Diplomarbeit

PSYCHOENDOKRINOLOGIE DES SCHLAFES
Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und endokrinologischen Biomarkern

eingereicht von

Teresa Braunsteiner

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel und an der Klinik für Psychiatrie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.in Dr.in Barbara Obermayer-Pietsch
Priv.-Doz.in Dr.in Annamaria Painold
Dr. scient. med. Norbert Tripolt BSc MSc

Graz, am 27.10.2015

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, *am 27.10.2015* *Teresa Braunsteiner eh*

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all jenen bedanken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben. Mein Dank gilt meinen BetreuerInnen Univ.-Prof.in Dr.in Barbara Obermayer-Pietsch, Priv.Doz.in Dr.in Annamaria Painold und Dr. scient. med. Norbert Tripolt BSc MSc für die Bereitstellung des interessanten Themas und die freundliche Hilfsbereitschaft, die ihr mir entgegen gebracht habt. Vielen Dank für die geduldigen Bemühungen, ohne welche diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Mein besonderer Dank gilt außerdem meinen Eltern Josef und Gabriela und Geschwistern Christine und Georg. Ihr habt mir mein Studium nicht nur ermöglicht, sondern mich auch in so vielen Situationen begleitet, unterstützt und motiviert.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinem Mann, Andreas. Danke für all die Ermutigungen, für das “Mitleben” sämtlicher Höhen und Tiefen und die vielen nützlichen Tipps.

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Schlaf ist nicht nur für das Gehirn, sondern auch für zahlreiche physiologische Prozesse wichtig und erfüllt entscheidende Aufgaben. Beeinträchtigungen des Schlafes und Veränderungen von Cortisol-Werten lassen sich miteinander in Verbindung bringen. Viele epidemiologische Studien berichteten in den letzten Jahren zusätzlich über eine Assoziation zwischen verkürzter Schlafdauer mit ungünstigen, metabolischen Merkmalen wie Adipositas und Diabetes Mellitus Typ 2. Die Kernfrage lautet, ob Cortisol im Speichel (Saliva-Cortisol) als möglicher Biomarker für eine verminderte Schlafqualität eingesetzt werden kann. Weitere Fragestellungen sind, ob sich ein relevanter Zusammenhang zwischen Schlafqualität und dem *Body Mass Index* (BMI), der Insulinresistenz und weiteren Hormonparametern zeigt.

Methoden*:* Die Daten für die retrospektive Analyse stammen aus der Kohorte „Biomarker für Personalisierte Medizin“ (BioPersMed) der Medizinischen Universität Graz (MUG). Die StudienteilnehmerInnen sind älter als 45 Jahre, und weisen zumindest einen kardiovaskulären Risikofaktor auf. Der *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)* diente zur Erhebung der Schlafqualität für die vorangegangenen vier Wochen. Die Messung von Cortisol aus dem Speichel wurde mit nichtinvasiv gewonnenen Proben durchgeführt, wobei eine Korrelation zwischen freiem Cortisol im Speichel und im Blut nachgewiesen ist. Die Schlafqualität wurde in Zusammenhang mit den Morgenwerten von Saliva-Cortisol, *dem* BMI und dem *Homeostatic Model Assessment Of Insulin Resistance* (HOMA-IR) gebracht. Als Nebenparameter wurden Werte von Thyreoidea-stimulierenden Hormon (TSH) und Geschlechtshormonen (17β-Östradiol und Anti-Müller-Hormon (AMH) bei Frauen; Gesamt-Testosteron bei Männern) mit der Schlafqualität assoziiert.

Ergebnisse*:* 35,7% der 154 ProbandInnen berichteten über eine verminderte Schlafqualität. 43,5% aller Frauen hatten eine verminderte Schlafqualität im Gegensatz zu 26,0% der Männer. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied war statistisch signifikant (P=0,025). Das Saliva-Cortisol war mit 5,9 ±4,3 ng/ml bei verminderter Schlafqualität im Gegensatz zu 6,4 ng/ml ±3,4 bei guter Schlafqualität statistisch tendenziell vermindert (P=0,073). Die Saliva-Cortisol-Werte waren bei männlichen, „schlechten Schläfern“ im Vergleich zu männlichen, „guten Schläfern“ signifikant erniedrigt (P=0,007). Dieser Unterschied zeigte sich bei Frauen nicht. Es gab bei verminderter Schlafqualität keinen statistischen Unterschied von BMI, HOMA-IR, Geschlechtshormonwerten oder Menopause beziehungsweise Hypogonadismus, außer bei der Schilddrüsenfunktion (P=0,033).

Schlussfolgerungen*:* Es konnte ein hoher Anteil an Personen mit beeinträchtigter Schlafqualität im vorliegenden kardiovaskulären Risikokollektiv erhoben werden. Frauen schliefen signifikant schlechter als Männer. Ein niedriger Saliva-Cortisol-Wert war mit verminderter Schlafqualität, besonders bei Männern, und einer verlängerten Einschlafdauer assoziiert und stellt als Ausdruck von chronischem Stress und einer gestörten zirkadianen Rhythmik von Cortisol einen potenziellen nicht invasiven Biomarker für Schlafqualität dar. Schlafstörungen als kardiovaskulärer Risikofaktor sollten in Zukunft in weitaus höherem Maß beachtet und weiter erforscht werden.

Abstract

***Background**:* Sleep is important not only for the brain, but also for numerous physiological processes and fulfills vital tasks. Impairments of sleep can be linked with changes in cortisol levels. Various epidemiological studies have reported an association between shortened sleep duration with unfavorable metabolic characteristics such as obesity and type 2 DM in recent years. The core question is whether salivary cortisol can be used as a possible biomarker for reduced sleep quality. Other questions are whether a relevant relation between sleep quality with Body Mass Index (BMI), insulin resistance and other hormonal parameters can be shown.

***Methods**:* The data for the retrospective analysis come from the cohort "Biomarkers for Personalized Medicine" (BioPersMed) of the Medical University of Graz. The study participants are older than 45 years and have at least one cardiovascular risk factor. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was used to ascertain the quality of sleep for the past four weeks. The measurement of cortisol in saliva was performed with samples which have been obtained non invasive and a correlation between free cortisol in saliva and in the blood has been established. Sleep quality was related to morning levels of salivary cortisol, the BMI and the *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). As side parameters, levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and sex hormones (17β-estradiol and anti-Müllerian hormone (AMH) at woman and total testosterone at men) were associated with sleep quality.

***Results**:* 35.7% of the 154 study participants showed decreased sleep quality. 43.5% of all women reported reduced sleep quality in contrast to only 26.0% of men. This gender-specific difference was statistically significant (P=0,025). There was a statistically trend of reduction of salivary cortisol of 5.9 ±4.3 ng/ml in diminished sleep quality in contrast to 6.4 ±3.4 ng/ml in good sleep quality (P=0.073). The salivary cortisol levels of male poor sleepers were significantly lower in comparison to the levels of male good sleepers (P=0,007). This difference couldn't be shown in women. Correlation of the quality of sleep with BMI, HOMA-IR, sex hormones or menopause respectively hypogonadism did not show significant results except for thyroid function (P=0,033).

***Conclusions**:* We were able to evaluate a high proportion of impaired sleep quality in our collective of persons with cardiovascular risk factors. Women slept significantly poorer than men. A low level of salivary cortisol was associated with reduced sleep quality, particularly in men, and prolonged sleep latency and represents as an expression of chronic stress and malfunction of the circadian rhythm of Cortisol a potential non-invasive biomarker for sleep quality. Further research is needed and indicated to consider sleep disturbances as cardiovascular risk factors in a greater extent.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung 1

Danksagung 2

Zusammenfassung 3

Abstract 4

Abkürzungsverzeichnis 8

Abbildungsverzeichnis 10

Tabellenverzeichnis 11

1 Einleitung 12

1.1 Der Schlaf 14

Schlafqualität 16

Schlaf und Lebensalter 17

1.2 Chronobiologie und zirkadianer Rhythmus 18

1.3 Schlaf und Stress 20

1.4 Schlaf und Immunologie 23

1.5 Hormone in Verbindung mit Schlaf 25

Schilddrüsenhormone 25

Geschlechtshormone 26

Melatonin, Ghrelin, GH und Prolaktin 27

1.6 Schlafstörungen 28

Insomnie 29

1.7 HHNA 30

Cortisoltagesprofil 31

Einflüsse auf die Sezernation von Cortisol: 32

Studien über den Zusammenhang: Serum- bzw. Harn-Cortisol und Schlaf 34

1.8 Saliva-Cortisol 34

1.9 Anwendung von Saliva-Cortisol in Studien 35

Schlafqualität 35
Weitere Studien über Schlaf und Saliva-Cortisol 39
1.10 Metabolisches Syndrom 40
Body Mass Index (BMI) 42
Insulin-Resistenz (IR) 44
1.11 Fragestellungen und Hypothesen 46
Nebenzielgrößen 47
2 Material und Methoden 48
2.1 UntersuchungsteilnehmerInnen, praktischer Ablauf und Datenermittlung für die Diplomarbeit. 48
2.2 BioPersMed 48
2.3 *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) 50
Beschreibung der sieben Komponenten 51
Gütekriterien 54
2.4 Saliva-Cortisol 54
2.5 BMI 55
2.6 HOMA-IR 55
2.7 Cortisol, TSH, 17β-Östradiol, AMH und Gesamt-Testosteron aus dem Serum 55
2.8 Literaturrecherche 56
2.9 Auswertung der Daten und Statistik 57
3 Ergebnisse - Resultate 58
3.1 Deskriptive Analyse des PSQI 58
Geschlechtsverteilung im PSQI 63
3.2 PSQI und Saliva-Cortisol 64
Komponenten des PSQI und Saliva-Cortisol 65
3.3 BMI-Verteilung im PSQ 66
3.4 PSQI und IR (HOMA-IR) 68

Vergleich BMI und HOMA-IR 70
3.5 TSH, AMH, Gesamt-Testosteron, 17β-Östradiol 71
TSH 71
AMH und 17β-Östradiol, Menopause 71
Gesamt-Testosteron, Hypogonadismus 72
3.6 Vergleich Saliva-Cortisol und Serum-Cortisol 72
3.7 Logistische Regressionsmodelle unter Miteinbeziehung mehrerer Variablen 72
4 Diskussion 74
PSQI 75
Schlafqualität und Geschlecht 76
Saliva-Cortisol und Schlafqualität 77
Vergleich mit Studien 78
Ursachen für erniedrigte Cortisol-Werte am Morgen 80
Saliva-Cortisol versus Serum-Cortisol 81
BMI und Schlafqualität 82
IR und Schlafqualität 83
TSH, AMH, 17β-Östradiol und Gesamt-Testosteron 84
Zukunftsperspektiven 85
4.1 Limitationen 87
Einflussfaktoren auf Saliva-Cortisol 88
4.2 Conclusio 89
5 Literaturverzeichnis 92
6 Anhang 100
6.1 PSQI 100
6.2 Auswertung PSQI 104

Abkürzungsverzeichnis

AMH	Anti-Müller-Hormon
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon, Corticotropin
BioPersMed	Biomarker für personalisierte Medizin
BMI	Body mass index
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
CAR	Cortisol Awakening Response
CBG	Corticosteroid-Binding-Glublin
CRH	Corticotropin-releasing Hormone (Corticoliberin)
DM	Diabetes mellitus
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.Auflage
EEG	Elektroencephalogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
etc.	et cetera
FPG	Fasting Plasma Glucose
FSI	Fasting Serum Insuline
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GH	Growth Hormone, Somatotropin
HHNA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Of Insulin Resistance
IL	Interleukin
IR	Insulinresistenz
LH	Luteinisierendes Hormon
LN	natürlicher dekadische Logarithmus
Mb.	Morbus
MUG	Medzinische Universität Graz
NREM	Non Rapid Eye Movement
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
REM	rapid eye movement

RIA	Radioimmunoassay
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SWS	Slow Wave Sleep
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TH1	T_1-Helferzellen
TH2	T_2-Helferzellen
TNF	Tumor-Nekrosefaktor
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon, Thyreotropin
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	zentrales Nervensystem
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Häufigkeiten des Gesamtwertes des PSQI 58
Abbildung 2: Punkteverteilung Komponente Subjektive Schlafqualität..... 59
Abbildung 3: Punkteverteilung Komponente Schlaflatenz 60
Abbildung 4: Punkteverteilung Komponente Schlafdauer 60
Abbildung 5: Punkteverteilung Komponente Schlafeffizienz 61
Abbildung 6: Punktevergabe Komponente Schlafstörungen 61
Abbildung 7: Punktevergabe Komponente Schlafmittelkonsum 62
Abbildung 8: Punktevergabe Komponente Tagesschläfrigkeit 62
Abbildung 9: Schlafqualität bei Frauen 63
Abbildung 10:Schlafqualität bei Männern 64
Abbildung 11:Konzentrationen von Saliva-Cortisol (ng/dl) nach guten und schlechten SchläferInnen 65
Abbildung 12: Gruppierung nach BMI 67
Abbildung 13:BMI-Klassifikation nach guten und schlechten SchläferInnen 68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick über Studien: Assoziation Schlafqualität und Saliva-Cortisol 36
Tabelle 2: Klassifizierung des BMI bei Erwachsenen (WHO, 2000) 42
Tabelle 3: Referenzbereiche der Endokrinologie-Laborplattform 56
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Komponenten und Saliva-Cortisol (ng/dl) .. 66
Tabelle 5: IR nach HOMA-IR und BMI 70
Tabelle 6: IR nach HOMA-IR und BMI 70
Tabelle 7: Frauen: Schlafqualität und AMH, n=85 71
Tabelle 8: Frauen: Schlafqualität +17-Beta-Östradiol, n=85 71
Tabelle 9: Männer: Schlafqualität und Gesamt-Testosteron, n=59 72
Tabelle 10: Multivariate binär logistische Regression mit Schlaftypus als abhängige Variable für die Substichprobe Frauen 73
Tabelle 11: Multivariate binär logistische Regression mit Schlaftypus als abhängige Variable für die Substichprobe Männer 73

1 Einleitung

„Der du mit deinem Mohne

Selbst Götteraugen zwingst,

Und Bettler oft zum Throne

Zum Mädgen Schäfer bringst,

Vernimm; Kein Traumgespinste

Verlang' ich heut' von dir,

Den grösten deiner Dienste

Geliebter, leiste mir. “

(Johann Wolfgang von Goethe, 1749-1832) (1)

Das Thema Schlaf beschäftigt die Menschen, nicht nur in der Literatur, schon zu allen Zeiten. Die Ansicht über den Schlaf hat sich jedoch im Laufe der letzten 100 Jahre enorm verändert. Früher wurde davon ausgegangen, dass der Schlaf ein passiver Vorgang mit einer verminderten zerebralen Stimulation sei. Die Einführung und Anwendung des Elektroenzephalogramms (EEG) zeigte aber, dass der Schlaf ein aktiver Vorgang mit bestimmten Mustern ist. (2) Erstmals berichteten 1936 Loomis et al. davon, dass der Schlaf in zyklischen Stadien mit unterschiedlichen Merkmalen im EEG abläuft. Des Weiteren wurden von Aserinsky und Kleitman 1953 regelmäßige Phasen mit schnellen Augenbewegungen, dem Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf, beschrieben. (3) Schlafmedizin ist an sich ein Thema aus der Psychiatrie und ein relativ neues Forschungsgebiet, besonders wenn es mit Endokrinologie in Verbindung gebracht wird. Einerseits unterliegt der Schlaf Einflüssen aus dem Gehirn, umgekehrt steuert der Schlaf-Wach-Rhythmus neuroendokrine Mechanismen. (4) Der durchschnittliche Mensch schläft ein Drittel seines Lebens. Dabei laufen im Körper wichtige Funktionen ab. Neben der emotional-stabilisierenden spielen auch biologisch-restorative Funktionen, wozu neuroendokrinologische und immunologische Prozesse zählen, wichtige Rollen. (5)

Für die vorliegende Arbeit ist der Bereich „Psychoendokrinologie des Schlafes“ interessant. Die Wissenschaft der Psychoendokrinologie schließt die Neurobiologie, die klinische Endokrinologie, die Psychiatrie und die Psychologie mit ein. Das Hauptaugenmerk dieser multidisziplinären Forschungsrichtung ist die hormonelle Reaktion bei Belastungssituationen (Stress). (6)

Der *PittsburghSleep Quality Index* (PSQI) ist ein Instrument, bei welchen die Schlafqualität anhand eines Fragenbogens, welcher von ProbandInnen selbst ausgefüllt werden kann, bestimmt wird. In einem ersten Schritt dieser Arbeit werden die Ergebnisse des PSQI, welcher im Rahmen einer Studie der Kohorte „Biomarker für Personalisierte Medizin“ (BioPersMed) der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Graz (MUG) veranlasst wurde, ausgewertet und deskriptiv analysiert. Die Studiengruppe stammt aus der BioPersMed-Kohorte. Es handelt sich um gesunde ProbandInnen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, jedoch mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor wie zum Beispiel (z.B.) Adipositas, Diabetes, arterielle Hypertonie oder eine positive Familien-Anamnese für koronare Herzerkrankungen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Wechselwirkungen zwischen verminderter Schlafqualität und dem Hormonhaushalt dargestellt. Insbesondere werden Cortisol-Werte, gemessen aus dem Speichel (Saliva-Cortisol) mit der Schlafqualität, welche mittels des PSQI ermittelt wurde, in Verbindung gebracht. Die Messung von Cortisol aus dem Speichel ist wird mit nichtinvasiv gewonnenen Proben durchgeführt und kann daher unabhängig von medizinischen Einrichtungen in einer PatientInnen-nahen Umgebung gewonnen werden.

Ziel dieser Diplomarbeit ist es, festzustellen ob das Saliva-Cortisol in Zusammenhang mit einer Veränderung subjektiver Schlafqualität steht und ob es folglich als klinischer Biomarker für die subjektive Schlafqualität heran gezogen werden kann. Weitere Ziele sind die Beschreibung eines möglichen Zusammenhanges zwischen Schlafqualität und *Body Mass Index* (BMI), Insulinresistenz (IR) und Hormonstatus.

1.1 Der Schlaf

Schlaf ist definiert als ein schnell reversibler Zustand reduzierter Antwortbereitschaft auf Umgebungsreize und allgemein verminderter Interaktion mit der Umwelt. (7)

Bei Zustand des Schlafes sind die Thalamusneurone, beeinflusst von den Hirnstammneuronen, hyperpolarisiert und geben deshalb spontan langsame, rhythmische Salven von Aktionspotenzialen ab, auch Oszillationen genannt. Diese Oszillationen haben eine Schrittmacherfunktion und werden an den zerebralen Cortex übertragen und erscheinen im EEG als synchronisierte, niederfrequente Wellen mit hohen Amplituden. (7)

Schlaf setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: Dem *Rapid-Eye-Movement*-Schlaf (REM-Schlaf) und dem *Non-Rapid-Eye-Movement*-Schlaf (NREM-Schlaf). Diese werden in erster Linie anhand von unterschiedlichen Erregungszuständen des Gehirns, welche im EEG abgeleitet werden, eingeteilt. Zusätzlich können der Muskeltonus mittels Elektromyographie und die Augenbewegungen mittels Elektrookulographie gemessen werden. (4)

Der NREM-Schlaf wird in vier Stadien unterteilt. Das Stadium eins ist der Übergang vom Wachzustand zum Einschlafen. Von Erwachsenen wird dieses typischerweise am Anfang des Schlafes durchlaufen. Im EEG finden sich dabei gemischte Frequenzen mit niedrigen Amplituden. Im anschließenden zweiten Stadium, auch als leichter Schlaf bezeichnet, treten im EEG Schlafspindeln und K-Komplexe auf. (4) Im 2007 erschienen Leitfaden der *American Academy of SleepMedicine* (AASM) werden die Stadien drei und vier zum Stadium N3 zusammengefasst. In der Literatur häufiger zu finden ist dieses spezielle Stadium unter der Bezeichnung *Slow Wave Sleep* (SWS). Hier befindet sich der Mensch im Tiefschlaf und ist nur schwer erweckbar. Während des SWS tritt im EEG eine charakteristische Delta-Aktivität auf, welche durch eine hohe Amplitude und eine verlangsamte Frequenz gekennzeichnet ist. (4) Am Ende der SWS-Phase durchläuft der Schlaf invers die vorherigen EEG-Stadien und erreicht für etwa zehn bis 15 Minuten eine dem Stadium zwei vergleichbare Situation. Der schlafende Mensch bleibt jedoch schwer erweckbar. (7)

Diese erste NREM-Phase dauert insgesamt etwa 100 Minuten, danach folgt eine REM-Phase. Die Merkmale der REM-Phase sind schnelle Augenbewegungen in alle Richtungen und eine Atonie der quergestreiften Muskulatur, mit Ausnahme der extraokularen Muskulatur. Außerdem treten phasische Muskelzuckungen der Gesichts- und der Extremitätenmuskeln auf, der Blutdruck und die Herzfrequenz steigen und die Atmung ist beschleunigt. Das EEG im REM-Schlaf zeigt desynchronisierte, gemischte Frequenzen mit Alpha-Aktivität und Sägezahn Wellen. Menschen können sich an im REM-Schlaf auftretende Träume vermehrt erinnern. Diese sind häufig emotionell beladen, abstrus und mit bizarren Vermischungen aus Realität und Imagination. (2), (4), (7)

REM und NREM-Phase wechseln während des Schlafes alle 90 bis 120 Minuten in zyklischer Abfolge. In einer Nacht werden, je nach der Schlafdauer, etwa vier bis sechs solcher Zyklen durchlaufen. Anteilsmäßig überwiegt in der ersten Hälfte des Schlafes der SWS, in der zweiten der REM-Schlaf. (4)

Bekannterweise ist der Schlaf wichtig für den Prozess der Gedächtnisbildung. Jan Born hat an der Universität von Tübingen Arbeiten über die Wichtigkeit des SWS für das deklarative Gedächtnis über Wissen von Fakten und Ereignissen verfasst. Im REM-Schlaf sind das prozedurale Gedächtnis über motorische Fähigkeiten und das emotionale Gedächtnis von Bedeutung. Außerdem laufen während des Schlafes im Gehirn Aktivitätsmuster über Ereignisse, welche gerade vom Individuum gelernt wurden, ab. Diese werden dabei stabilisiert und in das Langzeitgedächtnis gebracht. Dieses Abspielen von Aktivitätsmustern *(„reply"*) wird als Konsolidierung bezeichnet. (7)

Bei einem ausreichenden Anteil von SWS am Schlaf ist eine homöostatische Regulation des Schlafes gegeben. Die Aktivität von SWS kann auch als Index für das Schlafverlangen angesehen werden, da die Amplituden nach einer längeren Phase der Wachheit größer und die Frequenz regelmäßiger wird. Insgesamt spielt der SWS eine entscheidenden Rolle im restorativen Prozess von Schlaf. (8)

Das Erwachen ist nicht von minderer Bedeutung als der Schlaf. Aus physiologischer Sicht sind neuronale Aktivitäten im Bereich des aufsteigenden Erregungssystems zuständig. Hierzu zählen neben monoaminergen Nervenzellen im Hirnstamm und hinteren Hypothalamus, welche Serotonin, Noradrenalin und

Dopamin freisetzen, cholinerge Neurone im Hirnstamm und im Frontalhirn und orexinproduzierende Neurone im lateralen Hypothalamus. (9) Wenn das Individuum wach ist, sind die Hirnstammneurone aktiv und depolarisieren so die Thalamusneurone. Diese bilden die Schleuse von Afferenzen aus der Peripherie an den zerebralen Cortex, woraufhin im EEG hochfrequente Wellen mit niedriger Amplitude sichtbar sind. (7)

Schlafqualität

Buysse et al. (1989) äußerten, dass die Schlafqualität ein komplexes Phänomen sei, welches schwierig zu definieren und zu messen ist. Aus diesem Grund entwickelte er den PSQI als ein Werkzeug um Schlafqualität zu messen und zwischen „guten“ und „schlechten“ SchläferInnen zu unterscheiden. (10) Des Weiteren umschrieb er die Schlafqualität anhand folgenderAspekte:

> *„Sleep quality includes quantitative aspects of sleep, such as sleep duration, sleep latency, or a number of arousals, as well as more purely subjective aspects, such as ”depth“ or ”restfulness“ of sleep. However, the exact elements that compose sleep quality, and their relative importance, may vary between individuals.“* (10)

Eine „moderne“ Definition aus einem Lehrbuch lautet:

> *„Sleep quality is defined as one’s satisfaction of the sleep experience, integrating aspects of sleep initiation, sleep maintenance, sleep quantity, and refreshment upon awakening.“* (11)

„Schlafqualität“ ist dennoch mangelhaft definiert. Obwohl der Begriff von ForscherInnen, Klinikerinnen und PatientInnen tagtäglich verwendet wird, weisen die individuellen Vorstellungen darüber Unterschiede auf. Eine verminderte Schlafqualität wird darüberhinaus oft als zentrales Element einer Insomnie verstanden. In einer Studie wurde sowohl von InsomniepatientInnen als auch von normal schlafenden ProbandInnen die Schlafqualität als eine Müdigkeit sowie ein fehlendes Gefühl der Erholung beim Erwachen und während des Tages und ein vermehrtes Erwachen während der Nachtruhe definiert. (12)

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird der PSQI verwendet und das Verständnis von Schlafqualität wird auf die Ergebnisse von diesem bezogen. Der PSQI schließt die Komponenten „Subjektive Schlafqualität“, „Schlaflatenz“, „Schlafdauer“, „Schlafeffizienz“, Schlafstörungen“, „Schlafmittelkonsum“ und „Tagesschläfrigkeit“ mit ein. (10)

Schlaf und Lebensalter

Die Schlafdauer ändert sich im Laufe eines Lebens. Ein Säugling schläft am Tag 16 bis 18 Stunden, ein zehn Jahre altes Kind benötigt etwa sieben bis acht Stunden Schlaf und ein 80 Jähriger nur noch sechs Stunden. Der Anteil der REM-Phase am gesamten Schlafsinkt von 50% bei Säuglingen zu 25% bei Erwachsenen. (4) Der Anteil des Tiefschlafes während einer Nacht, also die Phase des SWS, nimmt mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich ab. Ab dem etwa 20.Lebensjahr vermindert sich dieser um etwa 40%. Des Weiteren wurde beobachtet, dass ab dem 60. Lebensjahrder Tiefschlaf komplett fehlen kann, insbesondere bei Männern. Ebenso nimmt der Schlafbedarf mit zunehmendem Alter ab, jedoch ist gerade der Schlaf bei Älteren sehr variabel. (2)

Die Prävalenz von chronischer Insomnie nimmt mit dem Alter beträchtlich zu, besonders ab dem 40. Lebensjahr. Ab diesem Alter nimmt nicht nur der Anteil des SWS am gesamten Schlaf ab, es wird auch davon berichtet, dass die Wachheit während der Zeit im Bett zunimmt. (13) Die Gründe dafür können vielfältig sein. Das Altern stellt einen physiologischen Vorgang dar, welcher die Entwicklung einer Insomnie begünstigen kann. Nach externen Gaben von Corticoliberin wurde bei Männern mittleren Alters im Vergleich zu jüngeren Männern in der ersten Nachthälfte ein Schlafverlust und eine Reduzierung der SWS-Phasen beobachtet. Deshalb wird vermutet, dass der Grund für die erhöhte Prävalenz von Insomnie im Alter unter anderem die erhöhte Sensitivität gegenüber Stresshormonen ist. Bei Frauen ist eine entscheidende Lebensphase der Beginn der Menopause. Hier ist die Prävalenz von Schlafstörungen erhöht. Insbesondere spielen ein verzögerter Schlafbeginn und eine Verminderung der SWS-Aktivität wichtige Rollen. (14) Im SWS werden bestimmte Hormone vermehrt ausgeschüttet. Da die SWS-Phase mit zunehmendem Alter abnimmt, hat dies auch eine endokrine Auswirkung. (4)

1.2 Chronobiologie und zirkadianer Rhythmus

Die Chronobiologie ist eine relativ neue Wissenschaft und beschäftigt sich mit der zeitlichen Organisation des Organismus. Nicht nur beim Menschen, sondern auch bei sämtlichen anderen Spezies bis hin zum Einzeller, richten sich viele physiologische Prozesse wie zum Beispiel die Genexpression oder das Verhalten nach der Zeit. Da viele dieser Prozesse zyklisch auftreten, wird auch von biologischen Rhythmen gesprochen. Diese Vorgänge sind für die Adaptation des Organismus an die Umgebung aus evolutionstheoretischer Sicht wichtig. Sei es um auf wiederkehrende Umweltbedingungen vorbereitet zu sein oder um sich flexibel auf die Umwelt anzupassen. Zirkadiane Rhythmen beziehen sich auf 24 Stunden (lateinisch „*circa*“ = „ungefähr“, „*dies*“ = „der Tag“) und zählen zu den biologischen Rhythmen. Der offenkundigste dieser zirkadianen Rhythmen ist der Schlaf-Wach-Rhythmus. Aber auch endokrine, immunologische und physiologische Prozesse unterliegen tageszeitlichen rhythmischen Schwankungen, welche eine Regelmäßigkeit innerhalb von 24 Stunden haben. Endokrine und immunologische Systeme werden nicht nur vom zirkadianen Rhythmus gesteuert, sondern sind auch Kommunikationswege von diesen. Rhythmen, die länger als 24 Stunden dauern, werden als infradian bezeichnet. Hierzu zählt unter anderem der weibliche Menstruationszyklus oder die sekretorische Aktivität der Cowperdrüsen des Mannes. Unter ultradianen Rhythmen versteht man fluktuierende Prozesse, welche mehrmals pro Tag auftreten. Hier sind vor allem die einzelnen Schlafzyklen und die pulsatile Freisetzung mancher Hormone zu nennen. (15)

