weckbarkeit) und Körperfunktionen“ (Pschyrembel Klinisches Wörterbuch 2002). Das wichtigste Instrument diesen Zustand näher zu beschreiben ist bis heute das im Jahr 1929 von Berger entwickelte Elektroenzephalogramm (EEG) (Berger 1929). Es erfasst elektrische Impulse des Gehirns und liefert somit Informationen über die Hirnaktivität. Darüber wird ersichtlich, dass Schlaf keineswegs ein in sich einheitlicher Zustand ist, sondern eine aktive Entwicklung über die Zeit nimmt, in der auch lokale Phänomene im EEG zu differenzieren sind. Es hat sich etabliert, das EEG während des Schlafes zusammen mit einem Elektromyogramm (EMG) und einem Elektrookulogramm (EOG) aufzuzeichnen. Diese Polysomnografie, im Folgenden auch nur Schlaf-EEG genannt, kann visuell oder computergestützt analysiert werden.

1.1.1 Visuelle Analyse des Schlaf-EEG - Schlafstadien

Konventionell wird die Analyse der Schlaf-EEG-Daten visuell vorgenommen. Eine bis heute gültige Standardisierung für Terminologie und Durchführung dieser visuellen Analyse wurde in einem Manual von Rechtschaffen und Kales 1968 geschaffen (Rechtschaffen & Kales 1968). Es gliedert den Schlaf in REM-Schlaf, der vor allem durch schnelle Augenbewegungen (engl.: rapid eye movement, REM) gekennzeichnet ist und NREM- (engl.: non rapid eye movement) Schlaf; letzteren unterteilt es weiter in vier Stadien. Dafür werden EOG, EMG und die EEG-Ableitungen zentral am Kopf positionierter Elektroden in Zeitabschnitten von üblicherweise 30 Sekunden analysiert und als Stadium 1-4 des NREM-Schlafes, als REM-Schlaf oder als Wachzustand klassifiziert (Klassifikationskriterien siehe Tab. 1). Diese Schlafstadien-Einteilung wurde von der American Academy of Sleep Medicine überarbeitet (Silber et al. 2007). Nach dieser Erneuerung gibt es lediglich 4 Schlafstadien: N1, N2, N3 und REM, wobei N1 ungefähr mit dem alten Stadium 1, N2 mit Stadium 2, N3 mit den Tiefschlafstadien und REM mit dem alten REM-Stadium übereinstimmen. Die Neuerungen werden kontrovers diskutiert. Für diese Arbeit wird auf die alte Standardisierung zurückgegriffen.

Das Ergebnis der visuellen Analyse und Kategorisierung nach Rechtschaffen und Kales lässt sich grafisch in Form eines Hypnogramms darstellen (siehe Abb. 1). Es liefert einen Überblick über die komplexe Organisation der Schlafstadien. Im physiologischen Ablauf

Wach

Im entspannten Wachzustand tritt meist Alpha-Rhythmus (8,0 – 13,5 Hz), aber auch Beta-Rhythmus (14,0 – 30,0 Hz) mit niedriger Amplitude auf, oft kombiniert mit hohem Muskeltonus und schnellen Augenbewegungen.

Stadium 1 (S1)

Als Übergangsstadium vom Wach-EEG findet sich hier ein niedrigerer Muskeltonus und vorwiegend Theta-Rhythmus (4,0 – 7,5 Hz). Bei Schlafbeginn sind während Stadium 1 oft langsam rollende Augenbewegungen zu beobachten.

Stadium 2 (S2)

Zusammen mit Stadium 1 gehört diese Schlafphase zum leichten Schlaf. Sie ist durch zwei typische EEG-Muster charakterisiert: durch gruppiert, in Frequenzen von 12 – 16 Hz auftretenden Wellen, den Schlafspindeln und hochamplitudigen, biphasischen Wellen, den K-Komplexen. Es herrscht Theta-Rhythmus vor, der Anteil der Delta-Frequenzen (0,5 – 3,5 Hz) geht nicht über 20 % hinaus. Der Muskeltonus nimmt im Vergleich zu Stadium 1 weiter ab.

Stadium 3 und 4 (S3, S4)

Diese Schlafstadien bilden zusammengefasst den Tiefschlaf (engl.: slow wave sleep, SWS). Sie werden über den Anteil an Delta-Wellen im EEG bestimmt, der mit 20 – 50 % Stadium 3 und mit über 50 % Stadium 4 definiert. Augenbewegungen fehlen; der Muskeltonus ist niedrig.

REM

Dieses Stadium zeigt Wellen gemischter Frequenzen mit niedriger Amplitude und ist nach seinen schnellen, konjugierten Augenbewegungen (engl.: rapid eye movement, REM) benannt. Zu Beginn oder vor einer REM-Phase finden sich häufig Wellen, die aufgrund ihres typischen Musters „Sägezahnwellen“ genannt werden. Der Muskeltonus der Willkürmuskulatur ist komplett herabgesetzt.

Tab. 1: Klassifikationskriterien der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (1968)

der Schlafstadien erfolgt, wie in Abb. 1 zu sehen, bei einem gesunden Erwachsenen mehrfach der Wechsel zwischen NREM- und REM-Phasen. Dabei nennt sich ein Abschnitt aus einer NREM-Phase mit nachfolgender REM-Phase Schlafzyklus und dauert im Durchschnitt ca. 90 bis 120 Minuten. Der erste Schlafzyklus beginnt beim gesunden Erwachsenen mit einer NREM-Phase, in welcher der Hauptteil an Tiefschlaf durchlaufen wird, es folgt eine kurze REM-Episode. Mit jedem weiteren Zyklus reduziert sich der Anteil von Tiefschlaf und Stadium 2 dominiert die nachfolgenden NREM-Phasen. Insgesamt nimmt im Laufe der Nacht der NREM-Anteil an einem Zyklus ab, der REM-Anteil dagegen zu. Während den REM-Phasen steigt zum Morgen hin die Frequenz der Augenbewegungen, die REM-Dichte (Carskadon & Dement 2000). Die REM-Dichte kann in der Untersuchung des Schlafes eine wichtige Rolle spielen. So ist gut untersucht, dass sich der Schlaf depressiver Patienten unter anderem durch eine erhöhte REM-Dichte auszeichnet (Steiger & Kimura 2010).

Um unterschiedliche Hypnogramme zu vergleichen, werden üblicherweise Dauer, prozen-

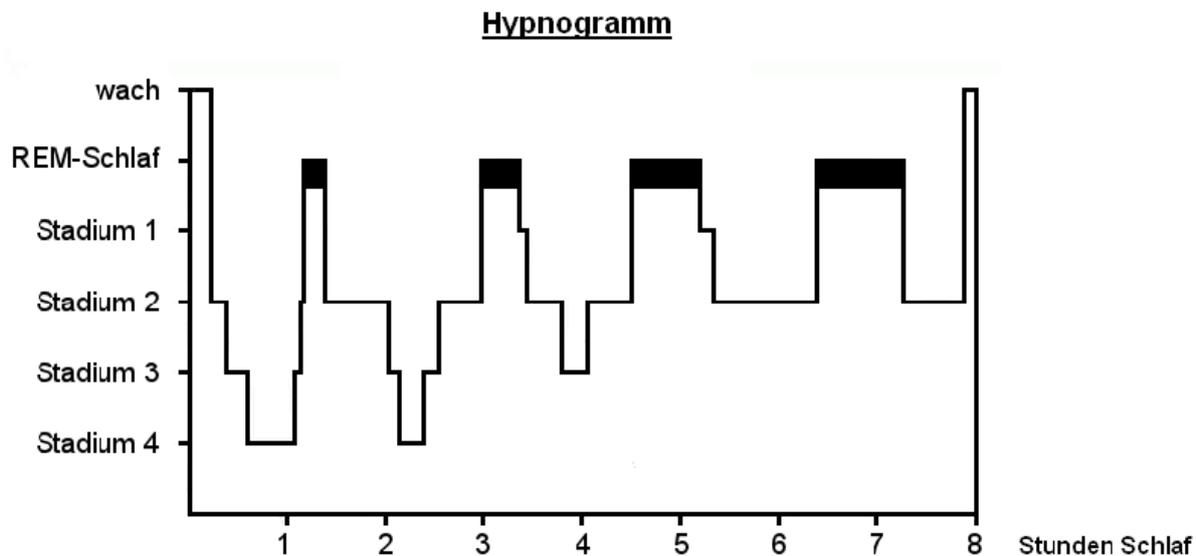


Abb. 1: Schematisiertes Hypnogramm eines gesunden Erwachsenen modifiziert nach Borbély (1984)

tualer Anteil oder Latenz bis zum ersten Auftreten ausgewählter Stadien bestimmt. Über solche Parameter kann die Architektur der Schlafstadien dargestellt werden. Darüber hinaus erlaubt das von Yassouridis et al. (1999) entwickelte, statistische Verfahren „Event History Analysis“ die Häufigkeit der Übergänge zwischen den Stadien zu quantifizieren. Die Berechnung dieser Mobilitätsparameter ist ein neuerer Ansatz in der Schlafforschung, der Informationen über die Dynamik im Ablauf der Stadien liefert. Eine Relevanz dieser Parameter konnte bereits in klinischen und pharmakologischen Studien festgestellt werden (Schüssler et al. 2006; Kishi et al. 2008).

1.1.2 Rechnergestützte Analyse

Neben der konventionellen Methode nach Rechtschaffen und Kales stellen rechnergestützte Verfahren eine weitere Möglichkeit dar, Schlaf-EEG-Daten zu analysieren. Während die konventionelle Stadieneinteilung auf der Erkennung visuell identifizierbarer Muster beruht, analysieren rechnergestützte Verfahren sämtliche Frequenzen der EEG-Oszillationen in hoher zeitlicher Auflösung. So ist es möglich die Rhythmizität oder die Mikrostruktur im EEG zu erfassen. Zumeist wird dafür die rechnergestützte Spektralanalyse eingesetzt. Dabei werden mittels Fast-Fourier-Transformation Amplitude und Häufigkeit bestimmter Frequenzen erfasst und darüber die Power bzw. Aktivität (Grundeinheit: V^2/Hz) der jeweiligen Frequenzen errechnet. Je höher die Amplitude und je häufiger das Auftreten einer Frequenz sind, desto höher ist die Power bzw. Aktivität dieser Frequenz.

Bei Interpretation der rechnergestützten Analyse werden die Aktivitäten einzelner Frequenzen zu breiteren Frequenzbändern zusammengefasst. Traditionell werden dabei folgende Spektren gebildet:

- Delta-Band: 0,5 *Hz* bis 4 *Hz*
- Theta-Band: 4,5 *Hz* bis 8 *Hz*
- Alpha-Band: 8,5 *Hz* bis 12 *Hz*
- Sigma-Band: 12,5 *Hz* bis 16 *Hz*
- Beta-Band: 16,5 *Hz* bis 30 *Hz*

Der Anteil der jeweiligen Spektren am EEG lässt auf die Tiefe des Schlafes schließen. Dabei ist der Schlaf umso tiefer, je höher der Anteil niedriger Frequenzbereiche am Schlaf-EEG ist. Werden die Frequenzen dagegen schneller, entwickelt sich ein leichter Schlaf. So dient beispielsweise die Delta-Power während der NREM-Phasen, auch SWA (engl.: slow wave activity) abgekürzt, als Indikator für Tiefschlaf. Dementsprechend erreicht sie Höchstwerte in den Schlafstadien 3 und 4, ist am stärksten im ersten Schlafzyklus vertreten und geht im Laufe der Nacht zurück (Borbély et al. 1981; Armitage 1995).

1.1.2.1 Topografische Analyse des Schlaf-EEG

Nach den standardisierten Kriterien von Rechtschaffen und Kales werden die EEG-Daten allein mittels zentral am Kopf positionierter Elektroden analysiert (Rechtschaffen & Kales 1968). Damit wird Schlaf als ein global einheitliches Phänomen untersucht. Rechnergestützte Verfahren ermöglichen Auswertungen einzelner Elektroden unterschiedlicher Positionen und erlauben damit, EEG-Frequenzen nicht nur in ihrem zeitlichen Verlauf, sondern auch anhand ihrer regionalen Verteilung zu analysieren. In Übereinstimmung mit der Theorie, dass lokale, neuronale Gruppen und somit regionale Aspekte im Schlaf eine Rolle spielen (Krueger & Obál 1993), findet in neueren Studien diese Untersuchung der Schlaf-EEG-Topografie immer mehr Beachtung. Im Mittelpunkt topografischer Analysen steht dabei zumeist der NREM-Schlaf. Für ihn konnte gezeigt werden, dass die regionale Verteilung der Frequenzen gleich einem Fingerabdruck spezifisch für einen bestimmten erwachsenen Menschen ist (Finelli et al. 2001a; De Gennaro et al. 2005). Obwohl dagegen die interindividuelle Variabilität wesentlich höher ausfällt, konnten allgemeine, physiologische Eigenschaften in der regionalen Verteilung der Frequenzen beschrieben werden. Deutliche regionale Unterschiede fanden sich für die Delta-Aktivität. Sie ist in den frontalen Ableitungen am höchsten, nimmt nach okzipital hin ab (Finelli et al. 2001b; Werth et al. 1996; Werth et al. 1997a), was besonders zu Beginn der Nacht zu beobachten ist (Werth et al. 1996; Werth et al. 1997a). Die Verteilung der Sigma-Power dagegen zeigte in Studien das Maximum in den zentralen Ableitungen, was vermutlich im Zusammenhang mit dem Auftreten der Schlafspindeln steht (Finelli et al. 2001b; Werth et al. 1997b; Zeitlhofer et al. 1997; Knoblauch et al. 2002a). Weiterhin konnten Untersuchungen auch

Seitenunterschiede zwischen beiden Hemisphären beobachten (Sekimoto et al. 1999; Roth et al. 1999).

1.1.2.2 Einflussfaktoren auf die Schlaf-EEG-Topografie

Als Einflussfaktor auf die Topografie im Schlaf-EEG der NREM-Phasen ist Schlafentzug bisher am besten untersucht. Man stellte fest, dass Schlafentzug, der wirksamste Stimulus für den Anstieg der Delta-Power im darauf folgenden Schlaf (Borbély et al. 1981), diese vor allem frontal erhöht (Knoblauch et al. 2002a; Cajochen et al. 1999; Tinguely et al. 2006). Dieser Effekt von Schlafentzug fand sich auch bei Ratten und Mäusen (Schwierin et al. 1999; Huber et al. 2000). Auch ein Seitenunterschied wurde für Erhöhung der Delta-Power sowohl beim Menschen, als auch bei der Ratte nach Schlafentzug berichtet (Vyazovskiy et al. 2002; Achermann et al. 2001). Neben der Delta-Aktivität wird grundsätzlich auch die Sigma-Aktivität durch Schlafentzug verändert. Im Gegensatz zur Delta-Power ist sie nach Schlafentzug erniedrigt (Dijk et al. 1993), was sich am deutlichsten in den zentralen Ableitungen darstellte (Finelli et al. 2001b; Knoblauch et al. 2002a).

Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf Schlaf ist das Alter. Altern geht mit einer Reduktion an Power im Schlaf-EEG einher (Landolt et al. 1996) und führt zu einer geringeren Sigma-Aktivität besonders über den frontalen Ableitungen (Landolt & Borbély 2001). Darüber hinaus scheint auch der Anstieg des fronto-okzipitalen Gradienten der Delta-Power nach Schlafentzug altersabhängig zu sein und mit zunehmenden Alter zurückzugehen (Münch et al. 2004).

Studien zeigten weiter, dass auch mittels gezielter experimenteller Manipulationen lokale Veränderungen im Schlaf-EEG erzeugt werden können. Versuche an Tieren und Menschen deuten daraufhin, dass eine Aktivierung bzw. Deaktivierung eines lokal umschriebenen Hirnareals während der Wachphase einen regionalen Anstieg bzw. eine Reduktion speziell der langsamen Frequenzen über eben diesem Areal bewirkt. (Vyazovskiy et al. 2000; Kattler et al. 1994; Huber et al. 2004; Huber et al. 2006).

Bisher nur einmal wurde der Einfluss einer pharmakologischen Substanz auf die Topografie im menschlichen Schlaf-EEG getestet. Die Behandlung mit dem Monoaminoxidase-Inhibitor Phenelzin führte bei depressiven Patienten nicht nur zur fast vollständigen Unterdrückung des REM-Schlafes, es bewirkte auch regionale Veränderungen in der EEG-Aktivität (Landolt & Gillin 2002), was auf einen Nutzen topografischer Analysen in pharmakologischen Studien hinweist.

1.2 CRH und Schlaf

Corticotropin freisetzendes Hormon (engl. Corticotropine releasing hormone, CRH) ist ein Neuropeptid, das im Hypothalamus gebildet wird. Es ist als zentrales Steuerungshormon

der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse verantwortlich für die Ausschüttung von Corticotropin (= Adrenocorticotropes Hormon, ACTH) aus der Hypophyse und darüber letztlich für die Sekretion von Cortisol aus den Nebennieren. Letzteres wirkt als Endhormon dieser Hormonachse unter anderem katabol auf den Stoffwechsel, suppressiv auf das Immunsystem und aktivierend auf den Kreislauf. Weitere CRH-Wirkungen liegen in der Aktivierung spezifischer Verhaltensweisen, die vor allem in Stresssituationen benötigt werden (Lowry & Moore 2006). Moderne Techniken ermöglichen es, einem Schlafenden sowohl Hormone zu verabreichen, als auch Hormonkonzentrationen in seinem Blut zu bestimmen (Steiger 1997). Für CRH konnte eine entscheidende Rolle in der Regulation des Schlafes und der nächtlichen, schlafassoziierten Hormonsekretion von Cortisol und Wachstumshormon (engl.: growth hormone, GH) ausgemacht werden. Hier wirkt es im Zusammenspiel mit Wachstumshormon freisetzendem Hormon GHRH (engl.: growth hormone releasing hormone), dem hypothalamischen Neuropeptid, das die Freisetzung von GH aus der Hypophyse stimuliert. Die Wirkung von GHRH und CRH ist auf den Schlaf bei Männern bereits ausführlich untersucht.

