

Aus dem Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Institut für Epidemiologie, Direktorin: Prof. Dr. Annette Peters

und der

Ludwig-Maximilians-Universität München, Lehrstuhl für Epidemiologie, Universitäres Zentrum für Gesundheitswissenschaften am Klinikum Augsburg (UNIKA-T),
Lehrstuhlinhaber: Prof. Dr. Jakob Linseisen

**Zusammenhang zwischen
Schlafstörungen und chronischen Erkrankungen:
Ergebnisse bevölkerungsbasierter Studien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrads der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von

Anna Katharina Helbig

aus Darmstadt

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. Christa Meisinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Axel Steiger
Prof. Dr. Jochen Gensichen

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: PD Dr. Doris Stöckl

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.01.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Zusammenfassung.....	5
2 Summary	7
3 Einleitung.....	9
3.1 Schlaf und Schlafstörungen	11
3.1.1 Ausgewählte schlafbezogene Grundlagen	11
3.1.2 Definition und Erfassung von Insomnie und Schlafdauer.....	12
3.1.3 Ätiologisch-pathophysiologische Modelle der Insomnie.....	15
3.1.4 Verteilung von Insomnie und Schlafdauer in der Bevölkerung.....	15
3.1.5 Schlafhygiene und evidenzbasierte Therapieempfehlungen	16
3.2 Epidemiologie chronischer Erkrankungen	17
3.3 Schlafstörungen und chronische Erkrankungen	19
3.4 Spezifizierung von Ziel und Inhalt der Arbeit.....	21
4 Publikationsliste.....	23
5 Publikationen	24
5.1 Schlafstörungen und inzidente Schlaganfälle.....	24
5.2 Schlafstörungen und Multimorbidität.....	25
6 Literaturverzeichnis	26
Danksagung.....	35
Eidesstattliche Versicherung	36

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
d. h.	Das heißt
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual psychischer Störungen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICSD	Internationale Klassifikation von Schlafstörungen
i. e.	Id est (übersetzt: das heißt)
Non-REM-Schlaf	Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf
REM-Schlaf	Rapid-Eye-Movement-Schlaf
TR	Textrevision
z. B.	Zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Chronische Erkrankungen stellen in Deutschland die Hauptursache für schwere Beeinträchtigungen und Versterben dar. Die Ergebnisse zahlreicher Studien deuten darauf hin, dass ein gestörter Schlaf und eine kurze beziehungsweise lange Schlafdauer Risikofaktoren für deren Entstehung sein können. Gleichzeitig treten Schlafstörungen häufig auch als Folge anderer Erkrankungen auf. Dennoch besteht hinsichtlich spezifischer Aspekte des Zusammenhangs zwischen Schlafstörungen und chronischen Erkrankungen ein Forschungsbedarf.

Aus diesem Grund untersucht die vorliegende Dissertation die Beziehung von Schlafstörungen mit Schlaganfällen und Multimorbidität auf Basis der Daten von zwei bevölkerungsbasierten Studien. Die Ergebnisse wurden in zwei Fachartikeln publiziert, welche den Hauptteil dieser Doktorarbeit ausmachen.

Die erste Publikation untersucht den Einfluss von Symptomen der Insomnie und Schlafdauer auf inzidente Schlaganfälle, welche sich in nicht-tödliche Schlaganfälle und tödliche Schlaganfälle aufteilen lassen, sowie die Gesamtheit an Schlaganfällen. Grundlage für die Analysen bilden die Daten der „Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease“ (MONICA) und „Kooperative Gesundheit in der Region Augsburg“ (KORA)-Kohorte. Im Rahmen von vier bevölkerungsbasierten Surveys wurden dabei zwischen 1984 und 2001 insgesamt 17.604 Männer und Frauen im Alter von 25 bis 74 Jahren unter anderem zu ihrem Schlaf und soziodemografischen Aspekten befragt. Die Publikation umfasst Angaben der Follow-ups bis zum Jahr 2009. Unter der Berücksichtigung relevanter Kovariablen wurden geschlechtsspezifische Hazard Ratios und 95 % Konfidenzintervalle anhand von proportionalen Regressionsmodellen nach Cox berechnet. Die Ergebnisse zeigen in den adjustierten Modellen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Ein- und Durchschlafstörungen mit Schlaganfällen. Hinsichtlich Schlafdauer wurde in den unadjustierten Modellen deutlich, dass bei Männern eine kurze (≤ 5 Stunden) und eine lange (≥ 10 Stunden) Schlafdauer signifikant mit der Entstehung von Schlaganfällen jeglicher Art assoziiert war. Nach Adjustierung für Kovariablen, wie soziodemografische und gesundheitsbezogene Angaben, waren die Hazard Ratios weiterhin erhöht, die Zusammenhänge blieben jedoch nicht signifikant. Auch bei Frauen waren in den volladjustierten Modellen die Verbindungen zwischen Schlafdauer und allen Schlaganfall-Outcomes nicht signifikant.

Die zweite Publikation untersucht die Beziehung von Symptomen der Insomnie und Schlafdauer einerseits mit Multimorbidität (gleichzeitiges Bestehen von ≥ 2 chronischen

Erkrankungen) und andererseits mit häufig gemeinsam auftretenden Erkrankungspaaren. Die Berechnungen basieren auf den Daten der querschnittlich angelegten KORA-Age-Studie. Im Rahmen dieser Studie wurden in den Jahren 2008 und 2009 alle 4.127 erreichbaren Personen der MONICA/KORA-Kohorte befragt, die am Stichtag des 31. Dezember 2008 ein Alter von 65 Jahren oder älter erreicht hatten. Odds Ratios und 95 % Konfidenzintervalle wurden durch sequenzielle, logistische Regressionsmodelle für Männer und Frauen geschätzt. Die Ergebnisse zeigen geschlechtsspezifische Besonderheiten in der Beziehung zwischen Schlafstörungen und multiplen Erkrankungen. Bei Frauen waren alle insomniebezogenen Variablen (d. h. Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Tagesmüdigkeit und eine kombinierte Variable „Insomnie“), sowie eine kurze Schlafdauer in den volladjustierten Modellen signifikant mit Multimorbidität assoziiert. Bei Männern war der Zusammenhang zwischen Einschlafstörungen und Multimorbidität nach Adjustierung aller Kovariablen nicht länger signifikant. Hinsichtlich einer kurzen und langen Schlafdauer zeigten sich bei Männern bereits in den unadjustierten Modellen keine signifikanten Verbindungen mit Multimorbidität. In Bezug auf häufig gemeinsam auftretende Erkrankungspaare deuten die Ergebnisse an, dass bei beiden Geschlechtern die Insomnie und Tagesmüdigkeit über die ausgeprägtesten Assoziationen mit Gelenkerkrankungen in Kombination mit einer weiteren Erkrankung verfügen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ergebnisse der ersten Publikation keine signifikanten Assoziationen zwischen Symptomen der Insomnie/Schlafdauer und inzidenten Schlaganfällen zeigen, wohingegen die Ergebnisse der zweiten Publikation signifikante Beziehungen zwischen insomniebezogenen Variablen/Schlafdauer und prävalenter Multimorbidität/spezifischen Erkrankungspaaren eruierten. Die Ergebnisse deuten an, dass die Verbindung von Schlafstörungen mit Multimorbidität/spezifischen Erkrankungspaaren bei Frauen stärker ausgeprägt ist, wobei allgemein deutliche Assoziationen zwischen diesen Variablen feststellbar waren. Obwohl ein Zusammenhang zwischen chronischen Erkrankungen und Schlafstörungen naheliegend scheint, ist es wichtig, diese Assoziationen systematisch und differenziert zu betrachten.

2 Summary

In Germany, chronic diseases constitute the leading cause for severe impairments and death. The results of a variety of studies indicate that disturbed sleep or short or long sleep duration respectively may be risk factors for the development of chronic diseases. Simultaneously, sleep disturbances can occur due to other disorders. Nonetheless, a need for research regarding specific aspects of the interplay between sleep disturbances and chronic diseases exists.

For this reason, the present dissertation investigates the relationship of sleep disturbances with strokes and multimorbidity by analysing the data of two population based studies. The results were published in two papers, which constitute the main part of this doctoral thesis.

The first paper investigates the influence of symptoms of insomnia and sleep duration on incident strokes, which comprise non-fatal and fatal strokes, and strokes as a whole. The basis for the analyses is data from the MONICA (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) / KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) cohort. In four population-based surveys conducted between 1984 and 2001, 17,604 men and women at the age of 25 to 74 years were asked about issues like their sleep and sociodemographic aspects. The article includes information of the follow-ups until 2009. In consideration of relevant covariables, sex-specific Hazard Ratios and 95% confidence intervals were calculated by means of Cox proportional hazards regression models. The results show that trouble falling asleep and difficulty staying asleep were not significantly related with incident strokes of any kind in the adjusted models among either sex. Regarding sleep duration, among men, short (≤ 5 hours) as well as long (≥ 10 hours) sleep duration is significantly related to the development of strokes in the unadjusted models. After adjustment for covariables including sociodemographic and health-related details, the Hazard Ratios were continuously elevated, but the associations were no longer significant. In the fully-adjusted models, the relationships between sleep duration and all stroke-outcomes among women were not significant, either.

