

Aus dem Zentrum für psychische Gesundheit des Klinikum Ingolstadt,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Thomas Pollmächer

Schlaf und Glukosestoffwechsel bei chronischer primärer Insomnie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johanna Tschepp

2015

Meiner Mama.

Aus dem Zentrum für psychische Gesundheit des Klinikum Ingolstadt,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Thomas Pollmächer

Schlaf und Glukosestoffwechsel bei chronischer primärer Insomnie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johanna Tschepp

aus

Arad

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichtersteller: Prof. Dr. med. Thomas Pollmächer

Mitberichtersteller: Priv. Doz. Dr. med. Daniela Eser-Valerie
Prof. Dr. med. Klaus Parhofer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: -----

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.2015

Inhalt

1. Einleitung	6
1.1 Schlaf.....	7
1.1.1 Allgemeines über den Schlaf	7
1.1.2 Die einzelnen Schlafphasen	7
1.1.3 Regulation des Schlafs	9
1.1.4 Hormonelle Veränderungen im Schlaf	12
1.1.5 Funktionen des Schlafs	14
1.1.6 Gestörter Schlaf und seine Folgen	15
1.2 Schlafstörungen	16
1.2.1 Restless-Legs-Syndrom	18
1.2.2 Obstruktives Schlafapnoesyndrom	19
1.2.3 Insomnie.....	21
1.2.3.1 Epidemiologie	21
1.2.3.2 Diagnostik	21
1.2.3.3 Einteilung der Insomnien.....	23
1.2.3.4 Symptome der Insomnie	23
1.2.3.5 Folgen von Insomnie.....	24
1.2.3.6 Behandlungsstrategien bei Insomnie	24
1.3 Diabetes mellitus.....	25
1.3.1 Epidemiologie.....	26
1.3.2 Rolle von Insulin	26
1.3.3 Typeneinteilung des Diabetes mellitus.....	27
1.3.4 Ursachen für Typ 2 Diabetes	28
1.3.5 Diagnostik von Diabetes	28
1.3.6 Symptome und Folgen von Diabetes mellitus	29
1.4 Schlafstörungen und Diabetes mellitus	30
1.5 Fragestellung und Ziel der Untersuchung	32
2. Material und Methoden.....	34

2.1 Ethische Aspekte	34
2.2 Studienteilnehmer	34
2.3 Rekrutierung und Auswahl der Probanden.....	34
2.3.1 Voruntersuchungen	35
2.3.2 Fragebögen	36
2.3.3 Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	38
2.3.4 Einschlusskriterien für die chronische Insomnie	39
2.4 Studienablauf	40
2.4.1 Polysomnographie.....	41
2.4.1.1 Parameter	41
2.4.1.2 Schlafauswertung	43
2.4.1.3 Auswertung der Arousals	44
2.4.1.4 Scoring der PLMS.....	46
2.4.1.5 Scoring von Apnoen und Hypopnoen.....	47
2.4.2 Vigilanztest.....	49
2.4.3 Gewinnung der Blut- und Urinproben, oraler Glukosetoleranztest	50
2.5 Statistische Methoden.....	51
3. Ergebnisse	53
3.1 Basale Patientenparameter.....	53
3.1.1 Geschlecht, Alter und BMI	54
3.1.2 Fragebögen bzw. Tests	55
3.2 Metabolische Parameter	57
3.2.1 Glukosestoffwechsel.....	57
3.2.2 Andere metabolische Parameter	59
3.3 Schlafparameter.....	60
3.3.1 Allgemeine Schlafparameter.....	60
3.3.2 Atmung, PLMS und Arousals.....	61
3.4 Vigilanztest nach Quatember Maly.....	63
3.5 Korrelative Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern	64
3.5.1 Korrelative Zusammenhänge zwischen den PSG- und Glukoseparametern.....	65

3.5.2 Korrelative Zusammenhänge zwischen den PSG-Parametern und den Ergebnissen des Vigilanztests.....	66
3.6. Glukosestoffwechsel in Abhängigkeit von der Schlafgüte.....	66
4. Diskussion.....	70
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	70
4.2 Insomnie und Metabolismus	72
4.2.1 Glukosestoffwechsel.....	72
4.2.2 Andere metabolische Parameter	76
4.3 Schlafparameter.....	77
4.3.1 Allgemeine Parameter	77
4.3.2 Arousals	78
4.4. Fragebögen	81
4.5 Vigilanztest nach Quatember-Maly.....	82
4.6 Limitationen der Studie	84
4.7 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick	86
5. Zusammenfassung.....	87
6. Anhang.....	90
7. Abkürzungsverzeichnis.....	99
8. Tabellenverzeichnis.....	102
9. Abbildungsverzeichnis.....	103
10. Literaturverzeichnis.....	104
11. Danksagung	114
12. Lebenslauf.....	115

1. Einleitung

Schlaf ist ein physiologischer Verhaltenszustand, der mit einer Bewusstseinsminderung und eingeschränkten sensorischen und motorischen Funktionen einhergeht (Aldrich 1999). Er beruht auf sehr komplexen Vorgängen im Körper. Denn während des Schlafs finden viele hormonelle und metabolische Veränderungen statt.

Unumstritten ist, dass Schlaf lebensnotwendig ist und ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus essentiell ist. Gestörter Schlaf stört die Homöostase und zieht negative Konsequenzen nach sich.

Viele Menschen sind heutzutage, zeitweise oder dauerhaft, von Schlafstörungen betroffen. Es sind eine Reihe von Schlafstörungen bekannt, die nicht nur Einfluss auf das psychische Wohlbefinden, sondern auch auf die körperliche Gesundheit haben. Vor allem Adipositas und ein gestörter Glukosestoffwechsel sind in mehreren Studien mit Schlafstörungen in Verbindung gebracht worden. Es gibt beispielsweise klare Zusammenhänge zwischen dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und einem erhöhten Risiko für Diabetes. Auch andere schlafassoziierte Störungen, wie das Restless-Legs-Syndrom und die Narkolepsie, scheinen mit somatischen Erkrankungen verknüpft zu sein.

Die vorliegende Untersuchung hatte das Ziel, den Glukosestoffwechsel bei Patienten mit chronischer primärer Insomnie zu untersuchen. Es sollte geklärt werden, ob Insomnie, in gleichem Maße wie andere Schlafstörungen, den Glukosemetabolismus beeinträchtigt und das Diabetesrisiko erhöht.

Zunächst soll jedoch auf die Physiologie des Schlafs und auf die Charakteristika einiger Schlafstörungen eingegangen werden.

1.1 Schlaf

1.1.1 Allgemeines über den Schlaf

Da wir ungefähr 3000 Stunden im Jahr und ca. 24 Jahre unseres gesamten Lebens schlafen, ist es nicht verwunderlich, dass sich die Menschen, seit sie angefangen haben über sich und das Leben nach zu denken, mit dem Schlaf auseinander setzen (Staedt 2007). Bis ins 20. Jahrhundert betrachtete man den Schlaf als einen passiven Zustand, was erst durch die neuen Methoden der Elektrophysiologie und der digitalen Elektronik widerlegt wurde (Penzel et al. 2005). Tatsächlich liegt dem Schlafverhalten zum Teil eine hochaktive neuronale Aktivität zugrunde. Nahezu alle Körperfunktionen werden im Schlaf auf komplexe Weise moduliert (Stuck 2009). Während des Schlafs ist sowohl die motorische Aktivität als auch die Reaktionsbereitschaft herabgesetzt. Die Körpertemperatur wird abgesenkt und es kommt zu hormonellen Veränderungen. Während der Sympathikus gedämpft wird, überwiegt die Aktivität des Parasympathikus, was eine herabgesetzte Herzfrequenz und eine Erniedrigung des Blutdrucks zur Folge hat (Aldrich 1999).

1.1.2 Die einzelnen Schlafphasen

Der normale Schlaf einer Person ist keineswegs ein homogener Zustand. Vielmehr setzt er sich aus der geregelten Abfolge verschiedener Schlafstadien zusammen.

Gemäß der Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Iber 2007) werden fünf Schlafstadien unterschieden: Stadium W (Wachzustand), Stadium N1, N2, N3 und Stadium R (REM-Schlaf). Die Stadien N1, N2 und N3 werden zum Non-REM-Schlaf gezählt und stehen dem REM-Schlaf gegenüber. REM steht für „Rapid-eye-movement“ und zeichnet sich durch schnelle Augenbewegungen aus. Die einzelnen Stadien werden anhand des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektromyogramms (EMG) und anhand des Elektrookulogramms (EOG) nach den AASM-Kriterien ausgewertet. Der Schlaf wird dabei in Epochen zu je 30 Sekunden eingeteilt. Tabelle 1 stellt die wichtigsten Charakteristika für die verschiedenen Stadien dar:

Tabelle 1: Merkmale der einzelnen Schlafstadien

Stadium	EEG	EOG	EMG	Bemerkung
W	v. a. Alpharhythmus (8-13 Hz) und Betaaktivität (14-30 Hz)	Lidschlag, schnelle Augenbewegungen	hoher Tonus, Bewegungsartefakte	>50 % der Epoche Alpharhythmus
N1	niedrigamplitudig, gemischte Frequenz, Thetaaktivität (4-7 Hz), Vertex-Zacken (scharf konturierte Wellen <0,5 Sekunden)	langsame teilweise rollende Augenbewegungen	Abnahme des Muskeltonus	Übergang zwischen Wachzustand und Schlaf
N2	Thetaaktivität, K-Komplexe & Schlafspindeln	keine Augenbewegungen bzw. vereinzelt noch langsame Augenbewegungen	weitere Muskeltonusabnahme	stabiler Schlaf
N3	Deltawellen (<2 Hz) >20%	keine Augenbewegungen	weitere Muskeltonusabnahme	Tiefschlaf
R	Sägezahnwellen (scharf umrissen, zackig), niedrig-amplitudig, gemischte Frequenzen, dem Wachzustand ähnlich	schnelle, irreguläre, konjugierte Augenbewegungen	Atonie der Muskulatur, z.T. transiente Muskelaktivität <0,25 Sekunden	Rapid-Eye-Movement-Schlaf

Bei einem gesunden 30-Jährigen beträgt der Anteil von N1 und N2 am Gesamtschlaf ca. 55-60 %, der Anteil des Tiefschlafs 15-25 % und der des REM-Schlafs 20-25 %. Das Wachstadium macht weniger als 5 % aus (Stuck 2009). Im Gegensatz dazu überwiegt der REM-Schlaf bei Feten und Kleinkindern mit etwa 50% (Klemm 2011).

Die Non-REM und die REM-Schlafstadien wiederholen sich zyklisch bei einer Schlafdauer von 8 Stunden 4- bis 6-mal pro Nacht (Schüler und Dietz 2004). Jeder Schlafzyklus dauert in etwa 90- 110 Minuten, durchläuft zuerst N1, N2 und N3 und wird durch den REM-Schlaf abgeschlossen. Zum Morgen hin nimmt der Anteil des Tiefschlafs ab und die REM-Schlaf-Phasen nehmen in ihrer Dauer kontinuierlich zu (Stuck 2009). Die nachfolgende Abbildung zeigt das typische Schlafprofil (Hypnogramm) eines jungen, gesunden Schläfers:

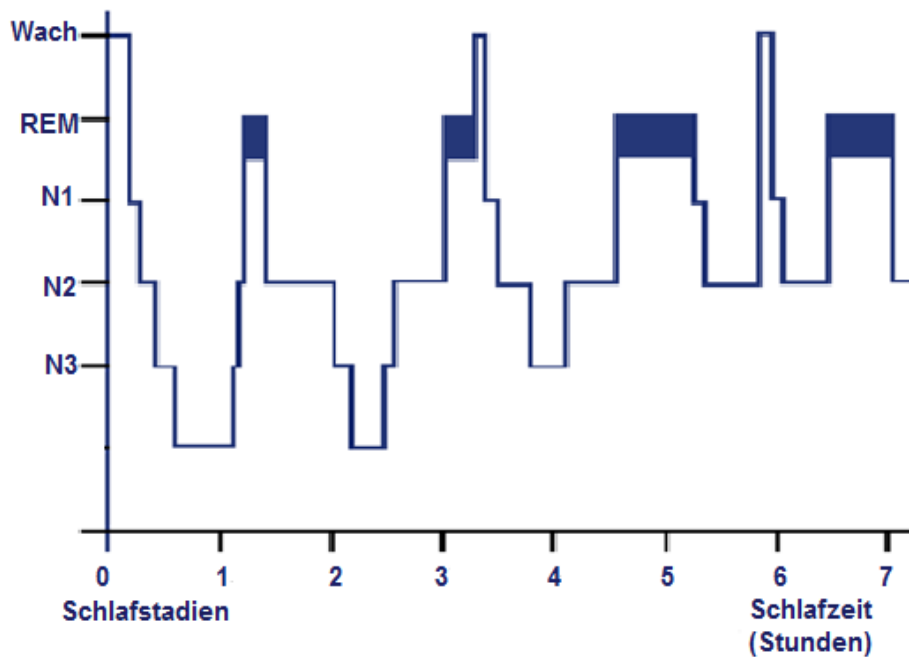


Abbildung 1: Hypnogramm eines jungen Menschen, modifiziert nach Penzel et al. (2005).

1.1.3 Regulation des Schlafs

An der Regulation des Schlafs sind verschiedene Hirnstrukturen beteiligt. Dazu zählen, um nur einige zu nennen, die dorsalen und medialen Raphekerne, die durch Serotoninfreisetzung Einfluss auf den Schlaf nehmen. Das basale Vorderhirn und der Hirnstamm setzen Acetylcholin frei, die ventrale Area tegmentalis Dopamin und der Locus coeruleus und die laterale Area tegmentalis Noradrenalin (Aldrich 1999). Auch der Hypothalamus, das aufsteigende retikuläre Aktivierungssystem (ARAS) und viele andere Regionen sind an der Regulation des Schlafs beteiligt (Speckmann et al. 2008). Sie wirken auf komplizierte Weise zusammen.

Der Schlaf unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, die einer Periodik mit einer Länge von ca. 24 Stunden, also einem Tag, folgt. Der zirkadiane Rhythmus wird beim Menschen vor allem durch den Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus generiert. Der Nucleus suprachiasmaticus, oberhalb des Chiasma opticums, wird seinerseits durch externe Faktoren, wie z.B. den tageszeitlichen Wechsel der Lichtintensität, beeinflusst (Trepel 2008). Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird also einerseits endogen durch die „innere Uhr“ synchronisiert, andererseits spielen ebenso externe Zeitgeber, wie z.B. Helligkeits- und Temperaturschwankungen, eine maßgebliche Rolle (Speckmann et al. 2008). Der am stärksten wirksame externe

Zeitgeber ist das Licht, das von außen auf die Retina einfällt und direkt zum Nucleus suprachiasmaticus projiziert wird (Moore 1973). Einen besonderen Stellenwert nimmt außerdem das Hormon Melatonin ein, welches aus Tryptophan synthetisiert und von der Epiphyse nur bei Dunkelheit, also nachts, ausgeschüttet wird. Durch seine starke schlaffördernde Wirkung nimmt Melatonin Einfluss auf den zirkadianen Rhythmus (Mishima 2012).

1982 entwickelte Borbély (1982) ein Modell zur Schlafregulation, das als sogenanntes „Zwei-Prozess-Modell“ bekannt ist. Danach werden zwei Prozesse, Prozess S und Prozess C, unterschieden:

Prozess S (homöostatisch) wird durch den Schlafdruck reguliert. Dieser ist abhängig von vorausgegangenen Schlaf- und Wachzeiten. Während der Wachzeiten steigt der Schlafdruck exponentiell an und fällt ebenso während des Schlafs ab. Er kann vereinfacht mit der Delta-Power im EEG gleichgesetzt werden.

Der zirkadiane Prozess C wird durch den Nucleus suprachiasmaticus gesteuert. Dieses Kerngebiet ist, wie schon beschrieben, der Hauptschrittmacher des Tag-Nacht-Rhythmus. Tagsüber sendet er Wecksignale aus, die gegen Abend hin abnehmen und die Schlafwahrscheinlichkeit erhöhen (Dijk und Lockley 2002). Beide Prozesse determinieren gemeinsam, beziehungsweise durch ihre Wechselwirkung, den Zeitpunkt und die Dauer des Schlafs sowie die Wachzeiten (Waterhouse et al. 2012). Ihre Interaktion ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

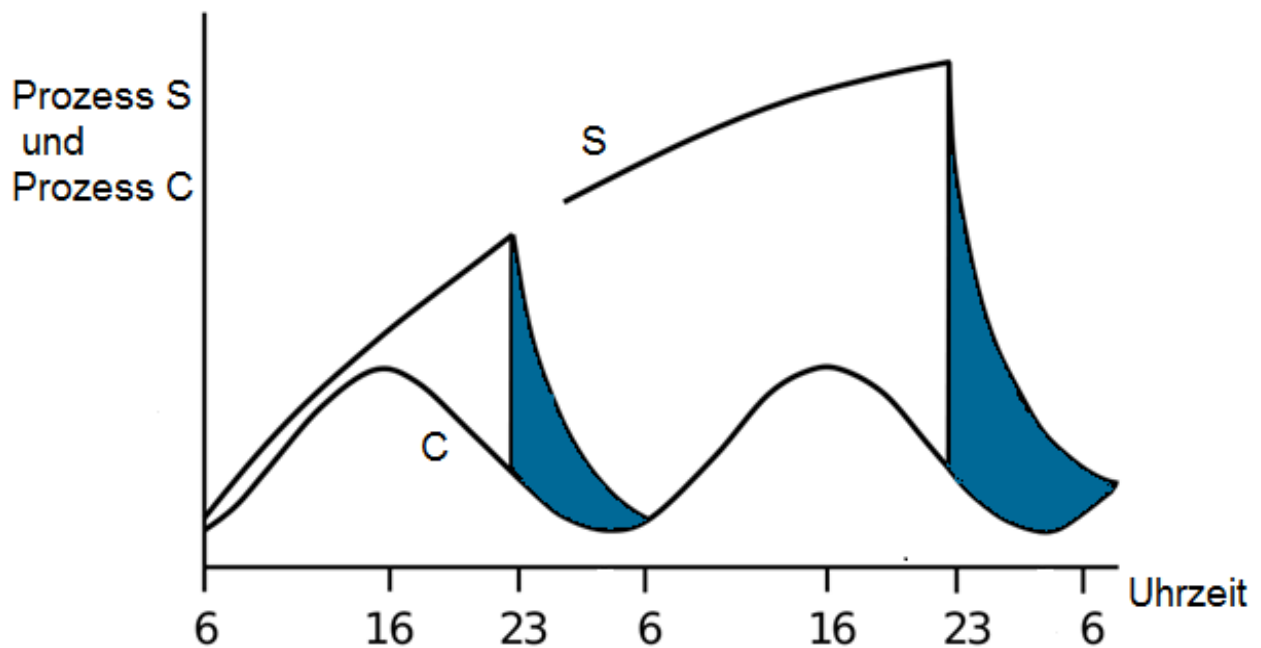


Abbildung 2: Interaktion von Prozess S und C des Zwei-Prozess-Modells, modifiziert nach Spiegelhalder et al. (2011).

Es gibt außerdem eine Vielzahl von Neurotransmittern, Neurohormonen, Peptiden etc., die auf komplexe Weise den Schlaf beeinflussen und regulieren und ihrerseits ebenso vom Schlaf beeinflusst werden (Möller et al. 2010). Dazu gehören unter anderem Transmitter, wie γ -Aminobuttersäure (GABA), welche Neuronen im Hirnstamm, im Hypothalamus und basalen vorderen Kortex, die für Wachheit verantwortlich sind, hemmt. Adenosin scheint dagegen am homöostatischen Prozess S nach Borbély beteiligt zu sein (Saper et al. 2005). So akkumuliert Adenosin während des Wachzustands und initiiert den Übergang zum Tiefschlaf (Strecker et al. 2000).

Außerdem sind eine Reihe anderer Neurotransmitter, wie Acetylcholin, Histamin, Serotonin, Dopamin usw., an der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus beteiligt, die auf komplexe Weise zusammenwirken (Saper et al. 2005).

Auch Neuropeptide, wie Orexin (auch: Hypocretin), spielen eine wichtige Rolle bei der Stabilisierung des Schlaf-Wach-Rhythmus (Kumar et al. 2012) und sind besonders im Wachzustand aktiv (Lee et al. 2005). So ist ein Mangel dieser Peptide ursächlich für Narkolepsie, einem Krankheitsbild bei dem es zu exzessiver Tagesmüdigkeit mit Einschlafattacken und Kataplexie kommt (Overeem et al. 2001).

Der Schlaf folgt nicht nur einer zirkadianen Rhythmik, sondern die REM- und Non-REM-Schlafphasen wechseln zusätzlich noch ultradian (Stuck 2009), das heißt mit einer Periodendauer von weniger als 24 Stunden. Der Wechsel von Non-REM und REM-Schlaf wird ebenfalls durch komplexe Wechselwirkungen verschiedener Kerngebiete des Hirnstamms koordiniert. Vereinfacht basiert der REM-Schlaf auf der Aktivität cholinergischer Neurone und wird andererseits durch noradrenerge und serotonerge Nervenzellen gehemmt. Der Non-REM-Schlaf dagegen wird durch eine große Zahl interagierender Nervenzellen im Thalamus und Kortex und einigen anderen Hirnregionen reguliert (Hatzinger 2003).

1.1.4 Hormonelle Veränderungen im Schlaf

Im Schlaf kommt es zu einer Vielzahl endokriner Veränderungen. Verschiedene Hormone weisen im Tagesverlauf unterschiedliche Konzentrationen auf. Diese Fluktuationen sind zum Teil durch das Schlaf-Wach-Verhalten bedingt, folgen andererseits aber auch einer zirkadianen Rhythmik. Im Folgenden soll auf einige Hormone und deren charakteristisches Sekretionsmuster eingegangen werden.

Die Konzentration von Melatonin wird beispielsweise kaum vom Schlaf selbst beeinflusst, sondern seine Ausschüttung aus der Epiphyse wird fast ausschließlich zirkadian, also aufgrund von Helligkeitsschwankungen, reguliert (Morris et al. 2012).

Eine ebenso stabile zirkadiane Rhythmik liegt beim Kortisolspiegel vor. Zu Beginn der Nacht und zur gewohnten Schlafenszeit kommt es regelhaft zu einem Abfall des Kortisolspiegels. In der Mitte der Nacht nimmt die Kortisolkonzentration zu und erreicht in den Morgenstunden einen Peak (Uchiyama et al. 1998). Aufgrund dieses zirkadianen Rhythmus wird Kortisol in engen Zusammenhang mit Prozess C des Zwei-Prozess-Modells nach Borbély gebracht (Hatzinger 2003).

Im Gegensatz dazu scheint der Wachstumshormonspiegel (Growth Hormone) kaum unter dem zirkadianen Einfluss zu stehen, sondern hauptsächlich vom Schlaf-Wach-Verhalten abhängig zu sein. Zu Beginn der Nacht und in der ersten Nachthälfte wird verstärkt Wachstumshormon ausgeschüttet. Seine Konzentration nimmt jedoch in der zweiten Nachthälfte ab. Die Zunahme der Wachstumshormonkonzentration ist dabei nahezu unabhängig von der Tageszeit und vor allem durch den Schlaf an sich bedingt (Weibel et al. 1997). Die Sekretion des Wachstumshormons wird vor allem mit dem Auftreten von Tiefschlafphasen assoziiert (Hatzinger 2003).

Ähnlich verhält es sich mit der Prolaktinkonzentration. Nach dem Einschlafen steigt der Prolaktinspiegel an und bleibt, unabhängig von Tages- und Nachtzeit, erhöht. Somit ist also auch die Sekretion von Prolaktin eher vom Schlaf-Wach-Verhalten, als vom zirkadianen Rhythmus gesteuert (Morris et al. 2012).

Auch die Hormone Leptin und Ghrelin, die das Körpergewicht regulieren, sind Veränderungen im Schlaf unterworfen. Darauf soll jedoch später noch etwas genauer eingegangen werden.

Schlaf spielt außerdem eine Rolle bei der Auffüllung der Glykogenspeicher im Gehirn (Benington und Heller 1995). Im Gehirn wird eine geringe Menge an Glykogen nämlich in den Astrozyten gespeichert. Sein Gehalt nimmt während des Wachzustands ab (Scharf et al. 2008). Glykogen ist die Speicherform von Glukose, dem Hauptenergielieferanten im zentralen Nervensystem. Die Glykogenvorräte gewährleisten Sofortenergie bei hohem Stoffwechselumsatz und schwankenden Blutzuckerkonzentrationen und werden im Wachzustand mobilisiert (Brown 2004). Der Glukosespiegel im Blut wird genauestens reguliert und beträgt normalerweise 70-100 mg/dl. Er wird vor allem durch das Hormon Insulin und insulinantagonistische Hormone reguliert. Ist der Blutzucker zu hoch, wird Insulin aus den β -Zellen des Pankreas ausgeschüttet und führt zu einer verstärkten Glukoseaufnahme und -speicherung in der Leber und in den Muskelzellen (Arasteh et al. 2009). Einem verringerten Blutzuckerspiegel, also einer Hypoglykämie, wird vor allem durch die Hormone Glukagon, Adrenalin, Kortisol und durch das Wachstumshormon entgegengesteuert (Lager 1991). Sie tragen dazu bei, dass Glykogenspeicher durch Glykogenolyse aus Leber und Muskeln mobilisiert werden, d.h. dass Glukose aus Glykogen freigesetzt wird. Auch wird vermehrt Glukoneogenese in Leber und Niere betrieben (Arasteh et al. 2009). Dabei spielt Glukagon, das aus den α -Zellen des Pankreas stammt, die größte Rolle (Cryer 1993). Auch der Sympathikotonus wird durch Hypoglykämie stimuliert und steigt dadurch an, um den Blutzucker zu erhöhen (Paramore et al. 1999). Somit kann Schlafrestriktion bzw. eine verkürzte Schlafdauer dazu führen, dass die Glykogenspeicher in den Astrozyten nicht ausreichend aufgefüllt werden können und auf diese Weise eine zerebrale Hypoglykämie entsteht. Durch die insulinantagonistischen Hormone und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems könnten eine reaktive Hyperglykämie bzw. ein Diabetes mellitus begünstigt werden (Schmid et al. 2007). Dies könnte die Erklärung dafür sein, dass viele Studien einen Zusammenhang zwischen einem gestörten

Glukosemetabolismus und Schlafstörungen beschreiben, worauf jedoch später noch genauer eingegangen werden soll.

1.1.5 Funktionen des Schlafs

Obwohl unumstritten ist, dass Schlafen überlebenswichtig ist, sind die Funktionen des Schlafs bis heute noch nicht restlos geklärt. Zusammengefasst werden ihm folgende Funktionen zugeschrieben:

Weitgehend gesichert ist vor allem die Bedeutung des Schlafs für die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und erlernten Fähigkeiten, was durch zahlreiche Untersuchungen belegt werden konnte (Diekelmann und Born 2010, van der Helm et al. 2011).

Schlaf ist für eine Reihe kognitiver Funktionen essentiell. Für logisches Denken und die Bewältigung komplexer Aufgaben ist ausreichender Schlaf unerlässlich (Cirelli 2005). Folgen von Schlafmangel sind Aufmerksamkeitsdefizite, Sprachstörungen, Einschränkungen im Denkvermögen und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses (Harrison und Horne 2000). Das alles könnte unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass während des Schlafs die Proteinbiosynthese im Gehirn gesteigert ist und andere Gene als im Wachzustand transkribiert werden. Auch die synaptische Aktivität im Schlaf unterscheidet sich von der im Wachzustand (Cirelli 2005).

Außerdem spielt der Schlaf schon in den ersten Lebensmonaten und in der Kindheit eine Rolle bei der Ausdifferenzierung und Reifung des Gehirns (Scher 2008). Der REM-Schlaf bei Neugeborenen beträgt 8 Stunden pro Nacht, während ein Erwachsener nur noch 1,5 Stunden im REM-Schlaf verbringt. Vor allem dem REM-Schlaf wird deshalb eine besondere Bedeutung bei der Entwicklung neuronaler Netzwerke beigemessen (Staedt 2007).

Dem Schlaf wird ebenso eine Funktion bei der Erholung und Regeneration zugeschrieben. Diese These wird durch die Tatsache unterstützt, dass es kurz nach dem Einschlafen zu einem Anstieg der Wachstumshormonkonzentration im Blut kommt und dadurch, dass die Glykogenspeicher im Gehirn aufgefüllt werden (Stuck 2009). Wie schon beschrieben, wird Glukose, der Hauptenergielieferant im Körper, in Form von Glykogen gespeichert.

Da sowohl Körperkerntemperatur und Energieverbrauch im Schlaf gedrosselt

werden, kann auch eine Energieersparnis daraus abgeleitet werden, da Thermoregulation und Schlaf in enger Verbindung miteinander zu stehen scheinen (Waterhouse et al. 2012).

Ausreichender Schlaf wirkt aber auch regulatorisch auf das Körpergewicht, da das appetithemmende Hormon Leptin vermehrt bei zunehmender Schlafdauer ausgeschüttet wird. Sein Gegenspieler Ghrelin, das den Appetit erhöht, nimmt dagegen mit steigender Schlafdauer in seiner Konzentration ab (Stuck 2009). Das könnte auch erklären, warum eine kurze Schlafdauer mit einer verstärkten Neigung zu Übergewicht in Verbindung gebracht wird (Zimberg et al. 2012).

Auch für eine intakte Immunabwehr gilt der Schlaf als essentiell (Besedovsky et al. 2012). Denn Schlafmangel vermindert das Ansprechen auf Impfungen und die Resistenz gegenüber Krankheitserregern. Es gibt zum Beispiel Hinweise dafür, dass bei Personen mit Schlafdeprivation nach einer Impfung weniger Antikörper gebildet werden als bei normalem Schlafverhalten (Spiegel et al. 2002).

1.1.6 Gestörter Schlaf und seine Folgen

Gerade heutzutage lässt sich weltweit ein Trend hin zu kürzeren Schlafzeiten und zu längeren Arbeitszeiten beobachten (Aldabal und Bahammam 2011). Die Notwendigkeit eines regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus findet meist erst Beachtung, wenn der Schlaf gestört ist oder wenn der Schlafmangel negative Folgen nach sich zieht. Dass Schlafstörungen zu Leistungsabfall, vermehrter Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten und dadurch zu einer erhöhten Unfallgefahr im täglichen Leben führen können, ist schon lange Zeit bekannt (Weeß et al. 1998). Es ist auch belegt, dass längerer partieller Schlafentzug zu kognitiven und psychomotorischen Einbußen führt (Rosenthal et al. 1993).

Seit einiger Zeit werden aber auch zunehmend Zivilisationskrankheiten, wie das metabolische Syndrom, mit dem Schlafverhalten und damit assoziierten Störungen in Verbindung gebracht. Das metabolische Syndrom umfasst Adipositas, eine gestörte Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipoproteinämie und Hypertonie, was das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen stark erhöht (Arasteh et al. 2009). Besonders eine verkürzte Schlafdauer, fragmentierter Schlaf und Schlafstörungen scheinen Risikofaktoren für das metabolische Syndrom zu sein (van Cauter et al. 2008, Schmid und Schultes 2011).

