Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Professor Dr. med. F. Hohagen

VERÄNDERUNGEN IM CORTISOLSTOFFWECHSEL BEI PATIENTEN MIT PRIMÄRER INSOMNIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von:
Frauke Faasch
aus Hamburg

Lübeck 2013

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. phil. Dipl.-Psych. Jutta Backhaus

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Dodt

Tag der mündlichen Prüfung: 23.08.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.08.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

INHALTSVERZEICHNIS

1	**EINLEITUNG**	**4**
1.1	**Schlaf**	**4**
1.1.1	Allgemeines	4
1.1.2	Schlafphysiologie	5
1.2	**Insomnie**	**6**
1.2.1	Allgemeines	6
1.2.2	Systematische Einteilung	7
1.2.3	Diagnostik und Beschwerdebild der primären Insomnie	8
1.2.4	Therapie	8
1.3	**Cortisol**	**9**
1.3.1	Allgemeines	9
1.3.2	Rhythmik und Regulation	10
1.3.3	Cortisol und Schlaf	11
1.3.4	Cortisol und primäre Insomnie	12
2	**FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN**	**14**
3	**MATERIAL UND METHODEN**	**15**
3.1	**Studie I: Plasmacortisol**	**15**
3.1.1	Versuchsteilnehmer	15
3.1.2	Schlaflabor und Polysomnogram	17
3.1.3	Cortisolproben	18
3.1.4	Pittsburgher Schlafqualitätsindex	18
3.1.5	Versuchsaufbau	19
3.1.6	Analysen	19
3.2	**Studie II: Speichelcortisol**	**20**
3.2.1	Versuchsteilnehmer	20
3.2.2	Schlaflabor und Polysomnogram	21
3.2.3	Cortisolproben	22
3.2.4	Tagebücher und Pittsburgher Schlafqualitätsindex	22
3.2.5	Versuchsaufbau	22
3.2.6	Analysen	23
4	**ERGEBNISSE**	**24**
4.1	**Studie I: Plasmacortisol**	**24**
4.1.1	Studienumfang	24
4.1.2	Teilnehmer der Studie	24
4.1.3	Cortisol	25

4.1.4 Schlaf EEG 25
4.1.5 PSQI – Pittsburgher Schlafqualitätsindex 27

4.2 Studie II: Speichelcortisol 27
4.2.1 Teilnehmer der Studie 27
4.2.2 Cortisol 28
4.2.3 Schlafbewertung 29
4.2.4 PSQI – Pittsburgher Schlafqualitätsindex 30

5 DISKUSSION 31

6 ZUSAMMENFASSUNG 35

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 36

8 LITERATURVERZEICHNIS 37

9 DANKSAGUNG 51

10 LEBENSLAUF 52

1 EINLEITUNG

1.1 Schlaf

1.1.1 Allgemeines

Die Schlafforschung als Wissenschaft ist ein relativ junges Teilgebiet der Medizin.
Noch bis ins 19. Jahrhundert wurde der Schlaf allein als passiver Zustand und regenerative Ruhephase bewertet.
In Weckversuchen an Probanden konnten durch den Psychologen Kohlschütter am Ende des 19. Jahrhunderts unterschiedliche Schlaftiefenkurven beim nächtlichen Schlaf aufgezeichnet werden (Kohlschütter, 1863).
Ein Wendepunkt in der Forschung gelang 1923 dem Psychiater Berger, der elektrische Hirnströme von der Schädeloberfläche ableitete. Mit seiner Hilfe gelang erstmals eine Methode zur Aufzeichnung der Hirnaktivität (Berger, 1923).
Loomis konnte kurz darauf bestimmte EEG-Veränderungen einzelnen Schlafstadien zuordnen (Loomis et al., 1937).
Ausgangspunkt der modernen Schlafforschung ist die Entdeckung des REM (rapid eye movement) Schlafes (Aserinsky und Kleitmann, 1953). Der REM Schlaf ist gekennzeichnet durch besonders schnelle Augenbewegungen bei ansonsten vollständig entspannter Muskulatur. Diese stark traumbesetzte Tiefschlafphase ähnelt im EEG eigentlich dem Wachzustand, was die auch verwendete Bezeichnung „paradoxer Schlaf“ erklärt. Dement und Kleitmann zeigten 1957 einen regelmäßigen Wechsel zwischen den REM und Non-REM Phasen des Schlafes auf (Dement und Kleitmann, 1957).
Seit 1968 ist die von Rechtschaffen und Kales entwickelte Stadieneinteilung des Schlafes, durch die eine Standardisierung der Schlafableitung und -auswertung erzielt werden konnte, allgemein anerkannt (Rechtschaffen und Kales, 1968).
Heute sorgen Verbände wie in Deutschland die DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) für genaue Standards in Technik und Ausstattung, so dass in unterschiedlichen Studien die Funktion des Schlafens weiter entschlüsselt werden kann.

1.1.2 Schlafphysiologie

Beim gesunden Menschen treten die verschiedenen Schlafstadien in einer relativ stabilen Abfolge auf, die sich in mehreren Zyklen wiederholen und in der Polysomnographie aufgezeigt werden können.

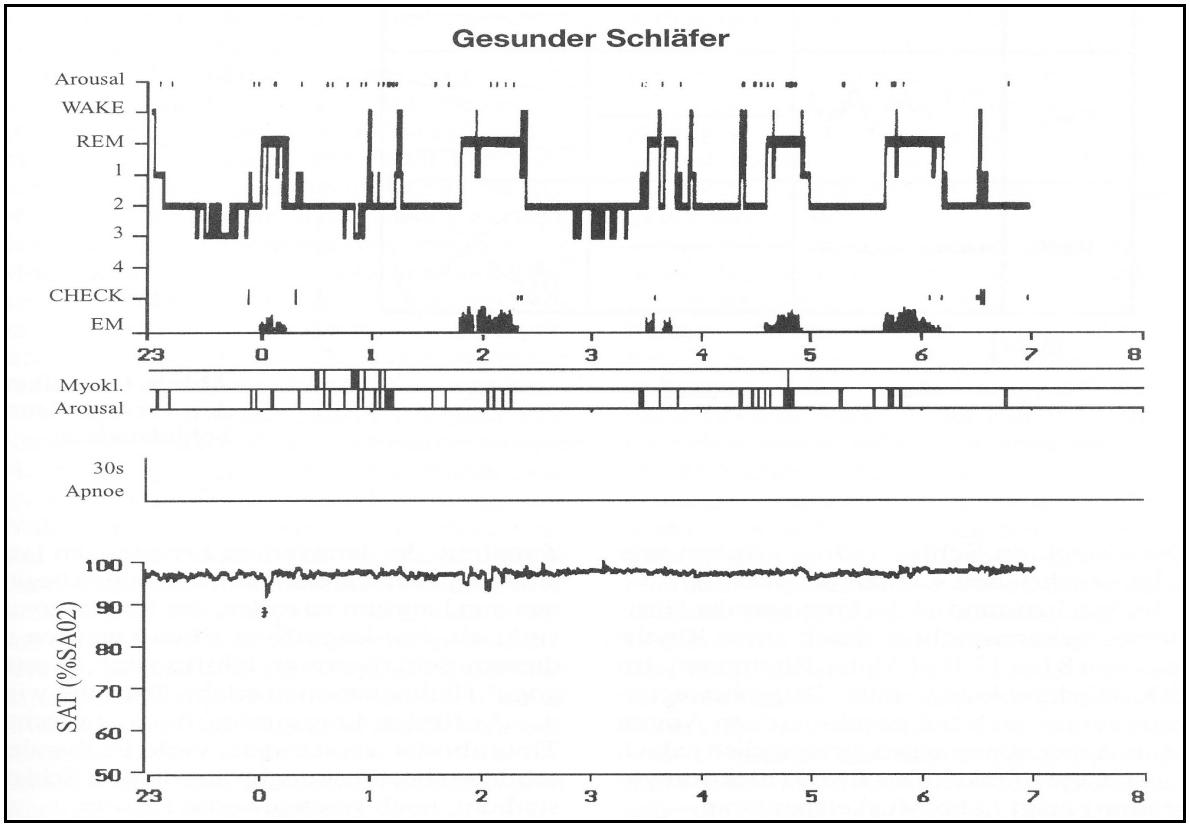

Abbildung 1-1: Polysomnogramm eines gesunden Schläfers mit den verschiedenen Schlafstadien (Riemann und Backhaus, 1996; Seite17)

Bei der Schlafstruktur werden vier Non-REM Stadien und eine REM-Phase unterschieden, deren Perioden etwa alle 90 Minuten wechseln. In der ersten Nachthälfte sind die meisten Tiefschlafphasen, während zum Ende der Nacht der traumreiche REM-Schlaf zunimmt.

Schlafstadium S1	Einschlafstadium; Übergang vom Wachen zum Schlafen; weniger Alpha-Rhythmus; Zunahme langsamer Frequenzen vor allem im Theta-Bereich; im EMG noch relativ hohe Muskelanspannung; langsame Augenbewegungen sind möglich

Schlafstadium S2	leichter Schlaf; im EEG Schlafspindeln und K-Komplexe; Muskelspannung und Augenbewegung sinken weiter ab
Schlafstadium S3	tiefer Schlaf mit 20-50% Delta-Wellen; weitere Abnahme des Muskeltonus; keine oder nur minimale Augenbewegungen
Schlafstadium S4	sehr tiefer Schlaf mit über 50% Delta-Wellen; flacher Muskeltonus ohne Augenbewegungen
Schlafstadium REM	Tiefschlaf; Hirnstrombild ähnelt aber eher S1 oder Wachzustand; Muskeltonus erreicht niedrigstes Niveau, dabei charakteristische, schnelle Augenbewegungen

1.2 Insomnie

1.2.1 Allgemeines

Insomnien sind ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem (Weyerer und Dilling, 1991) mit einer Prävalenz von 20% (Leger et al., 2000; Backhaus et al., 2002). Mit dem Alter nimmt die Häufigkeit der Erkrankung zu, Frauen sind öfter betroffen als Männer (Van Cauter et al., 2000). Stress und Schichtarbeit erhöhen die Anfälligkeit für Schlafstörungen erheblich (Machi et al., 2012).
In einer Studie über Schlafstörungen in hausärztlichen Praxen wurde festgestellt, dass nur 40% der behandelnden Ärzte von der Erkrankung ihrer Patienten wussten; dazu kommt, dass die meisten Insomnien einen chronischen Verlauf zeigen (Hohagen et al., 1993).
Schlafstörungen korrelieren im Allgemeinen mit gesundheitlichen Problemen (Mellinger et al., 1985), besonders mit psychischen Erkrankungen. Zahlreiche epidemiologische Studien an Patienten mit Schlafstörungen zeigten ein erhöhtes Risiko für Depressionen in den folgenden Jahren (Ford und Kamerow, 1989; Livingston et al., 1993; Breslau et al., 1996).
In einer Langzeitstudie an über 1000 Studenten, die im Mittel über 34 Jahre untersucht wurden, fand sich bei denen mit einer Insomnie ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für eine Depression (relatives Risiko 2) im Gegensatz zu den guten Schläfern (Chang et al., 1997).

Außerdem haben Patienten mit Insomnie eine höhere Rate an Krankheitstagen sowie eine vermehrte Unfallhäufigkeit (Zammit et al., 1999; Balter und Uhlenhuth 1992; Daley et al., 2009) und erbringen deutlich schlechtere Leistungen am Arbeitsplatz (Kessler et al., 2011).

Diese Untersuchungen verdeutlichen die Notwendigkeit, sich eindringlich mit dem Krankheitsbild der Insomnie auseinanderzusetzen, um die Behandlungsstrategien zu optimieren sowie die Folgen und Begleiterkrankungen zu vermindern.

1.2.2 Systematische Einteilung

In den letzten Jahren wurden verschiedene Klassifikationssysteme geschaffen, um die Vielzahl der unterschiedlichen Schlafstörungen besser einteilen und bewerten zu können.

Nach der ICD 10 (International Classification of Diseases, WHO V2/2010) erfolgt die Einteilung in nichtorganische und organische Schlafstörungen mit mehreren Unterklassifikationen, während die DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, APA 2000) eine umfassendere Möglichkeit bietet, Schlafstörungen mit anderen physischen und psychischen Erkrankungen in Beziehung zu setzen.
Die Einteilung nach ICSD (International Classification of Sleep Disorders, ASDA 1990, second edition: 2005; deutsche Version Schramm und Riemann 1995) ist ein in der Schlafmedizin entwickeltes und angewendetes Klassifikationssystem. Hierbei werden die primären Insomnien den Dyssomnien, also einem allgemein von der Norm abweichenden Schlafverhalten, zugeordnet.
Dyssomnien werden weiter unterteilt in intrinsische, zu denen die primäre Insomnie gehört, sowie in extrinsische Schlafstörungen und Störungen des zirkadianen Rhythmus. Diese intrinsischen, also „von innen heraus“ erfolgenden Schlafstörungen umfassen ein Patientengut mit erhöhter innerer Anspannung, Labilität, sowie einer organischen Prädisposition zu leicht störbarem Schlaf mit späterem erlernten Fehlverhalten. Dabei handelt es sich um ein Krankheitsbild ohne organische oder psychische Erkrankungen nach dem derzeitigen Wissensstand.
Zu dieser Gruppe der intrinsischen Insomnien gehören die Psychophysiologische und die Idiopathische Insomnie sowie die Fehlbeurteilung des Schlafens.