The second paper examines the relationship between symptoms of insomnia and sleep duration with multimorbidity (presence of ≥ 2 chronic conditions) on the one hand and commonly co-occurring pairs of chronic conditions on the other hand. The analyses were based on data from the cross-sectional KORA Age Study. In this study, all 4,127 individuals of the MONICA / KORA cohort, who were still available and who had reached the age of 65 years or older at the reporting date, 31st December 2008, took part in 2008 and 2009. Odds Ratios and 95% confidence intervals were estimated using sequential logistic regression models for men and women respectively. Regarding the relationship between sleep disturbances and multiple

diseases, the results demonstrate sex-specific variations. For women, all insomnia-related variables (i.e. trouble falling asleep, difficulty staying asleep, daytime tiredness, and a combined insomnia variable) and short sleep duration were significantly associated with multimorbidity in the fully-adjusted models. For men, the relationship between trouble falling asleep and multimorbidity was no longer significant after adjusting for all covariables. Already in the unadjusted models, neither short nor long sleep duration was significantly associated with multimorbidity among men. Concerning the commonly co-occurring pairs of chronic conditions, insomnia and daytime tiredness had the clearest associations with joint diseases in combination with another disease among both sexes.

To sum up, whereas the first paper's results do not show significant associations between symptoms of insomnia/sleep duration and incident strokes, the second paper's findings reveal significant relationships between insomnia-related variables/sleep duration and prevalent multimorbidity/specific combinations of diseases respectively. Although the results suggest that the association of the sleep variables with multimorbidity/specific pairs of diseases is stronger for women, there are substantial connections between these variables in general. It seems only natural to suppose that chronic diseases are linked to sleep disturbances. It is important, however, to look systematically and differentiatedly at these relationships.

3 Einleitung

„If sleep does not serve an absolutely vital function, then it is the biggest mistake the evolutionary process has ever made“ (Allan Rechtschaffen, 1971 [1])

Schlaf ist ein biologischer Vorgang, der zu den überlebenswichtigen Bedürfnissen von Menschen zählt [2, 3]. Der Begriff „Schlaf“ beschreibt dabei einen wiederkehrenden Zustand körperlicher Ruhe, der charakterisiert ist durch ein eingeschränktes Bewusstsein und eine minimale Wahrnehmung der Außenwelt [2]. Wer ein durchschnittliches Lebensalter erreicht, verbringt etwa 27 Jahre schlafend [4]. Obwohl die Funktion des Schlafes noch nicht vollständig geklärt ist, gilt es als wahrscheinlich, dass er unter anderem für die Konsolidierung des Gedächtnisses und die Erholung von Körperfunktionen von besonderer Bedeutung ist [5, 6]. Zudem gewinnt die Annahme, dass sich bereits ein partieller Schlafentzug negativ auf die Gesundheit und das Wohlbefinden auswirken kann, an Evidenz [6-8].

Schlafstörungen kommen in der Bevölkerung häufig vor und umfassen eine Gruppe von vielfältigen und zum Teil sehr unterschiedlichen Erkrankungen [4, 9, 10]. Hypersomnien bezeichnen dabei Schlafstörungen, die mit einer erhöhten Tagesmüdigkeit oder -schläfrigkeit einhergehen. Parasomnien beschreiben Störungen, die beim Schlafen auftreten und den Schlafprozess unterbrechen können. Weiterhin können schlafbezogene Atmungsstörungen, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen und schlafbezogene motorische Störungen differenziert werden [10, 11]. Als häufigste Schlafstörung gilt jedoch die Insomnie, die darüber hinaus zu den am weitesten verbreitetsten Erkrankungen aus dem Mental-Health-Bereich zählt [12].

Insomnien zeichnen sich durch eine Abweichung des Schlafbedürfnisses einer Person von ihrem subjektiven Schlafvermögen aus. Die Betroffenen liegen abends lange wach und finden nicht in den Schlaf, nachts oder früh morgens erwachen sie und können nicht mehr einschlafen [13]. Hieraus ergeben sich Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit, wie beispielsweise ausgeprägte Müdigkeit, Konzentrationsstörungen oder Gereiztheit [13, 14]. Bei schwereren Formen treten teilweise auch somatische Beschwerden wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Magen-Darm-Beschwerden auf. Damit können Insomnien eine deutliche Reduzierung der psychosozialen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität hervorrufen [13].

Obwohl die Ausprägungen und kurzfristigen Konsequenzen von Insomnien möglicherweise weniger dramatisch sind als bei einigen anderen Schlafstörungen, mehren sich Hinweise darauf, dass sie auf lange Sicht beträchtliche Auswirkungen auf die Gesundheit haben können [15].

Untersuchungen legen nahe, dass inadäquater Schlaf infolge einer Insomnie oder einer kurzen Schlafdauer ein Risikofaktor für chronische Erkrankungen sein kann [16-19]. Umgekehrt sind chronische Erkrankungen in vielen Fällen die Ursache für Schlafstörungen [20-22]. Gleiches gilt für eine lange Schlafdauer. Auch sie kann mit chronischen Erkrankungen assoziiert sein, als Risikofaktor als auch als Folge [23-25]. In diesem Zusammenhang ist daher die Betrachtung chronischer Erkrankungen bedeutsam.

Chronische Erkrankungen stellen weltweit die Hauptursache für schwere Beeinträchtigungen und Mortalität dar [26, 27] und zählen gemäß der Weltgesundheitsorganisation zu den wichtigsten gesundheitsbezogenen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts [28]. Die Bezeichnung „chronische Erkrankung“ wird in der Literatur nicht einheitlich verwendet; meist umfasst sie Erkrankungen, die unter anderem durch ihre Langfristigkeit, sowie schwerwiegende persönliche, soziale und ökonomische Krankheitsfolgen gekennzeichnet sind [29]. Zu den am weitesten verbreiteten chronischen Erkrankungen zählen die Hypertonie, Krebserkrankungen und Schlaganfälle [30]. Dabei nimmt der Schlaganfall eine besondere Stellung ein, da er in Deutschland eine der vorrangigsten Ursachen für Behinderungen im Erwachsenenalter ist, sowie die zweithäufigste Todesursache darstellt [31-33]. Weiterhin sind Mehrfacherkrankungen (genannt Multimorbidität) aufgrund ihres Verbreitungsgrades und ihrer Auswirkungen von großer Bedeutung [34-36]. So weisen mehr als die Hälfte der über 64-Jährigen zwei oder mehr Erkrankungen auf [34] und die Folgen von Multimorbidität können für das Individuum beträchtlich sein. Beispielsweise schätzen Personen mit einer zunehmenden Zahl an Erkrankungen ihren Gesundheitszustand schlechter ein und das Risiko zu versterben ist bei vorliegenden Mehrfacherkrankungen deutlich erhöht [36, 37]. Weiterhin wird prognostiziert, dass das Phänomen der „Multimorbidität“ auch für alternde Gesellschaften insgesamt umso mehr an Relevanz gewinnen wird, je mehr der demographische Wandel voranschreitet [38, 39].

Zwar liegen bereits vielfältige Erkenntnisse aus populationsbezogenen Studien über die Assoziation von Schlafstörungen mit chronischen Erkrankungen vor [40-42], doch besteht unter anderem Forschungsbedarf hinsichtlich der Fragen:

- Welchen Einfluss haben Symptome der Insomnie und die Schlafdauer auf die Inzidenz eines Schlaganfalls?
- Wie ist der Zusammenhang zwischen Symptomen der Insomnie und der Schlafdauer mit prävalenter Multimorbidität?

Um diese Fragen zu beleuchten, werden zunächst ausgewählte schlaf- und schlafstörungsbezogene Grundlagen umrissen. Es folgt ein Überblick über die Verbreitung von chronischen Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung, bevor literaturgestützt auf den Zusammenhang zwischen Schlafstörungen mit Schlaganfällen und Multimorbidität eingegangen wird. Basierend auf den aufgezeigten Forschungslücken werden das Ziel und der Inhalt der vorliegenden Arbeit näher spezifiziert. Abschließend werden zwei Fachartikel aufgeführt, die im Rahmen der vorliegenden kumulativen Dissertation empirische Analyseergebnisse zu den beiden Fragestellungen umfassen.

3.1 Schlaf und Schlafstörungen

Um Schlafstörungen besser einordnen zu können, folgt zunächst ein Überblick über ausgewählte Aspekte des „normalen“ Schlafes.