Schlafmangel führt, wie schon erwähnt, zu einem erniedrigten Spiegel des Hormons Leptin, das für das Sättigungsgefühl verantwortlich ist. Gleichzeitig steigt die Konzentration des Hormons Ghrelin im Blut, welches als appetitanregend gilt. Dies führt zu einem gesteigerten Hungergefühl und einem stärkeren Appetit (Spiegel et al. 2005, Taheri et al. 2004). Die Folgen des fehlenden Sättigungsgefühls könnten übermäßiges Essen und Übergewicht sein.

In letzter Zeit häufen sich die Hinweise dafür, dass auch der Glukosestoffwechsel und damit die Diabetesentstehung in enger Korrelation mit dem Schlafverhalten stehen. So konnte gezeigt werden, dass zum Beispiel Schlafrestriktion die Insulinsensitivität verringert (Buxton et al. 2010). Besonders die Unterdrückung von Tiefschlafphasen könnte zu einer verminderten Insulinsensitivität führen (Tasali et al. 2008). Ursächlich für einen gestörten Glukosestoffwechsel bei Schlafstörungen könnten aber auch Weckreaktionen im Schlaf, die mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems einhergehen, sein (Keckeis et al. 2010).

1.2 Schlafstörungen

Schlafstörungen sind häufig in der Bevölkerung. Bei nahezu allen psychiatrischen Erkrankungen findet man begleitend Störungen im Schlafverhalten (Riemann et al. 2003). Da es außerdem mehrere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und bedeutenden somatischen Erkrankungen gibt, ist die Kenntnis der verschiedenen Schlafstörungen von großer Relevanz.

Es gibt drei verschiedene Klassifikationssysteme zur Einteilung von Schlafstörungen. Dazu gehören die ICD-10-Klassifikation (Dilling 2011), die DSM-IV-Klassifikation (Sass 2003) und die ICSD-2-Klassifikation der American Academy of Sleep Medicine (2005). Davon ist die ICSD-2-Klassifikation am ausführlichsten. Sie teilt die Schlafstörungen in 8 Hauptkategorien ein (Abbildung 3):



Abbildung 3: Einteilung der Schlafstörungen nach der ICSD-2-Klassifikation.

Innerhalb dieser acht Hauptkategorien werden die einzelnen Schlafstörungen wiederum detaillierter unterteilt.

Insomnien sind charakterisiert durch Ein- und Durchschlafstörungen und frühmorgendliches Erwachen, worauf später noch expliziter eingegangen werden soll.

Zu den schlafbezogenen Atemstörungen gehört beispielsweise das Schlafapnoesyndrom, das ebenfalls anschließend noch genauer erläutert wird.

Hypersomnien sind Störungen, die mit einer erhöhten Schlafneigung einhergehen, wie zum Beispiel die Narkolepsie.

Bei den zirkadianen Rhythmusstörungen stehen Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus im Vordergrund, wie es unter anderem bei Schichtarbeit der Fall sein kann.

Auch Parasomnien bilden eine eigene Gruppe. Dazu wird, neben vielen anderen Parasomnien, unter anderem das Schlafwandeln gezählt.

Das Restless-Legs-Syndrom gehört zu den schlafbezogenen Bewegungsstörungen, die, wie der Name schon sagt, durch Bewegungen im Schlaf gekennzeichnet sind.

Isolierte Schlafphänomene, wie zum Beispiel Sprechen im Schlaf, bilden ebenso eine eigene Kategorie wie andere Schlafstörungen, die zu keiner der genannten Gruppen gezählt werden können.

Im Folgenden soll kurz auf die wichtigsten Schlafstörungen eingegangen werden, deren Kenntnis für das Verständnis der vorliegenden Arbeit notwendig ist. Dazu zählen das Restless-Legs-Syndrom (RLS), das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und besonders die Insomnie.

1.2.1 Restless-Legs-Syndrom

Mit einer Prävalenz von 2-10% in der Bevölkerung (Eckardt und Trenkwalder 2001) ist das Restless-Legs-Syndrom (RLS) eine ernst zunehmende Erkrankung. RLS zählt somit zu den häufigsten Ursachen für (nächtliche) Beinschmerzen. Meist treten die Beschwerden erst im mittleren und höheren Lebensalter auf, sie können jedoch auch schon bei Kindern und Jugendlichen vorkommen (Hornyak et al. 2011).

Die Ätiologie ist noch weitgehend unbekannt. Jedoch sind vermutlich Dopamin, Eisen und genetische Faktoren bei der Pathogenese von RLS von Bedeutung (Stuck 2009). Das Restless-Legs-Syndrom ist gekennzeichnet durch unangenehme Missempfindungen, die vor allem nachts in den Beinen auftreten und einen starken Bewegungsdrang beim Patienten provozieren. In 80 % der Fälle leiden die Patienten gleichzeitig an periodischen Beinbewegungen während des Schlafs (PLMS) (Cortese et al. 2005). Da oft zusätzliche Schmerzen in den Beinen bestehen, wird das Einschlafen bzw. das Wiedereinschlafen zum Problem. Diese Beinbewegungen während des Schlafs könnten durch eine Aktivierung des Sympathikus den Glukosestoffwechsel bei RLS-Patienten beeinträchtigen (Keckeis et al. 2010). Die Diagnosekriterien der International Restless Legs Study Group (IRLSG) (Walters 1995) wurden 2003 revidiert und modifiziert (Allen et al. 2003). Danach müssen folgende 4 essentielle Kriterien (Tabelle 2) erfüllt sein, damit ein RLS vorliegt:

Tabelle 2: Essentielle Kriterien für die Diagnose RLS

Essentielle Kriterien	
1.	Es besteht ein Bewegungsdrang der Beine, gewöhnlich begleitet von oder verursacht durch unangenehme, z. T. schmerzhafte Missempfindungen in den Beinen.
2.	Der Bewegungsdrang bzw. die Missempfindungen beginnen oder verschlechtern sich während Ruhezeiten oder bei Inaktivität, wie Sitzen oder Liegen.
3.	Der Bewegungsdrang bzw. die Missempfindungen werden durch Bewegung, wie Laufen, teilweise oder vollständig gebessert.
4.	Der Drang sich zu bewegen bzw. die Missempfindungen sind abends oder nachts schlimmer als während des Tages oder treten ausschließlich am Abend oder in der Nacht auf.

Außerdem kommen supportive Kriterien, wie beispielsweise das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie, periodische Beinbewegungen oder die Familienanamnese, zum Tragen. Assoziierte Charakteristika (klinischer Verlauf, Schlafstörungen usw.) spielen ebenfalls eine Rolle (Hornyak et al. 2011).

Die Therapie richtet sich nach dem subjektiven Befinden des Patienten und läuft individualisiert ab. Grundpfeiler in der Behandlung von RLS-Patienten ist die Verbesserung der Schlafqualität sowie die Beseitigung einer eventuellen Grunderkrankung bei sekundären Formen (Stuck 2009). Bei leichten Fällen eignet sich ein nichtmedikamentöser Therapieversuch, wie z.B. die Verbesserung der Schlafhygiene (Eckardt und Trenkwalder 2001). Medikamentös können L-Dopa, Dopaminagonisten und in schweren Fällen, bei starken Schmerzen, Opioide und Antikonvulsiva eingesetzt werden (Stuck 2009).

1.2.2 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) betrifft Menschen jeder Altersklasse, doch hauptsächlich Männer mittleren Alters mit erhöhtem Body-Mass-Index (Tishler et al. 2003). 4 Prozent der Männer und 2 Prozent der Frauen im mittleren Alter sind vom obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom betroffen (Young et al. 1993).

OSAS zeichnet sich durch Atempausen aus, die öfter als fünfmal pro Stunde auftreten, länger als 10 Sekunden andauern (Schulz und Walther 2001) und teilweise

mit hochgradigem Sauerstoffmangel und Weckreaktionen einhergehen (Konermann et al. 2007).

Die häufigsten Symptome sind Schläfrigkeit, eine erhöhte Tagesmüdigkeit und in nahezu allen Fällen lautes Schnarchen (Rajagopalan 2011). Auch Erschöpfung und eine Minderung der Konzentration gehören zu den typischen Beschwerden von OSAS-Patienten (Chervin 2000). Da im Schlaf der Muskeltonus sinkt, nimmt auch der Tonus der Muskulatur ab, die eine Öffnung der Atemwege bedingt. Während der Inspiration werden daher die seitlichen Rachenanteile sowie das Gaumensegel in Schwingungen versetzt. Dabei kann das für Schlafapnoe typische Schnarchen entstehen. Wenn es zusätzlich, aufgrund des Kollabierens der Atemwege, zu einer Verminderung des Atemflusses kommt und die Sauerstoffsättigung absinkt, ist verstärkte Atemarbeit nötig, was kurze Weckreaktionen verursacht (Staedt 2007). Diese kurzen Weckreaktionen führen in den meisten Fällen nicht zu komplettem Aufwachen, fragmentieren jedoch den physiologischen Schlaf und führen zu einem Anstieg der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Muskeltonus (Penzel et al. 2005). Anfangs sind die Symptome bei OSAS-Patienten oft schwach und werden deshalb meist nicht erkannt oder nicht beachtet (Rajagopalan 2011). Dennoch sollte man dem Schlafapnoesyndrom Beachtung schenken, da es einen signifikanten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt und mit dem metabolischen Syndrom in Verbindung gebracht wird (Novoa et al. 2011).

Außerdem scheint das Maß der Thrombozytenaggregation mit dem Schweregrad des OSAS zuzunehmen (Kondo et al. 2011) und auch die mittlere maximale Herzfrequenz im Schlaf korreliert positiv mit dem Schweregrad des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Ozeke et al. 2011). Aufgrund der Assoziation des OSAS mit Hypertonie, Übergewicht, Linksherzhypertrophie etc. lässt sich eine Häufung von koronarer Herzkrankheit (KHK), Schlaganfällen und erhöhter Mortalität bei OSAS-Patienten feststellen (Penzel et al. 2005). Außerdem scheint das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom negative Auswirkungen auf die Insulinsensitivität zu haben (Tamura et al. 2008) und dadurch das Diabetesrisiko zu erhöhen.

Therapeutisch in Frage kommen eine Ernährungsumstellung und eine Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten, Vermeidung der Rückenlage im Schlaf und die Stärkung der Muskulatur der oberen Atemwege. Von besonderer Bedeutung ist auch die CPAP (continuous positive airway pressure)-Therapie, bei

der die Patienten über Nacht eine Maske tragen, die durch einen Überdruck die Atemwege offen hält (Staedt 2007).

1.2.3 Insomnie

Insomnie ist gekennzeichnet durch Ein- und Durchschlafschwierigkeiten sowie frühmorgendliches Erwachen, obwohl die Zeit, die im Bett verbracht wurde, ausreichend ist. Charakteristisch ist auch eine Diskrepanz zwischen Schlafbedürfnis und subjektivem Schlafvermögen (Stuck 2009). Die Patienten empfinden ihre Schlafqualität als eingeschränkt.

Insomniesymptome werden außerdem bei vielen psychischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Depression und Angststörungen, in die Diagnosekriterien mit eingeschlossen (Buysse 2008).

1.2.3.1 Epidemiologie

Insomnie ist die häufigste Schlafstörung (Schulz und Walther 2001). Insomniesymptome treten zeitweise bei 30-40 % der Erwachsenenbevölkerung auf (Buysse 2008). Werden die diagnostischen Kriterien der ICD-10- und der DSM-IV-Klassifikation (siehe unten) verwendet, leiden 6-10 % der Bevölkerung an einer Insomnie. Frauen sind mit einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1 häufiger betroffen als Männer. Auch ältere Menschen sind häufiger von Symptomen betroffen als Junge. Tatsächlich geben bis zu 50 % der über 60-Jährigen Insomniebeschwerden an (Stuck 2009). Wichtige Risikofaktoren sind internistische und psychiatrische Komorbiditäten, ein geringer sozio-ökonomischer Status und chronischer Stress (Buysse 2008). Ein chronischer Verlauf ist häufig. In Deutschland leiden 4 % der Bevölkerung an chronischer Insomnie (Riemann und Hajak 2009).

1.2.3.2 Diagnostik

Insomnien sind klinisch sehr heterogen und basieren diagnostisch auf der subjektiven Schlafqualität (Jaussent et al. 2011 (1)). Wichtig ist dabei vor allem eine gründliche Anamnese und eine gründliche psychiatrische und körperliche Untersuchung. Die Polysomnographie wird durchgeführt, um die Krankheit zu objektivieren bzw. andere organische Störungen, wie z.B. ein RLS, auszuschließen

(Riemann und Hajak 2009).

Die Insomnie wird meist mit Hilfe der ICD-10- oder DSM-IV-Kriterien diagnostiziert.

Prinzipiell unterscheiden sich diese beiden Klassifikationssysteme nur geringfügig.

Gemäß der ICD-10-Klassifikation (Dilling 2011) müssen folgende Kriterien für eine nicht-organische Insomnie erfüllt sein:

Tabelle 3: ICD-10-Kriterien für primäre Insomnie

ICD-10-Kriterien für primäre Insomnie

- **Ein- und Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität**
- **Schlafstörungen mindestens 3 mal pro Woche und mindestens einen Monat lang**
- **die Patienten beschäftigen sich vor allem nachts, aber auch tagsüber mit der Schlafstörung und sind in übertriebenem Maße besorgt über die negativen Konsequenzen**
- **deutlicher Leidensdruck oder störende Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten**

Die DSM-IV-Klassifikation (Sass 2003) beruht auf ähnlichen Kriterien:

Tabelle 4: DSM-IV-Kriterien für primäre Insomnie

DSM-IV-Kriterien für primäre Insomnie

- **Ein- und Durchschlafstörungen bzw. unerholsamer Schlaf für mindestens einen Monat**
- **hoher Leidensdruck und Einschränkung des Patienten in Beruf, im sozialen Bereich oder in anderen wichtigen Funktionen**
- **kein ausschließlicher Zusammenhang mit einer anderen psychischen Störung (Depression etc.)**
- **kein ausschließlicher Verlauf mit einer anderen Schlafstörung (Narkolepsie etc.)**
- **keine Folge einer medizinischen Erkrankung**
- **keine Wirkung anderer Substanzen (Drogen, Medikamente etc.)**

Dauer von mind. 6 Monaten: chronische primäre Insomnie

1.2.3.3 Einteilung der Insomnien

Grundsätzlich muss zwischen primären und sekundären Insomnien unterschieden werden.

Primäre Insomnien sind eigenständige Schlafstörungen, die nicht im Zusammenhang mit einer anderen Erkrankung auftreten. Unterteilt werden können sie nochmals je nachdem, ob ihre Ursache intrinsisch oder extrinsisch ist (Stuck 2009).

Sekundäre Insomnien basieren auf einer somatischen oder psychischen Erkrankung, einer anderen Schlafstörung oder treten als Nebenwirkung von Medikamenten/anderen Substanzen auf (Stuck 2009).

Laut DSM-IV-Kriterien (Sass 2003) wird ab einer Beschwerdedauer von mindestens 6 Monaten von einer chronischen Insomnie gesprochen.

1.2.3.4 Symptome der Insomnie

Zu den häufigsten Beschwerden zählen Stimmungslabilität und Leistungsabfall. Die Patienten klagen oft über Konzentrationsschwierigkeiten und kognitive Beeinträchtigungen (Buysse 2008). Das Krankheitsbild ist geprägt von Mattigkeit, Erschöpfung, Müdigkeit, Gereiztheit und Unruhegefühlen (Riemann et al. 2003). Körperliche Symptome, wie Muskelschmerzen, Kopfschmerzen und gastrointestinale Beschwerden, können ebenfalls auftreten. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass bei Patienten mit Insomnie die Lebensqualität und das psychosoziale Leistungsvermögen oft eingeschränkt sind (Stuck 2009). Häufig besteht vor allem nachts eine ausgeprägte Hyperaktivität, zusammen mit negativen Gedanken, die hinderlich für einen normalen Schlaf sind. Die Patienten, die unter Insomnie leiden, neigen dazu, sich übermäßig Sorgen über ihren Schlaf und die Folgen ihres Schlafmangels zu machen, was zu einer vegetativen Übererregbarkeit führen kann (Harvey 2002). Häufig liegt auch eine Fehleinschätzung des eigenen Schlafs vor, das heißt nächtliche Wachzeiten werden von den Patienten überschätzt, Länge und Qualität des Schlafs werden dagegen unterschätzt (Tang und Harvey 2004).

1.2.3.5 Folgen von Insomnie

Da ein großer Anteil der Bevölkerung von Insomniesymptomen betroffen und der Leidensdruck der Patienten oft groß ist, sollte man sich auch die Konsequenzen von Insomnie vor Augen führen.

Patienten mit Insomnie empfinden oft ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität als eingeschränkt (Katz und McHorney 2002). Tatsächlich ist bei Vorliegen einer Insomnie das Risiko für somatische und psychische Erkrankungen erhöht (Riemann et al. 2012). Insomnie mit ausgeprägten Symptomen tagsüber geht mit einer erhöhten Zahl an körperlichen Erkrankungen, wie beispielsweise chronischem Schmerz, Gelenksbeschwerden etc., einher (Zhang et al. 2012). Patienten, die an Insomnie leiden, scheinen außerdem ein deutlich höheres Risiko zu tragen, an einer Depression zu erkranken als Menschen ohne Schlafstörungen (Baglioni et al. 2011, Jaussent et al. 2011(2)). Es gibt sogar Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und einem erhöhten Suizidrisiko (Bernert und Joiner 2007).

Ebenso konnte eine erhöhte Unfallgefahr bei Patienten mit Insomniebeschwerden nachgewiesen werden (Roth 2007, Kucharczyk et al. 2012).

Insomnie wirkt sich auch auf das Arbeitsleben der Patienten aus und hat somit auch wirtschaftliche Folgen. Es lassen sich vermehrte Fehlzeiten am Arbeitsplatz verzeichnen, die Produktivität ist subjektiv eingeschränkt und auch die Unzufriedenheit im Beruf steigt dadurch (Kucharczyk et al. 2012).

Somit ist es nicht verwunderlich, dass Insomnie für hohe direkte und indirekte Krankheitskosten verantwortlich ist (Wade 2010).

1.2.3.6 Behandlungsstrategien bei Insomnie

Einen wichtigen Stellenwert bei der Therapie von Insomnien nimmt die Aufklärung über die Schlafhygiene ein. Dazu gehört zum Beispiel der Verzicht auf koffeinhaltige Getränke nach dem Mittagessen, der Verzicht auf Alkohol und Appetitzügler sowie regelmäßige körperliche Aktivität, die allmähliche Verringerung geistiger und körperlicher Anstrengungen vor dem Schlafengehen und eine angenehme Schlafzimmeratmosphäre.

Auch ein Schlaftagebuch über einen längeren Zeitraum kann hilfreich sein, um die negative Wahrnehmung des Schlafs der Patienten zu objektivieren (Riemann et al.

2003). Bei einigen Patienten sollten außerdem Entspannungsverfahren, verhaltenstherapeutische Maßnahmen oder eine pharmakologische Behandlung zum Einsatz kommen (Hilty et al. 2009).

Weit verbreitet ist besonders die medikamentöse Behandlung von Insomnie. Dazu gehört vor allem die Einnahme von Benzodiazepinrezeptoragonisten, die sich als effektiv erwiesen hat (Holbrook et al. 2000, NIH State of Science Conference 2005). Diese geht allerdings mit einer Reihe von unerwünschten Nebenwirkungen, wie Toleranzentwicklung und Abhängigkeit, einher, was sie vor allem für die Langzeitanwendung ungeeignet macht (Mitchell et al. 2012).

Einen besonderen Stellenwert sollte deshalb die kognitiv-behaviorale Therapie einnehmen. Denn bei längerfristiger Anwendung ist sie sinnvoller als die dauerhafte medikamentöse Behandlung der Insomnie mit Schlafmitteln, da bei kognitiv-behavioralen Therapieansätzen die Ursachen von Insomnie und nicht nur die Symptome behandelt werden (Ebben und Narizhnaya 2012). Außerdem scheint ihre Wirkung länger anzuhalten (Mitchell et al. 2012). Die kognitiv-behaviorale Therapie umfasst Psychoedukation, Verhaltens- und kognitive Therapie und Entspannungstraining. Diese Bausteine können einzeln, aber auch kombiniert, angewendet werden und zielen auf Faktoren ab, die hinderlich für das Ein- und Durchschlafen sind. Sowohl Einzel- als auch Gruppentherapie können zum Einsatz kommen. Zunächst werden dem Patienten grundlegende Informationen über den Schlaf vermittelt und gemeinsam mit ihm Therapieziele erarbeitet. Anschließend wird für den Schlaf hinderliches Verhalten aufgedeckt und neue Verhaltensstrategien werden in mehreren Therapiesitzungen erlernt (Pigeon 2010).

1.3 Diabetes mellitus

Da sich aus mehreren Untersuchungen Hinweise auf eine Assoziation zwischen gestörtem Schlaf und der Entstehung von Diabetes mellitus ergeben haben, soll hier nochmals genauer auf den Diabetes eingegangen werden, um die Relevanz dieser Erkrankung zu verdeutlichen.

Wie bereits beschrieben, wird der Blutzuckerspiegel beim Gesunden exakt reguliert, wodurch Hypo- und Hyperglykämien vermieden werden. Erwähnt wurde außerdem, dass Insulin dafür verantwortlich ist, die Blutglukosekonzentration zu senken,

während Glukagon und einige andere Hormone, als Gegenspieler des Insulins, den Blutzucker erhöhen.

Bei Diabetes mellitus liegt eine Störung im Zuckerstoffwechsel vor, die mit erhöhten Blutglukosewerten einhergeht. Ursächlich dafür ist ein relativer oder absoluter Insulinmangel (Herdegen und Böhm 2008).

1.3.1 Epidemiologie

Derzeit leiden 7,5 Millionen Menschen in Deutschland an Diabetes mellitus. Betroffen sind 12 Prozent der 20- bis 79-Jährigen. Deutschland ist somit das Land mit der höchsten Prävalenz an Diabetes in Europa (Deutsche Diabetes Stiftung 2011). Diabetes mellitus Typ 2 ist mit 90 Prozent der Erkrankten die häufigste Form in den Industriestaaten (Arasteh et al. 2009). Die Typ 1 Diabetiker machen dagegen nur 5 Prozent aus (Kerner et al. 2011). Auch bei Kindern und Jugendlichen wird immer häufiger eine Störung im Blutzuckerstoffwechsel festgestellt, was im Anstieg von Übergewicht und Adipositas bereits in jungen Jahren begründet liegt. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass Diabetes mellitus als Volkskrankheit bezeichnet wird. Beachtlich sind auch die direkten Krankheitskosten, die die gesamte Gesellschaft betreffen. Außerdem ist davon auszugehen, dass sich die Zahl der Diabetespatienten weltweit in den nächsten 25 Jahren vermutlich mehr als verdoppeln wird (World Health Organization 2004).

1.3.2 Rolle von Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon und setzt sich aus zwei Aminosäureketten zusammen. Ist die Blutzuckerkonzentration zu hoch, wird es physiologischerweise aus den β -Zellen des Pankreas freigesetzt und entfaltet seine anabole Wirkung. Insulin bewirkt, dass Glukose in die Zellen aufgenommen wird und Glykogenspeicher aufgebaut werden. Es wirkt ebenfalls auf den Fettstoffwechsel, indem es die Lipolyse hemmt und dafür sorgt, dass Triglyceride aufgebaut werden. Die anabole Wirkung lässt sich auch anhand des Eiweißstoffwechsels nachweisen (Netter et al. 2000).

Die Folge eines Insulinmangels ist eine überhöhte Glukosekonzentration im Blut, also ein Diabetes mellitus (Gavin et al. 2003).

1.3.3 Typeneinteilung des Diabetes mellitus

Zwei Hauptformen des Diabetes mellitus, Typ 1 und Typ 2, müssen unterschieden werden:

Typ 1 Diabetes hat seinen Erkrankungsgipfel in jungen Jahren und betrifft daher vor allem Jugendliche. Jedoch ist eine Manifestation auch in späteren Jahren durchaus möglich (Icks 2005). Bei Typ 1 Diabetikern herrscht ein absoluter Insulinmangel vor, das heißt die β -Zellen des endokrinen Pankreas produzieren gar kein Insulin. Meist liegen Antikörper gegen die Inselzellen vor (Baenkler 2007). In den meisten Fällen findet man GAD-, IA-2-, IA-2 β -, Insulin- oder Inselzellantikörper, die zu einem autoimmunen Prozess mit β -Zell-Zerstörung im Pankreas führen. Die ausbleibende Insulinsekretion kann aber auch idiopathisch sein, ohne dass es Anzeichen für autoimmune Vorgänge im Körper gibt (Gavin et al. 2003).

Typ 2 Diabetes betrifft hauptsächlich ältere Menschen und ist mit 90 Prozent mit Abstand die häufigste Diabetes-Form (Icks 2005). Aufgrund zunehmenden Übergewichts und einer ungesunden Lebensweise erkranken allerdings auch immer häufiger junge Leute an Diabetes mellitus Typ 2. Relativ betrachtet ist hierbei die Insulinsekretion zu gering und es kommt zu einer peripheren Insulinresistenz. Dadurch ist die Insulinwirkung stark vermindert. Außerdem ist die Glukoneogenese und die Glykogenolyse in der Leber erhöht, wodurch mehr und mehr Glukose ins Blut gelangt (Baenkler 2007).

Es gibt auch andere Diabetesformen, wie zum Beispiel den Gestationsdiabetes oder den medikamentös induzierten Diabetes, die aber aufgrund ihrer Seltenheit hier nicht näher erläutert werden.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Hauptunterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gegenübergestellt.

Tabelle 5: Unterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

	Diabetes mellitus Typ 1	Diabetes mellitus Typ 2
Häufigkeit	5 %	90 %
Manifestationsalter	v.a. erstes Lebensdrittel	v.a. mittleres und höheres Lebensalter
Insulinsensitivität	sensitiv, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz, relativer Insulinmangel
Verlauf	rascher Verlauf	schleichend
Körpergewicht	normalgewichtig	meist übergewichtig/adipös, metabolisches Syndrom
Familiäre Häufung	gelegentlich	typisch
Symptome	klassisch (s.u.)	oft symptomarm

1.3.4 Ursachen für Typ 2 Diabetes

Da Diabetes mellitus Typ 2 den Großteil der Diabetesformen ausmacht, wird hierbei besonders auf diesen Typ eingegangen.

Im Vergleich zu Typ 1 Diabetes scheinen genetische Faktoren bei Diabetes mellitus Typ 2 eine größere Rolle zu spielen. Denn bei eineiigen Zwillingen liegt eine Konkordanz von über 50 Prozent vor, jedoch konnte keine HLA-Assoziation wie beim Typ 1 Diabetes festgestellt werden (Arasteh et al. 2009). Dennoch ist davon auszugehen, dass Lifestyle-Faktoren in den Industrieländern ebenfalls einen erheblichen Beitrag zur Entstehung von Störungen im Zuckerstoffwechsel leisten (Herdegen und Böhm 2008). Dazu gehört neben Bewegungsmangel eine fetthaltige, ungesunde Ernährung, woraus Übergewicht und Adipositas resultieren (World Health Organization 2004). Die übermäßige Nahrungszufuhr löst eine verstärkte Insulinausschüttung und eine periphere Insulinresistenz aus (Arasteh et al. 2009).

1.3.5 Diagnostik von Diabetes

Neben einer ausführlichen Anamnese, die die familiäre Vorbelastung und die klinischen Symptome erfasst, kann objektiv anhand des Labors ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Den wichtigsten Stellenwert nimmt dabei die Blutzuckermessung ein. Die Glukose sollte möglichst im venösen Plasma gemessen werden (Kerner und Brückel 2010). Laut der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

(Kerner et al. 2011) gelten folgende Regeln zur Klassifikation eines Diabetes:

Tabelle 6: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

	Plasmaglukose venös (mg/dl) nüchtern	Plasmaglukose venös (mg/dl) 2h OGTT
Normale Glukosetoleranz (NGT)	<100	<140
Verringerte Glukosetoleranz (IGT)	<126 und	140-199
Diabetes mellitus (DM)	≥126 und/oder	≥200

Die Einstufung als IGT (gestörte Glukosetoleranz) anhand der 2h-OGTT-Kriterien ist nur korrekt, wenn der Nüchternglukosewert unterhalb des Grenzwertes für den Diabetes mellitus liegt.

Wenn der Nüchternblutzucker einen Wert von 126 mg/dl oder mehr erreicht, ist dies pathognomonisch für einen Diabetes mellitus. Auch ein 2 Stunden-Blutzuckerwert über 200 mg/dl im oralen Glukosetoleranztest (OGTT), spricht für einen Diabetes mellitus.

Nüchternblutzuckerwerte <100 mg/dl sind normal. Beim OGTT sind 2 Stunden-Werte <140 mg/dl normal.

Werte zwischen 110 und 126 mg/dl im Nüchternzustand charakterisieren eine verringerte Glukosetoleranz. Bei OGTT-Werten zwischen 140 und 200 mg/dl ist die Glukosetoleranz ebenfalls vermindert (Gavin et al. 2003).

1.3.6 Symptome und Folgen von Diabetes mellitus

Klassische Symptome, die mit einem erhöhten Blutzuckerspiegel einhergehen, sind Polyurie, Polydipsie, ungewollter Gewichtsverlust, Leistungsknick und eine erhöhte Infektanfälligkeit (Gavin et al. 2003). Akute Komplikationen können Stoffwechselentgleisungen, wie das ketoazidotische Koma bei Diabetes mellitus Typ 1 und das hyperosmolare Koma bei Typ 2 Diabetes, sein. Beide Formen stellen eine Notfallsituation dar (Arasteh et al. 2009).

Da erhöhte Blutzuckerspiegel aber oft von den Patienten nicht wahrgenommen werden, bleibt der Diabetes meist lange Zeit unerkannt und wird deshalb nicht

adäquat behandelt. Die Folgen sind verheerend. Denn schlecht eingestellter Blutzucker führt vor allem im Rahmen des metabolischen Syndroms zu Makroangiopathie und folglich zu einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle und zu peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK). Auch auf mikrovaskulärer Ebene werden kleinste Gefäße geschädigt. Am Auge führt dies zu einer Retinopathie, was die häufigste Erblindungsursache in den Industriestaaten ist. Die Niere kann ebenfalls in Form von einer Nephropathie angegriffen werden (Giani et al. 2004). Langfristig besteht bei schlecht eingestelltem Diabetes auch die Gefahr einer diabetischen Polyneuropathie mit Sensibilitätsstörungen im peripheren und Ausfällen im vegetativen Nervensystem. Dies kann zusammen mit den vaskulären Veränderungen auch in ein diabetisches Fußsyndrom und konsekutiven Amputationen münden (World Health Organization 2011). Die Neuropathie im vegetativen Nervensystem kann gastrointestinale, genitale und kardiovaskuläre Störungen verursachen (Gavin et al. 2003).

1.4 Schlafstörungen und Diabetes mellitus

Die Auswirkungen, die Diabetes mellitus auf die Gesundheit des Einzelnen und, aufgrund der hohen Krankheitskosten, auf die gesamte Gesellschaft hat, machen deutlich wie wichtig es ist ein besonderes Augenmerk auf zusätzliche Risikofaktoren zu legen. Denn abgesehen von der Tatsache, dass Diabetes mellitus Typ 2 eng mit dem westlichen Lebensstil korreliert und eine genetische Komponente besitzt, konnte gezeigt werden, dass zum Beispiel auch Schlafrestriktion zu einer verminderten Glukosetoleranz führen kann (Spiegel et al. 1999). Eine Untersuchung mit gesunden männlichen Probanden kam zu dem Ergebnis, dass nach einer Woche Schlafrestriktion mit maximal 5 Stunden Schlaf pro Nacht die Insulinsensitivität schon signifikant abgenommen hatte (Buxton et al. 2010).