1.2.3 Diagnostik und Beschwerdebild der primären Insomnie

Patienten mit Insomnie leiden unter Ein- und Durchschlafstörungen sowie nicht erholsamen Schlaf, was mit deutlichen Beeinträchtigungen der Tagesbefindlichkeit, wie etwa Konzentrations- und Leistungsstörungen, verbunden ist. Um eine Diagnose zu stellen, müssen die Symptome über mindestens vier Wochen anhalten.
Zur speziellen Diagnostik der primären Insomnie eignet sich ein strukturiertes Interview (Schramm et al., 1991), der Pittsburgher Schlafqualitätsindex zur subjektiven Patienteneinschätzung (Buysse et al., 1989) sowie das Führen eines Schlaftagebuches (Riemann und Backhaus, 1996). Das Polysomnogramm kommt aus Kostengründen nicht als allgemeines Diagnostikum infrage, hat aber seinen Platz zum Ausschluss von Hypersomnien und Patienten mit Restless-legs-Syndrom sowie bei Therapieversagern und schweren Insomnien.

Abweichungen in der Polysomnographie versus gesundem Schläfer
+ verlängerte Einschlafzeit
+ verzögerter Beginn des ersten Schlafzyklus
+ häufige nächtliche Wachphasen
+ Fehlen von Tiefschlafphasen (S3/S4)
+ fehlende Schlafeffizienz
+ Auftreten von Arousals (desynchronisierende, Schlaf fragmentierende Frequenzen)
+ eventuell umgekehrter Effekt in der 1. Nacht („Paradoxe Umkehrung“)

Tabelle 1-1: Darstellung der Polysomnographie versus gesundem Schläfer

1.2.4 Therapie

Eine auch heute noch häufig angewendete Therapieform der primären Insomnie ist die pharmakologische Behandlung mit schlafinduzierenden Substanzen (Benca, 2005). Obwohl kaum ein Viertel der behandelten Patienten über positive Langzeiteffekte berichtet, werden diese Medikamente wegen einer beobachteten Verschlechterung nach dem Absetzen (Rebound) häufig nicht abgesetzt (Hohagen et al., 1993).

Gut evaluierte Therapieoptionen ohne pharmakologische Nebenwirkungen sind die kognitiv-verhaltenstherapeutischen Verfahren, die auch kombiniert werden können (Morin et al., 1994; Murtagh und Greenwood, 1995; Sivertsen et al., 2006).
Dazu gehören die progressive Muskelentspannung, Vermittlung von Informationen über Schlaf und Schlafhygiene (Hauri, 1991; Sloan et al., 1993) sowie die Stimuluskontrolle, bei welcher der Schlaf-Wach-Rhythmus besser strukturiert werden soll (Bootzin, 1972, 1980).
Die positiven Langzeitwirkungen der Verhaltenstherapien sind nachgewiesen (Backhaus et al., 2001) und sollten vor Einleitung einer medikamentösen Langzeit-Therapie erprobt werden (Diener et al., 2008).

1.3 Cortisol

1.3.1 Allgemeines

Das hormonelle System des Menschen hat seine Aufgabe in der Aufrechterhaltung und Regulation wichtiger Körperfunktionen, sowie bei dessen Anpassung an wechselnde äußere Umstände.
Das Glucocorticoid Hormon Cortisol wird in der Zona faciculata der Nebennierenrinde gebildet. Chemisch betrachtet handelt es sich um ein Steroidhormon, also um ein Derivat des Kohlenwasserstoffs Steran; die Ausgangsstoffe für die Synthese sind Cholesterin und Acetyl-CoA. Täglich werden ca. 10-30 mg Cortisol synthetisiert, wodurch ein wechselnder Blutplasmaspiegel mit Werten um 5-20 µg/100 ml aufrechterhalten wird. Die Plasmahalbwertszeit beträgt beim Menschen etwa 90 Minuten. Nur ein kleiner Teil kommt frei, also in biologisch aktiver Form, vor. Der überwiegende Teil von ca. 90%-95% ist an Transcortin und in geringen Mengen auch an Albumin gebunden.
Cortisol diffundiert passiv durch die Zellmembran, bindet an bestimmte zytoplasmatische Glucocorticoidrezeptoren und entfaltet seine genomische Wirkung, also die Synthese von Eiweißen, im Zellkern durch Kopplung an die DNA (Hollenberg et al., 1985). Auch schnellere, nicht-genomische Effekte, durch membranständige Rezeptoren vermittelt, werden mehr und mehr beschrieben (Rupprecht, 1997, Strehl et al., 2011; Samarasinghe et

al., 2011). Außerdem kann Cortisol auch an die selteneren Mineralocorticoidrezeptoren binden.
Der Einfluss von Cortisol auf den Stoffwechsel ist überwiegend katabol; besonders wichtig ist die Rolle bei der Regulation des Blutzuckerspiegels durch die Gluconeogenese, die Immunsuppression und die Auswirkungen auf den Elektrolythaushalt.
Das Wirkspektrum von Cortisol wird spezifisch von den Zielzellen bestimmt und unter dem Einfluss von Enzymen verändert (Odermatt und Atanasov, 2009). Da sich Rezeptoren in fast jeder menschlichen Zelle befinden, wird eine enorme Vielfältigkeit des Hormons beschrieben (Munck et al., 1984; Fehm et al., 1988a; Horn et al., 2003).

1.3.2 Rhythmik und Regulation

Der Bedarf von Cortisol im menschlichen Körper wird situationsgerecht, zum Beispiel bei Stress (Kudielka und Wüst, 2010), durch verschiedene Regulationsmechanismen angepasst und unterliegt außerdem einer zirkadianen, d.h. einer periodischen, Schwankung von ungefähr 24 Stunden sowie einer ultradianen, also höher frequenten, Rhythmik.
Die Freisetzung erfolgt durch die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-rinden-Achse (HPA-Achse). Über nervale Erregungen zum Beispiel aus dem Hirnstamm wird die Sekretion von dem Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) aus der Hypophyse über den Corticotropin-stimulierenden Faktor (CRF) aus dem Hypothalamus gesteuert. Die Nebennierenrinde wird durch das frei werdende ACTH zur Ausschüttung von Cortisol stimuliert. Andererseits wirkt das zirkulierende Cortisol hemmend auf CRF, Hypophyse und Hypothalamus im Sinne einer negativen Rückkopplung.
Dieses Regulationsmodell ist stark vereinfacht. Heute sind weitere Stoffe bekannt, welche auf unterschiedlichen Ebenen die Aktivität der HPA-Achse beeinflussen. So konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass Patienten nach dem Ausfall der Hypophysen-funktion zur Sekretion von ACTH und Cortisol stimuliert werden konnten (Fehm et al., 1988b). Ein weiteres Beispiel ist die Aktivierung der HPA-Achse durch Immunzellen über die Modulation von Zytokinen (Glaser und Kiecolt-Glaser, 2005).
Andere Einflüsse sind genetisch determiniert (Meikle et al., 1988; Wüst et al., 2004). Unterschiedliche Aussagen in der Literatur finden sich in Bezug auf Alter und Geschlecht, wobei tendenziell über eine geringere Variabilität der zirkadianen Rhythmik mit erhöhten

Cortisolwerten im Alter berichtet wird (Kern et al., 1996; Van Cauter et al., 1998; Larsson et al., 2009).
Ein basales Sekretionsmuster für Cortisol konnte nicht nachgewiesen werden (Veldhuis et al., 1990). Vielmehr sezerniert die Nebennierenrinde nur etwa sechs Stunden pro Tag das Hormon (Weizmann et al., 1971), dem zu Folge der Plasmaspiegel variiert.
Auf die zirkadiane Rhythmik wird im folgenden Kapitel noch weiter eingegangen.

1.3.3 Cortisol und Schlaf

Cortisol unterliegt einer in vielen Untersuchungen festgestellten, zirkadianen Rhythmik (Weizmann et al., 1971; Horrocks et al., 1990). Am Abend fällt der Plasmacortisolspiegel auf niedrige Werte ab, bleibt konstant gering und erreicht in der ersten Nachthälfte während des Slow-Wave-Schlafes seinen Tiefpunkt. Im weiteren Verlauf erfolgt ein Cortisolanstieg während der zweiten Nachthälfte, mit Erreichen des Maximums in den frühen Morgenstunden (Abbildung 1-2). Dieser morgendliche Anstieg wurde auch im Speichelcortisol direkt nach dem Erwachen festgestellt (Pruessner et al., 1997).

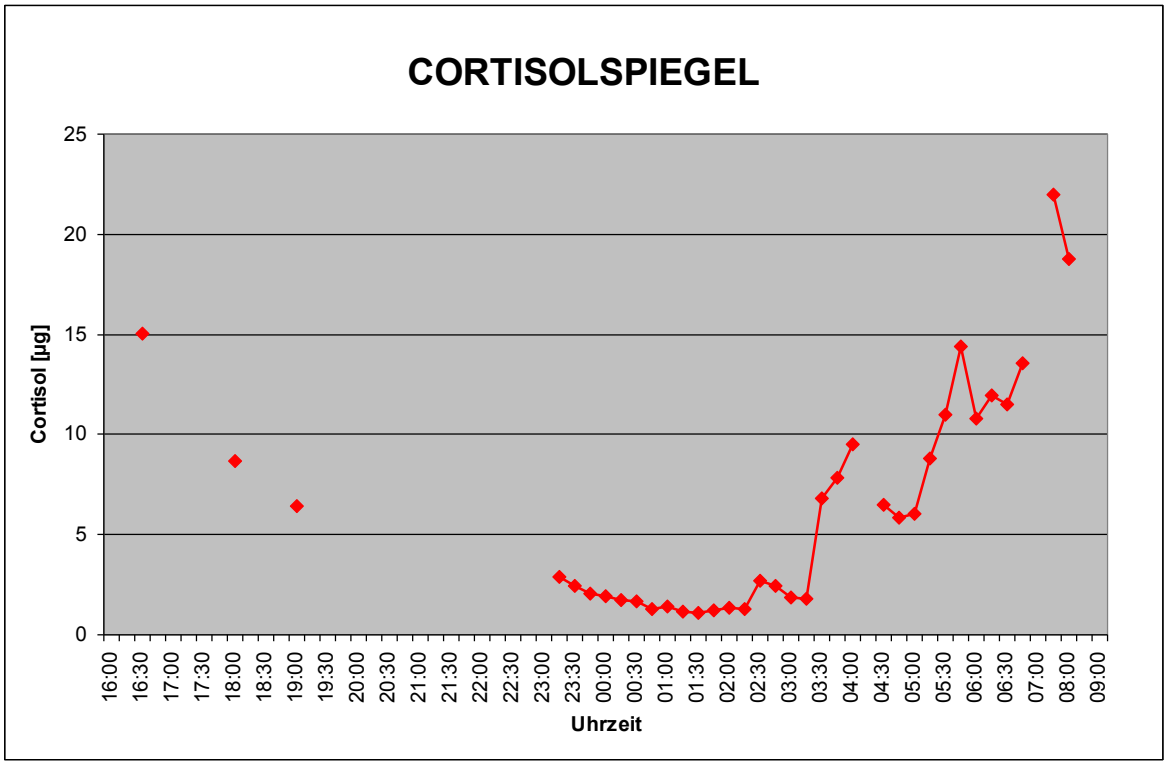

Abbildung 1-2: Cortisolspiegel gemessen im Blut eines gesunden Versuchsteilnehmers mit Tiefpunkt in der ersten Nachthälfte und morgendlichem Anstieg

Diese deutlichen Unterschiede und das Auftreten von Schlafstörungen bei Erkrankungen mit gestörter Cortisolsekretion, z.B. das Cushing–Syndrom, ließen auf eine Interaktion der Cortisolkonzentration mit den einzelnen Schlafphasen schließen, also der tiefschlaf-besetzten ersten Nachthälfte im Gegensatz zu der zweiten Phase, die sich durch zunehmen-den REM- und leichten Schlaf auszeichnet.
Solch eine deutliche, auch kurzfristigere Kopplung der Sekretion an den Schlaf-Wach-rhythmus zeigt sich in einer Studie, in der ein verzögertes Einschlafen auch einen verzögerten Cortisolanstieg mit sich bringt (Born et al., 1988). Auch ändern nächtliche Schlafunterbrechungen das Sekretionsmuster (Späth-Schwalbe et al., 1991).
Dabei finden sich allgemein Cortisolanstiege nur in den Non-REM Phasen (Born et al, 1986) und der initiale Anstieg des Cortisols nach dem nächtlichen Tiefpunkt scheint gehäuft zwischen der ersten und zweiten REM Phase zu liegen (Kupfer et al., 1983). Obwohl es bei Unterdrückung des Tiefschlafes (S3/S4) zu keinem Cortisolanstieg kommt (Born et al., 1988), lassen doch die insgesamt niedrigeren Werte in diesen Phasen der ersten Nachthälfte auf eine verminderte adreno-kortikale Aktivität schließen (Follenius et al., 1992; Born et al., 1997). Während bei der Gabe von synthetischen Steroriden und natürlichem Cortisol die Dauer des REM-Schlafes gleichermaßen verringert ist (Gillin et al., 1972; Born et al., 1991), sind die auf den SWS-Schlaf bezogenen Werte unterschiedlich untersucht, was eventuell auf divergente, den Schlaf regulierende Glucocorticoidrezeptoren zurückzuführen ist (Born et al., 1991).
Zusammenfassend gibt es viele Hinweise für eine wechselseitige Interaktion zwischen Hormonaktivität und Schlaf.