Menschen weisen große Bandbreiten in ihrer Aktivitäts- und Schlafenszeit auf, sowie unterschiedliche Leistungsvermögen je nach Tageszeiten. Wissenschaftler sprechen von zwei verschiedenen Chronotypen: dem Morgentyp, in der Literatur auch als „Lärche" bezeichnet und dem Abendtyp, auch immer wieder unter dem Namen „Eule" zu finden. Der Morgentyp weist vor allem am frühen Morgen einen hohen Aktivitätslevel auf, ist jedoch in den Abendstunden in der Regel sehr erschöpft. Außerdem hat er im Vergleich zum Abendtyp ein geringeres Schlafbedürfnis im Sinne von Gesamtschlafdauer pro Nacht und eine kürzere Einschlafdauer. Der Abendtyp ist am Morgen eher träge und hat seinen

Leistungsgipfel in den Abendstunden. Bei diesen beiden Typen wurden tageszeitliche Unterschiede in den Verläufen von Cortisol, Melatonin und der Körpertemperatur bezüglich (bzgl.) der Höchst- und Tiefstwerte und der Amplituden festgestellt. Beim Morgentyp ist der Melatoningipfel nach Einbruch der Dunkelheit früher als beim Abendtyp, die Körpertemperatur sinkt in der Nacht stärker ab und der Cortisolspiegel weist innerhalb einer Stunde nach dem Erwachen einen steileren Anstieg auf. Diese Unterschiede zwischen den Chronotypen wurden von Wissenschaftlern auf bestimmte *Clock-Gene* zurückgeführt. *Clock-Gene* werden seit etwa 30 Jahren erforscht, weisen ein zirkadianes Expressionsmuster auf und werden über Rückkopplungen gesteuert. Diese Gene sind von großer Bedeutung für die "endogene Uhr" und sind vermutlich in jeder Zelle vorhanden. (15)

Der Chronotyp ist zwar auf ein Individuum gesehen gleichbleibend, jedoch verschiebt er sich je nach Alter etwas. Kinder weisen eher frühe Chronotypen auf, mit der Pubertät überwiegt der späte Chronotyp. Ab dem etwa 20. Lebensjahr verschiebt sich der Chronotyp wieder in Richtung früh bis hin zur "senilen Bettflucht". Diese lebenszeitlichen Unterschiede bzgl. der individuellen Synchronisation der inneren Uhr lassen neben dem genetischen Faktor der *Clock-Gene* auf eine starke endokrine Komponente schließen. (15)

Die Kontrolle von Schlaf und Wachheit wurde von Borbély in einem Zwei-Prozess-Modell des Schlafes beschrieben. Dieses besteht aus einem homöostatischen Prozess S, auch als Schlaf-Wach-Homoöstase bezeichnet, sowie einem zirkadianen Prozess C. Der Prozess S steht für das subjektive Schlafbedürfnis, welches mit zeitlich andauernder Wachheit steigt. Die Summe dieser zwei Prozesse ergibt den Gesamtschlafdruck. (2), (4)

Der Prozess C, also der zirkadiane Rhythmus, fungiert in einem 24-Stunden Rhythmus wie eine innere Uhr. Die zentrale Schaltstelle des zirkadianen Rhythmus ist der Nucleus suprachiasmaticus (SCN), welcher auch als zentraler, endogener Zeitgeber bezeichnet wird. Dieser Kern liegt im vorderen Hypothalamus und steuert über eine gepulste Freisetzung von Hormonen eine weitere Hormonsekretion mit Auswirkungen auf die Herzfrequenz, die Körpertemperatur, den Blutdruck und die Urinproduktion. Der SCN wird von

Lichtreizen, welche über den retino-hypothalamischen Trakt aufgenommen werden, beeinflusst. Eine Zerstörung des SCN führt unter anderem zu einem irregulären Einschlafen. Abgesehen von diesem endogenen Zeitgeber spielen auch exogene Zeitgeber wichtige Rollen. Zu diesen zählen das Licht, körperliche Aktivität und die Nahrungsaufnahme. Sie synchronisieren die endogene Uhr mit der Außenwelt. Licht wirkt als Hauptzeitgeber über die bereits erwähnte Bahn direkt auf den SCN. (2), (4) Die hohe zeitliche und trotzdem flexible Organisation ist vor allgemein herausragendes Merkmal des endokrinen Systems. Die zeitliche Variabilität und Organisation von Hormonkonzentration während des 24-Stunden Zyklus resultiert aufgrund des endogenen zirkadianen Rhythmus und der Schlaf-Wach-Homöosatase. (9) Zirkadiane Rhythmen sind vor allem für die Steuerung von Hormonen bekannt. Jedoch wurden im Menschen auch zirkadiane Rhythmen bzgl. der Blutbestandteile wie Leukozyten, Aminosäuren, physiologische Variablen wie Körpertemperatur, Herzfrequenz, Blutdruck und die kognitive Leistungsfähigkeit festgestellt. (9)

Eine bemerkenswerte Fähigkeit der täglichen Rhythmen ist es, dass sie nicht nur eine Antwort auf äußere Einflüsse aus der Umwelt sind, sondern aufgrund eines endogenen, zeitgebenden Systems zustande kommen. Diese starke endogene Komponente wurde bei Experimenten, in welchen die ProbandInnen ohne die Hinweise auf Tageszeit und –lichtisoliert wurden, erforscht. Während dieser Zeit behielten die ProbandInnen tägliche Rhythmen wie Schlaf-Wach-Phasen oder das tägliche Maximum der Körpertemperatur trotzdem bei. Diese freilaufenden Zyklen waren zwar von Individuum zu Individuum etwas unterschiedlich, pendelten sich jedoch auf etwas mehr als 24 Stunden ein. (9) Der endogene zirkadiane Rhythmus ist etwas länger als 24 Stunden und wird durch externe Zeitgeber Tag für Tag auf 24 Stunden eingestellt. (16)

1.3 Schlaf und Stress

Stress wird im täglichen Leben oft als eine subjektive Beschreibung jeglicher Belastungssituation verwendet. Erstmals beschrieb Selye im Jahre 1936 Stress als einen unspezifischen, lebenswichtigen Adaptionsvorgang des Körpers auf eine äußere Änderung. (6) Die bekanntesten Stresshormone sind die Katecholamine

Adrenalin und Noradrenalin, welche zur sympathisch-adrenomedullären Achse gezählt werden, das Adrenocorticotrope Hormon (Corticotropin, ACTH) und Cortisol, welche Produkte der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse (HHNA) sind. (17)

Hyperarousal ist ein Begriff, der auch in der deutschsprachigen Literatur immer wieder auftaucht, ursprünglich aus dem Gebiet der Psychotherapie stammt, und oft als Ursache von Schlafstörungen genannt wird. Man meint damit eine „Übererregung" des Menschen, welche kognitiv als Grübelneigung oder „nicht abschalten Können" erlebt wird. Oft kommt es durch Ärger über bereits vorhandene Schlafprobleme zu einem „Teufelskreis“. Physiologisch wird ein *Hyperarousal* durch eine erhöhte Aktivität des Gehirns und des gesamten Organismus sowie erhöhte Cortisol-Werte postuliert. (18)

Der Zusammenhang zwischen Stress und „der inneren Uhr" ist noch unklar, insbesondere die Wirkrichtung und die Ausprägung dieser. So wurden in Tierexperimenten von Balsabore et al. (2000) und Takahashid et al. (2001) nachgewiesen, dass nicht nur der zirkadiane Rhythmus einen Einfluss auf die Sezernation von Glucocorticoide hat, sondern auch Glucocorticoide die Regulation von *Clock-Genen*, zumindest in der Peripherie, beeinflussen. (15)

Chronische psychosoziale Stressoren führen in erster Linie zu einer Störung der zirkadianen Rhythmen. Die am häufigsten beobachtete Desynchronisation der HHNA ist eine Verringerung des Cortisol-Morgenwertes und eine Erhöhung des tiefsten Wertes am Abend. Insgesamt führt dies zu einer Abflachung des tageszyklischen Cortisol-Profils. (17)

Die Schlafdauer kann sich nach Stresssituationen verändern. Das Ausmaß der Veränderung ist je nach persönlicher Bewältigungsstrategie unterschiedlich ausgeprägt. Diese Bewältigungsstrategie, also die Art des Umganges mit schwierigen, stressigen Situationen, wird als *Coping* bezeichnet. Bei Menschen mit einer ausgeprägten emotionsorientierten *Copingstrategie* war die Gesamtschlafdauer in Stresssituationen um durchschnittlich 23 Minuten verkürzt. Außerdem berichteten diese von einer verminderten Schlafqualität. Bei Personen mit einer vorwiegend problemorientierten *Copingstrategie* war die Schlafdauer in stressigen Perioden des Lebens um etwa 30 Minuten erhöht. Diese Ergebnisse

wurden bei einer Studie mit InsomniepatientenInnen mit einer verkürzten Schlafdauer und einer emotionalen Copingstrategie bestätigt. (19)

Menschen reagieren unterschiedlich auf Stress, deshalb sind auch dessen Auswirkungen auf den Schlaf unterschiedlich. In einer Studie wurden zwei Gruppen von StudentInnen in einer Nacht nach einem Urlaubstag in einer entspannten Situation und in einer Nacht nach mehreren logischen Tests als Stresstrigger im Schlaflabor analysiert und miteinander verglichen. Die erste Gruppe beinhaltete Studierende, mit normaler adaptiver, situationsbezogener Anspannung auf Stressreaktionen und adäquater Reaktionen der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des Muskeltonus während und nach der Testung. In der zweiten Gruppe waren StudentInnen mit anhaltender emotionaler Anspannung und einer neurotisch-ähnlichen Ängstlichkeit. Die physiologischen Parameter stiegen nach der Testung weiter an. Während sich der Schlaf in der ersten Gruppe in beiden Nächten in Zusammensetzung und Dauer nicht unterschied, nahm der Anteil des REM-Schlafes in der Nacht nach der Testung in der zweiten Gruppe von 19,5% auf 25,2% zu. Außerdem war der Anteil des SWS in beiden Nächten in der zweiten Gruppe niedriger als in der ersten Gruppe. In einer anderen Untersuchung nahm bei SportlerInnender REM-Schlaf nach sportlicher Niederlage mit Frustration in Vergleich zu einer Niederlage mit Desinteresse oder nach einem Gewinn in der darauffolgenden Nacht zu. Insgesamt liegt die Schlussfolgerung nahe, dass nach Stresssituationen im Sinne von Distress, der REM-Schlaf zunimmt. Um dies etwas objektiver feststellen zu können, wird in der Literatur auch der Quotientvon REM-Schlaf/SWS verwendet. Bei gesunden Erwachsenen liegt dieser bei etwa 0,54, bei depressiven PatientInnen steigt er auf 1,9. (19) Bei diesen Untersuchungen muss man allerdings folgendes berücksichtigen: Eine normale Reaktion eines gesunden Menschen auf eine ungewohnte Schlafumgebung in der ersten Nacht wird im *prominent-first-night-effect* beschrieben. Im Vergleich zu vorangegangenen Nächten in gewohnter Umgebung ist die erste Nacht in einer ungewohnten Umgebung die Schlafeffizienz erniedrigt, der Schlafbeginn verzögert und der Beginn des REM-Schlafes ebenfalls verzögert. Außerdem ist der SWS teilweise vermindert und es erfolgen ein erhöhter Wechsel zwischen den Schlafstadien sowie eine erhöhte Anzahl von nächtlichem Erwachen. Dies stellt eine adaptive Orientierung in einer neuen Situation

beziehungsweise (bzw.) Umgebung dar. Bei depressiven Menschen fehlt diese Reaktion und wird als eine verminderte Adaption und als Mangel an Orientierung auf die neue Situation interpretiert. (19)

1.4 Schlaf und Immunologie

Eine Erweiterung der Psychoendokrinologie ist die Psychoneuroimmunologie, passender bezeichnet als Psychoneuroimmunoendokrinologie. Diese zeigt die komplexe Wechselwirkung zwischen Verhalten, Nerven-, Hormon- und Immunsystem auf. Das bessere Verständnis dieser Schnittstelle könnte den potenziellen Nutzen von Psychotherapie und positiven psychologischen Faktoren auf das Immun- und Hormonsystem ermöglichen. Von vielen Hormonen weiß man heute, dass sie nicht nur laut Definition von einer Drüse in den Körper abgegeben werden, sondern auch von anderen Geweben sezerniert werden. So können laut Forschern Hormone des Hypothalamus und der Hypophyse auch durch Immunzellen im Thymus, in den Tonsillen, in der Milz und durch mononukleäre Blutzellen in den Lymphknoten gebildet werden. Diese „Hormone des Immunsystems" wirken in den meisten Fällen über autokrine und parakrine Prozesse und werden in sehr geringen Mengen sezerniert. Umgekehrt werden in der Hypophyse Zytokine produziert, welche einen Einfluss auf die Bildung und Sekretion von Hormonen haben. Proinflammatorische Zytokine wie Tumornekrosefaktor (TNF)-α können den Glucocorticoid-Rezeptor verändern und somit eine Glucocorticoid-Resistenz verursachen. Bei vielen Hormonen und Zytokine wird die funktionelle Bedeutung vermutlich zu eng gesteckt. (17)

Zahlreiche psychosoziale Faktoren können die Hormonspiegel verändern und in weiterer Folge Immunreaktionen beeinflussen. Diese Faktoren können unterschiedlich starken Einfluss haben, je nachdem ob zum Beispiel der Stress akut oder chronisch ist, kontrollierbar oder unkontrollierbar, anhaltend oder zeitweilig, Angst, Besorgnis oder Depression vorliegt, zusätzlich Schlaflosigkeit hinzukommt oder das soziale Umfeld als nicht unterstützend erfahren wird. (17)

Die wichtigste Beobachtung der physiologischen Veränderungen des Immunsystems bei ungestörtem Schlaf besteht in einem *Shift* der Zytokin-Produktion von T_1-Helferzellen (TH1) zu T_2-Helferzellen (TH2) in Richtung einer

verstärkten TH1-Zytokinaktivitätwährend der Nacht. Die zelluläre Immunantwort ist somit im Vergleich zu humoralen gesteigert. Bei Schlafentzug wird diese Verschiebung blockiert, deshalb ist die adaptive zelluläre Immunantwort reduziert. (5) Bekannterweise haben Katecholamine und Glucocorticoide direkte Auswirkungen auf das Immunsystem. Unter Stress kann die Immunantwort geringer ausfallen als gewohnt, insbesondere kommt es zu einer Veränderung des TH1-TH2-Gleichgewichts. Sowohl verminderte als auch exzessive Cortisol- und Katecholamin-Reaktionen auf Stress können dieses Gleichgewicht aus dem Lot bringen. Z.B. kann ein zu hoher Cortisol-Anstieg einen zu geringen TH1/TH2-Quotient nach sich ziehen, was die Anfälligkeit für Infektionskrankheiten begünstigt, da die zelluläre TH1-Reaktion reduziert ist. Umgekehrt kann eine zu geringe, stressbedingte Ausschüttung von Cortisol zu einer Erhöhung des TH1/TH2-Quotients führen, was die Entstehung für unter anderem rheumatoide Arthritis, Multipler Sklerose, Diabetes mellitus Typ I und autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen begünstigen kann. (17) Bei zu kurzer Schlafdauer von weniger als sieben Stunden pro Nacht, über einen längeren Zeitraum, ist die Immunabwehr herabgesetzt. Die Infektanfälligkeit ist durch erhöhte Interleukin (IL)-6 und TNF-α-Aktivität und veränderte natürliche Killerzellenaktivität gesteigert. Diese Mechanismen werden auch in einer verminderten Ansprechbarkeit nach Impfungen deutlich. (20)

Für IL-1β und TNF-α gibt es mehrere konsistente Ergebnisse über die normale Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus. Diesen Zytokinen wird eine somnogene Wirkung zugesprochen. Insgesamt ist das Zusammenspiel von Schlaf, Zytokinen und Hormonen komplex. Wie bereits erwähnt ist im Schlaf vor allem die zelluläre Immunantwort verstärkt. Ein weiterer Hinweisauf das Zusammenspiel zwischen Schlaf und Immunsystem ist der Nachweis, dass bereits nach einer Nacht mit partiellem Schlafentzug von wenigen Stunden eine systemische Erhöhung von proinflammatorischen Zytokine, des C-reaktiven Proteins und der meisten Leukozyten-Subpopulationen folgt. Schlafentzug provoziert somit eine Entzündungsantwort. (5)

1.5 Hormone in Verbindung mit Schlaf

Abgesehen von den Hormonen der HHNA, welche in weiterer Folge noch beschrieben werden, werden noch andere Hormone mit dem Schlaf assoziiert: Melatonin, Ghrelin, *Growth Hormone* (GH), Prolaktin, Schilddrüsenhormone, Prolaktin und die Geschlechtshormone Luteinisierende Hormon (LH), Follikelstimulierende Hormon (FSH), Testosteron und Östrogen. Auf einige dieser Hormone kann im praktischen Teil der vorliegenden Arbeit nicht eingegangen werden, da sie nicht gemessen wurden. Thyroidea-Stimulierendes Hormon (TSH), Testosteron bei Männern und 17-β-Östradiol und Anti-Müller-Hormon (AMH) bei Frauen wurden in Verbindung mit der Schlafqualität ausgewertet.

Schilddrüsenhormone

Die zwei Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) werden in der Schilddrüse gebildet. Schilddrüsenhormone beeinflussen das Wachstum und die Differenzierung, den Stoffwechsel und das Herz. Gesteigert wird die Produktion und Ausschüttung über die HHNA durch Thyreoliberin (TSH-releasing-hormone) und TSH und gehemmt durch Somatostatin. Der Hypothalamus erhält Informationen über die Rückkopplung durch T3 und T4 Konzentrationen im Blut und durch Signale des ZNS. (21) Bei gesunden Frauen und Männern sind die TSH Werte während des Tages auf einem niedrigen Niveau stabil und beginnen am Abend zu steigen. Die Maximalwerte treten zu Beginn des Schlafes auf und fallen während der späteren Schlafphasen wieder ab. Die Freisetzung von TSH ist in erster Linie vom zirkadianen Rhythmus gesteuert. Es gibt jedoch viele andere Einflüsse. (4), (9)

In einer Studie von Spiegel et al. (1999) wurde festgestellt, dass nach Schlafentzug der 24-Stunden TSH-Wert signifikant erniedrigt waren. Im Gegensatz dazu waren die Thyroxin-Werte erhöht. Es wurde vermutet, dass die Erniedrigung von TSH durch den Feedback-Mechanismus verursacht war. (22) Auch van Cauter et al. (2007) bestätigten in einem Review die erniedrigten TSH-Werte, verursacht durch Schlafentzug und durch häufiges, nächtliches Erwachen. (23)

Geschlechtshormone

Die Muster von FSH und LH variieren nicht nur im ultradianen Rhythmus wie z.B. des Menstrualzyklus von Frauen, sondern weisen auch tageszeitliche Schwankungen auf, welche jedoch von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich sein können. Allgemein treten die Maximalwerte von FSH und LH in der früh auf. (9), (15) Im Testosteron-Profil ist ein ähnliches Muster wie bei FSH und LH zu finden: Die Sezernation von Testosteron nimmt nach Mitternacht zu, gipfelt in der zweiten Hälfte des Schlafes und wird mit der Qualität und dem Auftreten von REM-Schlaf in Verbindung gebracht. (4) In einer kürzlich durchgeführten Studie bei älteren Männern über 65 Jahre waren die Testosteron-Werte am Morgen bei verkürzter Schlafdauer erniedrigt. Erhöhte Schlaflatenz wurde jedoch mit keiner Änderung der Testosteron-Werten assoziiert. (24) Bei Frauen wird vermutet, dass Schlaf einen inhibitorischen Effekt auf die Sekretion von LH hat. (9)

17β-Östradiol (Östradiol) ist das wichtigste biologisch aktive Östrogen. Weitere natürliche Östrogene sind Östron und Östriol. Der größte Teil des Östradiols wird unter Einwirkung von FSH in den Granulosazellen der Ovarien gebildet. Die Hauptaufgabe von Östradiol ist der Einfluss auf den Menstruationszyklus und die Ausbildung von sekundären Geschlechtsmerkmalen bei der Frau. Darüberhinaus hat Östradiol noch nahezu ubiquitäre Wirkungen wie z.B. am Skelett, an der Haut, im ZNS et cetera (etc.) Die größte klinische Bedeutung hat Östradiol bei der Beurteilung der Follikelfunktion. Dementsprechend findet man bei der postmenopausalen Frau sehr niedrige Spiegel. Selbst wenn Zyklen noch ovulatorisch sind, findet man im Vergleich zu jüngeren Frauen verminderte Werte. Durch die Reduktion von funktionsfähigen Follikel und Granulosazellen erlischt die Fähigkeit zur Östradiol-Produktion. In geringen Maßen kann Östradiol im kortikalen Stroma des Ovars immer noch gebildet werden, außerdem werden in der Peripherie adrenale und ovarielle Androgene in Östrogene, jedoch in erster Linie in Östron, umgewandelt. (25)

AMH war lange nur für die Rolle der embryonalen, sexuellen Differenzierung bekannt, doch bei der Frau wurde eine Vielzahl von weiteren Funktionen intensiv erforscht. AMH wird von den Granulosazellen des Ovars während der reproduktiven Jahre der Frau produziert. Es ist dafür verantwortlich, dass nicht zu viele Follikel heran reifen. AMH wird als *Gatekeeper*, welcher die Initiierung für

Follikelwachstum beschränkt, betrachtet. Folgedessen beeinflusst AMH die Östradiol-Produktion des Follikels. Die Dynamik von zirkulierenden AMH bei der Frau kann in verschiedenen Phasen gegliedert werden mit einem Höhepunkt mit Anfang 20. In der Menopause erfolgt ein starker Abfall mit einer starken positiven Korrelation mit fehlender Rekrutierung des Follikelwachstums. Hauptsächlich beruht die Anwendung der Messung von zirkulierenden AMH-Konzentrationen auf der Fähigkeit, die Anzahl der in den Ovarien sich entwickelnden Follikel zu repräsentieren. Von großer Bedeutung ist dies, um den Zeitpunkt der Menopause zu bestimmen. Aus diesem Grund gilt AMH als ein Biomarker für die ovarielle Funktion. (26)

Melatonin, Ghrelin, GH und Prolaktin

Melatonin ist das wichtigste Hormon für die Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus, da es eine entscheidende Rolle als neuroendokriner Überträger des Licht-Dunkelverhältnisses spielt. Es wird durch Licht gehemmt, deshalb gipfelt die Sezernierung während der Nacht. Melatonin wird eine schlafanstoßende Wirkung zugeschrieben und es arbeitet eng mit dem SCN zusammen. (2), (4)

Ghrelin ist ein Hormon, welches vor allem im Magen und Dünndarm, aber auch von anderen Geweben, produziert wird. Die Tageswerte von Ghrelin sind vor allem durch die zeitabhängige Nahrungsaufnahme bestimmt. Insgesamt wird vermutet, dass die täglichen Schwankungen von Ghrelin aufgrund einer Kombination von zirkadianer Rhythmik, uhrzeitlich fixierte Nahrungsaufnahme und möglicherweise des Schlaf-Wach-Rhythmus bedingt sind. (9)

Im GH-Tagesprofil eines gesunden Erwachsenen findet man konstant niedrige Werte während des Tages mit abrupten, pulsatilen Spitzen. Direkt nach Schlafbeginn kommt es zu einer maximalen Spitze dieser Hormonausschüttung. Die Freisetzung von GH erfolgt vor allem während des SWS und somit vermehrt in der ersten Nachthälfte. In der zweiten Nachthälfte fällt der GH-Spiegel stark ab, da kaum pulsatile Freisetzungen stattfinden. (4), (5), (9) Bei Hypoglykämie ist die Ausschüttung von GH erhöht, außerdem verhält sich GH antagonistisch zu Insulin. (21)

Das 24 Stunden-Profil von Prolaktin weist niedrige Werte während des Tages auf, einen moderaten Anstieg am Abend und eine ausgeprägte Ausschüttung des Hormons nach Schlafbeginn. (9)

1.6 Schlafstörungen

Schlafstörungen wurden lange als Befindlichkeitsstörung angesehen und der Leidensdruck von Betroffenen weit unterschätzt. Meist ist einem nicht bewusst, dass Schlafstörungen nicht nur nächtliche Probleme darstellen, sondern "24-Stunden-Störungen" sind. Das Risiko und die Folgen auf psychischer und physiologischer Ebene werden jedoch immer bekannter.