Bereits nach zwei Tagen Schlafrestriktion mit einer ungefähren Schlafdauer von 4 Stunden ließ sich auch in einer weiteren Studie (Schmid et al. 2011) eine verminderte Glukosetoleranz feststellen: Die Glukose- und Insulinspitzenwerte waren nach einer verkürzten Schlafdauer nach dem Frühstück, im Vergleich zu normalem Schlaf, erhöht. Dies wurde vor allem auf eine Abnahme der Insulinsensitivität zurückgeführt.

So spielt Schlafmangel scheinbar eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung der Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes (Spiegel et al. 2005).

Auch das Schlafapnoe-Syndrom steht vermutlich in Zusammenhang mit metabolischen Vorgängen im Körper: Untersuchungen legen nahe, dass Schlafapnoe an sich und der Schweregrad des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in enger Verbindung mit Diabetes mellitus stehen (Tamura et al. 2008, Ronksley et al. 2009).

Allerdings scheinen nicht alle Arten von Schlafstörungen einen negativen Effekt auf den Glukosestoffwechsel zu haben. Während bei Patienten mit Schlafapnoe und bei Probanden mit Restless-Legs-Syndrom die Glukosetoleranz in Untersuchungen vermindert war, konnten bei Patienten mit primärer Insomnie keine Einschränkungen im Zuckerstoffwechsel festgestellt werden (Keckeis et al. 2010). Ähnlich verhält es sich bei Patienten mit Narkolepsie. Denn die Diagnose Narkolepsie per se scheint kein Risikofaktor für eine Störung im Zuckerstoffwechsel zu sein (Beitinger et al. 2012).

Die Behandlung von zusätzlichen Risikofaktoren für Diabetes und speziell die Behandlung von Schlafstörungen könnte also einen neuen Ansatz in der Prävention von Störungen im Zuckerstoffwechsel darstellen.

1.5 Fragestellung und Ziel der Untersuchung

Bisher wurden Diabetes mellitus, seine Bedeutung und seine Risikofaktoren ausführlich dargestellt. Mehrere Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass es Zusammenhänge zwischen Schlafstörungen und einem gestörten Glukosestoffwechsel gibt (Gottlieb et al. 2005, Kawakami et al. 2004). Bei Patienten, die unter Schlafapnoe leiden, konnte ein Zusammenhang zwischen dem OSAS und Insulinresistenz (Tamura et al. 2008) bzw. einem erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel (Bulcun et al. 2012) festgestellt werden. Auch Keckeis et al. (2010) fanden, wie schon erwähnt, eine verringerte Glukosetoleranz bei OSAS- und RLS-Patienten, die eventuell auf wiederholte Weckreaktionen, sogenannte Arousals, als Folge der Apnoen bzw. Beinbewegungen zurückzuführen sind. Bei den Insomniepatienten waren in der Studie von Keckeis et al. keine Störungen im Glukosestoffwechsel erkennbar. Anzumerken ist aber, dass dabei nicht zwischen akuter und chronischer Insomnie unterschieden wurde und dass keine objektiven Polysomnographiedaten von den gesunden Kontrollpersonen erhoben wurden.

Um diesen Schwächen der Untersuchung von Keckeis et al. zu begegnen und da Insomnie die häufigste Schlafstörung darstellt, sollte hier die Glukosetoleranz bei Patienten mit chronischer primärer Insomnie im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen näher untersucht werden. Es sollte herausgefunden werden, ob bei chronischem Krankheitsverlauf über mindestens 6 Monate Änderungen im Zuckerstoffwechsel zu beobachten sind.

Außerdem gibt es Theorien, die besagen, dass Insomnie auf einer Art Hyperarousal beruht, welches durch eine erhöhte physiologische Aktivität bedingt ist (Bonnet und Arand 1997, Freedman und Sattler 1982). Arousals zeichnen sich durch Frequenzbeschleunigungen im EEG aus und führten bisher in einigen Untersuchungen zu einer Fragmentierung des Schlafs bei Insomniepatienten (Rodenbeck et al. 2000). Deshalb sollte in dieser Studie untersucht werden, ob während des Schlafs bei Insomniepatienten signifikant erhöhte Arousalhäufigkeiten feststellbar sind und ob sich die Schlafarchitektur von Patienten mit Insomnie objektiv von der Schlafarchitektur gesunder Schläfer unterscheidet. Objektive Polysomnographiedaten von allen Studienteilnehmern waren hierfür unerlässlich.

Es sollte außerdem herausgefunden werden, ob es Assoziationen zwischen nächtlichen Arousals, die ja eine unterbrechende Wirkung auf den Schlaf haben, und

dem Glukosestoffwechsel gibt. Denn eine Fragmentierung des nächtlichen Schlafs führt zu einer erhöhten sympathischen und zu einer verringerten parasympathischen Aktivität, was unter Umständen den Glukosestoffwechsel auf negative Weise beeinflusst (Stamatakis und Punjabi 2010).

Auch für die anderen Schlafparameter sollte eine Korrelation mit dem Glukosestoffwechsel und dem Diabetesrisiko überprüft werden.

Ebenso wurde die Vigilanz der Insomniepatienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen, anhand eines Vigilanztests untersucht, um herauszufinden, ob die Diagnose chronische Insomnie sich auf die Aufmerksamkeit und die Reaktionsbereitschaft auswirkt. Von Interesse hierbei war vor allem, ob hinsichtlich der subjektiv beklagten Tagesmüdigkeit und Leistungseinschränkung auch eine objektive Leistungsminderung bei den Insomniepatienten nachweisbar ist.

2. Material und Methoden

2.1 Ethische Aspekte

Die Untersuchung wurde von der unabhängigen Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer in München unter dem Titel „Metabolische und immunologisch-endokrine Auswirkungen der chronischen Insomnie“ (Ethik-Kommissionsnummer 09052) genehmigt. Die Studie wurde vom Pharmaunternehmen Sanofi-Aventis im Sinne eines Investigator Initiated Trials (IIT) unterstützt. Alle Teilnehmer wurden vor Studienbeginn ausführlich über den Studienablauf informiert und unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anhang 1). Alle Probanden erhielten eine Fahrtkostenpauschale im Wert von 50 Euro. Die gesunden Kontrollpersonen bekamen zusätzlich eine Aufwandsentschädigung von 150 Euro.

2.2 Studienteilnehmer

Die Studie wurde im schlafmedizinischen Zentrum des Klinikum Ingolstadt durchgeführt. Insgesamt wurden 32 Studienteilnehmer zwischen 25 und 65 Jahren untersucht. Davon litten 17 Patienten an chronischer Insomnie. Die anderen 15 Probanden waren gesunde Kontrollpersonen, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) den Patienten mit Insomnie parallelisiert waren. Der BMI errechnet sich wie folgt aus Größe und Gewicht: $BMI = \text{Gewicht [kg]} / \text{Größe [m}^2\text{]}$.

2.3 Rekrutierung und Auswahl der Probanden

Es wurden Anzeigen in der lokalen Presse geschaltet, um die potentiellen Probanden auf die Studie aufmerksam zu machen. Der erste Kontakt mit den Patienten und Kontrollen fand telefonisch statt, um eine grobe Vorauswahl zu treffen. Dabei wurden Informationen zu Alter, Geschlecht und Beschwerden, wie Schnarchen, Atemaussetzern etc., eingeholt.

Wichtig war auch, ob Ein- und Durchschlafstörungen bestanden oder eine Depression vorlag. Es wurde gleichzeitig eine Medikamentenanamnese erhoben.

Nach dem kurzen Telefon-Screening wurden möglicherweise ins Studienprofil passende Personen zu Voruntersuchungen eingeladen.

Bei diesem ersten Treffen wurde das genaue Prozedere der Studie erläutert. Die potentiellen Teilnehmer erhielten ein Informationsblatt zum Forschungsvorhaben und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Zuvor wurden von den Probanden verschiedene Fragebögen ausgefüllt, die dem Zweck dienten, geeignete Personen aus den Bewerbern herauszufiltern bzw. ungeeignete Probanden von der Studie auszuschließen.

2.3.1 Voruntersuchungen

Damit die Probanden an der Studie teilnehmen konnten, waren einige Voruntersuchungen notwendig. Dazu gehörte eine Schlafanamnese über die gewöhnlichen Schlafzeiten, die Erholbarkeit des Nachtschlafs, Muskelkrämpfe, Schnarchen usw. Anhand von Größe und Gewicht wurde der BMI berechnet, da die Patienten mit Insomnie und die Kontrollen hinsichtlich dieses Merkmals parallelisiert wurden. Ebenso war eine detaillierte medizinische Anamnese erforderlich, um einen Überblick über die körperliche Konstitution, frühere Operationen und Traumata des Studienteilnehmers zu gewinnen. Zusätzlich wurde sichergestellt, dass eingenommene Medikamente mindestens einen Monat vor Eintritt in die Studie abgesetzt worden waren. Eine allgemeine internistische und neurologische Untersuchung wurde ebenso wie ein psychiatrisches Interview durchgeführt, um zu gewährleisten, dass keine akuten gesundheitlichen Einschränkungen vorlagen. Auch ein Wach-EEG war essentiell, um Personen mit auffälligem Befund schon im Vorfeld auszuschließen. Außerdem erhielten die Probanden ein Gerät zum ambulanten Apnoe-Screening (Weinmann Somnocheck, Hamburg, Deutschland) für eine Nacht. Mit einem Pulsoxymeter, das am Endglied eines Fingers befestigt war, wurde die Sauerstoffsättigung gemessen. Eine Nasensonde mit einem Messfühler registrierte den nasalen Atemfluss, die Atemfrequenz und eventuelle Atemaussetzer. Zusätzlich wurden die Brust- und Bauchbewegungen der Probanden mit einem Gürtel mit integriertem Messgerät aufgezeichnet. Anhand dieser Informationen wurde der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) pro Stunde ermittelt. Dieser musste kleiner als zehn sein, damit die Probanden in die Studie eingeschlossen wurden.

Ein Aktometer (Cambridge Neurotechnologie, Cambridge, Großbritannien), das für 8 Tage 24 Stunden getragen wurde, wurde am Handgelenk der nicht dominanten Hand befestigt und zeichnete Bewegungen auf. Dadurch und mit Hilfe eines Schlaftagebuchs sollte ein regelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus der Teilnehmer sichergestellt werden.

Von Interesse waren auch die Laborwerte der potentiellen Studienteilnehmer. Diese umfassten ein Differentialblutbild, die Gerinnungsparameter und eine Proteinelektrophorese. Abgenommen wurden auch die Blutlipide, Eisenparameter, die Elektrolyte, sowie Parameter zur Überprüfung der Leber-, Pankreas- und Nierenfunktion. Entzündungswerte, wie das C-reaktive Protein (CRP), spielten ebenso eine Rolle. Um eine normale Schilddrüsenfunktion zu gewährleisten, wurden das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) und die beiden Schilddrüsenhormone Triiodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) gemessen. Ein Urindrogenscreening schloss Drogenkonsum aus. Personen mit auffälligen Laborparametern konnten nicht an der Studie teilnehmen.

2.3.2 Fragebögen

Zusätzlich zu den bereits genannten Untersuchungen wurden verschiedene Fragebögen und Testverfahren bei den möglichen Probanden angewendet.

Der Fragebogen zur Eingangsuntersuchung in der Schlafambulanz (FRESA) (siehe Anhang 2) diente der Vorbereitung auf ein ärztliches/psychologisches Gespräch. Der FRESA wurde vom schlafmedizinischen Zentrum im Klinikum Ingolstadt konzipiert und ist, im Gegensatz zu den anderen verwendeten Fragebögen, kein allgemein validiertes Testverfahren. Er umfasst Eckdaten, wie Angaben zur Person, die Art der Schlafstörungen, Besonderheiten des Schlafs, Angaben zum Schlafzimmer, Schlafgewohnheiten, den Konsum von Genussmitteln, die Einnahme von Medikamenten/Schlafmitteln und Fragen zu körperlichen Beschwerden.

Als nächstes wurde die Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns 1991), ein Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit, bearbeitet. Diese Skala ermöglicht die Einschläfneigung in Alltagssituationen einzuschätzen. Bei diesem Testverfahren sollen die Probanden die Wahrscheinlichkeit angeben in acht Alltagssituationen, wie z.B. beim Fernsehen, beim Lesen im Sitzen, beim passiven Sitzen in der Öffentlichkeit (Theater, Kino etc.) usw., einzunicken bzw. einzuschlafen. Die

Wahrscheinlichkeit soll auf einer Skala von 0 bis 3 angegeben werden, wobei 0 für „würde niemals einnicken“ und 3 für „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“ steht. Der Gesamtpunktwert der ESS liegt zwischen 0 und 24. Werte über 10 gelten als auffällig (Staedt 2007). Die ESS ist das am meisten angewandte Verfahren, um die Neigung in monotonen Situationen einzuschlafen, zu erfassen (Stuck 2009).

Um die subjektive Schlafqualität zu eruieren, wurde der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Buysse et al. 1989) benutzt, der sich auf die Schlafgewohnheiten in den letzten vier Wochen bezieht. Er umfasst 19 Selbstbeurteilungsfragen und 5 Fragen, die vom Partner/Mitbewohner, sofern vorhanden, beantwortet werden sollen. Nur die Fragen zur Selbstbeurteilung gehen in die Auswertung ein. Sie werden zu sieben Komponenten zusammengefasst: die subjektive Schlafqualität, die Schlaflatenz, die Schlafdauer, die Schlaffeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und die Tagesschläfrigkeit. Jede dieser Komponenten nimmt Werte zwischen 0 und 3 Punkten an, die am Ende zu einem Gesamtwert summiert werden. Dieser liegt folglich zwischen 0 und 21 Punkten. Auf diese Weise lässt sich zwischen guten und schlechten Schläfern unterscheiden. Der Cut-off-Wert bei diesem Test liegt bei 5 Punkten. Unterhalb von 5 Punkten spricht man von einem gesunden Schlaf, darüber von schlechtem Schlaf (Buysse et al. 1989).

Ebenfalls von Bedeutung war das Beck-Depressions-Inventar (BDI) (Beck et al. 1961), ein Testverfahren, um den Schweregrad einer depressiven Störung zu beurteilen. Dieser Fragebogen beinhaltet 21 Fragen mit jeweils vier vorgegebenen Antworten. Dabei muss die am ehesten zutreffende Aussage mit der dazugehörigen Ziffer (0, 1, 2 oder 3) angekreuzt werden. Zum Schluss werden die Punktwerte der angekreuzten Aussagen summiert. Personen mit Werten zwischen 0 und 9 Punkten gelten laut ursprünglicher BDI-Version als nicht depressiv, 10-18 Punkte sprechen für eine leichte Depression. Von einer mittelschweren Depression spricht man bei Punktzahlen zwischen 19 und 29, ab 30 Punkten von einer schweren Depression (Beck et al. 1961). Die Studienteilnehmer sollten beim BDI einen Punktwert von 18 nicht überschreiten. Ein BDI von 18 und darüber gilt nämlich als klinisch relevanter Wert (Hautzinger et al. 1994).

Außerdem kamen sowohl die Hamilton Depression Scale (HAMD) (Hamilton 1960) als auch die Hamilton Anxiety Scale (HAMA) (Hamilton 1959) zur Anwendung. HAMD zielt darauf ab die Schwere einer Depression zu bestimmen und enthält 21

Items, wie z.B. depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizid, Erregung usw. Bei jeder dieser Testaufgaben werden 0 („nicht vorhanden“) bis 4 („sehr stark“) Punkte vergeben und summiert (Hamilton 1960).

Die HAMA erkennt die Schwere einer Angst- bzw. Panikstörung und beinhaltet 14 Items, z.B. ängstliche Stimmung, Spannung, Furcht etc. In jeder dieser Kategorien werden ebenfalls Punktwerte zwischen 0 („nicht vorhanden“) und 4 („sehr stark“) angekreuzt und am Ende addiert (Hamilton 1959).

Bei jedem der beiden Tests sollte der Gesamtwert der potentiellen Studienteilnehmer unter 18 Punkten liegen.

Die bearbeiteten Tests wurden anschließend ausgewertet.

2.3.3 Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme

Bevor die Studienteilnehmer in die Studie aufgenommen werden konnten, wurde anhand der Ergebnisse der Voruntersuchungen und der Fragebögen geprüft, ob die im Vorfeld festgelegten Ausschlusskriterien vorlagen. Sie werden in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 7: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien für alle Studienteilnehmer
<ul style="list-style-type: none"> - Nichteinwilligungsfähigkeit - Aktuelles Vorliegen einer psychiatrischen Erkrankung mit Ausnahme von Insomnie - Substanzabhängigkeit/-missbrauch, aktuell oder in der Vorgeschichte - Vorliegen einer weiteren Schlafstörung (z.B. primäre Hypersomnie, Narkolepsie, atmungsassoziierte Schlafstörungen (Schlafapnoe), zirkadiane Rhythmusstörungen, Schlafwandeln, Beinbewegungen im Schlaf) - Vorliegen einer Infektion innerhalb der letzten 10 Tage vor Studieneinschluss oder einer chronischen Infektion, wie Hepatitis B/C oder HIV - Signifikante Vor- oder Begleiterkrankungen (renal, hepatisch, kardiovaskulär, pulmonal, autoimmun, endokrin, neurologisch, hämatologisch, akute/chronische Schmerzen, Anfallsleiden, Tumoren etc.) - Signifikant schwere, progrediente medizinische oder chirurgische Erkrankung - Myokardinfarkt oder Schlaganfall in den letzten 3 Monaten vor Einschluss in die Studie

- Signifikant abnormales EKG (z.B. QTc Intervall >500ms)
- In letzter Zeit ausgeprägte Gewichtsveränderung (>3kg)
- BMI >32 kg/m²
- Starke Raucher (>30 Zigaretten pro Tag)
- Konsum von xanthinhaltigen Getränken (Tee, Kaffee) >5 Tassen pro Tag
- OP innerhalb der letzten 3 Monate
- Schutzimpfungen in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn (Tetanusimpfung innerhalb der letzten 6 Monate)
- Einnahme von Medikamenten (Ausnahme: Verhütungsmittel und Acetylsalicylsäure)
- Einnahme von Anxiolytika, Hypnotika, psychotropen Substanzen
- Schwangerschaft, Stillzeit
- Schichtarbeit oder mehr als 3 Nickerchen pro Woche in den letzten 4 Wochen
- Reisen über mehr als 2 Zeitzonen in den letzten 4 Wochen

2.3.4 Einschlusskriterien für die chronische Insomnie

Außerdem mussten gewisse Einschlusskriterien für die Diagnose einer chronischen primären Insomnie erfüllt werden. Diese richteten sich nach der DSM-IV-Klassifikation von Schlafstörungen (Sass 2003). Tabelle 8 stellt diese Kriterien dar.

Tabelle 8: DSM-IV-Kriterien für chronische primäre Insomnie

DSM-IV-Kriterien für chronische primäre Insomnie

- **Ein- und Durchschlafstörungen bzw. unerholsamer Schlaf seit mindestens 6 Monaten**
- **hoher Leidensdruck und Einschränkung des Patienten in Beruf, im sozialen Bereich oder in anderen wichtigen Funktionen**
- **kein ausschließlicher Zusammenhang mit einer anderen psychischen Störung (Depression etc.)**
- **kein ausschließlicher Verlauf mit einer anderen Schlafstörung (Narkolepsie etc.)**
- **keine Folge einer medizinischen Erkrankung**
- **keine Wirkung anderer Substanzen (Drogen, Medikamente etc.)**

2.4 Studienablauf

Die Studie umfasste für die einzelnen Probanden mehrere Termine. Der chronologische Ablauf ist schematisch dargestellt.

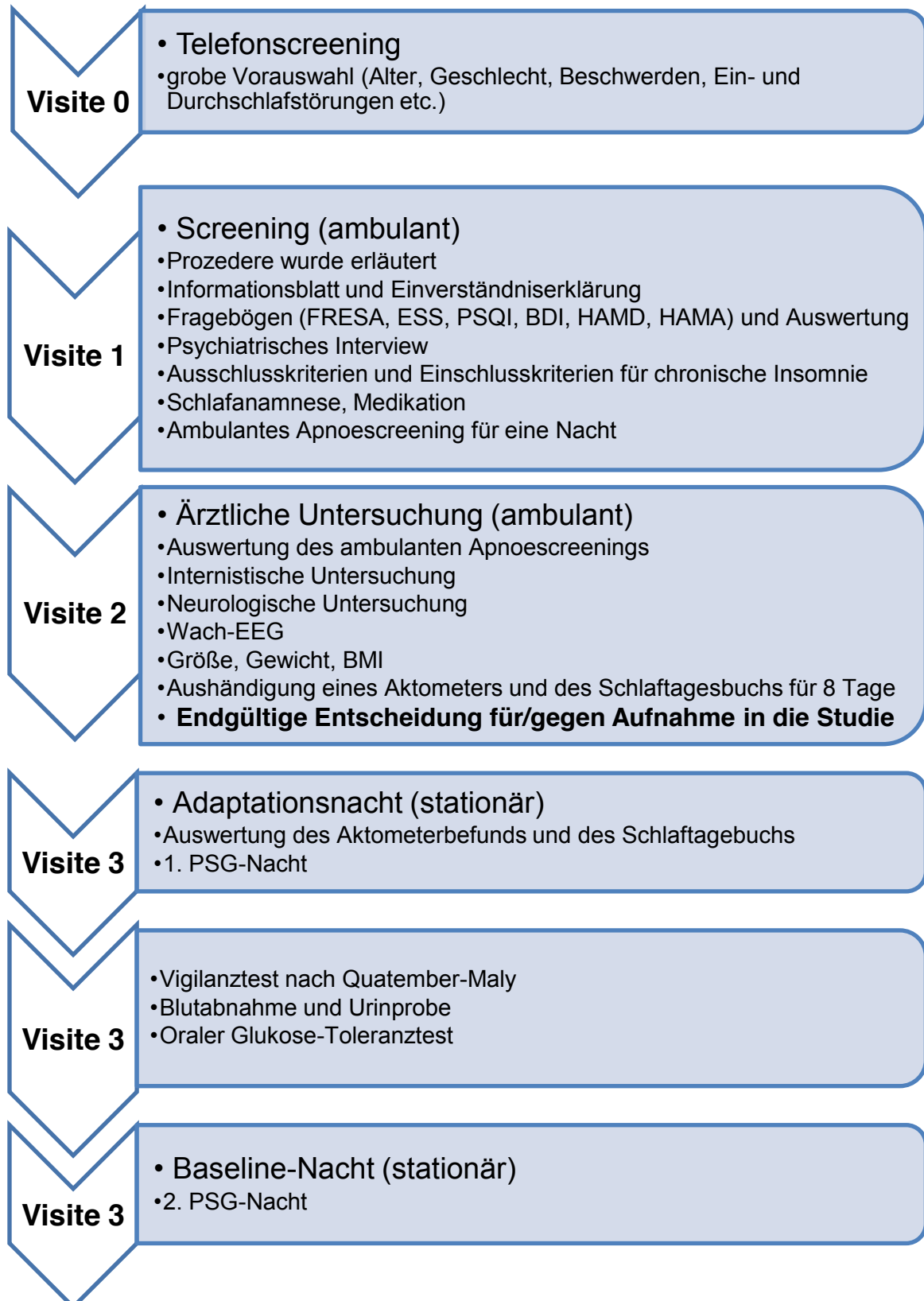


Abbildung 4: Chronologischer Ablauf der Studie

2.4.1 Polysomnographie

Nach dieser sorgfältigen Auswahl der Probanden folgte die stationäre Untersuchung. Bei allen Teilnehmern wurde zwei Nächte hintereinander eine Standard-Polysomnographie (PSG) (Schwarzer Brainlab for Windows, Version 3.00, München, Deutschland) aufgezeichnet. Die PSG umfasste den Zeitraum von 23.00 Uhr bis 6.00 Uhr. Die erste Nacht diente zur Eingewöhnung und wird als Adaptationsnacht bezeichnet. Somit wurde sie nicht für die Studiauswertung verwendet. Die zweite Nacht, die Baseline-Nacht, gilt als repräsentativ für den normalen Schlaf des Studienteilnehmers (Agnew et al. 1966).

2.4.1.1 Parameter

Es wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) mit den zentralen Ableitungen C4-A1, C3-A2 und C3-C4 und den okzipitalen Ableitungen O1-A2 und O2-A1 durchgeführt. Die EEG Signale wurden mit verschiedenen Filtern verstärkt bzw. herausgefiltert. Der High-Pass-Filter lässt Frequenzen oberhalb einer bestimmten Frequenz ungehindert durch, während tiefere Frequenzen gedämpft werden. In dieser Studie lag die Grenzfrequenz des High-Pass-Filters bei 0,5 Hz. Der Low-Pass-Filter lässt niedrige Frequenzen ungeschwächt passieren, hohe nicht. Der Low-Pass-Filter war auf 70 Hz eingestellt. Der Notch-Filter, der auch als Kerbfilter bezeichnet wird, schwächt selektiv schmalbandige Frequenzen ab und hinterlässt somit eine schmale Kerbe im Frequenzspektrum (Noachtar et al. 2004). Der Notch-Filter betrug 50 Hz, um Interferenzen mit der Netzfrequenz der Steckdose zu vermeiden. Bei digitalen EEG-Aufzeichnungen spielt die sog. Samplingrate, die Abtastrate, eine wichtige Rolle: Es können nämlich nur Frequenzen gemessen werden, die kleiner als die Hälfte der Samplingrate sind. Das heißt bei einer Samplingrate von 100 Hz ist 50 Hz die Frequenz, die maximal aufgelöst werden kann (Noachtar et al. 2004). Bei dieser Studie betrug die Samplingrate 250 Hz, sodass die Nyquist-Frequenz, die als halbe Abtastfrequenz definiert ist (Srinivasan et al. 1998), 125 Hz betrug.

Bei der PSG wurden außerdem ein Elektrookulogramm (EOG), ein submentales Elektromyogramm (EMG), ein EMG des rechten und linken musculus tibialis anterior und ein Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet. Die Bauch- und Brustbewegungen und der Atemfluss wurden gemessen. Die Filtereigenschaften hierfür sind in Tabelle 9 dargestellt:

Tabelle 9: Filtereinstellungen von EEG, EOG, EMG, EKG und Atemfluss

	High-Pass-Filter (Hz)	Low-Pass-Filter (Hz)
EEG	0,5	70
EOG	0,1	15
EMG	0,1	70
EKG	0,1	50
Atemfluss/Flow	0,1	15

Mit Hilfe eines Pulsoxymeters wurde die Sauerstoffsättigung ermittelt. Ebenso wurde die Körperlage während der Nacht aufgezeichnet. Zusätzlich fand eine durchgehende Überwachung der Probanden mit einer Videokamera statt. Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel für eine Standard-PSG.

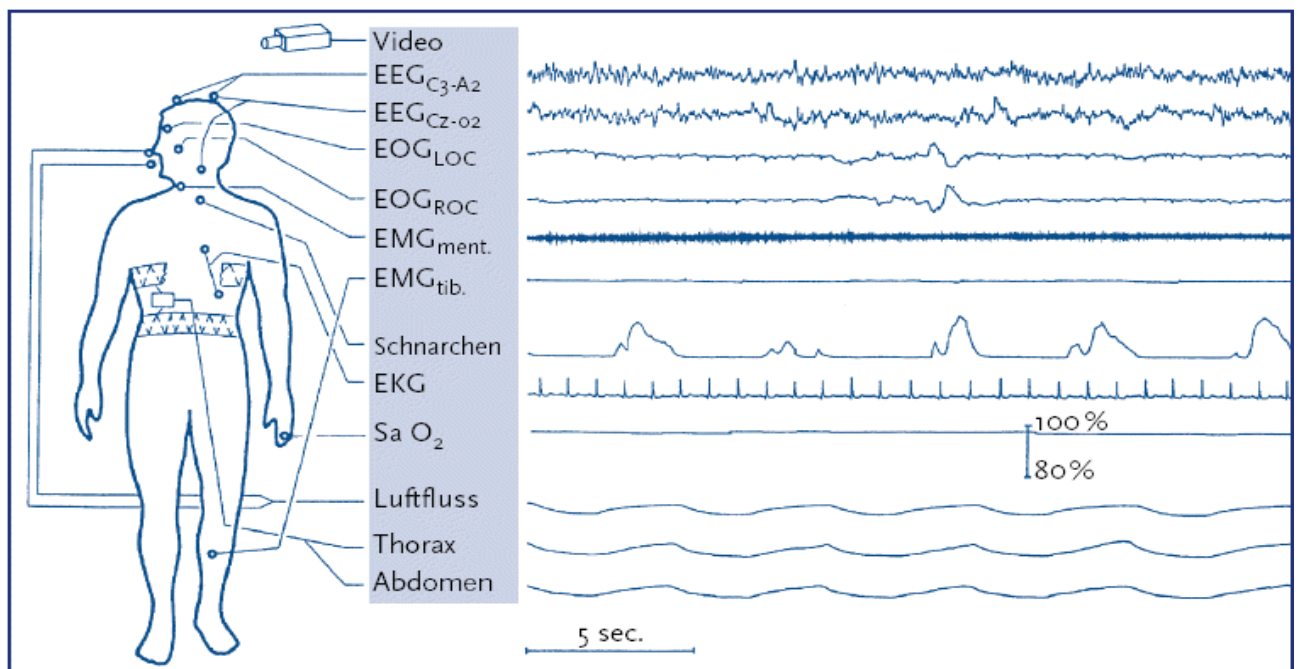


Abbildung 5 : Kardiorespiratorische Polysomnographie

(Aufzeichnung von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), der Muskelaktivität an Bein und Kinn (Elektromyogramm, EMG_{tib}, EMG_{ment}), des Herzschlages (EKG) und der atmungsbezogenen Parameter in Form von Schnarchen, Sauerstoffsättigung (SaO₂), Luftfluss an der Nase, Atmungsbewegungen von Brustkorb (Thorax) und Bauch (Abdomen). Zusätzlich wird das Verhalten des Schlafenden mittels Videokamera beobachtet) (Penzel et al. 2005).

2.4.1.2 Schlafauswertung

Die PSG-Aufzeichnungen wurden in 30-Sekunden Intervallen ausgewertet. Die Schlafstadien wurden mit Hilfe des EEG, des EMG und des EOG bestimmt. Gemäß der Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Iber 2007) wurde entweder die Phase Wach, Stadium 1 (N1), Stadium 2 (N2), Tiefschlaf (N3) oder die REM-Schlafphase, die durch schnelle Augenbewegungen und eine Atonie der Muskulatur gekennzeichnet ist (Möller 2005), vergeben. Die AASM-Kriterien von 2007 zur Einteilung der Schlafstadien stellen eine Weiterentwicklung und Ergänzung der Klassifikation nach Rechtschaffen und Kales (1968) dar.