1.3.4 Cortisol und primäre Insomnie

Erste Untersuchungen machen deutlich, dass die primäre Insomnie mit gestörter Cortisol-sekretion einhergeht. In einer 1998 veröffentlichen Studie konnte erstmals eine positive Korrelation von nächtlicher Wachzeit und erhöhten Cortisolwerten, gemessen im 24-Stunden-Sammelurin bei 15 jüngeren Patienten, nachgewiesen werden (Vgontzas et al., 1998). In darauf folgenden Studien wurden erhöhte Cortisolwerte im Blut, vor allem abends und in der ersten Nachthälfte, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden gefunden; außerdem zeigten sich objektivierbare Veränderungen in der polysomnographischen Ableitung. Das zirkadiane Grundmuster blieb bei beiden,

Gesunden und Patienten, erhalten (Vgontzas et al., 2001; Rodenbeck et al., 2002). Diese Ergebnisse konnten in einer darauf folgenden Studie von Riemann mit 7 Patienten versus Gesunden nicht repliziert werden; die Einschlusskriterien waren dabei etwas moderater als bei Vgontzas (Riemann et al., 2002).

Neben den Einschlusskriterien können auch die nächtlichen Blutabnahmen durch eine intravenöse Kanüle an sich schon ein Stress induzierender Faktor sein, der mit erhöhten Cortisolspiegeln einhergeht (Jarrett et al., 1984; Vitiello et al., 1996; Prinz et al., 2001). Aber auch die ungewohnten Schlafbedingungen in einem Schlaflabor spielen eine Rolle. So kommt es insbesondere in der der ersten Nacht in ungewohnter Umgebung, wo der Schlaf oftmals gestört ist, zu Veränderungen in der Schlafarchitektur. Dieser sogenannte „First-Night-Effect“ (Agnew et al., 1966) wurde in den oben erwähnten Studien sowie der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, indem die erste Nacht zur Eingewöhnung diente und nicht in die Auswertung einbezogen wurde. Allerdings konnte in einer aktuellen Studie ein „First-Night-Effect“ in Bezug auf Veränderungen von in Urin gemessenen Cortisolwerten nicht mit ausreichender Signifikanz nachgewiesen werden (Goerke et al., 2012). Darüber hinaus wurde mittlerweile die Bedeutung des unverzüglichen Messens der morgendlichen Cortisolkonzentration direkt nach dem Aufwachen nachgewiesen. So führt bereits eine Verzögerung von nur 15 Minuten zu einer signifikanten Beeinflussung der morgendlichen Cortisol-Höchstwerte (Okun et al., 2010).

Wie schon eingangs erwähnt, ist es in mehreren Studien nachgewiesen, dass das Risiko eine Depression zu entwickeln bei Patienten mit primärer Insomnie erhöht ist. Umgekehrt zeigen auch häufig depressive Patienten Schlafprobleme. Dieses Symptom ist eins der Nebenkriterien einer Depression nach der ICD 10. Da auch Patienten mit einer Depression Unterschiede in der Cortisolsekretion präsentieren, wie ein insgesamt erhöhter Spiegel sowie erhöhte Morgenwerte, erscheint auch hier ein Vergleich besonders interessant (Deuschle et al., 1998; Adam et al., 2010).

2 FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN

Insomnien stellen eines der häufigsten, oft chronisch verlaufenden Gesundheitsprobleme in der Allgemeinbevölkerung dar (Übersicht bei Hohagen, 1996; Leger et al., 2000; Backhaus et al., 2002a).
Die Betroffenen leiden unter verminderter Lebensqualität sowie eingeschränkter Leistungsfähigkeit und erkranken häufiger an anderen psychischen Erkrankungen, insbesondere der Depression (Ford und Kamerow, 1989; Hohagen et al., 1991; Livingston et al., 1993; Breslau et al., 1996; Chang et al., 1997; Roth, 2005).

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die primäre Insomnie mit einer gestörten Cortisolsekretion einhergeht.
So zeigte Vgontzas 1998 erstmalig erhöhte Cortisolspiegel am Abend und in der ersten Nachthälfte im Sammelurin bei jungen Patienten (Vgontzas et al., 1998).

In der vorliegenden Arbeit wird die nächtliche Cortisolsekretion in einer größeren Gruppe von Patienten, die an einer primären Insomnie leiden, im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden untersucht. Zudem sollen in einer zweiten, unabhängigen Studie die Veränderungen der morgendlichen und abendlichen Speichelcortisolwerte bei Insomniepatienten gegenüber Gesunden aufgezeigt werden.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Hypothesen bestätigen:

1. Patienten mit primärer Insomnie haben einen erhöhten Plasmacortisolspiegel in der ersten und zweiten Nachthälfte im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden.

2. Patienten mit primärer Insomnie weisen Veränderungen der Konzentration im abendlichen und morgendlichem Speichelcortisol gegenüber gesunden Probanden auf.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Studie I: Plasmacortisol

3.1.1 Versuchsteilnehmer

An dieser klinisch-experimentellen Studie nahmen 16 Patienten (8 männliche und 8 weibliche) mit primärer Insomnie und 13 gesunde Kontrollprobanden (5 männliche und 8 weibliche) teil.
Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch die Schlafambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck, die Kontrollen wurden durch Zeitungsannoncen in den Lübecker Nachrichten, sowie durch Aushänge auf dem Uniklinikgelände ausgesucht. Die Patienten erfüllten die Kriterien einer primären Insomnie laut DSM-IV.
Alle Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie ihr schriftliches Einverständnis und waren über die Möglichkeit informiert, dass sie jederzeit, ohne Angabe von Gründen, den Versuch abrechen konnten. Die Studie hatte vor Beginn die Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck erhalten.
Im Rahmen der Aufnahmegespräche wurden alle Teilnehmer ausführlich internistisch und psychiatrisch untersucht. Zum Ausschluss einer psychiatrischen Erkrankung erfolgte ein strukturiertes Interview und eine ausführliche Schlaf- und Familienanamnese.
Diese Erhebungen wurden von einem erfahrenen Psychiater durchgeführt.
Mit der Durchführung eines EKGs, eines EEGs sowie eines Routinelabors inklusive Blutbild und TSH waren die Voruntersuchungen abgeschlossen. Bei den weiblichen Teilnehmern wurden zusätzlich die Östrogen- und Progesteron-Spiegel bestimmt und eine Schwangerschaft bei den Frauen im gebärfähigen Alter mit einem Test ausgeschlossen.

Vor den entscheidenden Testungen im Schlaflabor erhielten alle Teilnehmer für sieben Tage ein Aktometer der Firma Cambridge Neurotechnology Ltd, Cambridgeshire, das kontinuierlich getragen wurde. Dieses Messgerät dient zum Erfassen der Tagesaktivität und möglicher nächtlicher Wachphasen. Außerdem wurde in diesem Zeitraum ein Schlaftagebuch geführt (Riemann und Backhaus, 1996 (S.104-107)).

In der folgenden Tabelle werden die Einschlusskriterien für die Patienten mit primärer Insomnie und die der gesunden Kontrollprobanden genau definiert.

EINSCHLUSSKRITERIEN	
Patienten	**Kontrollgruppe**
Alter zwischen 18 und 65 Jahren	Alter zwischen 18 und 65 Jahren
regelmäßiger Tages-Rhythmus; keine Schichtarbeit	regelmäßiger Tages-Rhythmus; keine Schichtarbeit
Nichtraucher	Nichtraucher
Body-Mass-Index im Normbereich	Body-Mass-Index im Normbereich
keine psychischen Erkrankungen	keine psychischen Erkrankungen
keine Erkrankungen, die die Schlafqualität beeinflussen können	keine Erkrankungen, die die Schlafqualität beeinflussen können
weibliche Teilnehmer vor der Menopause mussten in der Follikelphase des Eisprungs liegen (1.-9. Zyklustag)	weibliche Teilnehmer vor der Menopause mussten in der Follikelphase des Eisprungs liegen (1.-9. Zyklustag)
keine Schwangerschaft	keine Schwangerschaft
Alkoholkarenz ab einigen Tagen vor Beginn	Alkoholkarenz ab einigen Tagen vor Beginn
keine Hypnotika ab 3 Wochen vor Beginn	keine Hypnotika ab 3 Wochen vor Beginn
keine ZNS wirksamen Medikamente ab einer Woche vor Versuchsbeginn	keine ZNS wirksamen Medikamente ab einer Woche vor Versuchsbeginn
an Versuchstagen kein Tee/Kaffee ab 15:00	an Versuchstagen kein Tee/Kaffee ab 15:00
im Polysomnogramm kein Verdacht auf ein Schlaf-Apnoe- oder Restless-Legs-Syndrom	im Polysomnogramm kein Verdacht auf ein Schlaf-Apnoe- oder Restless-Legs-Syndrom
in der ersten Nacht im Schlaflabor musste mindestens eine der folgende Kriterien im Polysomnogramm erfüllt sein: + Schlafeffizenz < 85%; + Einschlaflatenz ≥ 30 Minuten, + nächtliche Wachdauer ≥ 30 Minuten, + Schlafdauer unter 6 Stunden	kein Verdacht auf eine Insomnie im Polysomnogramm objektivierbar
in der Screeningzeit an 5 Tagen im Aktometer Durchschlafstörungen ≥ 30 Minuten nach Einschlafen, subjektive Schlafstörung (Tagebuch)	

Tabelle 3-1: Darstellung der Einschlusskriterien der Versuchsteilnehmer

3.1.2 Schlaflabor und Polysomnogram

Die Untersuchungen fanden im Schlaflabor der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität zu Lübeck statt. Die Schlafräumlichkeiten sind schallisoliert und vollständig verdunkelbar sowie mit Infrarotkameras zur Beobachtung des Patienten ausgestattet. Im Bereich des Bettes befindet sich eine Öffnung in der Wand mit direkter Verbindung zum Kontrollraum, durch die man die Kabelverbindungen zum EEG-Verstärker sowie ein Infusionssystem zur Blutentnahme legen kann. Auf diese Weise sind sowohl regelmäßige nächtliche Blutabnahmen als auch eine kontinuierliche EEG-Ableitung durchführbar, ohne den Schlaf des Versuchsteilnehmers zu stören.

Entsprechend den Bestimmungen von Rechtschaffen und Kales wurden die Probanden zur Schlafregistrierung mittels EEG (Elektroenzephalogramm), EOG (Elektrookulogramm) und EMG (Elektromyogramm) untersucht. Die Ableitung erfolgte unterstützt durch einen EEG Verstärker sowie ein Ableitungsprogramm für den PC (beides Sagura Medizintechnik Mühlheim/Main); die visuelle Auswertung übernahm geschultes Personal des Schlaflabors mit Hilfe eines speziellen, standardisierten Programms (Programm Klara, Herr Tritschler, Freiburg).

Nach Vorbehandlung der entsprechenden Hautareale mittels Peelingcreme, Alkohollösung und Elektrodencreme erhielten die Teilnehmer neun Elektroden im Kopfbereich.
Die Positionsbestimmung der einzelnen Messpunkte erfolgte nach dem 10-20-System von Herbert Jasper, welches trotz unterschiedlicher Kopfanatomie vergleichbare Ergebnisse zulässt. Im Einzelnen handelt es sich um zwei zentrale Kopfelektroden (C3/C4), die von der Mittelposition des Schädels (CZ) bemessen werden, für das EEG sowie zwei Referenzelektroden am Masteoid (A1/A2); außerdem vier okulare Elektroden, zwei horizontale am rechten und linken Auge, sowie rechts zwei weitere vertikale für die EOG Ableitung. Weiter folgten zwei Elektroden im Bereich des rechten und linken Mundwinkels für das EMG, drei EKG Elektroden und eine Erdungselektrode in der Mitte der Stirn. In der ersten Testungsnacht wurden noch zusätzliche Untersuchungen durchgeführt. Dabei kamen ein Airflow zur Messung der Nasen- und Mundatmung, ein Gurt für die tiefere Bauchatmung (beides Firma Sleepmate), ein Pulsoximeter zur Bestimmung der Sauer-

stoffsättigung (Sagura Medizintechnik, Mühlheim/Main) und zwei Beinelektroden zum Einsatz.
Die Elektroden für EEG, Beine und Referenz stammten von der Firma Schwarzer in München, die EKG Elektroden von der Firma Ambu in Bad Nauheim.

3.1.3 Cortisolproben

Die Blutentnahmen erfolgten über eine Venenverweilkanüle, die durch einen Drei-Wege Hahn mit einem ca. zwei Meter langen Infusionssystem (Volumen von 1,5 ml) verbunden war. Das System wurde an eine isotone Kochsalzlösung mit einer Durchfluss-Geschwindigkeit von 48-50 ml/h angeschlossen, um einen Verschluss desselben zu verhindern. Die einzelne Abnahme belief sich auf 5 ml Blut, wovon die ersten 2 ml verworfen wurden, um einen Verdünnungseffekt zu vermeiden. Eine maximale Entnahme von 250 ml Blut wurde nicht überschritten; die Abstände zwischen den einzelnen Abnahmen waren am Tag halb- und in der Nacht viertelstündlich veranschlagt. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme bei 4000 Umdrehungen/min über fünf Minuten zentrifugiert (Zentrifuge der Firma Hettich, Tuttlingen), das gewonnen Plasma in Eppendorfgefäße pipettiert und bei
-20°, später bei -80° Celsius, bis zur weiteren Bearbeitung im Labor gelagert.
Die Plasmakonzentrationsbestimmung des Cortisols erfolgte mittels Radioimmunoassay (Diagnostic Products Corp. Hermann Biermann GmbH, Bad Nauheim; Sensitivität 0,2 µg/dl; Intraassay-Variationskoeffizient ≤ 5%; Interassey-Variationskoeffizient ≤ 6,5%).