> *„Wichtig ist zu verstehen, dass zwischen Schlaf einserseits und neuroendokrinologischen und immunologischen Prozessen andererseits eine bidirektionale Beziehung besteht. [...] Gestörter Schlaf führt also einerseits zu neuroendokrin-immunologischen Veränderungen; diese können andererseits den Schlaf per se beeinflussen, wie dies z.B. bei einer Infektionskrankheit mit erhöhter Schläfrigkeit offenbar wird.“ (5)*

Ehlert von Känel äußerte die Vermutung, dass der Zusammenhang zwischen der verlängerten oder verkürzten Schlafdauer und der damit verbundenen erhöhten Mortalität und Morbidität aufgrund von neuroendokrinologischer und immunologischer Prozesse ist. (5)

Der akute Schlafentzug ist definiert als eine Schlaflosigkeit für 24 Stunden. Unter chronischem Schlafentzug versteht man eine Schlafdauer von weniger als sechs Stunden pro Nacht für sechs Nächte oder mehr. Es gibt jedoch viele Menschen, die mit weniger als sechs Stunden Schlaf pro Nacht auskommen, ohne an einem Schlafmangel zu leiden. (4)

Nach einer Nacht mit partiellem oder vollständigem Schlafentzug wird der Schlaf in der darauffolgenden Nacht tiefer, es kommt zu mehr SWS-Perioden. Durch diesen Erholungsschlaf wird das Schlafdefizit kompensiert. Allerdings gelingt diese Erholung nach mehreren Nächten mit verringerter Schlafdauer nicht mehr vollständig. (5)

Insomnie

Beispielshaft und vollständigkeitshalber soll die Insomnie als häufigste Schlafstörung dargestellt werden. Zu den Diagnosekriterien nach der fünften Ausgabe des *Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) zählen Beschwerden beim Ein- oder Durchzuschlafen, frühes Erwachen, unterbrochener oder nicht erholsamer Schlaf und eine subjektiv schlechte Schlafqualität *(American PsychiatricAssociation. Sleep Wake Disorders. In: Diagnosticand Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5, 5th edition. Washington, D.C.: American PsychiatricAssociation; 2013 (May 18)).* Wesentlich ist, dass die Schlafstörung einen Leidensdruck und eine Einschränkung in alltäglichen Funktionen verursacht mit sozialer, beruflicher, Verhaltens- oder sonstiger Einschränkungen, für welche es keine anderen Ursachen gibt. Außerdem dürfen komorbid bestehende psychische und körperliche Erkrankungen die Schlafstörung nicht ausreichend erklären. Die Symptome müssen dreimal oder öfter pro Woche auftreten und für mindestens drei Monate bestehen. Insomnien können akut, chronisch und rezidivierend auftreten. (20) Die Prävalenz von Insomnie wird mit 5-50% angegeben. Diese weite Spannbreite ist durch eine hohe Dunkelziffer an Erkrankten bedingt. (5) Für die Entwicklung von Insomnie sind neben stressigen Lebensereignissen vor allem emotionale Faktoren und ein prädisponierendes Persönlichkeitsmuster entscheidend. Zu diesem Muster zählen z.B. allgemeine Unzufriedenheit, wenig befriedigende soziale Beziehungen, ein schlechtes Maß an Selbsteinschätzung und inadäquate *Coping* Mechanismen für den Umgang mit Stress. Durch konstante emotionale Erregung kommt es zum *Hyperarousal* und in weiterer Folge zur physischen Übererregung. Häufig sind bei InsomniepatientInnen psychiatrische Beschwerdebilder wie z.B. Dysthymie oder Angststörungen zu finden. Diese Tatsache ist für die Unterscheidung zwischen Insomnie als Manifestation der Beschwerden oder Insomnie als Ursache herausfordernd. Körperliche Beschwerden wie chronische Schmerzzustände, kardiovaskuläre Erkrankungen, die Einnahme bestimmter Medikamente und Alkoholabusus können Insomnie verursachen bzw. begünstigen. Folgen der Erkrankung sind verminderte Konzentrations- und Merkfähigkeit und die Schwierigkeit, alltäglichen Lebensaufgaben nachzukommen. InsomniepatientInnen leiden unter einer erhöhten Schläfrigkeit, Erschöpfung und

Ermüdungserscheinungen, haben jedoch nicht unbedingt ein erhöhtes Schlafverlangen. (14)

1.7 HHNA

Cortisol ist der wichtigste Vertreter der Glucocorticoide, welche wiederum unter dem Überbegriff Steroide fallen. Glucocorticoide werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gebildet und dienen der langfristigen Einstellung des Körpers auf Stress. Glucocorticoide sind lipophil und werden aus Cholesterin gebildet. Cortisol ist das am häufigsten gebildete Glucocorticoid und wird auch als Hydrocortison bezeichnet. Abzugrenzen davon ist das Cortison, welches eine inaktive Vorstufe ist und in der Leber zu Cortisol umgewandelt wird. (21)

Die Steuerung der Freisetzung und Biosynthese von Glucocorticoide erfolgt ausgehend vom Gehirn über die HHNA: Der Hypothalamus schüttet Corticoliberin (Corticotropin-Releasing Hormone, CRH) aus, was die Sekretion von ACTH aus der Hypophyse und in weitere Folge von Glucocorticoide bewirkt. Durch eine negative Rückkopplung bei steigenden Glucocorticoid-Werten wird eine Hemmung von CRH erreicht. Niedrige Glucocorticoid-Plasmaspiegel, Stress und emotionale Reize stimulieren die Sezernation von CRH. Interessant ist, dass ACTH die Biosynthese der Sexualhormone in der Zona reticularis der Nebennierenrinde fördert. (21)

Glucocorticoide haben Einfluss auf das Immunsystem, auf den Stoffwechsel, auf den Körperkreislauf und auf den Elektrolythaushalt. Am bekanntesten ist die Wirkung auf das Immunsystem, da sie aufgrund dieser oft als therapeutisches Medikament verwendet werden mit dem Ziel eines immunsuppressiven und entzündungshemmenden Effektes. Durch die Bindung an ein Protein, welches als Kernfaktor kB bezeichnet wird, wird dessen inflammatorische Wirkung durch Bildung von Zytokine unterdrückt. Außerdem unterstützten Glucocorticoide, über Induktion eines Proteins namens Lipcortin und dessen hemmende Wirkung auf die Biosynthese der Entzündungsmediatoren, Prostaglandine und Leukotriene. Diese Stoffe haben eine entscheidende Rolle bei entzündlichen Prozessen. Der TNF-α, das IL-2 und das IL-1 werden in der frühen Immunantwort gebildet und fördern die Biosynthese von Glucocorticoide. Auch auf den Stoffwechsel

habenGlucocorticoide einen entscheidenden Einfluss mit dem Ziel der Bereitstellung von Energie. Sie erhöhen den Blutzuckerspiegel indem sie die Glukoneogenese in der Leber induzieren, sie fördern den Proteinabbau aus Kollagen aus dem Knochen, aus dem Bindegewebe und aus der Muskulatur und sie steigern die Lipolyse. Diese Effekte werden anhand der Induktion von Schlüsselenzymen erreicht. Auch die Adrenalin-Biosynthese wird über eine Erhöhung der Konzentration von Enzymen gesteigert. In hohen Dosen können Glucocorticoide an den Rezeptoren für Mineralcorticoide binden und haben somit einen Einfluss auf den Elektrolythaushalt. Dieser macht sich vor allem in einer Steigerung der Natrium-Retention und dadurch in einer Steigerung des Blutvolumens bemerkbar. Dadurch wird bereits teilweise die Wirkung von Glucocorticoide auf den Kreislauf erklärt, kann jedoch noch nicht zur Gänze beschrieben werden. (21)

Cortisol ist im Plasma zu 75% an Transcortin (Corticosteroid-Binding-Glublin, CBG) gebunden, welches in der Leber synthetisiert wird. Es bindet Cortisol mit sehr hoher Affinität. Die CBG-Konzentration kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden. Z.B. kann sie durch einen erhöhten Östrogen-Spiegel oder durch Hyperthyreose erhöht sein oder durch Proteinmangelzuständen, bei familiären CBG-Mangel und bei Hypothyreose erniedrigt sein. 15% des gesamten Cortisols liegt im Blut an Albumin gebunden vor und 10% sind frei gelöst. (27) Cortisol wird in der Leber abgebaut, 70% dieser biologisch inaktiven Metaboliten werden über den Harn ausgeschieden, 20% über den Stuhl und 8% über die Haut. (28)

Eine Hyperaktivität der HHNA ist assoziiert mit metabolischen, kognitiven und psychiatrischen Störungen. Durch eine Aktivierung der HHNA wird die Gluconeogenese in Leber und Niere zur ausreichenden Glucose-Versorgung, z.B. des Gehirns, angekurbelt. (29)

Cortisoltagesprofil

Die Profile der Spiegel von ACTH und Cortisol verlaufen parallel zueinander undunterliegen dem zirkadianen Rhythmus. Das physiologische Tagesprofil von Cortisol hat ein typisches Muster: Der Cortisol-Spiegel beginnt während der

zweiten Nachthälfte zu steigen und zeigt einen abrupten Gipfel um etwa zwei Uhr nachts. Nach dem Erwachen folgt ein plötzlicher Anstieg. Hier wird das Maximum erreicht, die hohen Werte am Morgen werden als *"Acrophase*" beschrieben. Diese soll den Körper vermutlich mit dem Erwachen auf das Mobilisieren von Energiereserven vorbereiten. Während des Tages sinkt der Cortisol-Spiegel stetig, es kommt zu einer längeren Phase mit niedrigen Werten (*"quiescent period"*). Kurz vor Mitternacht wird der Tiefpunkt ("*nadir*") erreicht und es erfolgt ein neuerlicher rasanter Anstieg in der zweiten Nachthälfte. (29), (4), (5)

Einflüsse auf die Sezernation von Cortisol:

Die steigendeSezernation in der zweiten Nachthälfte wird zum einem dem vorherrschenden REM-Schlaf zugeschrieben, zum anderen wird sie über den zirkadianen Rhythmus kontrolliert. (4) Die Ursache des ausgeprägten Gipfels nach dem Erwachen wird neben dem zirkadianen Rhythmusauch dem Aufwachen selbst, als Stimulus für die Freisetzung von Hormonen der HHNA, zurückgeführt. Wenn der Mensch während des zirkadianen Impulses des morgendlichen Cortisol-Anstieges weiter schläft, ist die morgendliche Amplitude des Cortisol-Anstieges niedriger. Bei Erwachen während der Nacht wurde ein vorübergehender kurzer Anstieg des Cortisol-Spiegels beobachtet, dieser ist jedoch nur von kurzer Dauer und nicht zu vergleichen mit jenem beim morgendlichen Erwachen. (29), (30) Clow et al. (2010) vermuteten in der Regulation des markanten Cortisol-Anstieges am Morgen über HHNA noch einen weiteren *Pathway*, welcher durch eine tageszeitlich-abhängige Sensitivität der Nebennierenrinde auf ACTH zustande kommt. Der Ansatzpunkt ist, dass die ACTH- und Cortisol-Spiegel minimal voneinander losgelöst sind. Vor dem Erwachen verläuft der ACTH-Spiegel etwas steiler als jener von Cortisol. Es wurde beschrieben, dass vor dem Erwachen die Sensitivität der Rezeptoren für ACTH der Nebennierenrinde vermindert ist und nach dem Erwachen es, durch einen deutlichen Anstieg dieser Sensitivität, zu der physiologisch typischen, pulsatilen Freisetzung von Cortisol kommt. Clow et al. haben diesem Effekt die Feineinstellung des zirkadianen Rhythmus von Cortisol zugeschrieben. (31)

Analog zum Cortisol-Stimulus durch das Erwachen wird die Freisetzung von Cortisol mit Schlafbeginn für etwa ein bis zwei Stunden unterdrückt. Einige Autoren berichten von inversen Zusammenhängen zwischen Cortisol und dem SWS. Eine verminderte Aktivierung der HHNA fördert tiefen Schlaf, umgekehrt verhindern erhöhte Cortisol-Spiegel das Auftreten von SWS. Außerdem beobachteten ForscherInnen, dass während der pulsatilen Freisetzung von Cortisol in der zweiten Hälfte der Nacht gleichzeitig zu erwartete SWS-Perioden erst 10-20 Minuten verzögert auftraten. (29)

In einer Studie von Wüst et al. (2000), mit gesunden ein- und zweieiigen Zwillingen, wurden die genetischen Faktoren der Auswirkungen auf die Cortisol-Sezernation untersucht. Es wurde ein Zusammenhang zwischen genetischem Einfluss und den Cortisol-Werten beim Erwachen sowie dem Anstieg danach hergestellt. Im restlichen Cortisol-Tagesprofil zeigten sich jedoch Unterschiede zwischen dem jeweiligen Zwillingspaar. (32)

Auch die metabolische Situation hat einen Einfluss auf die Cortisol-Sekretion. Nächtliche Gaben von Glucose an junge Männer führten zu einer signifikanten Reduzierung der Morgenwerte von ACTH und Cortisol, unabhängig von der Schlafdauer. Balbo et al. (2010) schlossen deshalb darauf, dass auch der erhöhte Energiebedarf zu dem Anstieg des Cortisol-Sekretion am Morgen beiträgt. (29)

Mit zunehmendem Alter steigt der 24-Stunden-Durchschnittswert von Cortisol aufgrund kürzerer Dauer der tiefen Phase und einer Erhöhung des tiefsten Punktes am Abend. Außerdem erfolgt der morgendliche Cortisol-Gipfel früher. Es wird davon ausgegangen, dass die unterbrochene Nachtruhe und eine verminderte Schlaftiefe, wie sie im Alter oft auftreten, als Stressoren fugieren und somit einen erhöhten Cortisol-Spiegel auslösen. (5), (29)

Des Weiteren wurden in einer Studie, durchgeführt mit 200 Männern und Frauen, geschlechtsspezifische Unterschiede im Cortisol-Tagesprofilgefunden. Hier wurden die Cortisol-Werte aus dem Plasma ermittelt. Bei Frauen wurden im Vergleich zu Männern längere tiefere Phasen der Cortisol-Werte und niedrigere absolute Amplituden festgestellt. (29)

Die Studie von Wüst et al. (2000) geht auf die Auswirkung von verschiedenen Aspekten des chronischen Stresses wie z.B. große Sorgen, sozialer Stress und

ein Mangel an sozialer Anerkennung auf die Cortisol-Morgenwerte beim Aufwachen und bis zu 60 Minuten danach ein. In den Cortisol-Aufwachwerten wurden bei der Gruppe von chronisch gestressten ProbandInnen niedrigere Werte als bei der Kontrollgruppe festgestellt. Dies drehte sich danach jedoch schnell um, da bei den chronisch gestressten ProbandInnen ein größerer Anstieg innerhalb der ersten 30 Minuten nach dem Erwachen und ein langsamerer Abfall nach Erreichen des Gipfels vermerkt wurden. (32)

Studien über den Zusammenhang: Serum- bzw. Harn-Cortisol und Schlaf

Hinsichtlich der Untersuchung von Schlaf und Messungen von Cortisol aus Plasma und Urin liegen folgende Ergebnisse vor: Vgonztas et al. (2001) berichteten bei Insomniepatientinnen von erhöhten 24-Stunden-Werten von Cortisol und einem vermehrten Auftreten von Cortisol-Spitzen im Tagesprofil und bestärkten die Hypothese einer Erregung der HHNA als Mechanismus hinter Schlafproblemen. Die größte und signifikante Erhöhung der Cortisol-Konzentration war am Abend und in der ersten Nachthälfte. Bei den Morgenwerten zeigte sich keine signifikante Erhöhung. (33) Vgonztas et al. (1998) und Shaver et al. (2002) wiesen bei primärer Insomnie erhöhte Werte des 24-h-Urin-Cortisol-Spiegels nach. (13) Die Messungen aus dem Plasma von Guyon et al. (2014) ergaben nach partiellem Schlafentzug bei den Morgenwerten eine Erhöhung von ACTH, aber unveränderte Cortisol-Werte. Im Gegensatz dazu waren die Abendwerte von Cortisol signifikant erhöht. Besonders auffällig war, dass die Amplitude des zirkadianen Cortisol-Abfalls während des Tages zu flach war. Darüberhinaus waren 24-Stunden-Werte von ACTH-Werte nach Schlafentzug signifikant erhöht, bei den Werten von Gesamt-Cortisol und freiem Serum-Cortisol zeigte sich jedoch eine nicht signifikante Erhöhung. (34)

1.8 Saliva-Cortisol

Cortisol gelangt durch einen passiven Transportmechanismus in den Speichel und die Konzentration ist speichelflussunabhängig. Cortisol im Speichel korreliert mit dem biologisch freien, aktiven Cortisol im Blut. Das proteingebundene Hormon

kann nicht in den Speichel diffundieren. (35) Saliva-Cortisol wird oft als Biomarker für psychischen Stress und für damit zusammenhängende Erkrankungen verwendet. Obwohl es von teils noch unbekannten psychischen und biologischen Variablen beeinflusst wird, wurde in zahlreichen Studien bereits von einer hohen Korrelation zwischen freiem Cortisol im Speichel und im Blut berichtet. (28) Der Wert des Saliva-Cortisols ist immer etwas niedriger als der des freien Cortisols im Serum. (36) Der Grund dafür ist, dass im Speichel 30% des freien Cortisols enzymatisch in das inaktive Cortison umgewandelt werden. (28)

Die Sammelmethoden für die Speichelproben sind unterschiedlich. Das am weitesten verbreitete, kommerzielle Hilfsmittel ist das Kauen auf Wattebausch oder Schwämmchen (Salivette®). Es gibt auch Methoden wie die einfache Aspiration, welche vorzugsweise bei Kindern angewandt wird, und verschiedene Behälter für Spuckproben (*expectoration* oder *passive drool*). Die verschiedenen Arten zur Laboranalyse sind Verfahren von Radioimmunoassay (RIA), Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Immunoassay, Flüssigkeitschromatographie und die Tandem-Massenspektrometrie. (37)

Für die selbstständige Sammlung von Speichelproben im häuslichen Umfeld ist eine gute *Compliance* Voraussetzung. Präanalytische Fehler, welche Werte verfälschen können, sind die Kontamination der Probe mit Blut oder einer cortisolhaltigen Creme, eine unzureichende Menge und der Zeitpunkt der Entnahme. Cortisol ist im Speichel bei Raumtemperatur für zumindest eine Woche stabil. Deshalb können Speichelproben auch per Post verschickt werden. (37) Die Ergebnisse der Messungen werden bzgl. ihrer Vergleichbarkeit dadurch limitiert, dass derzeit die Standardbedingungen noch nicht definiert sind. (38)

1.9 Anwendung von Saliva-Cortisol in Studien

Schlafqualität

Studien, welche diverse Größen von Schlaf mit Saliva-Cortisol-Werten in Verbindung bringen, gibt es viele. Insgesamt wurden neun Studien gefunden, welche den Zusammenhang zwischen Schlafqualität und Saliva-Cortisol betrachten. Zur Erfassung der Schlafqualität wurden neben dem Einsatz des PSQI

Elemente aus dem K*arolinska Sleep Diary* und aus Schlaftagebüchern, einfache Fragen zur Selbstbeurteilung der Schlafqualität und die Schlafeffizienz als wichtigster Marker für Schlafqualität angewendet. In folgender Tabelle sind die Studien im Überblick dar gestellt.

Tabelle 1: Überblick über Studien: Assoziation Schlafqualität und Saliva-Cortisol

Studie	Schlafqualität erfasst mit/bezogen auf	Saliva-Cortisol-Messung	Ergebnis	Quelle
Backhaus et al. (2004)	PSQI + selbsteingeschätzte Schlafqualität (1-6 Punkte)	Erwachen, 15 Minuten danach und vor Zubettgehen	Signifikant erniedrigter Erwachens-Werte bei verminderter Schlafqualität (PSQI+selbsteingeschätzte Schlafqualität)	(13)
Hansen et al. (2011)	*KarolinskaSleepDiary*: Selbsteingeschätzte Schlafqualität (1-5 Punkte) → Korrelation mit Unterbrechungen während des Schlafes	Messungen zu Erwachen, 30 Minuten danach und um 20 Uhr	Signifikant erniedrigte Morgen-Cortisol-Werte bei verminderter Schlafqualität und vermehrten Unterbrechungen des Schlafes	(39)
Bailey et al. (1991)	Schlaftagebuch: Selbsteingeschätzte Schlafqualität	7 Werte: Erwachen und danach im 20-Minuten-Intervall	Positive Assoziation zwischen Schlafqualität und Gesamt-Cortisol bei „Abendtypen“, jedoch nicht bei „Morgentypen“	(40)
Ekstedt et al. (2004)	Schlafeffizienz	Erwachens-Wert als Einzelmessung und Mittelwert von 4 Proben, *Cortisol Awakening Response* (CAR)	Keine Assoziation zwischen Schlafeffizienz und Cortisol	(40)

Wright et al. (2006)	Selbst eingeschätzte Schlafqualität (0-100 Punkte) und Schlafeffizienz (Aktigraph)	Einzelmessung 14 Uhr; *Reactivitytotest* (Cortisolmessung in Bezug auf Stresstest)	Schlafqaulität: keine Assoziation mit *CortisolReactivityto Test* Schlafeffizienz (Aktigraph): keine Assoziation mit Einzelmessung; positive Assoziation mit *Cortisol Reactivityto Test*	(41)
Gustafsson et al. (2008)	Selbsteinschätzung von Schlafproblemen (1-4 Punkte): Suffizienter Schlaf (entspricht hier der Schlafqualität), allgemeine Schlafprobleme aufgrund Arbeit	2 Messungen: ca. 7 und 9 Uhr	Assoziation zwischen schlechter Schlafqualität/weniger effizienten Schlaf und höhere Morgenwerte (beider Messungen) Keine Assoziation zwischen Schlafprobleme aufgrund von Arbeit und Morgen-Cortisol	(42)
Dahlgren et al. (2009)	*Karolinskasleepdiary* für 4 Wochen (Schlafqualität selbst bewertet: 1-5 Punkte)	Erwachen, Morgen-, Abendwert, Anstieg am Morgen	Keine Assoziation zwischen Schlafqualität und Cortisol	(43)
Hsiao et al. (2009)	Schlafqualität für vergangene Nacht	Erwachen, Abendwert	Keine Assoziation zwischen Schlafqualität und Cortisol	(40)
Stalder et al. (2009)	Schlaftagebücher, Schlafqualität (vor allem nächtliches Erwachen)	Erwachen, 15, 30 und 45 Minuten danach	Keine Assoziation zwischen unterbrochenem Schlaf/Schlafqualität und Cortisol	(40)

In sechs der genannten Studien wurde keine Assoziation zwischen den Werten von Saliva-Cortisol und der erhobenen Schlafqualität festgestellt. In den Studien von Backhaus et al. (2004), Hansen et al. (2011), Bailey et al. (1991) und Gustafsson et al. (2008) zeigten sich Assoziationen zwischen Saliva-Cortisol-Werten mit der Schlafqualität. Die Ergebnisse liefern dennoch kontroverse Aussagen.

In der Studie von Backhaus et al. (2004) wurden Morgen- und Abendwerte von Saliva-Cortisol mit der Schlafqualität, erhoben anhand des PSQI, in Verbindung gebracht. Die Studiengruppe beinhaltete eine Gruppe von InsomniepatientInnen und eine gesunde Kontrollgruppe. Die Speichelproben wurden jeweils direkt nach dem Aufstehen (Zeitpunkt T1), 15 Minuten danach (T2) und direkt vor dem Zubettgehen (T3) über die Dauer einer Woche abgegeben. Eine verminderte Schlafqualität wurde mit signifikant erniedrigten Saliva-Cortisol-Werten beim Erwachen assoziiert. Diese Beziehung zeigte sich sowohl bei den Ergebnissen des PSQI, als auch bei der selbst eingeschätzten Schlafqualität. Der T1-Wert zeigte eine negative Korrelation mit dem Wert des PSQI. Dies bedeutet verminderte Morgen-Cortisol-Werte bei verminderter Schlafqualität (erhöhter Punktezahl im PSQI). (13)

In der Studie von Hansen et al. (2012) mit 4489 ProbandInnen wurde die Schlafqualität anhand einer Frage erfasst: *„How do you rate your overall sleep quality?“*. Die ProbandInnen sammelten an einem Tag Speichelproben, jeweils 30 Minuten nach dem Erwachen und um 20 Uhr. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang von erniedrigter Schlafqualität mit niedrigen Saliva-Cortisol-Morgenwerten. (39)

In der Studie von Bailey et al. (1991) wurden die ProbandInnen in „Morgen- und Abendtypen“ eingeteilt. In einem Review von Garde et al. (2012) wurde davon berichtet, dass die Untersuchung der Studie beim Abendtyp eine positive Assoziation zwischen Schlafqualität und dem Gesamt-Cortisol-Wert zeigte. (40)

In der Studie von Gustafsson et al. (2008) stand die Beziehung zwischen Erholung nach der Arbeit und Morgenwerte von Saliva-Cortisol im Mittelpunkt. Die

Schlafqualität wurde mit der Schlafeffizienz gleich gesetzt und folgendermaßen erfragt: *„Upon wakening during the past week, how often have you felt that you have had sufficient sleep?“* Die Ergebnisse zeigten hohe Saliva-Cortisol-Werte am Morgen bei verminderter Schlafqualität bzw. insuffizientem Schlaf. (42)

Weitere Studien über Schlaf und Saliva-Cortisol

Zusätzlich zur Schlafqualität wurde die Beziehung von Saliva-Cortisol in Hinblick auf viele weitere Schlafparameter wie die Schlafdauer, Unterbrechungen des Schlafes, partieller Schlafentzug, Müdigkeit am Morgen etc. gesetzt. Mittels der gewählten Studien, stellvertretend für zahlreiche vorhandene Studien, soll hier ein Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft gegeben werden. Herangezogen wurden jene, welche am häufigsten zitiert wurden.

In der erwähnten Studie von Hansen et al. (2012) wurden neben der Schlafqualität weitere Parameter für Schlafprobleme wie Unterbrechungen des Schlafes, die Schlafdauer, Probleme beim Erwachen bzw. Müdigkeit am Morgen erfragt. Es zeigte sich eine signifikante Assoziation von Schlafproblemen mit erniedrigten Morgen- und Abend-Cortisol-Konzentrationen, insbesondere bei unterbrochenem Schlaf und Probleme beim Erwachen innerhalb der vergangenen vier Wochen. Hier wurde außerdem auf den *Cortisol Awakening Response* (CAR) eingegangen, welcher bei niedrigen Werten eine signifikante Assoziation mit vermehrt unterbrochenem Schlaf und Problemen beim Erwachen aufwies. Bei Vorhandensein von Schlafproblemen wurde ein zu flacher Abfall von Morgen- zu Abend-Cortisol-Werten festgestellt. (39)

In der bereits erwähnten Studie von Backhaus et al. (2004) zeigten sich bei der Insomniegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erniedrigte Erwachenswerte (T1). Im Tagesprofil war bei der Insomniegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine zu geringe Abnahme zwischen Morgen- zu Abendwerten auffällig. Die Neigung des Abfalls war flacher. Des Weiteren wurden höhere Frequenzen des nächtlichen Erwachens und ein vermindertes Gefühl der Erholung nach dem Erwachen mit niedrigen Erwachens-Cortisol-Werten (T1) in Verbindung gebracht. (13)

In der Studie vonGuyon et al. (2014), welche bereits im Kapitel „Studien über den Zusammenhang: Serum- und Harn-Cortisol und Schlaf“ erwähnt wurde, wurden neben Cortisol-Werten aus dem Serum auch Abendwerte von Saliva-Cortisol erfasst. Im Zustand nach Schlafentzug waren die Abendwerte von Saliva-Cortisol, analog zu den Werten gemessen aus dem Serum, signifikant erhöht. (22)

Eine wissenschaftliche Arbeit von Kumari et al. (2009) mit 2751 TeilnehmerInnen aus der *Whitehall II* Studie ging der Frage nach, wie sich Schlafdauer und eine gestörte Nachtruhe auf die Cortisol-Sekretion auswirken. Die Ergebnisse zeigten unabhängig voneinander sowohl für die selbsteingeschätzte, verkürzte Schlafdauer als auch für häufiges Erwachen während der Nacht eine Assoziation mit flachen Tagesprofilen der zirkadianen Cortisol-Sekretion, weil die Abendwerte erhöht waren. Dies wurde als eine Dysregulation im zirkadianen Rhythmus gedeutet. (44)

In einer Studie von Buxton et al. (2010) wurde bei gesunden, jungen Männern nach verkürzter Schlafdauer von fünf Stunden pro Nacht in sechs aufeinander folgenden Nächten eine signifikante Erhöhung des Abend-Wertes von Saliva-Cortisol festgestellt. (45)

Die Frage, ob eine Veränderung in der der Cortisolsekretion eine Rolle für die Entwicklung von Müdigkeit („fatigue“) spielt oder eine Konsequenz daraus ist, sollte in einer Studie von Kumari et al. (2009) geprüft werden. Die Ergebnisse wurden so interpretiert, dass niedrige Cortisolwerte beim Erwachen und ein zu flacher Anstieg danach zu einer Entwicklung der Müdigkeit führten. (46)

1.10 Metabolisches Syndrom

In unterschiedlichen Studien wurde eine verringerte Schlafqualität mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Diabetes, kardiovaskulärer Erkrankungen und Depression assoziiert. (39)

Mit einem schlechten Zustand der metabolischen Gesundheit wird vor allem das metabolische Syndrom in Verbindung gebracht. Dies ist definiert als eine Kombination von metabolischen Störungen wie Adipositas, ein gestörter Glucose-Metabolismus, Dyslipidämie und arterieller Hypertonus mit insgesamt erhöhter

Morbidität und Mortalität aufgrund von Herzkreislauferkrankungen. Für die metabolische Gesundheit sind neben der genetischen Prädisposition Verhaltensweisen wie ungesunde Ernährungsgewohnheiten und fehlende physische Aktivität von Bedeutung. In den letzten Jahren wurde auch ein verminderter Schlaf als eine zusätzliche, negative Verhaltensweise in Hinblick der Auswirkungen auf die metabolische Gesundheit erforscht. Insbesondere wurden eine kurze Schlafdauer von weniger als sechs Stunden pro Nacht, eine verminderte Schlafqualität und unregelmäßige Schlaf-Wach-Phasen mit ungünstigen, metabolischen Determinanten wie Adipositas und ein gestörter Glucose-Metabolismus assoziiert. Eine Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen einer verminderten Schlafqualität (erhoben anhand des PSQI) mit einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms. Doch auch zu lange Schlafzeiten von über acht Stunden pro Nacht gehen mit einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms einher. Unregelmäßige Schlaf-Wach-Zyklen und zirkadiane Desynchronisation, z.B. bei Schichtarbeitern, scheinen eine besonders schädigende Auswirkung auf die metabolische Gesundheit zu haben. Schmid et al. (2014) vermuteten hinter diesen Zusammenhängen zentrale, neuroendokrine Signalwege, welche die Energie-Homöostase, die Nahrungsaufnahme und periphere Signalwege, wie z.B. die Regulation der Adipozyten Funktion, steuern. (47)

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Metanalyse im Jahr 2009 von Gallichio und Kalesan. Sie schlossen 23 Studien über den Zusammenhang von Schlafdauer und der damit verbundenen allgemeinen, aber auch ursachenspezifischen Mortalität, mit ein. Laut dieser Analyse erhöht eine verkürzte Schlafdauer das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen und die Gesamtmortalität. Eine verkürzte Schlafdauer wurde hier mit weniger als durchschnittlich sieben Stunden pro Nacht definiert. Der Zeitraum, über welchen sich diese durchschnittliche Schlafdauer erstreckt, wird nicht genannt. Die Analyse zeigte weiters, dass mit einer durchschnittlichen Schlafdauer von mehr als neun Stunden pro Nacht eine erhöhte allgemeine Mortalität, eine erhöhte Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen und eine erhöhte Mortalität nach Krebserkrankungen einhergeht. (48)

Okubo et al. (2014) zeigten die Assoziation zwischen verminderter Schlafqualität, erhoben anhand des PSQI, mit einer erhöhten Prävalenz des metabolischen Syndroms. (49)

Body Mass Index (BMI)

Adipositas als ein Gesundheitsproblem ist mittlerweile weltweit zu finden. Übergewicht und Adipositas sind Hauptursachen von Co-Morbiditäten wie Diabetes mellitus (DM), kardiovaskuläre Erkrankungen und viele andere. Der BMI ist ein weit verbreitetes, nützliches Maß für die Beurteilung von Adipositas und ist ein einfacher Index, um zwischen Untergewicht, Übergewicht und Adipositas zu unterscheiden. Er errechnet sich als das Gewicht dividiert durch die Körpergröße zum Quadrat.

$$BMI = \frac{Körpergewicht(kg)}{Körpergröße(m)^2}$$

Bei den Erwachsenen erfolgte die Einteilung laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) (2010) in Unter-, Normal- und Übergewicht sowie Adipositas. (50)

Tabelle 2: Klassifizierung des BMI bei Erwachsenen (WHO, 2000)

Einteilung	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	<18,50
Normalgewicht	18,50 - 24,99
Übergewicht	≥25,00
Präadipositas	25,00 - 29,99
Adipositas Grad I	30,00 - 34,99
Adipositas Grad II	35,00 - 39,99
Adipositas Grad III	≥40,00

Ein Nachteil des BMI ist, dass nicht zwischen muskel- und fettverursachtem Gewicht differenziert wird. (51)

In einer Studie von Jennings et al. (2007) wurde der Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität, ermittelt anhand des PSQI, und dem Auftreten des metabolischen Syndroms nachgewiesen. Der PSQI korrelierte positiv mit dem BMI. Deshalb folgte die Schlussfolgerung, dass die Schlafqualität das metabolische Syndrom vor allem über den Grad der Adipositas beeinflusst. (52)

Eine erhöhte Anzahl von Tagen mit unzureichendem Schlaf und Ruhe korrelierte in einer Studie von Wheaton et al. (2011) mit einem erhöhten BMI. Diese Beziehung wurde in beiderlei Geschlechter und in allen Altersklassen nachgewiesen. (53)

In einer norwegischen Studie von Bjorvatn et al. (2007) wurde das Auftreten einer erhöhten Prävalenz von Adipositas mit erhöhten BMI-Werten bei einer kurzen Schlafdauer festgestellt. (54) In zahlreichen weiteren Studien wird die Assoziation zwischen einem erhöhten BMI und einer verkürzten Schlafdauer in verschiedensten Altersklassen beschrieben. (Kripke et al. (2002) (55), von Kies et al. (2002) (56), Singh et al. (2005) (57), Gangwish et al. (2005) (58), Hasler et al. (2004) (59), Vorona et al. (2005) (60)).