3.1.1 Ausgewählte schlafbezogene Grundlagen

Schlaf gilt als bedeutender Bestandteil einer endogen erzeugten zirkadianen Rhythmik, bei der sich Wach- und Schlafzustand als tagesperiodische Schwankungen abwechseln [43]. Die innere Uhr reguliert dabei eine Vielzahl an Prozessen, wie beispielsweise das Verhalten [44]. Durch umweltbedingte Zeitgeber, wie Licht und Sozialkontakte, wird diese Periodik mit dem 24-Stunden-Tag-Nacht-Wechsel synchronisiert [43, 45]. Nach dem Zwei-Prozess-Modell von Borbély werden der Zeitpunkt und die Dauer des Schlafes einerseits von dem zirkadianen Prozess bestimmt, andererseits aber auch von einem homöostatischen Prozess, bei dem der Schlafdruck von der vorangegangenen Schlaf- und Wachzeit abhängt [2, 46].

Der Schlaf selbst kann durch eine zyklische Abfolge verschiedener Non-Rapid-Eye-Movement (Non-REM)-Schlafstadien und des REM-Schlafes beschrieben werden [14]. Das Stadium 1 des Non-REM-Schlafes bezeichnet dabei den Übergang zwischen dem Wachsein und dem Schlaf [10]. Es zeichnet sich im Vergleich zum Wachzustand durch einen leicht reduzierten Muskeltonus und langsame, rollende Augenbewegungen aus.¹ Gesunde, erwachsene Menschen verbringen etwa 5 Prozent ihrer Schlafzeit in diesem Stadium [14]. Der Schlaf in Stadium 2 wird als stabiler Schlaf angesehen. In diesem treten keine Augenbewegungen auf und die Muskelspannung ist noch etwas geringer als im Stadium 1. Dieses Schlafstadium umfasst etwa 45 bis 55 Prozent der Gesamtschlafzeit [47]. Das Stadium 3 wird als Tiefschlaf bezeichnet und nimmt etwa 15 bis 25 Prozent der Schlafdauer ein, wobei sich mit zunehmendem Alter der

¹ Die Schlafstadien gehen ebenfalls mit spezifischen Veränderungen einher, die im Elektroenzephalogramm nachweisbar sind [46]. Aus Platzgründen wird hierauf jedoch nicht näher eingegangen.

Anteil des Tiefschlafs verringert [14, 46]. Der REM-Schlaf ist von irregulären und schnellen Augenbewegungen sowie einer sehr niedrigen Muskelspannung gekennzeichnet. Wenn Personen in diesem Schlafstadium geweckt werden, berichten sie über längere und lebhaftere Träume im Vergleich zu Weckungen aus dem Non-REM-Schlaf. In diesem Schlafstadium befinden sich Menschen etwa 20 bis 25 Prozent der Schlafdauer [10]. Die zyklische Abfolge der Non-REM-Schlafstadien und des REM-Schlafes umfasst circa 70 bis 110 Minuten, wobei gesunde Personen etwa 4 bis 7 solcher Schlafzyklen pro Nacht durchlaufen [47]. Dabei werden im Laufe der Nacht die tieferen Schlafstadien zunehmend kürzer, während sich die REM-Phasen ausdehnen. Allgemein reduzieren sich die vegetativen Parameter wie die Herz- und Atemfrequenz im Verlauf der Nacht, während sie im REM-Schlaf erhöht und unregelmäßig sein können [14].

Die Menge an Schlaf, die Menschen für eine optimale physiologische Funktion benötigen, variiert mit dem Alter und ist individuell sehr verschieden [6]. Während bei Neugeborenen ein polyphasisches Schlafmuster erkennbar ist, in dem sich Schlafphasen etwa alle 3 bis 4 Stunden mit Phasen des Wachseins abwechseln, konzentriert sich der Schlaf bei Erwachsenen vorwiegend auf etwa 7 bis 8 Stunden in der Nacht [14, 48]. Diese Menge an Schlaf wird im Wesentlichen auch von älteren Menschen beibehalten [49, 50]. Ältere Menschen halten jedoch oftmals Mittagsschlaf, erwachen nachts häufiger und ihre Tiefschlafanteile reduzieren sich, was dazu beitragen könnte, dass sie ihren Schlaf oftmals als weniger erholsam und oberflächlicher im Vergleich zu früheren Jahren erleben [14].

3.1.2 Definition und Erfassung von Insomnie und Schlafdauer

Wenn bevölkerungsbasierte Studien zum Thema Epidemiologie von Schlafstörungen betrachtet werden, lässt sich feststellen, dass keine einheitliche Definition des Begriffs „Insomnie“ verwendet wird [4]. Eine Herausforderung kann dabei dessen Vielfalt sein, so bezeichnet „Insomnie“ ein Symptom wie auch eine Erkrankung. Als Symptom beschreibt der Begriff das Erleben beispielsweise von Ein- oder Durchschlafstörungen. Bei der Erkrankung kommt dabei ein großer Leidensdruck, durch gefühlten Distress oder anderweitige Beeinträchtigungen, hinzu [51]. Insomnische Störungen treten jedoch häufig auch als Symptom anderer schlafbezogener, psychischer oder körperlicher Erkrankungen auf [52, 53].

Insomnien können gegenwärtig anhand der drei folgenden diagnostischen Systeme klassifiziert werden [54]:

- anhand der „Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen“ (ICSD), veröffentlicht von der American Academy of Sleep Medicine, gültig in der dritten Auflage [55]

- anhand des „Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Störungen“ (DSM), herausgegeben von der American Psychiatric Association, gültig in der fünften Auflage [56]
- anhand der „Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme“ (ICD), herausgegeben von der Weltgesundheitsorganisation, gültig in der 10. Revision [53].

Zwar setzen alle drei Systeme für die Diagnose einer Insomnie voraus, dass Ein- oder Durchschlafstörungen oder ein nicht-erholsamer Schlaf sowie tagesbezogener Distress beziehungsweise Beeinträchtigungen vorliegen. Sie unterscheiden sich jedoch z. B. hinsichtlich der erforderlichen Schwere und der Spezifität der Kriterien [57]. Für Ärzte und Psychotherapeuten in Deutschland ist die ICD-10 gültig [58], daher fokussieren sich die folgenden Ausführungen auf dieses Klassifikationssystem.

Die ICD-10 unterscheidet die „nichtorganische Insomnie“ (F51.0) von der „organischen Insomnie“ (G47.0) [53]. Die nichtorganische Insomnie wird beschrieben als „[a] condition of unsatisfactory quantity and/or quality of sleep, which persists for a considerable period of time, including difficulty falling asleep, difficulty staying asleep, or early final waking“ [59]. „Nichtorganisch“ bedeutet, dass die Schlafstörung nicht auf Grundlage einer erkennbaren organischen Erkrankung entstanden ist [58]. Bestehen neben der Insomnie noch weitere Erkrankungen, ist die Schlafstörung nur zusätzlich zu klassifizieren, wenn sie im klinischen Bild vorrangig präsent ist [53].

Gemäß der klinisch-diagnostischen Leitlinie der Weltgesundheitsorganisation ist es für die Diagnose einer „nichtorganischen Insomnie“ nach ICD-10 essentiell, dass folgende Kriterien erfüllt werden [60]:

- Die Beschwerden betreffen Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen oder eine schlechte Schlafqualität.
- Die Schlafstörung tritt mindestens dreimal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens einem Monat auf.
- Die Betroffenen beschäftigen sich viel mit ihrer Schlaflosigkeit und machen sich große Sorgen über deren Folgen am Tag und in der Nacht.
- Die unbefriedigende Quantität und/oder Qualität des Schlafes verursacht entweder ein ausgeprägtes Leiden oder beeinträchtigt die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens.

Die aufgeführten Kriterien verdeutlichen, dass zur Diagnostik einer nichtorganischen Insomnie gemäß ICD-10 die subjektive Beschreibung von erlebten Beschwerden ausreicht. Um eine

Insomnie zu diagnostizieren, sind damit in der Regel weder apparative diagnostische Maßnahmen erforderlich, noch müssen quantitative Kriterien z. B. hinsichtlich Einschlaf latenz, Frequenz/Dauer des Aufwachens in der Nacht oder Schlafdauer erfüllt sein.² Dementsprechend sollen im Rahmen des diagnostischen Vorgehens neben einer umfassenden Anamnese und körperlichen Untersuchung, primär Schlaftagebücher und Schlafragebögen eingesetzt werden [58].

Hinsichtlich Schlafdauer wird in der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin³ ausgeführt, dass es „keine verbindliche zeitliche Norm für die Menge an Schlaf [gibt], die erforderlich ist, um seine Erholbarkeit zu gewährleisten“ [61]. Weiterhin heißt es, „[d]ie meisten Menschen kennen aus eigener Erfahrung die Schlafmenge, die sie benötigen, um erholt und ausgeschlafen zu sein“ [61]. Wie bereits erwähnt, liegt die durchschnittliche Schlafdauer bei Erwachsenen bei etwa 7 bis 8 Stunden [48].