3.1.4 Pittsburgher Schlafqualitätsindex

An beiden Tagen erhielten die Teilnehmer einen Fragebogen, den Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) zur subjektiven Einschätzung des Schlafes (Buysse et al., 1989).
Die Fragen erfassen verschiedenste Bereiche des Schlafverhaltens einschließlich solcher zu schlafspezifischen organischen Ursachen wie Atemaussetzer, die vom Partner beantwortet werden können. Dabei gilt ein Gesamtwert von mehr als fünf Punkten als auffällig für eine Schlafstörung. Der PSQI zeichnet sich insgesamt durch hohe Verlässlichkeit in den Ergebnissen für die Diagnose der primären Insomnie aus (Backhaus et al., 2002b).

3.1.5 Versuchsaufbau

Für alle Probanden waren zwei Versuchsnächte im Schlaflabor vorgesehen. Die erste Nacht diente der Eingewöhnung in die fremde, ungewohnte Umgebung und darüber hinaus in der Patientengruppe dem Ausschluss von eventuell bestehenden Erkrankungen, die nicht mit der Diagnose primärer Insomnie vereinbar sind. Darüber hinaus wurden alle Teilnehmer auf ein Schlaf-Apnoe- oder ein Restless-legs-Syndrom hin untersucht (Ableitungskanäle EEG, EOG, EMG Kinn, Flow und Bauchatmung, EMG Beine, Pulsoximeter). Die Ableitungsdauer betrug acht Stunden. Um eine möglichst authentische Wiedergabe der realen Bettzeiten zu ermöglichen, konnten die Teilnehmer zwischen drei Bettzeiten wählen (22:00-06:00 Uhr/ 22:30-06:30 Uhr/ 23:00-07:00 Uhr).
Die eigentliche Versuchsnacht mit den regelmäßigen Blutabnahmen und Gedächtnistests erfolgte direkt im Anschluss an die Adaptationsnacht. Um 15:00 Uhr wurde mit dem Legen der Venenverweilkanüle begonnen und diese mit dem Infusionssystem verbunden. Um 18:00 Uhr erhielten die Teilnehmer das Abendbrot; zwei Stunden vor der Schlafenszeit wurde mit den Gedächtnistests PAL und Mirror Trace begonnen, die allerdings in der vorliegenden Arbeit nicht weiter berücksichtigt werden. Der Zeitpunkt der polysomnographischen Ableitung startete der ersten Nacht entsprechend (Ableitungskanäle EEG, EOG, EMG Kinn und EKG).
Am nächsten Morgen wurden die Teilnehmer geweckt, kurz darauf begann die Testabfrage zu PAL und Mirror Trace. Nach dem Frühstück wurden um 9:00 Uhr die Blutabnahmen beendet, danach startete mit der TAP die letzte Testung. Um 11:30 Uhr wurde der Versuch beendet.

3.1.6 Analysen

Die statistische Auswertung sämtlicher Studienergebnisse erfolgte mit dem PC-Programm SPSS for Windows, Version 11. Die Berechnungen der Cortisolkonzentration mit Hilfe von Varianzanalysen (ANOVA) für die erste und zweite Nachthälfte wurden separat durchgeführt, da die Daten von sechs Patienten und drei Probanden für die zweite Nacht-hälfte fehlten. Grund dafür waren Verschlüsse der Venenverweilkanülen.

Post hoc t-Test Berechnungen wurden angewandt, um Unterschiede der beiden Gruppen herauszustellen; die soziodemographischen Daten und die Schlaf-Fragebögen, sowie Daten nicht wiederholter Messungen wurden mit dem zweiseitigen t-Test und dem Chi^2 Test berechnet.
Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt. Die Variabilität der Werte wurde, ausgenommen der besonders deklarierten, als Standardabweichung (SD) ausgedrückt.

3.2 Studie II: Speichelcortisol

3.2.1 Versuchsteilnehmer

An dieser klinisch-experimentellen Studie nahmen 14 Patienten (3 männliche und 11 weibliche) mit primärer Insomnie und 15 gesunde Kontrollprobanden (5 männliche und 10 weibliche) teil.
Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch die Schlafambulanz der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Universität zu Lübeck, die Kontrollen wurden durch Zeitungsannoncen in den Lübecker Nachrichten ausgesucht. Die Patienten erfüllten die Kriterien einer primären Insomnie laut DSM-IV.
Alle Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie ihr schriftliches Einverständnis und waren über die Möglichkeit informiert, dass sie jederzeit, ohne Angabe von Gründen, den Versuch abrechen konnten. Die Studie hatte vor Beginn die Genehmigung von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck erhalten.

Die weiteren Aufnahmegespräche und -untersuchungen entsprachen im Wesentlichen der unter 3.1 dargestellten Studie I. In der folgenden Tabelle werden die Einschlusskriterien für die Patienten mit primärer Insomnie und die der gesunden Kontrollprobanden genau definiert.

EINSCHLUSSKRITERIEN	
Patienten	**Kontrollgruppe**
Alter zwischen 32 und 62 Jahren	Alter zwischen 32 und 62 Jahren
regelmäßiger Tages-Rhythmus; keine Schichtarbeit	regelmäßiger Tages-Rhythmus; keine Schichtarbeit
Nichtraucher	Nichtraucher
Body-Mass-Index im Normbereich	Body-Mass-Index im Normbereich
keine psychischen Erkrankungen	keine psychischen Erkrankungen
keine Erkrankungen, die die Schlafqualität beeinflussen können	keine Erkrankungen, die die Schlafqualität beeinflussen können
keine Schwangerschaft	keine Schwangerschaft
keine Hypnotikaeinahme	keine Hypnotikaeinahme
keine ZNS wirksamen Medikamente	keine ZNS wirksamen Medikamente
im Polysomnogramm kein Verdacht auf ein Schlaf-Apnoe- oder Restless-Legs-Syndrom	im Polysomnogramm kein Verdacht auf ein Schlaf-Apnoe- oder Restless-Legs-Syndrom
Kriterien für primäre Insomnie gemäß DSM-IV seit mindestens 2 Jahren erfüllt	keine Schlafstörungen

Tabelle 3-2: Darstellung der Einschlusskriterien der Versuchsteilnehmer

3.2.2 Schlaflabor und Polysomnogram

Die Teilnehmer beider Gruppen verbrachten nach Abschluss des Versuchs im häuslichen Umfeld eine Nacht im Schlaflabor, um ein Schlaf-Apnoe- oder ein Restless-legs-Syndrom auszuschließen. Die Bedingungen entsprachen der Adaptionsnacht der Studie I und auch die Ableitungskanäle waren dem entsprechend (Ableitungskanäle EEG, EOG, EMG Kinn, Flow und Bauchatmung, EMG Beine, Pulsoximeter).

Da die Versuchsteilnehmer nur eine Nacht im Schlaflabor verbrachten, wurden die Daten der Schlafableitung in der Studie nicht berücksichtigt.

3.2.3 Cortisolproben

Jeder Teilnehmer sammelte über die Versuchstage maximal 21 Speichelproben mit einem Wattebausch in Salivetten (Firma Sarstedt, Rommelsdorf). Die Beteiligten waren angewiesen sich eine Stunde vorher nicht die Zähne zu putzen oder zu Essen und außerdem weder Alkohol, Kaffee, Tee oder Fruchtsäfte zu konsumieren. Die Proben wurden im häuslichen Kühlschrank aufbewahrt, nach Abgabe im Schlaflabor zentrifugiert, und bis zur weiteren Bearbeitung bei -20° Celsius gelagert.
Die Speichelkonzentrationsbestimmung des Cortisols erfolgte mittels Radioimmunoassay (Diagnostic Products Corp. Hermann Biermann GmbH, Bad Nauheim; Sensitivität 0,2 µg/dl; Intraassay-Variationskoeffizient ≤ 5%; Interassey-Variationskoeffizient ≤ 6,5%).

3.2.4 Tagebücher und Pittsburgher Schlafqualitätsindex

Alle Versuchsteilnehmer bekamen Tagebücher, in denen sie jeden Morgen dokumentierten, um welche Uhrzeit sie am Vorabend zu Bett gingen, das Licht löschten und wann sie morgens wieder aufgewacht sind. Außerdem sollten sie abschätzen, wie lange sie brauchten um einzuschlafen (Einschlaflatenz), wie häufig sie nachts aufwachten, wie lange sie nach dem ersten Einschlafen wach waren und wie lange sie insgesamt geschlafen hatten.
Ergänzend sollte die Schlafqualität insgesamt und die Erholung nach dem Erwachen mit Schulnoten von eins (sehr gut) bis sechs (sehr schlecht) bewertet werden. Des Weiteren wurde für beide Teilnehmergruppen der PSQI bestimmt.

3.2.5 Versuchsaufbau

Für alle Probanden waren sieben aufeinander folgende Versuchstage vorgesehen in denen zu drei bestimmten Zeitpunkten die Speichelproben zur Cortisolbestimmung gesammelt werden sollten.
Die erste Probe am Tag wurde gleich nach dem Aufwachen bestimmt (T1), es folgte eine zweite fünfzehn Minuten später (T2) und eine letzte kurz vor dem Schlafengehen (T3).

Die Versuchsteilnehmer wurden expliziert darauf hingewiesen, dass die Zeiten für die Probenentnahmen exakt eingehalten werden müssten und diese im Tagebuch zu dokumentieren seien. Ihnen wurde erklärt, dass nur durch diese genauen Messpunktbestimmungen eine realistische Auswertung der Daten möglich sei, und dass vergessene Speichelproben einfach ausgelassen werden könnten.
Um die Compliance zu erhöhen, hatte man sich vor Studienbeginn auf nur drei markante Zeitpunkte geeinigt, die sich außerdem gut in den täglichen Ablauf und den Arbeitsalltag integrieren lassen. Den Probanden war es während der gesamten Woche frei gestellt, einen Wecker zu benutzen oder auch nicht.
Am Ende der Woche schloss sich für alle Teilnehmer die Nacht im Schlaflabor an; danach war die Versuchsreihe beendet.

3.2.6 Analysen

Die statistische Auswertung sämtlicher Studienergebnisse erfolgte mit dem PC-Programm SPSS for Windows, Version 11.
Für jeden einzelnen Messpunkt der Versuchswoche wurden die Mittelwerte der einzelnen Teilnehmer-Messwerte bestimmt. Die Veränderungen der Speichelcortisolkonzentration über den Tag wurden durch Korrelationsanalysen evaluiert.
Gruppenunterschiede der Cortisolwerte wurden mit Hilfe der Varianzanalyse (ANOVA mit Messwiederholung) sowie mittels zweifaktoriellem t-Tests, wo immer eine relevante Signifikanz gefunden wurde, analysiert. Da die Bett und Aufwachphasen der einzelnen Teilnehmer individuell unterschiedlich waren, wurden die einzelnen Messpunkte auf eine Komastelle gerundet, gemittelt und die so berechneten Werte auf einer Zeitachse dargestellt.
Die soziodemographischen Daten, Tagebücher und Schlaf-Fragebögen wurden mittels zweiseitigem t-Test berechnet. Die Ausführung der Korrelationsanalysen erfolgte durch die Pearson Korrelation, die ein dimensionsloses Maß für den Grad des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Merkmalen ist. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $< 0,05$ festgelegt. Die Variabilität der Werte wurde, ausgenommen der besonders deklarierten, als Standardabweichung (SD) ausgedrückt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Studie I: Plasmacortisol

4.1.1 Studienumfang

Die nachfolgend dargestellte Plasmacortisol-Studie wurde 2006 im Journal „Biological Psychiatry“ publiziert (Backhaus et al., 2006), wobei neben dem hier dargestellten Zusammenhang zwischen Schlafarchitektur und nächtlicher Corisolsekretion in der gemeinsamen Studie auch die Gedächtniskonsolidierung bei gestörtem und gesundem Schlaf untersucht wurde, was nicht Teil der vorliegenden Arbeit ist. Dieser zweite Teil wurde in einer separaten Dissertation ausführlich behandelt (Hohaus, 2008), weshalb - wenn auch in anderem Kontext - einige der nachfolgend beschriebenen Inhalte in Bezug auf Studienteilnehmer, Schlafarchitektur und PSQI-Ergebnisse ebenso in der Dissertation von Frau Hohaus dargestellt sind.

4.1.2 Teilnehmer der Studie

Für die Studie wurden insgesamt 16 Patienten mit primärer Insomnie (8 männliche und 8 weibliche) sowie eine Kontrollgruppe mit 13 gesunden Probanden (5 männliche und 8 weibliche) herangezogen.
Die Parallelität der beiden Gruppen bezogen auf die Merkmale Alter, Ausbildungsdauer und BMI konnte statistisch ohne signifikante Abweichungen bestätigt werden und ist in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 4-1) vergleichend dargestellt. Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Insomniepatienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 9,2 Jahre.

	Kontrollgruppe (n=13	**Patienten** (n=16)
Alter [Jahre]	40,1 ± 11,3	41,6 ± 1,2
Ausbildungsdauer [Jahre]	14,9 ± 3,6	14,4 ± 2,7
BMI [1]	23,6 ± 3,5	23,1 ± 2,4
mittlere Dauer der Insomnie [Jahre]	0 ± 0,0	9,2 ± 8,1

Tabelle 4-1: Gruppenmerkmale der Studienteilnehmer I (Mittelwert ± Standardabweichung)

4.1.3 Cortisol

Für die Cortisolkonzentration ergaben sich weder für die erste, noch für die zweite Nachthälfte signifikante Unterschiede in beiden Gruppen.
Statistisch entsprechend gilt für den Gruppeneffekt [F(1) = 0,27, p = 0,60] und den Interaktionseffekt [F(15,13) = 0,46, p = 0,922] in der ersten Nachthälfte sowie für den Gruppeneffekt [F(1) = 0,49, p = 0,49] und den Interaktionseffekt [F(15,4) = 0,83, p = 0,64] für die zweite Nachthälfte.
In der folgenden Abbildung 4- sind die einzelnen Werte exakter determiniert und graphisch dargestellt.