Kripke et al. (2002) und Singh et al. (2005) berichteten von einem erhöhten BMI, nicht nur bei zu kurzer Schlafdauer von weniger als sechs Stunden pro Nacht, sondern auch bei verlängerter Schlafdauer von mehr als neun Stunden pro Nacht. (55), (57)

Die Daten der Studie von Singh et al. (2005) zeigten außerdem eine signifikante Assoziation von kurzer Schlafdauer und der erhöhten Prävalenz von DM. Jedoch erwies sich dieser Zusammenhang nach Einbeziehung des BMI nicht mehr als signifikant. Dies deutet darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Schlafmangel und DM über die Gewichtszunahme vermittelt wird. (57)

Die Schlafdauer von Menschen hat sich in den vergangenen 60 Jahren stetig verringert. (61) In der Literatur wird über einen möglichen Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer erhöhten Prävalenz von Adipositas und einer Verminderung der durchschnittlichen Schlafdauer diskutiert. Beides sind Gesellschaftsphänomene, welche in den vergangenen 60 Jahren parallel zueinander verliefen und stetig zunahmen. Ob Schlafrestriktion per se mit dem Körpergewicht interagiert, ist jedoch unklar. Als ein Mechanismus hinter diesem

Zusammenhang werden erniedrigte Leptin-Werte und erhöhte Ghrelin-Werte, welche durch den Schlafverlust bedingt sind, vermutet. (54)

Insulin-Resistenz (IR)

Insulin ist das einzige Hormon, das in der Lage ist den Blutzuckerwert zu senken. Außerdem hat es einen wichtigen anabolen Effekt auf Wachstum und Differenzierung von Zellen und Gewebe. (21)

IR bzw. Hyperinsulinämie sind zentrale Merkmale des metabolischen Syndroms. In der Entstehung von DM Typ 2 ist eine erhöhte IR der primäre Defekt. Unter IR versteht man eine verminderte Sensitivität der Rezeptoren in der Muskulatur und im Fettgewebe. Der resultierende biologische Effekt ist, dass weniger Glukose aus dem Blut aufgenommen werden kann und die Suppression der endogenen Glukose-Produktion vermindert ist. Anfangs wird eine IR durch eine Hypersekretion von Insulin kompensiert. Doch wenn dies nicht mehr aufrecht erhalten werden kann, steigt der Blut-Glucose-Spiegel. Die genauen Ursachen einer IR sind unklar. Neben einer genetischen Komponente werden Adipositas und Bewegungsarmut vermutet. (27)

Zur Beurteilung der IR wird häufig die Methode des *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) herangezogen. Der HOMA-IR-Index errechnet sich aus dem Nüchtern-Glucose-Wert (*Fasting Plasma Glucose*, FPG) und aus dem Nüchtern-Insulin-Wert (*Fasting Serum Insuline*, FSI). Die Formel lautet:

$$HOMA - IR = \frac{FPG\left(\frac{mmol}{l}\right) * FSI\left(\frac{mU}{l}\right)}{22{,}5}$$

Bei normaler Insulin-Stoffwechsel-Leistung von 100% hat der HOMA-IR einen Wert von eins. Das Verhältnis zwischen Glucose und Insulin im Nüchternzustand spiegelt das Gleichgewicht zwischen der Bildung von Glucose durch die Leber und der Insulinsekretion wieder. Dieser Mechanismus ist durch eine Rückkopplung zwischen Leberzellen und β-Zellen des Pankreas geprägt. (62) Wenn der HOMA-IR größer als der Wert 2 ist, ist dies ein Hinweis auf eine IR. Ab 2,5 ist eine IR

wahrscheinlich und ab 5 handelt es sich um einen Durchschnittswert bei DM Typ zwei. (63)

Bei gesunden Erwachsenen unterliegt die Glucose-Toleranz tageszeitlichen Schwankungen. Bei kontinuierlicher Glucose-Infusion sind die Plasma-Glucose-Werte am Abend deutlich höher als am Morgen. Die Glucose-Toleranz nimmt im Laufe des Abends weiter ab, erreicht zu Mitternacht ein Minimum und steigt dann wieder. Bei anhaltendem Fasten sind die Glucose-Werte deutlich verringert, sie halten sich jedoch während der Nacht auf einem stabilen Niveau mit minimalen Abfällen. Schlaf-assoziierte Steigerungen der Glucose-Spiegel wurden mit der gleichzeitigen Ausschüttung von *Growth Hormone* und dessen insulinähnlichen Effekten in Verbindung gebracht. Des Weiteren scheint es einen inversen Zusammenhang zwischen Insulinsekretion zu Plasma-Cortisol-Werten zu geben. (9) Das SWS-Stadium wird mit einem verminderten Bedarf des Gehirns von Glucose verbunden. In einer kürzlich durchgeführten Studie mit jungen ProbandInnen wurde SWS mithilfe akustischer Stimuli unterdrückt. Nach zwei Nächten wurde eine Erniedrigung der Insulin-Sensitivität um 25% festgestellt. Die Werte entsprachen jenen älterer Menschen im Stadium eines erhöhten Risikos von DM. (64) Anhaltender Schlafverlust ist assoziiert mit erheblichen Veränderungen in der Glucose-Toleranz. (4), (9) Bei jungen, gesunden Männern wurde in einer Studie von Spiegel et al. (1999) nach einer Schlafrestriktion auf vier Stunden pro Nacht in sechs aufeinanderfolgenden Nächten beeinträchtigte Glucose- und Insulin-Antworten festgestellt. Die Blut-Glucose-Werte nach einem Frühstück waren nach der sechsten, verkürzten Nächten um durchschnittlich 15 mg/dl erhöht als nach Nächten mit normaler Schlafdauer. Am fünften Tag der Schlafrestriktion wurde ein intravenöser Glucose-Toleranztest durchgeführt. Hierbei war die Rate der *Glucoseclearance,* gemessen als Geschwindigkeit der Abnahme des Zuckerwertes, nach Schlafrestriktion um 40% erniedrigt. Der erreichte Wert entsprach jenen, der bei älteren Menschen mit gestörter Glucose-Toleranz typisch ist. Die verkürzte Schlafdauer wurde als ein klinisch signifikanter Einfluss auf eine verminderte Glucose-Toleranz bewertet. (22) Die IR wurde in dieser Studie anhand des HOMA-IR beurteilt. Dieser Index war nach Schlafrestriktion um 50% höher als nach ausgeruhten Nächten. (64) Eine ähnlich aufgebaute Studie von Buxton et al. (2010) bestätigte diese Ergebnisse. Nach

einer Woche mit einer beschränkten Schlafdauer von fünf Stunden pro Nacht wurde bei gesunden Männern eine deutliche Verringerung der Insulin-Sensitivität festgestellt, beurteilt anhand der hyperinsulinämische, euglykämische *Clamp*-Technik. Im Rahmen dieser Studie wurde auch eine Erhöhung des Abend-Cortisol-Wertes nach der Schlafrestriktion festgestellt. Diese Erhöhung verhielt sich jedoch nicht linear zu der Veränderung der Insulin-Sensitivität. (45) Diese Ergebnisse sind konform mit jenen vieler weiterer Studien: Verminderte Schlafqualität wurde in einer Studie von Jennings et al. (2007) mit einer erhöhter IR, ermittelt anhand des HOMA-IR, in eine signifikante Verbindung gebracht. (52) Liu et al. (2011) untersuchten den Zusammenhang zwischen Schlafdauer, Adipositas und IR in einer chinesischen, ländlichen Bevölkerung. Eine verminderte Schlafdauer von weniger als sieben Stunden pro Nacht über einen Zeitraum von einem Monat wurde bei Frauen unabhängig von Adipositas mit einer erhöhten IR (gemessen anhand des HOMA-IR) assoziiert. Diese Beziehung konnte bei Männern nicht festgestellt werden. (65)

1.11 Fragestellungen und Hypothesen

Die erste Fragestellung lautet, ob sich bei verminderter Schlafqualität eine Veränderung des Saliva-Cortisol-Morgen-Wertes zeigt.

Es ist zu beachten, dass es sich bei den Werten, welche zur Auswertung im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, um Morgenwerte handelt. Aus dem aktuellen Stand der Forschung ließ sich folgende **Hypothese** ableiten: **Bei verminderter Schlafqualität sind die Saliva-Cortisol-Werte am Morgen erniedrigt.**

Weitere Aspekte der vorliegenden Diplomarbeit betreffen Veränderungen der metabolischen Gesundheit in Verbindung mit einer verminderten Schlafqualität. Viele epidemiologische Studien zeigten in den letzten Jahren eine Assoziation zwischen einer kurzen Schlafdauer, Störungen während des Schlafes und eine Desynchronisation des zirkadianen Rhythmus mit ungünstigen, metabolischen Merkmalen wie Adipositas und DM Typ 2. (47)

Die Fragestellung lautet: Zeigt sich ein relevanter Zusammenhang zwischen subjektiver Schlafqualität und den Werten des BMI? Die **Hypothese** wurde von

den Ergebnissen von wissenschaftlicher Arbeiten abgeleitet: **Eine verminderte Schlafqualität ist mit erhöhten BMI-Werten verbunden.** Bzgl. der IR ist die Fragestellung, ob sich ein relevanter Zusammenhang zwischen Schlafqualität und der IR zeigt. Die **Hypothese** lautet, dass **bei verminderter Schlafqualität eine erhöhte IR fest zu stellen ist.** Diese Veränderungen wurden auch in vorliegenden Untersuchungen dar gelegt.

Nebenzielgrößen

Als weitere Parameter werden im Rahmen des praktischen Teils der vorliegenden Arbeit die Hormone TSH, AMH und 17β-Östradiol bei den Frauen und Gesamt-Testosteron bei den Männern mit der Schlafqualität in Verbindung gebracht. AMH und Gesamt-Testosteron werden herangezogen, um zwischen prä- und postmenopausalen Frauen bzw. zwischen eugonaden und altersbedingt hypogonaden Männern zu differenzieren. In weiterer Folge wird untersucht, ob es einen Unterschied bzgl. der Schlafqualität zwischen den entsprechenden Gruppen gibt. Die Fragestellung ist, ob sich bei postmenopausalen Frauen bzw. hypogonaden Männern eine verminderte Schlafqualität zeigt im Gegensatz zu prämenopausalen Frauen bzw. eugonaden Männern. Da in der Literatur die aufgrund von fortschreitendem Alter verbundenen hormonellen Umbrüche immer wieder mit einer erhöhten Prävalenz von Schlafproblemen verbunden sind, folgt als Hypothese: Post-Menopause bzw. Hypogonadismus ist mit verminderter Schlafqualität verbunden im Gegensatz zur Prä-Menopause bzw. eugonader Phase. Darüberhinaus werden die Werte von AMH, 17β-Östradiol und Gesamt-Testosteron mit der Schlafqualität assoziiert. Geprüft werden soll, ob sich bei verminderter Schlafqualität veränderte Werte zeigen. Die Hypothese ist analog zum eben beschriebenen Zusammenhang: Bei verminderter Schlafqualität sind die Werte von AMH, 17β-Östradiol und Gesamt-Testosteron erniedrigt.

Die Fragestellung bzgl. des TSH lautet, ob sich bei verminderter Schlafqualität eine Änderung des TSH-Wertes zeigt. Aus dem aktuellen Stand der Forschung ergibt sich die Hypothese, dass verminderte Schlafqualität mit einer Erniedrigung des TSH-Wertes verbunden ist.

2 Material und Methoden

2.1 UntersuchungsteilnehmerInnen, praktischer Ablauf und Datenermittlung für die Diplomarbeit.

Die Daten, welche für die vorliegende Diplomarbeit übermittelt wurden, stammen von der zweimaligen Konsultation der StudienteilnehmerInnen der BioPersMed-Kohorte des Projektes „Biomarker für personalisierte Medizin“ (BioPersMed). Beim ersten Besuch im Studienzentrum von BioPersMed wurde neben dem allgemeinen Screening eine Blutabnahme für die hormonspezifische Untersuchung veranlasst. Der zweite Besuch erfolgte in einem Abstand von einer Woche bis drei Monaten danach. Bei diesem zweiten Termin gaben die StudienteilnehmerInnen die Speichelprobe für die Bestimmung des Saliva-Cortisols ab, absolvierten den oraler Glucosetoleranztest (oGTT) und füllten den PSQI aus. Die ProbandInnen, die für die Auswertung für die Diplomarbeit miteinbezogen wurden, absolvierten diese zwei Besuche in der Zeit zwischen Anfang August 2013 und Ende August 2014.

Insgesamt hatten über 300 StudienteilnehmerInnen den Schlaffragebogen ausgefüllt. Von 154 TeilnehmerInnen (85 Frauen, 69 Männer) waren zusätzliche Parameter verfügbar: Biometrische Daten (Größe, Gewicht), Messungen von Cortisol, TSH, Gesamt-Testosteron, 17β-Östradiol und AMH aus dem Serum, Werte des oGTT und die Saliva-Cortisol-Bestimmung. Das Ausfüllen des PSQI erfolgte am selben Tag wie die Abgabe des Speichels und die Durchführung des oGTT.

2.2 BioPersMed

Das Großprojekt BioPersMed der MUG hat zum Ziel, neue Biomarker zur verbesserten individualisierten Behandlung von häufigen Erkrankungen zu erforschen. Ursachen von Krankheiten sind so individuell wie der Mensch selbst. Deshalb sollte auch die Behandlung individuell gestaltet sein. Ein Biomarker ist eine molekulare, biologische oder physikalische Eigenschaft, welche in standardisierter, objektiver Art und Weise festgestellt und quantifiziert werden kann. Ein Biomarker hat einen spezifischen, physiologischen oder pathologischen Zustand. Gemeinsam mit der Biobank werden klinische Daten, Materialien aus

dem Labor, Daten von bildgebenden Verfahren und von Funktionstests gesammelt.„Volkskrankheiten" wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes oder Fettleber stehen im Mittelpunkt der Untersuchungen. Zusätzlich zu jeder organspezifischen Diagnostik je nach Kohorte erfolgt eine organübergreifende Phänotypisierung mit einem gemeinsamen Basisdatensatz. Zur Rekrutierung der ProbandInnen wurde ein Studienzentrum in der Nähe der Klinik (Billrothgasse 12, 8036 Graz) eingerichtet.

Die Einschlusskriterien für alle Gruppen der BioPersMed-Kohorte sind das Alter von mindestens 45 Jahren beiderlei Geschlechts und es darf keine bekanntekardiovaskuläre Erkrankung vorliegen. Die ProbandInnenmüssen jedoch mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor wie z.B. arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas, DM, Nikotinabusus oder eine positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankungen aufweisen, sind bei Eintritt gesund, haben aber ein erhöhtes Risiko für Herz- Kreislauferkrankungen. Manifeste Erkrankungen zählen zu den Ausschlusskriterien. Die StudienteilnehmerInnen müssen eine allgemeine Einverständnisverklärung unterzeichnen, in welcher explizit auf genetische Untersuchungen hingewiesen wird.

Die *Screening* Untersuchung, welche bei StudienteilnehmerInnen zu Beginn durchgeführt wird, umfasst neben einem allgemeinen Teil auch den jeweiligen organspezifischen Teil je nach Kohorte. Die allgemeine Untersuchung beinhaltet eine ausführliche Anamnese, kardiovaskuläre Fragebögen über Lebensstil, Lebensqualität und körperliche Aktivität, eine allgemeine klinische Untersuchung und Laboruntersuchungen aus Blut, Harn und Speichel. Für den spezifischen Endokrinologie-Block werden eine Knochendichte- und Fettmessung, ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT), ein Muskelaktivitätstest und ein Test für die Griffstärke der dominanten Hand durchgeführt. Des Weiteren erfolgt eine spezifische Laboranalyse für bestimmte Hormonwerte. Jeweils zwei und vier Jahre nach der ersten *Screening*-Untersuchung werden die ProbandInnen zu einer erneuten Visite mit dem identen Screening wie zu Beginn eingeladen. Nach ein und drei Jahren geben StudienteilnehmerInnen telefonisch Auskunft über den aktuellen Gesundheitszustand.

Der Start des BioPersMed-Projektes war im Jahre 2012. Die Rekrutierungen erfolgten 2012 und 2013 und das *Follow-Up* findet im Zeitrahmen von 2013 bis 2017 statt.

Die Informationen zu diesen Kapitel stammen aus: (66), (67)

2.3 *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI)

Die ProbandInnen füllten beim zweiten Besuch im Studienzentrum nach Abgabe der Speichelprobe und parallel zur Durchführung des oGTT den Schlaffragebogen aus. Die im Rahmen der BioPersMed-Kohorte verwendete Version des PSQI bezieht sich auf die vergangen vier Wochen.

Der PSQI wurde 1989 von Buysse et al. entworfen und 1996 von Riemann und Backhaus in eine deutsche Version überführt. Diese zwei Versionen unterscheiden sich hinsichtlich der Zeitperiode, für welche die Schlafqualität erfasst wird. Der Fragebogen von Buysse et al. bezieht sich auf die vergangenen vier Wochen und der von Riemann und Backhaus auf die vergangenen zwei Wochen. (68)

Der Fragebogen dient zur Beurteilung der Schlafqualität. Es werden 19 individuelle Fragen, bei welchen sich ProbandInnen selbst einschätzen, zu sieben Komponenten zusammengefasst: die subjektive Schlafqualität, die Schlaflatenz, die Schlafdauer, die Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und die Tagesmüdigkeit. Die Auswertung erfolgt quantitativ, jede Komponente kann einen Wert zwischen null und drei annehmen. Die Summe aller Komponenten ergibt den Gesamtwert und liegt zwischen null und 21 Punkten. Je höher der Wert, desto geringer ist die Schlafqualität. Ab einem empirisch bestimmten Wert von größer als fünf spricht man von einer verminderten Schlafqualität beziehungsweise von „schlechten SchläferInnen". Zusätzlich gibt es fünf Fragen, welche vom Bett- oder Zimmerpartner beantwortet werden. Diese fünf Fragen fließen jedoch nicht in den Gesamtpunktewert ein und sind als Information für KlinikerInnen gedacht. Ziel des PSQI ist es, die Schlafqualität verlässlich und standardisiert messen zu können. Außerdem unterscheidet er zwischen „guten" und „schlechten" SchläferInnen, er ist einfach anzuwenden und sowohl in der Klinik als auch in der Forschung akzeptiert. (10)

Es sollte jedoch immer bedacht werden, dass der PSQI nur einer Beurteilung der Schlafqualität dienen kann. Eine diagnostische Unterscheidung verschiedener Arten von Schlafstörungen aufgrund von psychiatrischen und körperlichen Erkrankungen ist nicht möglich. (69)

Die Schlafqualität wird im PSQI in der Version von Buysse et al. für den vergangen Monat erfasst. Dieser Zeitrahmen ist ein Mittelweg zwischen Fragebögen, die sich nur auf die vergangene Nacht beziehen und sehr langfristigen, die sich auf das vergangene Jahr oder einen längeren Zeitraum beziehen. Kurzfristige Fragebögen haben den Vorteil, dass sie die Veränderungen von einer Nacht zur nächsten gut zeigen. Jedoch sagen sie nichts über die Frequenz und Dauer von bestimmten Problemen aus. Es wird empfohlen, den PSQI in einem Abstand von einem Monat zu wiederholen, um zwischen transienten und persistierenden Problemen unterscheiden zu können. (10) Backhaus et al. (2001) wählten die kürzere Zeitdauer von zwei Wochen, da sich der PSQI in diesem Zeitrahmen als Instrument der Evaluierung nach einer Kurzzeittherapie für primäre Insomnie besser eignet. (69)

Der PSQI ist im Anhang zu finden.

Beschreibung der sieben Komponenten

Jede Komponente nimmt einen Wert zwischen null und drei an. Da bei einigen Komponenten mehrere Fragen miteinbezogen werden, wird die Summe ermittelt und in adäquater Weise wiederum von null bis drei eingeteilt.

Die Ergebnisse der einzelnen Komponenten werden neben der deskriptiven Analyse auch mit dem Saliva-Cortisol-Konzentrationen in Zusammenhang gebracht. Hierbei wird ein *Cut Off* des Komponentenwertes von größer gleich eins angenommen für eine verminderte Qualität der Komponente. Die Anleitung für die Auswertung des PSQI befindet sich im Anhang.

Komponente eins - subjektive Schlafqualität

Für die subjektive Schlafqualität wird nur eine Frage berücksichtigt. In dieser gibt die Person Auskunft über die subjektive Schlafqualität der vergangen vier

Wochen. Die Antwortmöglichkeiten sind „Sehr gut“, „Ziemlich gut“, „Ziemlich schlecht“ und „Sehr schlecht“. Diesen Einschätzungen entsprechen Punkte von null bis drei. Die Tatsache, dass nur eine Frage zur Bestimmung der subjektiven Schlafqualität herangezogen wird, gibt dieser einen Frage ein größeres Gewicht im Bezug auf die Gesamtwertung als andere Fragen.

Komponente zwei- Schlaflatenz

Für die Schlaflatenz werden zwei Fragen mit einberechnet. Die Person wird gefragt, wie lange es während der letzten vier Wochen gedauert habe, um einzuschlafen. Die Anzahl der Minuten wird von der Testperson selbst eingetragen. Bis zu einem Wert von 15 Minuten wird diese Zeit mit null bewertet. Angaben zwischen 16 bis 30 Minuten bekommen einen Punkt, zwischen 31 bis 60 Minuten zwei Punkte und mehr als 60 Minuten drei Punkte. In einer weiteren Frage wird der/die ProbandIn gefragt, wie oft er/sieschlecht geschlafen habe, da er/sie innerhalb der ersten 30 Minuten nicht einschlafen konnte. Die Auswahlmöglichkeiten sind „Während der letzten vier Wochen gar nicht“, „Weniger als einmal pro Woche“, „Einmal oder zweimal pro Woche“ und „Dreimal oder häufiger pro Woche“. Die Punktevergabe erfolgt wieder mit den Werten von null bis drei. Insgesamt wird die Komponente folgendermaßen beurteilt: Wenn die Summe dieser beiden Fragen null beträgt werden null Punkte gegeben, wenn die Summe eins bis zwei beträgt ein Punkt, wenn die Summe drei bis vier ist zwei Punkte und wenn die Summe darüber liegt mit drei Punkten.

Komponente drei- Schlafdauer

Die Schlafdauer in Stunden wird folgendermaßen bewertet: Mehr als sieben Stunden erhalten null Punkte, zwischen sechs und sieben Stunden einen Punkt, zwischen fünf und sechs Stunden zwei Punkte und weniger als fünf Stunden drei Punkte.

Komponente vier- Schlafeffizienz

Aus der Differenz von Aufsteh- minus Zubettgeh-Zeit wird die Anzahl der im Bett verbrachten Stunden errechnet und in Relation zu der von der Person angegebenen Schlafdauer gebracht. Bei größer als 85% wird die Schlafeffizienz mit null Punkten bewertet und mit entsprechender Abnahme mit mehr Punkten.

Komponente fünf- Schlafstörungen

In der Literatur wird diese Komponente als „Schlafstörungen“ bezeichnet, jedoch wäre eine Bezeichnung wie „Unterbrechungen des Schlafes aufgrund verschiedener Störungen“ treffender. In neun Fragen wird nach der Häufigkeit von bestimmten Problemen gefragt, aufgrund deren man schlecht geschlafen hat: Erwachen früh am Morgen oder mitten in der Nacht, der Gang zur Toilette, Beschwerden beim Atmen und Husten und lautes Schnarchen, Wärme, Kälte, schlechte Träume, Schmerzen und andere Gründe.

Komponente sechs- Schlafmittelkonsum

Eswird gefragt, wie oft innerhalb der vergangenen vier Wochen Schlafmittel eingenommen wurden. Die Antwortmöglichkeiten lauten wiederum „Während der letzten vier Wochen gar nicht“, „Weniger als einmal pro Woche“, „Einmal oder zweimal pro Woche“ und „Dreimal oder häufiger pro Woche“ mit einer entsprechenden Punkteverteilung zwischen null und drei.

Komponente sieben- Tagesschläfrigkeit

Zur Komponente Tagesschläfrigkeit werden zwei Fragen gestellt. Erstens wird nach der Häufigkeit, wie oft man die vergangenen vier Wochen Probleme hatte, wach zu bleiben, gefragt (z.B. beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen). Zweitens wird gefragt, ob man während der letzten vier Wochen genügend Schwung hatte, die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen. Die Antwortmöglichkeiten gestalten sich hier etwas anders und sind „Keine Probleme“, „Kaum Probleme“, „Etwas Probleme“ und „Große Probleme“.

Gütekriterien

Der PSQI wurde von Buysse et al. (1989) bzgl. interner Konsistenz, Test-Retest Reliabilität, Validität und Normierung untersucht. Die StudienteilnehmerInnen waren neben einer gesunden Kontrollgruppe Personen mit Depressionen und mit Ein- und Durchschlafschwierigkeiten. Sowohl die sieben Komponenten als auch die 19 Fragen wurden als konsistent beurteilt. Die Gesamt-Werte, die Werte der Komponenten und auch die individuellen Fragen zeigten sich über die Zeit als stabil. Die Spezifität in der Kontrollgruppe lag bei 86,5%, die Sensitivität war in den verschiedenen Gruppen zwischen 84,4% bis 97%. (10) Backhaus et al. (2002) stellten ein hohes Maß an Test-Retest-Reliabilität und Validität des PSQI für PatientInnen mit Insomnie fest. (69) Der PSQI wurde noch von anderen AutorenInnen in mehreren Studien bzgl. Test-Retest-Reliabilität, interner Konsistenz und Homogenität, Validität und Normierung geprüft. Zu diesen AutoerInnen zählen Gentili et al. (1995), Carpenter et al. (1998), Doi et al. (2000), Wittchen et al. (2001), Fichtenberg et al. (2001) und Zeitlhofer et al. (2000). Die Ergebnisse für die Testgütekriterien sprechen für den PSQI. Als eine Schwierigkeit wird jedoch erwähnt, dass die deutsche Version einen Zeitraum von zwei Wochen heran zieht im Gegensatz zur Originalversion von vier Wochen. (68)

2.4 Saliva-Cortisol

Im Rahmen der BioPersMed-Studie gaben StudienteilnehmerInnen an dem Tag der zweiten Konsultation zwei Speichelproben in Eppendorf-Hütchen ab, vor der Durchführung des oGTT und Ausfüllen des PSQI. Die Abgabe der Speichelrobe erfolgte im Studienzentrum zwischen 8:00 und 8:30 Uhr. Die StudienteilnehmerInnen wurden darauf hingewiesen, dass sie die Probe vor dem Zähneputzen oder frühestens zehn Minuten danach sowie frühestens 15 Minuten nach Essen oder Trinken sammeln sollten. Rötlich gefärbte Röhrchen wurden verworfen, da es sich hierbei um Blutbeimengungen handeln könnte. Die Speichelproben wurden anschließend eingefroren. Der Grund, warum zwei Speichelproben abgegeben wurde ist eine mögliche Notwendigkeit des Verwerfens einer Probe bei nicht ausreichender Füllung oder aus anderen Gründen.

Die Untersuchung der Speichelproben erfolgte in der Zeit zwischen August bis September 2014 in der Endokrinologie-Laborplattform der MUG.

Der aktive, freie Cortisol-Anteil (Hydroxycortison und Hydroxycorticosteron) wurde im Speichel mittels Enzym-Immumo-Assay-Verfahren quantitativ bestimmt. Für die Abtrennung mittels Zentrifuge ist es wichtig, dass die Proben zumindest einmal eingefroren und im kalten Wasserbad wieder aufgetaut werden. Ist die Probe rot verfärbt und damit möglicherweise mit Blut kontaminiert, muss sie verworfen werden. Die analytische Sensitivität der Untersuchung liegt bei 0,014 ng/ml. bzgl. der Spezifität sind Kreuzreaktionen mit Prednisolonen, Cortison, 11-Deoxycortisol, Predisonen, Corticosteronen, Aldosteron und weiteren Substanzen möglich.(70)

Der Referenzbereich der Endokrinologie-Laborplattform für das Cortisol im Speichel (Morgenwert) liegt zwischen 1,65 – 14,75 ng/ml.