Die Uhrzeiten zu denen das Licht aus- („Licht aus“) und wieder angeschaltet („Licht an“) wurde, wurden in Stunden und Minuten angegeben. Somit konnte die Gesamtaufnahmezeit festgelegt werden. Folgende Parameter wurden außerdem gemessen (Tabelle 10):

Tabelle 10: Schlafparameter

Parameter	Erklärung
▪ Schlafbeginn (in Abhängigkeit vom Zeitpunkt „Licht aus“)	
▪ Gesamtschlafdauer in N1, N2, N3 und im REM-Stadium	
▪ Total sleep time (TST)	gesamte Schlafdauer
▪ Time in bed (TIB)	Zeit im Bett
▪ Sleep period time (SPT)	die Zeit vom Einschlafen bis zum Aufwachen
▪ Waketime after sleep onset (WASO)	Wachzeiten nach Schlafbeginn
▪ Schlafeffizienz	Schlafeffizienz (bezogen auf die TST bzw. SPT)
▪ Schlaflatenz bis zum Beginn von N1	
▪ Schlaflatenz bis zum Beginn von N2	
▪ Index für periodische Beinbewegungen während des Schlafs (PLMS-Index)	PLMS pro Stunde (bezogen auf die TST)
▪ Arousal-Index	Arousalzahl pro Stunde (bezogen auf die TST)
▪ Arousalgesamtzahl, EEG- und EMG-Arousals	
▪ Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	Apnoen und Hypopnoen pro Stunde (bezogen auf die TST)

2.4.1.3 Auswertung der Arousals

Arousals sind Aktivierungsreaktionen im Schlaf, die durch verschiedene Reize (z. B. laute Geräusche, Lichtreize etc.) bedingt sind, aber auch spontan auftreten können und mit einer Aktivierung des Sympathikus einhergehen. Als Folge der erhöhten sympathischen Aktivität kommt es physiologischerweise zu einem Anstieg der Herzfrequenz, zu einer Abnahme der Hautdurchblutung aufgrund einer Vasokonstriktion und zur Zunahme der Schweißdrüsenaktivität (Speckmann et al. 2008). Im EEG lässt sich ein Arousal an Frequenzänderungen/-beschleunigungen erkennen (siehe unten). Arousals können teilweise, temporär oder komplett zu einer Weckreaktion führen und haben immer einen unterbrechenden Effekt auf den Schlaf (Stuck 2009).

Die Arousals wurden gemäß der Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (Iber 2007) gescort. Die AASM hat die Arousal-Klassifikation der American Sleep Disorders Association (ASDA 1992) vollständig übernommen. Es wurden sowohl die zentralen als auch die okzipitalen EEG-Ableitungen betrachtet. Beide können zur Auswertung der Arousals verwendet werden. Die ASDA Regeln zum Scoring von Arousals besagen im Wesentlichen Folgendes:

- Arousals werden in den Stadien N1, N2, im Tiefschlaf und im REM-Schlaf vergeben.
- Sie müssen mindestens 3 Sekunden dauern.
- Einem Arousal müssen mindestens 10 Sekunden Schlaf vorausgegangen sein, damit es als Arousal gewertet werden kann.
- Der Zeitabstand zwischen zwei Arousals muss ebenfalls mindestens 10 Sekunden Schlaf beinhalten.
- Eine Frequenzänderung bzw. –beschleunigung im EEG muss erkennbar sein. Darin sind sowohl, Alpha-, Theta- und/oder Frequenzen über 16 Hz enthalten. Nicht gewertet werden Schlafspindeln, die zumeist eine Frequenz zwischen 12 und 14 Hz besitzen.
- Im Non-REM-Schlaf kann sich ein Arousal als alleinige EEG-Veränderung manifestieren.
- Im REM-Schlaf muss begleitend immer eine Muskeltonuserhöhung von mindestens einer Sekunde Dauer im submentalen EMG vorliegen.

- Muskeltonuserhöhungen alleine definieren kein Arousal.
- Artefakte, Delta-Wellen, K-Komplexe und Pen-blocking-Artefakte (Übersteuerungen in einer Ableitung) können nur dann als Arousal gescort werden, wenn in mindestens einem Ableitkanal eine Frequenzbeschleunigung nachfolgt.
- Veränderungen in EEG und EMG, die aufeinander folgen, einzeln jeweils kürzer als 3 Sekunden, aber summiert länger als 3 Sekunden dauern, zählen nicht zu den Arousals.
- Ebenso wenig können eingestreute Alpha-Wellen im Non-REM-Schlaf, die weniger als 3 Sekunden andauern und eine Frequenz von über 0,1 Hertz haben, nicht als Arousal klassifiziert werden. Beträgt die Dauer länger als 3 Sekunden, wird auch dann kein Arousal vergeben, wenn in den vorherigen 10 Sekunden keine Alpha-Wellen eingestreut waren.
- Übergänge von einem Schlafstadium ins Nächste sind nicht ausreichend, um als Arousal gezählt zu werden.

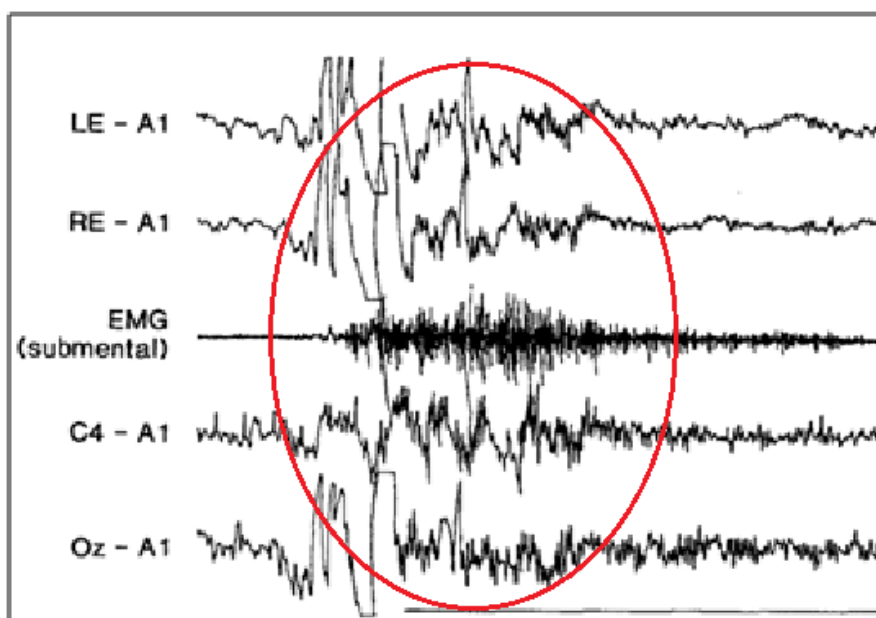


Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung eines Arousals in EEG-Ableitungen, begleitet von einer Muskeltonuserhöhung im EMG, modifiziert nach der American Sleep Disorders Association (1992).

In dieser Studie wurde nicht nur die Zahl der Arousals und der Arousal-Index beobachtet, sondern auch deren Qualität:

Zum einen wurden kortikale Arousals gescort, die durch eine alleinige Veränderung im EEG charakterisiert sind. Zum anderen wurden bewegungsassoziierte (Movement-)Arousals betrachtet. Diese zeichnen sich durch einen plötzlichen EEG-Shift mit einer submentalen oder tibialen Muskeltonuserhöhung mit einer Mindestdauer von einer Sekunde aus. Der zeitliche Abstand zwischen kortikalem Arousal und Muskelereignis darf $\pm 0,5$ Sekunden betragen. Diese Definition folgt der PLMS-Regel der AASM (Iber 2007).

Auf diese Weise wurde die Zahl der kortikalen und der bewegungsassoziierten Arousals gezählt und die jeweiligen Arousal-Indices, bezogen auf die TST, berechnet. Zum Schluss wurde daraus noch die Gesamtarousalzahl und der Gesamtarousal-Index ermittelt.

2.4.1.4 Scoring der PLMS

Auch die periodischen Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) wurden nach den AASM-Regeln (Iber 2007) gescort:

- PLMS sind Serien von mindestens vier Beinbewegungen (leg movements, LM).
- LM-Ereignisse müssen mindestens 0,5 Sekunden und dürfen höchstens 10 Sekunden dauern.
- Der Amplitudenanstieg im EMG muss mindestens 8 μV über der Spannung im Ruhe-EMG liegen.
- Ein LM-Ereignis endet, wenn ein Intervall von $\geq 0,5$ Sekunden folgt, in dem die EMG-Amplitude höchstens 2 μV im Vergleich zum Ruhe-EMG beträgt.
- In einer PLM-Serie muss der Abstand zwischen zwei LMs, die zu einer Serie gehören mindestens 5 Sekunden und höchstens 90 Sekunden betragen.
- Beinbewegungen an zwei unterschiedlichen Beinen werden zu einer einzigen Bewegung zusammengefasst, wenn der Abstand zwischen beiden Bewegungen weniger als 5 Sekunden beträgt.

- LMs werden nicht gewertet, wenn sie im Abstand von 0,5 Sekunden vor oder nach einer Apnoe oder Hypopnoe stattfinden.
- Eine Assoziation zu einem Arousal besteht, wenn der Beginn der beiden Ereignisse nicht länger als 0,5 Sekunden auseinander liegt, egal ob sich PLM oder Arousal zuerst ereignet hat.

Der PLMS-Index wurde, bezogen auf die TST, ermittelt.

Die folgende Abbildung zeigt ein Beispiel für Beinbewegungen während des Schlafs.

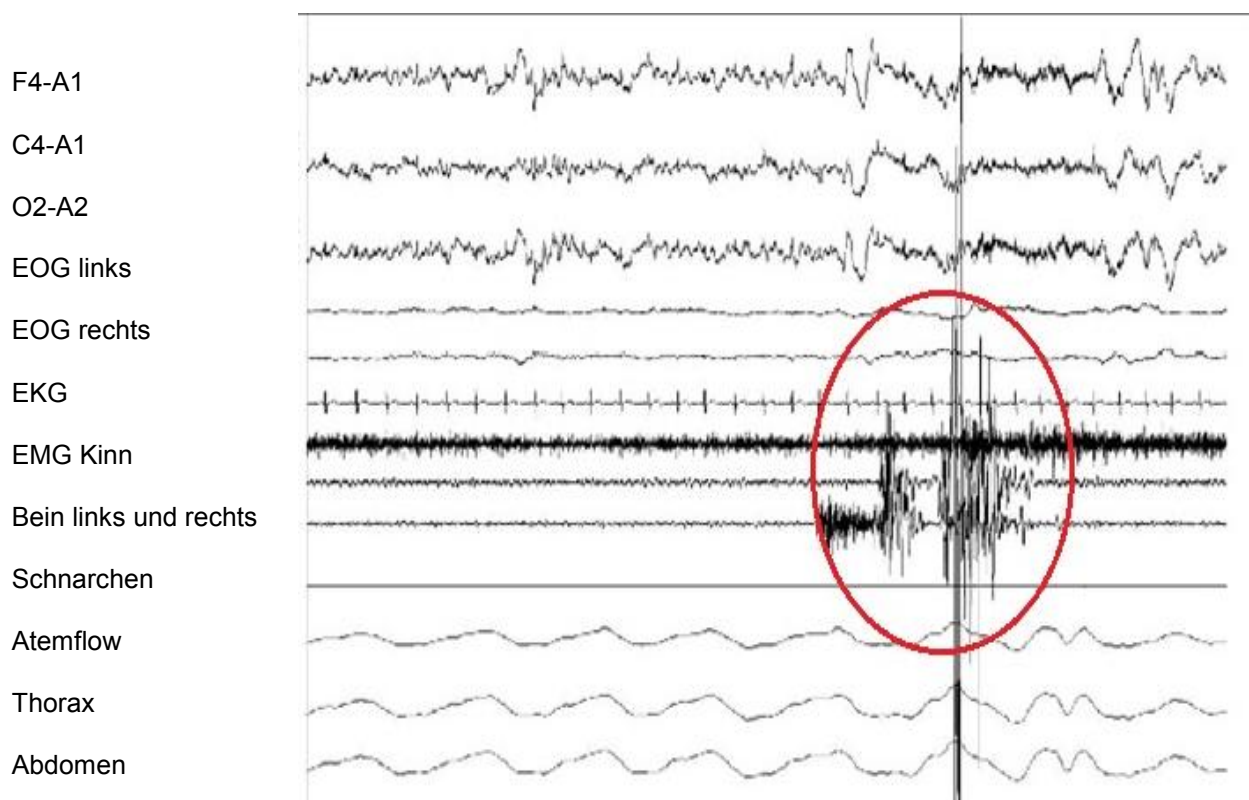


Abbildung 7: Amplitudenerhöhung im EMG des rechten und linken Beins in der PSG, modifiziert nach Stuck et al. (2009).

2.4.1.5 Scoring von Apnoen und Hypopnoen

Die respiratorischen Ereignisse richten sich nach den respiratorischen Regeln des AASM-Manuals (Iber 2007).

Apnoen

- Bei Apnoen ist in der Staudruckmessung bzw. im Thermistor der Ausgangswert der Atmungskurve um mindestens 90 Prozent reduziert.
- Die Dauer muss mindestens 10 Sekunden betragen.
- Das Amplitudenkriterium (Reduktion um $\geq 90\%$) trifft auf über 90 Prozent der Ereignisdauer zu.

Man unterscheidet zwischen obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen:

Obstruktiv ist eine Apnoe, wenn kein Luftfluss (Atemflow) besteht, aber dennoch zeitgleich Atemanstrengungen (Thorax- und Bauchbewegungen) zu verzeichnen sind (Abbildung 8).

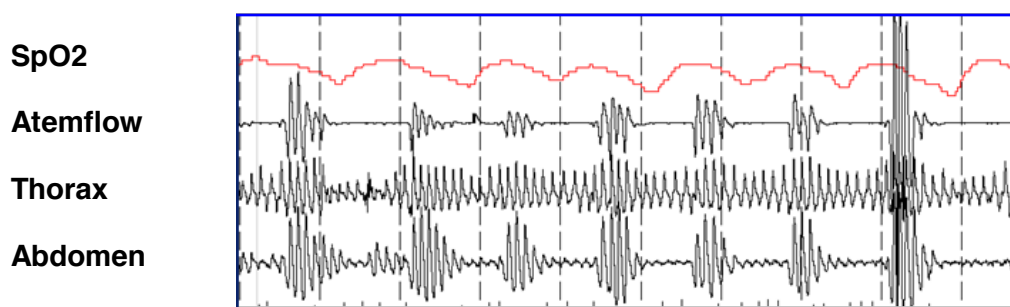


Abbildung 8: Beispiel für eine obstruktive Apnoe, Originalaufzeichnung, Schlafmedizinisches Zentrum des Klinikum Ingolstadt.

Eine zentrale Apnoe wird gesort, wenn weder Flow noch Thorax- und Bauchbewegungen vorhanden sind (Abbildung 9).

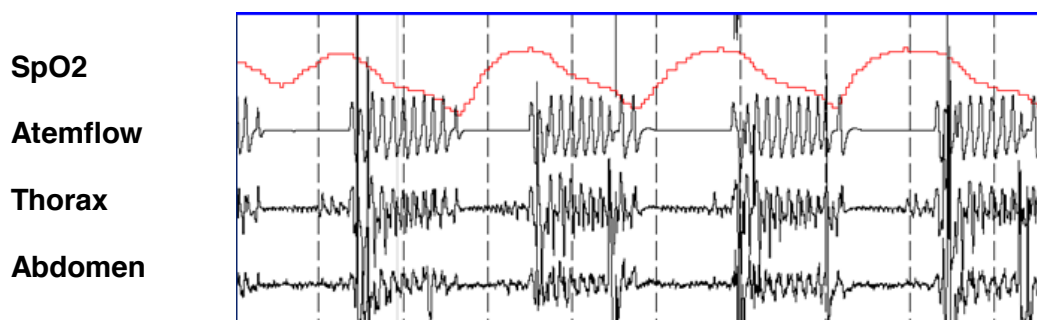


Abbildung 9: Beispiel für eine zentrale Apnoe, Originalaufzeichnung, Schlafmedizinisches Zentrum des Klinikum Ingolstadt.

Gemischte Apnoen werden als solche bezeichnet, wenn bei nicht vorhandenem Luftfluss zunächst keine Atemanstrengungen unternommen werden. Im zweiten Teil werden jedoch die Atemexkursionen von Thorax und Abdomen wiederaufgenommen.

Hypopnoen

- Bei Hypopnoen kommt es zu einer Signalreduktion der Staudruckmessung bzw. des Thermistors um ≥ 50 Prozent.
- Die Dauer beträgt ebenfalls mindestens 10 Sekunden. Es muss zu einer Sauerstoffentsättigung von ≥ 3 Prozent kommen oder die Hypopnoe muss durch ein Arousal beendet werden.
- Für mindestens 90 Prozent der Ereignisdauer trifft das Amplitudenkriterium (Reduktion um $\geq 50\%$) zu.

Sowohl der Apnoe-, der Hypopnoe-Index als auch der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wurden, bezogen auf die TST, berechnet.

2.4.2 Vigilanztest

Nach der ersten Nacht im Schlaflabor führten die Probanden um 7.00 Uhr morgens einen Vigilanztest nach „Quatember-Maly“, der Teil des Wiener Testsystems (Schuhfried GmbH, Version 4.00, Mödling, Österreich) ist, am Computer durch. Dieser basiert auf dem Clocktest von Mackworth (1957). Dabei sollten die Studienteilnehmer einen springenden Punkt, der sich entlang eines Kreises bewegt, verfolgen und eine Taste drücken, wenn der Punkt einen Doppelsprung macht. Auf diese Weise wurde das Reaktionsvermögen der Studienteilnehmer überprüft. In die Auswertung gingen falsches und richtiges Reagieren, verpasste Reaktionen, die Reaktionszeit, sowie die Variation in der Reaktionszeit bei richtiger Reaktion ein.

2.4.3 Gewinnung der Blut- und Urinproben, oraler Glukosetoleranztest

Um 8.00 Uhr morgens (Zeitpunkt 0) wurde mit dem zweistündigen oralen Glukosetoleranztest (OGTT) begonnen. Die Teilnehmer waren zum Zeitpunkt der ersten Blutabnahme nüchtern. Gleichzeitig mussten sie auch eine Urinprobe abgeben. Diese erste Blut- und Urinprobe hatte zum Zweck, die metabolischen Parameter im Nüchternzustand zu messen. Danach sollten die Probanden innerhalb kurzer Zeit 75 g Glukose zu sich nehmen und es wurden nochmals im Abstand von 30, 60 und 120 Minuten Blutproben entnommen. Auch hierbei sollten Stoffwechselfparameter untersucht werden. In allen vier Blutproben wurde der Glukosespiegel gemessen. Aus der ersten Probe (Zeitpunkt 0), dem Nüchternblut, wurde zusätzlich der HbA1c gemessen, der Hinweise auf den mittleren Blutzuckerwert der letzten acht Wochen gibt.

Der Glukosespiegel wurde zeitnah mit der Glukoseoxidase-Methode (GOD, Synchrone DXC 800 1+2, Beckmann Coulter, USA) mit einem Variationskoeffizienten von 1,0-2,2 % (DXC1) und 1,4-2,2% (DXC2) bestimmt.

Für die HbA1c-Messung wurde die kolorimetrische Methode angewendet, basierend auf einer Abschätzung des Gesamt-Hämoglobins. Die A1c Konzentration wurde mit Hilfe der immun-turbidimetrischen Inhibitionsmethode (Synchrone DXC 800 1, Beckmann Coulter, USA) ermittelt, wobei der Variationskoeffizient 2,9-3,2 % betrug.

Zusätzlich berechnet wurde die area under the curve für Glukose (AUCg) mittels der linearen Trapezregel (Wolever und Jenkins 1986). Die normale Glukosetoleranz wurde anhand der Kriterien der American Diabetes Association (2011) definiert. Demzufolge charakterisiert ein 2-Stunden-Plasma-Glukosespiegel <140 mg/dl beim OGTT eine normale Glukosetoleranz. Eine gestörte Glukosetoleranz liegt bei Werten zwischen 140 mg/dl und 200 mg/dl vor. Werte über 200 mg/dl sind pathognomonisch für einen Diabetes mellitus.

Die Kombination eines erhöhten HbA1c-Werts ($\geq 5,5$ %) mit einem erhöhtem Nüchternglukosespiegel (FPG ≥ 100 mg/dl) wurde als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 betrachtet. Dies resultiert daraus, dass in Studien gezeigt wurde, dass die Kombination dieser beiden Faktoren eine größere Vorhersagekraft besitzt, als die alleinige Erhöhung der Nüchternglukosekonzentration im Blut (Takahashi et al. 2001).

2.5 Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurde die Software „IBM SPSS Statistics 19.0“ (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) verwendet.

Zunächst wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt, um einen groben Überblick über die einzelnen Parameter zu bekommen.

Mit Hilfe des unabhängigen T-Tests wurden die basalen Patientenparameter (Alter, Geschlecht, BMI, PSQI, ESS, BDI, HAMD, HAMA), die allgemeinen Schlafparameter, die Arousals, sowie die PLMS- und Atmungsparameter anhand ihrer Mittelwerte verglichen.

Auch für den Vergleich des Nüchternblutzuckerwerts (FPG), des HbA1c, des 30 Minuten-, 60 Minuten- und 2h- Glukosewerts, sowie für die AUCg und die restlichen metabolischen Parameter (Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL) wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewendet.

Der Chi²-Test diente dem Vergleich der Häufigkeiten von normaler Glukosetoleranz (NGT) und verminderter Glukosetoleranz (IGT) zwischen Insomniepatienten und Kontrollen. Die Häufigkeit von normalem und erhöhtem Diabetesrisiko in beiden Gruppen wurde ebenfalls mit Hilfe des Chi²-Tests verglichen.

Um Zusammenhänge zwischen PSG-Parametern und Glukosestoffwechsel bzw. Vigilanztest herauszustellen, wurde die bivariate Korrelation nach Pearson durchgeführt.

Für einige ausgewählte Parameter wurden Boxplots zur graphischen Darstellung der Daten der Kontrollen und Insomniepatienten angefertigt. Ein Boxplot besteht aus einem Rechteck, der Box, in dem die mittleren 50 % der Daten der jeweiligen Stichprobe liegen. Der obere bzw. untere Strich der Box markiert das untere, erste bzw. das obere, dritte Quartil. Das erste Quartil ist dadurch definiert, dass 25 % der Stichprobe kleiner oder gleich dem ersten Quartil sind, beim dritten Quartil sind 75 % der Stichprobe kleiner oder gleich dem dritten Quartil. Der Querstrich in der Box stellt den Median dar, der die Stichprobe in zwei gleich große Hälften teilt und auch als zweites Quartil bezeichnet wird. Die Länge der Box entspricht dem Interquartilsabstand, in dem sich folglich 50% der Daten befinden. Die Striche, die oben und unten von der Box ausgehen und auf Englisch oft auch „Whiskers“ (Schnurrhaare) genannt werden, stellen die Lage des Maximums und des Minimums

der Stichprobe dar. Somit können Aussagen über Lage- und Streuungsmaße der Stichprobe getroffen werden (Weiß 2010). Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse wurden neben Boxplots außerdem Tabellen und Säulendiagramme erstellt.

Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von $<0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Basale Patientenparameter

Es wurden, wie bereits erwähnt, Insomniepatienten und gesunde Kontrollen miteinander verglichen. Folgende Tabelle fasst die basalen Patientenparameter beider Gruppen zusammen:

Tabelle 11: Basale Patientenparameter

	Patienten mit Insomnie (N =17)			Kontrollen (N =15)			p-Werte
Geschlecht (männlich/weiblich)	8/9			6/9			>0,05
Alter in Jahren	46,5	(11,1)	[26-64]	47,5	(10,2)	[27-63]	>0,05
Body-Mass-Index (kg/m²)	25,4	(2,4)	[22,1-28,8]	26,6	(4,6)	[19,9-34,3]	>0,05
Größe (m)	1,67	(0,1)	[1,59-1,74]	1,73	(0,1)	[1,59-1,87]	<0,05
Gewicht (kg)	71,2	(6,8)	[59,9-85,0]	80,1	(16,7)	[53,5- 105,0]	<0,001
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	10,8	(3,0)	[7-18]	3,1	(1,6)	[1-6]	<0,001
Epworth Sleepiness Scale (ESS)	8,8	(5,1)	[1-18]	4,8	(2,9)	[2-11]	<0,01
Beck Depression Inventory (BDI)	6,4	(3,6)	[1-14]	3,7	(5,1)	[0-15]	>0,05
Hamilton Depression Scale (HAMD)	3,0	(1,2)	[1-6]	0,3	(0,8)	[0-3]	<0,001
Hamilton Anxiety Scale (HAMA)	2,1	(0,7)	[0-3]	0,3	(0,9)	[0-3]	<0,001
Insomniedauer in Jahren	10,8	(9,6)	[1-34]				

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung) [Spannweite]

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

$\chi^2 (1) = 0,16$

3.1.1 Geschlecht, Alter und BMI

Verglichen wurden insgesamt 15 gesunde Kontrollen und 17 Patienten, die die DSM-IV-Diagnosekriterien für eine chronische primäre Insomnie erfüllten. Die Geschlechterverteilung bei Kontrollen und Insomniepatienten kann aus Tabelle 11 entnommen werden. Der Chi²-Test sicherte keinen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung beider Studiengruppen.

Sowohl die Insomniepatienten als auch die gesunden Kontrollen waren durchschnittlich in der 5. Lebensdekade. Ein signifikanter Unterschied im Altersdurchschnitt konnte zwischen beiden Vergleichsgruppen nicht gefunden werden.

Zwar erkennt man auf den ersten Blick Unterschiede bei Größe und Gewicht ($p < 0,001$), bei Berechnung des BMI ließ sich allerdings zwischen beiden Gruppen hinsichtlich dieses Merkmals kein signifikanter Unterschied mehr feststellen. Der BMI ist dabei der klinisch relevantere Parameter, da er eine standardisierte Maßzahl für das Körpergewicht darstellt und das Gewicht in Beziehung zur Körpergröße setzt. Abbildung 10 stellt die BMI-Werte von Kontrollen und Insomniepatienten graphisch dar.

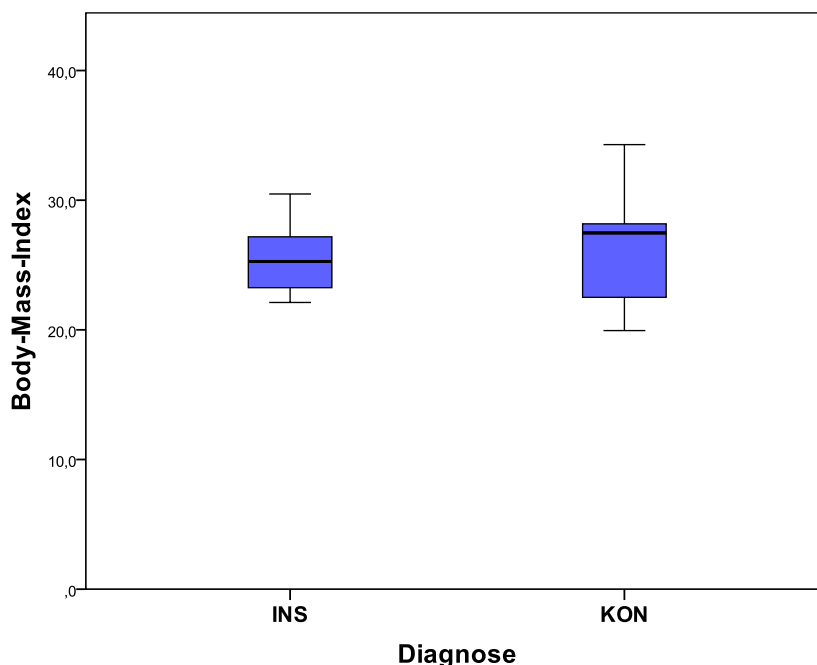


Abbildung 10: Graphischer Vergleich der BMI-Werte zwischen Patienten mit Insomnie (INS) und Kontrollen (KON). Zur Interpretation des Boxplots siehe statistische Methoden (2.5).

Dass Insomniepatienten und Kontrollen bezüglich der drei Parameter (Geschlecht, Alter, BMI) parallelisiert waren, war eine wichtige Voraussetzung für die Durchführung der Studie. Denn so wurde gewährleistet, dass beide Versuchsgruppen adäquat miteinander verglichen werden konnten.

3.1.2 Fragebögen bzw. Tests

Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen des BDI zwischen Insomniepatienten und gesunden Kontrollen finden ($p > 0,05$).

Allerdings wiesen Kontrollen und Insomniepatienten folgende Abweichungen in anderen Testergebnissen auf:

Es zeigte sich, dass die Insomniepatienten, im Vergleich zu den Kontrollpersonen, über eine subjektiv verminderte Schlafqualität und eine erhöhte Tagesmüdigkeit klagten. Denn die Patienten mit chronischer Insomnie hatten signifikant höhere Werte im PSQI und in der ESS. Im PSQI hatten die Patienten, die an Insomnie litten, einen durchschnittlichen Punktwert von knapp über 10, die Kontrollen kamen dagegen im Mittel nur auf knapp über 3 Punkte ($p < 0,001$). Auch der Punktwert der ESS lag bei den Patienten mit Insomnie signifikant höher ($p < 0,01$).

Aus dem nachfolgenden Boxplot (Abbildung 11) kann man die Unterschiede in den Ergebnissen des PSQI erkennen.

Ähnliches ließ sich auch für die Ergebnisse in der ESS (Abbildung 12) sagen.

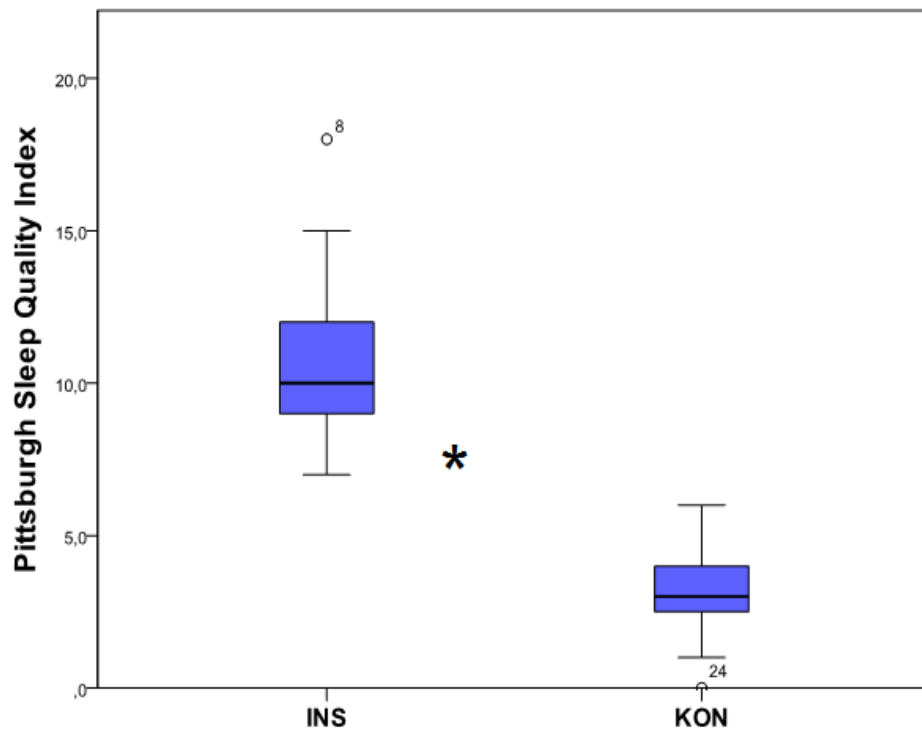


Abbildung 11: Graphischer Vergleich der PSQI-Werte zwischen Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON). * = signifikant, zur Interpretation des Boxplots siehe statistische Methoden (2.5).