Im Rahmen bevölkerungsbezogener Studien wird die Insomnie nur selten mittels diagnostischer Kriterien erhoben [4]. Häufig werden selbstberichtete Aussagen von Studienteilnehmenden über Symptome einer Insomnie mithilfe eines schriftlichen Fragebogens oder eines Interviews erfasst. Dabei werden die Teilnehmenden meist gefragt, ob sie Ein- oder Durchschlafstörungen haben; teilweise werden zusätzlich auch Angaben zur Häufigkeit, Schwere oder zu tagesbezogenen Konsequenzen erfasst [4, 12, 62, 63]. Die Schlafdauer wird in populationsbasierten Studien ebenfalls häufig mittels eines Fragebogens erhoben, oft als durchschnittliche Schlafdauer je 24 Stunden [42, 64]; manchmal wird z. B. auch zwischen Schlafdauer am Wochenende und unter der Woche unterschieden [65, 66]. Die Definition von kurzer und langer Schlafdauer variiert jedoch häufig. Je nach Restriktivität wird in Studien meist eine kurze Schlafdauer definiert als 5 Stunden Schlaf oder weniger und eine lange Schlafdauer als 9 beziehungsweise 10 Stunden Schlaf und mehr [9, 67].

Objektive Messungen mittels Aktigraphie oder Polysomnographie sind in epidemiologischen Studien selten.⁴ Obwohl durch selbstberichtete Aussagen Nachteile wie der Recall-Bias entstehen können, können diese die Schlafwahrnehmung und die Bedeutung der Schlafstörung für die Betroffenen besser abbilden als objektive Messverfahren [12].

² Beispielsweise kann eine Insomnie auch bei einer Schlafdauer auftreten, die gemeinhin als ausreichend angesehen wird.

³ Die S3-Leitlinie aus dem Jahr 2009 befindet sich derzeit in der Überarbeitung [61]. Ein Update existiert unter anderem für das Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ aus dem Jahr 2016 [58], auf welches sich die insomniespezifischen Aussagen aus der Leitlinie innerhalb dieser Einleitung stützen.

⁴ Wie bereits erwähnt, werden in der klinischen Praxis Insomnien routinemäßig ebenfalls ohne apparative Methoden diagnostiziert. Eine Aktigraphie kann eingesetzt werden zur Erfassung von Bewegungsaktivitäten als Hinweis auf Schlafenszeiten, eine Polysomnographie kann beispielsweise bei Menschen mit einer therapieresistenten Insomnie indiziert sein [12, 58].

3.1.3 Ätiologisch-pathophysiologische Modelle der Insomnie

Eine Vielzahl von Faktoren kann dazu beitragen, dass eine Insomnie entsteht und persistiert. Das 3P-Modell von Spielmann beschreibt, wie akute Insomnien entstehen, sich verselbstständigen und chronisch werden können. Gemäß dieses Erklärungsmodells existieren prädisponierende, auslösende und aufrechterhaltende Faktoren [68].

Zu den prädisponierenden Faktoren zählen unter anderem biologische (z. B. genetische Einflüsse) und psychologische (z. B. sich Sorgen machen) Faktoren. Stressoren, wie etwa arbeitsbezogener Stress, Probleme in der Partnerschaft oder Erkrankungen, können auslösende Faktoren für akute Insomnien sein. Akute Insomnien kommen häufig vor und gehen in den meisten Fällen schnell wieder vorüber; d. h., in der Regel bilden sie sich von selbst zurück, sobald der auslösende Stressor wegfällt. Aufrechterhaltende Faktoren kommen oftmals bei der Entstehung einer chronischen Insomnie hinzu. So wenden viele Betroffene schlafbezogene maladaptive Bewältigungsstrategien an, d. h., sie halten z. B. einen Mittagsschlaf, um das Schlafdefizit der Nacht zu kompensieren. Dadurch reduziert sich jedoch wiederum der Schlafdruck, was die Aufrechterhaltung der Insomnie begünstigt [58, 68].

Andere Modelle betonen unter anderem, dass eine persistierende Übererregung auf kognitiver, emotionaler und physiologischer Ebene (Hyperarousal-Modelle) oder negative schlafbezogene Gedanken und Einstellungen (kognitive Modelle) für die Aufrechterhaltung von Insomnien bedeutsam sein können [58, 69]. Zudem können auch zirkadiane Faktoren der Schlaf-Wach-Regulation (z. B. bei Schichtarbeit oder Blindheit) an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Insomnien beteiligt sein [58].

3.1.4 Verteilung von Insomnie und Schlafdauer in der Bevölkerung

Die vielfältigen Bedeutungen und Definitionen von Insomnie spiegeln sich in großen Differenzen der Prävalenz dieser Schlafstörung wider [4, 12]. Basierend auf den Diagnosekriterien geht aus der „America Insomnia“-Studie mit über 10.000 Teilnehmenden hervor, dass die Prävalenz anhand der ICD-10-Kriterien bei 3,9 Prozent, der ICSD-2-Kriterien bei 14,7 Prozent und der DSM-IV-TR-Kriterien bei 22,1 Prozent liegt [57].⁵ Im Rahmen einer umfassenden internationalen Literaturrecherche zeigte Ohayon [70], dass die Prävalenz von Symptomen einer Insomnie mit einhergehenden tagesbezogenen Beeinträchtigungen bei etwa 10 Prozent liegt, wobei etwa 30 bis 48 Prozent der Allgemeinbevölkerung mindestens ein

⁵ Das DSM-IV und das ICSD-2 sind jeweils die Vorversionen der derzeit gültigen Auflagen dieser beiden Klassifikationssysteme. Die Abkürzung „TR“ steht für „Textrevision“.

Symptom einer Insomnie aufweisen. Diese internationalen Ergebnisse sind im Wesentlichen mit jenen populationsbezogener Studien aus Deutschland gut vergleichbar [9, 71].

Die Prävalenz der Insomnie variiert unter anderem in Abhängigkeit vom Geschlecht und hinsichtlich Alter. So wird in der Literatur einheitlich berichtet, dass Frauen häufiger von einer Insomnie betroffen sind als Männer [12, 70]. In einer Meta-Analyse von Zhang und Wing, die 718.828 Frauen und 546.187 Männer umfasst, ergab sich für Frauen ein 1,4-fach höheres Risk Ratio für eine Insomnie im Vergleich zu Männern. Der Unterschied zwischen den Geschlechtern wird dabei mit zunehmendem Alter größer, so liegt das Risk Ratio bei den 65-jährigen und älteren Frauen bei 1,7 [72]. Im Laufe des Lebens nimmt jedoch nicht nur der Unterschied zwischen den Geschlechtern zu, sondern auch die Prävalenz von insomnischen Beschwerden insgesamt. So zeigt die Übersichtsarbeit von Ohayon [70] weiterhin, dass die Prävalenz von Ein- und Durchschlafstörungen mit zunehmendem Alter linear ansteigt, bis sie eine Prävalenz von nahezu 50 Prozent bei Menschen im Alter von über 65 Jahren erreichen. In Bezug auf tagesbezogene Beeinträchtigungen divergieren die Ergebnisse.

Ältere Menschen scheinen zudem ein höheres Risiko für persistierende Insomnien zu haben im Vergleich zu jüngeren [62]. Allgemein variiert der Umfang persistierender Insomnien in Kohortenstudien zwischen 40 und 72 Prozent [73, 74], wobei eine kurze Schlafdauer als bedeutender Prädiktor für die Fortdauer einer Insomnie identifiziert wurde [73]. In der Studie „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ des Robert Koch-Instituts mit 8.152 Teilnehmenden im Alter von 18 bis 79 Jahren, weisen etwa 12 Prozent eine kurze Schlafdauer (≤ 5 Stunden) auf. Der Großteil mit etwa 82 Prozent verfügt über eine Schlafdauer von 6 bis 8 Stunden und etwa 6 Prozent schlafen 9 Stunden oder länger. Hinsichtlich der Schlafdauer unterschieden sich Männer und Frauen nur unbedeutend voneinander [9].

3.1.5 Schlafhygiene und evidenzbasierte Therapieempfehlungen

Aus einer anderen Übersichtsarbeit von Ohayon [4] geht hervor, dass etwa 10 Prozent der insomnischen Beschwerden durch unzureichende Schlafhygiene beziehungsweise störende umweltbezogene Faktoren verursacht werden. „Schlafhygiene“ umfasst dabei Verhaltensweisen und Maßnahmen, die zu einem erholsamen Schlaf beitragen können. Schlafhygienische Aktivitäten beziehen sich daher beispielsweise auf die Gestaltung der Schlafumgebung, auf die Strukturierung des Tagesablaufs und das Verhalten bei Nacht [61]. Empfohlen wird unter anderem im Schlafzimmer durch Dunkelheit und Ruhe für eine angenehme Atmosphäre zu sorgen, keine koffeinhaltigen Getränke nach dem Mittagessen zu konsumieren oder bei nächtlichem Erwachen nicht nach der Uhrzeit zu schauen [58].