2.5 BMI

Die ProbandInnen der BioPersMed-Kohorte wurden hinsichtlich Körpergewicht und Körpergröße vermessen und der BMI berechnet.

2.6 HOMA-IR

Am zweiten Studientag wurde nach der Abgabe der Speichelprobe eine Blutabnahme und ein oGTT an nüchternen ProbandInnen durchgeführt. Aus dieser erfolgten die Bestimmung des Nüchtern-Glucose-Wertes und des Nüchtern-Insulin-Wertes zur Berechnung des HOMA-IR.

2.7 Cortisol, TSH, 17β-Östradiol, AMH und Gesamt-Testosteron aus dem Serum

Die Hormone Cortisol, TSH, 17β-Östradiol, AMH und Gesamt-Testosteron wurden aus dem Serum in der Iso-zertifizieren Endokrinologie Laborplattform der MUG analysiert.

Tabelle 3: Referenzbereiche der Endokrinologie-Laborplattform

Hormon	Referenzbereich
Cortisol basal	43,0 – 220,0 ng/ml
TSH basal	0,10 – 4,0 µU/ml
AMH	0,60 – 13,70 ng/ml Postmenopausal 0 – 0,31
17β-Östradiol	0 – 56,0 pg/ml Postmenopausal unbehandelt <30,0 pg/ml
Testosteron gesamt	2,41 – 8,30 ng/ml hypogonad<3 ng/ml

Das Cortisol aus dem Serum wurde zum Vergleich mit Saliva-Cortisol herangezogen.

Das AMH wurde zur Bewertung der Menopause verwendet. Ab einem Wert <0,31 wird von einer bereits eingetretenen Menopause ausgegangen. Das Testosteron dient zur Einschätzung, ob ein Mann als “hypogonad“ klassifiziert wurde. Ab einem Wert <3ng/ml wurde dies angenommen.

Weitere Hormone zur Bestimmung der Menopause wie FSH und LH waren für eine Klassifikation nicht ausreichend verfügbar.

2.8 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche wurde der Zugang für Studierende zu PubMed über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz verwendet. Hier wurden die Studien Backhaus et al., Hansen et al., Hellhammer et al. und Kudielka et al. aufgefunden. Anhand dieser arbeitete ich mich mittels „Schneeballprinzip“ vor und stieß so auf viele weitere Studien. Weitere Literatur erhielt ich von den Betreuerinnen.

Die Suche nach Studien für den Zusammenhang Saliva-Cortisol und Schlafqualität erfolgte systematisch über PubMed und mithilfe eines Reviews von Garden et al. (2012) (40)

Die Informationen über den praktischen Ablauf und die Organisation während eines Studientages der BioPersMed-Kohorte erhielt ich von Mag. (FH) Barbara Hutz.

Als Zitationshilfe wurde das Programm Citavi verwendet.

2.9 Auswertung der Daten und Statistik

Die Dateneingabe für die Auswertung des PSQI erfolgte mittels des Programms *Lime Survey*. Der Datenexport, der Datenabgleich und das *Datenmonitoring* wurden mittels Excel durchgeführt. Anschließend kam es zur Datenanalyse in SPSS Version 22. Die statistischen Tests, welche in SPSS durchgeführt wurden, waren in erster Linie der T-Test für zwei unabhängige Stichproben. Bei zureichender Normalverteilung der abhängigen Variablen und beim Vorliegen homogener Varianzen (Levene's Test >0,05) wurde der T-Test für zwei unabhängige Stichproben herangezogen. Beim Vorliegen heterogener Varianzen (Levene's Test <0,05) wurde der Welch-Test verwendet. Bei unzureichender Normalverteilung der abhängigen Variablen wurde diese zuerst mit dem natürlichen Logarithmus (LN) transformiert. Falls hier noch immer keine Normalverteilung vorlag, wurde anstatt des T-Tests der *Mann-Whitney U-Test* verwendet. Des Weiteren wurden Zusammenhänge mittels Kreuztabellen und des Fisher-Exakt-Test und des Pearson Chi-Quadrat-Tests überprüft. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle Tests ein P-Wert von 0,05 festgelegt.

Die statistische Auswertung wurde dankenswerterweise durch Katharina Eberhard BA MA vom Zentrum für Medizinische Grundlagenforschung unterstützt (Logistische Regressionsmodelle).

3 Ergebnisse - Resultate

3.1 Deskriptive Analyse des PSQI

Insgesamt wurden 154 StudienteilnehmerInnen zur statistischen Analyse eingeschlossen. Davon waren 85 Frauen (55,2%) und 69 Männer (44,8%). Der Median des Alters aller StudienteilnehmerInnen war 56 Jahre und der Mittelwert des Alters ebenfalls bei 56 Jahren. Der Median des Alters bei Frauen war 56 und der der Männer 55 Jahre.

40,9% der Gruppe waren in Pension, 35,1% Angestellte, 9,7% ArbeiterInnen und 5,2% ohne spezifische Beschäftigung.

Das Ergebnis des Gesamtpunktewertes des PSQI variierte zwischen null bis 15 Punkte (5,3±3,0) mit einem Median von 4,5 Punkten. Eine detaillierte Verteilung der Punkte ist aus folgender Abbildung zu entnehmen.

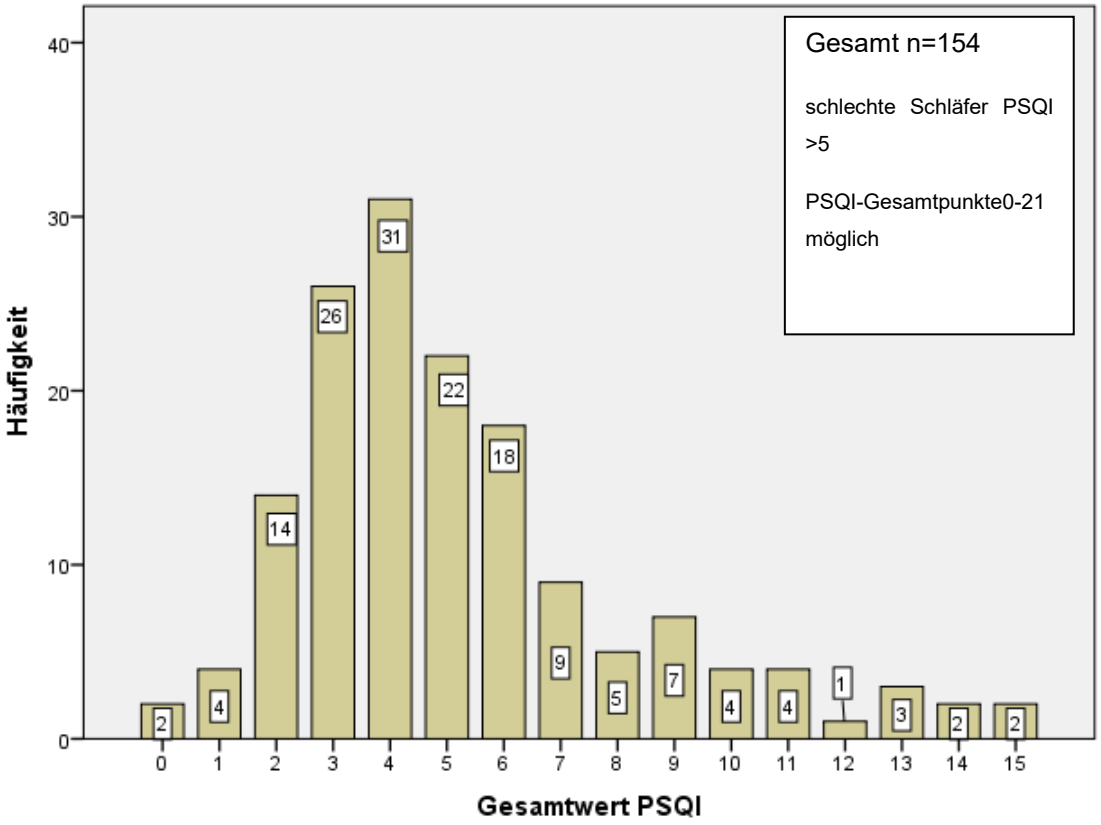

Abbildung 1: Verteilung der Häufigkeiten des Gesamtwertes des PSQI

Von den 154 Personen waren 99 gute SchläferInnen (64,3%) und 55 schlechte SchläferInnen (35,7%).

Folgende Abbildungen zeigen die unterschiedlichen Ausprägungen der sieben Komponenten.

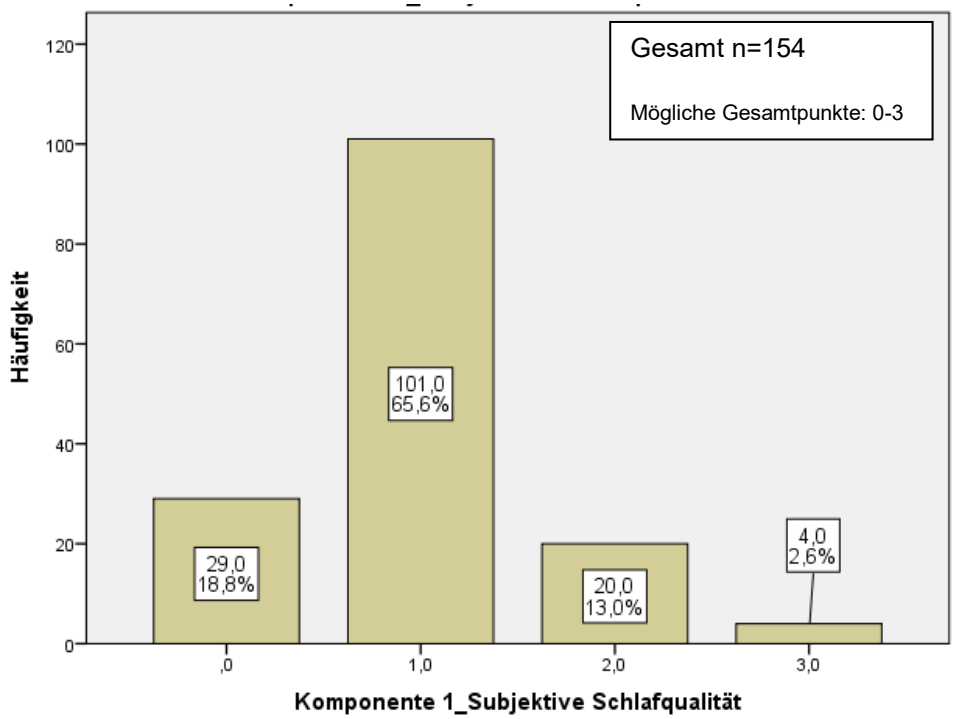

Abbildung 2: Punkteverteilung Komponente Subjektive Schlafqualität

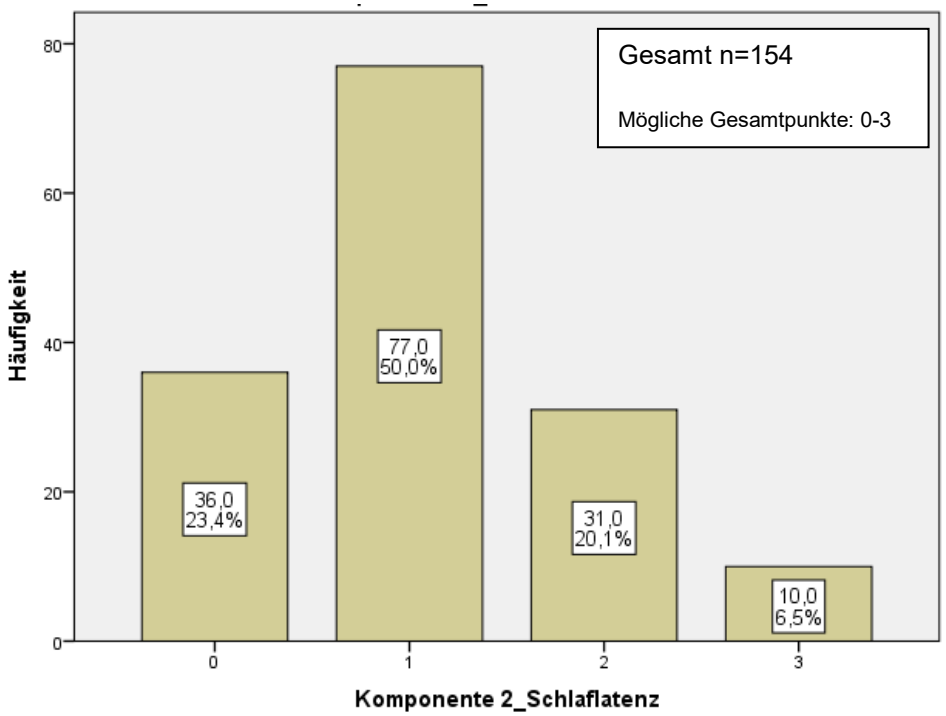

Abbildung 3: **Punkteverteilung Komponente Schlaflatenz**

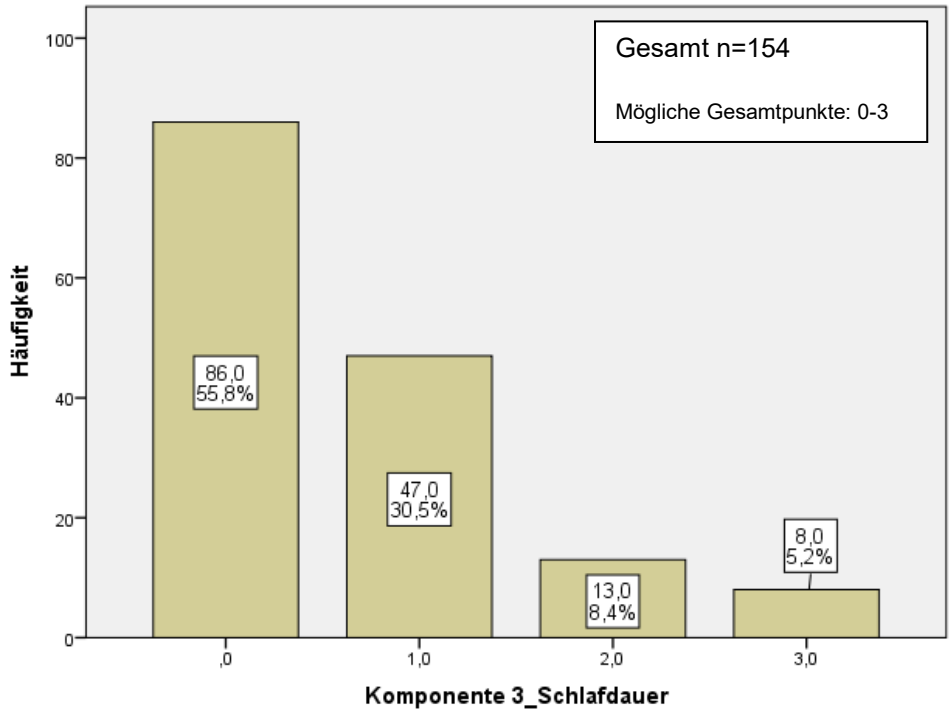

Abbildung 4: **Punkteverteilung Komponente Schlafdauer**

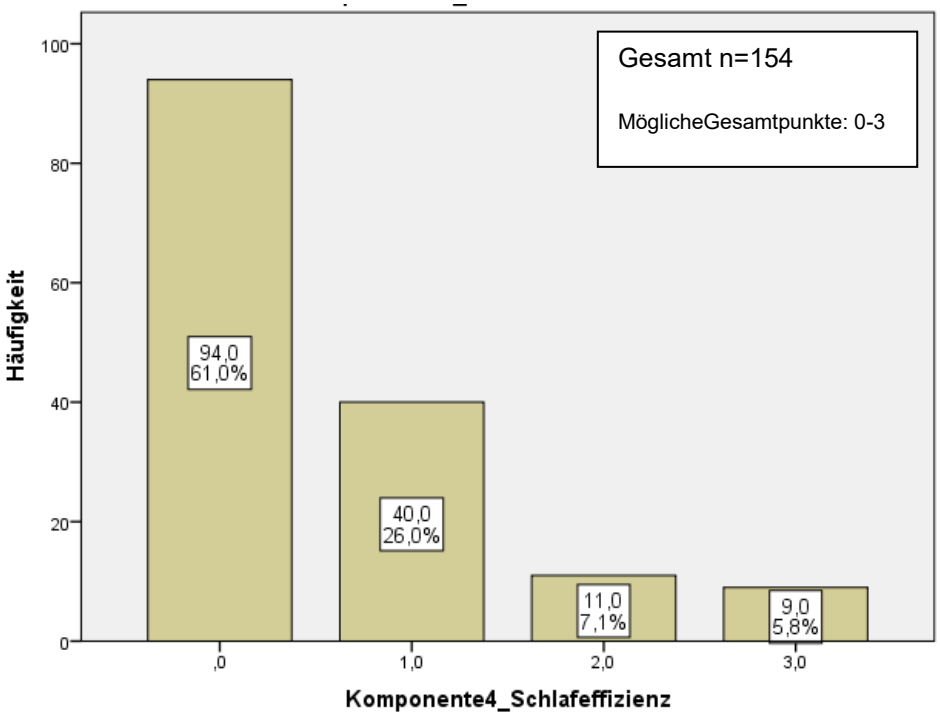

Abbildung 5: **Punkteverteilung Komponente Schlafeffizienz**

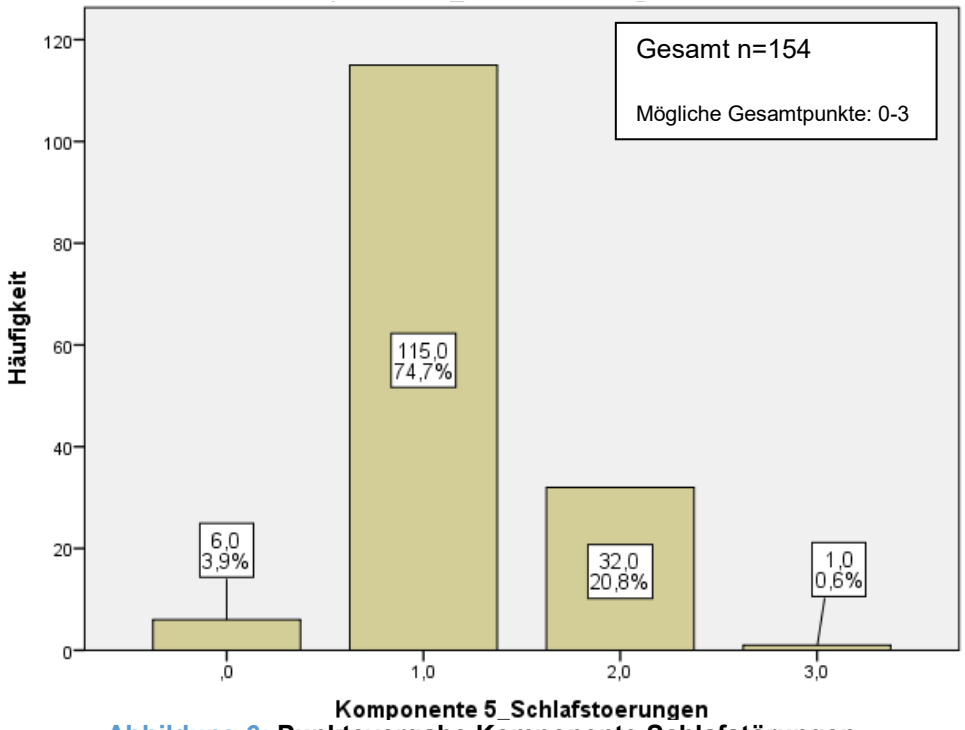

Abbildung 6: **Punktevergabe Komponente Schlafstörungen**

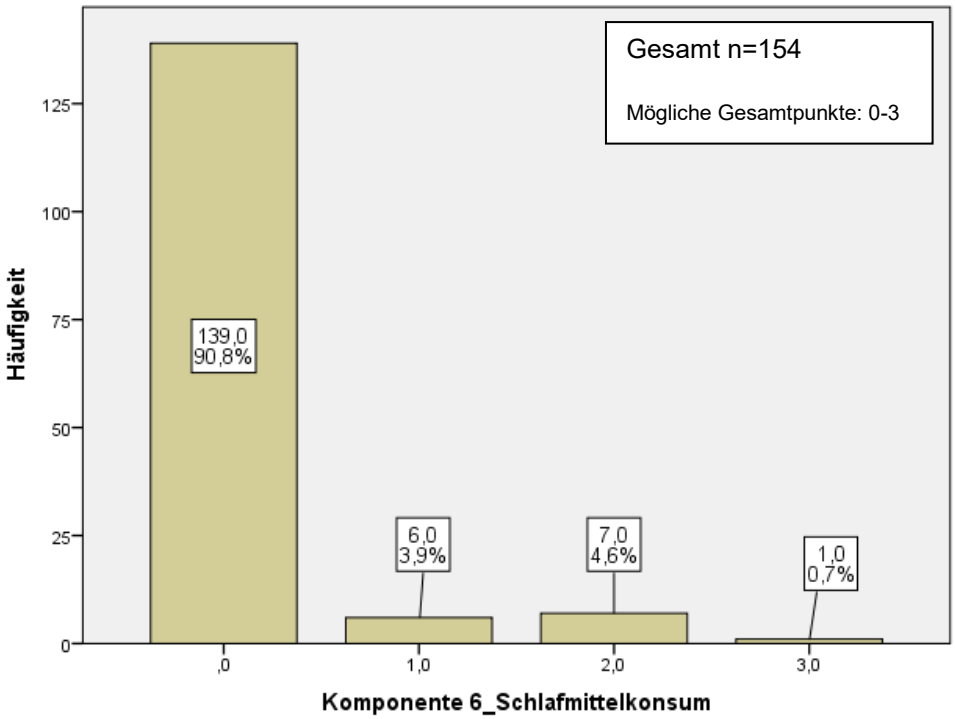

Abbildung 7: Punktevergabe Komponente Schlafmittelkonsum

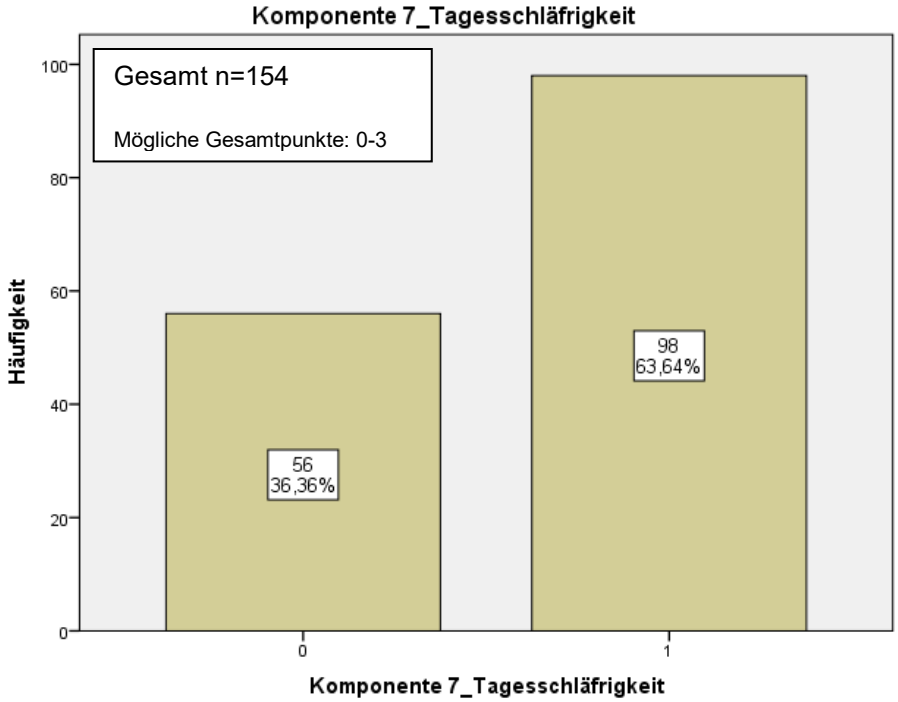

Abbildung 8: Punktevergabe Komponente Tagesschläfrigkeit

Der Median der Komponenten Subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafstörungen, und Tagesschläfrigkeit war eins. Der Median für die Komponenten Schlafdauer, Schlafeffizienz und Schlafmittelkonsum lag bei null.

Die höchsten, durchschnittlichen Punktezahlen hatten die Komponenten Schlafstörungen, Schlaflatenz und Subjektive Schlafqualität. Die Komponente Schlafmittelkonsum erreichte die niedrigsten Punktewerte.

Geschlechtsverteilung im PSQI

43,5% aller Frauen warenschlechte Schläferinnen, aber nur 26,1% aller Männer erreichten im PSQI einen Gesamtpunktewert von größer als fünf. Der geschlechtsspezifische Unterschied der Schlafqualität war statistisch signifikant (P=0,029).

In folgenden Abbildungen ist die Verteilung nach dem Geschlecht dargestellt:

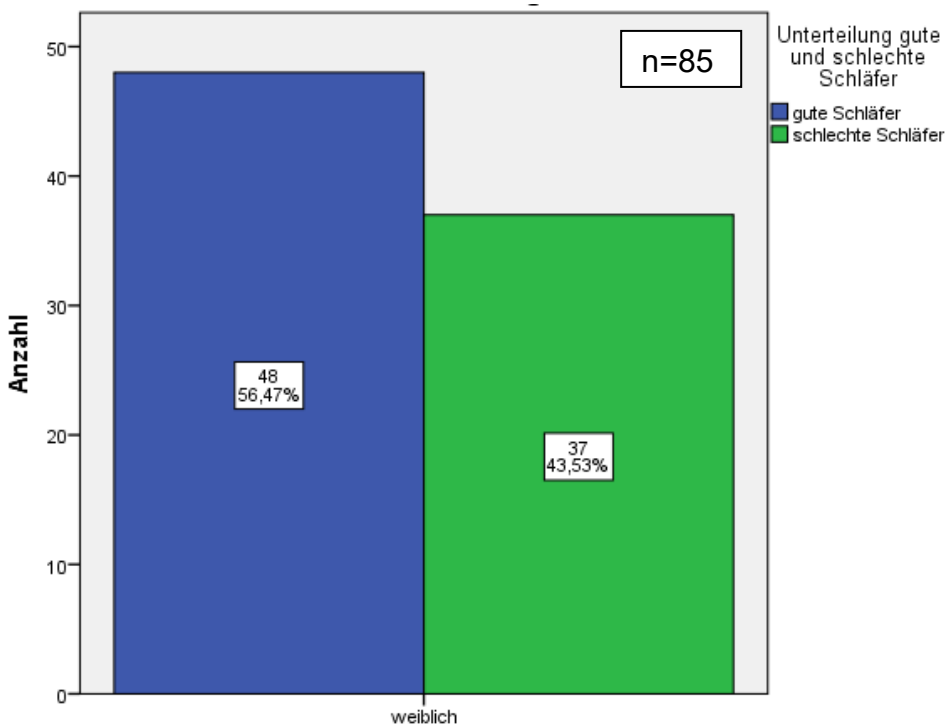

Abbildung 9: Schlafqualität bei Frauen

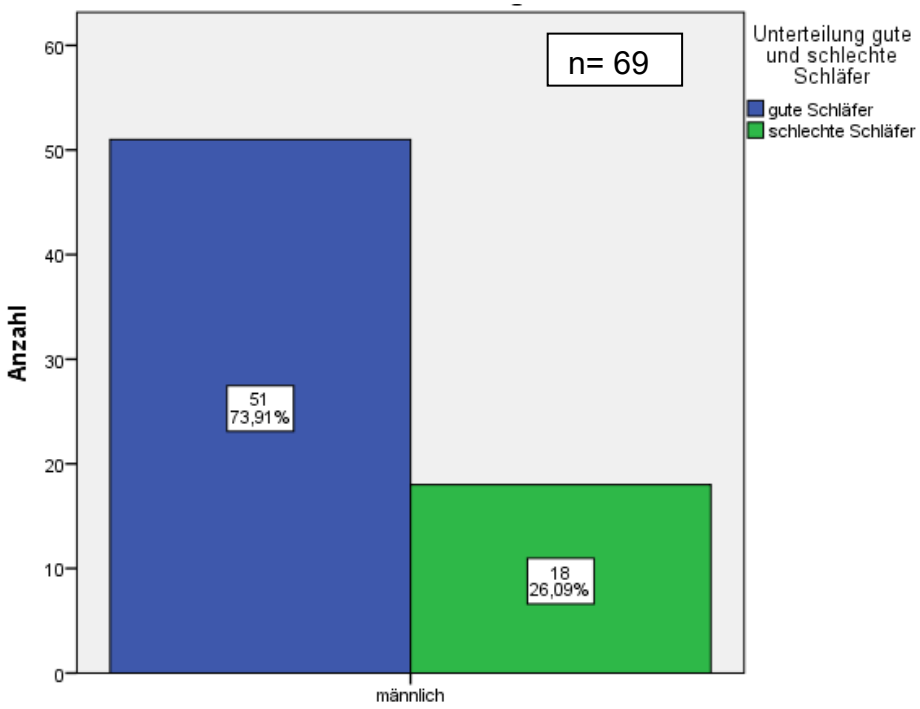

Abbildung 10:Schlafqualität bei Männern

3.2 PSQI und Saliva-Cortisol

Hinsichtlich der Saliva-Cortisol-Konzentrationen lagen acht der 154 Proben unterhalb des Referenzbereiches (<1,65 ng/ml) und sechs oberhalb des Bereiches (>14,75 ng/ml). Der Mittelwert aller Saliva-Cortisol Konzentrationen betrug 6,3 ±3,7 ng/ml.