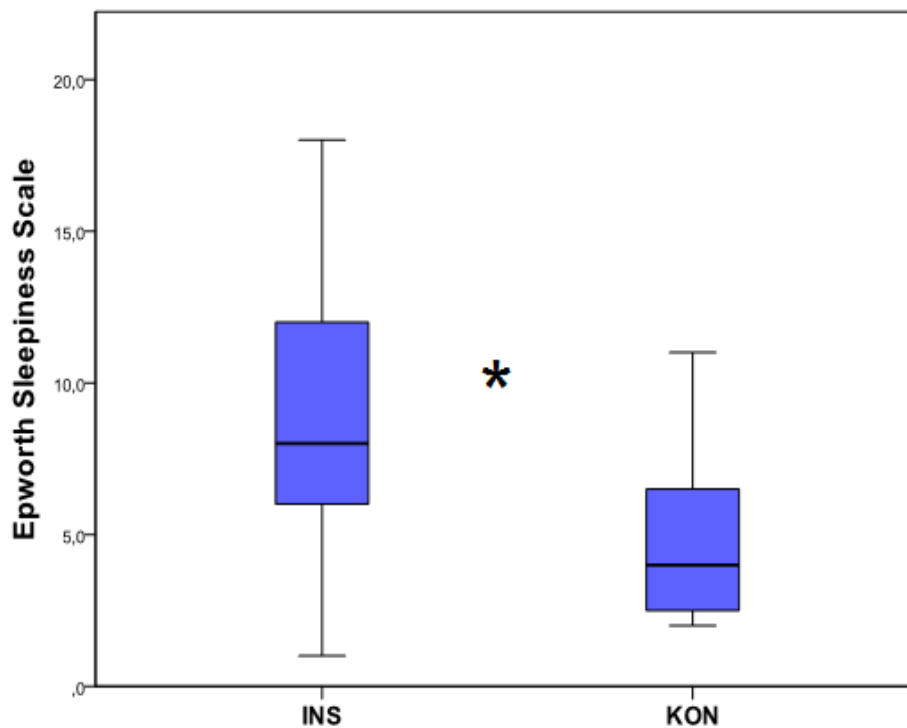


Abbildung 12: Graphischer Vergleich der ESS-Werte zwischen Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON). * = signifikant, zur Interpretation des Boxplots siehe statistische Methoden (2.5).

Auch die Werte der Hamilton Depression Scale (HAMD) und der Hamilton Anxiety Scale (HAMA) lagen bei den Insomniepatienten, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, signifikant höher ($p < 0,001$). Die Patienten mit chronischer primärer Insomnie zeigten somit etwas stärker ausgeprägte depressive und ängstliche Tendenzen, wobei die Ergebnisse beider Versuchsgruppen diesbezüglich bei Weitem noch nicht im klinisch relevanten Bereich lagen. Dies konnte man vor allem bei der Betrachtung der Spannweiten der Ergebnisse von HAMD und HAMA erkennen (Tabelle 11). Passend dazu ist anzumerken, dass sich bei der vorhergegangenen psychiatrischen Untersuchung weder bei Kontrollpersonen noch bei den Insomniepatienten Hinweise auf psychische Erkrankungen ergeben hatten.

3.2 Metabolische Parameter

3.2.1 Glukosestoffwechsel

Der HbA1c, der Nüchternblutzuckerspiegel (FPG), der 30 Minuten-, der 60 Minuten- und der 2 Stundenwert für die Plasmaglukose (PG) sowie die Area under the curve für Glukose (AUCg) wurden in beiden Gruppen mit Hilfe des unabhängigen T-Tests verglichen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Glukoseparameter

	Patienten mit Insomnie (N=17)		Kontrollen (N=15)		p-Werte
HbA1c (%)	5,3	(0,3)	5,4	(0,3)	>0,05
Nüchternblutzucker (FPG) (mg/dl)	97,6	(8,2)	96,3	(10,3)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 30 Minuten (mg/dl)	138,7	(22,1)	156,9	(30,3)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 60 Minuten (mg/dl)	120,3	(20,8)	135,9	(49,9)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 2 Stunden (mg/dl)	100,5	(14,8)	105,1	(28,7)	>0,05
Area under the curve für Glukose (mg/dl)	14043,8	(1319,7)	15422,0	(3710,5)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

* $p < 0,05$, † $p < 0,01$, ‡ $p < 0,001$

Zwischen Insomniepatienten und Kontrollen fanden sich keine signifikanten Unterschiede im HbA1c, in der FPG und in der AUCg (p-Werte >0,05). Auch die Glukosewerte des oralen Glukosetoleranztests waren nach 30 Minuten, nach 60 Minuten und nach 2 Stunden in beiden Gruppen annähernd gleich (p >0,05).

Vergleicht man die Häufigkeiten von normaler Glukosetoleranz (NGT) und verminderter Glukosetoleranz (IGT) in den beiden Studiengruppen erkennt man, dass alle Patienten mit Insomnie eine normale Glukosetoleranz aufwiesen. In der Kontrollgruppe hatten dagegen nur 80 % eine normale Glukosetoleranz, 20 % eine verminderte, wie Tabelle 13 zeigt.

Tabelle 13: Häufigkeit normaler und verminderter Glukosetoleranz bei den Patienten mit Insomnie und den Kontrollen

	Patienten mit Insomnie	Kontrollen
Gesamt	16	15
Normale Glukosetoleranz (NGT)	16 (100%)	12 (80%)
Verringerte Glukosetoleranz (IGT)	0 (0%)	3 (20%)

Von den 17 Probanden mit Insomnie konnte, aufgrund von Problemen bei der Blutabnahme, nur bei 16 Probanden bestimmt werden, ob IGT oder NGT vorlag; NGT = 2h PG <140 mg/dl; IGT = 2h PG ≥140 mg/dl.

$$\chi^2 (1) = 3,54, p >0,05$$

Außerdem wurde die Häufigkeit eines erhöhten Risikos an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken bei den Insomniepatienten und Kontrollen untersucht. Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, hatten die Insomniepatienten seltener ein erhöhtes Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken als die gesunden Kontrollpersonen.

Wie bereits erwähnt, entspricht das erhöhte Risiko einem HbA1c ≥5,5 %, kombiniert mit einer FPG ≥100 mg/dl (Takahashi et al. 2001). Das Risiko an einem Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken lag demzufolge bei den Kontrollen etwas, aber nicht signifikant, höher als bei den Studienteilnehmern mit Insomniebeschwerden.

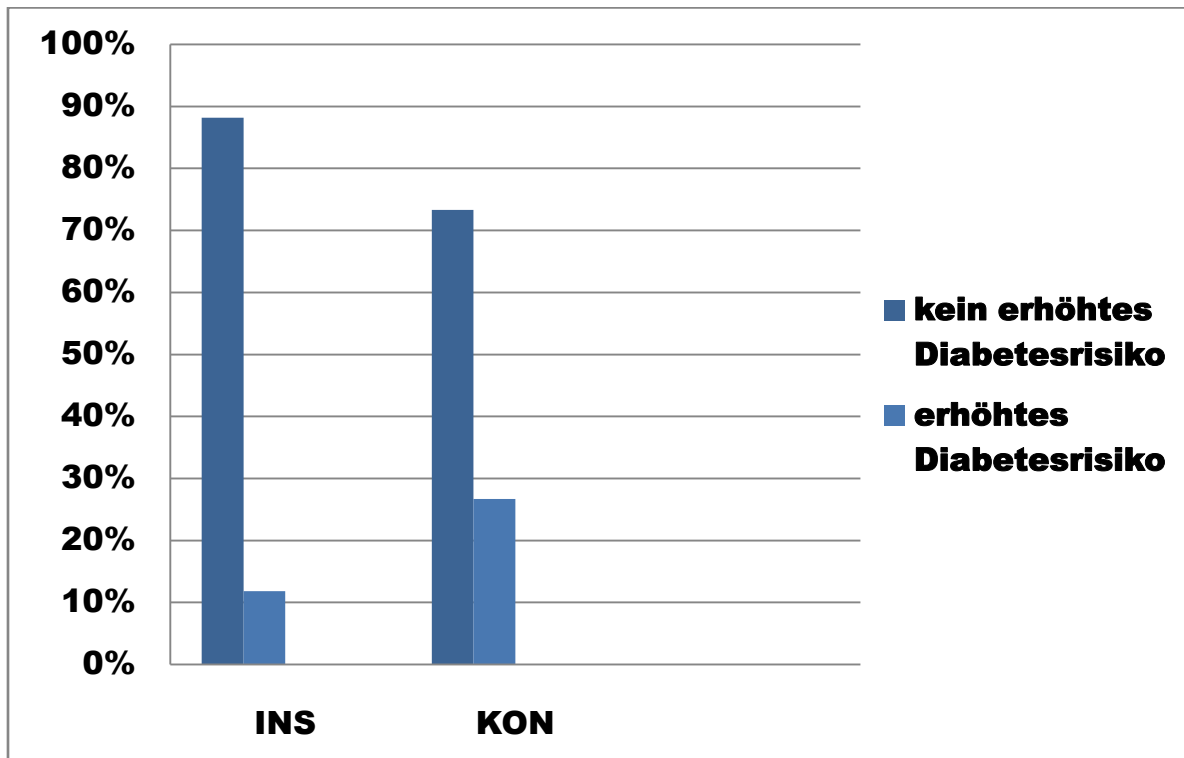


Abbildung 13: Graphische Darstellung des Diabetesrisikos bei Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON).

3.2.2 Andere metabolische Parameter

Die Werte der Triglyceride, des Gesamtcholesterins und des HDL-/LDL-Cholesterins waren in beiden Vergleichsgruppen vergleichbar (Tabelle 14). Der T-Test für unabhängige Stichproben ergab für alle vier Parameter p-Werte $>0,05$. Kontrollen und Insomniepatienten wiesen also keine signifikanten Unterschiede auf.

Tabelle 14: Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL

	Patienten mit Insomnie (N=17)		Kontrollen (N=15)		p-Werte
Triglyceride (mg/dl)	106,7	(52,2)	85,6	(46,3)	$>0,05$
Cholesterin (mg/dl)	210,1	(48,1)	200,9	(46,5)	$>0,05$
HDL-Cholesterin (mg/dl)	55,8	(17,9)	51,5	(14,0)	$>0,05$
LDL-Cholesterin (mg/dl)	129,2	(50,5)	124,3	(41,4)	$>0,05$

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

*p $<0,05$, † p $<0,01$, ‡ p $<0,001$

3.3 Schlafparameter

3.3.1 Allgemeine Schlafparameter

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die allgemeinen Schlafparameter. Analysiert wurde die zweite Nacht im Schlaflabor. Die zweite Nacht gilt nämlich als repräsentativ für das normale Schlafverhalten der Probanden (Agnew et al. 1966).

Tabelle 15: Allgemeine Schlafparameter (2. Nacht)

	Patienten mit Insomnie (N=17)		Kontrollen (N=15)		p-Werte
Time in bed (Minuten)	436,9	(23,5)	432,5	(28,4)	>0,05
Sleep period time (Minuten)	423,4	(22,4)	415,1	(26,0)	>0,05
Total sleep time (Minuten)	363,9	(29,2)	362,4	(22,3)	>0,05
Schlafeffizienz (%)	86,1	(7,0)	87,6	(6,2)	>0,05
Schlaflatenz bis N1 (Minuten)	10,2	(8,3)	8,6	(8,5)	>0,05
Schlaflatenz bis N2 (Minuten)	12,0	(8,3)	11,0	(9,5)	>0,05
Waketime after sleep onset (Minuten)	62,9	(30,7)	61,6	(27,9)	>0,05
REM-Schlaf (Minuten)	73,3	(23,6)	77,0	(21,6)	>0,05
Schlafstadium 1 (N1) (Minuten)	37,4	(14,8)	32,2	(10,7)	>0,05
Schlafstadium 2 (N2) (Minuten)	205,3	(23,3)	205,6	(33,5)	>0,05
Tiefschlaf (N3) (Minuten)	47,9	(21,2)	47,5	(22,1)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

Die Time in bed (TIB), die Sleep period time (SPT), die Total sleep time (TST), die Schlaflatenz bis Schlafstadium 1, die Latenz bis Stadium 2 und die Schlafeffizienz waren in beiden Untersuchungsgruppen vergleichbar. Die p-Werte waren bei allen Parametern >5 Prozent. Auch die Waketime after sleep onset (WASO) und die Dauer von REM-Schlaf, Schlafphase 1 (N1), Schlafphase 2 (N2) und die Dauer des

Tiefschlafs (N3) unterschieden sich zwischen den Insomniepatienten und den Kontrollen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Somit ist die allgemeine Schlafarchitektur in beiden Kollektiven, objektiv betrachtet, nicht unterscheidbar.

3.3.2 Atmung, PLMS und Arousals

Tabelle 16 stellt die Ergebnisse der nächtlichen Atmungs-, PLMS- und der Arousalparameter dar:

Tabelle 16: Atmung, PLMS und Arousals (2. Nacht)

	Patienten mit Insomnie (N=17)		Kontrollen (N=15)		p-Werte
Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde (AHI)	5,6	(6,8)	4,2	(2,6)	>0,05
Sauerstoffsättigungen pro Stunde (ODI)	5,0	(6,1)	3,7	(2,6)	>0,05
Mittelwert der Sauerstoffsättigung (%)	95,2	(0,9)	94,9	(1,3)	>0,05
PLMS-Index pro Stunde	9,8	(15,4)	5,8	(8,4)	>0,05
Arousalanzahl gesamt	62,9	(30,5)	65,7	(26,3)	>0,05
EEG-Arousals gesamt	25,6	(14,3)	35,0	(27,1)	>0,05
EMG-Arousals gesamt	37,4	(28,8)	30,7	(16,8)	>0,05
Arousal-Index pro Stunde	10,5	(5,2)	10,8	(4,0)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

Alle Indices beziehen sich auf die Total sleep time

* $p < 0,05$, † $p < 0,01$, ‡ $p < 0,001$

Atmung

Die Mittelwerte für den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) lagen in beiden Gruppen unter 10 pro Stunde. Zu Beginn der Studie war festgelegt worden, dass beim ambulanten Apnoescreening ein AHI < 10 Voraussetzung für die Studienteilnahme war. Der AHI der Insomniepatienten lag durchschnittlich knapp über 5 pro Stunde, der AHI der Kontrollprobanden betrug im Mittel knapp über 4 pro Stunde. Es ergaben sich also weder bei den Probanden mit chronischer primärer Insomnie noch bei den gesunden Kontrollpersonen Hinweise auf eine nächtliche Atmungsstörung.

Auch die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung unterschieden sich zwischen Kontrollen und Patienten mit chronischer primärer Insomnie nicht signifikant (Tabelle 16). Beim ODI, der Sauerstoffentsättigung pro Stunde, fand man bei den Studienteilnehmern mit Insomnie und bei den Kontrollpersonen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

PLMS-Index

Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des PLMS-Index feststellen. Die PLMS pro Stunde, bezogen auf die Total sleep time (TST), zeigten folglich bei Insomniepatienten und gesunden Probanden keine signifikanten Mittelwertsunterschiede im T-Test für unabhängige Stichproben ($p > 0,05$). Es gab bei beiden Versuchsgruppen keine Hinweise auf periodische Beinbewegungen während des Schlafs.

Arousals

Bei den Patienten mit chronischer Insomnie und bei den Kontrollen wurde zunächst die Gesamt-Arousalzahl verglichen (Tabelle 16).

Zusätzlich wurde noch zwischen kortikalen (EEG-Arousals) und bewegungsassoziierten (EMG-Arousals) Arousals unterschieden. Es zeigten sich vergleichbare Werte in allen drei Parametern mit p-Werten über 0,05.

Somit fand man auch keine signifikanten Unterschiede im Arousal-Index von Patienten mit Insomnie und gesunden Kontrollen.

Abbildung 14 stellt die Arousalzahl, differenziert nach der Arousalqualität, in beiden Versuchsgruppen im Vergleich dar.

Die Gesamtarousalzahl lag bei den Patienten mit Insomnie und bei den Kontrollen knapp über 60.

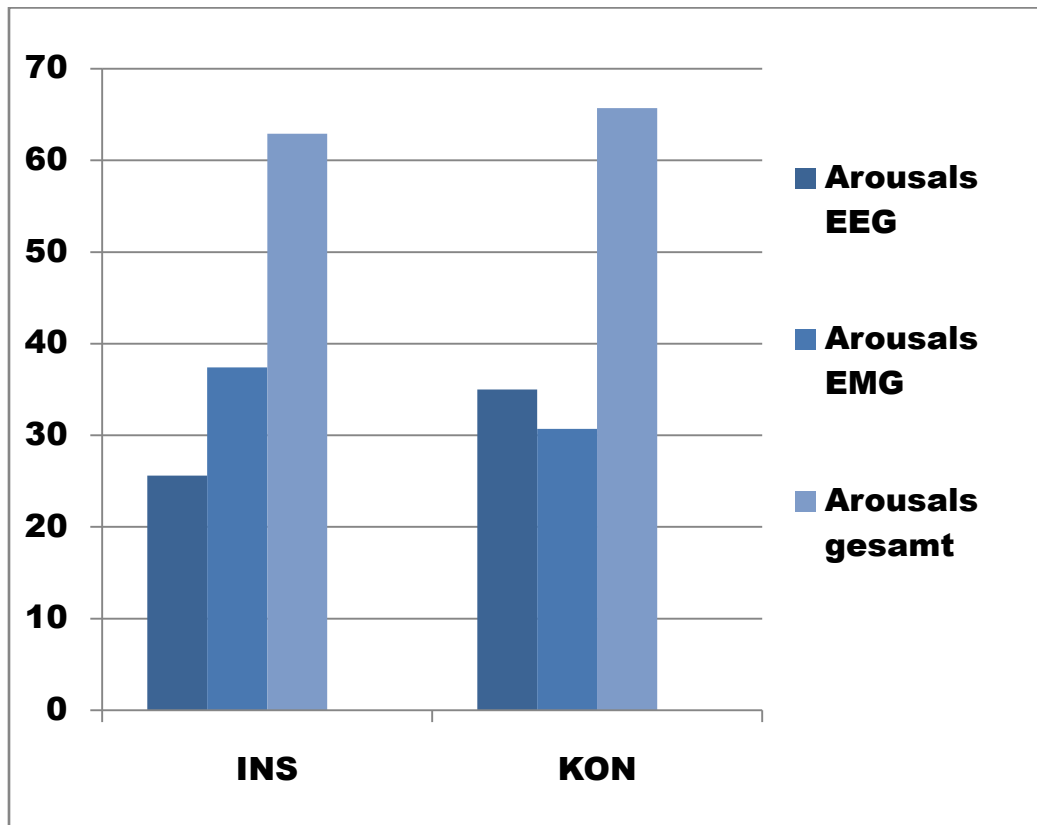


Abbildung 14: Vergleich der Arousalzahl (Mittelwerte) bezüglich ihrer Qualität zwischen Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON).

Die untersuchten Insomniepatienten hatten demzufolge nicht signifikant mehr nächtliche Arousals als ihre gesunden Vergleichspersonen.

Schlussfolgernd kann man annehmen, dass alle untersuchten Schlafparameter in beiden Gruppen in etwa vergleichbar waren.

3.4 Vigilanztest nach Quatember Maly

Die Ergebnisse des Vigilanztests nach Quatember Maly wurden mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Stichproben ebenfalls in beiden Kollektiven untersucht. Tabelle 17 verdeutlicht, dass auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vorlag:

Tabelle 17: Vigilanztest nach Quatember-Maly

	Patienten mit Insomnie (N=17)		Kontrollen (N=15)		p-Werte
Korrekte Reaktion	98,9	(1,7)	99,4	(1,5)	>0,05
Verpasste Reaktion	1,9	(2,4)	1,8	(1,6)	>0,05
Reaktionszeit (Sekunden)	0,44	(0,06)	0,46	(0,05)	>0,05
Variation in der Reaktionszeit	0,2	(0,2)	0,2	(0,2)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

Korrekte Reaktion = Anzahl der richtigen Reaktionen; Verpasste Reaktionen = Anzahl der verpassten Reaktionen; Variation in der Reaktionszeit bei den richtigen Reaktionen.

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

Die korrekte Reaktion, die verpasste Reaktion, die Reaktionszeit und die Variation in der Reaktionszeit wiesen nämlich bei Insomniepatienten und Kontrollpersonen p-Werte über 5 Prozent auf. Somit war, trotz verminderter subjektiver Schlafqualität, bei den Probanden mit chronischer Insomnie die Aufmerksamkeit und Reaktionsbereitschaft, im Vergleich zu den Studienteilnehmern mit gesundem Schlaf, nicht herabgesetzt.

3.5 Korrelative Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern

Da sich bei Kontrollen und Insomniepatienten keine signifikanten Unterschiede in den schlafbezogenen Parametern ergeben hatten, wurden die PSG-Parameter für alle Probanden in Bezug zu den Parametern des Glukosestoffwechsels bzw. zu den Ergebnissen im Vigilanztest gesetzt.

3.5.1 Korrelative Zusammenhänge zwischen den PSG- und Glukoseparametern

Es wurde eine bivariate Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Dabei wurden einige wesentliche Parameter aus der Polysomnographie mit der FPG, dem HbA1c, dem Blutglukosespiegel nach 30 Minuten, nach 60 Minuten und nach 2 Stunden korreliert.

Wie man aus Tabelle 18 entnehmen kann, fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den PSG- und den Glukoseparametern.

Tabelle 18: Korrelation der Glukoseparameter mit den PSG-Parametern unabhängig von der Diagnose (N=31)

	Schlaf-effizienz	Waketime after sleep onset	Arousal-Index	EEG-Arousals	EMG-Arousals	Apnoe-Hypopnoe-Index	PLMS-Index
HbA1c	R=-0,312 p>0,05	R=0,325 p>0,05	R=-0,244 p>0,05	R=-0,266 p>0,05	R=-0,087 p>0,05	R=0,150 p>0,05	R=-0,068 p>0,05
FPG	R=0,009 p>0,05	R=-0,124 p>0,05	R=-0,127 p>0,05	R=-0,244 p>0,05	R=0,070 p>0,05	R=0,192 p>0,05	R=-0,188 p>0,05
PG nach 30 Minuten	R=0,006 p>0,05	R=-0,045 p>0,05	R=-0,016 p>0,05	R=0,093 p>0,05	R=-0,062 p>0,05	R=-0,074 p>0,05	R=-0,197 p>0,05
PG nach 60 Minuten	R=0,036 p>0,05	R=-0,117 p>0,05	R=0,211 p>0,05	R=0,257 p>0,05	R=0,055 p>0,05	R=-0,047 p>0,05	R=-0,056 p>0,05
2-h-PG	R=0,225 p>0,05	R=-0,186 p>0,05	R=0,263 p>0,05	R=0,139 p>0,05	R=0,207 p>0,05	R=0,199 p>0,05	R=0,218 p>0,05

Von den insgesamt 32 Probanden konnte, aufgrund von Problemen bei der Blutabnahme, nur bei 31 Probanden eine Korrelationsanalyse mit allen oben genannten Glukose-Parametern durchgeführt werden; PG= Plasmaglukosespiegel; FPG= Fasting plasma glucose (Nüchternblutzuckerspiegel);

R= Korrelationskoeffizient;

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

3.5.2 Korrelative Zusammenhänge zwischen den PSG-Parametern und den Ergebnissen des Vigilanztests

Auch hier fanden sich bei allen Studienteilnehmern keine signifikanten Korrelationen zwischen den Parametern aus der Polysomnographie und dem Vigilanztest nach Quatember-Maly (Tabelle 19).

Tabelle 19: Korrelation der Ergebnisse des Vigilanztests mit den PSG-Parametern unabhängig von der Diagnose (N=32)

	Schlaf-effizienz	Waketime after sleep onset	Arousal-Index	EEG-Arousals	EMG-Arousals	Apnoe-Hypopnoe-Index	PLMS-Index
Korrekte Reaktion	R= 0,186 p>0,05	R= -0,118 p>0,05	R= -0,302 p>0,05	R= -0,259 p>0,05	R= -0,072 p>0,05	R= -0,083 p>0,05	R= 0,039 p>0,05
Verpasste Reaktion	R= -0,172 p>0,05	R= 0,112 p>0,05	R= -0,092 p>0,05	R= -0,067 p>0,05	R= -0,103 p>0,05	R= 0,077 p>0,05	R= -0,220 p>0,05
Reaktionszeit	R= -0,063 p>0,05	R= 0,042 p>0,05	R= 0,050 p>0,05	R= 0,078 p>0,05	R= -0,014 p>0,05	R= 0,013 p>0,05	R= 0,035 p>0,05
Variation in der Reaktionszeit	R= 0,139 p>0,05	R= -0,058 p>0,05	R= -0,077 p>0,05	R= 0,067 p>0,05	R= -0,148 p>0,05	R= 0,122 p>0,05	R= -0,560 p>0,05

R= Korrelationskoeffizient;

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

3.6. Glukosestoffwechsel in Abhängigkeit von der Schlafgüte

Unabhängig von der Unterteilung der Studienteilnehmer in Kontrollen und Insomniepatienten sollte zusätzlich die Schlafgüte hinsichtlich einiger bedeutsamer Glukoseparameter untersucht werden. Die Schlafgüte sollte durch die Mediane von Total sleep time, Schlaffeffizienz, Tiefschlaf und durch den Median des Arousalindex pro Stunde abgebildet werden. Die Mediane dieser PSG-Parameter dienten als Cut-Off-Werte. Die Studienteilnehmer wurden, anstatt nach ihrer Diagnose, danach eingeteilt, ob ihre Werte ober- oder unterhalb des jeweiligen Medians lagen. Die beiden Gruppen wurden in Hinblick auf den Glukosestoffwechsel mit Hilfe des unabhängigen T-Tests verglichen. Die nachfolgenden Tabellen (Tabellen 20-23) fassen die Ergebnisse zusammen:

Tabelle 20: Total Sleep Time und Glukosestoffwechsel

	Total sleep time ≥364,8 Minuten (N=16)		Total sleep time <364,8 Minuten (N=15)		p-Werte
Nüchternglukosespiegel (mg/dl)	96,9	(9,5)	96,5	(9,1)	>0,05
HbA1c (%)	5,3	(0,3)	5,4	(0,3)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 30 Minuten (mg/dl)	150,8	(35,5)	143,9	(17,0)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 60 Minuten (mg/dl)	132,9	(44,7)	122,5	(29,8)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 2 Stunden (mg/dl)	103,8	(18,6)	101,6	(26,4)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

Von den insgesamt 32 Probanden konnte, aufgrund von Problemen bei der Blutabnahme, nur bei 31 Probanden ein T-Test mit allen oben genannten Glukose-Parametern durchgeführt werden;

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

Tabelle 21: Schlafeffizienz und Glukosestoffwechsel

	Schlafeffizienz ≥87,7 % (N=15)		Schlafeffizienz <87,7 % (N=16)		p-Werte
Nüchternglukosespiegel (mg/dl)	95,5	(9,6)	97,9	(8,9)	>0,05
HbA1c (%)	5,3	(0,2)	5,4	(0,4)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 30 Minuten (mg/dl)	142,9	(29,4)	151,7	(26,6)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 60 Minuten (mg/dl)	122,9	(38,5)	132,6	(38,1)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 2 Stunden (mg/dl)	107,6	(17,9)	98,1	(25,6)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

Von den insgesamt 32 Probanden konnte, aufgrund von Problemen bei der Blutabnahme, nur bei 31 Probanden ein T-Test mit allen oben genannten Glukose-Parametern durchgeführt werden;

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

Tabelle 22: Tiefschlafdauer und Glukosestoffwechsel

	Tiefschlaf ≥51,3 Minuten (N=16)		Tiefschlaf <51,3 Minuten (N=15)		p-Werte
Nüchternglukosespiegel (mg/dl)	96,4	(8,9)	97,1	(9,7)	>0,05
HbA1c (%)	5,3	(0,3)	5,4	(0,4)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 30 Minuten (mg/dl)	154,4	(22,8)	139,9	(31,5)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 60 Minuten (mg/dl)	141,1	(43,4)	113,9	(25,7)	<0,05
Blutglukosespiegel nach 2 Stunden (mg/dl)	106,7	(22,5)	98,5	(22,2)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

Von den insgesamt 32 Probanden konnte, aufgrund von Problemen bei der Blutabnahme, nur bei 31 Probanden ein T-Test mit allen oben genannten Glukose-Parametern durchgeführt werden;

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

Tabelle 23: Arousalindex und Glukosestoffwechsel

	Arousalindex ≥9,2/Stunde (N=15)		Arousalindex <9,2/Stunde (N=16)		p-Werte
Nüchternglukosespiegel (mg/dl)	97,7	(9,5)	96,8	(9,1)	>0,05
HbA1c (%)	5,2	(0,3)	5,4	(0,4)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 30 Minuten (mg/dl)	148,2	(37,9)	146,6	(14,7)	>0,05
Blutglukosespiegel nach 60 Minuten (mg/dl)	137,5	(47,6)	118,9	(24,3)	<0,05
Blutglukosespiegel nach 2 Stunden (mg/dl)	110,3	(25,4)	95,6	(16,9)	>0,05

Die Daten sind als Mittelwerte angegeben (Standardabweichung)

Von den insgesamt 32 Probanden konnte, aufgrund von Problemen bei der Blutabnahme, nur bei 31 Probanden ein T-Test mit allen oben genannten Glukose-Parametern durchgeführt werden;

*p <0,05, † p <0,01, ‡ p <0,001

Es konnten somit keine signifikanten Unterschiede im Glukosestoffwechsel bei den Studienteilnehmern mit Werten ober- und unterhalb der jeweiligen Mediane gefunden werden. Aus Tabelle 23 ergab sich zwar im OGTT ein signifikanter Unterschied beim Glukosespiegel nach 60 Minuten. Dieser wurde allerdings durch die anderen Werte (Glukosespiegel nach 30 Minuten und nach 2 Stunden etc.) wieder relativiert.

4.Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

An der vorliegenden Studie nahmen insgesamt 32 Probanden im Schlafmedizinischen Zentrum des Klinikum Ingolstadt teil. Von diesen erfüllten 17 Teilnehmer die DSM-IV-Kriterien für eine chronische primäre Insomnie. Die übrigen 15 Studienteilnehmer waren gesunde Kontrollpersonen. Diese beiden Gruppen waren hinsichtlich Geschlecht, Alter und BMI parallelisiert, damit sie angemessen miteinander verglichen werden konnten.

Zentrales Ziel der Studie war es die Auswirkungen chronischer primärer Insomnie auf den Glukosestoffwechsel zu untersuchen, da sich bereits aus anderen Studien Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und einem gestörten Glukosestoffwechsel ergeben hatten (Schmid et al. 2011, Keckeis et al. 2010).

Es fanden sich dabei jedoch keine signifikanten Abweichungen bei den HbA1c-Werten, beim Nüchternglukosespiegel und auch nicht in der Glukose-AUC zwischen den untersuchten Gruppen. Ebenso verhielt es sich mit den Ergebnissen des oralen Glukosetoleranztests. Alle Patienten mit chronischer primärer Insomnie hatten eine normale Glukosetoleranz. Drei Probanden der Kontrollgruppe (20%) wiesen eine gestörte Glukosetoleranz auf, 12 Kontrollen (80%) zeigten einen normalen Zuckerstoffwechsel. Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen lagen nicht vor.