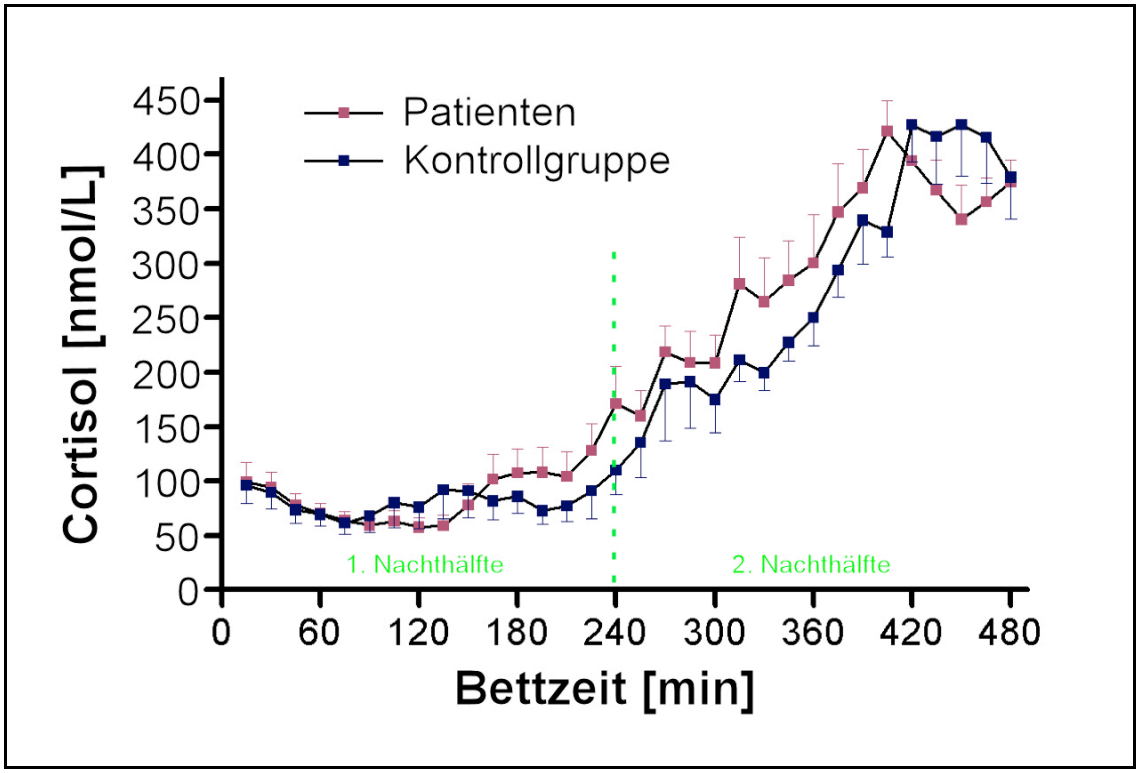

Abbildung 4-1: Nächtliche Cortisolkonzentration im Plasma bei Patienten und gesunden Probanden (Mittelwert ± Standardfehler)

4.1.4 Schlaf EEG

Die Patienten hatten gegenüber den Gesunden deutliche, statistisch signifikante Unterschiede in der Schlafarchitektur.

Der Anteil SWS am Gesamtschlaf war gegenüber den Kontrollprobanden um fast 50% reduziert ($p = 0{,}04$), die Gesamtschlafzeit in Minuten ($p \leq 0{,}001$) und die Schlafeffizienz ($p \leq 0{,}001$) waren gleichfalls vermindert.
Ebenso hatten die Patienten signifikant mehr Wachzeiten als die Gesunden ($p \leq 0{,}001$). Keine Signifikanz gab es bei der Gegenüberstellung von REM-Schlaf ($p = 0{,}71$) und Schlafstadium 2 ($p = 0{,}64$).
Der prozentuelle Anteil der Schlafstadien sowie verschiedene Schlafparameter der Kontrollgruppe und Patienten sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, wobei die Unterschiede in den Mittelwerten der beiden Gruppen mit einem t-Test auf Signifikanz geprüft wurden.

	Kontrollgruppe (n=13)	Patienten (n=16)	t [df=27]	p
Bettzeit [min]	473,7 ± 12,4	472,3 ± 7,8	0,23	0,82
Länge der Schlafperioden [min]	457,4 ± 12,1	445,2 ± 26,7	1,53	0,14
Schlafdauer gesamt [min]	439,8 ± 17,5	390,3 ± 43,4	3,85	≤ 0,001
Schlafeffizienz [%]	92,94 ± 2,50	82,63 ± 8,86	4,05	≤ 0,001
Einschlafdauer [min]	14,96 ± 10,14	20,34 ± 23,60	-0,77	0,45
Zeit bis zu REM [min]	109,04 ± 38,77	93,22 ± 44,66	1,01	0,32
Wachzeit [%]	6,01 ± 2,61	16,73 ± 8,85	-4,21	≤ 0,001
Schlafstadium 1 [%]	6,12 ± 4,27	6,71 ± 2,17	-0,49	0,63
Schlafstadium 2 [%]	50,79 ± 12,23	48,94 ± 8,88	0,47	0,64
SWS - Schlafstadium 3+4 [%]	18,7 ± 14,1	9,9 ± 7,6	2,13	0,04
REM-Stadium [%]	18,33 ± 5,58	17,58 ± 5,06	0,38	0,71

Tabelle 4-2: Darstellung der Schlafstadien in Prozent sowie verschiedener Schlafparameter bei Kontrollgruppe und Patienten (Mittelwert ± Standardabweichung, t-Wert und Signifikanz (p))

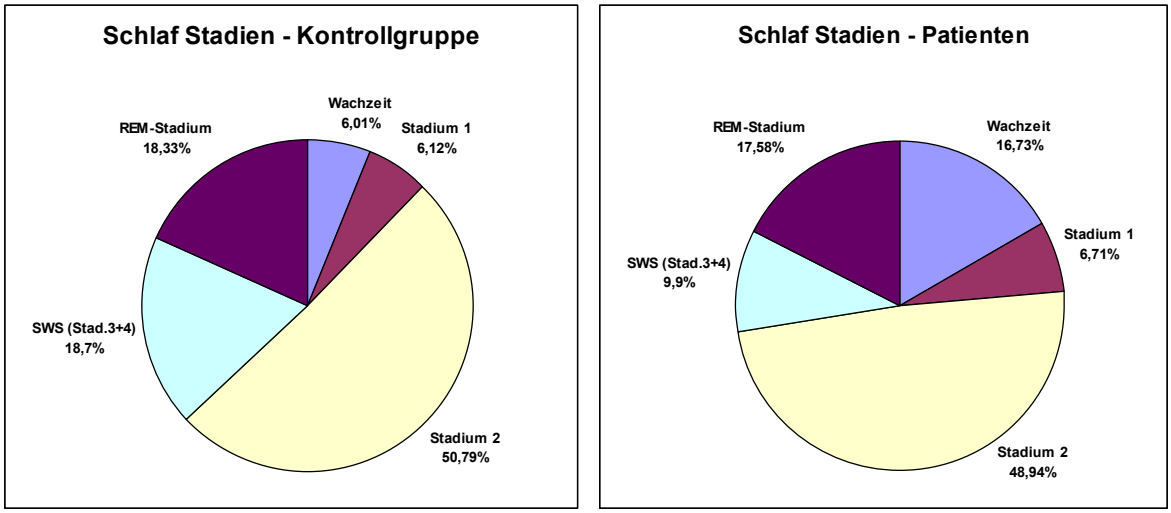

Abbildung 4-2: Graphische Darstellung der einzelnen Schlafstadien in Prozent im direkten Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit primärer Insomnie (Mittelwerte)

4.1.5 PSQI – Pittsburgher Schlafqualitätsindex

Der Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI) wird aus der Fragebogen-basierten subjektiven Selbst-Einschätzung, ergänzt um Partnerfragen, zur Schlafqualität ermittelt.

Der Gesamtwert des PSQI kann zwischen 0 und 21 Punkten betragen. Bei gesunden Schläfern findet man in aller Regel einen Gesamtwert von nicht mehr als 5 Punkten. Schlechte Schläfer weisen zumeist Werte zwischen 6-10 Punkten auf. Bei chronischen Schlafstörungen findet man nicht selten deutlich mehr als 10 Punkte.

Der Vergleich der Ergebnisse zeigt, dass die Patienten mit einem durchschnittlichen PSQI von 11,9 ihre Schlafqualität auffällig schlechter beurteilten als dies die gesunden Probanden mit einem durchschnittlichen PSQI von 2,2 taten.

	Kontrollgruppe (n=13)	**Patienten** (n=16)
PSQI	2,2 ± 1,7	11,9 ± 3,5

Tabelle 4-3: PSQI im direkten Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit primärer Insomnie (Mittelwert ± Standardabweichung)

4.2 Studie II: Speichelcortisol

4.2.1 Teilnehmer der Studie

An der Studie nahmen 14 Patienten (3 männliche und 11 weibliche) mit primärer Insomnie sowie eine Kontrollgruppe von 15 gesunden Probanden (5 männliche und 10 weibliche) teil.
Die Parallelität der beiden Gruppen bezogen auf die Merkmale Alter, Bett- und Aufstehzeit sowie BMI konnte statistisch ohne signifikante Abweichungen bestätigt werde und ist in der nachfolgenden Tabelle vergleichend dargestellt.
Die durchschnittliche Krankheitsdauer der Insomniepatienten betrug zum Zeitpunkt der Untersuchung 11,6 Jahre.

	Kontrollgruppe (n=15)	Patienten (n=14)
Alter [Jahre]	47,1 ± 8,8	46,8 ± 7,9
Ausbildungsdauer [Jahre]	k. A.	k. A.
BMI [1]	23,8 ± 3,7	22,9 ± 3,0
mittlere Dauer der Insomnie [Jahre]	0 ± 0,0	11,6 ± 11,2

Tabelle 4-4: Gruppenmerkmale der Studienteilnehmer II (Mittelwert ± Standardabweichung)

4.2.2 Cortisol

Die Cortisolkonzentration zum Zeitpunkt T1 war für die Patienten mit primärer Insomnie signifikant ($p \leq 0{,}001$) niedriger im Vergleich mit den gesunden Kontrollprobanden.
Für die anderen beiden Zeitpunkte, 15 Minuten nach dem Aufstehen (T2) und zur Bettzeit (T3), fand sich keine Signifikanz zwischen den beiden Gruppen.
Der Abfall der Cortisolkonzentration über den Tag von Zeitpunkt T1 zu T3 war bei den Patienten (6,4 ± 3,5) signifikant ($p = 0{,}013$) geringer als bei den Kontrollprobanden (10,8 ± 3,4). Bei der direkten Zeitabfolge T2 zu T3 ist keine klare Signifikanz ($p = 0{,}054$) im Abfall zwischen Patienten (12,2 ± 5,5) und Probanden (15,3 ± 4,3) erkennbar. Auch der morgendliche Anstieg der Cortisolwerte vom Aufwachen (T1) zu 15 Minuten nach dem Aufwachen (T2) war nicht signifikant ($p = 0{,}311$) abweichend zwischen den Gruppen (Patienten 4,4 ± 0,6; Probanden 5,2 ± 1,5).