1.2.1 CRH bei Männern

Für CRH ist ein schlafstörender Effekt und dabei vor allem eine Reduktion des Tiefschlafes bei Männern bekannt, die mit Beobachtungen an den ausschließlich männlichen Versuchstieren übereinstimmt. Bei der Ratte (Ehlers et al. 1986) und beim Kaninchen (Opp et al. 1989) bewirkte die intracerebroventrikuläre Applikation von CRH einen Rückgang von NREM-Schlaf und einen Anstieg der Wachphasen. Nach 72 Stunden Schlafentzug, nach dem eigentlich ein deutlicher Anstieg von NREM-Schlaf zu erwarten war, war der Tiefschlaf geringer als unter Placebobedingungen (Marrosu et al. 1990). Dagegen hatte eine CRH-Hypoaktivität, erzeugt durch ein CRH-Antisense-Oligonukleotid, weniger Wachphasen und mehr Tiefschlaf zur Folge (Chang & Opp 2004). Weitere Evidenz für die schlafstörende Wirkung des Hormons liefern transgene Tiermodelle. Es konnte festgestellt werden, dass Mäuse mit einer Überexpression von CRH mehr wach sind (Kimura et al. 2009) und Ratten mit reduziertem CRH mehr schlafen (Opp 1997) als der jeweilige Wildtyp. Weiter konnte auch eine REM-Schlaf erhöhende Wirkung an Mäusen mit einer CRH-Überexpression festgestellt werden. Dabei war dieser Effekt unabhängig von den peripheren Hormonen der Cortisol-Achse. Die CRH-Wirkung im Frontalhirn und im limbischen System der Mäuse war dafür ausschlaggebend (Kimura et al. 2010).

Bei jungen Männern führte die stündliche repetitive, intravenöse (i.v.) Applikation von 50 μ g CRH zwischen 22.00 und 1.00 Uhr, die eine Annäherung an die physiologische, pulsatile Ausschüttung des Hormons ist, zu einem Anstieg der nächtlichen Cortisolsekretion und gleichzeitig zu einer Reduktion der GH-Freisetzung (Holsboer et al. 1988). Veränderungen im Schlaf-EEG bestanden in einer Reduktion von Tiefschlaf und REM-Schlaf bei einem Anstieg von leichtem Schlaf. Das Ergebnis einer tiefschlafreduzierenden

CRH-Wirkung bestätigte sich auch nach einmaliger Gabe von 100 μg CRH (Tsuchiyama et al. 1995) und weiter dadurch, dass eine Hemmung von CRH über negatives Feedback nach Gabe von Cortisol dagegen einen Anstieg von Tiefschlaf erzeugte (Friess et al. 1994). Im Gegensatz zum Effekt auf den Spontanschlaf führte die pulsatile Gabe von CRH im Erholungsschlaf nach 48 Stunden Schlafentzug (Schüssler et al. 2006), zu einem im Vergleich zu Placebo verstärkten Anstieg des NREM-Schlafes.

1.2.2 GHRH bei Männern

GHRH besitzt zumindest bei Männern und Versuchstieren eine zu CRH nahezu spiegelbildliche Wirkung auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion von GH und Cortisol. Die intracerebroventrikuläre Gabe bei der Ratte und beim Kaninchen (Ehlers et al. 1986; Nistico et al. 1987; Obál et al. 1988), wie auch die i.v. Applikation bei der Ratte (Obál et al. 1996) erzeugte bei diesen Tieren einen Anstieg von NREM-Schlaf. Dagegen hatte die Hemmung von GHRH mittels Antagonisten (Obál et al. 1991) oder GHRH-Antikörpern (Obál et al. 1992) einen leichten Schlaf zur Folge. Darüber hinaus deuten transgene Tiermodelle, bei denen Mäuse oder Ratten eine Hyper- bzw. eine Hypoaktivität von GHRH aufweisen, darauf hin, dass die Wirkung von GHRH offensichtlich in einer Förderung von Schlaf und im Besonderen von NREM-Schlaf liegt (zur Übersicht: Obál & Krueger 2004; Steiger 2007).

Bei jungen gesunden Männern konnte 1992 zum ersten Mal gezeigt werden, dass die stündliche, repetitive i.v. Gabe von 50 μg GHRH im Zeitraum von 22.00 bis 1.00 Uhr einen Anstieg von Tiefschlaf hervorruft (Steiger et al. 1992). Neben diesen Veränderungen im Schlaf-EEG erhöhte sich unter GHRH die nächtliche Sekretion von GH, die Cortisolfreisetzung wurde jedoch gehemmt. Eine schlaffördernde Wirkung von GHRH konnte auch in nachfolgenden Untersuchungen bei männlichen Probanden beobachtet werden (Kerkhofs et al. 1993; Marshall et al. 1996; Schüssler et al. 2006), wobei sich die pulsatile Gabe nach oben beschriebenem Schema als besonders effektiv erwies (Marshall et al. 1996).

1.2.3 Reziproke Interaktion von GHRH und CRH

Die Verabreichung der Neuropeptide CRH und GHRH ruft bei Männern und männlichen Versuchstieren entgegengesetzte Effekte im Schlaf-EEG und der nächtlichen Hormonsekretion hervor. Dabei ist davon auszugehen, dass diese Effekte auf eine eigenständige Wirkung der Hormone zurückzuführen sind (Steiger et al. 1998). Die Beobachtungen der spiegelbildlichen Effekte bei CRH und GHRH führten zu der Hypothese, dass diese beiden Neuropeptide in einer reziproken Interaktion auf den Schlaf wirken (Ehlers & Kupfer 1987; Steiger & Holsboer 1997). Es wird angenommen, dass diese Interaktion eine Schlüsselrolle in der Schlafregulation übernimmt und das Verhältnis von GHRH zu

CRH, der GHRH/CRH-Quotient, für die Schlafregulation entscheidend ist und ein relatives Überwiegen der CRH-Aktivität zu einem leichteren oder gestörten Schlaf führt. Diese Annahme unterstützen Studien an Probanden mit einem veränderten GHRH/CRH-Quotienten in Richtung CRH. So fand sich bei älteren Frauen und Männern (Guldner et al. 1997), bei denen aufgrund des Alters die GHRH-Aktivität herabgesetzt war, und bei jungen Männern in den frühen Morgenstunden (Schier et al. 1997), einem Zeitpunkt höchster CRH-Aktivität, die schlaffördernde Wirkung von GHRH herabgesetzt.

Klinische Bedeutung finden der GHRH/CRH-Quotient und seine Auswirkungen auf den Schlaf vor allem in der Pathophysiologie der Depression. Eine erhöhte Aktivität von CRH bei depressiven Patienten ist gut belegt (Holsboer & Ising 2008). Gleichzeitig besteht bei behandlungsbedürftiger Depression fast ausnahmslos eine Schlafstörung (Kupfer et al. 1991). Die typischen Symptome, wie Ein- und Durchschlafstörungen und das frühmorgendliche Erwachen, scheinen auf eine erhöhte Aktivität von CRH gegenüber GHRH zurückzugehen (Steiger 2007). Aufgrund der hohen Prävalenz der Depression (Weissman et al. 1996) und der gesellschaftlichen und gesamtwirtschaftlichen Bedeutung der Erkrankung ist die pharmakologische und klinische Forschung im Bereich der Schlafregulation von CRH und GHRH von besonderem Interesse.

1.2.4 GHRH und CRH – neuroendokrine Schlafregulation bei Frauen

Die oben beschriebenen Eigenschaften von CRH und GHRH auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion beruhen auf Studien an Männern und an männlichen Versuchstieren. Dass die so erhaltenen Ergebnisse nicht grundsätzlich auf Frauen zu übertragen sind, zeigte sich erstmals in einer Untersuchung von Antonijevic et al. (2000a; 2000b). In dieser Studie erhielten 42 Patienten mit Depression und Kontrollen beiderlei Geschlechts im Alter von 19 bis 76 Jahren die bewährte, pulsatile Gabe von 50 μ g GHRH. Gemessen wurden die Auswirkungen auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion von GH, Cortisol und ACTH. Interessanterweise fanden sich hier unabhängig von der Diagnose geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern ergaben sich die bereits bekannten Effekte von GHRH, eine Suppression der Cortisol-Achse und Anstiege von NREM-Schlaf und Schlafeffizienz. Bei Frauen kam es genau entgegengesetzt zu einem Anstieg von ACTH und Cortisol bei einem reduzierten NREM-Schlaf und einer verminderten Schlafeffizienz. Diese Beobachtung eines schlafstörenden GHRH-Effekts bei Frauen, der der Wirkung bei Männern entgegengesetzt ist, konnte in einer weiteren Untersuchung bestätigt werden, die um einen möglichen Einfluss sich verändernder Geschlechtshormone zu vermeiden, an den Menstruationszyklus der Probandinnen adaptiert war. Dabei kam es unter 4 \times 50 μ g GHRH, bei jungen, gesunden Probandinnen zu einer Reduktion des Schlafstadiums 4 (Mathias et al. 2007). Den Resultaten eines schlafstörenden GHRH-Effekts im nächtlichen Spontanschlaf von Frauen stehen Ergebnisse von Schüssler et al. (2006) gegenüber, die die Wirkung von GHRH und CRH nach 48 Stunden Schlafentzug an 24 Frauen und 24

Männern untersuchten. Unabhängig vom Geschlecht führte GHRH nach Schlafentzug zu einem Anstieg des NREM-Schlafes und einer Reduktion der Wachphasen bei gleichzeitiger Minderung der Cortisolsekretion. In dieser Studie wurden auch Effekte von CRH auf den Schlaf bei Frauen getestet. Nach Schlafentzug ergab sich wie bei den Männern eine Erhöhung des Anstiegs von NREM-Schlaf die Ausschüttung von Cortisol stieg an, die von GH blieb unverändert. Die peptiderge Schlafregulation scheint sich also zwischen Spontan- und Erholungsschlaf nach Schlafentzug zu unterscheiden. Ungeklärt ist bisher die Wirkung von CRH auf den Spontanschlaf bei Frauen.

1.3 Fragestellung

In der Regulation des Schlafes spielen neuroendokrine Mechanismen eine wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang kommt neben GHRH dem hypothalamischen Neuropeptid CRH eine Schlüsselrolle zu. Bei Männern wirkt es auf das Schlaf-EEG und die nächtliche Hormonsekretion in reziproker Interaktion zu GHRH. Dabei besitzt es eine schlafstörende Wirkung und steigert die nächtliche Sekretion von Cortisol, reduziert aber die von Wachstumshormon. Tierexperimente deuten zudem auf eine REM-Schlaf fördernde Wirkung von CRH hin. Die Effekte von CRH auf den Spontanschlaf und die nächtliche Hormonsekretion bei Frauen wurden bisher nicht untersucht. Diese sind jedoch von besonderem Interesse, seitdem für die Wirkung von GHRH, dem Gegenspieler von CRH in der Schlafregulation, geschlechtsspezifische Unterschiede entdeckt wurden.

Die topografische Analyse des Schlaf-EEG während des NREM-Schlafes findet in neueren Studien immer mehr Beachtung. Mit ihr werden regionale Veränderungen der Hirnaktivität im Laufe der Nacht erfasst. In klinischen und pharmakologischen Studien kam die Untersuchung der EEG-Topografie während des Schlafes bisher jedoch sehr selten zum Einsatz. Somit sind auch Effekte von CRH auf die Schlaf-EEG-Topografie nicht untersucht.

Um einerseits CRH-Effekte im Schlaf-EEG topografisch zu untersuchen und gleichzeitig die Frage nach der CRH-Wirkung auf den Schlaf und die nächtliche Hormonsekretion bei Frauen zu klären, wurde acht jungen, gesunden Frauen viermal $50 \mu\text{g}$ CRH in der Zeit von 22.00 bis 1.00 Uhr verabreicht. Placebokontrolliert sollte mit der Durchführung polysomnografischer Untersuchungen und nächtlicher Blutentnahmen Folgendes geprüft werden:

1. Effekte von CRH auf die Makrostruktur (Architektur- und Mobilitätsparameter) im Schlaf-EEG junger, gesunder Frauen
2. Effekte von CRH auf die Mikrostruktur und die Topografie der Mikrostruktur im NREM-Schlaf-EEG junger, gesunder Frauen
3. Effekte von CRH auf die nächtliche Hormonsekretion von Cortisol und GH bei jungen, gesunden Frauen.

2 Versuchspersonen und Methoden

Die vorliegende Untersuchung wurde nach einem bewährtem Design vorangegangener ähnlicher Studien zur Untersuchung der Wirkung von Peptiden auf die schlafendokrinologische Aktivität gesunder Probandinnen und Probanden gestaltet. Unter zwei Versuchsbedingungen (Placebo versus CRH) wurden an acht Probandinnen während ihres nächtlichen Schlafes eine Polysomnografie durchgeführt und simultan Blutproben für die spätere Bestimmung die Plasmakonzentrationen von Cortisol und GH abgenommen. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München genehmigt.

2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen acht gesunde Probandinnen im Alter zwischen 22 und 30 Jahren teil. Das Durchschnittsalter der Probandinnen lag bei 25,4 Jahren (Standardabweichung vom Mittelwert $\pm 3,6$), der BMI durchschnittlich bei 23,0 (Standardabweichung vom Mittelwert $\pm 2,7$). Jede Versuchsperson wurde explizit von einem Arzt über die Studie aufgeklärt und gab ihr informiertes, schriftliches Einverständnis zur Durchführung der Untersuchungen. Vor Eintritt in die Studie wurden bei den Probandinnen internistisch-neurologische sowie psychiatrische Untersuchungen durchgeführt. Diese beinhalteten eine ausführliche Anamnese, eine körperliche Untersuchung, EKG und EEG, ein Drogenscreening im Urin und Laboruntersuchungen im Blut, die neben internistischen Basisparametern auch eine HIV- und Hepatitisserologie umfassten. Die Studie ermittelte die Daten je einer Probandin in zwei Untersuchungsabschnitten mit einem Abstand von ca. vier Wochen, vor jedem Abschnitt wurde ein Schwangerschaftstest durchgeführt. Schwangere, Personen mit aktueller oder Lebenszeitanamnese für eine psychiatrische Erkrankung sowie Personen mit ernster, akuter oder chronischer somatischer Erkrankung wurden nicht in die Studie aufgenommen. Weitere Ausschlusskriterien waren:

- Schlafstörungen aktuell oder innerhalb der letzten 3 Monate
- Nacharbeit bis später als 20.00 Uhr innerhalb der letzten 3 Monate
- Stillzeit
- Medikamenteneinnahme: jegliche Einnahme im letzten Monat oder länger als 2 Tage innerhalb der letzten 3 Monate
- transmeridianer Flug innerhalb der letzten 3 Monate
- mehr als moderater Alkoholkonsum

- der Konsum von mehr als 2 Tassen Kaffee pro Tag
- Nikotinkonsum

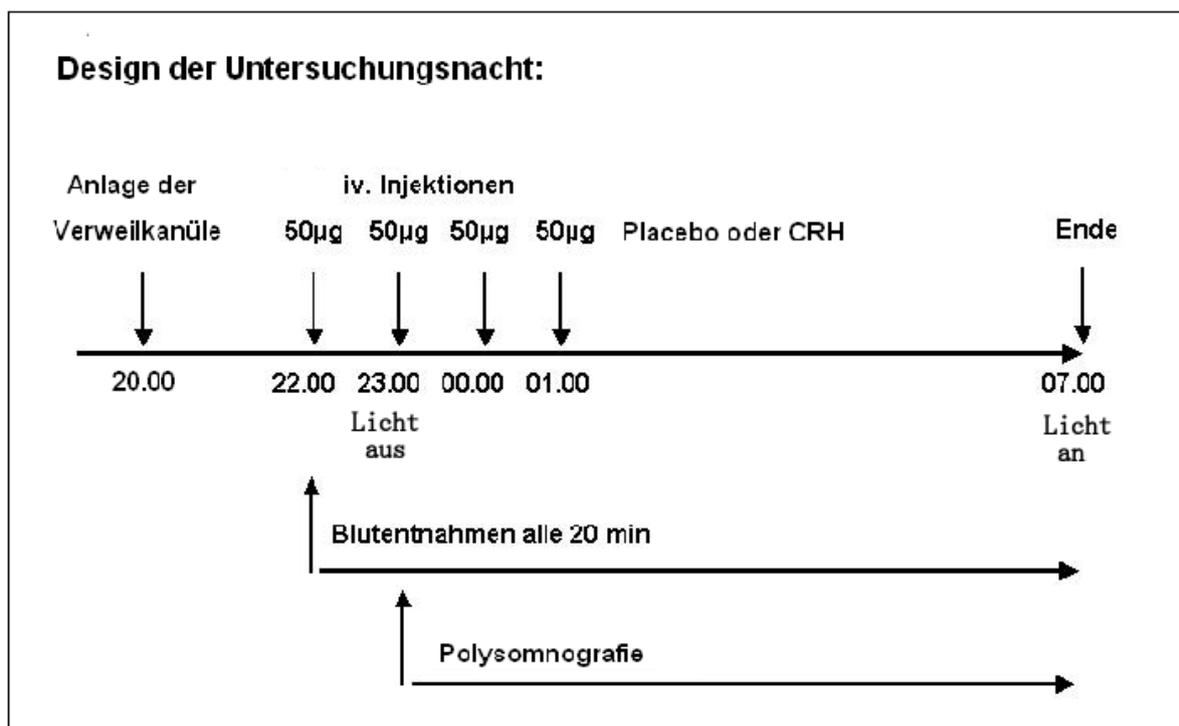


Abb. 2: Zeitlicher Ablauf einer Untersuchungsnacht

2.2 Studienprotokoll

In einem einfach-blinden, randomisierten Studienaufbau erhielten die Probandinnen in zwei Untersuchungs Nächten entweder $4 \times 0,9\%$ NaCl als Placebo oder $4 \times 50 \mu\text{g}$ CRH (humanes CRH-Ferring, Kiel) als Behandlung. Placebo oder CRH wurde jeweils um 22.00, 23.00, 00.00, 1.00 Uhr als Bolus injiziert. Dieses Injektionsschema ist eine Annäherung an die physiologische pulsatile CRH-Freisetzung und wurde wie auch die Dosis von $50 \mu\text{g}$ CRH analog zur Studie von Holsboer et al. 1988 gewählt, die die CRH-Wirkung auf das Schlaf-EEG und die nächtliche Hormonsekretion von GH und Cortisol bei Männern testete (Holsboer et al, 1988).

In den beiden Untersuchungs Nächten erfolgten eine Polysomnografie und Blutentnahmen zur Hormonbestimmung. Zum Eingewöhnen an die Untersuchungsbedingungen verbrachten die Probandinnen in der Nacht vor jeder Untersuchungsnacht je eine Adaptationsnacht im Schlaflabor. Während dieser wurden EEG-Elektroden zwar am Kopf der Probandinnen fixiert, aber keine Ableitungen durchgeführt. Im Zeitraum zwischen Eingewöhnungsnacht und Untersuchungsnacht war der Konsum von Kaffee lediglich mit 200 ml am Morgen gestattet. Der Konsum von Colagetränken, Alkohol und Nikotin war nicht erlaubt. Die

Probandinnen gingen an diesem Tag ihren alltäglichen Beschäftigungen nach.

Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die zyklusbedingte Veränderungen der Sexualhormone auszuschließen, wurde die Studie an den Menstruationszyklus adaptiert: Die Untersuchungsächte fanden jeweils am 4.-6. Tag des Menstruationszyklus und somit in der frühen Follikelphase statt. Dementsprechend lag zwischen beiden Untersuchungsächte ein Abstand von ca. 4 Wochen.

Die Versuche wurden im Schlaflabor des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie durchgeführt. Der Versuchsaufbau erforderte einen Schlafraum und einen benachbarten Überwachungsraum. Der Schlafraum war von 23.00 Uhr bis 7.00 Uhr abgedunkelt. Er war mit einer Infrarotlampe, einer Restlichtkamera und einer Gegensprechanlage ausgestattet, was den ständigen Kontakt und die Beobachtung der Probandinnen über diesen Zeitraum erlaubte. Neben den dazu benötigten Monitoren befand sich im Überwachungsraum das Aufzeichnungsgerät für die Polysomnografie und ein Perfusorsystem für die Injektionen.

2.3 Datenakquisitionen

2.3.1 Polysomnografie

Die Probandinnen mussten am Tag der Untersuchungsnacht bis 23.00 Uhr wach bleiben. Ab diesem Zeitpunkt wurde das Licht im Schlafraum gelöscht und die polysomnografische Untersuchung gestartet. Sie dauerte 8 Stunden und endete um 7.00 Uhr mit dem Wecken der Probandinnen.

Für die Polysomnografie wurden den Probandinnen Elektroden nach standardisierten Richtlinien angelegt: Die EEG-Elektroden wurden nach dem Ten-Twenty-System angebracht (Jaspers 1958). Die beiden Referenzelektroden A1 und A2 wurden am linken bzw. rechten Mastoid positioniert. Von diesem System wurden folgende Kanäle abgeleitet (gefiltert von 0,5 bis 70 Hz): Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2 (siehe Abb. 3). Zwei Elektroden, T2 am rechten und T1 am linken Augenwinkel lieferten gegen A1 verschaltet das EOG (siehe Abb. 4). Über drei Elektroden im Bereich von Kinn und Mundboden (F7, F8, T3) wurde das EMG ermittelt (siehe Abb. 4). Für ein EKG waren eine Elektrode im Bereich der rechten Schulter bzw. Brust und eine weitere Elektrode am linken Oberbauch positioniert. Mittels eines digitalen 12-Kanal Schreibers (Comlab 32 Digital Sleep Lab, Brainlab V 3.3 Software, Schwarzer GmbH, München) wurden sämtliche Parameter mit einer Abtastrate von 250 Hz registriert.

2.3.2 Blutentnahmen

Um 20.00 Uhr einer Untersuchungsnacht wurde eine Verweilkanüle in eine Unterarmvene der jeweiligen Probandin gelegt. An diese waren Infusionsschläuche angebracht, die über eine schalldichte Wandöffnung mit dem Perfusorsystem im Überwachungsraum in Verbindung standen. Darüber konnten die nächtlichen Blutentnahmen und Injektionen ohne

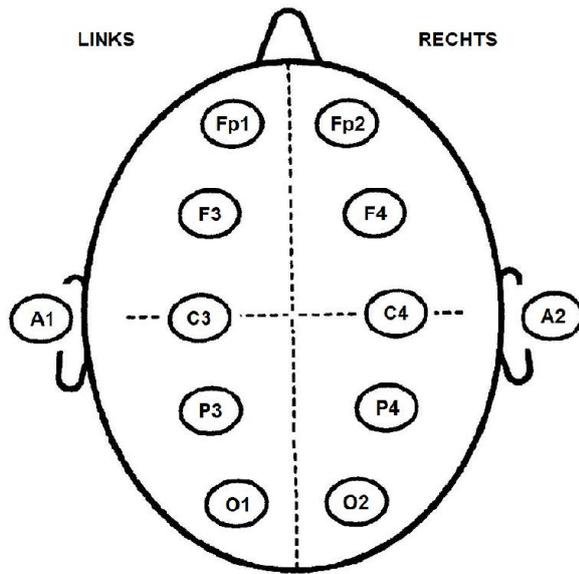


Abb. 3: Platzierung der EEG-Elektroden, die in dieser Arbeit verwendet wurden mit den beiden Referenzelektroden A1 und A2

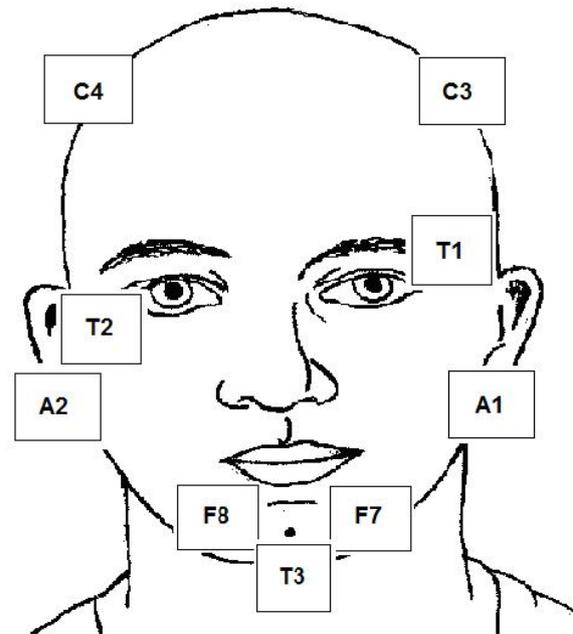


Abb. 4: Elektroden für das EOG: T1 und T2; Elektroden für das EMG: F7, F8, T3; Referenzelektroden A1 und A2

größere Beeinträchtigung der Probandin durchgeführt werden. Um Plastikschläuche und intravenösen Zugang ständig offen zu halten und um Blutgerinnung zu vermeiden, wurde eine Mischung aus physiologischer Kochsalzlösung und Heparin, 8 IE Heparin pro 1000 ml NaCl infundiert.

Um Stresseffekte auf die Plasmaspiegel der Hormone GH und Cortisol zu erfassen, die eventuell durch das Punktieren der Vene entstanden waren, wurden von 20.00 bis 22.00 Uhr bereits im 30-Minuten-Abstand Blut für Hormonbestimmungen entnommen. Zusätzlich wurde ab 20.30 bis 22.00 Uhr halbstündig Herzrhythmus und Blutdruck kontrolliert. Für die statistische Auswertung fanden Blutentnahmen zwischen 22.00 und 7.00 Uhr alle 20 Minuten statt. Dabei wurden je 4,5 ml Blut in Röhrchen mit Zusatz von Na-EDTA (1mg/ml Blut) und Aprotinin (300 KIE/ml Blut) abgezogen, sofort bei 4°C zentrifugiert und dann getrennt in zwei Röhrchen bei -25°C eingefroren.

2.4 Datenanalysen

2.4.1 Visuelle Analyse der Schlaf-EEG-Daten

Das konventionelle Auswertverfahren der Polysomnografie lieferte Parameter, über die die Makrostruktur des Schlafes überprüfbar war. Dafür wurde eine visuelle Analyse der digitalen Schlaf-EEG-Daten von erfahrenen und unabhängigen Auswertern vorgenommen, die gegenüber dem Studienprotokoll blind waren. Sie ordneten 30-Sekunden-Epochen des Schlaf-EEG nach den Standardrichtlinien von Rechtschaffen und Kales (1968) in die Sta-

dien 1-4, REM und Wach ein (siehe Tabelle). 30-Sekunden-Epochen, bei denen ein Bewegungsartefakt über die Hälfte der Zeit einnahm, durften keinem dieser genannten Stadien zugeteilt werden. Sie wurden richtliniengemäß als Stadium „Bewegung“ (Movement, MT) klassifiziert.

Die visuelle Analyse und Ermittlung der Schlafstadien konnte aus technischen Gründen nur an 7 Probandinnen durchgeführt werden und war Grundlage für die Berechnung der Schlafparameter.

Schlafarchitekturparameter

1. Schlaflatenzen

Es wurden folgende Schlaflatenzen für die gesamte Nacht ermittelt (Einheit: Minuten):

- Einschlaflatenz (engl.: sleep onset latency, SOL): Intervall zwischen Registrierungsbeginn (23 Uhr) und erstmaligem Auftreten von Stadium 2
- REM-Latenz: Intervall zwischen Registrierungsbeginn (23 Uhr) und erstmaligem Auftreten von REM-Schlaf
- Tiefschlaflatenz: Intervall zwischen Registrierungsbeginn (23 Uhr) und erstmaligem Auftreten von Stadium 3 oder 4

2. Verweildauer und Schlafeffizienz

Folgende Schlafarchitekturparameter wurden über die gesamte Nacht, Nachthälften und Nachtdrittel bestimmt (Einheit: Minuten):

- Schlaf-Periode-Dauer (SPT, engl.: sleep-period-time): Intervall zwischen Schlafbeginn und letztmaligem Auftreten einer Schlafepoche (Stadium 1-4 oder REM)
- Schlafeffizienz-Index (SEI, in %): prozentualer Anteil der Schlafdauer mit Abzug der intermittierenden Wachzeiten an einem bestimmten Zeitraum (Gesamtnacht, Nachthälfte, Nachtdrittel) der Aufzeichnung
- Schlafdauer der einzelnen Stadien: Wach, S1, S2, S3, S4 und REM
- Schlafdauer des leichten Schlafes (LS) = mittlere Dauer der beiden Stadien 1 und 2
- Schlafdauer des Tiefschlafes (engl.: slow wave sleep, SWS) = mittlere Dauer der Stadien 3 und 4
- Schlafdauer des NREM-Schlafes = mittlere Dauer der Stadien 2, 3 und 4

In einer zusätzlichen visuellen Auswertung der Daten wurde die REM-Dichte als semi-quantitatives Maß für die Anzahl der Augenbewegungen im REM-Schlaf ermittelt.

Schlafmobilitäts- oder Schlafkontinuitätsparameter

Mit dem von Yassouridis et al. (1999) entwickelten Verfahren "Event History Analysis" (EHA) konnten neben konventionellen Parametern die Häufigkeit der Übergänge zwischen bestimmten Schlafstadien berechnet werden. Diese wurden für die gesamte Nacht, Nachthälften und Nachtdrittel ermittelt, um den dynamischen Ablauf der Schlafstadien zu erfassen. Als einheitliche Schreibweise für alle Übergänge wird folgende Abkürzung bei Angabe der Mobilitätsparameter verwendet: „Stadium vorher_Stadium nachher“. Dabei wurde die mittlere Häufigkeit der Übergänge zwischen folgenden Stadien bestimmt:

TRANS	Gesamtheit aller Stadienübergänge
LS_SWS	Anzahl Übergänge von LS nach SWS
SWS_LS	Anzahl Übergänge von SWS nach LS
NREM_REM	Anzahl Übergänge von NonREM nach REM
NREM_Wach	Anzahl Übergänge von NonREM nach Wach
S1_S2	Anzahl Übergänge von S1 nach S2
S2_S1	Anzahl Übergänge von S2 nach S1
S2_S3	Anzahl Übergänge von S2 nach S3
S3_S4	Anzahl Übergänge von S3 nach S4
S2_Wach	Anzahl Übergänge von S2 nach Wach

2.4.2 Spektralanalytische und topografische EEG-Auswertung

Eine rechnergestützte Spektralanalyse der EEG-Kanäle wurde bei 7 Probandinnen durchgeführt. Der Datensatz einer Probandin konnte aus technischen Gründen nicht verwertet werden.

Die EEG-Signale aller Kanäle wurden zunächst von visuell identifizierten Artefakten bereinigt. Im Anschluss wurden die EEG-Daten der NREM-Phasen mittels einer haus-eigenen Software des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie einer Fast-Fourier-Transformation unterzogen. Dabei wurde ein digitaler Bandpassfilter von 0,5 Hz bis 30 Hz gesetzt. Die Analyse wurde in Spektralfenstern von 2,0 Sekunden mit einem Vorschub der Spektralfenster von 1,0 Sekunden vorgenommen und erreichte darüber eine Auflösung von 0,5 Hz. Die Power der 0,5 Hz-Abschnitte wurde über folgenden traditionellen Frequenzbändern gemittelt:

Delta (0,5 - 4,0 Hz)

Theta (4,5 - 8,0 Hz)

Alpha (8,5 - 12,0 Hz)

Sigma (12,5 - 15,0 Hz)

Beta (15,5 - 25,0 Hz)

Für die Analyse der regionalen Verteilung der Frequenzen wurde die Power der jeweiligen Spektren für die Elektroden je einer Hemisphäre, sowie für jede einzelne Elektrode in der Einheit μV^2 (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) ermittelt, um so topografische Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen zu erfassen. Diese Auswertungen wurden für die gesamte Nacht, für die Nachthälften und die Nachtdrittel vorgenommen.

2.4.3 Hormonanalysen

Die quantitative Bestimmung der Serumkonzentrationen von Cortisol und GH erfolgte in der Einheit ng/ml mittels kommerzieller Hormonassays im Labor des Max-Planck-Institutes für Psychiatrie.

Cortisol:

Die Cortisolkonzentrationen wurden mit einem Radioimmunoassay (DRG Cortisol RIA, RIA-0189; DRG Instruments GmbH, Marburg) analysiert. Alle Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten lagen unter 10%.

GH:

Die GH-Plasmakonzentrationen wurden über ein Chemoillumineszenz-Verfahren (Immulate 2500 hGH, L5KGH2; Siemens healthcare diagnostics, Deerfield, USA) ermittelt, die Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten lagen unter 7%.

Für die Analyse der Konzentrationsverläufe wurden die mittleren Verlaufswerte (ML= mean location), das Intervall zwischen Maximalwert und Minimalwert (Delta) und die Fläche unter der Kurve (engl.: area under the curve, AUC) berechnet. Diese Parameter wurden für die Gesamtnacht für die Nachthälften und für die Nachtdrittel ermittelt.

2.5 Statistische Auswertungen

Die Behandlungseffekte auf die Schlafparameter der Mikrostruktur und Makrostruktur des Schlaf-EEG, erfasst über Architektur-, Mobilitäts- und quantitative Parameter, sowie auf die Hormonkonzentrationen wurden durch einfaktorielles multivariate Varianzanalysen (MANOVA) mit wiederholten Messungen getestet. Der Einflussfaktor war hierbei die „Behandlung“, ein „Innerhalb-den-Gruppen“-Faktor mit zwei Stufen (Placebo versus

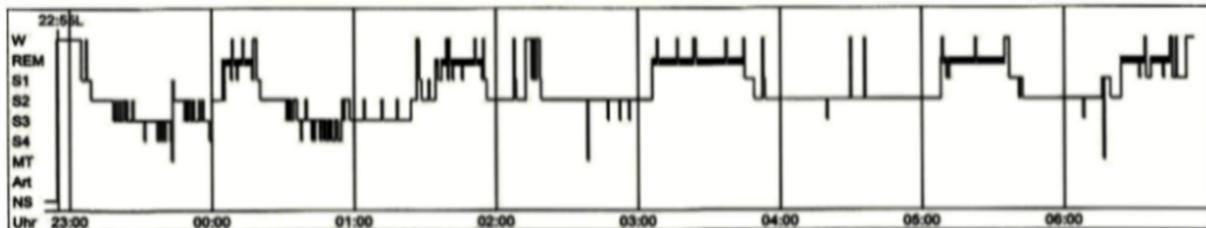
CRH). Als nominales Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0.05$ festgesetzt. Um Kolinearitäten zu vermeiden wurden die Schlafparameter (abhängige Variablen) nicht alle gemeinsam, sondern setweise untersucht. Bei Feststellen eines signifikanten Behandlungseffekts, wurden die Variablen, die zu diesem Effekt am stärksten beitrugen, mittels posteriori univariater F-Tests identifiziert. Alle posteriori-Tests wurden auf einem reduzierten Signifikanzniveau (nach Bonferroni korrigiertes Alpha), durchgeführt um den Fehler 1. Art ≤ 0.05 zu halten.

3 Ergebnisse

In der nachfolgenden Darstellung der Ergebnisse wird aufgrund der Vielzahl der untersuchten Parameter im Wesentlichen auf die signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen eingegangen.

Abb. 5 zeigt beispielhaft die Hypnogramme einer Versuchsperson unter beiden Versuchsbedingungen. Auffallend ist hier im Vergleich der beiden Versuchsbedingungen vor allem die vermehrte Wachzeit unter CRH.

Placebonacht:



CRH-Nacht:

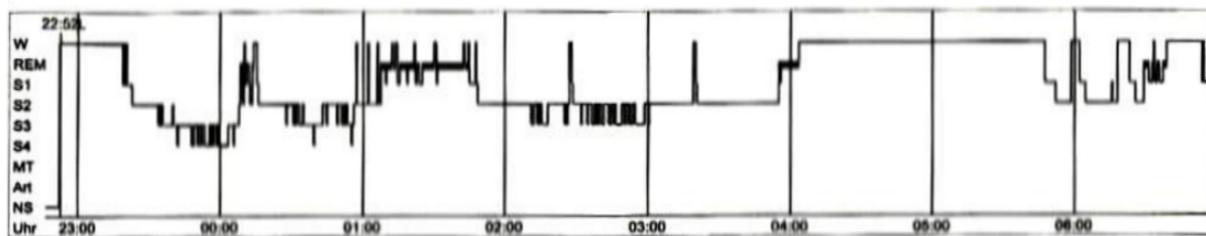


Abb. 5: Hypnogramme einer repräsentativen Versuchsperson, oben Placebo-, unten CRH-Bedingung (*W* = Wach, *REM* = REM-Schlaf, *S1* - *S4* = Schlafstadium 1-4, *MT* = Movementtime, *Art* = Artefakt, *NS* = nicht beurteilt)

In den Tabellen 2 und 3 sind die Auswirkungen der repetitiven CRH-Applikation auf die Latenzen und die Schlafarchitekturparameter aller Probandinnen für die Gesamtnacht, die Nachthälften und die Nachtdrittel dargestellt. Es werden Mittelwerte und SEM's (= Standardfehler) der untersuchten Variablen in der jeweiligen Bedingung und Nachtsession gezeigt sowie die Signifikanz (*) oder Nicht-Signifikanz (n.s.) der in den MANOVA's errechneten p-Values angegeben.

Schlafparameter Gesamtnacht					
	Placebo (N=7)		CRH (N=7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
SPT	933,29	9,83	915,57	15,32	n.s.
SEI (dimensionslos)	0,92	0,02	0,88	0,02	+
SOL	52,57	12,99	69,57	14,29	n.s.
REM-Latenz	236,14	57,23	259,29	33,27	n.s.
SWS-Latenz	71,29	11,29	123,00	32,09	n.s.
WACH	74,57	19,91	107,43	15,96	+
REM	188,14	21,68	159,14	18,44	n.s.
LS	468,43	39,03	474,57	34,48	n.s.
SWS	195,86	36,26	170,00	40,23	n.s.
S1	53,86	5,91	48,14	3,73	n.s.
S2	414,57	37,17	426,43	31,99	n.s.
S3	83,43	4,33	60,57	11,53	n.s.
S4	112,43	33,92	109,43	29,79	n.s.