Untersucht wurde außerdem das Risiko der Probanden an einem Diabetes zu erkranken. Ein erhöhtes Diabetesrisiko wurde dabei als eine Kombination aus einem erhöhten HbA1c ($\geq 5,5\%$) und einem erhöhten Nüchternglukosespiegel (FPG $\geq 100\text{mg/dl}$) definiert. Das Diabetesrisiko unterschied sich bei Kontrollen und Insomniepatienten nicht signifikant.

Somit war der Glukosemetabolismus der Patienten mit Insomnie, verglichen mit der Kontrollgruppe, nicht wesentlich beeinträchtigt.

Auch die anderen metabolischen Parameter (Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin) unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

Da ein gestörter Glukosemetabolismus möglicherweise mit den objektiven Schlafparametern und nicht allein mit subjektiven Beschwerden zusammenhängt, war ein weiteres Ziel der Studie die Schlafarchitektur der Patienten mit Insomnie objektiv mit dem Schlaf der gesunden Kontrollgruppe zu vergleichen.

Hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede bei den allgemeinen Schlafparametern gefunden werden. So war zum Beispiel die Schlafeffizienz bei den Patienten mit Insomnie und bei den Kontrollpersonen in etwa vergleichbar.

Die Schlaflatenz bis zum Schlafstadium N2, die Dauer der einzelnen Schlafphasen und auch die WASO und die TST stimmten ebenfalls überein. Bei den nächtlichen Arousals, der Atmung und den PLMS stellten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen heraus.

Trotz subjektiv schlechterem Nachtschlaf schien, objektiv betrachtet, die Schlafarchitektur und –effizienz der Patienten, die unter Insomniebeschwerden litten, nicht signifikant schlechter zu sein als bei den gesunden Studienteilnehmern.

Neben Stoffwechsel- und Schlafparametern wurde außerdem die Tagesschläfrigkeit, die subjektive Schlafqualität, Depressivität bzw. Angst und Panik bei den Patienten mit Insomnie und den Kontrollen untersucht. Dies wurde anhand von Übereinstimmungen und Unterschieden in den Testergebnissen von PSQI, ESS, BDI, HAMD und HAMA getan. Dabei ergaben sich vergleichbare Werte im BDI zwischen Insomniepatienten und der Kontrollgruppe. Allerdings zeigten sich bei den Patienten mit Insomniebeschwerden signifikant höhere Punktzahlen im PSQI, in der ESS und in der HAMD und HAMA.

Als letztes wurden noch die Ergebnisse im Vigilanztest nach Quatember-Maly verglichen, um herauszufinden, ob sich der subjektiv gestörte Schlaf der Insomniepatienten auf die Reaktionsfähigkeit auswirkt. Jedoch konnte dabei keine Einschränkung der Aufmerksamkeit bzw. Leistungsfähigkeit bei den Probanden mit Schlafstörung, im Vergleich zu den Kontrollen, gefunden werden.

4.2 Insomnie und Metabolismus

4.2.1 Glukosestoffwechsel

Keckeis et al. (2010) hatten bereits, wie die vorliegende Studie bestätigt, keine gestörte Glukosetoleranz bei Probanden mit Insomnie gefunden.

Von Keckeis et al. wurden, wie schon erwähnt, Insomniepatienten, OSAS- und RLS-Patienten im Hinblick auf den Zuckerstoffwechsel untersucht. Dabei wiesen die Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und die RLS-Patienten einen erhöhten HbA1c und einen erhöhten Nüchternblutzuckerspiegel auf. Außerdem fand man bei den Probanden mit OSAS ein höheres Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken als bei den restlichen Untersuchungsgruppen, was sich jedoch eventuell auf die höheren BMI-Werte in der Gruppe der Patienten mit Schlafapnoe zurückführen lässt. Der Grund für die verminderte Glukosetoleranz wurde in einer vermehrten Arousalzahl und somit in der Aktivierung des sympathischen Nervensystems gesehen. Der Blutdruck und die Herzfrequenz steigen gemäß dieser Hypothese an, was zu einem Risikofaktor für die Entstehung des metabolischen Syndroms wird. Während die Glukosetoleranz bei den Studienteilnehmern mit OSAS und RLS verringert war, konnte man bei den Insomniepatienten auch hier keine Veränderungen in der Glukosehomöostase feststellen. Keckeis et al. führten dies darauf zurück, dass bei den Insomniepatienten der Schlaf eventuell nicht durch apnoe- bzw. bewegungsbedingte Arousals gestört war.

In einer weiteren Studie (Nakajima et al. 2008) konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen Insomniebeschwerden bzw. Ein- und Durchschlafstörungen und dem HbA1c gefunden werden.

Andere Daten deuten allerdings auf eine Assoziation zwischen Insomnie und dem HbA1c-Wert hin. So konnten Kachi et al. (2011) eine lineare Beziehung zwischen dem Langzeitblutzuckerwert und subjektiven Durchschlafstörungen bzw. frühmorgendlichem Erwachen aufzeigen. Dieser Zusammenhang ließ sich jedoch nicht zwischen Einschlafstörungen und dem HbA1c herstellen. Bei Kachi et al. basierten die Beschwerden der Probanden allerdings rein auf Selbstbeurteilungsfragebögen. Objektive PSG-Parameter wurden nicht erhoben. Somit sind die Beschwerden der Studienteilnehmer rein subjektiv und nicht durch objektive Daten belegt. Sie lassen sich demzufolge nicht direkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichen. Zudem könnten die Abweichungen zwischen

der Studie von Kachi et al. und der vorliegenden Studie unter anderem darin begründet liegen, dass es sich bei der Untersuchung von Kachi et al. um eine Querschnittsstudie handelte. Daraus ist nicht direkt ersichtlich, ob die Insomniebeschwerden das Risiko für Diabetes erhöht hatten oder ob umgekehrt die veränderte Glukosestoffwechsellaage die Insomnie begünstigt hatte. Auffällig ist auch, dass die Probanden mit Insomnie in der Untersuchung von Kachi et al. häufig ehemalige Raucher waren und Rauchen nachweislich mit einem erhöhten Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken verbunden ist (Willi et al. 2007). Rauchen könnte somit eine konfundierende Variable dargestellt haben. Außerdem wurden zwar Kovariablen, wie Alter, BMI, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität usw., berücksichtigt, jedoch könnten andere nicht berücksichtigte Variablen, wie z. B. das Vorliegen eines OSAS oder RLS, fälschlicherweise zu einem Diabetes mellitus, einer Insomnie oder einer Assoziation zwischen beidem beigetragen haben.

Auch Yamamoto et al. (2010) untersuchten Zusammenhänge zwischen Insomniesymptomen und Diabetes und berichteten, dass Insomnie zu einer erhöhten Insulinresistenz und zu einer verstärkten Insulinausschüttung führt. Jedoch muss hierbei beachtet werden, dass Yamamoto et al. Probanden im Alter von 75 Jahren und älter untersucht hatten. Da vor allem hohes Alter auch einen Risikofaktor für Diabetes mellitus Typ 2 darstellt (Gottlieb et al. 2005), sind auch diese Ergebnisse nicht mit den Resultaten aus der vorliegenden Untersuchung vergleichbar. Außerdem wurden auch hier keine objektiven PSG-Daten erhoben.

Wie schon in der Einleitung betont wurde, gibt es eine Reihe von Studien, welche bei Gesunden das Schlafverhalten in Bezug zum (Glukose-) Metabolismus setzen.

So wurde ein Experiment (Buxton et al. 2010) mit 20 gesunden, jungen Männern zwischen 20 und 35 Jahren durchgeführt, bei dem die Probanden eine Woche lang einer Schlafrestriktion unterzogen wurden. Das Resultat: Die Insulinsensitivität hatte bereits nach einer Woche mit verkürzter Schlafdauer signifikant abgenommen.

Spiegel et al. (2005) konnten ebenfalls zeigen, dass chronischer Schlafmangel ein Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 und Insulinresistenz darstellt. Schlafmangel und Schlafstörungen könnten demnach sowohl direkt den Glukosestoffwechsel stören, als auch indirekt durch Appetitsteigerung und konsekutive Gewichtszunahme die Sensitivität für Insulin herabsetzen und zum Risikofaktor für Diabetes werden.

Dies bestätigte auch eine andere Studie (Gottlieb et al. 2005). Bei einer durchschnittlichen Schlafdauer von 6 Stunden oder weniger konnte man eine höhere Prävalenz für Diabetes und IGT, unabhängig vom Vorliegen von Insomniebeschwerden, feststellen. Daraus lässt sich schließen, dass nicht nur durch eine Schlafstörung induzierter Schlafmangel, sondern auch freiwillig herbeigeführte verkürzte Schlafzeit ein bedeutender Faktor für die Entstehung eines Diabetes ist.

Eine noch spezifischere Korrelation zwischen Diabetes mellitus Typ 2 und dem Tiefschlaf (SWS) entdeckten Tasali et al. (2008). Danach ist die Glukosetoleranz abhängig von hormonellen Veränderungen, die sich im Tiefschlaf manifestieren. Anhand von variablen akustischen Stimuli wurden die Tiefschlafphasen unterdrückt. Dadurch kam es zu einer Sympathikusaktivierung, was zur Folge hatte, dass die Insulinausschüttung und –sensitivität abnahmen.

Dass aber in der vorliegenden Studie weder die Schlafdauer noch der SWS bei den Insomniepatienten, verglichen mit dem Schlaf der gesunden Kontrollen, vermindert waren, könnte sehr wahrscheinlich die Erklärung dafür sein, weshalb auch der Glukosestoffwechsel nicht im negativen Sinne verändert war. Insomniepatienten können nämlich tatsächlich einen gestörten Glukosestoffwechsel aufweisen. Allerdings ist das nur wahrscheinlich, wenn auch der Schlaf objektiv gestört ist. In der vorliegenden Studie wurden zwar keine Korrelationen der Schlaf- und Glukoseparameter gefunden, allerdings war die Spannbreite auch sehr gering und trotzdem noch im Bereich der Normwerte.

Wäre die PSG bei den Probanden mit Insomnie deutlich pathologisch ausgefallen, hätte es also durchaus sein können, dass die Insomniepatienten einen erhöhten HbA1c, eine erhöhte FPG und ein höheres Diabetesrisiko gehabt hätten. Diese Vermutung wird von den Ergebnissen einer anderen Studie (Vgontzas et al. 2009) unterstützt, die zu dem Ergebnis führte, dass erst eine objektiv verkürzte Schlafdauer (≤ 5 Stunden), kombiniert mit Symptomen einer Insomnie, zu einem gesteigerten Risiko führt an Diabetes zu erkranken. Dabei ist die objektive Erfassung der Schlafparameter von immenser Bedeutung. Denn die objektiv gemessene Schlafdauer ist etwas anderes, als von Probanden selbst auszufüllende Fragebögen auszuwerten (Aldabal und Bahammam 2011). Vgontzas et al. (2013) fanden außerdem, dass die Schlafdauer bei Insomnie einen zuverlässigen Marker für den Schweregrad der biologischen bzw. medizinischen Auswirkungen bei Insomnie

darstellt. Dagegen scheint Insomnie mit normaler Schlafdauer zwar psychische Auswirkungen zu haben, jedoch ohne physisches Korrelat (Vgontzas et al. 2013). Auch Seelig et al. (2013) verglichen Insomniepatienten und Kontrollen und konnten dabei keinen gestörten Glukosestoffwechsel bei den Patienten mit Insomnie finden. Das lässt sich ebenfalls dadurch erklären, dass die Insomniepatienten in der Studie von Seelig et al., im Vergleich zu den Kontrollen, keine pathologischen PSG-Befunde und auch keine signifikant verkürzte Schlafzeit aufwiesen.

Auf diese Weise lässt sich auch erklären weshalb diverse Studien, die den Zusammenhang zwischen Insomniebeschwerden und dem Glukosestoffwechsel untersuchten zu divergierenden Ergebnissen kamen. So konnten zwar nachweislich in einigen Untersuchungen positive Korrelationen zwischen Insomniesymptomen und einem gestörten Zuckerstoffwechsel gefunden werden (Kachi et al. 2011, Kawakami et al. 2004, Meisinger et al. 2005), jedoch ohne dass objektive PSG-Parameter erhoben worden waren. Die Insomniebeschwerden und ihre Ausprägungen basierten in diesen Studien auf reinen Selbstbeurteilungsfragebögen der Probanden und geben somit keine Hinweise auf den tatsächlichen Nachtschlaf.

Die Diagnosestellung bei Insomnie ist kritisch zu betrachten. Dabei handelt es sich nämlich um eine Diagnose, die auf rein subjektiv wahrgenommenen Symptomen basiert. Denn ob die Schlafqualität eingeschränkt ist, lässt sich nicht ohne Weiteres objektivieren. Es gibt nämlich Personen, die trotz unauffälliger Polysomnographie ihre Schlafqualität als stark eingeschränkt empfinden. Schlaf wird als Wachheit wahrgenommen und die Patienten empfinden aufgrund der vermeintlichen Schlaflosigkeit einen hohen Leidensdruck (Mercer et al. 2002, McCall und Edinger 1992). Das könnte erklären, weshalb die Probanden mit chronischer Insomnie in der vorliegenden Studie objektiv vergleichbare Schlafparameter wie die gesunden Kontrollen aufwiesen und dennoch über Ein- und Durchschlafbeschwerden klagten. Umgekehrt betrachten andere Personen mit extrem auffälligen PSG-Befunden ihren Schlaf nicht als gestört und überschätzen ihre Schlafdauer und –effizienz (Trajanovic et al. 2007).

All das legt den Verdacht nahe, dass Insomnie alleine nicht automatisch Einfluss auf die Glukosehomöostase hat, sondern, dass gleichzeitig eine objektiv verkürzte Schlafdauer bzw. eine verringerte Schlafeffizienz vorliegen müssen.

4.2.2 Andere metabolische Parameter

Die Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen keine negativen Auswirkungen von Insomnie auf den Fettstoffwechsel. Denn die Parameter des Fettstoffwechsels (Triglyceride, HDL-, LDL- und Gesamtcholesterin) waren nicht signifikant schlechter als in der Kontrollgruppe.

Jedoch konnten einige Untersuchungen (Kaneita et al. 2008) zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen Schlafmangel und Dyslipidämie gibt. Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass bei Frauen über 20, die weniger als fünf oder mehr als acht Stunden pro Nacht schliefen, sowohl die Serumtriglyceride als auch das Gesamtcholesterin erhöht waren. Im Gegensatz dazu war das HDL-Cholesterin, das als protektiver Faktor für Herz-Kreislauf-erkrankungen gilt (Farbstein und Levy 2012), in der Studie von Kaneita et al. erniedrigt. Auch Gangwisch et al. (2010) erachten eine kurze Schlafdauer als Risikofaktor für Hypercholesterinämie.

Diese Ergebnisse stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie. Denn sowohl die Probanden mit Insomniebeschwerden als auch die gesunden Kontrollpersonen hatten eine TST von mehr als sechs Stunden. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Schlafzeit nicht verkürzt oder verlängert war und deshalb auch nicht von veränderten metabolischen Parametern auszugehen ist. So unterschied sich auch in einer anderen Studie (Seelig et al. 2013) der Lipidstoffwechsel von Insomniepatienten nicht signifikant von dem der Kontrollpersonen, was ebenso auf die unauffälligen PSG-Befunde der Patienten mit Insomnie zurückgeführt werden kann.

Auch dies spricht dafür, dass chronische Insomnie alleine den Metabolismus nicht negativ beeinflusst und somit auch die Blutfette nicht zwangsläufig verändert.

4.3 Schlafparameter

4.3.1 Allgemeine Parameter

Die allgemeinen Schlafparameter unterschieden sich bei den Probanden mit chronischer Insomnie und den gesunden Kontrollen nicht signifikant.

Das deckt sich weitgehend mit den Studienergebnissen von Riemann et al. (2002). Riemann et al. verglichen ebenfalls die PSG-Daten von Insomniepatienten mit denen von Kontrollpersonen und kamen zu dem Ergebnis, dass alle Schlafparameter in beiden Gruppen vergleichbar waren. Lediglich der Anteil des REM-Schlafs war bei den Patienten mit Insomnie verringert. Auch Orff et al. (2007) konnten keine Unterschiede in den PSG-Daten von Insomniepatienten und Kontrollen feststellen.

Bei einzelnen PSG-Parametern ließen sich in einigen Studien Unterschiede zwischen Kontrollen und Insomniepatienten finden. So hatten zum Beispiel die Insomniepatienten bei Rodenbeck et al. (2000) eine verminderte Schlafeffizienz und eine signifikant höhere WASO im Vergleich zu gesunden Schläfern.

Diese Unterschiede zwischen den einzelnen Studienergebnissen weisen darauf hin, dass Patienten mit Insomnie eine sehr heterogene Gruppe bezüglich der einzelnen Schlafparameter darstellen. Somit kann man von Insomnie nicht automatisch auf einen objektiv veränderten PSG-Befund schließen (Rosa und Bonnet 2000).

Es gibt Hinweise dafür, dass verkürzte Schlafzeiten von weniger als sechs Stunden den HbA1c signifikant erhöhen (Nakajima et al. 2008). Sowohl die Insomniepatienten als auch die Kontrollen der vorliegenden Studie schliefen im Schnitt mehr als sechs Stunden. Es lag also keine extrem verkürzte Schlafzeit vor, was erklärt, weshalb auch der Glukosestoffwechsel der Insomniepatienten nicht beeinträchtigt war.

Vor allem eine Abnahme des SWS wird in Verbindung mit einer verminderten Insulinsensitivität gebracht (Tasali et al. 2008). Umgekehrt konnte bei Typ 2 Diabetikern ein verringerter Anteil an SWS festgestellt werden (Pallayova et al. 2010). Der SWS-Anteil der Patienten mit chronischer primärer Insomnie unterschied sich in der vorliegenden Untersuchung nicht signifikant vom SWS-Anteil der gesunden Kontrollpersonen. Andere Studien zum SWS-Anteil bei Insomnie führten bisher zu inkonsistenten Ergebnissen. Während Pigeon et al. (2006) eine Reduktion im SWS bei Insomniepatienten fanden, ließ sich in den meisten anderen Studien kein verkürzter SWS, im Vergleich zu gesunden Schläfern, nachweisen (Feige et al. 2008,

Rosa und Bonnet 2000, Riemann et al. 2002). Auch hier wird deutlich, dass Insomniepatienten hinsichtlich ihrer objektiven Schlafparameter eine sehr heterogene Gruppe sind.

Da die Insomniepatienten in unsere Studie weder eine pathologische PSG noch einen gestörten Glukosestoffwechsel hatten, wird die These unterstützt, dass erst ein objektiv gestörter Schlaf bei Insomniepatienten zu Veränderungen im Stoffwechsel führt.

4.3.2 Arousals

Verschiedene Veröffentlichungen gehen von einem Hyperarousal im Zusammenhang mit Insomnie aus. Es gibt nämlich Anhaltspunkte dafür, dass bei Insomniepatienten ein Wechselspiel zwischen kognitiver, emotionaler und vegetativer Übererregung in Kombination mit dysfunktionalen Verhaltensmustern zur Aufrechterhaltung und Chronifizierung der Beschwerden beiträgt (Riemann et al. 2010).

So konnten Perlis et al. (2001) bei der Analyse mehrerer Studien eine ungewöhnlich hohe β -Aktivität im EEG von Insomniepatienten während des Schlafs finden. Dabei wurden mehrere vorherige Studien (Merica und Gaillard 1992, Freedman 1986) analysiert, die alle im vermehrten Anteil von β -Wellen im EEG bei Patienten mit Insomnie übereinstimmten. Dieser könnte für eine Überaktivität im zentralen Nervensystem sprechen. Denn β -Aktivität tritt normalerweise vor allem im Wachzustand bei Konzentration und einem hohen Aufmerksamkeitsniveau auf. Die erhöhte kognitive Aktivität bei Insomniepatienten könnte demnach zu einer erhöhten Vigilanz und folglich zu Ein- und Durchschlafschwierigkeiten führen.

Wolynczyk-Gmaj et al. (2011) untersuchten außerdem das Wach-EEG von Patienten mit primärer Insomnie und stellten eine verminderte Anzahl an Theta-Wellen und ein vermehrtes Auftreten von β -Aktivität fest, was auch tagsüber für eine Hyperaktivität im EEG spricht. Wolynczyk-Gmaj et al. konnten, wie in der vorliegenden Studie, allerdings ebenfalls kaum Unterschiede zwischen Insomniepatienten und Kontrollprobanden hinsichtlich der klassischen PSG-Parameter feststellen. Die Unterschiede in den PSG-Befunden wurden jedenfalls nicht als gravierend genug betrachtet, um die Insomniebeschwerden tagsüber zu erklären. Vielmehr gingen Wolynczyk-Gmaj et al. davon aus, dass der Schlüssel, um die Pathogenese der Insomnie zu verstehen, in einem Hyperarousal begründet liegt, das 24 Stunden lang

besteht. Riemann et al. (2010) teilten ebenfalls die Überzeugung, dass bei primärer Insomnie sowohl tagsüber als auch nachts ein erhöhtes Arousal besteht. Darüber lässt sich jedoch anhand der vorliegenden Studie keine Aussage machen, da die EEG-Parameter tagsüber, im Wachzustand, nicht detailliert untersucht wurden.

Auch Nofzinger et al. (2004) gingen der Hyperarousal-Theorie auf den Grund und fanden heraus, dass es bei gesunden Probanden zu einer relativen Abnahme des Gehirnmetabolismus beim Übergang vom Wachzustand in den Non-REM-Schlaf kommt. Diese Verminderung des Gehirnstoffwechsels findet sich beim Gesunden auch im Thalamus, im vorderen und hinteren Gyrus cinguli, bilateral im frontalen, im medialen präfrontalen, im linken occipitoparietalen und im rechten temporoparietalen Kortex. Bei den Insomniepatienten konnte zwar auch eine ähnliche Reduktion im Gehirnmetabolismus festgestellt werden, allerdings nicht im Thalamus, dem vorderen Gyrus cinguli oder dem medialen präfrontalen Kortex. Vor allem dem Thalamus wird jedoch eine Filterfunktion bei der Verarbeitung von Sinneseindrücken im Schlaf zugeschrieben (Coulon et al. 2012). Dieser Hypermetabolismus in bestimmten Gehirnregionen während des Schlafs spricht für die Theorie eines Hyperarousals beim Bestehen von Insomniebeschwerden. Denn wichtige Mechanismen, die die Gehirnaktivität im Schlaf herabsetzen, greifen bei Insomnie scheinbar nicht. Die Gehirnaktivität bei Insomniepatienten ist, verglichen mit der von gesunden Schläfern, erhöht. Dies scheint zumindest bei einigen Insomniepatienten der Fall zu sein.

In der vorliegenden Studie wurden in erster Linie gemäß der AASM-Kriterien (Iber 2007) definierte Arousals untersucht, da sie Aktivierungsreaktionen im Schlaf darstellen und diesen fragmentieren. Denn es gibt eine Reihe von Untersuchungen, die Schlafstörungen in Verbindung mit einem fragmentierten Schlaf bringen und die auf eine Assoziation zwischen Schlaffragmentierung und einem gestörten Glukosemetabolismus hindeuten. Stamatakis et al. (2010) kamen beispielsweise zu dem Ergebnis, dass fragmentierter Schlaf zu einer Abnahme der Insulinsensitivität und zu einer Insulinresistenz führt. Durch auditorische Reize wurden Arousals bei Probanden initiiert, die zu einer erhöhten Sympathikusaktivität und einer verminderten Parasympathikusaktivität führten. Diese erhöhte sympathische Aktivität wird als prädisponierend für Übergewicht und Typ 2 Diabetes erachtet (Nonogaki 2000). Auch Keckeis et al. (2010) sahen vermehrte Arousals, die eine Fragmentation des Schlafs hervorrufen, als Ursache für den gestörten Glukosestoffwechsel bei OSAS- und RLS-Patienten an. Ronksley et al. (Ronksley et al. 2009) führten die

Assoziation von Diabetes und OSAS ebenfalls auf einen fragmentierten Schlaf und eine dadurch erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems zurück. Umgekehrt gibt es Belege dafür, dass Patienten mit Diabetes höhere Arousalzahlen und einen verminderten Anteil an REM- und Non-REM-Schlaf aufweisen (Rizzi et al. 2011).

Es konnte jedoch in der vorliegenden Studie kein Unterschied bezüglich der Arousalindices zwischen Kontrollen und den Probanden mit chronischer primärer Insomnie festgestellt werden. Weder die Anzahl der EEG-Arousals noch die Anzahl der EMG-Arousals unterschieden sich bei den untersuchten Probanden mit chronischer primärer Insomnie signifikant von der Arousalzahl der Kontrollpersonen. Das lässt sich vermutlich dadurch erklären, dass nicht alle Patienten mit der Diagnose einer chronischen Insomnie automatisch eine erhöhte Arousalzahl aufweisen. Dies bestätigt den Verdacht, dass Insomniepatienten eine extrem heterogene Gruppe sind, die sich bezüglich ihrer Schlafarchitektur in hohem Maße voneinander unterscheiden können. So haben manche Insomniepatienten, im Vergleich zu gesunden Probanden, einen fragmentierten Schlaf, der durch vermehrte Arousals bedingt ist (Rodenbeck et al. 2000). Rodenbeck et al. folgten ebenfalls der Arousalklassifikation gemäß der ASDA-Kriterien (American Sleep Disorders Association 1992). Die Probanden wurden in vier verschiedene Altersgruppen eingeteilt und es wurde auch zwischen EMG- und EEG-Arousals unterschieden. Bei den jüngeren Probanden mit Insomnie war sowohl die Zahl der EEG-Arousals erhöht, als auch die der EMG-Arousals. Unabhängig von der Altersgruppe konnte belegt werden, dass bei den Insomniepatienten die Zahl der nicht-bewegungsassoziierten EEG-Arousals erhöht war, was durch eine Fragmentierung des Schlafs zu einer Schlafstörung führte. Allerdings wurden bei dieser Studie nur geringe Fallzahlen (25 Patienten mit Insomnie und 10 Kontrollprobanden) untersucht. Die Aussagekraft dieser Studie ist deshalb eingeschränkt.

Im Gegensatz dazu gibt es, wie die vorliegende Studie zeigt, scheinbar auch Insomniepatienten die nicht mehr Arousals aufweisen als ihre gesunden Vergleichspersonen. Man kann also nicht bei allen Insomniepatienten einen erhöhten Arousalindex feststellen. Außerdem findet man nicht bei allen Patienten mit Insomnie eine kognitive Hyperaktivität (Riemann et al. 2010). Dass nicht bei allen Probanden mit Insomnie ein durch Arousals fragmentierter Schlaf vorliegt, könnte auch erklären,

warum bei den Insomniepatienten in dieser Studie keine Störung im Zuckerstoffwechsel festgestellt werden konnte.

4.4. Fragebögen

Der BDI ergab zwischen den Kontrollen und den Patienten mit chronischer Insomnie keine signifikanten Unterschiede. Auch Dittoni et al. (2013) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Bei der Studie von Dittoni et al. wurden BDI-Werte von 76 Studienteilnehmern mit Insomnie erhoben. Nur drei Teilnehmer hatten eine mäßige bis schwere Depression, die restlichen Probanden wiesen keine auffällig hohen BDI-Werte auf.

Die subjektive Schlafqualität war bei den Insomniepatienten vermindert, was durch die höheren PSQI-Werte zum Ausdruck kam. Das deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die ebenfalls signifikant höhere PSQI-Werte bei Insomniepatienten, im Vergleich zu gesunden Schläfern, fanden (Nofzinger et al. 2004, Orff et al. 2007).

Ebenso wurde in der vorliegenden Studie eine vermehrte Tagesschläfrigkeit bei den Probanden mit Schlafstörung gefunden, was durch die Ergebnisse der ESS abgebildet wurde. Im Gegensatz dazu fanden Dittoni et al. (2013) in einer Studie, die die Schlafwahrnehmung bei Insomniepatienten untersuchte, keine auffälligen ESS-Ergebnisse. Die Insomniepatienten bei Dittoni et al. hatten deutlich niedrigere ESS-Scores als die Patienten in unserer Studie. Auch Orff et al. (2007) konnten bei Insomniepatienten, im Vergleich zu gesunden Kontrollen, keine höheren ESS-Werte finden. Dies deutet darauf hin, dass Insomnie nicht bei allen Patientin gleichermaßen Auswirkungen auf die Tagesschläfrigkeit haben muss.

Die erhöhten PSQI- und ESS-Werte in der vorliegenden Studie könnten dadurch erklärt werden, dass chronische primäre Insomnie anhand von subjektiven Kriterien definiert wird und genau diese herabgesetzte Schlafqualität und der Leidensdruck der Patienten durch die erhöhte Schläfrigkeit tagsüber die für Insomnie typischen Beschwerden ausmacht.

Obwohl keine Depression oder andere psychiatrische Erkrankungen in den Versuchsgruppen vorgelegen hatten, fällt auf, dass auch die Werte von HAMD und HAMA bei den Probanden mit Insomnie geringgradig, aber signifikant höher waren.

Diese Daten suggerieren einen Zusammenhang zwischen depressiver bzw. ängstlicher Stimmung und chronischer Insomnie.

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass Schlafstörungen, die laut Ansicht der Patienten die Lebensqualität einschränken, wie das bei Insomniepatienten der Fall ist, sich negativ auf die Stimmungslage der Patienten auswirken. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Baglioni et al. (2011). Baglioni et al. verglichen in einer Metaanalyse die Ergebnisse von 21 Studien, die den Zusammenhang von Insomnie und Depression untersucht hatten. Insgesamt resultierte daraus, dass Insomniepatienten ein doppelt so hohes Risiko tragen an Depressionen zu erkranken wie Personen ohne Schlafstörungen. Auch Perlis et al. (2006) betrachten chronische Insomnie als einen Risikofaktor für Depressionen.

Allerdings ist nicht klar, ob nicht vielleicht umgekehrt die insgesamt gedrücktere Stimmung der Patienten die subjektiv wahrgenommenen Schlafprobleme mit Ein- und Durchschlafstörungen begünstigt hatte, zumal sich die PSG-Befunde objektiv nicht von denen der gesunden Kontrollen unterschieden. Denn als Risikofaktoren, die von großer Bedeutung für die Entstehung einer Insomnie sind, gelten depressive Symptome (Buysse 2008).

4.5 Vigilanztest nach Quatember-Maly

Im Vigilanztest nach Quatember-Maly wurde die Reaktionsfähigkeit der Probanden auf die Probe gestellt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der korrekten Reaktion, der verpassten Reaktion, der Reaktionszeit und der Variation in der Reaktionszeit zwischen beiden Gruppen gefunden werden. Insomnie ist jedoch durch eine subjektiv eingeschränkte Leistung tagsüber charakterisiert (Dilling 2011). Dass bei den Probanden mit Insomniebeschwerden kein Unterschied zur Reaktionsfähigkeit der Kontrollen bestand, könnte dadurch zu erklären sein, dass objektiv die Schlafarchitektur der Patienten mit Insomnie, verglichen mit dem Schlaf der Kontrollpersonen, nicht verändert war. Das stimmt mit den Ergebnissen von Orff et al. (2007) überein, die ebenfalls eine Diskrepanz zwischen den subjektiven Beschwerden und der objektiven Leistung von Insomniepatienten in neuropsychologischen Tests fanden. Dabei hatten die Probanden mit primärer Insomnie, im Vergleich zu gesunden Schläfern, keine globalen neuropsychologischen Einschränkungen.