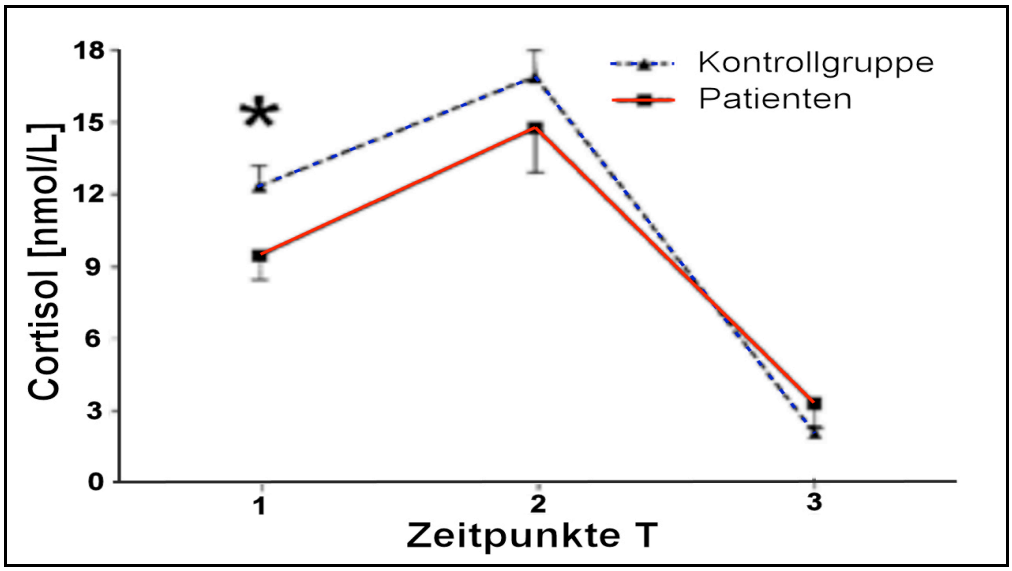

Abbildung 4-3: Graphische Darstellung der Cortisolkonzentration zu den Zeitpunkten T1, T2 und T3, die über eine Woche gesammelt wurden, im Vergleich zwischen Kontrollgruppe und Patienten mit primärer Insomnie (Mittelwert ± Standardfehler)

4.2.3 Schlafbewertung

Die Patienten hatten gegenüber den Gesunden deutliche, statistisch signifikante Unterschiede in ihren Einschätzungen für alle Schlafparameter.
Patienten zeigten eine spätere Einschlafzeit (p = 0,004) und sind nachts häufiger aufgewacht (p = 0,019) als die Kontrollprobanden. Ebenso war die Wachzeit nach Schlafbeginn erhöht (p = 0,003) und die Gesamtschlafzeit erniedrigt (p ≤ 0,001)

	Kontrollgruppe (n=15)	**Patienten** (n=14)	**t-test *p***
Einschlaflatenz [min]	9,9 ± 5,94	67,16 ± 62,08	0,004
nächtliches Aufwachen [Frequenz]	0,54 ± 0,6	2,06 ± 1,99	0,019
Wachzeit nach Schlafbeginn [min]	6,5 ± 6,8	82,88 ± 79,45	0,003
Gesamt-Schlafdauer [min]	442,65 ± 39,66	312,55 ± 62,14	0,000
Bewertung der Schlafqualität [Schulnoten 1 bis 6]	1,63 ± 0,53	3,56 ± 0,69	0,000
Bewertung Erholung nach Erwachen [Schulnoten 1 bis 6]	1,9 ± 0,57	3,47 ± 0,75	0,000

Tabelle 4-5: Darstellung verschiedener Schlafparameter mit Signifikanz (p), sowie subjektive Schlafbeurteilung bei Kontrollgruppe und Patienten (Mittelwert ± Standardabweichung)

Die in den Schlaftagebüchern bewertete Schlafqualität, Erholung sowie die Frequenz des nächtlichen Erwachens korrelieren dabei signifikant negativ mit der Höhe des Speichelcortisols am Morgen.

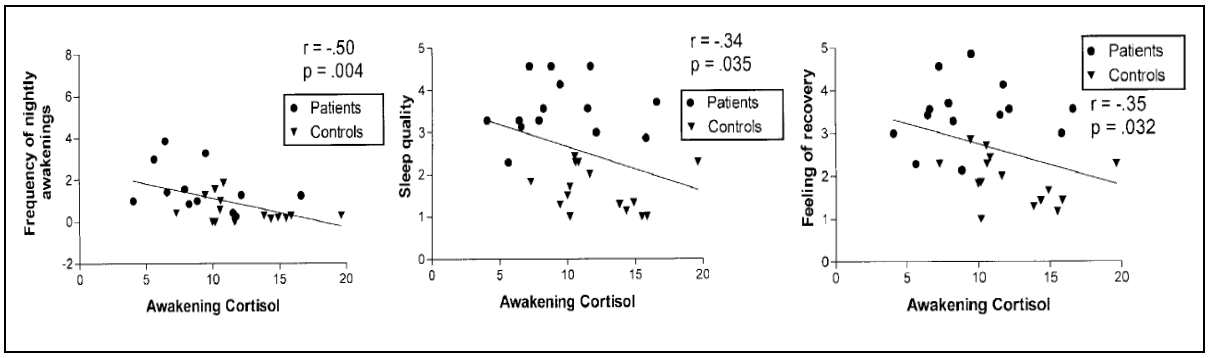

Abbildung 4-4: Korrelation des morgendlichen Speichelcortisol-Werts mit den Schlaftagebuch-Parametern Aufwachfrequenz, Schlafqualität und Erholungsgefühl (Backhaus et al., 2004; Fig. 2)

4.2.4 PSQI – Pittsburgher Schlafqualitätsindex

Die Ergebnisse des PSQI Tests zeigen eine weitgehende Übereinstimmung mit den PSQI Ergebnissen der vorangehend beschriebenen Plasmacortisol-Studie.

Auch hier zeigt der Vergleich, dass die Patienten mit einem durchschnittlichen PSQI von 12,5 ihre Schlafqualität deutlich schlechter beurteilten als dies die gesunden Probanden mit einem durchschnittlichen PSQI von 2,4 taten.

	Kontrollgruppe (n=13)	Patienten (n=16)
PSQI	2,40 ± 1,64	12,50 ± 3,61

Tabelle 4-2: PSQI im direkten Vergleich zwischen der Kontrollgruppe und Patienten mit primärer Insomnie (Mittelwert ± Standardabweichung)

Der PSQI korreliert signifikant negativ mit der Höhe des Speichelcortisols am Morgen.

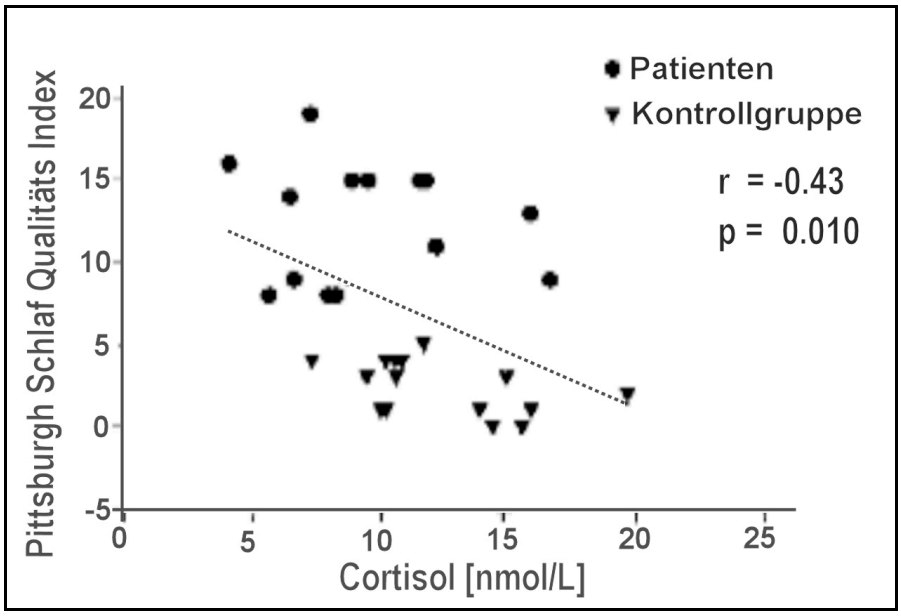

Abbildung 4-5: Korrelation des morgendlichen Speichelcortisol-Werts mit den PSQI

5 DISKUSSION

Im Blickpunkt standen zwei Studien, in denen die Cortisolkonzentration bei Patienten mit primärer Insomnie auf zwei unterschiedliche Arten, einmal invasiv unter stationären Bedingungen, einmal nicht-invasiv im häuslichen Rahmen, untersucht und mit gesunden Kontrollprobanden verglichen wurden.

Bei der Plasmacortisolstudie, die 2006 im Journal „Biological Psychiatry“ publiziert wurde (Backhaus et al., 2006), konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen in Bezug auf die Cortisolkonzentration der ersten und zweiten Nachthälfte gefunden werden.

Dieses Ergebnis bestätigt vorherige Studien (Riemann et al., 2002), steht aber im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (Vgontzas et al., 2001; Rodenbeck et al., 2002). Unser Untersuchungskollektiv war zwar insgesamt größer, als jenes bei den oben genannten vorhergehenden Studien, allerdings bleibt zu berücksichtigen, dass das ursprünglich angestrebte Untersuchungskollektiv von 20 Patienten und 20 Kontrollen, was auf einer initialen statistischen Power-Berechnung sowie Erfahrungen aus vorhergehenden Studien beruhte, nicht ganz erreicht werden konnte uns daher mit 16 Patienten und 13 Kontrollprobanden eine etwas kleinere Stichprobe in die Auswertung genommen wurde. Darüber hinaus fehlte in der zweiten Nachthälfte wegen Verschlüssen der Venenverweilkanülen ein Teil der Daten (6 Patienten, 3 Kontrollprobanden), was die fehlende Signifikanz in diesem Teil erklären könnte.

Während weder Riemann 2002 noch Vgontzas 2001 deutliche Unterschiede in der Architektur der einzelnen Schlafstadien zwischen den Patienten und Kontrollprobanden finden konnten, hatten die Patienten in der hier betrachteten Studie eine deutliche Reduktion des SWS gegenüber den Gesunden.

Da es sich bisher insgesamt um Studien mit kleinen Untersuchungskollektiven, mit relativ großen Unterschieden in Bezug auf Alter und Geschlecht sowie mit Unterschieden bezüglich der Einschlusskriterien (Vgontzas schloss nur Patienten ein, die neben den

DSM-IV Kriterien auch Störungen im EEG hatten, was dieser Studie entspricht, aber nicht der von Riemann) handelt, bleibt ein direkter Vergleich schwierig.
Zudem stellen schon die invasiven Blutabnahmen an sich, sowie das Schlafen unter Ableitebedingungen nicht zu verachtende Stressfaktoren für das Individuum in der empfindlichen Cortisolregulation dar (Jarrett et al., 1984; Vitiello et al., 1996; Prinz et al., 2001), die die Ergebnisse beeinflussen können. Wiederholungsmessungen über mehrere Tage, die eine bessere Tendenz erkennen lassen würden, sind mit dieser Methode nicht machbar. Andererseits geben die zeitlich eng aufeinander folgenden Plasmaentnahmen einen differenzierten Blick auf die Cortisolsekretion und -rhythmik.

Im Ergebnis zeigt die Speichelcortisol-Studie, dass Patienten mit primärer Insomnie deutlich niedrigere Cortisolspiegel direkt nach dem Aufwachen haben als gesunde Kontrollprobanden.
Zudem scheint die Stärke der Beeinträchtigung, gemessen in der Frequenz des nächtlichen Erwachens, sowie subjektiver Einschätzungen in Bezug auf Schlafqualität und das Gefühl der Erholung nach dem Aufwachen, mit dem morgendlichen Cortisolanstieg in Verbindung zu stehen. Stärker betroffene Patienten reagieren hier mit signifikant niedrigeren Werten als weniger beeinträchtigte. Ähnliche Korrelationen zeigen sich auch für die PSQI-Punktzahl im Verhältnis zum morgendlichen Cortisol.
Die Abnahme der Cortisolkonzentration über den Tag bis zum Abend war signifikant geringer bei den Patienten, was sich durch die niedrigen Werte am Morgen erklären lässt, denn die abendlichen Werte zeigten keine signifikante Differenz zwischen den beiden Gruppen.
Wichtig war, dass sich Bett- und Aufwachzeit der beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander unterschied, da hierdurch gezeigt werden konnte, dass Frühaufsteher ein höheres Cortisollevel nach dem Aufstehen erreichen als die längeren Schläfer (Kudielka und Kirschbaum, 2003).
In einer Studie konnte aufgezeigt werden, dass Patienten in 26% der Fälle ihr Sammelprotokoll nicht befolgen, obwohl ihnen vorher gesagt worden war, das dies sehr wichtig für das Ergebnis der Studie sei (Kudielka et al., 2003). Dieses Nicht-Einhalten des Protokolls war in unserer Studie für den Messpunkt T2, 15 Minuten nach dem Aufwachen, am größten. So fanden sich gute Korrelationen zwischen den einzelnen Versuchstagen für beide Messpunkte T1 und T3 - also die Werte gleich nach dem Aufstehen und vor dem ins

Bett gehen. Diese Korrelation von T2 fiel deutlich schwächer aus. Dieses Ergebnis resultiert vermutlich aus der größeren Non-Compliance der Patienten an diesem Zeitpunkt.

Der niedrige morgendliche Cortisolspiegel bei den Patienten könnte durch eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse in der Nacht erklärt werden, besonders da dieser mit häufigem nächtlichen Aufwachen negativ in Zusammenhang steht. Diese Hypothese wird z.B. durch eine Studie von Waye und Mitarbeitern bestätigt, in der gezeigt wird, dass das experimentelle Aussetzen eines schlafenden Probanden mit einem künstlichen Geräusch zu einer verminderten Schlafqualität und einem abgeschwächten Cortisolanstieg 30 Minuten nach dem Aufwachen führt (Waye et al., 2003). Die zuerst vorgestellte Plasmacortisolstudie konnte diese Aussagen allerdings nicht reproduzieren.

In einer weiteren aktuellen Studie wurde die dynamische Regulierung des HPA Systems bei verschiedenen Schlafstörungen verglichen. Hier zeigte sich für Patienten mit primärer Insomnie keine Anomalie in der HPA Aktivität und der hierdurch regulierten Cortisol Ausschüttung gegenüber der Kontrollgruppe (Lattova et al., 2010).

Insgesamt ist die Speichelcortisolbestimmung eine erfolgreiche Untersuchungsmethode, die mit einfachen Mitteln, nicht-invasiv und über längere Zeit in der gewohnten Umgebung durchführbar ist, was für gut reproduzierbare und aussagekräftige Cortisolwerte spricht. Auch zeigen jüngste Studien eine verlässliche Vergleichbarkeit von Speichelcortisol- mit Plasmacortisolwerten. So fanden Estrada-Y-Martin und Orlander bei schwer kranken Patienten mit septischem Schock eine sehr gute Korrelation der beiden gleichzeitig bestimmten Messwerte (Estrada-Y-Martin und Orlander, 2011).
Dies lässt den Schluss zu, dass Speichelcortisol ein geeigneter Ersatz für invasiv gewonnene Plasmacortisolwerte und somit ein guter biologischer Marker für subjektive Einflussfaktoren von Schlafstörungen sein könnte – insbesondere auch für zukünftige Forschungen in der Schlafmedizin.