Gemäß der klinischen Praxisleitlinie des American College of Physicians sollen alle von einer chronisch-insomnischen Störung betroffenen Erwachsenen eine kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien⁶ als initiale Behandlung erhalten [75]. Auch das Update des Kapitels „Insomnie bei Erwachsenen“ der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ von 2017 [58] enthält die Empfehlung, dass die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnien bei Erwachsenen jeden Alters als Mittel erster Wahl angewendet werden soll. Diese Empfehlung richtet sich an Betroffene mit Insomnie, unabhängig davon, ob diese organisch bedingt ist oder nicht, denn die Behandlung der Insomnie kann nicht nur deren Beschwerden positiv beeinflussen, sondern auch eine komorbide Symptomatik. Eine kurzfristige pharmakologische Intervention vorrangig mit Benzodiazepinrezeptoragonisten oder sedierenden Antidepressiva wird empfohlen, wenn die kognitive Verhaltenstherapie nicht ausreichend effektiv war oder aus bestimmten Gründen nicht durchgeführt werden kann.

3.2 Epidemiologie chronischer Erkrankungen

Im Zuge des demographischen Wandels wird voraussichtlich nicht nur die absolute Zahl der Menschen mit Insomnien zunehmen, sondern auch derjenigen mit anderen chronischen Erkrankungen [38, 39]. Im Rahmen der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ mit 19.294 Teilnehmenden im Alter von 18 Jahren und älter, haben 43 Prozent der Frauen und 38 Prozent der Männer angegeben, dass sie von mindestens einer chronischen Erkrankung betroffen sind [76]. Zu den häufigsten Erkrankungen zählen in Deutschland Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Herzinfarkt und Schlaganfall), Muskel-Skelett-Erkrankungen (darunter Rückenschmerzen und Arthrose) sowie Diabetes mellitus und Krebserkrankungen [30]. Der Schlaganfall ist hierbei jedoch besonders hervorzuheben, da er in Deutschland zu den häufigsten Todesursachen zählt und bei Überlebenden oftmals schwere Behinderungen und Beeinträchtigungen nach sich zieht [31-33].

Als Schlaganfälle werden alle gefäßbedingten Erkrankungen des Gehirns bezeichnet, „deren gemeinsames Merkmal eine plötzlich auftretende Schädigung von Hirngewebe infolge eines Gefäßverschlusses (ischämischer Schlaganfall) oder einer Hirnblutung (hämorrhagischer Schlaganfall) ist“ [31]. Schätzungen zufolge ereignen sich in Deutschland pro Jahr etwa 200.000 erstmalige Schlaganfälle [32]. Der überwiegende Teil der Schlaganfälle, mit etwa 80

⁶ Kognitive Verhaltenstherapien für Insomnien können beispielsweise kognitive Techniken (unter anderem zur Erkennung eines kognitiven Teufelskreislaufes und Möglichkeiten zur kognitiven Umstrukturierung bei dysfunktionalen Gedanken), schlafhygienische Maßnahmen und Elemente der Entspannung (beispielsweise progressive Muskelrelaxation und gedankenbezogene Entspannungstechniken) umfassen [58].

bis 85 Prozent, zählt zu den ischämischen Schlaganfällen [31]. In der Framingham-Studie⁷ zeigte sich, dass innerhalb von 30 Tagen nach einem erlittenen Akutereignis 22 Prozent aller Schlaganfallbetroffenen verstarben. Dies variierte jedoch stark nach Schlaganfall-Typ, und reichte von 15 Prozent für atherothrombotische Hirninfarkte, über 46 Prozent bei der Subarachnoidalblutung bis zu 82 Prozent für intrazerebrale Blutungen. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie ist, dass die kumulative 5-Jahres-Überlebensrate nach einem Schlaganfall für Frauen 60 Prozent und für Männer 52 Prozent beträgt. Da der größte Teil der Schlaganfälle zu dem ischämischen Typ zählt und häufig Personen mit hämorrhagischen Schlaganfällen kurze Zeit nach dem Akutereignis versterben, finden sich unter den Langzeitüberlebenden vor allem Menschen, die einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben [77]. Von den Betroffenen, die überleben, leiden bis zu 40 Prozent längerfristig an Einschränkungen wie Problemen bei der Fortbewegung, der Nahrungsaufnahme oder dem eigenständigen Ankleiden. Oftmals resultiert daraus, dass sie über viele Jahre auf eine pflegerische Unterstützung angewiesen sind [31]. Obwohl die schlaganfallbezogenen Mortalitätsraten sinken, wird aufgrund des altersassoziierten Auftretens dieser Erkrankung und vor dem Hintergrund des demographischen Wandels dennoch eine Zunahme der absoluten Zahlen von Schlaganfallbetroffenen in der Bevölkerung erwartet [32, 78]. Prognosen zufolge wird die Inzidenz von Schlaganfällen in Deutschland vom Jahr 2007 bis 2050 um 62 Prozent zunehmen [79].

Auch die Häufigkeit vieler weiterer chronischer Erkrankungen nimmt mit fortschreitendem Alter zu [76]. Obwohl auch jüngere Menschen von mehreren Erkrankungen gleichzeitig betroffen sein können, steigt die Zahl chronischer Mehrfacherkrankungen mit höherem Lebensalter deutlich an [80]. Nach einem systematischen Review von Marengoni et al. [81] reicht dabei die Prävalenz von Multimorbidität⁸ bei Menschen ab 60 Jahren von 55 bis 98 Prozent. Zu den Faktoren, die eine deutliche Assoziation mit Multimorbidität aufweisen, zählen dabei höheres chronologisches Alter, niedriger sozioökonomischer Status und weibliches Geschlecht.

⁷ Für die Auswertung wurden die Daten von 5.209 Teilnehmenden der Framingham-Kohortenstudie einbezogen. Die Teilnehmenden waren bei Studienbeginn zwischen 30 und 62 Jahren und wurden prospektiv über einen Zeitraum von 26 Jahren nachverfolgt [77].

⁸ Im Jahr 1970 prägte Feinstein [82] den Begriff „Korbidität“, der sich auf „any distinct additional clinical entity that has existed or that may occur during the clinical course of a patient who has the index disease under study“ bezieht. Van den Akker et al. [83] grenzten 1996 diesen Begriff von dem Begriff der „Multimorbidität“ ab, indem sie letzteren definierten als „the co-occurrence of multiple chronic or acute diseases and medical conditions within one person“. Damit bezieht sich Multimorbidität im Gegensatz zur Korbidität auf das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Erkrankungen unabhängig von einer Grunderkrankung; auch wenn in der Literatur beide Bezeichnungen oftmals synonym verwendet werden [84, 85].

Die große Spannbreite bezüglich der Häufigkeit von Multimorbidität kann sich unter anderem aus der unterschiedlichen Zusammensetzung der Studienpopulationen (z. B. nach Alter und Geschlecht), der Erhebungsart (z. B. Selbstaussage von Studienteilnehmenden oder Diagnose durch einen Arzt) und aus der unterschiedlichen Operationalisierung von Multimorbidität (z. B. Anzahl der einbezogenen Erkrankungen) ergeben [37, 81]. Zudem zeigen Studien, dass bestimmte Erkrankungen dazu tendieren, überzufällig häufig gemeinsam aufzutreten [34, 86]. Oftmals wird im Rahmen epidemiologischer Studien jedoch auf klassische Krankheitsgruppen wie „kardiovaskuläre Erkrankungen“ Bezug genommen, nicht auf die Kombination von Erkrankungen, die als Erkrankungspaare häufig in der Bevölkerung vorkommen [16, 34, 87].

3.3 Schlafstörungen und chronische Erkrankungen

Wie bereits ausgeführt, sind chronische Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet und können schwerwiegende Folgen für die betroffenen Individuen selbst als auch für die Gesellschaft haben. Daher ist es bedeutsam, Risikofaktoren für chronische Erkrankungen zu kennen, um deren Entstehung bestmöglich vorbeugen beziehungsweise hinauszögern zu können.

Als gut belegte Risikofaktoren für eine Vielzahl von chronischen Erkrankungen gelten unter anderem ein höheres Lebensalter, ein niedriger sozioökonomischer Status und das individuelle Verhalten (z. B. mangelnde körperliche Bewegung, Rauchen, ungesunde Ernährung) [88-90]. Schlafstörungen sind beispielsweise mit erhöhten Entzündungsparametern und der Entwicklung von Übergewicht assoziiert [91, 92]. Diese ungünstigen Faktoren können wiederum die Entstehung einer Vielzahl von chronischen Erkrankungen begünstigen [93-95]. So gelten Insomnien als Risikofaktoren für eine Reihe von körperlichen und psychischen Erkrankungen, darunter Myokardinfarkt, Depression und Fibromyalgie [96]. Eine kurze und lange Schlafdauer ist beispielsweise mit einem höheren Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert [23, 97].