Der Mittelwert von Saliva-Cortisol war bei guten SchläferInnen mit 6,4 ±3,4 ng/ml höher als bei schlechten SchläferInnen. (5,9 ±4,3 ng/ml).

Da bei diesen Werten keine Normalverteilung vorlag, weder in der Ursprungsversion noch in der logarithmierten, wurde ein Mann-Whitney U Test verwendet. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied der gemessenen Saliva-Cortisol-Konzentrationen zwischen den Gruppen „gute“ und „schlechte SchläferInnen“, jedoch konnte eine statistische Tendenz festgestellt werden. (P= 0,073).

Folgender Boxplot zeigt die Verteilung der Saliva-Cortisol-Werte unterteilt in die Gruppen gute und schlechte SchläferInnen.

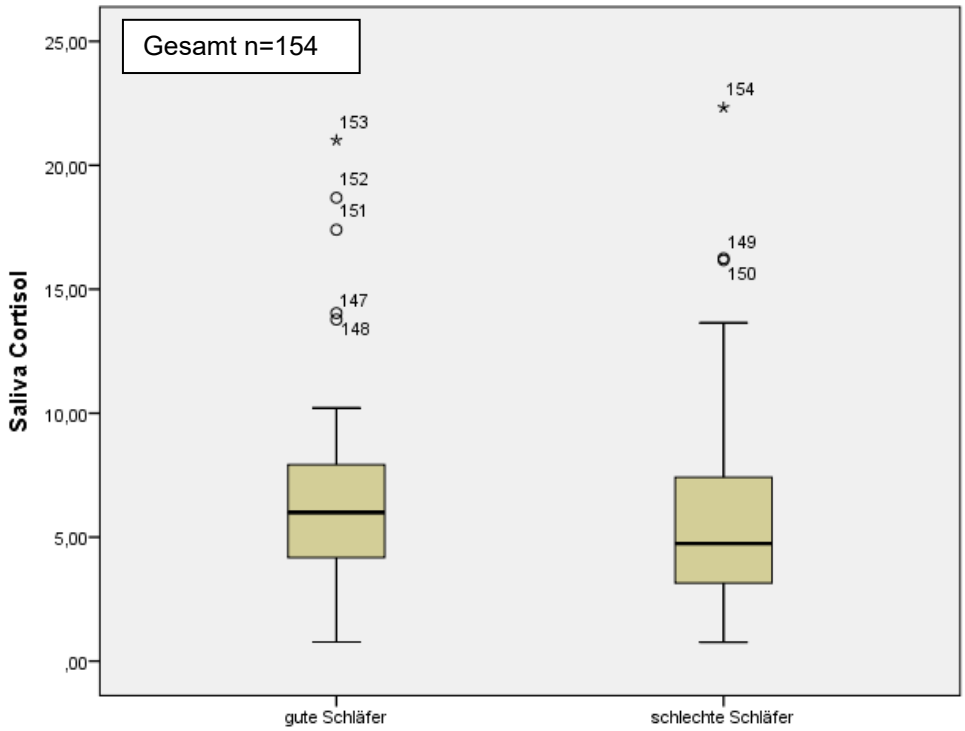

Abbildung 11:Konzentrationen von Saliva-Cortisol (ng/dl) nach guten und schlechten SchläferInnen

Bei Frauen (n= 85) zeigte sich keine signifikante Veränderung des Saliva-Cortisols zwischen guten und schlechten Schläferinnen (P=0,901). Die Mittelwerte desSaliva-Cortisols betrugen 5,9 ±3,2 ng/dl bei guten Schläferinnen und 6,0 ±7,7 ng/dl bei schlechten Schläferinnen.

Bei Männern (n=69) war der Mittelwert von Saliva-Cortisol bei den guten Schläfern 6,8 ±3,2 ng/dl und bei schlechten Schläfern bei 5,5 ±5,3 ng/dl. Hier wurde der Mann-Whitney U Test verwendet und dieser Unterschied war statistisch signifikant (P=0,007).

Komponenten des PSQI und Saliva-Cortisol

In folgender Tabelle werden die Unterschiede der Saliva-Cortisol-Werte anhand der Komponenten des PSQI dargestellt. Als Annahme wurde der jeweilige Komponentenwert von kleiner eins und größer/gleich eins heran gezogen.

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Komponenten und Saliva-Cortisol (ng/dl)

Komponente	Komponentenwert <1	Komponentenwert ≥1	P-Wert *
1 Schlafqualität	6,4 ±4,1	6,2 ±3,7	0,989
2 Schlaflatenz	7,0 ±3,7	6,0 ±3,8	***0,013***
3 Schlafdauer	5,9 ±3,5	6,6 ±4,0	0,290
4 Schlafeffizienz	6,6 ±4,0	5,6 ±3,3	0,088
5 Schlafstörungen	6,5 ±2,9	6,2 ±3,8	0,631
6 Schlafmittelkonsum	6,2 ±3,6	6,8 ±4,9	0,772
7 Tagesschläfrigkeit	5,9 ±3,1	6,4 ±4,1	0,636

*transformierter Parameter LN Saliva Cortisol

Bei all diesen Berechnungen der P-Werte bzgl. der einzelnen Komponenten wurde der LN Saliva-Cortisol verwendet. Bei den Komponenten zwei und sechs wurde der Welch-Test verwendet, bei den übrigen der T-Test für zwei unabhängige Stichproben.

Ein signifikanter Unterschied in der Saliva-Cortisol-Konzentration zwischen jeweiligen Komponentenwert von kleiner eins und größer/gleich eins zeigte sich bei Komponente Schlaflatenz (P=0,013). Bei den anderen Komponenten konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Bei der Komponente Schlafeffizienz zeigte sich eine statistische Tendenz zu erniedrigten Werten bei verminderter Schlafqualität.

3.3 BMI-Verteilung im PSQ

39,0% aller TeilnehmerInnen waren in der Gruppe für Präadipositas und 35,1% waren normalgewichtig. Für die weitere Aufteilung laut des WHO-Klassifikationssystems vom Jahr 2000 des BMI (52) siehe folgende Abbildung.

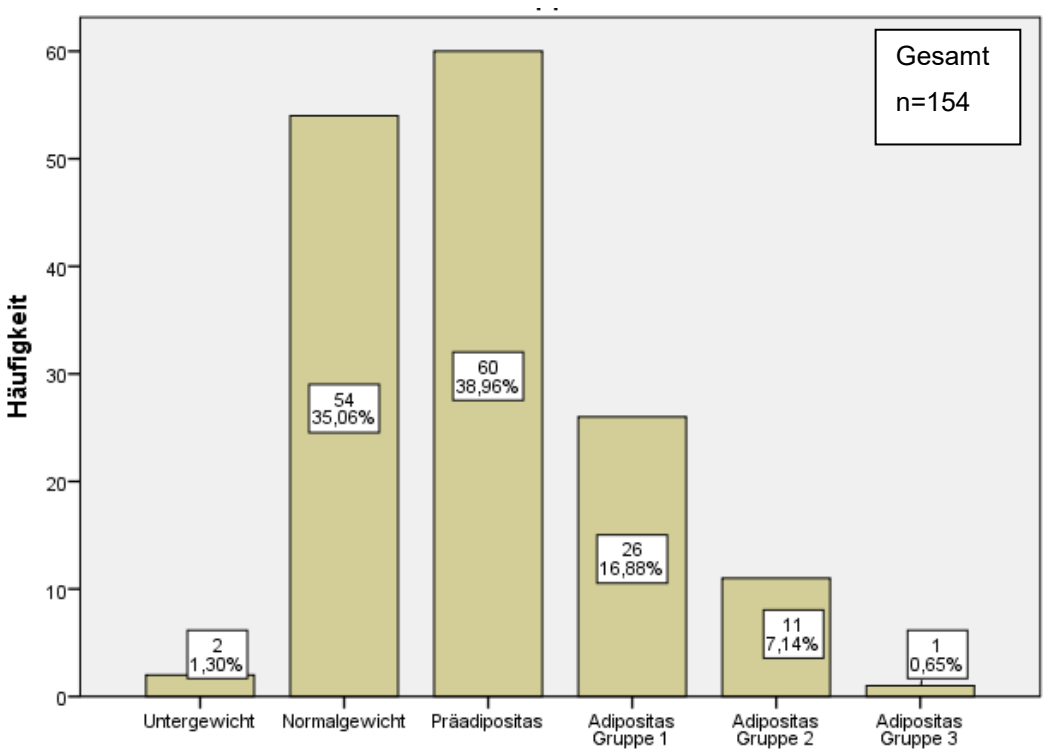

Abbildung 12: Gruppierung nach BMI

Bei den guten SchläferInnen lag der Mittelwert des BMI bei 27,0 ±4,5 kg/m^2, bei den schlechten SchläferInnen bei 27,5 ±5,1 kg/m^2. Zur Berechnung des P-Wertes wurde hierbei wieder der LN verwendet - Der Unterschied war nicht signifikant (P=0,598).

Folgende Tabelle zeigt die Klassifikation des BMI aufgeteilt nach Gruppen der Schlafqualität.

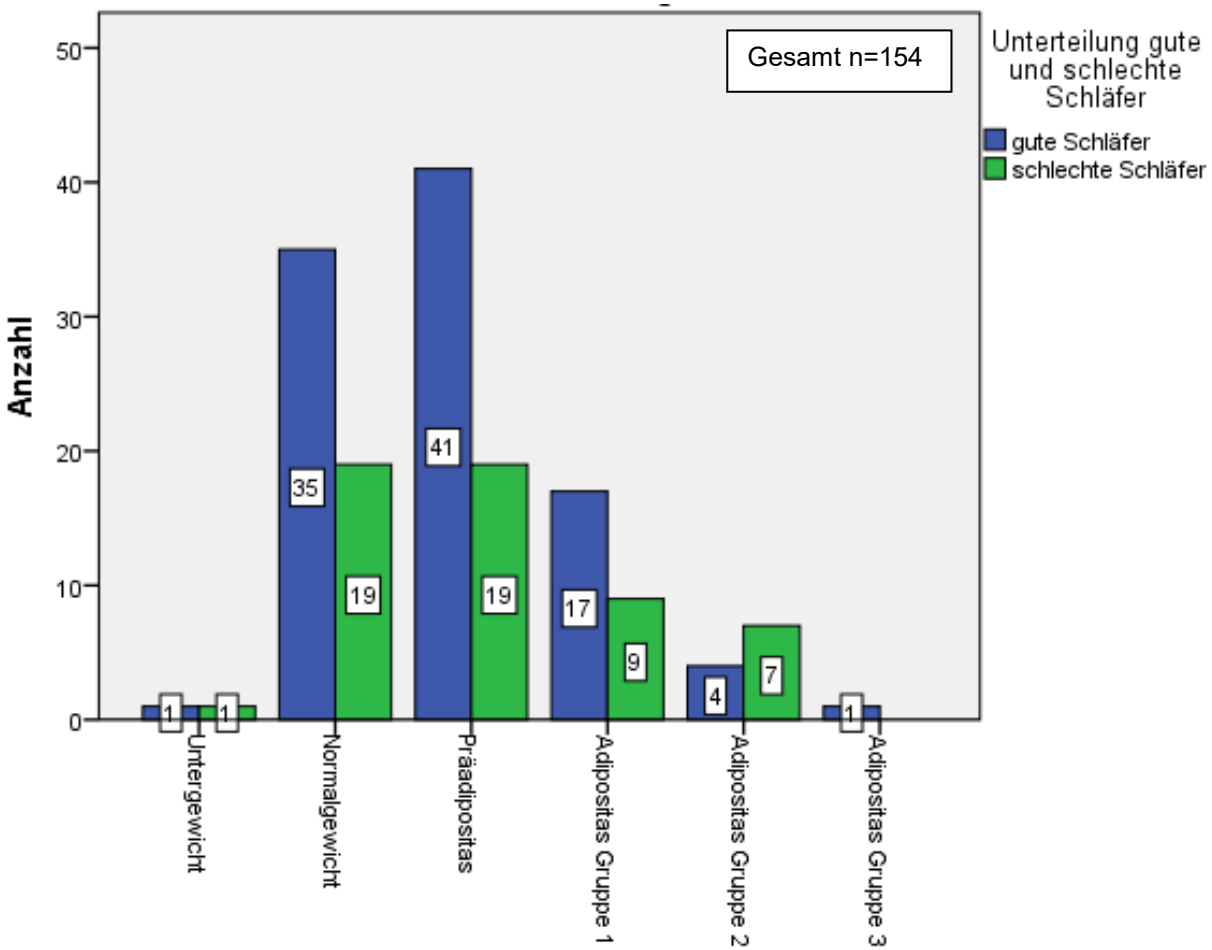

Abbildung 13:BMI-Klassifikation nach guten und schlechten SchläferInnen

Aufgegliedert nach dem Geschlecht war bei Frauen mit guter Schlafqualität der BMI bei 26,0 ± 4,4 kg/m^2 und bei Frauen mit schlechter Schlafqualität bei 26,8 ±5,2 kg/m^2. Dieser Unterschied war nicht signifikant (P=0,443). Gute Schläfer unter den Männern wiesen einen Mittelwert des BMI von 27,9 ±4,4 kg/m^2 auf und schlechte Schläfer von 28,9 ±4,9 kg/m^2. Der Mann-Whitney U Test ergab keinen signifikanten Unterschied (P=0,456).

3.4 PSQI und IR (HOMA-IR)

Der Mittelwert des HOMA-IR war bei den guten SchläferInnen bei 2,8 ±3,3 und bei den schlechten SchläferInnen bei 3,3 ±3,2, beide im Bereich der IR (Normalwert bis 2,5). Zur Berechnung wurde wiederum der LN verwendet. Dieser Unterschied war nicht signifikant (P=0,486).

Bei Frauen lagen die Ergebnisse des HOMA-IR bei guter Schlafqualität bei 2,7 ±4,3 und bei schlechter Schlafqualität bei 3,0 ±3,4. Zur Berechnung anhand des T-Tests für zwei unabhängige Stichproben wurde der LN von Saliva-Cortisol verwendet. Hierbei handelt es sich um keinen signifikanten Unterschied (P=0,534).

Bei den Männern war der HOMA-IR bei guter Schlafqualität bei 3,0 ±2,1 und bei schlechter Schlafqualität bei 3,9 ±2,7. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant nach Anwendung des Mann-Whitney U-Tests (P=0,146).

Für die Berechnung aller P-Werte bzgl. Nüchtern-Glucose-Werte und Nüchtern-Insulin-Werte, sowohl bei der Gesamtgruppe als auch bei der Aufteilung in beiderlei Geschlechtern wurde der LN Saliva Cortisol verwendet, da ansonsten keine Normalverteilung gegeben war.

Der Nüchtern-Glucose-Wertes war bei guten SchläferInnen 97,8 ±20,9 mg/dl und bei schlechten SchläferInnen 99,5 ±26,5 mg/dl. Hierbei handelte es sich um keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (P=0,991).

Bei Frauen war der Nüchtern-Glucose-Wert bei guter Schlafqualität bei 92,7 ±15,9 mg/ dl und bei schlechter Schlafqualität bei 91,2 ±15,1 mg/dl ohne einen signifikanten Unterschied (P=0,971). Bei Männern war Nüchtern-Glucose-Wert bei guter Schlafqualität bei 102,6 ±24,0 mg/dl und bei schlechter Schlafqualität bei 114,7 ±36,6 mg/dl. Dieser Zusammenhang beinhaltete keinen signifikanten Unterschied (P=0,312).

Nüchtern-Insulin-Wert war bei guten SchläferInnen 11,0 ±9,20 mU/l und bei schlechten SchläferInnen 13,0 ±12,0 mU/l. Es handelte sich um keinen signifikanten Unterschied. (P=0,475)

Bei Frauen war dieser Wert bei guter Schlafqualität bei 10,5 ±11,0 und bei verminderter Schlafqualität bei 12,7 ±13,0 mU/l. Dieser Unterschied war nicht signifikant (P=0,465). Bei Männer war der Nüchtern-Insulin-Wert bei guten Schläfern 11,5 ±7,1 mU/l und bei schlechten Schläfern 9,4 ±8,2 mU/l. Auch hierbei handelte es sich um einen nicht signifikanten Unterschied (P=0,464).

Vergleich BMI und HOMA-IR

Folgende Tabelle und Abbildung zeigen, dass bei steigender IR auch der BMI anstieg.

Tabelle 5: IR nach HOMA-IR und BMI

HOMA-IR Gruppe	BMI-Mittelwert
0 (≤2, normaler IR)	25,0 ±3,7
1 (>2, Hinweis auf IR)	26,1 ±4,5
2 (>2,5, IR wahrscheinlich)	28,8 ±4,4
3 (>5, DM2)	32,2 ±4,5

In folgender Abbildung sind die IR-Gruppen „0, 1, 2 und 3“ wie in der Tabelle zu interpretieren.

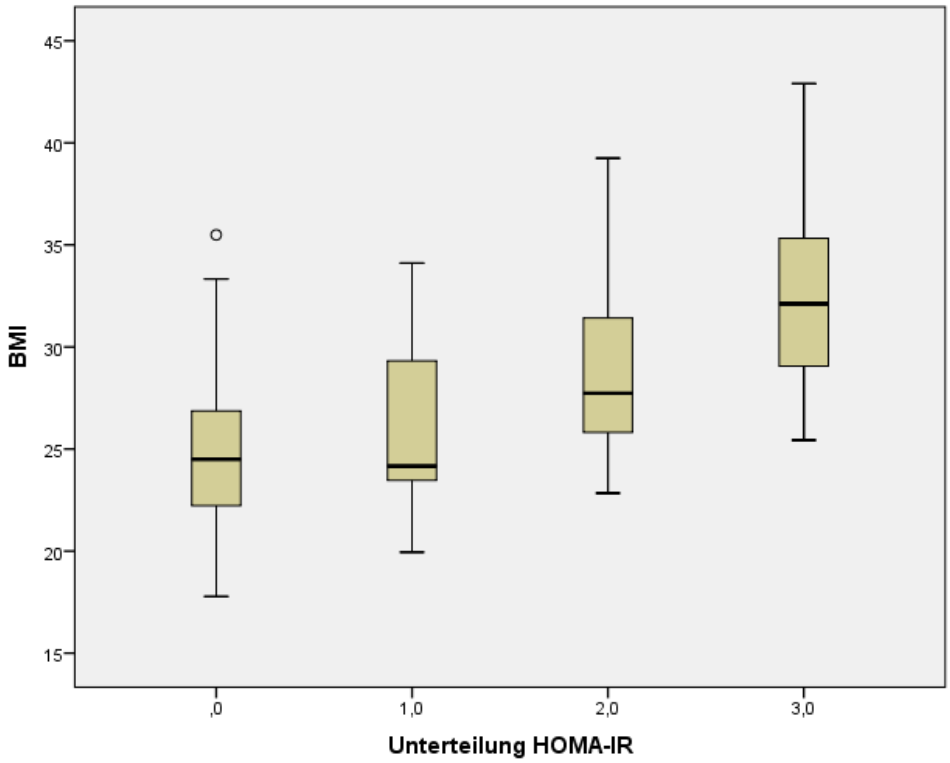

Tabelle 6: IR nach HOMA-IR und BMI

3.5 TSH, AMH, Gesamt-Testosteron, 17β-Östradiol

TSH

Der TSH-Wert war in der Gruppe der guten SchläferInnen bei 2,0 ±1,0µU/ml und bei schlechten SchläferInnen bei 1,8 ±1,5 µU/ml. Der Mann-Whitney U-Test zeigte einen signifikanten Unterschied. (P=0,033).

AMH und 17β-Östradiol, Menopause

AMH und das 17β-Östradiol wurden mit der Schlafqualität in der Gruppe der Frauen in Verbindung gebracht. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gute und schlechte Schläferinnen.

Folgende Tabellen zeigen die Ergebnisse:

Tabelle 7: Frauen: Schlafqualität und AMH, n=85

Gute Schläferinnen	Schlechte Schläferinnen	P-Wert	Verwendeter Test
0,3 ±1,0 ng/ml	0,2 ±0,4 ng/ml	0,798	Mann-Whitney U-Test

Tabelle 8: Frauen: Schlafqualität +17-Beta-Östradiol, n=85

Gute Schläferinnen	Schlechte Schläferinnen	P-Wert	Verwendeter Test
64,7±85,5 pg/ml	57,0 ±72,5 pg/ml	0,879	Mann-Whitney U-Test

Des Weiteren wurde bei Frauen die Menopause nach den AMH-Werten bestimmt. 10 von insgesamt 85 Frauen waren demnach postmenopausal (AMH <0,31 ng/ml). 44% aller postmenopausalen Frauen sind schlechte Schläferinnen im Gegensatz zu 40% prämenopausaler Frauen. Dieser Unterschied ist im Pearson Chi-Quadrat-Test nicht signifikant (P=0,811)

Gesamt-Testosteron, Hypogonadismus

Folgende Tabelle zeigt den Zusammenhang von Gesamt-Testosteron-Werten bei Männern und Schlafqualität.

Tabelle 9: Männer: Schlafqualität und Gesamt-Testosteron, n=59

Gute Schläfer	Schlechte Schläfer	P-Wert	Verwendeter Test
3,3 ±1,2 ng/ml	2,9 ±0,8 ng/ml	0,221	Welch-Test

Nach dem Gesamt-Testosteron-Werten wurde bei Männern ein Hypogonadismus erhoben. Demnach waren 27 von 59 einbezogenen Männern hypogonad (Gesamt-Testosteron <3 ng/mlg). 25,9% der hypogonaden Männer waren schlechte Schläfer, im Gegensatz zu 28,1% aller eugonaden Männer. Im Pearson Chi-Quadrat-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied (P=0,850).

3.6 Vergleich Saliva-Cortisol und Serum-Cortisol

Das Morgenwert des Saliva-Cortisol korrelierte mit dem freiem, basalen Serum-Cortisol (r=0,159) signifikant (P=0,05). Der Mittelwert des Saliva-Cortisols lag bei 6,2 ±3,7 ng/ml und der von dem Wert aus dem Serum bei 113,2 ±32,4ng/ml.

Die Mittelwerte des basalen Serum-Cortisols lagen in der Gruppe der gesunden SchläferInnen bei 114,2 ±31,9 ng/ml und in der Gruppe der schlechten SchläferInnen bei 111,5 ±33,6 ng/ml. Die Analyse lieferte keinen signifikanten Unterschied der Hormonkonzentrationen hinsichtlich guter und schlechter SchläferInnen (P=0,621).

3.7 Logistische Regressionsmodelle unter Miteinbeziehung mehrerer Variablen

Des Weiteren wurde ein logistisches Regressionsmodell gerechnet mit Aufteilung in männliche und weibliche ProbandInnen. Untersucht wurde der Einfluss von Saliva-Cortisol, BMI, HOMA-IR und Alter auf den Schlaftypus (gute und schlechte SchläferInnen).

Im Model für weibliche Probandinnen zeigen sich keine signifikanten Effekte.

Bei den Männern war die Varianzaufklärung mit 14% wesentlich höher als bei den Frauen mit nur 3% und Saliva-Cortisol stellte dort einen signifikanter Einflussfaktor dar. Die genauen Ergebnisse sind in den folgenden Ergebnissen aufgelistet.

Tabelle 10: Multivariate binär logistische Regression mit Schlaftypus als abhängige Variable für die Substichprobe Frauen

Unabhängige Variablen	β	Odds Ratio (95% CI)	P
BMI	0,027	1,027 (0,924-1,141)	0,621
Saliva Cortisol*	-0,090	0,914 (0,459-1,822)	0,798
Alter	0,030	1,031 (0,978-1,086)	0,256
HOMA-IR	0,006	1,006 (0,887 -1,141)	0,929

*transformierter Parameter LN Saliva Cortisol

Beta (β): Regressionskoeffizient

Im Resultsteil wird auch das Nagelkerke R^2 genannt=0.029

(3% Varianzaufklärung durch die Prädiktoren BMI, Saliva Cortisol, Alter und HOMA-IR)

Tabelle 11: Multivariate binär logistische Regression mit Schlaftypus als abhängige Variable für die Substichprobe Männer

Unabhängige Variablen	β	Odds Ratio (95% CI)	P
BMI	0,005	1,005 (0,877-1,152)	0,942
Saliva Cortisol*	-1,005	0,366 (0,140-0,955)	0,040
Alter	-0,004	0,996 (0,942-1,054)	0,889
HOMA-IR	0,166	1,181 (0,896-1,556)	0,238

*transformierter Parameter LN Saliva Cortisol

Beta (β): Regressionskoeffizient

Im Resultsteil wird auch das Nagelkerke R^2 genannt=0.140

(14% Varianzaufklärung durch die Prädiktoren BMI, Saliva Cortisol, Alter und HOMA-IR)

4 Diskussion

In den vorliegenden Ergebnissen wurde bei 35,7% aller ProbandInnen eine verminderte Schlafqualität festgestellt. Frauen wiesen eine signifikant schlechtere Schlafqualität als Männer auf. In Übereinstimmung mit publizierten Daten zeigte sich bei schlechten SchläferInnen eine statistische Tendenz zu erniedrigten Saliva-Cortisol-Werten im Vergleich zu guten SchläferInnen. Bei Männern waren die Saliva-Cortisol-Werte bei schlechten Schläfern signifikant erniedrigt. Dies bedeutet eine Verschiebung des zirkadianen Rhythmus durch die chronische Stress-Noxe „verminderte Schlafqualität“. Diese Veränderung ist als wichtiger Risikofaktor für nachfolgende kardiovaskuläre Erkrankungen gerade in einem Hochrisiko-Kollektiv wie der vorliegenden BioPersMed-Kohorte anzusehen. Bei verminderter Schlafqualität waren die TSH-Werte signifikant erniedrigt.

Die Methode der Bestimmung von Cortisol aus dem Speichel hat im Vergleich zur Bestimmung von Cortisol aus dem Serum hinsichtlich der Sammlung und der Aufbewahrung viele Vorteile.

- Die Nadel als Stressor und der damit verbundene mögliche Cortisol-Anstieg fallen weg.
- Für PatientInnen mit schlechten Venenverhältnissen bedeutet der Wegfall der Nadel eine besonders große Erleichterung.
- Die Sammlung von Speichelproben ist unkompliziert und kann zuhause im gewohnten Umfeld von PatientInnen selbst durchgeführt werden.
- Außerdem kann dies zu ganz bestimmten Zeitpunkten erfolgen, wie z.B. direkt nach dem Aufwachen oder kurz vor dem Schlafengehen. In der Klinik stellt die enge zeitliche Zielstellung einer Blutabnahme aus organisatorischen Gründen eine große Herausforderung dar. Speichelproben können über längere Zeitperioden gekühlt oder tiefgefroren aufgehoben werden. (13)
- Cortisol ist im Speichel bei Raumtemperatur für zumindest eine Woche stabil. Deshalb können Speichelproben auch per Post verschickt werden. (37)

- Eine Voraussetzung für die selbstständige Sammlung von Speichelproben im häuslichen Umfeld ist eine gute *Compliance* der ProbandInnen. (37)

Die Bestimmung von Cortisol aus dem Speichel wurde in unterschiedlichen Zusammenhängen als erfolgreiches Messinstrument benützt. Saliva-Cortisol wird oft als Biomarker für psychischen Stress und für damit zusammenhängende Erkrankungen verwendet. (35) In zahlreichen Studien, angeführt im Kapitel „Anwendung von Saliva-Cortisol in Studien“ wurde das Saliva-Cortisol in Verbindung mit unterschiedlichen Schlafproblemen angewendet. Auch zur erfolgreichen klinischen Testung und Beurteilung von Hypo- und Hypercortisolismus liegen wissenschaftliche Untersuchungen vor. (Puntignano et al. (2003) (76), Raff et al. (2009) (37)) Des Weiteren assoziierten Lee al. (2007) Saliva-Cortisol mit der kognitiven Leistung. (78)

Zusammenfassend hat Saliva-Cortisol im Vergleich zu Serum-Cortisol in der Anwendung viele Vorteile, wurde bereits in verschiedenen Kontexten erfolgreich angewendet und zeigt eine gute Korrelation zu den Cortisol-Werten im Serum. Als möglicher Biomarker für die Schlafqualität, besonders für den Einsatz im klinischen Alltag, ist es dem Serum-Cortisol vorzuziehen.

PSQI

Die Auswertung des PSQI zeigte eine verminderte Schlafqualität (>5 Punkte im PSQI) bei 35,7% der 154 StudienteilnehmerInnen. Den größten Punkteanteil wiesen die Komponenten „Schlafstörungen“ (unterbrochener Schlaf), „Schlaflatenz“ und „subjektive Schlafqualität“ auf. Eine Schlafmitteleinnahme wurde von wenigen Personen angegeben: 90,9% aller StudienteilnehmerInnen gaben an, nie Schlafmittel innerhalb der vergangenen vier Wochen konsumiert zu haben. Die Tagesschläfrigkeit bereitete einem beträchtlichen Anteil von 63,6% aller Personen Probleme, jedoch in einer Häufigkeit von weniger als einmal pro Woche.