Fortier-Brochu et al. (2012) untersuchten in einer Metaanalyse mehrere Studien auf den Zusammenhang zwischen Insomnie und kognitiver Leistung. Insgesamt konnten zwar bei Patienten mit Insomnie, verglichen mit den Kontrollen, leichte bis mittelschwere Einschränkungen in spezifischen kognitiven Funktionen gefunden werden, doch zum großen Teil war die Leistung der Insomniepatienten vergleichbar mit der der Kontrollpersonen. Bei dieser Metaanalyse wurden allerdings viele Studien mit einer kleinen, heterogenen Probandenauswahl mit einbezogen. Die Aussagekraft ist deshalb eingeschränkt. Was außerdem unberücksichtigt bleibt, sind die objektiven PSG-Daten. Ohne diese lässt sich keine Aussage machen, ob der Schlaf der Probanden mit Insomnie wirklich pathologische Merkmale aufwies und ob tatsächlich von einer verringerten Schlafeffizienz gesprochen werden kann. Auch divergieren die Studienergebnisse hinsichtlich einiger Aspekte, wie zum Beispiel psychomotorischer Funktionen, was wiederum die interindividuellen Unterschiede bei Insomniepatienten widerspiegelt.

All das könnte ebenfalls dadurch erklärbar sein, dass erst objektiv gestörter Schlaf die Tagesleistung beeinträchtigt. Dass sich in der vorliegenden Studie die PSG-Befunde der Insomniepatienten nicht signifikant von denen der Kontrollprobanden unterscheiden, kann eine Erklärung dafür sein, weshalb auch die Ergebnisse des Vigilanztests in etwa vergleichbar waren. Hätten die Insomniepatienten eine objektiv veränderte Schlafarchitektur gehabt, hätte es sein können, dass das die Leistung tagsüber tatsächlich beeinträchtigt hätte. Dies passt auch zu den Ergebnissen von Fernandez-Mendoza et al. (2010), die herausfanden, dass chronische Insomnie erst durch eine Kombination mit einer verkürzten Schlafdauer von <6 Stunden die Leistung der Probanden in neuropsychologischen Tests beeinträchtigt. Dagegen hatte die Diagnose Insomnie allein keine negativen Auswirkungen auf die Testergebnisse. Bei Fernandez-Mendoza et al. wurden ebenfalls objektive PSG-Daten erhoben. Allerdings wurde nur eine Nacht aufgezeichnet, was aufgrund des First-Night-Effekts (Agnew et al. 1966), die Repräsentativität etwas eingeschränkt haben könnte. Auch Vgontzas et al. (2013) fanden, dass eine verkürzte Schlafdauer bei Patienten mit Insomnie zu schlechteren Ergebnissen in neuropsychologischen Tests führte, während Insomnie mit normaler Schlafdauer, verglichen mit gesunden Kontrollpersonen, zu keinen Leistungseinbußen führte. Orff et al. (2007) teilten ebenso die Überzeugung, dass die Tagesleistung mit objektiv gemessenem Schlaf assoziiert ist. Eine Studie von Varkevisser et al. (2005) könnte diese Hypothese

ebenfalls bekräftigen. So fanden Varkevisser et al. heraus, dass chronische Insomnie, die auf pathologischen PSG-Befunden basiert, einen negativen Effekt auf die Leistungsfähigkeit von Probanden hat. Bei Varkevisser et al. wurden nämlich nur Insomniepatienten in die Studie eingeschlossen, die eine Schlafeffizienz <85 %, eine Schlaflatenz von mindestens 30 Minuten und/oder eine WASO >45 Minuten hatten.

Jedoch muss auch bedacht werden, dass sich die neuropsychologischen Tests der genannten Studien nicht 1:1 mit dem Vigilanztest nach Quatember-Maly vergleichen lassen und sie sich zum Teil erheblich in ihrer Komplexität unterscheiden.

Zusammenfassend kann man schließlich folgern, dass die Diagnose Insomnie per se nicht automatisch zu Leistungseinbußen führt, sondern scheinbar noch andere Faktoren, wie zum Beispiel eine objektiv verminderte Schlafdauer bzw. Schlafeffizienz, eine Rolle spielen müssen.

4.6 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie geht jedoch mit gewissen Limitationen einher.

Zum einen basiert die Untersuchung auf einer relativ geringen Anzahl an Probanden. Von den 32 Studienteilnehmern litten 17 an chronischer primärer Insomnie. Da diese Zahl relativ klein ist, ist die statistische Aussagekraft limitiert.

Was außerdem nicht vergessen werden darf ist, dass auch die Auswertung der Polysomnographie niemals vollkommen objektiv sein kann. Zwar gibt es eindeutige Regeln für die Einteilung der Schlafstadien, der Atmung, der Arousals etc., doch wie bei jeder Untersuchung und Auswertung, die von Menschenhand durchgeführt wird, kann es zu Fehlern oder intra- und interindividuellen Abweichungen kommen. Somit ist die Schlafauswertung, trotz einheitlich vorgegebener Auswertungsmaßstäbe gemäß der AASM-Kriterien (Iber 2007), in gewisser Weise ebenfalls subjektiv geprägt. Dies könnte dadurch minimiert werden, dass die PSG von verschiedenen Personen gescort und überprüft wird. Außerdem könnte eine präzisere Auswertung mittels einer Spektralanalyse, bei der die verschiedenen Frequenzkomponenten genau erfasst und quantifiziert werden, erreicht werden.

Ferner ist die Situation im Schlaflabor sowohl für die Insomniepatienten als auch für die Kontrollen immer ungewohnt. Obwohl die Adaptationsnacht (1. Nacht) dazu dient sich an die neue Umgebung anzupassen (Agnew et al. 1966), kann auch die zweite

Nacht im Schlaflabor den Schlaf zu Hause, also in gewohntem Umfeld, meist nicht 1:1 abbilden. Das könnte dazu geführt haben, dass auch die gesunden Studienteilnehmer eine etwas veränderte Schlafarchitektur zeigten und eventuell schlechter schliefen, als sie das zu Hause getan hätten.

Zu bedenken ist auch die Tatsache, dass Insomniepatienten nicht jede Nacht gleich schlecht bzw. gut schlafen. Der Schweregrad der Insomniebeschwerden fluktuiert über die Nächte und man kann eine Nacht-zu-Nacht-Instabilität feststellen (Orff et al. 2007, Riemann et al. 2010). Das erklärt, warum manche Nächte von Insomniepatienten als gut bzw. schlecht bewertet werden und macht es schwer von einzelnen PSG-Nächten auf den regulären Schlaf zu schließen.

4.7 Zusammenfassung der Diskussion und Ausblick

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Patienten mit chronischer primärer Insomnie in der vorliegenden Studie, im Vergleich zu den gesunden Kontrollen, weder eine verringerte Glukosetoleranz noch ein höheres Risiko an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken hatten. Die Blutfette lagen ebenfalls im Normbereich.

Des Weiteren konnte bei den Probanden mit Insomnie keine objektiv gestörte Schlafarchitektur festgestellt werden. Die Daten der Polysomnographie unterschieden sich nicht signifikant von den PSG-Daten der Kontrollpersonen. Auch ließ sich bei den Probanden mit Insomnie keine erhöhte Arousalzahl feststellen. Genauso verhielt es sich mit den Ergebnissen des Vigilanztests, bei welchem die Patienten mit chronischer primärer Insomnie nicht schlechter abgeschnitten hatten als die Kontrollen.

Das alles deutet darauf hin, dass die subjektiven Beschwerden bei chronischer primärer Insomnie per se nicht zu metabolischen Veränderungen oder zu Einbußen in der Leistungsfähigkeit führen.

Dennoch ist Insomnie eine häufige Erkrankung, von der eine Vielzahl von Patienten betroffen ist. Außerdem gibt es aus einigen Studien Hinweise dafür, dass die Diagnose Insomnie durchaus Auswirkungen auf den Stoffwechsel und die Vigilanz haben kann. In Kombination mit objektiv pathologischen PSG-Befunden könnte Insomnie nämlich tatsächlich zu einer verringerten Glukosetoleranz, zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit führen.

Deshalb wäre es interessant und lohnenswert noch weitere Untersuchungen durchzuführen, bei denen nicht nur die Diagnose chronische Insomnie in Betracht gezogen wird. Sinnvoll wäre es, speziell den Metabolismus von Patienten mit chronischer primärer Insomnie zu untersuchen, bei denen auch ein objektiv gestörter Schlaf vorliegt. Insomnie ist scheinbar ein sehr heterogenes Krankheitsbild und sollte schon allein deshalb differenzierter untersucht werden. All dies könnte dazu beitragen mehr über die körperlichen Auswirkungen von chronischer primärer Insomnie zu erfahren, was in Anbetracht der großen Zahl der Betroffenen zu weiteren Erkenntnissen über Insomnie und zu neuen Präventions- und Behandlungsansätzen verhelfen könnte.

5. Zusammenfassung

Schlaf ist für den Menschen essentiell und ein zentraler Bestandteil des Lebens. Oft findet er aber erst Beachtung, wenn er gestört ist und negative Folgen, wie Leistungsabfall, Konzentrationsstörungen und Einschränkungen im Alltag, nach sich zieht.

Es sind eine Reihe von Schlafstörungen bekannt. Die am häufigsten vorkommende ist mit Abstand die Insomnie. Sie ist gekennzeichnet durch Ein- und Durchschlafstörungen sowie frühmorgendliches Erwachen. Die Diagnosestellung bei Insomnie basiert auf rein subjektiven Kriterien. Patienten mit Insomnie klagen oft über eine verminderte Schlafqualität und fühlen sich tagsüber in ihren Alltagstätigkeiten eingeschränkt. Eine Insomnie wird als primär bezeichnet, wenn sie nicht mit einer anderen Erkrankung im Zusammenhang steht.

In den letzten Jahren wurden Schlafstörungen sehr detailliert erforscht. Eine Vielzahl von Studien konnte belegen, dass gestörter Schlaf nicht nur Auswirkungen auf die psychische Gesundheit hat, sondern dass auch volkswirtschaftlich bedeutende somatische Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, mit einem gestörten Schlafverhalten assoziiert sind. Während jedoch die Zusammenhänge zwischen anderen Schlafstörungen, wie beispielsweise dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, und Diabetes weitgehend gesichert werden konnten, führten die bisherigen Studien zu metabolischen Veränderungen bei Insomnie zu keinen eindeutigen Ergebnissen.

Die vorliegende Arbeit hatte deshalb das Ziel die Schlafarchitektur und den Glukosestoffwechsel von Patienten mit chronischer primärer Insomnie zu untersuchen. Dafür wurden 17 Patienten mit Insomnie hinsichtlich dieser Parameter mit 15 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Da bei vorherigen Studien oft keine objektiven Polysomnographie-Daten aufgezeichnet worden waren, sollten in der vorliegenden Studie objektive Polysomnographie-Befunde erhoben werden.

Nachdem die Probanden anhand spezieller Kriterien ausgewählt worden waren und eine Reihe von Voruntersuchungen durchlaufen hatten, wurden bei allen Studienteilnehmern zwei Polysomnographie-Nächte im Schlaflabor aufgezeichnet. Die so gewonnenen Daten von Insomniepatienten und Kontrollen konnten anschließend miteinander verglichen werden. Von Bedeutung waren dabei

allgemeine Parameter, wie zum Beispiel der Anteil der einzelnen Schlafstadien am Gesamtschlaf. Die einzelnen Schlaflatenzen, die Wachzeiten nach Schlafbeginn, die Schlaffeffizienzen etc. waren besonders im Hinblick auf die Insomnie interessant. Ebenso wurden die Beinbewegungen während des Schlafs und Arousals, die Weckreaktionen im Schlaf darstellen, gemessen, da sie den Schlaf fragmentieren und gegebenenfalls das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch eine Aktivierung des Sympathikus erhöhen. Nach der ersten Nacht im Schlaflabor wurden ein oraler Glukosetoleranztest und ein Vigilanztest bei Kontrollen und Insomniepatienten durchgeführt. Dies diente dem Vergleich der Glukosestoffwechselfparameter und des Diabetesrisikos sowie der Tagesleistung in beiden Gruppen.

Die Ergebnisse zeigten weder bei den Schlaf- noch bei den Glukoseparametern und den Ergebnissen im Vigilanztest signifikante Unterschiede zwischen Kontrollen und Insomniepatienten.

Daraus ist ableitbar, dass Insomnie, die ja anhand von subjektiven Kriterien diagnostiziert wird, nicht immer mit pathologischen Befunden in der Polysomnographie einhergehen muss. Insomnie per se ist, trotz subjektiv verminderter Schlafqualität, nicht zwingend mit objektiv schlechtem Schlaf verbunden.

Gleiches gilt für die Parameter des Glukosestoffwechsels. Insomnie scheint nicht zwangsläufig zu einer verminderten Glukosetoleranz bzw. einem erhöhten Diabetesrisiko zu führen. Bei anderen Schlafstörungen wurde in mehreren bisherigen Studien der gestörte Glukosestoffwechsel auf eine erhöhte Sympathikusaktivierung als Folge einer Arousal-bedingten Fragmentierung des Schlafs oder auf eine Verkürzung des Schlafs zurückgeführt. Da der Schlaf der Insomniepatienten in der vorliegenden Studie objektiv nicht signifikant schlechter als bei der Kontrollgruppe war, könnte es sein, dass auch deshalb der Glukosemetabolismus nicht beeinträchtigt war. Hätten die Insomniepatienten in der vorliegenden Studie allerdings auffällige Ergebnisse in der Polysomnographie gezeigt, hätte es durchaus sein können, dass dies den Glukosestoffwechsel beeinträchtigt hätte und dass das Diabetesrisiko der Patienten mit Insomnie erhöht gewesen wäre.

Ähnlich lassen sich auch die, im Vergleich zu den Kontrollen, unauffälligen Ergebnisse im Vigilanztest erklären.

All das legt den Verdacht nahe, dass Insomnie vermutlich erst in Kombination mit einer objektiv tatsächlich gestörten Schlafarchitektur zu einer verringerten Glukosetoleranz und zu Einbußen in der Leistungsfähigkeit führt. So könnte eine objektiv verkürzte Schlafzeit oder eine erhöhte Arousalzahl bei Insomniepatienten durchaus den Glukosestoffwechsel negativ beeinflussen.

Aus den bisher vorhandenen Daten und Studien geht hervor, dass Insomniepatienten hinsichtlich ihres objektiven Schlafs ein sehr heterogenes Kollektiv sind, weshalb eine differenziertere Betrachtung im Hinblick auf die Schlafarchitektur sinnvoll wäre. Interessant wäre es, speziell diese Patienten auf Veränderungen im Glukosestoffwechsel zu untersuchen, bei denen objektiv pathologische Polysomnographiebefunde vorliegen. Dies könnte Gegenstand weiterer Studien sein.

6. Anhang

Anhang 1: Einverständniserklärung

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG ZUR TEILNAHME

Metabolische und immunologische Auswirkungen der chronischen Insomnie

Patient/in

Pat. Nr.

Nachname, Vorname

Geburtsdatum

Ich wurde über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie Zielsetzung und Ablauf der Studie aufgeklärt und eingehend über erwarteten Nutzen und mögliche Risiken informiert. Auf Behandlungsmöglichkeiten, deren Vorteile und Risiken wurde hingewiesen. Neue Erkenntnisse, die meine Entscheidung zur weiteren Teilnahme an dieser Studie beeinflussen können, werden mir unverzüglich mitgeteilt.

Meine Rechte und Pflichten als Patient in dieser Studie wurden mir erklärt. Ich hatte Gelegenheit Fragen zu stellen, die zu meiner Zufriedenheit beantwortet wurden. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

Meine Teilnahme an der Prüfung ist freiwillig. Ich habe verstanden, dass ich meine Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie jederzeit zurücknehmen kann, ohne diese Entscheidung begründen zu müssen und ohne dass die Weiterbehandlung durch den behandelnden Arzt in irgendeiner Weise nachteilig beeinflusst wird.

Ich bin darüber informiert, dass eine Probandenversicherung besteht. Der Schadenersatz im Falle von studienbedingten Schädigungen und meine Verpflichtungen aus dieser Versicherung wurden mir erklärt. Die Versicherungsbestätigung und -bedingungen sind mir ausgehändigt worden.

Ich bin darüber informiert, dass meine Daten elektronisch gespeichert und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung ohne Namensnennung *sowie ohne Nennung von Initialen oder des Geburtsdatums* (d.h. pseudonymisiert) weitergegeben und verarbeitet werden. Die beigelegte Erklärung zum Datenschutz habe ich gelesen, verstanden und unterschrieben.

Ich erkläre mich freiwillig bereit, zu den oben genannten Bedingungen an dieser Prüfung teilzunehmen. Ferner verpflichte ich mich, die Anweisungen des Studienarztes während und nach der Prüfung zu befolgen.

Ich habe während der letzten 28 Tage an keiner anderen klinischen Studie teilgenommen und werde während dieser Studie an keiner anderen Studie teilnehmen.

Die schriftliche Patienteninformation habe ich erhalten, gelesen und verstanden. Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Datum

(eigenhändig vom Patienten einzutragen)

□□:□□

Uhrzeit (24h)

Unterschrift des Patienten

Erklärung des aufklärenden Arztes:

Ich habe den/die o.g. Patienten/in vor Einwilligung zur Teilnahme an dieser Prüfung anhand der aktuellen Studienunterlagen über die Studie im obigen Sinne aufgeklärt, der Patient erklärt sich freiwillig bereit, an dieser klinischen Prüfung teilzunehmen.

<div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>	<div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div>
Datum	Uhrzeit (24h)	Name des Arztes	Unterschrift des Arztes

(Original für Prüfarztordner, Kopie für Patient)



**KLINIKUM
INGOLSTADT**

Zentrum für psychische Gesundheit

Chefarzt: Prof. Dr. T. Pollmächer

Schlafmedizinisches Zentrum

Leitung: Prof. Dr. C. J. Lauer

Schlafambulanz

Krumenauerstr. 25

85049 Ingolstadt

Tel.: 0841 - 880 3115

**Fragebogen zur Eingangsuntersuchung
in der Schlafambulanz
(FRESA)**

Sehr geehrte/r Frau/Herr

Datum

Sie stellen sich heute zum ersten Mal in unserer Schlafambulanz vor, bzw. wurden von Ihrem Arzt überwiesen. Der folgende Fragebogen soll Sie auf das Gespräch mit unseren Ärzten oder unseren Psychologen vorbereiten.

Nehmen Sie sich bitte Zeit, den Fragebogen gründlich auszufüllen. Notieren Sie sich auch alle Unklarheiten oder wenn Ihnen mehr zu den Fragen einfällt, als in den vorformulierten Antworten steht.

Je aktiver Sie mitarbeiten, desto leichter wird es sein, Ihre Schlafstörung zu behandeln!

Angaben zur Person

Familienname	
Vorname	
Geburtsdatum	
Familienstand	<input type="checkbox"/> ledig <input type="checkbox"/> geschieden <input type="checkbox"/> verheiratet <input type="checkbox"/> verwitwet
Staatsangehörigkeit	
Telefonnummer	Privat _____ Dienstlich _____
Versicherung	
Private Zusatzversicherung	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Anschrift (Strasse, Hausnummer, PLZ, Wohnort)
Sind Sie Hauptversicherter?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Wenn nein, wer dann? (Bitte Angabe mit Adresse und Nennung des Arbeitgebers des Hauptversicherten)
Wie wohnen Sie?	<input type="checkbox"/> Miete <input type="checkbox"/> Eigentum <input type="checkbox"/> Wohnung <input type="checkbox"/> Haus
Im selben Hausstand wohnt außerdem	
Welchen Schulabschluss haben Sie?	

Welchen Beruf haben Sie erlernt?	
Arbeiten Sie derzeit?	<input type="checkbox"/> Vollzeit <input type="checkbox"/> Teilzeit <input type="checkbox"/> Schicht <input type="checkbox"/> Rentner <input type="checkbox"/> arbeitslos <input type="checkbox"/> Schüler
Sind Sie derzeit im Krankenstand?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja seit wann?
In welchem Beruf arbeiten Sie derzeit?	
Momentaner Arbeitgeber (Adresse für Bescheinigungen)

Art der Schlafstörungen

	trifft zu	trifft nicht zu
Ich kann stundenlang nicht einschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schlafe nur kurze Zeit ein, wache dann auf und bin wieder hellwach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich schlafe einige Zeit, wache dann auf und kann nur schwer wieder einschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
das passiert mehrere Male jede Nacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich wache frühmorgens (früher als notwendig) auf und kann nicht mehr weiterschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Schlaf ist deutlich weniger erholsam als früher, ich fühle mich morgens müde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin den ganzen Tag über müde oder angespannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nicke tagsüber immer wieder einmal kurz ein, ohne es zu wollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Meine Schlafprobleme bestehen seit etwa _____

Ich führe diese zurück auf _____

Besonderheiten meines Schlafs

	trifft zu	trifft nicht zu
Ich schlafe in einem fremden Bett besser (z.B. im Hotel) als im eigenen Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Angeblich schnarche ich oft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angeblich höre ich nachts immer wieder zum Atmen auf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Meine Beine (und Arme) zucken in der Nacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich leide vor allem abends unter Missempfindungen (z. B. Kribbeln, Ziehen) in den Unterschenkeln	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn ich mich spontan freue oder ärgere, kann eine plötzliche Muskelschwäche auftreten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin schon mal erwacht und konnte mich für kurze Zeit nicht bewegen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Manchmal habe ich beim Einschlafen oder Aufwachen das Gefühl von traumähnlichen Erlebnissen (z. B. dass sich eine Person in meinem Zimmer befindet, obwohl dies nicht zutrifft)		
Schlafwandeln kenne ich aus eigener Erfahrung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin wiederholt mit einem Angstschrei plötzlich aus dem Schlaf erwacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Angaben zum Schlafzimmer

	trifft zu	trifft nicht zu
Ich schlafe allein in meinem Schlafzimmer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde, dass es in meinem Schlafzimmer: - zu laut ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- zu hell ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	trifft zu	trifft nicht zu
Ich finde, dass es in meinem Schlafzimmer: - zu dunkel ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- zu warm ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- zu kalt ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Bett ist zu hart	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Bett ist zu weich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Schlafgewohnheiten

	trifft zu	trifft nicht zu
Ich gehe an jeden Wochentag etwa zur gleichen Zeit zu Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich stehe an jeden Wochentag etwa zur gleichen Zeit auf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich liege von _____ Uhr bis _____ Uhr im Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich halte einen Mittagsschlaf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Am Wochenende oder in den Ferien schlafe ich zu anderen Zeiten als an Arbeitstagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Genussmittel

	trifft zu	trifft nicht zu
Ich trinke Kaffee Wenn zutreffend, wie viele Tassen am Tag? _____; die Letzte gegen _____ Uhr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich trinke Schwarz-/Grün-Tee. Wenn zutreffend, wie viele Tassen am Tag? _____; die Letzte gegen _____ Uhr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich trinke Alkohol Wenn zutreffend, wie viele Gläser am Tag? _____; das Letzte gegen _____ Uhr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich rauche regelmäßig Wenn zutreffend, wie viele Zigaretten (Zigarren, Pfeifen) am Tag? _____ Stück; die Letzte rauche ich gegen _____ Uhr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medikamente

Ich soll / muss regelmäßig folgende vom Arzt verordnete Medikamente einnehmen:

Darüber hinaus nehme ich folgende frei erhältliche Medikamente ein (z.B. Schmerzmittel)

Fragen zu Schlafmitteln

	trifft zu	trifft nicht zu

Ich habe noch nie in meinem Leben ein Schlafmittel eingenommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme gelegentlich Medikamente zum Schlafen ein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme etwa einmal pro Woche Medikamente zum Schlafen ein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme mehrmals pro Woche Medikamente zum Schlafen ein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich nehme täglich Medikamente zum Schlafen ein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Bitte nennen Sie den (oder die) Namen des Medikaments (der Medikamente)

Fragen zu körperlichen Erkrankungen

Ich war schon einmal in Behandlung aufgrund folgender Erkrankung(en)

	trifft zu	trifft nicht zu
▪ Herz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Kreislauf (z. B. Bluthochdruck)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Lunge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Magen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Darm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Nieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Hormonstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Nervenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ Schädel-Hirn-Verletzung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ anhaltender Schmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ ich befand, oder befinde mich in psychiatrischer, psychotherapeutischer oder neurologischer Behandlung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Effektive Schlafzeit während der letzten 4 Wochen

*Wie viele Stunden Schlaf haben Sie während der letzten vier Wochen durchschnittlich pro Nacht **tatsächlich geschlafen** – dies muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett zugebracht haben, übereinstimmen!*

effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Bitte machen sie uns noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

momentane Körpergröße: _____ cm

momentanes Körpergewicht: _____ kg

Wer ist der einweisende Arzt? (bitte möglichst genaue Angabe)

Wer ist der Hausarzt? (bitte ebenfalls möglichst genaue Angabe)

Herzlichen Dank!

7. Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
Arousal EEG	Kortikales Arousal
Arousal EMG	Bewegungsassoziertes Arousal
ASDA	American Sleep Disorders Association
AUCg	Area under the curve für Glukose
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
C-PAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-reaktives Protein (Entzündungsmarker)
DM	Diabetes mellitus
DSM	Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EMG ment.	Elektromyogramm des Kinns
EMG tib.	Elektromyogramm des Beins
EOG	Elektrookulogramm
EOG LOC	Elektrookulogramm linkes Auge
EOG ROC	Elektrookulogramm rechtes Auge
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FPG	Fasting plasma glucose, Nüchterblutzuckerspiegel
FRESA	Fragebogen zur Eingangsuntersuchung in der Schlafambulanz
GABA	γ -Aminobuttersäure
GOD	Glukoseoxidase-Methode
h	Stunde(n)
HAMA	Hamilton Anxiety Scale
HAMD	Hamilton Depression Scale
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin, Langzeitblutzuckerwert
HDL	High-density-lipoprotein (Cholesterin)
Hz	Hertz (Frequenz, 1/s)
ICD	International statistical classification of diseases
ICSD	International classification of sleep disorders
IGT	Impaired glucose tolerance, verminderte Glukosetoleranz

INS	Insomniepatienten
IRLSG	International Restless Legs Study Group
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
KON	Kontrollpersonen
LDL	Low-density-lipoprotein (Cholesterin)
LE	left eye, linkes Auge
LM	Leg movement
m	Meter
mg/dl	Milligramm/Deziliter
min	Minute(n)
ms	Millisekunde(n)
N1	Schlafstadium 1
N2	Schlafstadium 2
N3	Tiefschlaf
NGT	Normale Glukosetoleranz
ODI	Oxygen Desaturation Index, Sauerstoffentsättigungsindex
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PG	Plasmaglukosekonzentration
PLMS	Periodic limb movement series, periodische Beinbewegungen
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RE	right eye, rechtes Auge
REM	Rapid-Eye-Movement
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SaO2	Sauerstoffsättigung
SpO2	Sauerstoffsättigung
SPT	Sleep period time
Stadium R	REM-Schlaf-Stadium
Stadium W	Wachzustand
SWS	Slow Wave Sleep, Tiefschlaf
T3	Triiodthyronin (Schilddrüsenhormon)
T4	Thyroxin (Schilddrüsenhormon)
TIB	Time in bed
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon

TST	Total sleep time
WASO	Waketime after sleep onset

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale der einzelnen Schlafstadien.....	8
Tabelle 2: Essentielle Kriterien für die Diagnose RLS.....	19
Tabelle 3: ICD-10-Kriterien für primäre Insomnie.....	22
Tabelle 4: DSM-IV-Kriterien für primäre Insomnie	22
Tabelle 5: Unterschiede zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.....	28
Tabelle 6: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus	29
Tabelle 7: Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie.....	38
Tabelle 8: DSM-IV-Kriterien für chronische primäre Insomnie	39
Tabelle 9: Filtereinstellungen von EEG, EOG, EMG, EKG und Atemfluss	42
Tabelle 10: Schlafparameter.....	43
Tabelle 11: Basale Patientenparameter.....	53
Tabelle 12: Glukoseparameter	57
Tabelle 13: Häufigkeit normaler und verminderter Glukosetoleranz bei den Patienten mit Insomnie und den Kontrollen	58
Tabelle 14: Triglyceride, Cholesterin, HDL, LDL	59
Tabelle 15: Allgemeine Schlafparameter (2. Nacht).....	60
Tabelle 16: Atmung, PLMS und Arousals (2. Nacht).....	61
Tabelle 17: Vigilanztest nach Quatember-Maly.....	64
Tabelle 18: Korrelation der Glukoseparameter mit den PSG-Parametern unabhängig von der Diagnose.....	65
Tabelle 19: Korrelation der Ergebnisse des Vigilanztests mit den PSG-Parametern unabhängig von der Diagnose.....	66
Tabelle 20: Total Sleep Time und Glukosestoffwechsel.....	67
Tabelle 21: Schlafeffizienz und Glukosestoffwechsel.....	67
Tabelle 22: Tiefschlafdauer und Glukosestoffwechsel	68
Tabelle 23: Arousalindex und Glukosestoffwechsel	68

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypnogramm eines jungen Menschen.....	9
Abbildung 2: Interaktion von Prozess S und C des Zwei-Prozess-Modells	11
Abbildung 3: Einteilung der Schlafstörungen nach der ICSD-2-Klassifikation	17
Abbildung 4: Chronologischer Ablauf der Studie.....	40
Abbildung 5 : Kardiorespiratorische Polysomnographie.....	42
Abbildung 6: Beispielhafte Darstellung eines Arousals in EEG-Ableitungen, begleitet von einer Muskeltonuserhöhung im EMG.....	45
Abbildung 7: Amplitudenerhöhung im EMG des rechten und linken Beins in der PSG.....	47
Abbildung 8: Beispiel für eine obstruktive Apnoe	48
Abbildung 9: Beispiel für eine zentrale Apnoe	48
Abbildung 10: Graphischer Vergleich der BMI-Werte zwischen Patienten mit Insomnie (INS) und Kontrollen (KON).	54
Abbildung 11: Graphischer Vergleich der PSQI-Werte zwischen Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON).....	56
Abbildung 12: Graphischer Vergleich der ESS-Werte zwischen Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON).	56
Abbildung 13: Graphische Darstellung des Diabetesrisikos bei Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON).....	59
Abbildung 14: Vergleich der Arousalzahl bezüglich ihrer Qualität zwischen Insomniepatienten (INS) und Kontrollen (KON).....	63

10. Literaturverzeichnis

- Agnew, H. W.; Webb, W. B.; Williams, R. L. (1966): The first night effect: an EEG study of sleep. In: *Psychophysiology* 2 (3), S. 263–266.
- Aldabal, L.; Bahammam, A. S. (2011): Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. In: *Open Respir Med J* 5, S. 31–43.
- Aldrich, M. S. (1999): Sleep medicine. 1. Auflage. New York: Oxford University Press, S. 17–19, 28.
- Allen, R. P.; Picchietti, D.; Hening, W. A.; Trenkwalder, C.; Walters, A. S.; Montplaisi, J. (2003): Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. In: *Sleep Med* 4 (2), S. 101–119.
- American Academy of Sleep Medicine (2005): The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2. Auflage. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- American Diabetes Association Home Page. Online verfügbar unter <http://www.diabetes.org/diabetes-basics/diagnosis/?loc=db-slabnav>. Zuletzt aufgerufen am 08.05.2014.
- American Sleep Disorders Association (ASDA): EEG arousals: Scoring rules and examples. In: *Sleep* 1992 (15), S. 173–184.
- Arasteh, K.; Baenkler, H.-W.; Bieber, Ch. (2009): Innere Medizin. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 665–668, 672.
- Baenkler, H.-W. (2007): Kurzlehrbuch Innere Medizin. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, S. 371, 379–382.
- Baglioni, C.; Battagliese, G.; Feige, B.; Spiegelhalder, K.; Nissen, C.; Voderholzer, U. et al. (2011): Insomnia as a predictor of depression: A meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. In: *Journal of affective disorders* 135 (1–3), S. 10–19.
- Beck, A.; Ward, C.; Mendelson, M.; Mock, J.; Erbaugh, J. (1961): An inventory for measuring depression. In: *Arch. Gen. Psychiatry* 4, S. 561–571.
- Beitinger, P. A.; Fulda, S.; Dalal, M. A.; Wehrle, R.; Keckeis, M.; Wetter, T. C. et al. (2012): Glucose tolerance in patients with narcolepsy. In: *Sleep* 35 (2), S. 231–236.
- Benington, J. H.; Heller, H. C. (1995): Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. In: *Prog. Neurobiol* 45 (4), S. 347–360.
- Bernert, R. A.; Joiner, T. E. (2007): Sleep disturbances and suicide risk: A review of the literature. In: *Neuropsychiatr Dis Treat* 3 (6), S. 735–743.
- Besedovsky, L.; Lange, T.; Born, J. (2012): Sleep and immune function. In: *Pflugers Arch* 463 (1), S. 121–137.
- Bonnet, M. H.; Arand, D. L. (1997): Hyperarousal and insomnia. In: *Sleep Med Rev* 1 (2), S. 97–108.
- Borbély, A. A. (1982): A two process model of sleep regulation. In: *Hum Neurobiol* 1 (3), S. 195–204.