Schlafparameter 1. Nachthälfte					
	Placebo (N=7)		CRH (N=7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
DUR	449,75	9,54	434,57	11,71	n.s.
SEI (dimensionslos)	0,92	0,04	0,93	0,02	n.s.
WACH	34,57	18,00	31,00	5,98	n.s.
REM	69,57	16,97	53,00	12,83	n.s.
LS	200,14	30,49	217,14	21,11	n.s.
SWS	141,43	22,86	131,00	27,81	n.s.
S1	20,43	3,20	19,57	1,59	n.s.
S2	179,71	30,98	197,57	21,21	n.s.
S3	53,43	6,74	43,86	6,23	n.s.
S4	88,00	24,35	87,14	22,88	n.s.

Schlafparameter 2. Nachthälfte					
	Placebo (N=7)		CRH (N=7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
DUR	483,71	4,34	481,00	5,23	n.s.
SEI (dimensionslos)	0,92	0,02	0,84	0,03	*
WACH	40,00	12,19	76,43	16,49	n.s.
REM	118,57	11,60	106,14	11,14	n.s.
LS	268,29	14,92	257,43	22,36	n.s.
SWS	54,43	13,77	39,00	17,62	n.s.
S1	33,43	4,49	28,57	3,92	n.s.
S2	234,86	15,05	228,86	21,78	n.s.
S3	30,00	6,18	16,71	7,39	n.s.
S4	24,43	11,02	22,29	10,66	n.s.

Tab. 2: Schlafparameter der gesamten Nacht und der Nachthälften

(SD = Standardabweichung, SPT = Schlaf-Perioden-Zeit, SEI = Schlafeffizienzindex, SOL = Einschlaf-latenz, WACH = Wachstadium, REM = REM-Schlaf, LS = leichter Schlaf, SWS = Tiefschlaf, S1 - S4 = Schlafstadium 1 - 4, für die genauere Erläuterung der Abkürzungen siehe auch 2.4.1, '+' bzw. '**' weist auf statistische Signifikanz auf dem nominalen bzw. korrigierten Alpha bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

Schlafparameter 1. Nachtdrittel					
	Placebo (N=7)		CRH (N=7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
DUR	286,14	9,52	270,86	11,72	n.s.
SEI (dimensionslos)	0,93	0,04	0,92	0,02	n.s.
WACH	19,29	11,46	21,86	3,31	n.s.
REM	20,29	5,28	33,00	14,47	*
LS	120,86	22,81	133,29	13,34	*
SWS	122,71	16,88	81,14	21,57	n.s.
S1	13,43	2,08	14,86	1,79	n.s.
S2	107,43	22,54	118,43	13,96	*
S3	42,86	7,84	24,43	5,50	*
S4	79,86	21,10	56,71	16,60	n.s.
Schlafparameter 2. Nachtdrittel					
	Placebo (N=7)		CRH (N=7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
DUR	326,57	0,61	327,00	0,76	n.s.
SEI (dimensionslos)	0,94	0,03	0,90	0,03	n.s.
WACH	19,43	8,37	34,14	10,76	n.s.
REM	84,43	10,01	48,86	10,09	n.s.
LS	182,71	13,54	183,14	15,48	n.s.
SWS	37,57	12,54	58,71	14,57	*
S1	12,86	3,23	11,43	3,09	n.s.
S2	169,86	14,66	171,71	13,86	n.s.
S3	24,00	5,14	27,57	4,68	n.s.
S4	13,57	7,61	31,14	12,36	n.s.
Schlafparameter 3. Nachtdrittel					
	Placebo (N=7)		CRH (N=7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
DUR	320,57	4,29	317,71	5,38	n.s.
SEI (dimensionslos)	0,89	0,04	0,84	0,05	*
WACH	35,86	11,71	51,43	16,33	n.s.
REM	83,43	15,73	77,29	15,68	n.s.
LS	164,86	12,15	158,14	10,75	n.s.
SWS	35,57	12,35	30,14	14,19	*
S1	27,57	4,26	21,86	3,63	n.s.
S2	137,29	13,03	136,29	10,82	n.s.
S3	16,57	4,85	8,57	3,88	*
S4	19,00	10,08	21,57	10,38	n.s.

Tab. 3: Schlafparameter der Nachtdrittel

(*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

3.1 Ergebnisse der visuellen Schlaf-EEG-Analyse

Aus den obigen zwei Tabellen ist zu entnehmen, dass einige der betrachteten Schlafparameter signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen aufweisen.

Schlaflatenzen:

Zuerst ist anzumerken, dass CRH keine Auswirkungen auf die Einschlaflatenz, die REM-Latenz oder die Tiefschlaf-Latenz gezeigt hat (MANOVA, Behandlungseffekt: n.s.).

Schlafeffizienz:

Bezogen auf die Gesamtnacht ergab sich für die Probandinnen ein niedrigerer Schlaf-Effizienz-Index (SEI) unter CRH als unter Placebo, der aber auf das korrigierte Alpha Niveau nur marginale Signifikanz aufwies [univariate F-tests in MANOVA; $F(1,6)=7.21$, $p=0.036$]. Das impliziert, dass die Probandinnen während der Nacht unter CRH mehr wach als unter Placebo waren, was sich auch statistisch nachgewiesen hat, wenn auch auf dem nominalen Signifikanzniveau [univariate F-tests in MANOVA; $F(1,6)=6.51$, $p=0.045$]. Abbildung 6 verdeutlicht diesen Unterschied in der Wachdauer, die unter CRH ca. 50% mehr als unter Placebo ist.

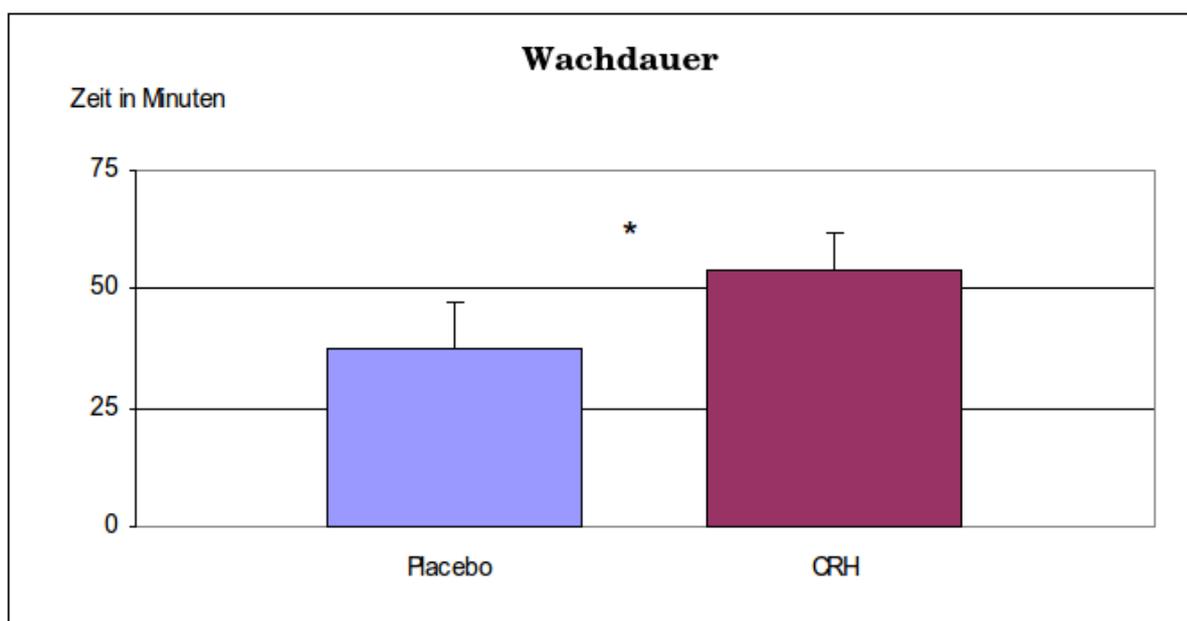


Abb. 6: Mittlere Dauer des Wachstadiums über die gesamte Nacht unter Placebo und CRH (*' weist auf statistische Signifikanz (nominales Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

Bezogen auf die Nachthälften zeigte der Schlafeffizienz-Index einen signifikanten Unterschied in der 2. Nachthälfte [univariate F-Tests in MANOVA; 2. Nachthälfte $\rightarrow F(1,6)=20.24$, $p=0.004$], zwischen den zwei Treatments, wohingegen die Auswertung der Effizienz in den Nachtdritteln einen signifikanten Unterschied des Schlaf-Effizienz-Indexes zwischen den Treatments nur im dritten Nachtdrittel herausgebracht hat [univariate F-Tests in MANOVA; 3. Drittel $\rightarrow F(1,6)=39.69$, $p=0.001$].

Andere Schlafarchitekturparameter

Abgesehen von dem Schlaffeffizienz-Index und der Wachdauer zeigten alle anderen Architekturparameter, die über die gesamte Nacht oder die Nachthälften ermittelt wurden, keinen signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und CRH.

Wenn man jedoch dieselben Schlafparameter in den Nachtdritteln betrachtet, dann stellen sich bei einigen von ihnen signifikante Unterschiede in dem einen oder anderen Nachtdrittel heraus. Im 1. Nachtdrittel (s. Tab. 3) hatten die Probandinnen unter CRH mehr REM und leichten Schlaf (LS) als unter Placebo. Gleichzeitig reduziert waren der Tiefschlaf (SWS) und das Stadium 3, wobei nur S3 in diesem Nachtdrittel statistische Signifikanz und zwar auf dem korrigierten Alpha erreicht hat [$F(1,6)=48.81$, $p < 0.0001$].

Im 2. Nachtdrittel wiesen die Probandinnen unter CRH signifikant mehr Tiefschlaf (SWS) als unter Placebo auf [$F(1,6)=62.21$, $p < 0.0001$]. Erhöht waren in diesem Zeitabschnitt unter CRH der Wachzustand und der Schlaf in S4, die Unterschiede zwischen den Treatments in diesen Schlafstadien erwiesen sich jedoch nicht als statistisch signifikant. Im letzten Nachtdrittel ergab sich eine signifikante Reduktion unter CRH im SWS, die größtenteils auf eine signifikante Reduktion von S3 zurückzuführen ist (univariate F-Tests in MANOVA, $p < 0.05$).

Die Auswertung des REM-Schlafes ergab beim Vergleich der beiden Versuchsbedingungen keinen signifikanten Unterschied in der gesamten Nacht und den Nachthälften. Im 1. Nachtdrittel jedoch war die REM-Dauer unter Placebo signifikant niedriger als unter CRH.

Zur Veranschaulichung stellen Abb. 7 und 8 den Schlaf im Stadium 3 bzw. REM-Schlaf im Verlauf der Nachtdritteln dar. Diese beiden Parameter weisen in den ersten beiden Nachtdritteln ein umgekehrtes Bild auf. Im ersten Nachtdrittel war S3 unter CRH reduziert, während dagegen REM-Schlaf erhöht war. Im zweiten Drittel kam es dann zu signifikant mehr S3, dagegen tendenziell zu weniger REM-Schlaf als unter Placebo.

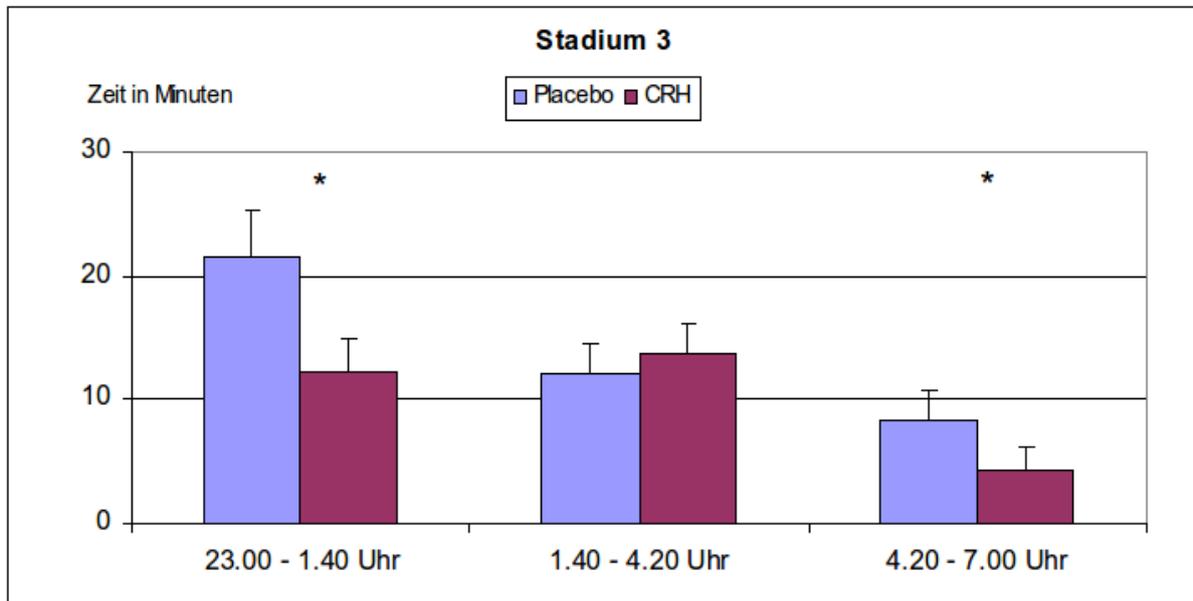


Abb. 7: Schlafstadium 3 im Verlauf der Nachtdrittel
 (*^{**} weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

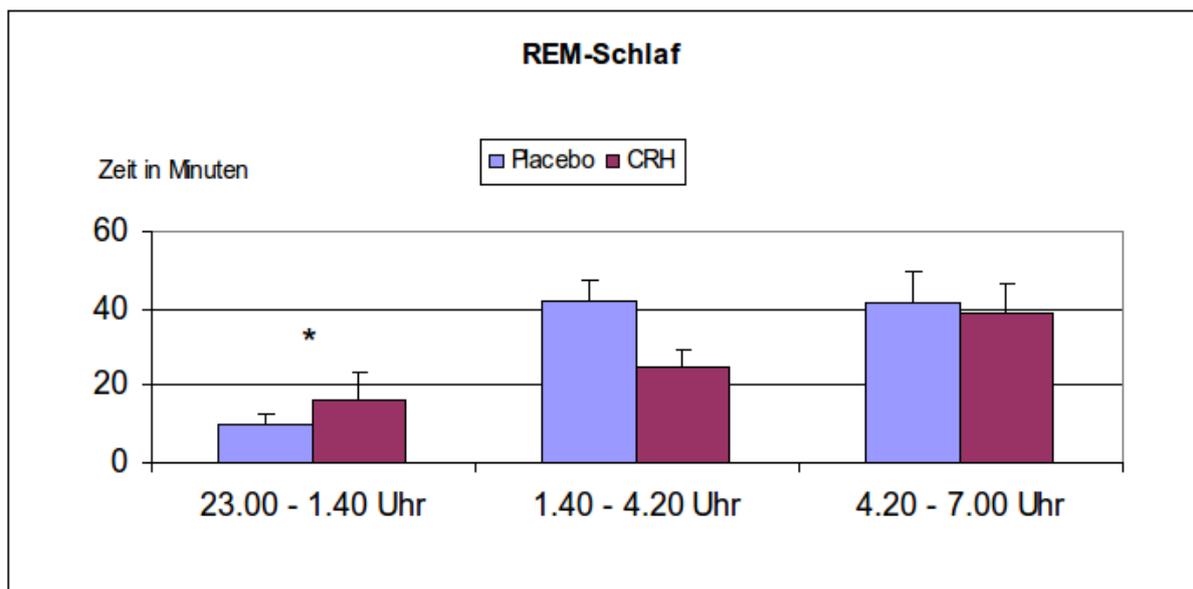


Abb. 8: REM-Dauer der einzelnen Nachtdrittel
 (*^{**} weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

3.2 Stadienübergänge

In Tab. 4 und 5 sind die Werte der mittels Event History Analysis berechneten Häufigkeiten der Stadienübergänge aufgeführt. Allgemein kam es unter CRH zu signifikant weniger Stadienübergängen (TRANS) als unter Placebo. Dies war vor allem auch in der 2. Nachthälfte und im letzten Nachtdrittel der Fall.

Über die gesamte Dauer der Nacht waren unter CRH signifikant vermindert die totale Anzahl der Übergänge (TRANS) sowie die Übergänge S2_S3, S3_S4, SWS_LS, LS_SWS, NREM_REM (univariate F-Tests in MANOVA, $p < 0.05$). Demgegenüber traten die Übergänge S2_Wach unter CRH signifikant häufiger auf als unter Placebo. Die Analyse der absoluten Häufigkeiten der einzelnen Übergänge in den Nachthälften ergab bis auf die totale Anzahl der Übergänge in der 2. Nachthälfte keine signifikanten Unterschiede. In der 2. Nachthälfte war die mittlere Häufigkeit aller Übergänge signifikant niedrigerer unter CRH als unter Placebo (64.86 versus 80.43). In den Nachtdritteln gab es ein differenzierteres Bild der Unterschiede als unter den Nachthälften. Unter CRH waren im 1. Nachtdrittel die absoluten Häufigkeiten von S2_S3 und SWS_LS signifikant niedrigerer als unter Placebo (univariate F-Tests in MANOVA, $p < 0.05$), die von S1_S2 dagegen etwas höher, jedoch nicht statistisch signifikant. Im 2. Nachtdrittel waren dann die absoluten Häufigkeiten von S2_S3, SWS_LS sowie von LS_SWS unter CRH verglichen mit denen unter Placebo höher, wohingegen die absoluten Häufigkeiten von S3_S4, S1_S2 niedriger waren, jedoch keine dieser Unterschiede erreichte statistische Signifikanz. Im letzten Drittel gab es in der CRH-Nacht signifikant mehr Übergänge von S2 nach Wach als unter Placebo, wohingegen signifikant vermindert waren die Übergänge von SWS nach LS (univariate F-Tests in MANOVA, $p < 0.05$).