Auch in einer jüngsten Studie wurden Veränderungen im Cortisolstoffwechsel bei Patienten mit primärer Insomnie festgestellt. Die dort untersuchten 13 Frauen mit primärer Insomnie zeigten erhöhte nächtliche Speichelcortisolwerte gegenüber den 12 Kontrollen, aber keine signifikanten Abweichungen in den Morgenwerten (Seelig et al., 2013) und somit erneut kein einheitliches Bild in der Cortisolsekretion.

Interessant ist darüber hinaus der Zusammenhang zwischen Patienten mit primärer Insomnie und depressiven Erkrankungen. Dabei ist das Erkrankungsrisiko für eine Depression bei den schlafgestörten Patienten erhöht (Ford und Kamerow, 1989; Livingston et al., 1993; Breslau et al., 1996; Chang et al., 1997).
Bei Depressionen zeigen sich aber im Allgemeinen erhöhte Cortisolspiegel (Deuschle et al., 1998; Bhagwagar et al., 2005; Markopoulou et al., 2009), und auch umgekehrt scheint es erhöhte Morgenwerte bei Individuen mit genetischer Risikobereitschaft für eine Depression zu geben (Mannie et al., 2007).
Da unsere Patienten im Mittel eine Erkrankungszeit von 11 Jahren hatten ohne eine Depression zu entwickeln, wird es in Zukunft interessant sein, zu untersuchen, ob sich bei kürzeren Erkrankungsperioden oder auch höherem Depressionsrisiko abweichende Ergebnisse in Bezug auf den Cortisolspiegel finden lassen; oder besser noch, beide Gruppen direkt vergleichend in einer Studie gegenüber zu stellen.

In Hinblick auf die Therapie von Schlafstörungen zeigen vor allem die kognitiven Verhaltenstherapien positive Langzeiteffekte (Backhaus et al., 2001; Edinger et al., 2009), hier wäre es interessant zu sehen, ob ein Therapieerfolg den Cortisolspiegel verändert.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die vermuteten Abweichungen im Cortisolstoff–wechsel bei Patienten mit primärer Insomnie gegenüber gesunden Probanden genauer zu untersuchen. Diesbezüglich wurden zwei Studien durchgeführt.
In der ersten dieser beiden Untersuchungen, welche 2006 im Journal „Biological Psychiatry“ publiziert wurde, sind 16 Patienten mit primärer Insomnie und 13 gesunde Kontrollprobanden zwei Nächte lang polysomnographisch im Schlaflabor abgeleitet worden, wobei in der zweiten Nacht viertelstündlich Cortisol über eine liegende Venen-verweilkanüle bestimmt wurde. Es zeigte sich, dass die Patientengruppe im Vergleich zu den Gesunden eine Reduktion des Tiefschlafes um fast 50% aufwies. Entgegen unseren Erwartungen konnte jedoch im Ergebnis kein signifikanter Unterschied im Cortisolstoff–wechsel beider Gruppen gefunden werden, was nur teilweise mit den vorher publizierten Arbeiten übereinstimmt. Ein Grund hierfür könnten die fehlenden Daten in der zweiten Nachthälfte bei relativ geringer Gesamtuntersuchungszahl sein. Auch die invasive Untersuchungsform unter starren Laborbedingungen kann die stressanfälligen Cortisol–werte insgesamt verändern, was in früheren Studien bewiesen wurde.
In der zweiten Studie wurden Cortisolwerte bei 14 Patienten mit primärer Insomnie und 15 gesunde Kontrollprobanden nicht-invasiv im Speichel über eine Woche jeweils abends und morgens in der häuslichen Umgebung bestimmt. Hierbei zeigten sich signifikant erniedrigte morgendliche Werte in der Patientengruppe. Dies könnte durch eine erhöhte Aktivität der HPA-Achse in der Nacht erklärt werden, besonders da sich im Ergebnis umso niedrigere Werte zeigten desto häufiger die Patienten nachts aufgewacht waren. Diese Hypothese steht nicht in Konsens mit der vorher beschriebenen Studie, die allerdings auch störanfälligere Untersuchungskriterien bot. Insgesamt wird sich daher die nicht invasive Speichelbestimmung für weitere Untersuchungen besser anbieten, da man mit dieser Methode der natürlichen Variabilität des Nachtschlafes und des stressanfälligen Cortisol-haushalts besser gerecht werden kann. Zusätzlich beantworteten die Studienteilnehmer beider Gruppen schriftlich den PSQI Fragebogen, der auf selbsteinschätzenden Fragen sowie einer Partnerbefragung basiert. Durch diesen Test lässt sich die Schlafqualität nach einem Punkteschema aussagekräftig bewerten. In beiden Studien wurde die Schlafqualität aus Patientensicht deutlich schlechter beurteilt, was die Bedeutung des PSQI in der Diagnosefindung von Insomnien noch einmal unterstreicht.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ASDA	American Sleep Disorders Association
BMI	Body mass index
CRF	Corticotropin Releasing Factor
DGSM	Deutsche Gesellschaft der Schlafmedizin
DSM	Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen
EEG	Elektroencephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GR	Glucocorticoidrezeptor
HPA	Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis deutscher Begriff: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
ICD	International Classification of Diseases, WHO
ICSD	International Classification of Sleep Disorders, ASDA
MR	Mineralocorticoid-Rezeptoren
MT	Mirror Tracing (Spiegelzeichnen)
NON-REM	Alle Schlafstadien ausgenommen REM
PAL	Paarassoziierte Liste
PLM	Periodic limp movement
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
REM	Rapid Eye Movement
SD	Standartabweichung
SWS	Slow Wave Sleep
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adam E. K., Doane L. D., Zinbarg R. E., Mineka S., Craske M. G., Griffith J. W.:
   Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence.
   Psychoneuroendocrinology, 2010 Jul; 35(6):921-31

2. Agnew H.W., Webb W.B., Williams R.L.:
   The first night effect: an EEG study of sleep.
   Psychophysiology, 1966; 2(3):263-266

3. Aserinsky E., Kleitmann N.:
   Regularly occuring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep.
   Science, 1953; 118:273-274

4. Backhaus J., Hohagen F., Voderholzer U., Riemann D.:
   Long-term effectiveness of a short- term cognitive-behavioral group treatment for primary insomnia.
   Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2001; 251:35-41

5. Backhaus J., Junghanns K., Mueller-Popkes K., Broocks A., Riemann D., Hajak G., Hohagen F.:
   Short-term training increases diagnostic and treatment rate for insomnia in general practice.
   Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2002a; 252:99-104

6. Backhaus J., Junghanns K., Broocks A., Riemann D., Hohagen F.:
   Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia.
   J Psychosom Res, 2002b; 53:737-40

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

8. Backhaus J., Junghanns K., Born J., Hohaus K., Faasch F., Hohagen F.:
Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release.
Biol Psychiatry, 2006 Dec 15; 60(12):1324-30

9. Balter M. B., Uhlenhuth E. H.:
New epidemiologic findings about insomnia and its treatment.
J Clin Psychiatry, 1992 Dec; 53 Suppl:34-9; discussion 40-2

10. Benca R. M.:
Diagnosis and treatment of chronic insomnia: a review.
Psychiatr Serv, 2005 Mar; 56(3):332-43

11. Bhagwagar Z., Hafizi S., Cowen P. J.:
Increased salivary cortisol after waking in depression.
Psychopharmacology, 2005 Oct; 182(1):54-7

12. Bootzin R. R.:
A stimulus control treatment for insomnia.
Proceedings of the 80th Annual Convention.
Am Psychological Ass, 1972; 395-396

13. Bootzin R. R.:
Verhaltenstherapeutische Behandlung von Schlafstörungen.
Psychotherapeutische Praxis.
Pfeiffer, München 1980; Begleitheft zur Tonkassette

14. Born J., Kern W., Bieber K., Fehm-Wolfsdorf G., Schiebe M., Fehm H. L.:
Night-time plasma cortisol secretion is associated with specific sleep stages.
Biol Psychiatry, 1986; 21:1415-24

15. Born J., Muth S., Fehm H. L.:
The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol.
Psychoneuroendocrinology, 1988; 13(3):233-43

16. Born J., DeKloet E.R., Wenz H., Kern W., Fehm H. L.:
Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central cortico-steroid receptors.
Am J Physiol, 1991 Feb; 260(2 Pt 1):E183-8

17. Born J., Steinbach, D., Dodt C., Fehm, H. L.:
Blocking of central Nervous Mineralocorticoid Receptors Counteracts Inhibition of Pituitary-Adrenal Activity in Human Sleep.
J Clin Endocrinol Metab, 1997; 82:1106-1110

18. Breslau N., Roth T., Rosenthal L., Andreski P.:
Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults.
Biol Psychiatry, 1996 Mar 15; 39(6):411-8

19. Buysse D. J., Reynolds C. F., Monk T. H., Berman S. R., Kupfer D. J.:
The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research.
J Psychiatr Res, 1989; 28:193-213

20. Chang P. P., Ford D. E., Mead L. A., Cooper-Patrick L., Klag M. J.:
Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study.
Am J Epidemiol, 1997 Jul 15; 146(2):105-14

21. Daley M., Morin C.M., LeBlanc M., Grégoire J.P., Savard J., Baillargeon L.:
Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents.
Sleep Med, 2009 Apr; 10(4):427-38

22. Dement W., Kleitmann N.:
Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motolity, and dreaming.
Electroencephalography Clinical Neurophysiology, 1957; 9:673-690

23. Deuschle M., Weber B., Colla M., Depner M., Heuser I.:
Effects of major depression, aging and gender upon calculated diurnal free plasma cortisol concentrations: a re-evaluation study.
Stress, 1998 Dec; 2(4):281-7

24. Diener H.-C., Putzki N. (Hrsg.):
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 2008; 4.Auflage:654 ff

25. Edinger J.D., Olsen M.K., Stechuchak K.M., Means M.K., Lineberger M.D., Kirby A., Carney C.E.:
Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial.
Sleep, 2009 Apr; 32(4):499-510

26. Estrada-Y-Martin R. M., Orlander P. R.:
Salivary cortisol can replace free serum cortisol measurements in patients with septic shock.
Chest, 2011 Nov; 140(5):1216-22

27. Fehm H. L.:
Neue Aspekte zu Physiologie und Pharmakologie der Glukokortikoide.
In: Fehm H. L. (Hrg.):
Gezielter Einsatz von Glukokortikoiden bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Vieweg, Braunschweig 1988a; 9-14

28. Fehm H. L., Holl R., Späth-Schwalbe E., Born J., Voigt K. H.:
Ability of corticotropin releasing hormone to stimulate cortisol secretion independent

from pituitary adrenocorticotropin.
Life Sci, 1988b; 42(6):679-86

29. Follenius M., Brandenberger G., Bandesapt J. J., Libert J. P, Ehrhart J.:
Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure.
Sleep, 1992 Feb; 15(1):21-7

30. Ford D. E., Kamerow D. B.:
Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention?
JAMA, 1989 Sep 15; 262(11):1479-84

31. Gillin J. C., Jacobs L. S., Fram D. H., Snyder F.:
Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep.
Nature, 1972 Jun 16; 237(5355):398-9

32. Glaser R., Kiecolt-Glaser J.:
How stress damages immune system and health.
Discov Med, 2005 Apr; 5(26):165-9

33. Goerke M., Cohrs S., Rodenbeck A., Grittner U., Sommer W., Kunz D.:
Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab: The role of REM sleep and cortisol.
Psychoneuroendocrinology, 2012 Dec 13; pii: S0306-4530(12)00354-X

34. Hauri P.J. (ed.):
Case studies in insomnia.
Plenum Medical Book Company, New York 1991

35. Hohagen F., Graßhoff U., Schramm E., Ellringmann D., Riemann D., Weyerer S., Berger M.:
Häufigkeit von Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Praxis.
In: Praxis der Klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation;
Papst Science Publishers, 1991; 4:177-182

36. Hohagen F., Rinke K., Schramm E., Riemann D., Weyerer S., Berger M.:
Prevalence and treatment of insomnia in general practice. A longitudinal study.
Eur Arch Psychiat Clin Neurosci, 1993; 242:329-336

37. Hohagen F.:
Insomnien: Untersuchungen zur Diagnostik, Prävalenz und Behandlung.
Urban und Schwarzenberg Verlag, München - Wien - Baltimore 1996

38. Hohaus K.:
Gedächtniskonsolidierung bei gestörtem und gesundem Schlaf.
Dissertation, Lübeck 2008

39. Hollenberg S. M., Weinberger C., Ong E. S., Cerelli G., Oro A., Lebo R., Thompson E. B., Rosenfeld M. G., Evans R. M.:
Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA.
Nature, 1985 Dec 19 - 1986 Jan 1; 318(6047):635-41

40. Horn F., Lindenmeier G., Moc I., Grillhösl, Berghold S., Schneider N., Münster B.:
Biochemie des Menschen
Thieme Verlag, Stuttgart - New York 2003

41. Horrocks P. M., Jones A. F., Ratcliffe W. A., Holder G., White A., Holder R., Ratcliffe J. G., London D. R.:
Patterns of ACTH and cortisol pulsatility over twenty-four hours in normal males and females.
Clin Endocrinol (Oxf), 1990 Jan; 32(1):127-34

42. Jarrett D. B.; Greenhouse, Joel B.; Thompson S. B.; McEachran A.; Coble P., Kupfer D. J.:
Effect of Nocturnal Intravenous Cannulation upon Sleep-EEG Measures.
Biol Psychiatry, 1984 Nov; 19(11):1537-50

43. Kern W., Dodt C., Born J., Fehm H. L.:
Changes in Cortisol and Growth Hormone Secretion During Nocturnal Sleep in the

Course of Aging.
J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1996 Jan; 51(1):M3-9.

44. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C., Hajak G., Roth T., Shahly V., Shillington A.C., Stephenson J.J., Walsh J.K.:
Insomnia and the performance of US workers: results from the America insomnia survey.
Sleep, 2011 Sep 1; 34(9):1161-71

45. Kudielka B. M., Kirschbaum C.:
Awakening cortisol responses are influenced by health status and awakening time but not by menstrual cycle phase.
Psychoneuroendocrinology, 2003 Jan; 28(1):35-47

46. Kudielka B. M., Broderick J. E., Kirschbaum C.:
Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects.
J Psychosom Med, 2003 Mar-Apr; 65(2):313-9

47. Kudielka B.M., Wüst S.:
Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity and reactivity.
Stress, 2010 Jan; 13(1):1-14

48. Kupfer D. J., Bulik C. M., Jarrett D. B.:
Night time plasma Cortisol and EEG sleep- are they associated?
J Psychiatr Res, 1983; 10:191-199

49. Larsson C.A., Gullberg B., Råstam L., Lindblad U.:
Salivary cortisol differs with age and sex and shows inverse associations with WHR in Swedish women: a cross-sectional study.
BMC Endocr Disord, 2009 Jun 21; 9:16

50. Lattova Z., Keckeis M., Maurovich-Horvat E., Wetter T.C., Wilde-Frenz J., Schuld A., Pollmächer T.:
The stress hormone system in various sleep disorders.
J Psychiatr Res, 2011 Sept; 45(9):1223-1228

51. Leger D., Guilleminault C., Dreyfus J.P., Delahaye C., Paillard M.:
Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France.
J Sleep Res, 2000 Mar; 9(1):35-42

52. Livingston G., Blizard B., Mann A.:
Does sleep disturbance predict depression in elderly people? A study in inner London.
Br J Gen Pract, 1993 Nov; 43(376):445-8

53. Loomis A.L., Harvey E.N., Hobart G.A.:
Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials.
J Exp Psychol, 1937; 21:127-44

54. Machi M.S., Staum M., Callaway C.W., Moore C., Jeong K., Suyama J., Patterson P.D., Hostler D.:
The relationship between shift work, sleep, and cognition in career emergency physicians.
Acad Emerg Med., 2012 Jan; 19(1):85-91

55. Mannie Z. N., Harmer C. J., Cowen P. J.:
Increased waking salivary cortisol levels in young people at familial risk of depression.
Am J Psychiatry, 2007 Apr; 164(4):617-21

56. Markopoulou K., Papadopoulos A., Juruena M.F., Poon L., Pariante C.M., Cleare A.J.:
The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression.
Psychoneuroendocrinology, 2009 Jan; 34(1):19-26

57. Meikle A. W., Stringham J. D., Woodward M. G., Bishop D. T.:
Heritability of variation of plasma cortisol levels.
Metabolism, 1988 Jun; 37(6):514-7

58. Mellinger G. D., Balter M. B., Uhlenhuth E. H.:
Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates.
Arch Gen Psychiatry, 1985 Mar; 42(3):225-32

59. Morin C. M., Culbert J. P., Schwartz S. M.:
Nonpharmacological Interventions for Insomnia : A Meta-Analysis of Treatment Efficacy.
Am J Psychiatry, 1994; 151:1172-1180

60. Morin C. M., Colecchi C., Stone J., Sood R., Brink D.:
Behavioral and Pharmacological Therapies for Late- Life Insomnia, A Randomized Controlled Trial.
JAMA, 1999 March 17; 281(11)

61. Munck A., Guyre P. M., Holbrook N. I.:
Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions.
Endocrine Rev, 1984; 5:25-44

62. Murtagh D. R., Greenwood K. M.:
Identifying effective psychological treatments for insomnia: a meta-analysis.
J Consult Clin Psychol, 1995 Feb; 63(1):79-89

63. Odermatt A., Atanasov A.G.:
Mineralocorticoid receptors: emerging complexity and functional diversity.
Steroids, 2009 Feb; 74(2):163-71

64. Okun M.L., Krafty R.T., Buysse D.J., Monk T.H., Reynolds C.F., Begley A., Hall M.:
What constitutes too long of a delay? Determining the cortisol awakening response (CAR) using self-report and PSG-assessed wake time.
Psychoneuroendocrinology, 2010 Apr; 35(3):460-8

65. Plihal W., Born J.:
Effect of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory.
Journal of Cognitive Neuroscience, 1997; 9(4):534-547

66. Prinz P., Bailey S., Moe K., Wilkinson C., Scanlan J.:
Urinary free cortisol and sleep under baseline and stressed conditions in healthy senior women: effects of estrogen replacement therapy.
J Sleep Res, 2001 Mar; 10(1):19-26

67. Pruessner J. C., Wolf O. T., Hellhammer D.H., Buske-Kirschbaum A., von Auer K., Jobst S., Kaspers F., Kirschbaum C.:
Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity.
Life Sci. 1997; 61(26):2539-49

68. Rechtschaffen A., Kales A.:
A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
Neurological Information Network, Bethesda 1968

69. Riemann D., Backhaus J.:
Behandlung von Schlafstörungen: Ein psychologisches Gruppenprogramm.
Beltz PVU, 1996

70. Riemann D., Klein T., Rodenbeck A., Feige B., Horny A., Hummel R., Weske G., Al-Shajlawi A., Voderholzer U.:
Nocturnal cortisol and melatonin secretion in primary insomnia.
J Psychiatr Res, 2002; 113:17-27

71. Rodenbeck A.; Huether G.; Rüther E.; Hajak G.:
Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia.
Neuroscience Letters, 2002; 324:159-163

72. Roth T.:
Prevalence, associated risks, and treatment patterns of insomnia.
J Clin Psychiatry, 2005; 66(9):10-3; quiz 42-3

73. Rupprecht R.:
The neuropsychopharmacological potential of neuroactive steroids.
J Psychiatr Res., 1997 May-Jun; 31(3):297-314

74. Samarasinghe R. A., Di Maio R., Volonte D., Galbiati F., Lewis M., Romero G., DeFranco D. B.:
Nongenomic glucocorticoid receptor action regulates gap junction intercellular communication and neural progenitor cell proliferation.
Proc Natl Acad Sci USA, 2011 Oct 4; 108(40):16657-62

75. Schramm E., Hohagen F., Graßhoff, U., Berger, M.:
Strukturiertes Interview für Schlafstörungen nach DSM-III-R (SIS-D).:
Beltz PVU, Weinheim 1991

76. Schramm E., Riemann D.:
Internationale Klassifikation der Schlafstörungen ICSD. Deutsche Übersetzung der International Classification of Sleep Disorders- Diagnostic and Coding Manual.
Beltz PVU, Weinheim 1995

77. Seelig E., Keller U., Klarhöfer M., Scheffler K., Brand S., Holsboer-Trachsler E., Hatzinger M., Bilz S.:
Neuroendocrine Regulation and Metabolism of Glucose and Lipids in Primary Chronic Insomnia: A Prospective Case-Control Study.
PLoS One, 2013; 8(4):e61780

78. Sivertsen B., Omvik S., Pallesen S., Bjorvatn B., Havik OE., Kvale G., Nielsen G.H., Nordhus I.H.:
Cognitive behavioral therapy vs zopiclone for treatment of chronic primary insomnia in older adults: a randomized controlled trial.
JAMA, 2006 Jun 28; 295(24):2851-8

79. Sloan E.P., Hauri P., Bootzin R., Morin C., Stevenson M., Shapiro C. M.:
The nuts and bolts of behavioral therapy for insomnia.
J Psychosom Res, 1993; 37(1):19-37

80. Späth-Schwalbe E., Scholler T., Kern W., Fehm H. L., Born J.:
Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning.
J Clin Endocrinol Metab, 1992; 75:1431-5.

81. Späth-Schwalbe E., Gofferje M., Kern W., Born J., Fehm H.L.:
Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns.
Biol Psychiatry, 1991 Mar 15; 29(6):575-84

82. Strehl C., Gaber T., Löwenberg M., Hommes D. W., Verhaar A. P., Schellmann S., Hahne M., Fangradt M., Wagegg M., Hoff P., Scheffold A., Spies C.M., Burmester G. R., Buttgereit, F.:
Origin and functional activity of the membrane-bound glucocorticoid receptor.
Arthritis Rheum, 2011 Dec; 63(12):3779-88

83. Van Cauter E., Plat L., Leproult R., Copinschi G.:
Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences.
Horm Res, 1998; 49(3-4):147-52

84. Van Cauter E., Leproult R., Plat L.:
Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men.
JAMA, 2000; 284:861-8

85. Veldhuis J. D., Iranmanesh A., Johnson M. L., Lizarralde G.:
Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man.
J Clin Endocrinol Metab, 1990 Aug; 71(2):452-63

86. Vgontzas A. N., Tsigos C., Bixler E. O., Stratakis C. A., Zachman K., Kales A., Vela-Bueno A., Chrousos G. P.:
Chronic Insomnia And Activity of the Stress System: A Preliminary Study.
J Psychosom Res, 1998; 45(1):21-31

87. Vgontzas A. N., Bixler E. O., Lin Hung-Mo, Prolo P., Mastorakos G., Bueno A. V., Kales A., Chrousos G. P.:
Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications.
J Clin Endocrinol Metab, 2001; 86 (8):3787-3794

88. Vitiello M. V., Larsen L. H., Moe K. E., Borson S., Schwartz R. S., Prinz P. N.:
Objective sleep quality of healthy older men and women is differentially disrupted by nighttime periodic blood sampling via indwelling catheter.
Sleep, 1996 May; 19(4):304-11

89. Waye K. P., Clow A., Edwards S., Hucklebridge F., Rylander R.:
Effects of nighttime low frequency noise on the cortisol response to awakening and subjective sleep quality.
Life Sci, 2003 Jan 10; 72(8):863-75

90. Weitzmann E. D., Goldmacher D., Nogeire C., Roffwarg H., Gallhaghrr T. F., Hellmann L.:
Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.
J Clin Endocrinol Metab, 1971; 33:14-22

91. Weyerer S., Dilling, H.:
Prevalence and treatment of insomnia in the community: results from the Upper Bavarian Field Study.
Sleep, 1991 Oct; 14(5):392-398

92. Wüst S., Federenko I.S., van Rossum E.F., Koper J.W., Kumsta R., Entringer S., Hellhammer D.H.:

A psychobiological perspective on genetic determinants of hypothalamus-pituitary-adrenal axis activity.
Ann N Y Acad Sci, 2004 Dec; 1032:52-62

93. Zammit G. K., Weiner J., Damato N., Sillup G. P., McMillan C. A.;
Quality of life in people with insomnia.
Sleep, 1999 May 1; 22(2):379-85

94. Zimmermann P., Fimm B.:
Testbatterie zur Aufmerksamkeitstestung.
Psytest, Würselen 1993

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mir bei der Erarbeitung meiner Dissertation geholfen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Jutta Backhaus für die Themenvergabe, die statistische Auswertung und vor allem für ihre engagierte Betreuung und großzügige Unterstützung.
Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Fritz Hohagen für seine Förderung sowie für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Mittel, die für diese Arbeit notwendig waren.
Auch Herrn Privatdozent Dr. med. Klaus Junghanns gebührt mein Dank für seine Mitarbeit und wertvollen Anregungen.

Des Weiteren danke ich den Mitarbeitern des Schlaflabors, insbesondere Frau Jolanta Chwalko und Frau Andrea Eichler, sowie Herrn Michael Andrew für ihre tatkräftige Mithilfe und ihren Beistand während der praktischen Forschungsarbeit. Meiner Mit–doktorandin Frau Kornelia Hohaus danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die mir durch ihre fortwährende Unterstützung diese Arbeit ermöglichte, ganz besonders meiner lieben Mutter.

10 LEBENSLAUF

Name:	Frauke Faasch
Geboren:	Dezember 1975 in Hamburg

Ausbildung

07.06.1996	Abitur, Johannes-Brahms-Gymnasium Pinneberg
1996 – 2003	Studium der Humanmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Uk-SH), Campus Lübeck
1999 – 2002	praktische Arbeit zur Dissertation im psychiatrischen Schlaflabor der Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
2002 – 2003	Praktisches Jahr Innere Medizin Uk-SH, Campus Lübeck (06/03-09-03) Pädiatrie im Westküstenklinikum Heide (02/03-05/03) Chirurgie in der Sana-Klinik Lübeck GmbH (10/02-02/03)
04.12.2003	3. Staatsexamen des Medizinstudiums
09.09.2009	Anerkennung Fachärztin für Allgemeinmedizin

Berufliche Tätigkeiten

2004-2007	Assistenzärztin im Helios Agnes-Karll-Krankenhaus in Bad Schwartau (Innere Medizin / Chirurgie / Anästhesie / Urologie)
2007 - 2009	Assistenzärztin Allgemeinmedizinischer Praxis in Lübeck
seit 10.2009	Fachärztin in Allgemeinmedizinischer Praxis in Lübeck und Elmshorn

Veröffentlichungen

12.2006	Backhaus J., Junghanns K., Born J., Hohaus K., Faasch F., Hohagen F.: Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. Biol Psychiatry, 2006 Dec 15; 60(12):1324-30. Epub 2006 Jul 28.