- Brown, A. M. (2004): Brain glycogen re-awakened. In: *J. Neurochem* 89 (3), S. 537–552.
- Bulcun, E.; Ekici, M.; Ekici, A. (2012): Disorders of glucose metabolism and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. In: *Int. J. Clin. Pract* 66 (1), S. 91–97.
- Buxton, O. M.; Pavlova, M.; Reid, E. W.; Wang, W.; Simonson, D. C.; Adler, G. K. (2010): Sleep Restriction for 1 Week Reduces Insulin Sensitivity in Healthy Men. In: *Diabetes* 59 (9), S. 2126–2133.
- Buysse, D. J. (2008): Chronic insomnia. In: *Am J Psychiatry* 165 (6), S. 678–686.
- Buysse, D. J.; Reynolds, C. F.; Monk, T. H.; Berman, S. R.; Kupfer, D. J. (1989): The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. In: *Psychiatry Res* 28 (2), S. 193–213.
- Chervin, R. D. (2000): Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. In: *Chest* 118 (2), S. 372–379.
- Cirelli, C. (2005): A molecular window on sleep: changes in gene expression between sleep and wakefulness. In: *Neuroscientist* 11 (1), S. 63–74.
- Cortese, S.; Konofal, E.; Lecendreux, M.; Arnulf, I.; Mouren, M.-C.; Darra, F. et al. (2005): Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review of the literature. In: *Sleep* 28 (8), S. 1007–1013.
- Coulon, P.; Budde, T.; Pape, H.-C. (2012): The sleep relay-the role of the thalamus in central and decentral sleep regulation. In: *Pflugers Arch* 463 (1), S. 53–71.
- Cryer, P. E. (1993): Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. In: *Am. J. Physiol* 264 (2 Pt 1), S. E149-55.
- Deutsche Diabetes Stiftung: Gesundheitsbericht 2011. Diabetes. Online verfügbar unter http://diabetesstiftung.de/uploads/media/Gesundheitsbericht_2011.pdf. Zuletzt aufgerufen am 08.05.2014.
- Diekelmann, S.; Born, J. (2010): The memory function of sleep. In: *Nat. Rev. Neurosci* 11 (2), S. 114–126.
- Dijk, D.-J.; Lockley, S. W. (2002): Integration of human sleep-wake regulation and circadian rhythmicity. In: *J. Appl. Physiol* 92 (2), S. 852–862.
- Dilling, H. (2011): Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen. 5. Auflage unter Berücksichtigung der German Modification (GM) der ICD-10, Nachdr. Bern: Huber.
- Dittoni, S.; Mazza, M.; Losurdo, A.; Testani, E.; Di Giacompo, R.; Marano, G. et al. (2013): Psychological functioning measures in patients with primary insomnia and sleep state misperception. In: *Acta Neurol. Scand.* 128 (1), S. 54–60.
- Ebben, M. R.; Narizhnaya, M. (2012): Cognitive and behavioral treatment options for insomnia. In: *Mt. Sinai J. Med* 79 (4), S. 512–523.
- Eckardt, K. M.; Trenkwalder, C. (2001): Restless-legs-Syndrom. Therapie nach Plan. In: *MMW Fortschr Med* 143, Suppl 2, S. 13–17.
- Farbstein, D.; Levy, A. P. (2012): HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. In: *Expert Rev Cardiovasc Ther* 10 (3), S. 353–361.

- Feige, B.; Al-Shajlawi, A.; Nissen, C.; Voderholzer, U.; Hornyak, M.; Spiegelhalder, K. et al. (2008): Does REM sleep contribute to subjective wake time in primary insomnia? A comparison of polysomnographic and subjective sleep in 100 patients. In: *J Sleep Res* 17 (2), S. 180–190.
- Fernandez-Mendoza, J.; Calhoun, S.; Bixler, E. O.; Pejovic, S.; Karatazaki, M.; Liao, D. et al. (2010): Insomnia with objective short sleep duration is associated with deficits in neuropsychological performance: a general population study. In: *Sleep* 33 (4), S. 459–465.
- Fortier-Brochu, E.; Beaulieu-Bonneau, S.; Ivers, H.; Morin, C. M. (2012): Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. In: *Sleep Med Rev* 16 (1), S. 83–94.
- Freedman, R. R. (1986): EEG power spectra in sleep-onset insomnia. In: *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63 (5), S. 408–413.
- Freedman, R. R.; Sattler, H. L. (1982): Physiological and psychological factors in sleep-onset insomnia. In: *J Abnorm Psychol* 91 (5), S. 380–389.
- Gangwisch, J. E.; Malaspina, D.; Babiss, L. A.; Opler, M. G.; Posner, K.; Shen, S. et al. (2010): Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. In: *Sleep* 33 (7), S. 956–961.
- Gavin, J. R.; Alberti, K. G. M. M.; Davidson, M. B.; DeFronzo, R. A.; Drash, A.; Gabbe, S. G. et al. (2003): Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: *Diabetes Care* 26 Suppl 1, S. S5-20.
- Giani, G.; Janka, H.; Hauner, H.; Standl, E.; Schiel, R.; Neu, A. et al. (2004): Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Herausgegeben von Scherbaum, W. A. und Kiess, W.
- Gottlieb, D. J.; Punjabi, N. M.; Newman, A. B.; Resnick, H. E.; Redline, S.; Baldwin, C. M. et al. (2005): Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In: *Arch. Intern. Med* 165 (8), S. 863–867.
- Hamilton, M. (1959): The assessment of anxiety states by rating. In: *Br J Med Psychol* 32 (1), S. 50–55.
- Hamilton, M. (1960): A rating scale for depression. In: *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 23, S. 56–62.
- Harrison, Y.; Horne, J. A. (2000): The impact of sleep deprivation on decision making: a review. In: *J Exp Psychol Appl* 6 (3), S. 236–249.
- Harvey, A. G. (2002): A cognitive model of insomnia. In: *Behav Res Ther* 40 (8), S. 869–893.
- Hatzinger, M. (2003): Neurobiologische Aspekte von Schlafstörungen. Psychiatrische Universitätsklinik Basel. In: *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2003 (154), S. 422–430.
- Hautzinger, M.; Bailer, M.; Worall, H.; Keller, F. (1994): Beck-Depressions-Inventar (BDI). Bearbeitung der deutschen Ausgabe. Testhandbuch. 2. Auflage. Bern: Huber.
- Herdegen, Th.; Böhm, R. (2008): Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie. 1. Auflage. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 183, 185.

- Hilty, D.; Young, J. S.; Bourgeois, J. A.; Klein, S.; Hardin, K. A. (2009): Algorithms for the assessment and management of insomnia in primary care. In: *Patient Prefer Adherence* 3, S. 9–20.
- Holbrook, A. M.; Crowther, R.; Lotter, A.; Cheng, C.; King, D. (2000): Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. In: *CMAJ* 162 (2), S. 225–233.
- Hornyak, M.; Stiasny-Kolster, K.; Evers, S.; Happe, S. (2011): Restless-Legs-Syndrom und nächtliche Beinschmerzen. Differenzialdiagnose und Therapie. In: *Schmerz* 25 (5), S. 544–551.
- Iber, C. (2007): Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen. Regeln, Terminologie und technische Spezifikationen. 1. Auflage. Berlin: Steinkopff.
- Icks, A. (2005): Diabetes mellitus. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24. Berlin: Robert-Koch-Institut, S. 9 f.
- Jaussent, I.; Bouyer, J.; Ancelin, M.-L.; Akbaraly, T.; Pérès, K.; Ritchie, K. et al. (2011) (2): Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. In: *Sleep* 34 (8), S. 1103–1110.
- Jaussent, I.; Dauvilliers, Y.; Ancelin, M.-L.; Dartigues, J.-F.; Tavernier, B.; Touchon, J. et al. (2011) (1): Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences. In: *Am J Geriatr Psychiatry* 19 (1), S. 88–97.
- Johns, M. W. (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. In: *Sleep* 14 (6), S. 540–545.
- Kachi, Y.; Nakao, M.; Takeuchi, T.; Yano, E. (2011): Association between Insomnia Symptoms and Hemoglobin A(1c) Level in Japanese Men. In: *PLoS ONE* 6 (7), S. e21420.
- Kaneita, Y.; Uchiyama, M.; Yoshiike, N.; Ohida, T. (2008): Associations of usual sleep duration with serum lipid and lipoprotein levels. In: *Sleep* 31 (5), S. 645–652.
- Katz, D. A.; McHorney, C. A. (2002): The relationship between insomnia and health-related quality of life in patients with chronic illness. In: *J Fam Pract* 51 (3), S. 229–235.
- Kawakami, N.; Takatsuka, N.; Shimizu, H. (2004): Sleep Disturbance and Onset of Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care* 27 (1), S. 282–283.
- Keckeis, M.; Lattova, Z.; Maurovich-Horvat, E.; Beitingner, P. A.; Birkmann, S.; Lauer, C. J. et al. (2010): Impaired glucose tolerance in sleep disorders. In: *PLoS ONE* 5 (3), S. e9444
- Kerner W.; Brückel J. (2010): Diabetologie und Stoffwechsel. Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft Definition, Klassifikation und Diagnostik. Die Praxis-Leitlinien der DDG. Aktualisierte Version 2010. Herausgegeben von Kellerer, M. und Danne, T.
- Kerner, W.; Brückel, J.; Böhm, B. (2011): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Leitlinie DDG – Aktualisierung 10/2004. Herausgegeben von Scherbaum, W. A. und Kiess, W.
- Klemm, W. R. (2011): Why does rem sleep occur? A wake-up hypothesis. In: *Front Syst Neurosci* 5, S. 73.

- Kondo, Y.; Kuwahira, I.; Shimizu, M.; Nagai, A.; Iwamoto, T.; Kato, S. et al. (2011): Significant relationship between platelet activation and apnea-hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Tokai J. Exp. Clin. Med* 36 (3), S. 79–83.
- Konermann, M.; Gröger, H.; Warmuth, R. (2007): Modafinil zur Behandlung exzessiver Tagesschläfrigkeit trotz nCPAP-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) – Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie. In: *Somnologie* 11 (4), S. 291–298.
- Kucharczyk, E. R.; Morgan, K.; Hall, A. P. (2012): The occupational impact of sleep quality and insomnia symptoms. In: *Sleep medicine reviews* 16 (6), S. 547–559.
- Kumar, R.; Bose, A.; Mallick, B. N. (2012): A Mathematical Model towards Understanding the Mechanism of Neuronal Regulation of Wake-NREMS-REMS States. In: *PLoS ONE* 7 (8), S. e42059.
- Lager, I. (1991): The insulin-antagonistic effect of the counterregulatory hormones. In: *J Intern Med Suppl* 735, S. 41–47.
- Lee, M. G.; Hassani, O. K.; Jones, B. E. (2005): Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle. In: *J. Neurosci* 25 (28), S. 6716–6720.
- Mackworth, N. (1957): Vigilance. *Advancement of Science* (53), S. 389–393.
- McCall, W. V.; Edinger, J. D. (1992): Subjective total insomnia: an example of sleep state misperception. In: *Sleep* 15 (1), S. 71–73.
- Meisinger, C.; Heier, M.; Loewel, H. (2005): Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. In: *Diabetologia* 48 (2), S. 235–241.
- Mercer, J. D.; Bootzin, R. R.; Lack, L. C. (2002): Insomniacs' perception of wake instead of sleep. In: *Sleep* 25 (5), S. 564–571.
- Merica, H.; Gaillard, J. M. (1992): The EEG of the sleep onset period in insomnia: a discriminant analysis. In: *Physiol. Behav* 52 (2), S. 199–204.
- Mishima, K. (2012): Melatonin as a regulator of human sleep and circadian systems. In: *Nippon Rinsho* 70 (7), S. 1139–1144.
- Mitchell, M. D.; Gehrman, P.; Perlis, M.; Umscheid, C. A. (2012): Comparative effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review. In: *BMC Family Practice* 13 (1), S. 40.
- Möller, H.-J. (2005): *Psychiatrie und Psychotherapie*. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 294.
- Möller, H.-J.; Laux, G.; Kapfhammer, H.-P. (2010): *Psychiatrie Psychosomatik Psychotherapie*. 4. Auflage. Berlin: Springer, S. 915 f.
- Moore, R. Y. (1973): Retinohypothalamic projection in mammals: a comparative study. In: *Brain Res* 49 (2), S. 403–409.
- Morris, C. J.; Aeschbach, D.; Scheer, F. A. J. L. (2012): Circadian system, sleep and endocrinology. In: *Mol. Cell. Endocrinol* 349 (1), S. 91–104.
- Nakajima, H.; Kaneita, Y.; Yokoyama, E.; Harano, S.; Tamaki, T.; Ibuka, E. et al. (2008): Association between sleep duration and hemoglobin A1c level. In: *Sleep Med* 9 (7), S. 745–752.

Netter, F. H.; Böttcher, Th.; Engelhardt, S.; Kortenhaus, M. (2000): Netter's Innere Medizin. 1. Auflage. Stuttgart: Thieme, S. 608.

NIH State-of-the-Science Conference (2005): Statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. In: *NIH Cons State Sci Statements* 22 (2), S. 1–30.

Noachtar, S.; Binnie, C.; Ebersole, J.; Mauguière F.; Sakamoto A.; Westmoreland, B. (2004): A Glossary of Terms Most Commonly Used by Clinical Electroencephalographers and Proposal for the Report Form for the EEG Findings. In: *Klin Neurophysiol* 35 (1), S. 5–21.

Nofzinger, E.; Buysse, D.; Germain, A.; Price, J.; Miewald, J.; Kupfer, D. (2004): Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. In: *Am J Psychiatry* 161 (11), S. 2126–2128.

Nonogaki, K. (2000): New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. In: *Diabetologia* 43 (5), S. 533–549.

Novoa, M. T.; Acuña, A.; Alves, M.; Dacal, R.; Marcos, P (2011): Metabolic syndrome and its components in patients with sleep apnea syndrome. In: *An Sist Sanit Navar* 34 (3), S. 363–372.

Orff, H. J.; Drummond, S. P. A.; Nowakowski, S.; Perils, M. L. (2007): Discrepancy between subjective symptomatology and objective neuropsychological performance in insomnia. In: *Sleep* 30 (9), S. 1205–1211.

Overeem, S.; Mignot, E.; van Dijk, J. G.; Lammers, G. J. (2001): Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. In: *J Clin Neurophysiol* 18 (2), S. 78–105.

Ozeke, O.; Güngör, M.; Hizel, S. B.; Aydın, D.; Ertürk, O.; Celenk, M. K. et al. (2011): Influence of the severity of obstructive sleep apnea on nocturnal heart rate indices and its association with hypertension. In: *Anadolu Kardiyol Derg* 11 (6), S. 509–514.

Pallayova, M.; Donic, V.; Gresova, S.; Peregrim, I.; Tomori, Z. (2010): Do differences in sleep architecture exist between persons with type 2 diabetes and nondiabetic controls? In: *J Diabetes Sci Technol* 4 (2), S. 344–352.

Paramore, D. S.; Fanelli, C. G.; Shah, S. D.; Cryer, P. E. (1999): Hypoglycemia per se stimulates sympathetic neural as well as adrenomedullary activity, but, unlike the adrenomedullary response, the forearm sympathetic neural response is not reduced after recent hypoglycemia. In: *Diabetes* 48 (7), S. 1429–1436.

Penzel, Th.; Peter, H.; Peter, J. H. (2005): Schlafstörungen. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 27. Berlin: Robert-Koch-Institut, S. 8,10,15 f.

Perlis, M. L.; Merica, H.; Smith, M. T.; Giles, D. E. (2001): Beta EEG activity and insomnia. In: *Sleep Med Rev* 5 (5), S. 363–374.

Perlis, M.; Smith, L.; Lyness, J.; Matteson, S.; Pigeon, W.; Jungquist, C. et al.. (2006): Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. In: *Behav Sleep Med* 4 (2), S. 104–113.

Pigeon, W. R. (2010): Treatment of adult insomnia with cognitive-behavioral therapy. In: *J Clin Psychol* 66 (11), S. 1148–1160.

Pigeon, W. R.; Perlis, M. L. (2006): Sleep homeostasis in primary insomnia. In: *Sleep Med Rev* 10 (4), S. 247–254.

- Rajagopalan, N. (2011): Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. In: *J Postgrad Med* 57 (2), S. 168–175.
- Rechtschaffen, A.; Kales, A. (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Md: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare.
- Riemann, D.; Hajak, G. (2009): Insomnien: I. Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik. In: *Nervenarzt* 80 (9), S. 1060–1069.
- Riemann, D.; Klein, T.; Rodenbeck, A.; Feige, B.; Horny, A.; Hummel, R. et al. (2002): Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia. In: *Psychiatry Res* 113 (1-2), S. 17–27.
- Riemann, D.; Spiegelhalder, K.; Feige, B.; Voderholzer, U.; Berger, M.; Perlis, M. et al. (2010): The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. In: *Sleep Med Rev* 14 (1), S. 19–31.
- Riemann, D.; Spiegelhalder, K.; Nissen, C.; Hirscher, V.; Baglioni, C.; Feige, B. (2012): REM Sleep Instability - A New Pathway for Insomnia? In: *Pharmacopsychiatry* 45 (5), S. 167–176.
- Riemann, D.; Voderholzer, U.; Berger, M. (2003): Nichterholbarer Schlaf und Insomnie. In: *Der Nervenarzt* 74 (5), S. 450–469.
- Rizzi, M.; Barrella, M.; Kotzalidis, G. D.; Bevilacqua, M. (2011): Periodic Limbic Movement Disorder during Sleep as Diabetes-Related Syndrome? A Polysomnographic Study. In: *ISRN Endocrinol* 2011, S. 246157.
- Rodenbeck, A.; Rütger, E.; Cohrs, S.; Hajak, G. (2000): Quantifizierte Arousal-Analyse bei Patienten mit einer psychophysiologischen Insomnie. Quantified Arousal Analysis in Patients with Psychophysiological Insomnia. In: *Somnologie* 4 (2), S. 55–60.
- Ronksley, P. E.; Hemmelgarn, B. R.; Heitman, S. J.; Hanly, P. J.; Faris, P. D.; Quan, H. et al. (2009): Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. In: *Thorax* 64 (10), S. 834–839.
- Rosa, R. R.; Bonnet, M. H. (2000): Reported chronic insomnia is independent of poor sleep as measured by electroencephalography. In: *Psychosom Med* 62 (4), S. 474–482.
- Rosenthal, L.; Roehrs, T. A.; Rosen, A.; Roth, T. (1993): Level of sleepiness and total sleep time following various time in bed conditions. In: *Sleep* 16 (3), S. 226–232.
- Roth, T. (2007): Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. In: *J Clin Sleep Med* 3, Suppl 5, S. S7-10.
- Saper, C. B.; Scammell, T. E.; Lu, J. (2005): Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. In: *Nature* 437 (7063), S. 1257–1263.
- Sass, H. (2003): Diagnostische Kriterien des diagnostischen und statistischen Manuals psychologischer Störungen DSM-IV-TR. 1. Auflage. Göttingen [u.a.]: Hogrefe.
- Scharf, M. T.; Naidoo, N.; Zimmerman, J. E.; Pack, A. I. (2008): The energy hypothesis of sleep revisited. In: *Prog. Neurobiol* 86 (3), S. 264–280.
- Scher, M. S. (2008): Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. In: *Sleep Med* 9 (6), S. 615–636.

- Schmid, S. M.; Hallschmid, M.; Jauch-Chara, K.; Bandorf, N.; Born, J.; Schultes, B. (2007): Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab* 92 (8), S. 3044–3051.
- Schmid, S. M.; Hallschmid, M.; Jauch-Chara, K.; Wilms, B.; Lehnert, H.; Born, J. et al. (2011): Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. In: *Sleep* 34 (3), S. 371–377.
- Schmid, S. M.; Schultes, B. (2011): Schlechter Schlaf als Risikofaktor für das metabolische Syndrom. In: *Der Internist* 52 (4), S. 383–388.
- Schüler, J.; Dietz, F. (2004): Kurzlehrbuch medizinische Psychologie und Soziologie. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, S.27.
- Schulz, H.; Walther, B. W. (2001): Diagnostik und Klassifikation von Schlafstörungen. In: *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2001 (95), S. 4–10.
- Seelig, E.; Keller, U.; Klarhöfer, M.; Scheffler, K.; Brand, S.; Holsboer-Trachsler, E. et al. (2013): Neuroendocrine regulation and metabolism of glucose and lipids in primary chronic insomnia: a prospective case-control study. In: *PLoS ONE* 8 (4), S. e61780.
- Speckmann, E.-J.; Hescheler, J.; Köhling, R. (2008): Physiologie. 5. Auflage. München [u.a.]: Elsevier, Urban & Fischer, S. 262-264, 696.
- Spiegel, K.; Knutson, K.; Leproult, R.; Tasali, E.; van Cauter, E. (2005): Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. In: *J. Appl. Physiol* 99 (5), S. 2008–2019.
- Spiegel, K.; Leproult, R.; van Cauter, E. (1999): Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. In: *Lancet* 354 (9188), S. 1435–1439.
- Spiegel, K.; Sheridan, J. F.; van Cauter, E. (2002): Effect of sleep deprivation on response to immunization. In: *JAMA* 288 (12), S. 1471–1472.
- Spiegelhalder, K.; Backhaus, J.; Riemann, D. (2011): Schlafstörungen. 2. Auflage. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, S. 19.
- Srinivasan, R.; Tucker, D. M.; Murias, M. (1998): Estimating the spatial Nyquist of the human EEG. In: *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers* 30 (1), S. 8–19.
- Staedt, J. (2007): Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. 1. Auflage. Stuttgart: Kohlhammer, S. 9, 16, 77, 80, 84 f.
- Stamatakis, K. A.; Punjabi, N. M. (2010): Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. In: *Chest* 137 (1), S. 95–101.
- Strecker, R. E.; Morairty, S.; Thakkar, M. M.; Porkka-Heiskanen, T.; Basheer, R.; Dauphin, L. J. et al. (2000): Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypothalamic neuronal activity in the control of behavioral state. In: *Behav. Brain Res* 115 (2), S. 183–204.
- Stuck, B. A. (2009): Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern : Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin, S. 3 f., 10-16, 45, 50, 78, 80-82, 222, 226-229.

- Taheri, S.; Lin, L.; Austin, D.; Young, T.; Mignot, E. (2004): Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. In: *PLoS Med* 1 (3), S. e62.
- Takahashi, M.; Kaji, K.; Togashi, A.; Onigo, Y.; Shibosawa, T.; Kawazu, S. (2001): Usefulness of Paired Estimation of Fasting Plasma Glucose and HbA1c: A Long-term Follow-up Study of Screened Nondiabetic Subjects. In: *Journal of the Japan Diabetic Society* 44 (9), S. 745–750.
- Tamura, A.; Kawano, Y.; Watanabe, T.; Kadota, J. (2008): Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and impaired glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. In: *Respir Med* 102 (10), S. 1412–1416.
- Tang, N. K. Y.; Harvey, A. G. (2004): Correcting distorted perception of sleep in insomnia: a novel behavioural experiment? In: *Behav Res Ther* 42 (1), S. 27–39.
- Tasali, E.; Leproult, R.; Ehrmann, D. A.; van Cauter, E. (2008): Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 105 (3), S. 1044–1049.
- Tishler, P. V.; Larkin, E. K.; Schluchter, M. D.; Redline, S. (2003): Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. In: *JAMA* 289 (17), S. 2230–2237.
- Trajanovic, N. N.; Radivojevic, V.; Kaushansky, Y.; Shapiro, C. M. (2007): Positive sleep state misperception - a new concept of sleep misperception. In: *Sleep Med.* 8 (2), S. 111–118.
- Trepel, M. (2008): Neuroanatomie. Struktur und Funktion. 4. Auflage. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer, S. 205.
- Uchiyama, M.; Ishibashi, K.; Enomoto, T.; Nakajima, T.; Shibui, K.; Hirokawa, G.; Okawa, M. (1998): Twenty-four hour profiles of four hormones under constant routine. In: *Psychiatry Clin. Neurosci* 52 (2), S. 241–243.
- van Cauter, E.; Spiegel, K.; Tasali, E.; Leproult, R. (2008): Metabolic consequences of sleep and sleep loss. In: *Sleep Med* 9 Suppl 1, S. S23-8.
- van der Helm, E.; Gujar, N.; Nishida, M.; Walker, M. P. (2011): Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. In: *PLoS ONE* 6 (11), S. e27421.
- Varkevisser, M.; Kerkhof, G. A. (2005): Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study. In: *J Sleep Res* 14 (1), S. 49–59.
- Vgontzas, A. N.; Fernandez-Mendoza, J.; Liao, D.; Bixler, E. O. (2013): Insomnia with objective short sleep duration: The most biologically severe phenotype of the disorder. In: *Sleep Med Rev* 17 (4), S. 241–254.
- Vgontzas, A. N.; Liao, D.; Pejovic, S.; Calhoun, S.; Karataraki, M.; Bixler, E. O. (2009): Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. In: *Diabetes Care* 32 (11), S. 1980–1985.
- Wade, A. G. (2010): The societal costs of insomnia. In: *Neuropsychiatr Dis Treat* 7, S. 1–18.
- Walters, A. S. (1995): Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. In: *Mov. Disord* 10 (5), S. 634–642.

- Waterhouse, J.; Fukuda, Y.; Morita, T. (2012): Daily rhythms of the sleep-wake cycle. In: *J Physiol Anthropol* 31 (1), S. 5.
- Weibel, L.; Follenius, M.; Spiegel, K.; Gronfier, C.; Brandenberger, G. (1997): Growth hormone secretion in night workers. In: *Chronobiol. Int* 14 (1), S. 49–60.
- Weiß, Ch. (2010): Basiswissen medizinische Statistik. 5. Auflage. Berlin: Springer, S. 59 f., 72 f.
- Willi, C.; Bodenmann, P.; Ghali, W. A.; Faris, P. D.; Cornuz, J. (2007): Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *JAMA* 298 (22), S. 2654–2664.
- Wolever, T. M.; Jenkins, D. J. (1986): The use of the glycemic index in predicting the blood glucose response to mixed meals. In: *Am. J. Clin. Nutr* 43 (1), S. 167–172.
- Wolynczyk-Gmaj, D.; Szelenberger, W. (2011): Waking EEG in primary insomnia. In: *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 71 (3), S. 387–392.
- World Health Organization (2011): Diabetes (Fact sheet No 312). Online verfügbar unter <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. Zuletzt aufgerufen am 10.05.2011.
- World Health Organization and the International Diabetes Federation (2004): Diabetes action now. Geneva: World Health Organization.
- Yamamoto, N.; Yamanaka, G.; Ishizawa, K.; Ishikawa, M.; Murakami, S.; Yamanaka, T. et al. (2010): Insomnia Increases Insulin Resistance and Insulin Secretion in Elderly People. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 58 (4), S. 801–804.
- Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J.; Weber, S.; Badr, S. (1993): The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. In: *N. Engl. J. Med* 328 (17), S. 1230–1235.
- Zhang, J.; Lam, S. P.; Li, S. X.; Yu, M. W.; Li, A. M.; Ma, R. C. et al. (2012): Long-term outcomes and predictors of chronic insomnia: a prospective study in Hong Kong Chinese adults. In: *Sleep Med* 13 (5), S. 455–462.
- Zimberg, I. Z.; Dâmaso, A.; Del Re, M.; Carneiro, A. M.; Sá Souza, H. de; Lira, F. S. de et al. (2012): Short sleep duration and obesity: mechanisms and future perspectives. In: *Cell Biochem. Funct* 30 (6), S. 524–529.

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt

- Professor Dr. Thomas Pollmächer, für die Überlassung des Themas, die Möglichkeit diese Arbeit am Klinikum Ingolstadt durchführen zu können, für die ausgezeichnete und kompetente Betreuung und für die geduldige Begleitung bei der wissenschaftlichen Ausarbeitung der Dissertation.
- Marietta Keckeis, für die gute Planung der Studie und die exzellente Vorarbeit, sowie die intensive, engagierte Hilfe und Betreuung in jeglicher Hinsicht (v.a. bei der Auswertung der Polysomnographie und der statistischen Auswertung!).
- Professor Dr. Christoph Lauer, für die Bereitstellung von Beispielmateriale aus dem Schlafmedizinischen Labor des Klinikum Ingolstadt.
- Diplom-Psychologin Johanna Wilde-Frenz, für die Unterstützung beim Erlernen der Grundlagen der PSG-Auswertung.
- Dem gesamten Team des Schlafmedizinischen Zentrums des Klinikum Ingolstadt, auf dessen Hilfe ich jederzeit zählen konnte.
- Meinen Eltern und meiner kleinen Schwester Constanze für ihre tolle Unterstützung während des Studiums und auch danach.

12. Lebenslauf

Persönliches:

Name: Johanna Tschepp

Geburtsdatum: 31.01.1988

Nationalität: Deutsch

Ausbildung:

Juni 2014: Approbation als Ärztin

Oktober 2009- April 2014: Medizinstudium an der Technischen Universität München (Klinischer Abschnitt)

Oktober 2007-September 2009: Medizinstudium an der Ludwig- Maximilians-Universität München (Vorklinischer Abschnitt)

September 1998- Juni 2007: Katharinen-Gymnasium Ingolstadt

Praktisches Jahr:

Innere Medizin: Rotkreuzklinikum München, München

Psychiatrie: Klinikum rechts der Isar, München

Chirurgie: Universitätsspital Zürich, Zürich

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

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

selbständig 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 Doktorandin/Doktorand