Allgemein kann man sagen, dass die einzelnen Stadienübergänge beim Vergleich beider Versuchsbedingungen unterschiedliche Verläufe über die Nachtdritteln zeigten. Der Verlauf von S2_S3 (siehe Abb. 9) wurde zur repräsentativen Veranschaulichung dieser Verläufe dargestellt. Wie in Abb. 9 zu sehen ist, war im ersten Nachtdrittel die absolute Häufigkeit von S2_S3 unter CRH bedeutend kleiner verglichen mit der unter Placebo. Im zweiten Nachtdrittel folgte dann unter Placebo eine Abnahme, während es unter CRH zu einem Anstieg kam. Dies führte zu einem umgekehrten Bild mit einem erhöhten S2_S3 unter CRH. Im letzten Nachtdrittel folgte dann unter beiden Bedingungen eine Abnahme. Die Verläufe der weiteren Übergänge über die Nachtdritteln können aus sind Tab. 5 wahrgenommen werden.

Übergänge	Placebo (N = 7)		CRH (N = 7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Gesamtnacht					
TRANS (alle Übergänge)	166,29	7,70	144,57	8,59	*
S2_S1	3,43	1,29	4,00	1,43	n.s.
S2_S3	33,34	3,21	26,71	4,88	*
S3_S4	12,14	3,54	7,86	2,16	*
S1_S2	14,57	1,94	15,14	2,35	n.s.
S2_Wach	5,86	1,10	9,29	1,63	*
SWS_LS	30,00	3,02	24,57	4,26	*
LS_SWS	33,86	3,28	27,00	4,88	*
NREM_REM	8,71	1,84	6,34	0,37	*
NREM_Wach	13,43	2,38	17,71	2,00	n.s.
Nachthälften					
1.Nachthälfte					
TRANS	86,86	5,60	80,71	6,26	n.s.
S2_S1	0,57	0,30	1,86	0,86	n.s.
S2_S3	21,86	3,00	17,86	2,97	n.s.
S3_S4	7,71	2,43	6,57	1,89	n.s.
S1_S2	4,86	0,88	7,00	1,29	n.s.
S2_Wach	1,86	0,80	3,57	0,72	n.s.
SWS_LS	19,43	3,03	16,57	2,81	n.s.
LS_SWS	22,29	3,00	18,14	2,99	n.s.
NREM_REM	3,00	0,62	1,71	0,18	n.s.
NREM_Wach	5,29	1,81	8,00	1,11	n.s.
2.Nachthälfte					
TRANS	80,43	7,07	64,86	4,35	*
S2_S1	2,86	1,08	2,14	0,91	n.s.
S2_S3	11,57	2,97	8,66	3,22	n.s.
S3_S4	4,43	1,59	1,29	0,64	n.s.
S1_S2	9,71	1,54	8,14	1,60	n.s.
S2_Wach	4,00	0,82	5,71	1,19	n.s.
SWS_LS	10,57	2,38	8,00	2,82	n.s.
LS_SWS	11,57	2,97	8,86	3,22	n.s.
NREM_REM	5,71	1,49	4,71	0,42	n.s.
NREM_Wach	8,14	1,01	9,71	1,57	n.s.

Tab. 4: Häufigkeit der Stadienübergänge der Gesamtnacht und Nachthälften (TRANS = Alle Übergänge zusammen; '*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

Übergänge	Placebo (N = 7)		CRH (N = 7)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Nachtdrittel					
1.Nachtdrittel					
TRANS	59,14	4,98	51,57	6,03	n.s.
S2_S1	0,43	0,20	0,71	0,29	n.s.
S2_S3	16,00	3,27	10,14	2,16	*
S3_S4	5,86	1,32	4,71	1,66	n.s.
S1_S2	3,00	0,31	4,57	0,65	n.s.
S2_Wach	0,57	0,30	2,71	0,75	n.s.
SWS_LS	13,71	3,29	9,14	1,94	*
LS_SWS	16,29	3,26	10,29	2,08	n.s.
NREM_REM	1,57	0,37	1,00	0,22	n.s.
NREM_Wach	2,86	0,74	6,19	1,17	n.s.
2.Nachtdrittel					
TRANS	57,00	6,55	56,00	3,90	n.s.
S2_S1	0,86	0,55	2,43	0,95	n.s.
S2_S3	11,71	1,81	12,86	2,63	n.s.
S3_S4	3,57	2,05	2,29	1,15	n.s.
S1_S2	5,14	1,14	4,57	1,32	n.s.
S2_Wach	2,71	1,02	2,57	0,37	n.s.
SWS_LS	11,14	1,97	12,29	2,51	n.s.
LS_SWS	11,86	1,90	13,00	2,61	n.s.
NREM_REM	2,86	0,74	2,43	0,57	n.s.
NREM_Wach	4,29	1,71	4,86	0,91	n.s.
3.Nachtdrittel					
TRANS	51,14	5,23	38,00	1,38	*
S2_S1	2,14	0,74	0,86	0,34	n.s.
S2_S3	5,71	2,26	3,71	1,46	n.s.
S3_S4	2,71	1,27	0,86	0,46	n.s.
S1_S2	6,43	0,97	6,00	0,85	n.s.
S2_Wach	2,57	0,48	4,00	0,87	*
SWS_LS	5,14	1,87	3,14	1,20	*
LS_SWS	5,71	2,26	3,71	1,46	n.s.
NREM_REM	4,19	1,30	3,00	0,53	n.s.
NREM_Wach	6,29	1,13	6,57	1,04	n.s.

Tab. 5: Häufigkeit der Stadienübergänge der Gesamtnacht und Nachthälften (TRANS = Alle Übergänge zusammen; ** weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

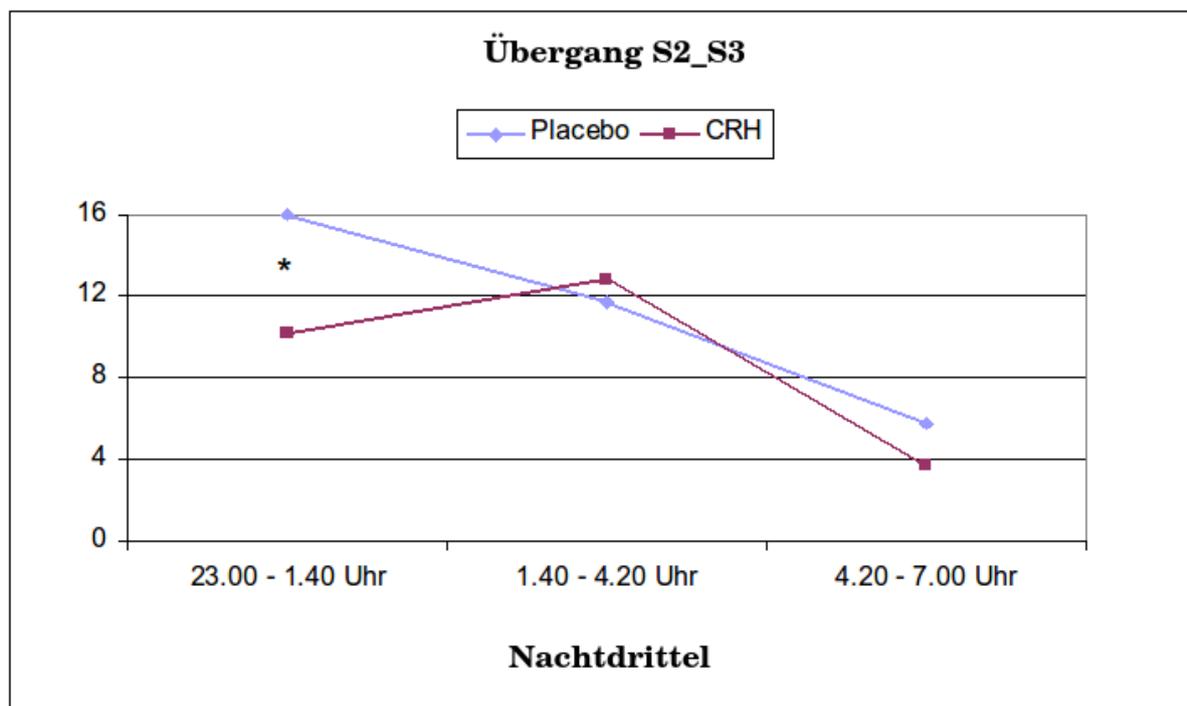


Abb. 9: Stadienübergänge von S2 zu S3 im Verlauf der Nacht
(*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

3.3 Topografische spektralanalytische Auswertung

Die Power der Spektren Delta, Theta, Sigma, Alpha und Beta wurde über die Hemisphären und über den einzelnen Ableitungen bestimmt. Sie wurde über die gesamte Nacht, die Nachthälften und die Nachtdrittel gemittelt und analysiert.

In Abb. 10 ist die mittlere spektrale Power der einzelnen Ableitungen über die gesamte Nacht dargestellt. Es stellte sich eine unter beiden Bedingungen grundsätzlich ähnliche regionale Verteilung der Power-Spektren heraus. Die Delta-Aktivität hatte maximale Werte in den frontalen Ableitungen F3 und F4 mit einer Abnahme in Richtung okzipital. Theta und Alpha-Aktivität hatten ebenfalls Höchstwerte in F3 und F4, boten aber insgesamt ein ausgeglicheneres Bild über die Hemisphären hinweg. Die stärkste Sigma-Aktivität war über den zentralen Ableitungen zu verzeichnen. Ein insgesamt ausgeglichenes Bild ohne eindeutige Maxima lieferte die regionale Verteilung der Beta-Aktivität. Ein signifikanter Unterschied zwischen CRH und Placebo in der über die ganze Nacht gemittelten Powerspektren der einzelnen Ableitungen ergab sich nicht und zwar weder unter Betrachtung der linken noch unter Betrachtung der rechten Hemisphäre. Auch die über die Nachthälften gemittelten Powerspektren der einzelnen Ableitungen wiesen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen auf, unabhängig davon, ob die Ableitungen der linken oder rechten Hemisphäre betrachtet wurden.

Die über die Nachtdritteln gemittelte Power der Spektren jedoch zeigten ein differenziertes Bild der Unterschiede in den zwei Hemisphären. Während in der linken Hemisphäre

für keine der Powerspektren und keines der betrachteten Nachtdrittel signifikante Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen ergab, wies die Theta-Aktivität der rechten Hemisphäre im 1. Nachtdrittel (siehe auch Abb. 11) unter CRH-Wirkung signifikante Unterschiede zu Placebo (univariate F-Tests in MANOVA, $p < 0.05$) auf.

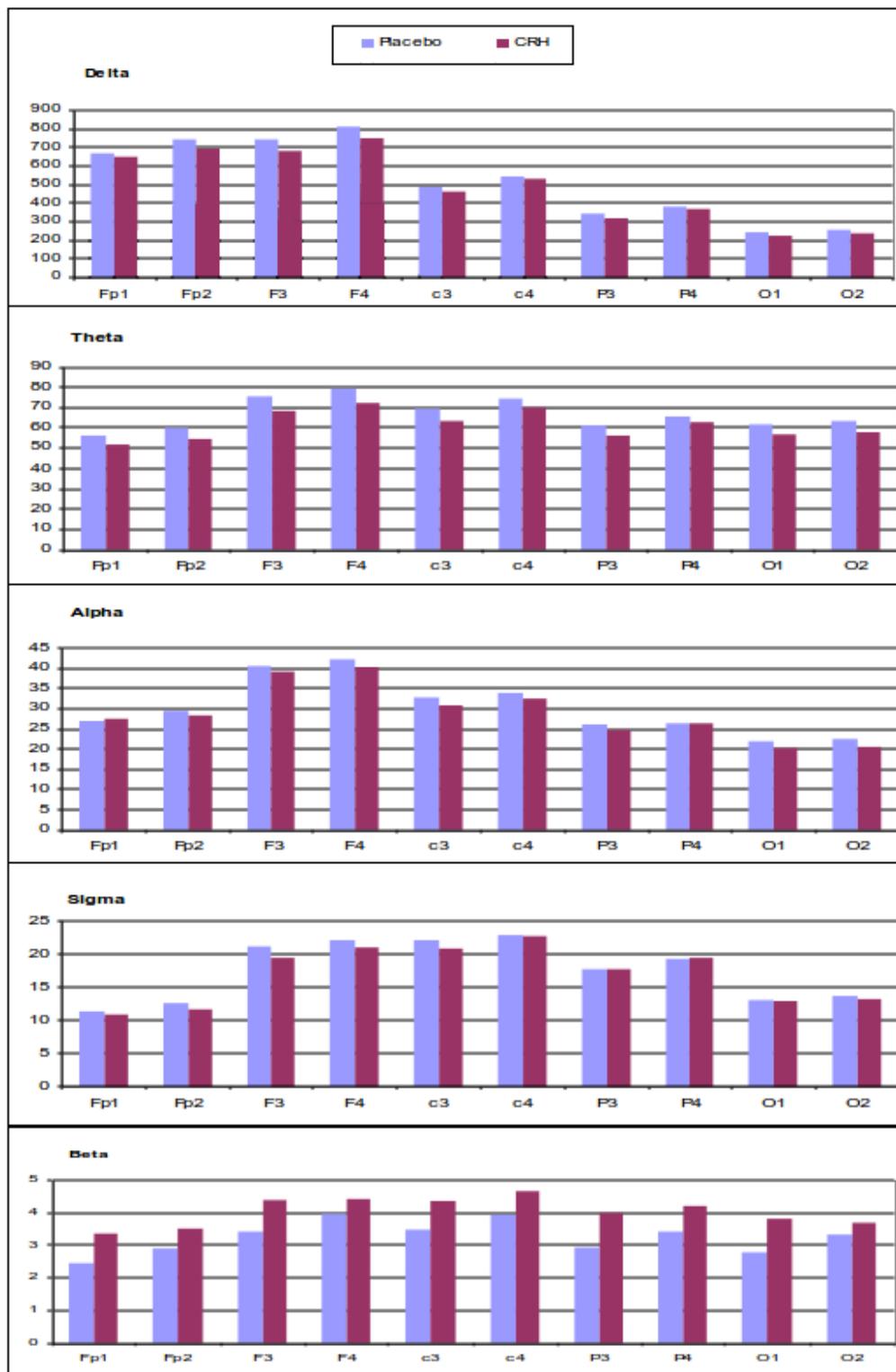


Abb. 10: Spektrale Power in μV^2 der einzelnen Ableitungen über die gesamte Nacht

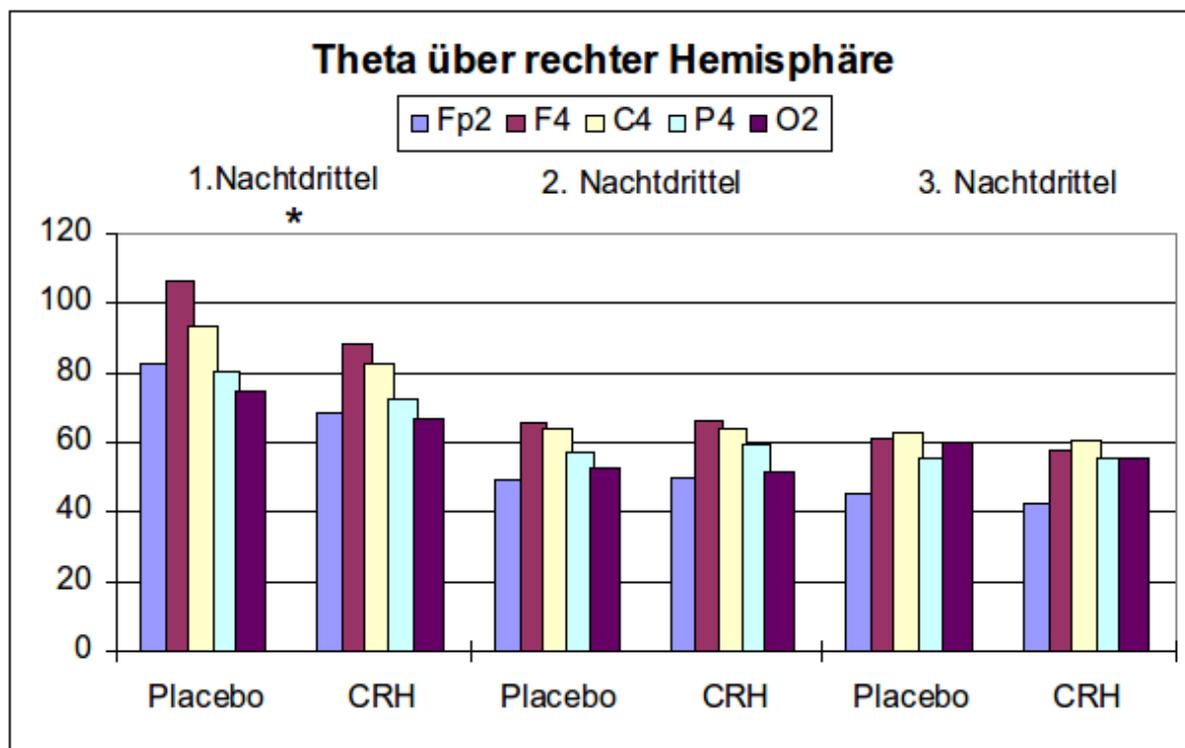


Abb. 11: Die Theta-Aktivität in μV^2 über der rechten Hemisphäre. Sie war unter CRH im 1. Nachtdrittel signifikant reduziert (* weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

3.4 Analyse der Hormonsekretionen von Cortisol und GH

Abb. 12 stellt den Verlauf der nächtlichen Konzentrationen von Cortisol im Serum der Probandinnen dar. Tab. 6 gibt dazu Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Indikatoren (ML = mean Location, Delta = Maximum – Minimum, AUC = area under the curve) sowie Angaben über statistische Signifikanz an. Unter CRH konnte ein deutlicher Anstieg der Konzentration von Cortisol beobachtet werden. Die höchsten Konzentrationen fanden sich zu Beginn der Nacht im Zeitraum der CRH-Applikation. Zum Ende der Nacht fand sich schließlich ein Abfall der Konzentrationen unter das Niveau der Placebogruppe. Dementsprechend erreichten die Indikatoren der Cortisolkonzentration signifikant höhere Werte unter CRH als unter Placebo in der ersten Nachthälfte und in den ersten beiden Nachtdritteln (univariate F-Tests in MANOVA, $p < 0.05$). In der zweiten Nachthälfte und im letzten Nachtdrittel fand sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in den betrachteten Indikatoren.