Das Ergebnis der Prävalenz von verminderter Schlafqualität von 35,7% ist vergleichbar hoch mit den Ergebnissen von anderen Studien. Im Rahmen einer österreichischen Studie aus dem Jahr 2009 wurde bei der gesunden Kontrollgruppe bei 34,9% eine verminderte Schlafqualität, erhoben anhand des

PSQI, festgestellt. (71) Bei einer anderen österreichischen Studie von Zeitlhofer et al. (2000) wurde die Schlafqualität ebenfalls anhand des PSQI erhoben. Die Studienteilnehmer waren älter als 15 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 41,9 Jahren bei Frauen und 45,9 Jahren bei Männern. Der Anteil der schlechten SchläferInnen lag bei 32,1%. (72)

Der Anteil von schlechten SchläferInnen von 35,7% aller ProbandInnen ist hoch. Bei diesem Ergebnis ist zu beachten, dass es sich hierbei um gesunde Personen handelt. Die hohe Prävalenz von verminderter Schlafqualität weist auf die Ernsthaftigkeit dieses Problems hin, besonders wenn es als möglicher Risikofaktor in Hinblick auf veränderte metabolische und endokrine Prozesse gesehen wird.

Schlafqualität und Geschlecht

Ein deutlich höherer Prozentsatz von Frauen schläft schlechter als Männer.

43,5% aller Frauen sind schlechte Schläferinnen, aber nur 26,1% aller Männer erreichen im PSQI einen Gesamtpunktewert von größer als fünf. Es ist mit einer Wahrscheinlichkeit von größer als 95% anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen der Schlafqualität und dem Geschlecht besteht. (P=0,025)

Dieser geschlechtsspezifische Unterschied bzgl. des Schlafes ist wissenschaftlich belegt. In einer Studie zur Gesundheit von Erwachsener in Deutschland wurde 2013 davon berichtet, dass Frauen im Vergleich zu Männern signifikant häufiger von Einschlafstörungen betroffen waren, doppelt so häufig Schlafmittel ein nahmen und signifikant häufiger von Insomnie betroffen waren. Darüber hinaus wurde die subjektive Schlafqualität von Frauen schlechter bewertet, jedoch ohne einen statistisch signifikanten Unterschied. (73) Bei der erwähnten österreichischen Studie von Zeitlhofer et al. (2000) zeigte sich, dass 37% der Frauen schlechte Schläferinnen waren im Gegensatz zu 26,5% schlechte Schläfer der Männer (PSQI>5). Es zeigte sich in allen drei erhobenen Altersgruppen (15-35 Jahre, 36-55 Jahre, älter als 56 Jahre), dass die Häufigkeit von schlechten SchläferInnen bei Frauen höher war. (72)

Auch Balbo et al. (2010) stellten fest, dass insbesondere mit steigendem Alter Schlafprobleme bei Frauen häufiger zu finden sind als bei Männern. Als Grund

wurde genannt, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern im Alter die *quiescent phase* (die Phase mit niedrigen Werten am Abend) verkürzt ist. (29) In der vorliegenden Studie fand sich allerdings keine Tendenz für eine Verminderung der Schlafqualität in der Menopause, was möglicherweise auf die niedrige Probandinnenzahl in der Menopausengruppe zurückzuführen ist.

Auf der Homepage der *National Sleep Foundation* werden mögliche Gründe für eine verminderte Schlafqualität bei Frauen beschrieben: In verschiedenen Phasen des Reproduktionszyklus von Frauen durchlaufen diese auch in Bezug auf Schlaf große Veränderungen. Manche Frauen berichten, dass sie während bestimmter Phasen des Monatszyklus schlechter schlafen. Besonders ausgeprägte Einflüsse wie die Schwangerschaft und die Menopause gehen mit hormonellen Veränderungen einher. Auch Körperreaktionen wie Hitzeausbrüche können den Schlaf unterbrechen. Des Weiteren stellen für viele Frauen Verantwortlichkeiten zwischen Familie und Arbeit besondere Herausforderungen dar. (74)

Saliva-Cortisol und Schlafqualität

Die Hypothese der vorliegenden Arbeit lautet, dass bei verminderter Schlafqualität die Saliva-Cortisol-Werte erniedrigt sind. Diese Hypothese konnte teilweise bestätigt werden. Neben einer statistischen Tendenz, dass bei verminderter Schlafqualität die Saliva-Cortisol-Werte erniedrigt sind, zeigten die Saliva-Cortisol-Konzentrationen bei schlechten männlichen Schläfern signifikant erniedrigte Werte (P=0,007). Bei Frauen fand sich diese Veränderung nicht. Diese Ergebnisse bestätigten sich in der logistischen Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Faktoren Alter, BMI und HOMA-IR.

Eine verminderte Schlafqualität kann als chronischer, psychosozialer Stressor betrachtet werden. Für diesen wurde in der Literatur beschrieben, dass er in erster Linie zu einer Störung der zirkadianen Rhythmen führe. Die am häufigsten beobachtete Desynchronisation der HHNA ist eine Verringerung des Cortisol-Morgen-Wertes und eine Erhöhung des tiefsten Wertes am Abend. (17)

Für die Komponente Schlaflatenz konnte eine signifikante Erniedrigung der Saliva-Cortisol-Werte bei einem Komponentenwert von größer gleich eins gefunden werden (P=0,04). Dies bedeutet, dass ProbandInnen, welche eine verzögerte

Einschlafzeit während der letzten vier Wochen von mehr als 15 Minuten aufwiesen oder Schlafprobleme aufgrund einer Schlaflatenz von mehr als 30 Minuten angaben, signifikant erniedrigte Saliva-Cortisol-Werte aufwiesen. Die Schlussfolgerung ist, dass ProbandInnen, welche vermehrt unter Einschlafproblemen leiden, verminderte Saliva-Cortisol Morgenwerte aufwiesen. Für die Komponente Schlafeffizienz zeigte sich eine statistische Tendenz zwischen den Saliva-Cortisol-Werten bei einem Cut-Off des Komponentenwerts von größer gleich eins (P=0,088). Die Schlafeffizienz wird im PSQI aus dem Quotienten aus der tatsächlichen Schlafdauer durch die Zeit, die insgesamt im Bett verbracht wurde, errechnet. Ist die Schlafeffizienz kleiner als 85%, hat diese Komponente einen Wert von mindestens eins oder größer. Zusammengefasst bedeutet dies, dass bei einer Schlafeffizienz von kleiner als 85% im Vergleich zu höherer Schlafeffizienz statistisch tendenziell erniedrigte Saliva-Cortisol-Werte vorlagen.

Vergleich mit Studien

Verschiedene negative Auswirkungen auf den Schlaf wurden in den angeführten Studien (Kapitel „Anwendung von Saliva-Cortisol in Studien“ und „Studien über den Zusammenhang: Serum- bzw. Harn-Cortisol und Schlaf“) erforscht: Verminderte Schlafqualität, verminderte Schlafeffizienz, verkürzte Schlafdauer, erhöhte Tagesmüdigkeit, vermehrte Probleme beim Erwachen und Müdigkeit am Morgen, vermehrte Unterbrechungen des Schlafes, allgemeine Schlafprobleme, Insomnie und Schlafentzug. Zusammenfassend finden sich bei Vorliegen dieser Zustände folgende Veränderungen der Cortisol-Werte, gemessen aus **Speichel**, Serum und Harn (nur bei 24-Stunden-Werten):

- Erhöhte 24-Stunden-Werte: Vgonztas et al. (2001) (33), Vgonztas et al. (1998) und Shaver et al. (2002) (13)
- Erhöhte Abend-Werte **Bailey et al. (1991)** (40), **Kumari et al. (2009)** (44)
- Verminderte Erwachens-Werte: **Backhaus et al. (2004)** (13), **Kumari et al. (2009)** (46)
- Verminderte Morgen-Werte: **Hansen et al. (2011)** (39)

Diese Veränderungen sind konsistent mit weiteren Ergebnissen, dass der Abfall der Amplitude zwischen Morgen- zu Abendwerten zu flach ist. (**Guyon et al. (2014)** (34), **Kumari et al. (2009)** (44))

Diesen Ergebnissen stehen zahlreiche andere aus weiteren Studien gegenüber, bei welchen keine signifikanten Veränderungen der Cortisol-Werte festgestellt werden konnte. (siehe Tabelle 1 im Kapitel „Anwendung von Saliva-Cortisol in Studien“)

Außerdem lieferte eine Studie ein entgegengesetztes Ergebnis: **Gustafsson et al. (2008)** berichteten von einer Assoziation zwischen weniger suffizientem Schlaf bzw. einer verminderten Schafqualität und erhöhten Morgen-Cortisol-Werten. (42)

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weisen in dieselbe Richtung wie jene der beschriebenen Studien. Diese berichteten von erniedrigten Cortisol-Werten nach dem Erwachen und am Morgen und einem zu geringen Cortisol-Anstieg am Morgen (CAR) bei verminderter Schlafqualität, bei Schlafproblemen, bei unterbrochenem Schlaf, bei Insomnie oder bei Problemen beim Erwachen und einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit. (13), (39), (46)

In der Studie von Backhaus et al. (2004) wurde unter anderem der PSQI für die Feststellung der Schlafqualität verwendet. Daher ist diese Studie am besten für einen Vergleich geeignet. Die StudienprobandInnen sammelten die Speichelproben zuhause für die Dauer von einer Woche. Wie bereits erwähnt, wurden in dieser Studie bei schlechten SchläferInnen signifikant erniedrigte Cortisol-Werte direkt nach dem Erwachen festgestellt. Des Weiteren wurde der Saliva-Cortisol-Wert 15 Minuten nach dem Erwachen (T2) als auch vor dem Zubettgehen gemessen. Es konnte jedoch keine Assoziation zwischen diesen Werten und der Schlafqualität abgeleitet werden. (13) Da die Speichelprobe für die Cortisol-Bestimmung der vorliegenden Arbeit in der Zeit zwischen 8 Uhr und 8:30 Uhr gesammelt wurde, ist dieser Wert am besten mit dem T2-Wert der Studie von Backhaus et al. zu vergleichen.

Ursachen für erniedrigte Cortisol-Werte am Morgen

Balbo et al. (2010) nannten als Grund für niedrige Cortisol-Werte am Morgen bei verminderter Schlafqualität eine hohe Ermüdung und Schläfrigkeit. (29) Die zirkadiane, abrupte Steigerung von Cortisol hat neben der Bereitstellung von freier Glucose im Blut einen stimulierenden Effekt auf die psychologische Erregung, was für das Erwachen wichtig ist. (31) Eine verminderte Schlafqualität kann auch als chronischer, psychosozialer Stressor betrachtet werden, welcher zu einer Störung der zirkadianen Rhythmen führt. (17)

Die Wirkrichtung und die zeitliche Assoziation in dieser Beziehung ist dennoch unklar: Ob eine verminderte Schlafqualität erniedrigte Cortisol-Werte bedingt oder ob es zuerst durch andere Störungen zu erniedrigten Cortisol-Werten kommt, welche die zu verminderter Schlafqualität führen, ist nur marginal erforscht. Eine mögliche Antwort liefert eine Mehrphasenstudie von Kumari et al. (2009). In dieser wird von der primären Ausgangslage mit niedrigen Cortisol-Werten beim Erwachen und einem zu flachen Anstieg des Cortisol-Profils für die Entwicklung einer Müdigkeit berichtet. (46)

Warum konnte bei Frauen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gute und schlechte Schläferinnen und der Konzentrationen von Saliva-Cortisol gezeigt werden? Insbesondere war der Mittelwert von Saliva-Cortisol bei schlechten Schläferinnen (6,0 ±7,7ng/dl) sogar etwas höher als bei guten Schläferinnen (5,9 ±3,2ng/dl).

Balbo et al. (2010) beschrieben, dass bei Frauen die Cortisol-Antwort auf zirkadiane Signale wie ein verändertes Schlafverhalten langsamer und weniger ausgeprägt ist. Betrachtet man die verminderte Schlafqualität als zirkadianes Signal, kann man dieses Erklärungsmodell auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit umlegen: Bei Frauen war im Vergleich zu Männern keine signifikante Veränderung feststellbar. Die erwartete Antwort, dass bei verminderter Schlafqualität erniedrigte Cortisol-Morgenwerte fest zu stellen sind, war bei Frauen nicht ausgeprägt. (29)

Eine Erklärung liefern physiologische, geschlechtsspezifische Unterschiede der Cortisol-Konzentrationen. Zu beachten ist, dass es sich in der vorliegenden Studiengruppe um ältere Frauen mit einem Median von 56 Jahren handelt.

Allgemein zeigen die Cortisol-Tagesprofile zwischen Frauen und Männer subtile, jedoch wesentliche Unterschiede. Bei jungen Frauen zeigen sich im Vergleich zu gleichaltrigen Männern etwas niedrigere 24-Stunden-Werte, eine länger andauernde *quiescent period*, eine niedrigere *Acrophase*, sowohl niedrigere absolute Amplituden. (29) Bei Frauen wurde in einer Studie von Van Cauter et al. (1996) eine altersbezogene Erhöhung der *Acrophase* beschrieben, welche bei Männern nicht zu finden war. Dies ist ein Ausdruck einer gesteigerten Antwort der HHNA auf Stress. (75) Diese Ergebnisse einer ausgeprägteren Cortisol-Antwort in der *Acrophase* bei Frauen im Gegensatz zu Männern bestätigten auch Wüst et al. (2000). (30) Eine weitere Erklärung, warum bei Frauen die erwarteten, signifikant erniedrigten Cortisol-Werte am Morgen nicht gezeigt werden konnten, ist eine mögliche Erhöhung der Werte, bedingt durch eine altersbedingte, vermehrt ausgeprägte *Acrophase* am Morgen.

Bei Frauen spielt der hormonelle Zyklus eine entscheidende Rolle als eine Einflussgröße auf Saliva-Cortisol. Z.B. zeigte sich bei Frauen in der Lutealphase eine höhere Cortisol-Stressantwort bei jenen, welche Kontrazeptiva einnahmen. Dieser Effekt ist vermutlich durch veränderte CBG-Spiegel vermittelt. (36) Durch dieses Beispiel soll gezeigt werden, dass bei Frauen Cortisol-Werte, bedingt durch hormonelle Einflüsse, größere Schwankungen aufweisen.

Saliva-Cortisol versus Serum-Cortisol

Hellhammer et al. (2008) berichteten von dem Nachweis einer hohen Korrelation zwischen freiem Cortisol im Speichel und im Blut in zahlreichen Studien. (28) Der Wert des Saliva-Cortisols ist jedoch immer niedriger als der des freien Cortisols im Serum. (36) Der Grund dafür ist, dass im Speichel 30% des freien Cortisols enzymatisch in das inaktive Cortison umgewandelt werden. (28) Schweisthal (2007) beschrieb in seiner Dissertation, dass das Cortisol im Speichel mit dem biologisch freien, aktiven Cortisol im Blut korreliert. (35)

Bei Studien, welche Schlafparametern mit Cortisol-Werten in Verbindung brachten, zeigten sich in Hinblick auf eine unterschiedliche Messung aus dem Serum und aus dem Speichel gleiche Assoziationen. Insbesondere stellten Guyon et al. (2014) nach partiellem Schlafentzug fest, dass die Abendwerte von Cortisol

sowohl im Serum, als auch im Speichel signifikant erhöht waren. (34) Einen weitere direkte Gegenüberstellung von Speichel- zu Serum-Werten lieferten Puntignano et al. (2003), allerdings im Zusammenhang in der Beurteilung von Hypo- und Hypercortisolismus. Auch diese stellten keinen Unterschied in der Aussagekraft fest. (76) Es wurde wiederum bestätigt, dass Saliva-Cortisol gut mit dem freien, aktiven Cortisol-Anteil im Serum korreliert, jedoch durch den enzymatischen Abbau immer etwas niedriger ist. (35), (36)

Das Saliva-Cortisol korrelierte in den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit mit dem basalen Cortisol in einem signifikanten Zusammenhang (P=0,05). Bei der Assoziation zwischen Serum-Cortisol und Schlafqualität zeigten sich ähnliche Veränderungen wie bei der Assoziation zwischen Saliva-Cortisol und Schlafqualität. Die Serum-Cortisol-Werte waren bei schlechten SchläferInnen niedriger als bei guten SchläferInnen. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant (P=0,621). Obwohl die Entnahmen der Speichelprobe und der Blutprobe für die Cortisol-Bestimmungen nicht am selben Tag erfolgte, besteht laut einer Studie von Huizenga et al. (1998) mit älteren ProbandInnen (>55 Jahre) eine hohe, individuale Stabilität der Serum-Cortisol-Morgenwerte in einem Zeitintervall von zweieinhalb Jahren. (77)

Der Stand der Wissenschaft und die Korrelation zwischen basalen Cortisol und Saliva-Cortisol weisen darauf hin, dass die Messung aus dem Speichel eine adäquate Methode im Vergleich zur Messung aus dem Serum darstellt.

BMI und Schlafqualität

Nur 35,0% der ProbandInnen waren laut der WHO Klassifikation in der Gruppe Normalgewicht, ein überwiegender Anteil von 39,0% in der Gruppe Präadipositas und 24,7% in den Gruppen Adipositas eins, zwei und drei. Dieser erhebliche Risikofaktor konnte jedoch in keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Schlafqualität gebracht werden. Die Hypothese, dass eine verminderte Schlafqualität mit erhöhten BMI-Werten verbunden ist, kann nicht bestätigt werden. Auch bei getrennter Betrachtung beiderlei Geschlechter zeigte sich kein Unterschied des BMI bei schlechten SchläferInnen im Gegensatz zu guten SchläferInnen.

Dieses Ergebnis widerspricht dem Stand der aktuellen Forschung. In zahlreichen Studien wurde der Zusammenhang zwischen unzureichender Schlafdauer mit erhöhten BMI-Werten dar gelegt. (53), (54), (55), (56), (60). Ein Grund, warum dieser Zusammenhang in Bezug auf verminderte Schlafqualität nicht gezeigt werden kann ist womöglich ein zu moderater Einfluss von Schlafqualität. Womöglich müsste man von einer extremeren Veränderung in Bezug auf Schlaf ausgehen, um einen Zusammenhang mit dem BMI zu erkennen. Des Weiteren wurde der PSQI für den vergangenen Monat erfasst. Es könnte möglich sein, dass die Schlafqualität innerhalb einer mittelfristigen Zeitperiode bei den StudienteilnehmerInnen verändert ist. Diese Zeitperiode könnte für eine Entwicklung von erhöhten BMI-Werten zu kurz sein.

IR und Schlafqualität

Bei schlechten SchläferInnen zeigten sich höhere Werte des HOMA-IR im Vergleich zu guten SchläferInnen. Es konnte in den vorliegenden Ergebnissen jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit der Schlafqualität nachgewiesen werden. Auch eine Assoziation zwischen verminderter Schlafqualität und veränderten Werten von Nüchtern-Glucose- bzw. Nüchtern–Insulin-Wert konnte nicht festgestellt werden. Auch bei geschlechtsspezifischer Analyse zeigte sich keine Veränderung zwischen verminderter Schlafqualität, HOMA-IR, Nüchtern-Glucose-, und Nüchtern–Insulin-Wert

Die Hypothese, dass bei verminderter Schlafqualität eine erhöhte IR fest zu stellen ist, kann nicht bewiesen werden. Dieses Ergebnis ist kontrovers zu dem Stand der Forschung. Mehrere Studien belegen den Zusammenhang zwischen verminderter Schlafqualität und verkürzter Schlafdauer und einer damit verbundenen erhöhten IR. (64), (45), (52), (65).

In den vorliegenden Ergebnissen war eine erhöhte IR mit erhöhten Werten von BMI verbunden. Der Wert des BMI-Index stieg kontinuierlich mit steigender IR an. Eine gesteigerte IR als Ursache für die Entwicklung von DM wird in der Literatur oft direkt mit einem erhöhten BMI verbunden. Die Daten der Studie von Singh et al. (2005) zeigten eine signifikante Assoziation von kurzer Schlafdauer und der erhöhten Prävalenz von Diabetes. Jedoch erwies sich dieser Zusammenhang

nach Einbeziehung des BMI als nicht mehr signifikant. Dies deutet darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen Schlafmangel und Diabetes über die Gewichtszunahme vermittelt wird. (57) Da in der vorliegenden Kohorte kaum starke BMI-Erhöhungen verzeichnet wurden, könnte dies ein Grund für den nicht nachweisbaren Zusammenhang zwischen Schlafqualität und IR darstellen.

TSH, AMH, 17β-Östradiol und Gesamt-Testosteron

Bei verminderter Schlafqualität war der TSH-Wert im Vergleich zu guter Schlafqualität signifikant erniedrigt. Die Werte lagen allerdings im Normbereich und stellen somit keine klare Funktionsstörung der Schilddrüse dar. Dieses Ergebnis bestätigt die angenommene Hypothese und ist konform mit den Ergebnissen der genannten Studien. Diese gingen zwar von Schlafentzug und häufigem nächtlichen Erwachen aus, berichten aber ebenfalls von signifikant erniedrigten TSH-Werten. Hierbei wird auch beschrieben, dass die T3 und T4 Werte nach Schlafentzug im Vergleich nach ausreichender Schlafdauer höher waren. Diese T3 und T4 Erhöhung soll eine Energiebereitstellung für den Körper ermöglichen und erklärt durch den *feedback*-Mechanismus die Erniedrigung von TSH. (22), (23)

Neben anderen Studien berichteten Andersen et al. (2002) von einer schmalen intra-individuellen Variabilität der TSH-Werte. Die TSH-Werte variierten bei der Prüfung nur um 0,5 mU /l jeden Monat über einen Zeitraum von einem Jahr. Die Daten zeigten, dass jede/r ProbandIn seine eigenen, individuellen Schilddrüsen-Werte hatte mit hoher zeitlicher Stabilität. (79) was wichtig für die Assoziation der Werte mit der zeitlich versetzten Erhebung des PSQI ist.

Der Zusammenhang zwischen Schlafqualität und Geschlechtshormon-Werten ist vor allem in Verbindung mit dem Alter zu betrachten und der damit verbundenen Post-Menopause bzw. höhergradigen Hypogonadismus im Alter. Es ist weniger davon auszugehen, dass eine verminderte Schlafqualität erniedrigte Geschlechtshormon-Werte verursacht, sondern dass durch die hormonelle Umstellung im Zuge des Älter Werdens mit erniedrigten Werten von AMH, 17β-Östradiol bzw. Testosteron die Schlafqualität beeinträchtigt ist.

Bei Vorliegen von verminderter Schlafqualität zeigte sich eine nicht signifikante Verminderung der 17β-Östradiol- und der AMH-Werte bei Frauen und der Gesamt-Testosteron-Werte bei Männern im Vergleich zu guter Schlafqualität.

Darüberhinaus konnte keine signifikante Veränderung der Schlafqualität bei postmenopausalen (AMH<0,31 ng/ml) Frauen bzw. hypogonaden (Gesamt-Testosteron <3 ng/ml) Männern festgestellt werden. Es fanden sich allerdings nur kleine Subgruppen, wodurch eine eindeutige statistische Zuordnung möglicherweise beeinträchtigt ist.

Bei älteren Männern wurde dokumentiert, dass Testosteron-Werte am Morgen bei verkürzter Schlafdauer erniedrigt sind. Erhöhte Schlaflatenz war jedoch mit Testosteron-Werten nicht assoziiert. (24) Analog dazu wurde in longitudinalen Studien gezeigt, dass bei Frauen besonders in der frühen Postmenopause Schlafprobleme gehäuft mit über 40 % bei allen Frauen auftraten.(80) Hier dürften statistisch signifikante Aussagen durch eine relativ geringe ProbandInnenzahl in den entsprechenden Subgruppen eingeschränkt sein. Auch das Alter erwies sich, sowohl bei Frauen als auch bei Männern, im Rahmen der logistischen Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Faktoren BMI, HOMA-IR als kein signifikanter Einflussfaktor auf die Schlafqualität.

Zukunftsperspektiven

Um das Saliva-Cortisol weiter als Biomarker zu testen, müsste man vor allem den Zeitpunkt der Probenentnahme verfeinern. Ein erster Schritt wäre, Speichelproben, welche von ProbandInnen oder PatientInnen selbst zuhause sofort nach dem Erwachen gesammelt werden könnten, für die Testung heranzuziehen. Der Wert direkt nach dem Erwachen wird als aussagekräftiger und stabiler beschrieben. (24)

Neben dem Saliva-Cortisol als Einzelmessung werden in der Literatur weitere mögliche Biomarker in Verbindung mit Schlaf erwähnt. Diese sollen hier als Zukunftsperspektive für weitere Forschungsprojekteaufgeführt werden.

Cortisol Awakening Response (CAR)

Eine Erweiterung der einmaligen Messung von Saliva-Cortisol am Morgen wäre die Ermittlung des CAR. Dafür sind eine Sammlung von Speichelproben gleich nach dem Erwachen und 30, 45 und 60 Minuten danach und die Bestimmung des Cortisols aus diesen notwendig. Wüst et al. (2000) definierten ein physiologisches Cortisol-Aufwachprofil als einen Cortisol-Anstieg von mindestens 2,5 nmol/l über den individuellen basalen Ruhewert. (35) Wüst et al. beschrieben den CAR als einen robusten Marker für die endokrine Reaktion nach dem Erwachen. Es wird hiermit nicht nur der absolute Wert ermittelt, sondern vor allem die individuelle Reaktion nach dem Erwachen. Der CAR wird als präklinischer Biomarker für die psychosoziale Gesundheit mit niedriger intra- und interindividuellen Variabilität beschrieben. (24), (30) Der CAR ist unabhängig der Zeit des Erwachens, der Schlafdauer, der Schlafqualität, der physischen Aktivität, der Morgenroutine und ob der/die ProbandIn spontan oder mittels Wecker erwacht war. Faktoren, die diese Antwort jedoch beeinflussen, sind das Geschlecht, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva, anhaltender Schmerz, Burnout und chronischer Stress. (32)

Melatonin

Eine weitere Möglichkeit eines Biomarkers für die Schlafqualität könnte das Melatonin-Profil sein. Dieses wird in der Chronobiologie als gebräuchlicher Marker für die Beurteilung des zirkadianen Rhythmus‘ verwendet. Anhand von fünf Speichelproben, welche in den Abendstunden gesammelt werden, wird die Anstiegszeit von Melatonin gemessen (*dim light melatonin onset*). (16) Da bei verminderter Schlafqualität der zirkadiane Rhythmus und „die innere Uhr“ oft in einem hohen Maß betroffen sind, könnte dieser *dim light melatonin onset* als möglicherweise Biomarker für Schlafqualität herangezogen werden. Es wurden eigene Kits für diese Bestimmung entwickelt, der bekannteste ist der *SleepCheck*® (Bühlmann Laboratories AG, Schönenbuch, Schweiz). (16) In mehreren Studien wurden ähnliche Ergebnisse über eine deutliche Verringerung der nächtlichen Freisetzung von Melatonin bei älteren ProbandInnen gefunden. (9)

Neuroendokrine Immunparameter

Alternativ könnten auch neuroendokrine Immunparameter (z.B. Interleukine) wie bei der Bestimmung von Effekten von längerfristigen Stressmangement-Techniken geprüft werden. (17)

4.1 Limitationen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine prospektive kardiovaskuläre Risiko-Kohorte aus dem Projekt BioPersMed der MUG verwendet. Es wurde kein spezielles Studiendesign für die Fragestellung „Schlafqualität“ erstellt, da die eingeschlossenen Personen auf mehrere Endpunkte hin phänotypisiert werden mussten. Ein großer Vorteil dieser Vorgehensweise ist ein besonders praxisnaher Ansatz. Die wesentlichen Ergebnisse stimmen mit denen von anderen Studien überein, wodurch von konsistenten Daten auszugehen ist und die Ergebnisse gerade in der Praxis gut umsetzbar sind.

Ein Problem in diesem Arbeitsgebiet sind die unterschiedlichen Methoden der Messung, sowohl der objektiven und subjektiven Schlafparameter. Bzgl. des Cortisol-Wertes muss sehr genau differenziert werden, zu welcher Tageszeit die Probe entnommen wurde und oder ob es sich um einen Sammelwert handelt. Balbo et al (2010) erklärten die Diskrepanz der unterschiedlichen Ergebnisse durch fehlende Kontrollen der Bedingungen der Experimente; so wurden z.B. die körperlichen Aktivitäten und die Frequenz der Cortisol-Kontrollen unzureichend dokumentiert. (29)

In der vorliegenden Gruppe waren die Werte für BMI und HOMA-IR allgemein im oberen Normbereich. Bei guter Schlafqualität lag der Mittelwert des BMI bei 27,0 ±4,5 kg/m^2, was laut Klassifikation in den Bereich der Präadipositas fällt. Jener des HOMA-IR war 2,8 ±3,3, was eine inzipiente, aber noch nicht ausgeprägte IR bedeutet. Es ist zu beachten, dass es sich bei der Studiengruppe um gesunde ProbandInnen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen handelt. Es weist jedoch jeder Proband bzw. jede Probandin zumindest einen kardiovaskulären Risikofaktor wie z.B. Adipositas, DM, arterielle Hypertonie oder eine positive Familienanamnese für koronare Herzerkrankungen auf. Dadurch fanden sich bereits leicht erhöhte Werte für BMI- und HOMA-IR bei guten SchläferInnen und der Unterschied zu

schlechten SchläferInnen fiel möglicherweisegeringer aus. Verglichen mit den genannten Studien über den Zusammenhang von Schlafdauer und BMI bzw. IR gibt es in der vorliegenden Studiengruppe keine Kontrollgruppe. (53), (56), (57), (59), (60)

Einflussfaktoren auf Saliva-Cortisol

Mögliche Einflussgrößen auf Saliva-Cortisol kommen aus dem Gebiet der Stressforschung. Aus diesem Grund wird in folgendem Abschnitt von diesem Parametern berichtet, die meist unter stimulierten Bedingungen erforscht wurden.