Hinsichtlich der Frage, ob Schlafstörungen als Prädiktoren für die Entstehung von Schlaganfällen betrachtet werden können, sind die Ergebnisse der Studien jedoch inkonsistent und die Studienlage teilweise lückenhaft [98, 99]. Nach einer aktuellen Übersichtsarbeit von He et al. aus dem Jahr 2017 [98] liegen für Deutschland bislang (mit Ausnahme der als „Publikation eins“ in Kapitel 5.1 enthaltenen) keine Ergebnisse von großangelegten, bevölkerungsbasierten Studien mit einem prospektiven Design zu Symptomen der Insomnie als Risikofaktoren für Schlaganfälle vor. Auch im europäischen [66, 96, 100] beziehungsweise weiteren internationalen Raum [101-103] sind sie selten. Bezüglich der Ergebnisse zeigten

einige Studien einen prospektiven Zusammenhang von insomnischen Störungen mit inzidenten Schlaganfällen [100-103], während in anderen keine Assoziationen ermittelt wurden [66, 96]. Keine dieser Studien untersuchte den Zusammenhang zwischen Symptomen der Insomnie und tödlichen Schlaganfällen.

Die Assoziation zwischen der Schlafdauer und dem Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen wurde bereits häufiger untersucht. In einer Meta-Analyse von Yin et al. aus dem Jahr 2017 [99] wurden zu diesem Thema 16 Kohortenstudien eingeschlossen, darunter 12 aus Amerika und Asien, sowie zwei aus dem europäischen Ausland. Neben der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam“-Studie aus Deutschland, wurde hierin ebenfalls bereits die in der vorliegenden Dissertation als „Publikation eins“ (Kapitel 5.1) veröffentlichte Studie einbezogen. Die Ergebnisse der Meta-Analyse zeigen zwischen kurzer Schlafdauer und inzidenten Schlaganfällen keinen signifikanten Zusammenhang. Hinsichtlich einer langen Schlafdauer und dem Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen wurde eine signifikante Assoziation ermittelt, wobei eine mittlere bis hohe Heterogenität zwischen den Studien feststellbar war. Während Studien zu Schlafdauer und tödlichen Schlaganfällen z. B. aus Amerika und Asien vorliegen, wurde für Deutschland nur die vorliegende „Publikation eins“ (Kapitel 5.1) eingeschlossen [99, 104].

Im Gegensatz zur Diskussion um Schlafstörungen als Prädiktoren für chronische Erkrankungen gilt als gut belegt, dass Schlafstörungen häufig im Zusammenhang mit bestimmten chronischen Erkrankungen auftreten [12]. Allerdings wird dabei im Rahmen großer bevölkerungsbasierter Studien selten ein Fokus auf den Zusammenhang von Insomnie und Schlafdauer mit Multimorbidität gelegt. Ein deutlicher Forschungsbedarf lässt sich besonders für Deutschland beziehungsweise Europa konstatieren [63, 105]. In einer koreanischen Studie mit 1.204 Teilnehmenden im Alter von mindestens 65 Jahren war das Bestehen einer Insomnie mit dem Vorhandensein von vier und mehr körperlichen Erkrankungen assoziiert [106]. In einer Querschnittstudie von Koyanagi et al. [107] mit 42.116 Teilnehmenden aus 9 Ländern, die im Alter von 50 Jahren und älter waren, zeigte sich eine signifikante dosis-abhängige Beziehung zwischen Schlafproblemen und der Zahl chronischer Erkrankungen. Hinsichtlich Schlafdauer war in einer brasilianischen Querschnittstudie mit 2.637 Männern und Frauen im Alter von mindestens 18 Jahren ein signifikanter Zusammenhang zwischen kurzer Schlafdauer und multiplen Erkrankungen auffindbar, nicht jedoch hinsichtlich langer Schlafdauer [108]. Dieses Ergebnis wurde durch eine chinesische Querschnittstudie aus dem Jahr 2017 mit 17.320 Männern und Frauen zwischen 18 und 59 Jahren bestätigt [105]. Keine dieser Studien

untersuchte den Zusammenhang zwischen Symptomen der Insomnie beziehungsweise einer kurzen oder langen Schlafdauer mit häufig gemeinsam auftretenden Erkrankungspaaren.

3.4 Spezifizierung von Ziel und Inhalt der Arbeit

Die vorliegende Arbeit setzt bei den dargelegten Forschungslücken an und hat das Ziel, auf Basis empirischer Daten Aspekte des Zusammenhangs zwischen Schlafstörungen und chronischen Erkrankungen zu analysieren und damit ein differenzierteres Verständnis zu ermöglichen. Die vorliegende Doktorarbeit basiert dabei auf zwei Fachartikeln, die in internationalen Zeitschriften mit peer-review Verfahren veröffentlicht wurden.

Die erste Publikation untersucht im Speziellen den unabhängigen Einfluss von Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen und Schlafdauer auf die Inzidenz eines nicht-tödlichen Schlaganfalls, eines tödlichen Schlaganfalls und der Gesamtheit an Schlaganfällen. Grundlage für die Analysen bilden die Daten der „Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease“ (MONICA) und „Kooperative Gesundheit in der Region Augsburg“ (KORA)-Kohorte. In den Jahren 1984 bis 2001 wurde hierzu im Rahmen von vier bevölkerungsbezogenen Surveys eine Gesamtzahl von 17.604 Männern und Frauen im Alter von 25 bis 74 Jahren zu ihrem Schlaf und weiteren Aspekten befragt. In die Publikation wurden dabei Angaben der Follow-ups bis zum Jahr 2009 einbezogen. Um den Effekt von Symptomen der Insomnie und Schlafdauer auf das Risiko des Auftretens von Schlaganfällen zu schätzen, wurden geschlechtsspezifische Cox-proportional-Hazards-Regressionsmodelle unter Einbezug relevanter Kovariablen berechnet.

Die zweite Publikation analysiert die Assoziation zwischen Symptomen der Insomnie und der Schlafdauer mit prävalenter Multimorbidität sowie häufig gemeinsam auftretenden Erkrankungspaaren. Die Berechnungen basieren auf den Daten der querschnittlich angelegten KORA-Age-Studie. In diese Studie wurden alle Personen, die bereits einmal an einer MONICA/KORA-Studie teilgenommen hatten und sich in einem Alter von 65 Jahren oder älter befanden, einbezogen. In den Jahren 2008 und 2009 nahmen hieran insgesamt 4.127 Männer und Frauen teil. Zur Schätzung der unabhängigen Assoziation zwischen den verschiedenen Schlaf-Variablen mit Multimorbidität und häufig gemeinsam auftretenden Erkrankungspaaren wurden sequenzielle, logistische Regressionsmodelle jeweils getrennt für Männer und Frauen berechnet.

Die Doktorandin Anna Katharina Helbig entwarf die Analysekonzepte und führte alle statistischen Berechnungen eigenständig durch. Sie verfasste den Einleitungsteil, sowie die

Publikationsmanuskripte und veröffentlichte die Artikel in den internationalen Zeitschriften PLoS ONE und Sleep Medicine. Im Rahmen von Review-Prozessen fungierte sie als Ansprechpartnerin und bearbeitete Anfragen, Kommentare und Änderungsvorschläge. Als korrespondierende Autorin war sie zudem für die Kommunikation mit den Editoren und weiteren Beteiligten der Zeitschriften verantwortlich. Beraten und unterstützt wurde sie in jeder Phase von ihrer Doktormutter Frau Prof. Dr. Christa Meisinger und ihrer Mitbetreuerin Frau PD Dr. Doris Stöckl.

4 Publikationsliste

Übersicht der in die Dissertation eingehenden Publikationen:

Helbig AK, Stöckl D, Heier M, Ladwig K-H, Meisinger C. Symptoms of Insomnia and Sleep Duration and Their Association with Incident Strokes: Findings from the Population-Based MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. PLoS ONE 2015, 10(7):1-18.

Helbig AK, Stöckl D, Heier M, Thorand B, Schulz H, Peters A, Ladwig K-H, Meisinger C. Relationship between sleep disturbances and multimorbidity among community-dwelling men and women aged 65–93 years: results from the KORA Age Study. Sleep Medicine 2017, 33(5):151–159.

5 Publikationen

5.1 Schlafstörungen und inzidente Schlaganfälle

Helbig AK, Stöckl D, Heier M, Ladwig K-H, Meisinger C. Symptoms of Insomnia and Sleep Duration and Their Association with Incident Strokes: Findings from the Population-Based MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. PLoS ONE 2015, 10(7):1-18.

Doi: [10.1371/journal.pone.0134480](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134480).

Impact Factor der Zeitschrift PLoS ONE: 3.234 (Journal Citation Reports® 2014)

5.2 Schlafstörungen und Multimorbidität

Helbig AK, Stöckl D, Heier M, Thorand B, Schulz H, Peters A, Ladwig K-H, Meisinger C. Relationship between sleep disturbances and multimorbidity among community-dwelling men and women aged 65–93 years: results from the KORA Age Study. *Sleep Medicine* 2017, 33(5):151–159.

Doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.016.

Impact Factor der Zeitschrift *Sleep Medicine*: 3.391 (Journal Citation Reports® 2016)

6 Literaturverzeichnis

1. Rechtschaffen A. The Control of Sleep. In: Hunt W, Hrsg. Human Behavior and its Control. Cambridge, Massachusetts: Schenkman Publishing Company, Inc.; 1971. S. 75-92.
2. Borbély A. Schlaf als regulierter Prozess. In: Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A, Hrsg. Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis. Landsberg: ecomed MEDIZIN Verlag; 2017. S. I-0/1-4.
3. Buddeberg C, von Känel R, Laederach K. Psychophysiologie. In: Buddeberg C, Hrsg. Psychosoziale Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2004. S. 447-98.
4. Ohayon MM. Epidemiological Overview of Sleep Disorders in the General Population. Sleep Medicine Research. 2011;2:1-9.
5. Birbaumer N, Schmidt RF. Zirkadiane Periodik, Schlaf und Traum. In: Birbaumer N, Schmidt RF, Hrsg. Biologische Psychologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. S. 536-69.
6. Upender RP. Sleep Medicine, Public Policy, and Public Health. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. S. 638-45.
7. Wilder-Smith A, Mustafa FB, Earnest A, Gen L, Macary PA. Impact of partial sleep deprivation on immune markers. Sleep Medicine. 2013;14(10):1031-4.
8. Dettoni JL, Consolim-Colombo FM, Drager LF, Rubira MC, Souza SB, Irigoyen MC, et al. Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. Journal of Applied Physiology. 2012;113(2):232-6.
9. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2013;56(5-6):740-8.
10. Spiegelhalter K, Backhaus J, Riemann D. Schlafstörungen. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2011.
11. Amara AW, Maddox MH. Epidemiology of Sleep Medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. S. 627-37.
12. Lichstein KL, Taylor DJ, McCrae DS, Petrov ME. Insomnia: Epidemiology and Risk Factors. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. S. 761-9.
13. Weeß H-G. Insomnien. In: Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß H-G, Hrsg. Praxis der Schlafmedizin - Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern - Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2013. S. 83-114.

14. Riemann D, Spiegelhalder K, Hornyak M, Berger M, Vorderholzer U. Schlafstörungen. In: Berger M, Hrsg. Psychische Erkrankungen - Klinik und Therapie. München Urban & Fischer; 2015. S. 565-82.
15. Buysse DJ, Harvey AG. Insomnia - Recent Developments and Future Directions. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. S. 757-60.
16. Sofi F, Cesari F, Casini A, Macchi C, Abbate R, Gensini GF. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014;21(1):57-64.
17. Grandner MA, Seixas A, Shetty S, Shenoy S. Sleep Duration and Diabetes Risk: Population Trends and Potential Mechanisms. *Current Diabetes Reports*. 2016;16(11):106.
18. Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension Research*. 2013;36(11):985-95.
19. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1):375.
20. Singareddy R, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Calhoun S, Shaffer ML, et al. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study. *Sleep Medicine*. 2012;13(4):346-53.
21. Zoccolella S, Savarese M, Lamberti P, Manni R, Pacchetti C, Logroscino G. Sleep disorders and the natural history of Parkinson's disease: the contribution of epidemiological studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2011;15(1):41-50.
22. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(3):259-70.
23. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015;38(3):529-37.
24. Liu Y, Wheaton AG, Chapman DP, Croft JB. Sleep duration and chronic diseases among U.S. adults age 45 years and older: evidence from the 2010 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Sleep*. 2013;36(10):1421-7.
25. Jike M, Itani O, Watanabe N, Buysse DJ, Kaneita Y. Long sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 [abgerufen am 26.01.2018]. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2017.06.011>.
26. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-544.

27. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1260-344.
28. Weltgesundheitsorganisation, Hrsg. Global status report on noncommunicable diseases [Internet]. Genf: Weltgesundheitsorganisation; 2014 [abgerufen am 26.01.2018]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
29. Scheidt-Nave C. Chronische Erkrankungen - Epidemiologische Entwicklung und die Bedeutung für die Öffentliche Gesundheit. *Public Health Forum*. 2010;18(66):1-4.
30. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, Hrsg. Gesundheit in Deutschland - Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. Berlin: Robert Koch-Institut; 2015 [abgerufen am 26.01.2018]. Verfügbar unter: edoc.rki.de/documents/rki_fv/refNzCggQ8fNw/PDF/29PIbXnI56Jfc.pdf.
31. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring*. 2017;2(1):70-5.
32. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. Schlaganfall. In: Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt, Hrsg. Gesundheit in Deutschland – Gesundheitsberichterstattung des Bundes [Internet]. Berlin: Robert Koch-Institut; 2015 [abgerufen am 26.01.2018]. Verfügbar unter: edoc.rki.de/documents/rki_fv/refNzCggQ8fNw/PDF/29PIbXnI56Jfc.pdf. S. 43-50.
33. Foerch C, Misselwitz B, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Die Schlaganfallzahlen bis zum Jahr 2050. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2008;105(26):467-73.
34. Kirchberger I, Meisinger C, Heier M, Zimmermann AK, Thorand B, Autenrieth CS, et al. Patterns of multimorbidity in the aged population. Results from the KORA-Age study. *PLoS One*. 2012;7(1):e30556.
35. Fuchs J, Busch M, Lange C, Scheidt-Nave C. Prevalence and patterns of morbidity among adults in Germany. Results of the German telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2012;55(4):576-86.
36. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thume E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2016;67:130-8.
37. Schienkiewitz A. Multimorbidität in der EPIC-Potsdam Studie [Dissertation]. Berlin: Technische Universität Berlin; 2007.
38. Kuhlmei A, Tesch-Römer C. Autonomie trotz Multimorbidität - Ressourcen für Selbstständigkeit und Selbstbestimmung im Alter. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Bosten, Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm, Florenz: Hogrefe Verlag GmbH & Co. KG; 2013.

39. Kuhlmeiy A, Blüher S, Dräger D. Interdisziplinäre Perspektiven auf Multimorbidität und Alter. Bern: Verlag Hans Huber; 2015.
40. Michal M, Wiltink J, Kirschner Y, Schneider A, Wild PS, Munzel T, et al. Complaints of sleep disturbances are associated with cardiovascular disease: results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One*. 2014;9(8):e104324.
41. Meisinger C, Heier M, Loewel H. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*. 2005;48(2):235-41.
42. Meisinger C, Heier M, Lowel H, Schneider A, Doering A. Sleep duration and sleep complaints and risk of myocardial infarction in middle-aged men and women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Sleep*. 2007;30(9):1121-7.
43. Zulley J. Grundlagen: Zirkadiane Rhythmen und Schlaf beim Menschen. In: Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A, Hrsg. *Kompodium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*. Landsberg: ecomed MEDIZIN Verlag; 2017. S. IV-4.1/-3.
44. Roenneberg T, Kumar CJ, Merrow M. The human circadian clock entrains to sun time. *Current Biology*. 2007;17(2):R44-5.
45. Merrow M, Spoelstra K, Roenneberg T. The circadian cycle: daily rhythms from behaviour to genes. *EMBO Reports*. 2005;6(10):930-5.
46. Maurer JT, Weeß H-G, Schredl M. Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In: Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß H-G, Hrsg. *Praxis der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2013. S. 1-20.
47. Weeß H-G, Landwehr R. Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes. *Psychotherapie im Dialog*. 2009;10(2):101-6.
48. Müller T. Schlafdauer und Schlafbedarf. In: Schulz H, Geisler P, Rodenbeck A, Hrsg. *Kompodium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*. Landsberg: ecomed MEDIZIN Verlag; 2017. S. II-8.2/1-4.
49. Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harvard Review of Psychiatry*. 2008;16(5):279-86.
50. Luca G, Haba Rubio J, Andries D, Tobback N, Vollenweider P, Waeber G, et al. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of Medicine*. 2015;47(6):482-91.
51. Buysse DJ. Chronic insomnia. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(6):678-86.
52. Ohayon MM, Reynolds CF. Epidemiological and clinical relevance of insomnia diagnosis algorithms according to the DSM-IV and the International Classification of Sleep Disorders (ICSD). *Sleep Medicine*. 2009;10(9):952-60.
53. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, Hrsg. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10-GM), 10. Revision, Version 2017, Systematisches Verzeichnis [Internet]*. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und

- Information; 2016 [abgerufen am 30.07.2017]. Verfügbar unter: https://www.dimdi.de/static/de/klassi/aktuelles/news_0405.html_319159483.html.
54. Sateia MJ, Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier; 2017. S. 618-26.
 55. Mayer G, Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. Somnologie. 2015;19(2):116-25.
 56. Falkai P, Wittchen H-U. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-5[®]. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag, Toronto, Cambridge, Amsterdam, Kopenhagen, Stockholm: Hogrefe Verlag; 2015.
 57. Roth T, Coulouvrat C, Hajak G, Lakoma MD, Sampson NA, Shahly V, et al. Prevalence and perceived health associated with insomnia based on DSM-IV-TR; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision; and Research Diagnostic Criteria/International Classification of Sleep Disorders, Second Edition criteria: results from the America Insomnia Survey. Biological Psychiatry. 2011;69(6):592-600.
 58. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, et al. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ (AWMF-Registernummer 063-003), Update 2016. Somnologie. 2017;21:2-44.
 59. Weltgesundheitsorganisation, Hrsg. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision [Internet]. 2016 [abgerufen am 30.05.2017]. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
 60. Weltgesundheitsorganisation. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Genf: Weltgesundheitsorganisation; 1992.
 61. Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, et al. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Somnologie. 2009;13(Supplement 1):4-160.
 62. Morphy H, Dunn KM, Lewis M, Boardman HF, Croft PR. Epidemiology of insomnia: a longitudinal study in a UK population. Sleep. 2007;30(3):274-80.
 63. Wang YM, Song M, Wang R, Shi L, He J, Fan TT, et al. Insomnia and Multimorbidity in the Community Elderly in China. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2017;13(4):591-7.
 64. Johar H, Kawan R, Emeny RT, Ladwig KH. Impaired Sleep Predicts Cognitive Decline in Old People: Findings from the Prospective KORA Age Study. Sleep. 2016;39(1):217-26.
 65. Allebrandt KV, Teder-Laving M, Kantermann T, Peters A, Campbell H, Rudan I, et al. Chronotype and sleep duration: the influence of season of assessment. Chronobiology International. 2014;31(5):731-40.

66. Westerlund A, Bellocco R, Sundstrom J, Adami HO, Akerstedt T, Trolle Lagerros Y. Sleep characteristics and cardiovascular events in a large Swedish cohort. *European Journal of Epidemiology*. 2013;28(6):463-73.
67. Kronholm E, Laatikainen T, Peltonen M, Sippola R, Partonen T. Self-reported sleep duration, all-cause mortality, cardiovascular mortality and morbidity in Finland. *Sleep Medicine*. 2011;12(3):215-21.
68. Perlis ML, Ellis JG, Kloss JD, Riemann DW. Etiology and Pathophysiology of Insomnia. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, Hrsg. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier; 2017. S. 769-83.
69. Crönlein T, Galetke W, Young P. *Schlafmedizin 1 x 1 - Praxisorientiertes Basiswissen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2017.
70. Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Medicine Reviews*. 2002;6(2):97-111.
71. Kowall B, Lehnich AT, Erbel R, Moebus S, Jockel KH, Stang A. Associations between sleep characteristics and weight gain in an older population: results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Nutrition and Diabetes*. 2016;6(8):e225.
72. Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis. *Sleep*. 2006;29(1):85-93.
73. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO, Singareddy R, Shaffer ML, Calhoun SL, et al. Persistent insomnia: the role of objective short sleep duration and mental health. *Sleep*. 2012;35(1):61-8.
74. Ohayon MM. Observation of the natural evolution of insomnia in the American general population cohort. *Sleep Medicine Clinics*. 2009;4(1):87-92.
75. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2016;165(2):125-33.
76. Robert Koch-Institut. *Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012" - Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2014.
77. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke*. 1982;13(3):290-5.
78. Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389(10069):641-54.
79. Peters E, Pritzkeleit R, Beske F, Katalinic A. Demografischer Wandel und Krankheitshäufigkeiten. Eine Projektion bis 2050. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2010;53(5):417-26.
80. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.

81. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Research Reviews*. 2011;10(4):430-9.
82. Feinstein AR. The Pre-Therapeutic Classification of Co-Morbidity in Chronic Disease. *Journal of Chronic Diseases*. 1970;23(7):455-68.
83. van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *European Journal of General Practice*. 1996;2(2):65-70.
84. Lefevre T, d'Ivernois JF, De Andrade V, Crozet C, Lombrail P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2014;62(5):305-14.
85. Siebenhüner KA. Definition und Prävalenz von Multimorbidität: ein systematischer Review [Dissertation]. Zürich: Universität Zürich; 2012.
86. Abad-Diez JM, Calderon-Larranaga A, Poncel-Falco A, Poblador-Plou B, Calderon-Meza JM, Sicras-Mainar A, et al. Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatrics*. 2014;14:75.
87. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal*. 2011;32(12):1484-92.
88. Flammer A, Steffel J, Lüscher T. Epidemiologie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Prävalenz, Risikofaktoren und Prävention. In: Steffel J, Lüscher T, Hrsg. *Herz-Kreislauf*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. S. 23-28.
89. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *International Journal of Medical Sciences*. 2014;11(11):1185-200.
90. Jaffiol C, Thomas F, Bean K, Jego B, Danchin N. Impact of socioeconomic status on diabetes and cardiovascular risk factors: results of a large French survey. *Diabetes & Metabolism*. 2013;39(1):56-62.
91. Aldabal L, Bahammam AS. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The Open Respiratory Medicine Journal*. 2011;5:31-43.
92. Xiao Q, Arem H, Moore SC, Hollenbeck AR, Matthews CE. A large prospective investigation of sleep duration, weight change, and obesity in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2013;178(11):1600-10.
93. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2014;56(4):369-81.
94. Garg SK, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014;16(2):97-110.

95. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(12):H1476-98.
96. Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, Pallesen S, Hysing M, Krokstad S, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *Journal of Sleep Research*. 2014;23(2):124-32.
97. Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Social Science & Medicine*. 2010;71(5):1027-36.
98. He Q, Zhang P, Li G, Dai H, Shi J. The association between insomnia symptoms and risk of cardio-cerebral vascular events: A meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(10):1071-82.
99. Yin J, Jin X, Shan Z, Li S, Huang H, Li P, et al. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(9):2-83.
100. Elwood P, Hack M, Pickering J, Hughes J, Gallacher J. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2006;60(1):69-73.
101. Huang WS, Tsai CH, Lin CL, Sung FC, Chang YJ, Kao CH. Nonapnea sleep disorders are associated with subsequent ischemic stroke risk: a nationwide, population-based, retrospective cohort study. *Sleep Medicine*. 2013;14(12):1341-7.
102. Wu MP, Lin HJ, Weng SF, Ho CH, Wang JJ, Hsu YW. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort. *Stroke*. 2014;45(5):1349-54.
103. Hsu CY, Chen YT, Chen MH, Huang CC, Chiang CH, Huang PH, et al. The Association Between Insomnia and Increased Future Cardiovascular Events: A Nationwide Population-Based Study. *Psychosomatic Medicine*. 2015;77(7):743-51.
104. Leng Y, Cappuccio FP, Wainwright NW, Surtees PG, Luben R, Brayne C, et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis. *Neurology*. 2015;84(11):1072-9.
105. Wang S, Li B, Wu Y, Ungvari GS, Ng CH, Fu Y, et al. Relationship of Sleep Duration with Sociodemographic Characteristics, Lifestyle, Mental Health, and Chronic Diseases in a Large Chinese Adult Population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(3):377-84.
106. Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Insomnia, depression, and physical disorders in late life: a 2-year longitudinal community study in Koreans. *Sleep*. 2009;32(9):1221-8.
107. Koyanagi A, Garin N, Olaya B, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Leonardi M, et al. Chronic conditions and sleep problems among adults aged 50 years or over in nine countries: a multi-country study. *PLoS One*. 2014;9(12):e114742.

108. Lima MG, Bergamo Francisco PM, de Azevedo Barros MB. Sleep duration pattern and chronic diseases in Brazilian adults (ISACAMP, 2008/09). *Sleep Medicine*. 2012;13(2):139-44.

Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben. Allen voran danke ich Frau Prof. Dr. Christa Meisinger, die mich bereits als Mentorin während des Masterstudiums „Public Health“ an der Ludwig-Maximilians Universität München erfolgreich begleitete. Nachdem sie im Jahr 2012 meine Masterarbeit betreute, habe ich mich sehr gefreut nun die Möglichkeit erhalten zu haben, ebenfalls meine Doktorarbeit bei ihr verfassen zu dürfen. Insbesondere bedanke ich mich für die wertvolle wissenschaftliche Unterstützung, die konstruktiven Rückmeldungen und die sehr schnelle Beantwortung all meiner Fragen und Anliegen. Ich habe mich bei Frau Prof. Dr. Christa Meisinger immer sehr gut betreut und aufgehoben gefühlt.

Für die wertvolle Unterstützung der Dissertation möchte ich mich weiterhin ganz herzlich bei meiner Zweitbetreuerin Frau PD Dr. Doris Stöckl, sowie allen Koautorinnen und Koautoren (Dr. Margit Heier, Prof. Dr. Holger Schulz, PD Dr. Barbara Thorand, Prof. Dr. Karl-Heinz Ladwig, Prof. Dr. Annette Peters) bedanken. Darüber hinaus gilt mein Dank auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Epidemiologie des Helmholtz Zentrums München.

Abschließend danke ich all den besonderen Menschen in meinem privaten Umfeld, für ihren Zuspruch, ihre Geduld, ihre liebevolle und ausdauernde Unterstützung sowie ihren unerschütterlichen Glauben an mich.

Eidesstattliche Versicherung

Helbig, Anna Katharina

Name, Vorname

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

„Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und chronischen Erkrankungen: Ergebnisse bevölkerungsbasierter Studien“

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

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

Hemsbach, 21.02.2018

Ort, Datum

Anna Katharina Helbig

Unterschrift Doktorandin