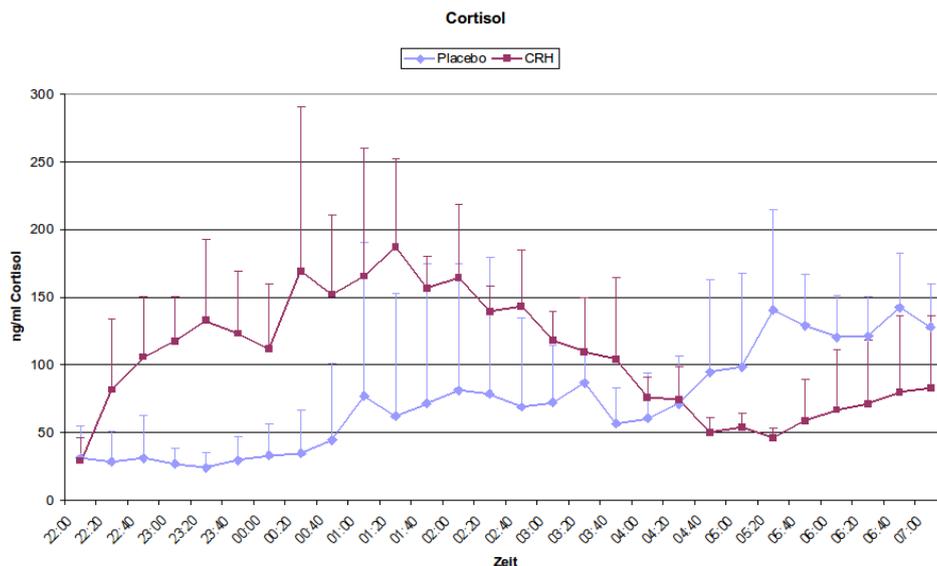


Abb. 12: Verlauf der Cortisolkonzentration im Serum

Cortisol	Placebo (N = 8)		CRH (N = 8)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SEM	Mittelwert	SEM	
Gesamtnacht					
ML	72,84	12,30	105,84	6,90	*
Delta	176,00	22,10	228,90	39,20	n.s.
AUC	1960,34	342,00	2907,77	180,50	*
Nachthälften					
1.Nachthälfte					
ML	46,52	16,80	130,93	10,90	*
Delta	117,05	43,20	278,83	39,10	*
AUC	596,62	215,80	1749,26	150,20	*
2.Nachthälfte					
ML	99,17	8,80	80,75	4,80	n.s.
Delta	39,41	7,40	36,45	3,30	n.s.
AUC	1363,73	140,10	1158,51	58,50	n.s.
Nachtdrittel					
1.Nachtdrittel					
ML	35,87	10,60	118,68	13,60	*
Delta	75,11	35,10	202,80	43,10	*
AUC	304,71	83,40	1089,61	133,50	*
2.Nachtdrittel					
ML	70,75	19,60	132,89	8,30	*
Delta	112,00	28,90	132,90	18,80	n.s.
AUC	645,02	195,60	1240,99	86,70	*
3.Nachtdrittel					
ML	116,02	8,70	64,53	8,40	n.s.
Delta	122,00	19,90	72,71	13,30	n.s.
AUC	1010,61	80,20	577,17	66,40	n.s.

Tab. 6: Analyse der Indikatoren ML, Delta und AUC der Serumkonzentrationen von Cortisol (ML und Delta in ng/ml; *) weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin

Die Werte (Mittelwerte und Standardfehler) der Indikatoren der GH-Konzentration sind in der Tabelle 7 zu ersehen. Abb. 13 zeigt den Verlauf der GH-Konzentrationen über die Nacht. Der leicht veränderte Verlauf der GH-Ausschüttung unter der CRH-Gabe unterschied sich in den berechneten Zeiträumen anhand der Parameter ML, Delta und AUC nicht signifikant von der Placebogruppe.

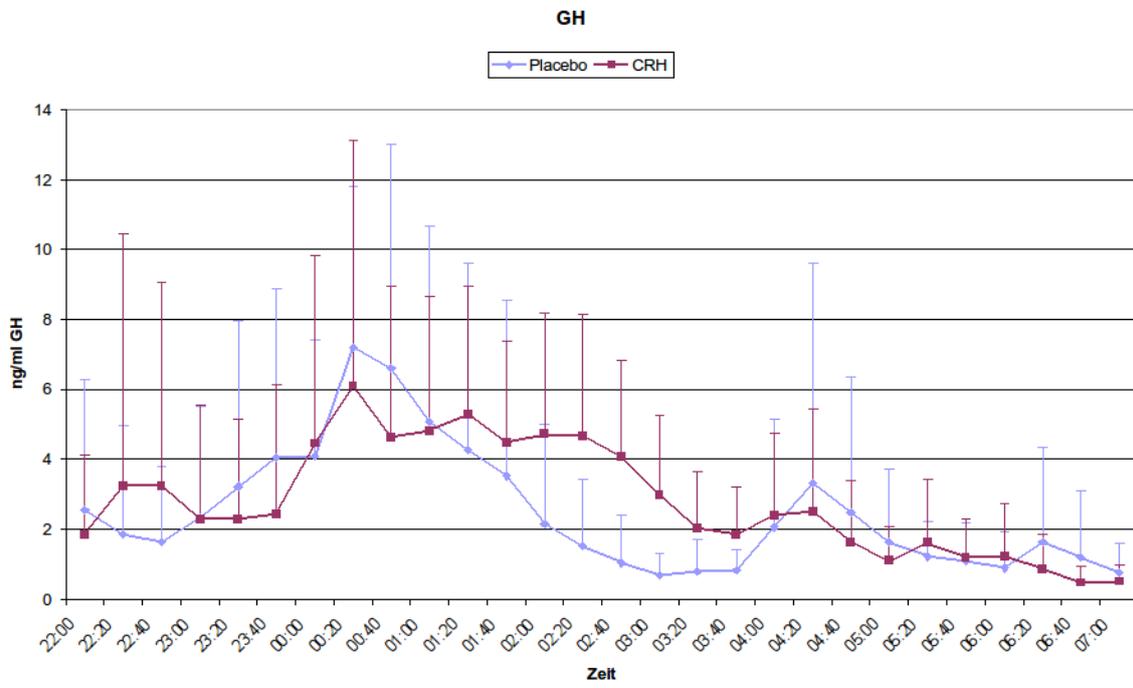


Abb. 13: Verlauf der Serumkonzentrationen von GH

GH	Placebo (N = 8)		CRH (N = 8)		Sign. of p-values
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Gesamtnacht					
ML	2,46	0,40	2,81	0,60	n.s.
Delta	11,75	2,00	9,29	2,00	n.s.
AUC	67,28	11,40	77,17	17,40	n.s.
Nachthälften					
1.Nachthälfte					
ML	3,52	0,70	3,91	1,10	n.s.
Delta	11,31	1,90	10,00	2,50	n.s.
AUC	47,40	9,60	51,46	14,20	n.s.
2.Nachthälfte					
ML	1,40	0,40	1,71	0,30	n.s.
Delta	0,25	0,10	0,34	0,10	n.s.
AUC	19,88	5,90	25,17	4,60	n.s.
Nachtdrittel					
1.Nachtdrittel					
ML	3,81	0,60	3,56	1,30	n.s.
Delta	10,33	1,80	8,41	1,70	n.s.
AUC	34,26	5,80	32,26	12,00	n.s.
2.Nachtdrittel					
ML	1,85	0,60	3,58	0,70	n.s.
Delta	5,50	1,90	5,74	0,90	n.s.
AUC	18,16	6,60	33,56	7,10	n.s.
3.Nachtdrittel					
ML	1,58	0,50	1,19	0,30	n.s.
Delta	4,45	2,20	3,23	0,90	n.s.
AUC	14,85	5,30	11,35	2,70	n.s.

Tab. 7: Analyse der Indikatoren ML, Delta und AUC der Serumkonzentrationen von GH (ML und Delta in ng/ml; ^{**} weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)

4 Diskussion

4.1 CRH-Effekte auf Schlafkontinuitäts- und Schlafarchitekturparameter

4.1.1 Schlafstörende Eigenschaften von CRH auf die gesamte Nacht

Das Ergebnis vorliegender Arbeit zeigt als einen Haupteffekt von CRH mehr Wachphasen und einen erniedrigten SEI über die gesamte Nacht bei gesunden jungen weiblichen Versuchspersonen. Dies belegt eine schlafstörende CRH-Wirkung bei Frauen, wie sie auch ähnlich schon bei Männern nachgewiesen wurde. Im Gegensatz zu GHRH besteht somit bei CRH keine entgegengesetzte Wirkung auf den Schlaf weiblicher im Vergleich zu männlichen Versuchspersonen. Bei Männern ist eine reziproke Interaktion von CRH und GHRH in der Schlafregulation gut belegt (Ehlers & Kupfer 1987; Steiger 2007). GHRH besitzt dabei schlaffördernde, CRH schlafstörende Eigenschaften. Antonijevic et al. (2000a; 2000b) und Mathias et al. (2007) konnten gegensätzlich zur schlaffördernden Wirkung von GHRH bei Männern einen schlafstörenden Effekt von GHRH bei Frauen feststellen. CRH und GHRH bewirken bei Frauen jeweils einen schlafstörenden Effekt. Daher ergibt sich, dass keine reziproke Interaktion von CRH und GHRH auf das Schlaf-EEG bei Frauen vorliegt.

Der schlafstörende Einfluss von CRH scheint jedoch bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern zu sein. In der Untersuchung von Holsboer et al. (1988), die mit der gleichen Methodik wie die vorliegende Arbeit die Effekte von CRH auf den Schlaf von Männern untersuchte, zeigte sich neben der Erhöhung des leichten Schlafes lediglich eine Reduktion des Tiefschlafes in der zweiten Nachthälfte, ein Effekt auf die Wachphasen dagegen war nicht nachzuweisen.

Die hier festgestellten Auswirkungen von CRH auf den Nachtschlaf sind von CRH-Effekten auf den Erholungsschlaf nach Schlafentzug abzugrenzen. Nach Schlafentzug verstärkte die Gabe von CRH bei Frauen und Männern im Vergleich zu Placebo den Anstieg der Menge an NREM-Schlaf und die Reduktion der Wachzeit (Schüssler et al. 2006). Die Wirkung von CRH auf spontanen Nachtschlaf wird somit im Erholungsschlaf nach Schlafentzug umgekehrt.

4.1.2 Beeinflussung der Schlafarchitektur im Verlauf der Nacht

Brachte die Analyse anhand der Nachthälften lediglich einen verminderten Schlafeffizienzindex in der zweiten Nachthälfte hervor, erwies sich dagegen die Analyse anhand der Nachtdrittel in dieser Studie als besonders geeignet, signifikante Unterschiede aufzuzeigen. Im ersten Nachtdrittel fand sich ein stark schlafstörender CRH-Effekt. Die Probandinnen

waren unter CRH im ersten Nachtdrittel mehr wach, gleichzeitig hatten sie weniger Tiefschlaf, insbesondere Stadium 3 war erniedrigt. Dagegen hatten sie mehr leichteren Schlaf, vor allem Stadium 2.

Umgekehrt dagegen verhielt es sich im zweiten Nachtdrittel. In diesem Zeitabschnitt ließ sich ein signifikant höherer SWS-Anteil unter CRH als unter Placebo feststellen. Dafür war vor allem ein Anstieg von Stadium 3 verantwortlich.

Betrachtet man die ersten beiden Nachtdrittel zusammen, scheint sich der Hauptteil des Tiefschlafes unter CRH vom ersten in das zweite Nachtdrittel verschoben zu haben und es zu einer Art Nachholen im zweiten Nachtdrittel zu kommen. Wie in Abbildung 7 im Ergebnisteil zu erkennen ist, kehrte sich somit das Verhältnis von Stadium 3 in den ersten beiden Nachtdritteln um.

Im letzten Nachtdrittel kam es dann erneut zu einem deutlich schlafstörenden Effekt von CRH. Der SEI war reduziert und es kam zu einer sehr ausgeprägten Reduktion von Tiefschlaf unter CRH. Die Abnahme der Tiefschlafstadien zum Morgen war somit unter CRH wesentlich stärker als die physiologische Abnahme unter Placebobedingungen. Wenn man das Auftreten der Stadien im zeitlichen Verlauf anhand der Auswertung der Nachtdrittel betrachtet, ist auffallend, dass es im mittleren Drittel, im Gegensatz zu den beiden anderen Nachtdritteln, zu einem signifikanten Anstieg von Tiefschlaf kam. Dabei könnte es sich wie oben bereits erwähnt um eine Verschiebung des Tiefschlafes vom ersten in das zweite Nachtdrittel handeln. Andererseits ließ sich dies auch durch eine tiefschlafanstoßende Wirkung von Cortisol erklären. Während schlafstörende Wirkungen unter CRH als eigenständiger Effekt des Neuropeptides CRH identifiziert werden konnten (Steiger 2007), ist eine Erhöhung des SWS durch Cortisol bereits in vorangegangenen Studien gut belegt (Born et al. 1991; Friess et al. 1994). Dabei ist von einem negativen Feedback-Mechanismus des Cortisols gegenüber CRH auszugehen (Steiger 2007). Folglich könnte die erhöhte Ausschüttung von Cortisol im mittleren Nachtdrittel zu einem Anstieg des Tiefschlafs geführt haben, während die Reduktion an Tiefschlaf im ersten Nachtdrittel Folge eines eigenständigen CRH-Effektes gewesen ist.

4.1.3 CRH-Effekte auf den REM-Schlaf

CRH bewirkte eine Zunahme der im REM-Schlaf verbrachten Zeit im ersten Nachtdrittel, was für einen erhöhten REM-Druck unter CRH spricht. Eine tendenzielle Verkürzung der REM-Latenz erreichte nicht Signifikanzniveau. Die REM-Dichte wurde nicht beeinflusst. Tendenziell, jedoch ohne Signifikanz zu erreichen, war der REM-Schlaf im zweiten Nachtdrittel geringer als unter Placebo. Während unter Placebo wie erwartet das Tiefschlafstadium 3 vom ersten Nachtdrittel zum zweiten Nachtdrittel hin abnahm und der REM-Schlaf dagegen zunahm, kam es unter CRH zu einem umgekehrten Bild mit einem Anstieg von Stadium 3 und einer Reduktion von REM-Schlaf im Verlauf der ersten beiden Nachtdrittel (siehe Abb. 8). Im letzten Nachtdrittel ergaben sich annähernd gleiche

Anteile an REM-Phasen.

Mit diesen Ergebnissen divergieren die Auswirkungen von CRH auf den REM-Schlaf bei Frauen von denen bei Männern. Während es bei Frauen zu einer REM-Aktivierung beschränkt auf das erste Nachtdrittel kam, ergab sich bei Männern eine Reduktion des REM-Schlafes über die gesamte Nacht und im Besonderen in der zweiten Nachthälfte (Holsboer et al. 1988). Auch wenn die direkten CRH-Effekte nicht sicher von Wirkungen der peripheren Hormone zu unterscheiden sind, weist jedoch einiges darauf hin, dass die REM-Aktivierung bei Frauen ein direkter Effekt von CRH ist, wobei die Reduktion von REM-Schlaf bei Männern eher Folge der erhöhten Cortisolausschüttung scheint. So wurde unter Cortisol-Gabe eine REM-Reduktion festgestellt (Holsboer et al. 1988). Weiter zeigte sich die REM-Erhöhung bei Frauen im ersten Nachtdrittel, also noch während der pulsatilen Applikation von CRH, die REM-Reduktion bei Männern trat dagegen eher in der zweiten Nachthälfte auf. Hinweise darauf ergeben aber vor allem einige präklinische Studien, die eine Förderung des REM-Schlafes unter CRH beschreiben (Marrosu et al. 1990; Gonzalez & Valatx 1997). Aufschlussreich hinsichtlich der schwierigen Unterscheidung zwischen zentraler CRH-Wirkung und der Wirkung über die peripheren Hormone war hier eine neuere Studie (Kimura et al. 2010). Sie konnte zeigen, dass transgene Mäuse mit einer Überexpression von CRH im zentralen Nervensystem konstant erhöhten REM-Schlaf aufweisen ohne gleichzeitige Erhöhung der peripheren Hormonaktivität von Cortisol. Dieser Effekt konnte sowohl in einem Maus-Modell mit Überexpression von CRH im gesamten zentralen Nervensystem sowie bei einem Mausmodell mit Überexpression speziell im Frontalhirn und dem limbischen System beobachtet werden. Somit scheint die REM-Aktivierung ein zentraler Effekt von CRH zu sein, der vor allem im Frontalhirn und dem limbischen System stattfindet.

4.2 CRH-Effekte auf die Schlafstadienübergänge

Die konventionellen Schlafparameter beschreiben die Schlafarchitektur. Wie in Schlaf-EEG-Aufnahmen sichtbar wird, ist diese Architektur von einer starken Dynamik geprägt. Über die Mobilitätsparameter, entwickelt von Yassouridis et al. (1999) wurde die Wahrscheinlichkeit für Übergänge zwischen ausgewählten Schlafstadien bestimmt. Diese Parameter, die die Häufigkeit der Wechsel zwischen bestimmten Stadien erfassen, sind weitgehend unabhängig von der Dauer der Stadien, wie sie in der Schlafarchitektur bestimmt wird, und können Hinweise auf dynamische Prozesse im Schlaf geben. Sie wurden für die gesamte Nacht, Nachthälften und Nachtdrittel ermittelt.

Während der gesamten Nacht kam es allgemein zu signifikant weniger Stadienübergängen unter CRH als unter Placebo. Es ergab sich somit als Effekt von CRH eine allgemein reduzierte Dynamik und Mobilität im Schlaf-EEG. Diese fand sich im Besonderen gegen Ende der Nacht, in der zweiten Nachthälfte und im letzten Nachtdrittel.

In der Analyse der einzelnen Übergänge ließen sich einige signifikante Unterschiede fest-

stellen. Um die Fülle der signifikanten Ergebnisse übersichtlicher zu gestalten, werden im Folgenden einige Übergänge zusammengefasst betrachtet:

S2_Wach

Als Beobachtung, die vermutlich in engem Zusammenhang mit dem vermehrten Wachsein unter CRH gesehen werden kann, war über die gesamte Nacht S2_Wach unter CRH erhöht. Das häufigere Erwachen und damit die schlafstörende Wirkung von CRH konnte über diesen Parameter sensitiv erfasst werden. Über die Nacht hinweg fand sich dabei im dritten Nachtdrittel eine signifikante Erhöhung. Zusammen mit dem erniedrigten Schlafeffizienzindex liefert dies einen statistischen Nachweis für das erhöhte Erwachen und die schlafstörende Wirkung unter der CRH-Bedingung in den frühen Morgenstunden.

S2_S3, S3_S4, LS_SWS, SWS_LS

Es konnte bereits gezeigt werden, dass ungefähr 30-45 Minuten nach dem Einschlafen die physiologische Höchstwahrscheinlichkeit für den Übergang von leichtem Schlaf in den Tiefschlaf vorliegt (Yassouridis et al. 1999). Damit übereinstimmend lag in vorliegender Studie unter Placebo die höchste Wahrscheinlichkeit für S2_S3 im ersten Nachtdrittel, unter CRH dagegen im zweiten Nachtdrittel.