ProbandInnen wiesen in Untersuchungen die stärkste Cortisol-Antwort auf Stressoren auf, wenn sie die Bedingungen nicht kontrollieren konnten oder wenn ihre soziale Einschätzung oder ihr Selbstbewusstsein sowie ihr sozialer Status bedroht waren. (36) In die Beurteilung von Saliva-Cortisol-Werten und Cortisol-Werten fließen deshalb eine Reihe möglicher Einflussgrößen, welche die Werte verändern können, ein. Eine physikalische Betätigung kann ebenfalls eine signifikante Cortisol-Antwort hervorrufen. Es wäre deshalb optimal, die subjektive, körperliche Aktivität zur Beurteilung von Cortisol-Werten mit einzubeziehen. Weitere potenzielle Einflussgrößen auf Cortisol-Werte sind das soziale Umfeld, die Stellung in der sozialen Hierarchie, genetische Faktoren, frühkindliche Erlebnisse, persönliche akute Stressereignisse sowie chronischer Stress, Erschöpfung und Medikamenteneinnahme. Nikotin ist ein potenter Stimulator der HHNA mit direktem Einfluss auf die CRH-Freisetzung. Nach zwei oder mehr Zigaretten waren Saliva-Cortisol-Werte in Studien signifikant erhöht. Regelmäßiger Zigarettenkonsum erhöht die Werte von ACTH und Cortisol darüberhinaus chronisch. Die HHNA-Antwort nach akuten Ereignissen ist bei Rauchern erniedrigt. Nach Aufnahme von Kaffee wurden erhöhte Plasmawerte von Cortisol, allerdings nur in Ruhephasen, gemessen. In anderen Studien wurde nach Kaffeekonsum jedoch keine veränderte Cortisol-Antwort gefunden. Es gibt mehrere Berichte über die Auswirkung von chronischem Alkoholkonsum auf die Aktivität der HHNA. Es wurde jedoch nur teilweise eine schwache Antwort auf Stress festgestellt, die Ergebnisse lieferten unterschiedliche Aussagen. (36)

Da Cortisol im Blut teilweise an CBG gebunden vor liegt und dieses durch Geschlechtshormone beeinflusst wird, können auch die freien Saliva-Cortisol-Werte durch Geschlechtshormone verändert sein. Das Verhältnis von freiem Cortisol zum Gesamt-Cortisol ist nicht immer linear. Dies ist z.B. bei der Einnahme von Kontrazeptiva, in der Schwangerschaft oder in bestimmten Phasen des Menstrualzyklus erkennbar. Es kann bei sehr hohen Cortisol-Konzentrationen zu einer Sättigung von CBG kommen. Beim Mann liegt diese Sättigungsgrenze bei einem Serumcortisol-Spiegel von etwa 450-500 nml/l, bei der Frau ist diese Grenze variabler und meist etwas höher. Das Saliva-Cortisol steigt bei einer Zunahme des gesamten Cortisols über der Sättigungsgrenze in einem höheren Ausmaß als bei einer Steigerung unter der Sättigungsgrenze. (28) Bei Frauen spielt der hormonelle Zyklus eine entscheidende Rolle. Frauen in der Follikelphase, bei Kontrazeptivaeinnahme oder während der Schwangerschaft zeigten eine weniger ausgeprägte Cortisol - Stressantwort als Frauen in der Lutealphase. (36) Die Beobachtung einer vermindert ausgeprägten Saliva-Cortisol-Antwort nach Stimulation wurde auf einen CBG-vermittelten Effekt durch Geschlechtshormone zurück geführt. Ein Großteil von Cortisol im Blut ist an CBG gebunden, ein Teil an Albumin und nur etwa 10 % des gesamten Cortisols liegen frei vor und sind biologisch aktiv. Körpereigene oder zugeführte Geschlechtshormone erhöhen sowohl den CBG-Spiegel als auch in einem geringen Ausmaß den Gesamt-Cortisol-Spiegel. Die ACTH –und freien Cortisol-Werte (und somit auch Saliva-Cortisol-Werte) sinken jedoch, da mehr Cortisol an CBG gebunden wird. Durch einen niedrigen Spiegel von freiem Cortisol wird die CRH-Freisetzung in der Hypophyse stimuliert. Durch diese erhöhten CRH-Konzentrationen wird die Sensitivität der Rezeptoren an der Hypophyse erniedrigt. Es folgt eine abgeschwächte Antwort auf CRH bei Menschen mit erhöhten Geschlechtshormon-Werten, z.B. durch Einnahme von Östradiol. (28)

4.2 Conclusio

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit zeigte sich eine hohe Prävalenz von verminderter Schlafqualität von 35,7% bei einer kardiovaskulären Risikogruppe mit 154 Personen über 45 Jahren. Es war ein deutlicher Einfluss des Geschlechts feststellbar: Frauen hatten eine signifikant erniedrigte Schlafqualität im Gegensatz

zu Männern. Eine verminderte Schlafqualität wurde mit tendenziell verminderten Werten des Saliva-Cortisol-Morgenwertes in Verbindung gebracht Bei Männern erwies sich dieser Zusammenhang als statistisch signifikant. Männer mit verminderter Schlafqualität wiesen signifikant erniedrigte Saliva-Cortisol-Werte auf im Vergleich zu Männern mit guter Schlafqualität. Bei Frauen zeigte sich diese Veränderung nicht. Des Weiteren wurde in der gesamten Studiengruppe eine verminderte Schlafqualität mit signifikant verminderten TSH-Werten assoziiert. Eine verminderte Schlafqualität stand im Rahmen der vorliegenden Ergebnisse in keinem Zusammenhang mit den Werten von BMI, HOMA-IR und Geschlechtshormonen (AMH und 17β-Östradiol bei Frauen, Gesamt-Testosteron bei Männern). Es erwies sich kein Unterschied hinsichtlich der Schlafqualität zwischen prä- und post-menopausalen Frauen bzw. eu- und hypogonaden Männern.

Viele Faktoren sprechen für den Einsatz der Messung von Cortisol aus dem Speichel. In mehreren Studien wurde bewiesen, dass das Saliva-Cortisol gut mit dem Serum-Cortisol korreliert.(28), (35), (36) Auch im Rahmen der Messung zeigte sich eine Korrelation zwischen Serum-Cortisol und Saliva-Cortisol. Außerdem hat die Entnahme der Speichelprobe im Vergleich zur Entnahme einer Blutprobe viele Vorteile.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen mit vorangegangenen Publikationen hinsichtlich einer Assoziation von verminderter Schlafqualität mit erniedrigten Saliva-Cortisol-Werten am Morgen überein. Für Männer war dieser Zusammenhang statistisch signifikant. Bei verzögerter Schlaflatenz fanden sich in der Gesamtgruppe signifikant erniedrigte Werte und bei verminderter Schlafeffizienz (<85%) eine statistische Tendenz zu erniedrigten Werten. Saliva-Cortisol sollte als potentieller Biomarker bei verminderter Schlafqualität in erweiterten Studien untersucht werden.

Der Schlaf ist nicht nur für das Gehirn, sondern auch für andere physiologische Prozesse wichtig und erfüllt entscheidende Aufgaben. Die hohe Prävalenz von verminderter Schlafqualität zeigt die Ernsthaftigkeit und Wichtigkeit von Schlafstörungen auf. Eine Verminderung des Cortisol-Morgen-Wertes bedeutet neben einer verminderten Aktivierung von Energiereserven am Morgen eine

Veränderung des zirkadianen Musters von Cortisol. Des Weiteren könnte eine verminderte Schlafqualität ein entscheidender Risikofaktor für chronische Erkrankungen wie Adipositas oder Diabetes und damit einen kardiovaskulären Risikofaktor darstellen.

Eigene Gedanken

Anfangs ging ich von der Annahme bzw. von dem Gedankenexperiment aus, dass eine verminderte Schlafqualität einen Stressor darstellt und somit die HHNA anregt, was wiederum eine erhöhte Cortisol-Ausschüttung zur Folge haben könnte. Möglich wäre in diesem Modell auch die umgekehrte Richtung: Dass durch erhöhten Stress endogene Cortisol-Werte erhöht sind und dies zu einer Verminderung der Schlafqualität führt. Doch nach intensiver Recherche des aktuellen Standes der Forschung und des zirkadianen Rhythmus von Cortisol und dessen Einflüsse musste ich diese Überlegung differenzieren. Es stellte sich zwar heraus, dass bei ungünstigen Schlaffaktoren der 24-Stunden-Cortisol-Wert erhöht ist, jedoch nicht der Morgenwert. Eine Verminderung des Cortisol-Morgenwertes in Verbindung mit schlechter Schlafqualität ist nicht als allgemeine Veränderung der Cortisol-Sekretion, bezogen auf den ganzen Tag, zu betrachten. Es ist eine Veränderung des zirkadianen Rhythmus. In mehreren beschriebenen Studien wurde davon berichtet, dass die Abendwerte von Cortisol in Zusammenhang mit einer verminderten Schlafqualität erhöht waren. Wenn man bedenkt, dass das Cortisol eine Art „Aktivator“ von Energiereserven und für den Menschen per se ist, finden sich die Cortisol-Veränderungen wieder in den Problemen im Rahmen von verminderter Schlafqualität. Eine ausgeprägte Müdigkeit am Morgen erklärt sich unter anderem durch die erniedrigten Cortisol-Werte am Morgen. Erhöhte Werte am Abend und am Beginn der Nachtruhe könnten mitunter eine Faktor für Einschlafschwierigkeiten und ein „nicht-zur-Ruhe-kommen- Können des Körpers“ sein. Damit ist der Schlaf ein zentrales Element in der Disposition von Erkrankungen und sollte in der Gesundheitsvorsorge wesentlich mehr Beachtung finden.

5 Literaturverzeichnis

1. Goethe, Johann Wolfgang von, Fischer-Lamberg H. Der junge Goethe. Berlin: de Gruyter; 1963.

2. Schäuble B, Mathis J, Hess CW. Neurobiologie des Schlafes. Epileptologie:135–42.

3. Cooper R, editor. Sleep. 1st ed. London, New York: Chapman & Hall Medical; 1994.

4. Piepernbrink RA, Frey WC. Sleep and Endocrinology. In: McDermott MT, editor. Endocrine secrets. Sixth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p. 494–507 ([Secrets series]).

5. Känel R von. Normaler und gestörter Schlaf. In: Ehlert U, Känel R von, editors. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 247–66 .

6. Voigt K, Fehm-Wolfsdorf G. Psychoendokrinologie. In: Florin I, Hahlweg K, Haag G, Brack UB, Fahrner E, editors. Perspektive Verhaltensmedizin. Berlin [u.a.]: Springer; 1989. p. 10–20 .

7. Pape H, Klinke R, Brenner B. Physiologie. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme; 2014.

8. Bellesi M, Riedner BA, Garcia-Molina GN, Cirelli C, Tononi G. Enhancement of sleep slow waves: underlying mechanisms and practical consequences. Front. Syst. Neurosci 2014 [cited 2015 May 15]; 8(208):1–17. Available from: URL: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnsys.2014.00208/full.

9. Copinschi G, Turek FW, van Cauter E. Endocrine rhythms, the sleep-wake cycle, and biological clocks. In: Hupfeld CJ, Courtney CH, Jameson, J. Larry, MD, PhD, Olefsky JM, editors. Endocrinology: Adult and Pediatric. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. 199–222 .

10. Buysse DJ, Reynolds, Charles F. III, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research 1989; 28(2):193–213.

11. Kline C. Sleep Quality. In: Gellman M, Turner J, editors. Encyclopedia of Behavioral Medicine: Springer New York; 2013. p. 1811-1813 .

12. Harvey AG, Stinson K, Whitaker KL, Moskovitz D, Virk H. The subjective meaning of sleep quality: A comparison of individuals with and without Insomnia. SLEEP 2008; 31(3):383–93.

13. Backhaus J, Junghanns K, Hohagen F. Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. Psychoneuroendocrinology 2004; 29(9):1184–91.

14. Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, Vgontzas AN. Chronic insomnia and Stress. Sleep Med Clin. 2007 (Jun); 2(2):279–91.

15. Abbruzzese E. Chronobiologie des Hormon und des Immunsystems. In: Ehlert U, Känel R von, editors. Psychoendokrinologie und Psychoimmunologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011. p. 129–49 .

16. Bromundt V. Störungen des Schlaf - Wach - Rhythmus bei psychiatrischen Erkrankungen: Zentrum für Chronobiologie, Universitäre Psychiatrische Kliniken [cited 2015 Mar 18]. Available from: URL: http://www.chronobiology.ch/wp-content/uploads/2014/11/Bromundt_MS_TherapUmschau.pdf.

17. Malarkey WB, Tafur JR, Rutledge T, Mills PJ. Neuroendokrinologie und Psychoneuroimmunologie. In: Schubert C, editor. Psychoneuroimmunologie und Psychotherapie. Stuttgart: Schattauer; 2011. p. 35–47 .

18. Spiegelhalder K, Riemann D. Der gestörte Schlaf: Primäre und komorbide Insomnien. In: Borcsa M, Broda M, Köllner V, Schauenburg Henning, Schweitzer J, Senf W et al., editors. Psychotherapie im Dialog - Schlaf und Traum. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2009. p. 107–12 (Jg. 10, Nr. 2).

19. Rotenberg V. Stress and sleep. In: Pandi-Perumal SR, Ruoti RR, Kramer M, editors. Sleep and psychosomatic medicine. London, Boca Raton, FL: Informa Healthcare; 2007. p. 207–16 .

20. Saletu-Zyhlarz GM. Insomnie und die Folgen von Schlafstörungen. psychopraxis. neuropraxis 2014 (Dec); 17(6):12–4.

21. Horn F. Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium. 4., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2009.

22. Spiegel K, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. The Lancet 1999; 354(9188):1435–9.

23. van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. Hormone research 2007; 67(Suppl1):2–9.

24. Auyeung TW, Kwok T, Leung J, Wah Lee, Jenny Shun, Ohlsson C, Vandenput L et al. Sleep duration and disturbances were associated with testosterone level, muscle mass, and muscle strength—a cross-sectional study in 1274 older men. J Am Med Dir Assoc 2015; 16(7):630.e1–630.e6.

25. Lattrich C, Hadji P, Ortmann O. Periopause, Postmenopuase und Senium. In: Leidenberger FA, Strowitzki T, Ortmann O, editors. Klinische Endokrinologie für Frauenärzte. 5th ed. Berlin Heidelberg: Springer; 2014. p. 515–31 .

26. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. Human reproduction update 2014; 20(3):370–85.

27. Berneis K, Fischli S, Spinas GA. Endokrinologie und Stoffwechsel: Kompakt ; 61 Tabellen. 2., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2011.

28. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. Psychoneuroendocrinology 2008; 34(2):163–71.

29. Balbo M, Leproult R, van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. International Journal of Endocrinology 2010; 2010:1–16.

30. Wüst S, Wolf J, Hellhammer D, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. The cortisol awakening response - normal values and confounds. Noise and Health 2000; 2(7):79–88.

31. Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. Neurosci Biobehav Rev 2010; 35(1):97–103.

32. Wüst S, Federenko I, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening. Psychoneuroendocrinology; 25(7):707–20.

33. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin H, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-

pituitary-adrenal axis: Clinical implications. J. clin. Endocrinol. Metab. 2001; 86(8):3787–94.

34. Guyon A, Balbo M, Morselli, L. L., Tasali E, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M et al. Adverse Effects of Two Nights of Sleep Restriction on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Healthy Men. J. clin. Endocrinol. Metab. 2014; 99(8):2861–8.

35. Schweisthal OW. Der Cortisol Awakening Response in der Diagnostik stressbezogener Erkrankungen [Dissertation]. Trier: Universität Trier; 2007 (Apr).

36. Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. Psychoneuroendocrinology 2008; 34(1):2–18.

37. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(10):3647–55.

38. Ceccato F, Barbot M, Zilio M, Ferasin S, Occhi G, Daniele A et al. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol 2013; 169(1):31–6.

39. Hansen AM, Thomsen JF, Kaergaard Anette, Kolstad Henrik Albert, Kaerlev Linda, Mors O et al. Salivary cortisol and sleep problems among civil servants. Psychoneuroendocrinology 2012; 37(7):1086–95.

40. Garde AH, Karlsson, Berndt, Hansen, Åse Maria, Persson R, Åkerstedt T. Sleep and Salivary Cortisol. In: Kristenson M, Garvin P, Lundberg U, editors. The Role of Saliva Cortisol Measurement in Health and Disease: Bentham e Book; 2012. p. 116–28 .

41. Wright CE, Erblich J, Valdimarsdottir HB, Bovbjerg DH. Poor sleep the night before an experimental stressor predicts reduced NK cell mobilization and slowed recovery in healthy women. Brain, behavior, and immunity 2007; 21(3):358–63.

42. Gustafsson K, Lindors P, Aronsson P, Lundberg U. Relationship between self-rating of recovery from work and morning salivary cortisol. J Occup Health 2008; 50(1):24–30.

43. Dahlgren A, Kecklund G, Theorell T, Akerstedt T. Day-to-day variation in saliva cortisol--relation with sleep, stress and self-rated health. Biological psychology 2009; 82(2):149–55.

44. Kumari M, Badrick E, Ferrie J, Perski A, Marmot M, Chandola T. Self-reported sleep duration and sleep disturbance are independently associated with cortisol secretion in the Whitehall II Study. J. clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94(12):4801–9.

45. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. Diabetes 2010; 59(9):2126–33.

46. Kumari M, Badrick E, Chandola T, Adam EK, Stafford M, Marmot MG et al. Cortisol secretion and fatigue: Associations in a community based cohort. Psychoneuroendocrinology 2009 (Nov); 34(10):1476–85.

47. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2014 (Mar); 3(1):52–62.

48. Gallichio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Sleep Research [cited 2015 Mar 13]:148–58. Available from: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2869.2008.00732.x/epdf.

49. Okubo N, Matsuzaka M, Takahashi I, Sawada K, Sato S, Akimoto N et al. Relationship between self-reported sleep quality and metabolic syndrome in general population. BMC Public Health 2014; 14:562.

50. World Health Organization (WHO). Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO Consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894(i-xii):1–253.

51. Chan, Ruth S M, Woo J. Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach. International journal of environmental research and public health 2010; 7(3):765–83.

52. Jennings JR, Muldoon MF, Hall M, Buysse DJ, Manuck SB. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. SLEEP 2007; 30(2):219–23.

53. Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, McKnight-Eily LR, Presley-Cantrell LR, Croft JB. Relationship between body mass index and perceived insufficient sleep among U.S. adults: an analysis of 2008 BRFSS data. BMC Public Health 2011; 11:295.

54. Bjorvatn B, Sagen, Ina Marie, Øyana, Nicolas, Waage S, Fetveit A, Pallesen S, Ursin R. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. J. Sleep. Res. 2007; 16(1):66–76.

55. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard D, Klauber M, Marler M. Mortality Associated With Sleep Duration and Insomnia. Arch Gen Psychiatry 2002; 59(2):131–6.

56. vonKries R, Toschke AM, Wurmser H, Sauerwald T, Koletzko B. Reduced risk for overweight and obesity in 5- and 6-y-old children by duration of sleep- a cross-sectional study. Int. J. Obes. 2002; 26(5):710–6.

57. Singh M, Drake CL, Roehrs T, Hudgel DW, Roth T. The association between obesity and short sleep duration: a population-based study. J Clin Sleep Med 2005; 1(4):357–63.

58. Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. SLEEP 2005; 28(10):1289–96.

59. Hasler G, Buysse DJ, Klaghofer R, Gamma, Alex, PhD2, Ajdacic V, Eich D et al. The association between short sleep duration and obesity in young adults: a 13-year prospective study. SLEEP 2004; 27(4):661–6.

60. Vorona RD, Winn MP, Babineau TW, Eng BP, Feldman HR, Ware JC. Overweight and obese patients in a primary care population report less sleep than patients with a normal Body Mass Index. Arch Intern Med 2005; 165(1):25–30.

61. van Cauter E, Knutson K, Leproult R, Spiegel K. The Impact of Sleep Deprivation on Hormones and Metabolism. Medscape Neurology 2005 [cited 2015 Sep 10]; 7(1). Available from: URL: http://www.medscape.org/viewarticle/502825.

62. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care 2004; 27(6):1487–95.

63. Hagemann O. HOMA-Index [cited 2015 Jun 25]. Available from: URL: http://laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/h/HOMA-Index.htm.

64. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, van Cauter E. Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. Nat Rev Endocrinol 2009; 5(5):253–61.

65. Liu R, Zee PC, Chervin RD, Arguelles LM, Birne J, Zhang S et al. Short sleep duration is associated with insulin resistance independent of adiposity in Chinese adult twins. Sleep Med. 2011; 12(9):914–9.

66. Medizinische Universität Graz. Protokoll der klinischen BioPersMed Kohorten: Graz Heart Study – Endokrinologie-Kohorte – Leber-Kohorte: Version 1.6.: Medizinische Universität Graz; 2014 Oct 17.

67. Projektplan K-Projekt BioPersMed: Medizinische Universität Graz; 2010 May 28.

68. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Pittsburgh Schlafqualitäts Index (PSQI): Buysse et al. (1989) [cited 2015 Jun 20]. Available from: URL: http://www.dgsm.de/downloads/fachinformationen/frageboegen/psqitest.pdf.

69. Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, Riemann D, Hohagen F. Test–retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia. Journal of Psychosomatic Research 2002; 53(3):737–40. Available from: URL: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022399902003306.

70. Kasper C. Arbeitsanweisung für freies Cortisol im Speichel: Richtlinie 1007.4391: Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinikum Graz; 2013 Jan 21.

71. Seidel S, Hartl T, Weber M, Matterey S, Paul A, Riederer F et al. Quality of sleep, fatigue and daytime sleepiness in migraine - a controlled study. Cephalalgia : an international journal of headache 2009; 29(6):662–9.

72. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, Rosenberger A, Bolitschek J, Kapfhammer G et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. Acta Neurol Scand 2000; 102(4):249–57.

73. 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 2013; 56(5):740–8.

74. National Sleep Foundation [cited 2015 Sep 29]. Available from: URL: https://sleepfoundation.org/sleep-news/why-are-women-sleepier-men-whats-sleepiness-women.

75. van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1996; 81(7):2468–73.

76. Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi FP, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(9):4153–7.

77. Huizenga NA, Koper JW, Lange P de, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE et al. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1998; 83(1):47–54.

78. Lee BK, Glass TA, McAtee MJ, Wand GS, Bandeen-Roche K, Bolla KI et al. Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore Memory Study. Arch Gen Psychiatry 2007; 64(7):810–8.

79. Stig Andersen, Klaus Michael Pedersen, Niels Henrik Bruun, and Peter Laurberg. Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(3):1068–72.

80. Grant M, Marbella A, Wang AT, Pines E, Hoag J, Bonnell C et al. Menopaual symptoms: Comparative effictivness of therapies: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015.

6 Anhang

6.1 PSQI

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI) [1]

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen.* Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?	übliche Uhrzeit:
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?	in Minuten:
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?	übliche Uhrzeit:
4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)	Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?	❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht ❍ Weniger als einmal pro Woche ❍ Einmal oder zweimal pro Woche ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche
b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?	❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht ❍ Weniger als einmal pro Woche ❍ Einmal oder zweimal pro Woche ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche
c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?	❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht ❍ Weniger als einmal pro Woche ❍ Einmal oder zweimal pro Woche ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- ❍ Sehr gut
- ❍ Ziemlich gut
- ❍ Ziemlich schlecht
- ❍ Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- ❍ Keine Probleme
- ❍ Kaum Probleme
- ❍ Etwas Probleme
- ❍ Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- ❍ Ja
- ❍ Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- ❍ Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- ❍ Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- ❍ Während der letzten vier Wochen gar nicht
- ❍ Weniger als einmal pro Woche
- ❍ Einmal oder zweimal pro Woche
- ❍ Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: ____ Jahre

Körpergröße: .....

Gewicht:.....

Geschlecht:
- ❍ weiblich
- ❍ männlich

Beruf:
- ❍ Schüler/Student(in)
- ❍ Arbeiter(in)
- ❍ Rentner(in)
- ❍ selbständig
- ❍ Angestellte(r)
- ❍ arbeitslos/ Hausfrau(mann)

6.2 Auswertung PSQI

Auswertung des Schlafqualitätsfragebogen (PSQI):

Der PSQI umfasst 19 Selbstbeurteilungsfragen und 5 Fragen, die vom Partner/Mitbewohner, sofern vorhanden, beurteilt werden. In die Auswertung gehen nur die Selbstbeurteilungsfragen ein.
Die 19 Selbstbeurteilungsfragen werden zu 7 Komponenten zusammengefasst. Jede Komponente kann einen Wert zwischen 0 und 3 Punkten annehmen. Die 7 Komponenten werden zum Gesamtwert (0-21) zusammenaddiert.
Die Berechnung der Komponenten wird folgendermaßen vorgenommen:

Komponente 1: Subjektive Schlafqualität

Gehe zu Frage 6 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Komponentenwert 1		
„Sehr gut“	=	0		
„Ziemlich gut“	=	1		
„Ziemlich schlecht“	=	2		
„Sehr schlecht“	=	3	**Komponente 1: _____**	

Komponente 2: Schlaflatenz

1. Gehe zu Frage 2 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Wert Frage 2		
≤ 15	=	0		
16-30	=	1		
31-60	=	2		
> 60	=	3	**Wert Frage 2: _____**	

2. Gehe zu Frage 5a und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Wert Frage 5a		
Gar nicht	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3	**Wert Frage 5a: _____**	

3. Addiere den Wert von Frage 2a und den Wert von Frage 5a und bewerte wie folgt:

Summe Frage 2 + 5a		Komponentenwert 2		
0	=	0		
1-2	=	1		
3-4	=	2		
5-6	=	3	**Komponente 2: _____**	

Komponente 3: Schlafdauer

Gehe zu Frage 4 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		Komponentenwert 3		
≥ 7h	=	0		
6-7h	=	1		
5-6h	=	2		
< 5h	=	3		

Komponente 3: _____

Komponente 4: Schlafeffizienz

1. Gehe zu Frage 4 und notiere die Schlafzeit in Stunden: _____h

2. Berechne die Anzahl der im Bett verbrachten Stunden (Bettliegezeit):

Aufstehzeit (Frage 3): _____

Zubettgehzeit (Frage 1): _____

Anzahl der im Bett verbrachten Stunden: _____h

3. Berechne die Schlafeffizienz (Quotient aus Schlafzeit und Bettliegezeit) wie folgt:
(Schlafzeit in h)/(Anzahl der im Bett verbrachten Stunden) x 100 = Schlafeffizienz

(_____/_____) x 100 = _____%

4. Bewerte Komponente 4 wie folgt

Schlafeffizienz %		Komponentenwert 4		
≥ 85	=	0		
75 – 84	=	1		
65 – 74	=	2		
< 65	=	3		

Komponente 4: _____

Komponente 5: Schlafstörungen

1. Gehe zu Frage 5b-5j und bewerte jede Frage wie folgt

Antwort		Wert		
Gar nicht	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3		

2. Notiere die Ergebnisse für Frage 5b-5j und addiere die Werte:

5b: ____
5c: ____
5d: ____
5e: ____
5f: ____
5g: ____
5h: ____
5i: ____
5j: ____
Summe: ____

Summe Frage 5b-5j		**Komponentenwert 5**		
0	=	0		
1 - 9	=	1		
10 - 18	=	2		
19 - 27	=	3	**Komponente 5:** ____	

Komponente 6: Schlafmittelkonsum

Gehe zu Frage 7 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		**Komponentenwert 6**		
Gar nicht	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3	**Komponente 6:** ____	

Komponente 7: Tagesschläfrigkeit

1. Gehe zu Frage 8 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		**Wert Frage 8**		
Nie	=	0		
Weniger als einmal	=	1		
Einmal oder zweimal	=	2		
Dreimal oder häufiger	=	3	**Wert Frage 8:** ____	

2. Gehe zu Frage 9 und bewerte folgendermaßen:

Antwort		**Wert Frage 9**		
Keine Probleme	=	0		
Kaum Probleme	=	1		
Etwas Probleme	=	2		
Große Probleme	=	3		

			Wert Frage 9: _____	
3. Addiere den Wert von Frage 8 und den Wert von Frage 9 und bewerte wie folgt:				
Summe Frage 8 + 9		**Komponentenwert 7**		
0	=	0		
1-2	=	1		
3-4	=	2		
5-6	=	3	**Komponente 7: _____**	

Hinweis: Die Frage 10 geht nicht in die quantitative Auswertung ein

Gesamtwert PSQI		
Addiere die sieben Komponentenwerte = Gesamtwert		
Komponente	**Wert**	
1. Schlafqualität		
2. Schlaflatenz		
3. Schlafdauer		
4. Schlafeffizienz		
5. Schlafstörungen		
6. Schlafmittelkonsum		
7. Tagesmüdigkeit		
Summe: _____		