Um die Mobilität zwischen leichtem Schlaf und Tiefschlaf zu erfassen, werden im Folgenden die Übergänge zwischen dem leichten Schlaf und dem Tiefschlaf S2_S3, S3_S4, LS_SWS und SWS_LS zusammengefasst. Diese Übergänge traten insbesondere in Abschnitten auf, in denen es zu viel Tiefschlaf kam und waren unter CRH über die ganze Nacht betrachtet reduziert. Im ersten Nachtdrittel waren S2_S3, SWS_LS erniedrigt, im zweiten Nachtdrittel waren keine Signifikanzen nachweisbar und im letzten Nachtdrittel war SWS_LS wiederum erniedrigt. In Zusammenschau mit der Schlafarchitektur fand sich somit eine erniedrigte Mobilität dieser Übergänge während einer signifikanten Erniedrigung an Tiefschlaf.

Nach CRH-Applikation kam es somit neben einer Abnahme der Intensität dieser Übergänge über die Gesamtnacht zu einer Abnahme im ersten Nachtdrittel und im letzten Nachtdrittel.

NREM_REM

Unter CRH kam es zu einer Reduktion von NREM_REM über die gesamte Nacht. Über den Verlauf der Nacht wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen festgestellt. Eine Reduktion dieses Parameters unter CRH war nicht unbedingt zu erwarten, da in einer vorangehenden Studie gezeigt werden konnte, dass eine Assoziation von hohem Cortisol und erhöhtem NREM_REM besteht (Yassouridis et al. 1999).

Diese Studie untersuchte als eine der ersten klinischen Studien das Auftreten von Schlafstadienübergängen. Dabei konnten zahlreiche signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsbedingungen bestimmt werden. Die Auswertung der Stadienübergänge zeigte sich als sehr empfindlich Diskrepanzen zwischen den beiden Versuchsbedingungen zu erfassen.

sen. In der Zusammenschau der Ergebnisse mit den Schlafarchitekturparametern scheint grundsätzlich eine erhöhte Mobilität zwischen den Schlafstadien mit einer höheren Schlaf-tiefe und umgekehrt eine geringere Mobilität der Schlafstadien mit einem gestörten Schlaf einherzugehen.

Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich in zukünftigen Studien die allgemeine Mobilität zwischen den Schlafstadien oder auch die Mobilität zwischen einzelnen Stadien als konsistente und aussagekräftige Parameter in der Schlaf-EEG-Auswertung erweisen.

4.3 CRH-Effekte auf die Schlaf-EEG-Topografie

Anhand der computergestützten Auswertung des NREM-Schlafes unter topografischen Gesichtspunkten wurden zum ersten Mal regionale Aspekte im Schlaf-EEG speziell bei Frauen untersucht. Gleichzeitig wurden zum ersten Mal CRH-Effekte auf die Schlaf-EEG Topografie nachgewiesen.

Nach unseren Ergebnissen stimmt die topografische Verteilung der Frequenzen bei Frauen im Wesentlichen mit der prinzipiell bei Männern beobachteten Verteilung der spektralen Power überein. Wie in Abb. 10 zu erkennen ist, lagen die höchsten Anteile der Delta, Theta- und Alpha-Power im frontalen Bereich, wie es auch bei jungen Männern beschrieben wurde (Finelli et al. 2001b; Tinguely et al. 2006; De Gennaro et al. 2005). Auch das hier festgestellte Maximum der Sigma-Power über den zentralen Ableitungen, wie es in Abb. 10 zu erkennen ist, fand sich bereits in vorangehenden Studien an jungen Männern (Finelli et al. 2001b; Zeitlhofer et al. 1993; Knoblauch et al. 2002b). Für die Höchstwerte der Beta-Aktivität allerdings, die bei jungen Männern im frontalen aber auch im okzipitalen Bereich beobachtet wurden (Finelli et al. 2001b; Tinguely et al. 2006; Werth et al. 1996), fand sich in vorliegender Studie keine eindeutige regionale Prävalenz. Im Vergleich der Schlaf-EEG-Topografie zwischen Placebo- und CRH-Applikation stellte sich heraus, dass zu Beginn der Nacht die Theta-Power über der rechten Hemisphäre unter CRH reduziert war. Eine Erhöhung im Bereich des Sigma-Bandes, wie sie nach einem einzelnen CRH-Bolus bei gesunden männlichen Probanden beobachtet wurde (Antonijevic et al. 1999), ergab sich dagegen nicht. Eine Reduktion an langsamen Frequenzen, wie sie im Theta-Band enthalten sind, spricht für einen leichteren Schlaf über diesem Areal. Der schlafstörende Effekt von CRH im ersten Nachtdrittel zeigte sich somit auch in der Mikrostruktur des NREM-Schlafes. Hinweise auf eine reduzierte Theta-Power aufgrund einer erhöhten CRH-Wirkung gibt eine weitere Studie, die den Einfluss des Alters auf den Schlaf untersuchte. Mit zunehmendem Alter, das mit einer Beeinträchtigung des Schlafes einhergeht, fand sich in mehreren Spektren eine Reduktion. Diese präsentierte sich in den frontalen Bereichen und war im Theta-Band besonders ausgeprägt. (Landolt & Borbély 2001). Dieser Effekt lässt sich vermutlich ebenfalls auf CRH zurückführen, da sich der gestörte Schlaf im Alter vor allem über eine erhöhte Aktivität der HPA bei Älteren erklärt (Van Cauter et al. 2000; Steiger 2003; Vgontzas et al. 2001).

4.4 CRH-Effekte auf die Sekretion von Cortisol und GH

Die Hypothese einer reziproken Interaktion von GHRH und CRH ist bei Männern gut belegt (Steiger 2007). Sie basiert zum einen auf der gegensätzlichen Wirkung beider Neuropeptide auf das Schlaf-EEG. Im Weiteren basiert sie auf der Beobachtung, dass bei Applikation des einen Neuropeptides die periphere Hormonsekretion der jeweils anderen Hormonachse gehemmt wurde. Nach den Ergebnissen der Studie von Mathias et al. (2007) und den Ergebnissen vorliegender Untersuchung konnte beides bei jungen gesunden Frauen in dieser Form nicht bestätigt werden.

Als hypothalamisches Releasinghormon initiiert CRH die Ausschüttung von ACTH und darüber die Erhöhung der Cortisolkonzentration im peripheren Blut. In der Untersuchung von Holsboer et al. (1988), in der Männern ebenfalls $50\mu\text{g}$ CRH $4\times$ pulsatil verabreicht wurde, beschränkte sich die Erhöhung der Cortisolkonzentration auf die erste Nachthälfte, in der zweiten Nachthälfte kam es dagegen zu einer Absenkung des Cortisolspiegels aufgrund negativer Rückkopplung durch Cortisol. Nach dem Ergebnis vorliegender Arbeit stimmt die CRH-Wirkung auf die nächtliche Cortisolkonzentration bei jungen Frauen mit der Wirkung bei jungen Männern überein (Holsboer et al. 1988). Es kam zu einer signifikanten Erhöhung des Cortisols über die gesamte Nacht, die erste Nachthälfte und die ersten beiden Nachtdrittel. Im letzten Nachtdrittel kam es, wie Abbildung 12 zu entnehmen ist, zu einer tendenziell niedrigeren Cortisolkonzentration in der Verumnacht. Im Vergleich mit der Studie von Holsboer et al. (1988) kam es zu einem höheren Anstieg der Cortisolkonzentration und im Verlauf zu einer späteren Absenkung, wie auch nach der CRH Gabe im Dex-CRH Test die Cortisolantwort auf CRH bei Frauen wesentlich stärker ausfällt als bei Männern (Heuser et al. 1994). Dies deutet auf stärkere Auswirkungen der CRH-Gabe auf die HPA-Achse bei Frauen gegenüber Männern hin. Keine signifikanten Auswirkungen waren dagegen auf die Ausschüttung von GH nachweisbar. In der Studie von Holsboer et al. (1988), fanden sich bei Männern verminderte GH-Peaks in der ersten Nachthälfte nach CRH-Gabe. Bei Frauen finden sich meist mehrere GH-Peaks nach dem Einschlafen als bei Männern, wobei in der Regel der erste gleichzeitig der höchste Peak ist. Nach CRH ließ sich im Vergleich der GH-Kurven ein etwas veränderter Verlauf der GH-Ausschüttung beobachten, jedoch zeigte sich keine signifikante Veränderung der Peaks und der Ausschüttung von GH in der gesamten Nacht, den Nachthälften und Nachtdritteln.

4.5 CRH, Schlaf und Depression

Bei depressiven Erkrankungen spielen Schlafstörungen eine wichtige Rolle. Ein- oder Durchschlafschwierigkeiten und daraus resultierende Tagesmüdigkeit stellen in vielen Fällen das initiale Symptom einer depressiven Episode dar (Benca 2000). Gerade in einer akuten depressiven Phase weisen Patienten charakteristische Schlaf-EEG-Veränderungen

auf. Gleichzeitig ist eine CRH-Hyperaktivität bei depressiven Patienten gut belegt. Die Veränderungen im Schlaf-EEG, die sich durch die CRH-Gabe bei jungen Frauen ergaben, zeigen große Ähnlichkeiten mit den charakteristischen abnormen Veränderungen im Schlaf-EEG depressiver Patienten. Wie beim Schlaf depressiver Patienten, der durch Durchschlafstörungen gekennzeichnet ist, waren die Probandinnen mehr wach und hatten eine geringere Schlaffeizienz. Bei depressiven Patienten findet sich häufig auch eine Reduktion des Tiefschlafes und langsamer Wellen. Oft ist der Hauptteil an langsamen Wellen vom ersten Schlafzyklus in den zweiten Zyklus verschoben, so dass das Verhältnis der Delta-Wellen von der ersten NREM-Phase zur zweiten, die Delta-Ratio, zugunsten der zweiten NREM-Phase ausfällt (Abad & Guilleminault 2005). In ähnlicher Weise ergaben sich durch die Gabe von CRH eine Reduktion des Tiefschlafes im ersten Drittel und eine Erhöhung des Tiefschlafes im zweiten Drittel.

Mit der Erhöhung des REM-Schlafes im ersten Nachtdrittel fanden sich bei den Frauen, anders als bei den Männern (Holsboer et al. 1988) nach CRH-Gabe Anzeichen einer REM-Disinhibition, wie sie ebenfalls bei depressiven Patienten zu finden ist (Abad & Guilleminault 2005).

Bei Frauen, bei denen eine höhere Prävalenz depressiver Erkrankungen als bei Männern besteht (Gelenberg 2010), erzeugte also die Gabe von CRH eine deutliche Schlafstörung, eine Verschiebung des Tiefschlafes in die Nachtmittage und zusätzlich Zeichen einer REM-Disinhibition – Veränderungen wie sie typischerweise bei depressiven Patienten zu finden sind. Diese depressionsähnlichen Auswirkungen im Schlaf-EEG zeigten sich bei Frauen stärker als bei Männern (Holsboer et al. 1988), bei denen es lediglich zu einer Abnahme an REM-Schlaf, einer Zunahme an leichtem Schlaf und einer Abnahme der Tiefschlafstadien in der zweiten Nachthälfte kam. Dies ist ein weiterer Beleg für den engen Zusammenhang zwischen CRH-Hyperaktivität, Depression und den damit verbundenen Schlafstörungen, wie er in etlichen Studien gefunden wurde (Holsboer & Ising 2008). Unter anderem konnte auch die Gabe eines CRH-Antagonisten bei depressiven Patienten zu mehr Tiefschlaf, weniger Wachzeiten und einer Abnahme der REM-Disinhibition führen und damit das Schlaf-EEG in Richtung einer Normalisierung verändern (Held et al. 2005). Auf der Grundlage dieser Studien ist mit den Ergebnissen vorliegender Arbeit anzunehmen, dass die Gabe von CRH im Schlaf insbesondere bei Frauen als ein Modell für den Schlaf depressiver Patientinnen dienen kann.

5 Zusammenfassung

Bei der Schlafregulation sind neuroendokrine Mechanismen und dabei das hypothalamische Neuropeptid CRH beteiligt. Gut untersucht ist der Einfluss von CRH auf den Schlaf bei Männern. Neuere Untersuchungen weisen auf Geschlechtsunterschiede der neuroendokrinen Schlafregulation hin. Um die CRH-Wirkungen auf den Schlaf bei Frauen zu erfassen, wurden in einer placebokontrollierten Studie acht Probandinnen vor Beginn und in den ersten Stunden des Nachtschlafes im stündlichen Abstand $4 \times 50 \mu\text{g}$ CRH verabreicht. Die Auswertungen wurden anhand der Gesamtnacht, der Nachthälften und Nachtdrittel durchgeführt.

Die CRH-Gabe bei Frauen hatte einen gestörten Schlaf zur Folge. Es kam zu mehr Wachzeiten und einem verminderten Schlafeffizienzindex über die gesamte Nacht, sowie einem verminderten Schlafeffizienzindex in der zweiten Nachthälfte. Weiter ergab sich eine Erhöhung des REM-Schlafes und des leichten Schlafes bei einer Reduktion von Schlafstadium 3 im ersten Nachtdrittel und eine Erhöhung von Tiefschlaf im zweiten Nachtdrittel. Im letzten Nachtdrittel hatten die Probandinnen nach CRH einen verminderten Schlafeffizienzindex und eine Reduktion von Tiefschlaf. In der Auswertung der Schlafstadien-Übergänge war unter CRH eine erniedrigte Gesamtanzahl der Übergänge zu finden. Die detaillierte Auswertung der Übergänge zwischen den einzelnen Stadien lieferte weitere signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsbedingungen. So zeigte sich unter CRH vermehrtes Erwachen aus Stadium 2 über die gesamte Nacht. Ein gesteigertes Erwachen aus Stadium 2 war auch im letzten Nachtdrittel nachweisbar. Auch konnte in Zusammenschau mit der Schlafarchitektur festgestellt werden, dass Übergänge zwischen Tiefschlaf und leichtem Schlaf und umgekehrt mit einem signifikant tieferen Schlaf einhergingen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Anwendung der Parameter für Schlafstadienübergänge von großem Nutzen sein kann die dynamischen Zusammenhänge innerhalb der Schlafarchitektur zu erfassen und sensitiv Auswirkungen auf den Schlaf aufzuzeigen, die durch die Schlafarchitektur nicht ausreichend erfasst werden konnten. Weitere Studien mit solch einer Auswertung sind notwendig, um Informationen über die Stabilität und Konsistenz dieser Parameter zu erhalten.

Zum ersten Mal wurde die Schlaf-EEG-Topografie bei Frauen untersucht. Die grundsätzliche Verteilung der Frequenzbänder entsprach der in vorangegangenen Studien festgestellten Verteilung bei Männern. Im Vergleich der Versuchsbedingungen ergab sich innerhalb des Theta-Bandes ($4,5 - 8 \text{ Hz}$) eine signifikant erniedrigte Aktivität über der rechten Hemisphäre im ersten Nachtdrittel nach CRH. Hiermit konnte gezeigt werden, dass neuroendokrinologisch bzw. pharmakologisch regionale Veränderungen im Schlaf-EEG hervorgerufen werden können, die im Falle von CRH in einer Reduktion langsamer Frequenzen zu finden war. Die schlafstörende Wirkung von CRH spiegelte sich somit auch in einer regionalen Reduktion langsamer Wellen. Dies bestätigt den Nutzen topografischer EEG-Auswertungen im Rahmen pharmakologischer Studien.

Die Auswirkungen der CRH-Applikation auf die Ausschüttungen der Hormone Cortisol und Wachstumshormon ergab wie erwartet eine Erhöhung des Cortisols in der gesamten Nacht und dabei speziell über die ersten beiden Nachtdrittel hinweg. Die Ausschüttung von Wachstumshormon blieb dagegen unbeeinflusst, auch zu Beginn der Nacht konnte im Gegensatz zu Männern keine Reduktion der Wachstumshormonausschüttung festgestellt werden.

Mit den Ergebnissen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass CRH im Gegensatz zu GHRH keine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wirkung auf den Schlaf besitzt und bei Frauen wie bei Männern einen schlafstörenden Effekt aufweist. Dieser ließ sich in der Schlafarchitektur, den Schlafstadienübergängen wie auch in der topografischen Auswertung feststellen. Es liegt somit keine reziproke Interaktion zwischen CRH und GHRH bei Frauen vor, wie sie bei Männern gut belegt ist. Im Vergleich zu den Auswirkungen bei Männern zeigt sich keine Beeinflussung der Ausschüttung von Wachstumshormon, jedoch waren deutlichere Auswirkungen auf die Schlafarchitektur zu finden, als dies bei Männern der Fall war. Die gesteigerte Wachzeit über die gesamte Nacht, die Erhöhung von REM-Schlaf im ersten Nachtdrittel, der gesteigerte Tiefschlaf in der Nachtmitte sowie ein häufigeres Erwachen im letzten Nachtdrittel gleichen dabei sehr den Veränderungen im Schlaf-EEG, die durch Depression hervorgerufen werden. Durch die Gabe von CRH bei jungen Frauen lässt sich somit pharmakologisch Schlaf erzeugen, der als ein Modell für den Schlaf depressiver Patienten gesehen werden kann. Dies unterstreicht den bereits gut belegten Zusammenhang zwischen CRH-Hyperaktivität, Depression und den damit verbundenen Schlafstörungen.

Abbildungsverzeichnis

1	Schematisiertes Hypnogramm eines gesunden Erwachsenen modifiziert nach Borbély (1984)	5
2	Zeitlicher Ablauf einer Untersuchungsnacht	14
3	Platzierung der EEG-Elektroden, die in dieser Arbeit verwendet wurden mit den beiden Referenzelektroden A1 und A2	16
4	Elektroden für das EOG: T1 und T2; Elektroden für das EMG: F7, F8, T3; Referenzelektroden A1 und A2	16
5	Hypnogramme einer repräsentativen Versuchsperson, oben Placebo-, unten CRH-Bedingung (W = Wach, REM = REM-Schlaf, S1 - S4 = Schlafstadium 1-4, MT = Movementtime, Art = Artefakt, NS = nicht beurteilt)	21
6	Mittlere Dauer des Wachstadiums über die gesamte Nacht unter Placebo und CRH ('*' weist auf statistische Signifikanz (nominales Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)	24
7	Schlafstadium 3 im Verlauf der Nachtdrittel ('*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)	26
8	REM-Dauer der einzelnen Nachtdrittel ('*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)	26
9	Stadienübergänge von S2 zu S3 im Verlauf der Nacht ('*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)	30
10	Spektrale Power in μV^2 der einzelnen Ableitungen über die gesamte Nacht	31
11	Die Theta-Aktivität in μV^2 über der rechten Hemisphäre. Sie war unter CRH im 1. Nachtdrittel signifikant reduziert ('*' weist auf statistische Signifikanz (korrigiertes Alpha) bei univariaten F-Tests in MANOVA hin)	32
12	Verlauf der Cortisolkonzentration im Serum	33
13	Verlauf der Serumkonzentrationen von GH	34

Literaturverzeichnis

- Abad, V. C. & Guilleminault, C. (2005). Sleep and Psychiatry. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 7, 291-303.
- Achermann, P., Finelli, L. A. & Borbély, A. A. (2001). Unihemispheric enhancement of delta power in human frontal sleep EEG by prolonged wakefulness. *Brain Research*, 913, 220-223.
- Antonijevic, I. A., Murck, H., Frieboes, R. M., Barthelmes, J. & Steiger, A. (2000a). Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part I: the sleep EEG. *Sleep Research Online*, 3, 5-13.
- Antonijevic, I. A., Murck, H., Frieboes, R. M., Holsboer, F. & Steiger, A. (1999). Hyporesponsiveness of the pituitary to CRH during slow wave sleep is not mimicked by systemic GHRH. *Neuroendocrinology*, 69, 88-96.
- Antonijevic, I. A., Murck, H., Frieboes, R. M. & Steiger, A. (2000b). Sexually dimorphic effects of GHRH on sleep-endocrine activity in patients with depression and normal controls - part II: hormone secretion. *Sleep Research Online*, 3, 15-21.
- Armitage, R. (1995). The distribution of EEG frequencies in REM and NREM sleep stages in healthy young adults. *Sleep*, 18, 334-341.
- Berger, H. (1929). Über das Enkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87, 527-570.
- Borbély, A. A. (1984). *Das Geheimnis des Schlafs*. Stuttgart: Deutsche Verlagsanstalt GmbH.
- Borbély, A. A., Baumann, F., Brandeis, D., Strauch, I. & Lehmann, D. (1981). Sleep deprivation: effect on sleep stages and EEG power density in man. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 51, 483-495.
- Born, J., De Kloet, E. R., Wenz, H., Kern, W. & Fehm, H. L. (1991). Gluco- and antiminerocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 260, E183-E188.
- Cajochen, C., Foy, R. & Dijk, D. J. (1999). Frontal predominance of a relative increase in sleep delta and theta EEG activity after sleep loss in humans. *Sleep Research Online*, 2, 65-69.
- Carskadon, M. A. & Dement, W. C. (2000). Normal human sleep: An overview. In M. H. Kryger (Ed) *Principles and practice of sleep medicine* (pp. 15-25). Saunders.
- Chang, F. C. & Opp, M. R. (2004). A corticotropin-releasing hormone antisense oligodeoxynucleotide reduces spontaneous waking in the rat. *Regulatory Peptides*, 117, 43-52.
- De Gennaro, L., Ferrara, M., Vecchio, F., Curcio, G. & Bertini, M. (2005). An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *Neuroimage*, 26, 114-122.
- Dijk, D. J., Hayes, B. & Czeisler, C. A. (1993). Dynamics of electroencephalographic sleep spindles and slow wave activity in men: effect of sleep deprivation. *Brain Research*, 626, 190-199.

- Ehlers, C. L. & Kupfer, D. J. (1987). Hypothalamic peptide modulation of EEG sleep in depression: a further application of the S-process hypothesis. *Biological Psychiatry*, 22, 513-517.
- Ehlers, C. L., Reed, T. K. & Henriksen, S. J. (1986). Effects of corticotropin-releasing factor and growth hormone-releasing factor on sleep and activity in rats. *Neuroendocrinology*, 42, 467-474.
- Finelli, L. A., Achermann, P. & Borbély, A. A. (2001a). Individual 'fingerprints' in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology*, 25, S57-S62.
- Finelli, L. A., Borbély, A. A. & Achermann, P. (2001b). Functional topography of the human nonREM sleep electroencephalogram. *European Journal of Neuroscience*, 13, 2282-2290.
- Friess, E., von Bardeleben, U., Wiedemann, K., Lauer, C. & Holsboer, F. (1994). Effects of pulsatile cortisol infusion on sleep-EEG and nocturnal growth hormone release in healthy men. *Journal of Sleep Research*, 3, 73-79.
- Gelenberg, A. J. (2010). The prevalence and impact of depression. *J.Clin.Psychiatry*, 71, e06.
- Gonzalez, M. M. C. & Valatx, J. L. (1997). Effect of intracerebroventricular administration of alpha-helical CRH (9-41) on the sleep/waking cycle in rats under normal conditions or after subjection to an acute stressful stimulus. *Journal of Sleep Research*, 6, 164-170.
- Guldner, J., Schier, T., Friess, E., Colla, M., Holsboer, F. & Steiger, A. (1997). Reduced efficacy of growth hormone-releasing hormone in modulating sleep endocrine activity in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 18, 491-495.
- Held, K., Antonijevic, I.A., Murck, H., Künzel, H. & Steiger, A. (2005). Alpha-helical CRH exerts CRH agonistic effects on sleep-endocrine activity in humans. *Neuropsychobiology*, 52, 62-67
- Heuser, I. J., Gotthardt, U., Schweiger, U., Schmider, J., Lammers, C. H., Dettling, M. & Holsboer, F. (1994). Age-associated changes of pituitary-adrenocortical hormone regulation in humans: importance of gender. *Neurobiology of Aging*, 15, 227-231.
- Holsboer, F. & Ising, M. (2008). Central CRH system in depression and anxiety - Evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 583, 350-357.
- Holsboer, F., von Bardeleben, U. & Steiger, A. (1988). Effects of intravenous corticotropin-releasing hormone upon sleep-related growth hormone surge and sleep EEG in man. *Neuroendocrinology*, 48, 32-38.
- Huber, R., Deboer, T. & Tobler, I. (2000). Topography of EEG dynamics after sleep deprivation in mice. *Journal of Neurophysiology*, 84, 1888-1893.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M., Ferrarelli, F., Riedner, B. A., Peterson, M. J. & Tononi, G. (2006). Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nature Neuroscience*, 9, 1169-1176.
- Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. & Tononi, G. (2004). Local sleep and learning. *Nature*, 430, 78-81.

- Kattler, H., Dijk, D. J. & Borbély, A. A. (1994). Effect of unilateral somatosensory stimulation prior to sleep on the sleep eeg in humans. *Journal of Sleep Research*, 3, 159-164.
- Kerkhofs, M., Van Cauter, E., Van Onderbergen, A., Caufriez, A., Thorner, M. O. & Copinschi, G. (1993). Sleep-promoting effects of growth hormone-releasing hormone in normal men. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 264, E594-E598.
- Kimura, M., Muller-Preuss, P., Lu, A., Wiesner, E., Flachskamm, C., Wurst, W., Holsboer, F. & Deussing, J. M. (2010). Conditional corticotropin-releasing hormone overexpression in the mouse forebrain enhances rapid eye movement sleep. *Mol. Psychiatry*, 15, 154-165.
- Kimura, M., Muller-Preuss, P., Lu, A., Wiesner, E., Flachskamm, C., Wurst, W., Holsboer, F. & Deussing, J. M. (2009). Conditional corticotropin-releasing hormone overexpression in the mouse forebrain enhances rapid eye movement sleep. *Mol Psychiatry*.
- Kishi, A., Struzik, Z. R., Natelson, B. H., Togo, F. & Yamamoto, Y. (2008). Dynamics of sleep stage transitions in healthy humans and patients with chronic fatigue syndrome. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative & Comparative Physiology*, 294, R1980-R1987.
- Knoblauch, V., Kräuchi, K., Renz, C., Wirz-Justice, A. & Cajochen, C. (2002b). Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: Effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cerebral Cortex*, 12, 1092-1100.
- Knoblauch, V., Kräuchi, K., Renz, C., Wirz-Justice, A. & Cajochen, C. (2002a). Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: Effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cerebral Cortex*, 12, 1092-1100.
- Krueger, J. M. & Obál, F. Jr. (1993). A neuronal group theory of sleep function. *Journal of Sleep Research*, 2, 63-69.
- Kupfer, D. J., Ehlers, C. L., Frank, E., Grochocinski, V. J. & McEachran, A. B. (1991). EEG sleep profiles and recurrent depression. *Biological Psychiatry*, 30, 641-655.
- Landolt, H. P. & Borbély, A. A. (2001). Age-dependent changes in sleep EEG topography. *Clinical Neurophysiology*, 112, 369-377.
- Landolt, H. P., Dijk, D. J., Achermann, P. & Borbély, A. A. (1996). Effect of age on the sleep EEG: slow-wave activity and spindle frequency activity in young and middle-aged men. *Brain Research*, 738, 205-212.
- Landolt, H. P. & Gillin, J. C. (2002). Different effects of phenelzine treatment on EEG topography in waking and sleep in depressed patients. *Neuropsychopharmacology*, 27, 462-469.
- Lowry, C. A. & Moore, F. L. (2006). Regulation of behavioral responses by corticotropin-releasing factor. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 146, 19-27.
- Marrosu, F., Gessa, G. L., Giagheddu, M. & Fratta, W. (1990). Corticotropin-releasing factor (CRF) increases paradoxical sleep (PS) rebound in PS-deprived rats. *Brain Research*, 515, 315-318.
- Marshall, L., Mölle, M., Bösch, G., Steiger, A., Fehm, H. L. & Born, J. (1996). Greater efficacy of episodic than continuous growth hormone releasing hormone (GHRH) administration in promoting slow wave sleep (SWS). *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81, 1009-1013.

- Mathias, S., Held, K., Ising, M., Weikel, J. C., Yassouridis, A. & Steiger, A. (2007). Systemic growth hormone-releasing hormone (GHRH) impairs sleep in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology*, 32, 1021-1027.
- Münch, M., Knoblauch, V., Blatter, K., Schröder, C., Schnitzler, C., Kräuchi, K., Wirz-Justice, A. & Cajochen, C. (2004). The frontal predominance in human EEG delta activity after sleep loss decreases with age. *European Journal of Neuroscience*, 1402-1410.
- Nistico, G., De Sarro, G. B., Bagetta, G. & Müller, E. E. (1987). Behavioural and electrocortical spectrum power effects of growth hormone releasing factor in rats. *Neuropharmacology*, 26, 75-78.
- Obál, F. Jr., Alföldi, P., Cady, A. B., Johannsen, L., Sary, G. & Krueger, J. M. (1988). Growth hormone-releasing factor enhances sleep in rats and rabbits. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 255, R310-R316.
- Obál, F. Jr., Floyd, R., Kapás, L., Bodosi, B. & Krueger, J. M. (1996). Effects of systemic GHRH on sleep in intact and in hypophysectomized rats. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 270, E230-E237.
- Obál, F. Jr. & Krueger, J. M. (2004). GHRH and sleep. *Sleep Medicine Reviews*, 8, 367-377.
- Obál, F. Jr., Payne, L., Kapás, L., Opp, M. & Krueger, J. M. (1991). Inhibition of growth hormone-releasing factor suppresses both sleep and growth hormone secretion in the rat. *Brain Research*, 557, 149-153.
- Obál, F. Jr., Payne, L., Opp, M., Alföldi, P., Kapás, L. & Krueger, J. M. (1992). Growth hormone-releasing hormone antibodies suppress sleep and prevent enhancement of sleep after sleep deprivation. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 263, R1078-R1085.
- Opp, M., Obál, F. Jr. & Krueger, J. M. (1989). Corticotropin-releasing factor attenuates interleukin 1-induced sleep and fever in rabbits. *American Journal of Physiology: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 257, R528-R535.
- Opp, M. R. (1997). Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. *Physiology & Behavior*, 63, 67-74.
- Pschyrembel Klinisches Wörterbuch (2002). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. Berlin: de Gruyter.
- Rechtschaffen, A. & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Bethesda, MD: US Department of Health, Education & Welfare, Neurological Information Network.
- Roth, C., Achermann, P. & Borbély, A. A. (1999). Frequency and state specific hemispheric asymmetries in the human sleep EEG. *Neuroscience Letters*, 271, 139-142.
- Schier, T., Guldner, J., Colla, M., Holsboer, F. & Steiger, A. (1997). Changes in sleep-endocrine activity after growth hormone-releasing hormone depend on time of administration. *Journal of Neuroendocrinology*, 9, 201-205.
- Schüssler, P., Yassouridis, A., Uhr, M., Kluge, M., Weikel, J. C., Holsboer, F. & Steiger, A. (2006). Growth hormone-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone enhance

- non-rapid-eye-movement-sleep after sleep deprivation. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 291, E549-E556.
- Schwierin, B., Achermann, P., Deboer, T., Oleksenko, A., Borbély, A. A. & Tobler, I. (1999). Regional differences in the dynamics of the cortical EEG in the rat after sleep deprivation. *Clinical Neurophysiology*, 110, 869-875.
- Sekimoto, M., Kajimura, N., Kato, M., Watanabe, T., Nakabayashi, T., Takahashi, K. & Okuma, T. (1999). Laterality of delta waves during all-night sleep. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 53, 149-150.
- Silber, M. H., Ancoli-Israel, S., Bonnet, M. H., Chokroverty, S., Grigg-Damberger, M. M., Hirshkowitz, M., Kapen, S., Keenan, S. A., Kryger, M. H., Penzel, T., Pressman, M. R. & Iber, C. (2007). The visual scoring of sleep in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3, 121-131.
- Steiger, A. (2007). Neurochemical regulation of sleep. *Journal of Psychiatric Research*, 41, 537-552.
- Steiger, A. (2003). Sleep and endocrinology. *Journal of Internal Medicine*, 254, 13-22.
- Steiger, A. (1997). Blutentnahme während des Schlafs. In Deutsche Gesellschaft für Schlaf-forschung und Schlafmedizin & H. Schulz (Eds) *Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis* (pp. 1-2). Landsberg: Ecomed.
- Steiger, A., Antonijevic, I. A., Bohlhalter, S., Frieboes, R. M., Friess, E. & Murck, H. (1998). Effects of hormones on sleep. *Hormone Research*, 49, 125-130.
- Steiger, A., Guldner, J., Hemmeter, U., Rothe, B., Wiedemann, K. & Holsboer, F. (1992). Effects of growth hormone-releasing hormone and somatostatin on sleep EEG and nocturnal hormone secretion in male controls. *Neuroendocrinology*, 56, 566-573.
- Steiger, A. & Holsboer, F. (1997). Neuropeptides and human sleep. *Sleep*, 20, 1038-1052.
- Steiger, A. & Kimura, M. (2010). Wake and sleep EEG provide biomarkers in depression. *Journal of Psychiatric Research*, 44, 242-252.
- Tinguely, G., Finelli, L. A., Landolt, H. P., Borbély, A. A. & Achermann, P. (2006). Functional EEG topography in sleep and waking: state-dependent and state-independent features. *Neuroimage*, 32, 283-292.
- Tsuchiya, Y., Uchimura, N., Sakamoto, T., Maeda, H. & Kotorii, T. (1995). Effects of hCRH on sleep and body temperature rhythms. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 49, 299-304.
- Van Cauter, E., Leproult, R. & Plat, L. (2000). Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284, 861-868.
- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., Wittman, A. M., Zachman, K., Lin, H. M., Vela-Bueno, A., Kales, A. & Chrousos, G. P. (2001). Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86, 1489-1495.
- Vyazovskiy, V., Borbély, A. A. & Tobler, I. (2000). Unilateral vibrissae stimulation during waking induces interhemispheric EEG asymmetry during subsequent sleep in the rat. *Journal of Sleep Research*, 9, 367-371.

- Vyazovskiy, V. V., Borbely, A. A. & Tobler, I. (2002). Interhemispheric sleep EEG asymmetry in the rat is enhanced by sleep deprivation. *Journal of Neurophysiology*, 88, 2280-2286.
- Weissman, M. M., Bland, R. C., Canino, G. J., Faravelli, C., Greenwald, S., Hwu, H. G., Joyce, P. R., Karam, E. G., Lee, C. K., Lellouch, J., Lepine, J. P., Newman, S. C., Rubiostepic, M., Wells, J. E., Wickramaratne, P. J., Wittchen, H. U. & Yeh, E. K. (1996). Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama: Journal of the American Medical Association*, 276, 293-299.
- Werth, E., Achermann, P. & Borbely, A. A. (1996). Brain topography of the human sleep EEG - antero-posterior shifts of spectral power. *NeuroReport*, 8, 123-127.
- Werth, E., Achermann, P. & Borbely, A. A. (1997a). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *Journal of Sleep Research*, 6, 102-112.
- Werth, E., Achermann, P., Dijk, D. J. & Borbely, A. A. (1997b). Spindle frequency activity in the sleep EEG - individual differences and topographic distribution. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 103, 535-542.
- Yassouridis, A., Steiger, A., Klinger, A. & Fahrmeir, L. (1999). Modelling and exploring human sleep with event history analysis. *Journal of Sleep Research*, 8, 25-36.
- Zeitlhofer, J., Anderer, P., Obergottsberger, S., Schimicek, P., Lurger, S., Marschnigg, E., Saletu, B. & Deecke, L. (1993). Topographic mapping of EEG during sleep. *Brain Topography*, 6, 123-129.
- Zeitlhofer, J., Gruber, G., Anderer, P., Asenbaum, S., Schimicek, P. & Saletu, B. (1997). Topographic distribution of sleep spindles in young healthy subjects. *Journal of Sleep Research*, 6, 149-155.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich besonders bei Herrn Prof. Dr. Axel Steiger bedanken, der mir diese Arbeit ermöglichte und mich betreute. Er hatte bei Problemen immer ein offenes Ohr und verstand es stets mir geduldig und konstruktiv zur Seite zu stehen.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. Florian Holsboer, der mir die Möglichkeit gab am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München zu arbeiten.

Ein besonderer Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. Yassouridis, der mir mit Rat und Tat immer wieder half, und an sein Team, das mich in statistischen Auswertungen unterstützte und begleitete.

Vielen Dank an Lisa Genzel und Martin Dresler für die partnerschaftliche Unterstützung und Beantwortung vieler Fragen. Für die stets prompte Unterstützung bedanke ich mich auch bei Petra Schüssler, Michael Kluge und Doreen Schmidt, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Mein persönlicher Dank geht an Jan Bergmann für die Unterstützung beim Textsatz.

Ganz herzlichen Dank an meine Eltern, die mir die Freiheit und Möglichkeit zu Studium und Promotion schenkten und die ich stets als bedingungslosen Rückhalt im Hintergrund wusste. Mein besonderer Dank geht auch an meine Frau Franziska. Sie stand mir in dieser Zeit zur Seite und ermutigte mich immer wieder aufs Neue.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Effekte von CRH auf das Schlaf-EEG und die Schlaf-EEG-Topografie sowie
die schlafassoziierte Hormonsekretion von Cortisol und GH bei jungen,
gesunden Frauen**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand