

Aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetes

der Universität zu Lübeck

Direktoren:

Prof. Dr. med. Sebastian M. Meyhöfer

Prof. Dr. rer. nat. Jens Mittag

**Einfluss von Schlafentzug nach einer Erholungsnacht regulären
Schlafens auf die Nahrungsaufnahme und die Wahrnehmung
von Hypoglykämie-Symptomen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

Der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von

Caroline Marie Müller

aus Henstedt-Ulzburg

Lübeck, 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian M. Meyhöfer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Schultz

Tag der mündlichen Prüfung: 20.07.2022

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den: 20.07.2022

Promotionskommission der Sektion für Medizin

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
1.1 Ursachen und Symptome der Hypoglykämie	3
1.2 Adaptation metabolischer Ereignisse und das metabolische Gedächtnis	3
1.2.1 Rekurrente Hypoglykämien.....	4
1.3 Schlaf und Metabolismus.....	6
1.3.1 Schlaf und Diabetes mellitus	6
1.3.2 Schlaf und Adipositas	6
1.4 Schlafphysiologie.....	8
1.4.1 Polysomnographie und Schlafstadien.....	8
1.4.2 Reguläre Schlafarchitektur	9
1.5 Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushalts	10
1.5.1 Zentrale Regulation des Energiehaushalts.....	11
1.5.2 Hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme	11
1.6 Hedonische Aspekte der Nahrungsaufnahme	13
1.7 Ziele und Fragestellung	16
2 Material, Methoden und Datenerhebung.....	18
2.1 Vorbemerkung	18
2.2 Probanden	18
2.3 Studiendesign und Versuchsanordnung.....	19
2.4 Detaillierter Versuchsaufbau	20
2.5 Zielparameter	22
2.5.1 Schlaf und die Polysomnographie	22
2.5.2 Hypoglykämie-Symptome.....	23
2.5.3 Sympatho-vagale Balance	25
2.5.4 Orexigene/ anorexigene Hormone.....	25

2.5.5	Hedonische und motivationale Bewertung von Essen	25
2.5.6	Mahlzeiten und Nahrungsaufnahme	26
2.5.7	Kognitive Leistungsfähigkeit	26
2.6	Statistische Auswertung.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Rahmenbedingungen	28
3.2	Schlafstadien	28
3.3	Hypoglykämie-Symptome	29
3.4	Sympatho-vagale Balance.....	32
3.5	Orexigene/ anorexigene Hormone	32
3.6	Hedonische und motivationale Bewertung von Essen.....	33
3.7	Nahrungsaufnahme	35
3.8	Kognitive Leistungsfähigkeit.....	37
4	Diskussion.....	39
4.1	Schlafentzug und die Symptome während einer Hypoglykämie.....	40
4.2	Einfluss von Schlafentzug auf die sympatho-vagale Balance	41
4.3	Einfluss von Schlafentzug auf die orexigene/ anorexigene Balance	42
4.4	Einfluss von Schlafentzug auf das Hungergefühl.....	44
4.5	Einfluss von Schlafentzug auf die hedonische und motivationale Bewertung von Essen	44
4.6	Einfluss von Schlafentzug auf die Nahrungsaufnahme	46
4.7	Einfluss von Schlafentzug auf die kognitive Leistungsfähigkeit.....	47
4.8	Methodische Einschränkungen	48
4.9	Ausblick.....	49
5	Zusammenfassung	50
	Literaturverzeichnis	V
	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	XX
	Abbildungen	XX

Tabellen	XXI
Anhang.....	XXII
Danksagung.....	XXX
Eigenständigkeitserklärung.....	XXXI

Abkürzungsverzeichnis

AgRP	Agouti-related Peptide
AMPK	Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase
ANOVA	Analysis of variance
BMI	Body-Maß-Index
CART	Cocain- and Amphetamine- Regulated Transcript
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
HF	high frequency
HRV	Herzratenvariabilität
Hz	Hertz (1/s)
LF	low frequency
NPY	Neuropeptid Y
N1	Schlafstadium 1
N2	Schlafstadium 2
N3	Schlafstadium 3
POMC	Proopiomelanocortin
REM	rapid eye movement
SWS	slow wave sleep

1 Einleitung

Durch die steigende Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) (Wang et al., 2021) und den damit verbundenen, weitreichenden Komplikationen, rückt die Erkrankung immer mehr in den Fokus der Wissenschaft. Zwischen 2000 und 2019 hat sich die weltweite Prävalenz von Diabetes mehr als verdreifacht und es wird angenommen, dass die Zahlen in der Zukunft weiter zunehmen werden (International Diabetes Federation, 2019; Lin et al., 2020). Eine gefürchtete Komplikation in der Therapie von DMT2 ist die mitunter lebensgefährliche Hypoglykämie. Die Reaktion des Körpers auf eine Hypoglykämie folgt nach aktuellem Stand der Forschung einer hierarchischen Reihenfolge in Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckerspiegels. Sie besteht aus einer Reduktion der Insulinausschüttung, gefolgt von der Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone wie Glukagon und Katecholaminen, welche den peripheren Glukoseverbrauch reduzieren und eine endogene Glukoseproduktion begünstigen. Auch Cortisol und das Wachstumshormon Somatotropin spielen eine Rolle in der Gegenregulation bei Hypoglykämie, indem sie die hepatische Glukoseproduktion steigern und durch Steigerung der Lipolyse alternative Energieträger bereitstellen (Jauch-Chara et al., 2010; Stanley et al., 2019). Sinkt der Blutzuckerspiegel weiter, können zunächst autonome Warnsymptome und später neuroglykopene Symptome auftreten (Mitrakou et al., 1991; Sprague et al., 2011). Die Folgen versagender Gegenregulationsmechanismen können schwerwiegend sein. Akut sind neben Krampfanfällen und dem hypoglykämischen Koma (Jiménez-Montero et al., 2020) auch vermehrt kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben (Yun et al., 2019). Folgen rekurrenter Hypoglykämien können beispielsweise eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Hsu et al., 2013) oder auch eine erhöhte Prävalenz von Demenz bei älteren Patienten mit DMT2 sein (Whitmer et al., 2009; Kim et al., 2020). Bei rekurrenten Hypoglykämie-Episoden kann es darüber hinaus zu der Entwicklung des Hypoglykämie-Unawareness-Syndroms kommen. Die Prävalenz eines solchen Hypoglykämie-Unawareness-Syndroms liegt bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) bei etwa 20- 40 % (Martin-Timon et al., 2015; Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2018). Dabei kommt es entweder durch gestörte hormonelle Gegenregulationsmechanismen oder durch einen „Gewöhnungseffekt“ zu einer mitunter lebensbedrohlich verminderten Wahrnehmung autonomer Warnsymptome während einer Hypoglykämie (Cryer, 1999; Martin-Timon et al., 2015). Es kommt zu einer metabolischen Anpassungsreaktion, d.h. die Antwort des Körpers auf einen rezidivierenden metabolischen Reiz, in diesem Fall eine Hypoglykämie, verändert sich. Die zugrunde liegenden Mechanismen dieser Gewöhnungsreaktion sind bislang nicht abschließend geklärt. Man geht

von einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren aus, wie zum Beispiel Veränderungen in zentralnervösen Signalwegen und veränderter Amplitude der Neurotransmitterausschüttung, einer Adaptation des Energie-Metabolismus sowie defekter hormonaler Gegenregulationsmechanismen (Stanley et al., 2019).

Die gleichzeitig zur steigenden Fallzahl von DMT2 abnehmende durchschnittliche nächtliche Schlafdauer in der westlichen Welt (Khubchandani et al., 2020) legt eine Verbindung zwischen Schlaf und der Entstehung von DMT2 nahe. Epidemiologische Studien zeigen eine klare Assoziation von reduziertem und/oder gestörtem Schlaf und dem Auftreten des metabolischen Syndroms als Risikofaktor für die Entstehung von DMT2. Auch die Kausalität dieses Zusammenhanges konnte in den vergangenen Jahren in zahlreichen Interventionsstudien belegt werden, wie eine Übersichtsarbeit von Schmid und Kollegen darlegt (Schmid et al., 2015). In der Forschung rückt Schlaf als aktiver Prozess, der wesentlich zur Aufrechterhaltung der Energiehomöostase sowie zur Gedächtnisbildung auf kognitiver (Diekelmann et al., 2010) und immunologischer Ebene (Lange et al., 2011) beiträgt, ebenfalls zunehmend in den Vordergrund. Auswirkungen einer langfristig reduzierten Schlafdauer sind bereits umfassend beforscht, z.B. negative Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem (Khan et al., 2017). Auch die Auswirkungen von *akutem* Schlafentzug wie z.B. Beeinflussung von Stimmung und kognitiver Leistung (Bonnet et al., 1995) oder des Metabolismus (Knutson et al., 2007; Van Cauter et al., 2007; Schmid et al., 2015) sind ebenfalls bereits Gegenstände intensiver Forschung. Auch gibt es Hinweise darauf, dass sich eine akute Schlafdeprivation ungünstig auf die sympatho-vagale Balance, gemessen an der Herzratenvariabilität (HRV), auswirken kann (Zhong et al., 2005). Während die Effekte von Schlaf auf die Regulation des menschlichen Energiestoffwechsels (Van Cauter et al., 2008) und die kognitive sowie immunologische Gedächtnisbildung zunehmend gut untersucht sind (Bonnet et al., 1995; Lange et al., 2011), gibt es aktuell kaum Erkenntnisse zur schlafabhängigen Konsolidierung von metabolischen Gedächtnisinhalten. Um schlafabhängige Prozesse in der Konsolidierung von metabolischen Gedächtnisinhalten beim Menschen zu evaluieren und mechanistisch zu charakterisieren, wird in dieser Arbeit die bei rekurrenten Hypoglykämien auftretende Adaptation der neuroendokrinen Hypoglykämie-Gegenregulation (Heller et al., 1991; Dagogo-Jack et al., 1993) als Paradigma für metabolische Gedächtnisbildung genutzt. Dabei wird die induzierte Hypoglykämie als kontrollierter und reproduzierbarer metabolischer Stressor eingesetzt und die eintretende Adaptation der Hypoglykämie-Gegenregulation als metabolischer Lerneffekt auf schlafabhängige Effekte untersucht. In der vorliegenden Arbeit wird vor allem die subjektive Wahrnehmung von autonomen und neuroglykopenen Symptomen sowie der

sympatho-vagale Aktivierungszustand während der Hypoglykämie-Episoden untersucht. Vor dem Hintergrund des beschriebenen Zusammenhanges zwischen einer verringerten Schlafdauer und der Entstehung von Adipositas als Risikofaktor für DMT2 (Knutson et al., 2007) werden auch die Auswirkungen des Schlafentzugs auf die Nahrungsaufnahme und das hedonische Essverhalten sowie ihre hormonelle Regulation beleuchtet.

1.1 Ursachen und Symptome der Hypoglykämie

Als Hypoglykämie wird in der Literatur uneinheitlich das Absinken des Blutzuckerspiegels unter Werte zwischen 50 bis 70 mg/dL definiert (Muneer, 2021). Bei Patienten mit Diabetes ist die häufigste Ursache für eine Hypoglykämie eine relative Überdosierung mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Tywanek et al., 2019). Symptome einer Hypoglykämie lassen sich letztendlich auf eine neuronale Minderversorgung mit Glukose zurückführen und in autonome und neuroglykopene Symptome unterteilen. Autonome Symptome, wie u.a. Palpitationen, Zittern und Angstgefühle, entstehen durch die physiologische Aktivierung des vegetativen Nervensystems als Reaktion auf die Hypoglykämie. Neuroglykopene Symptome, wie beispielsweise Schwindel, Kribbelparästhesien und Konzentrationsschwierigkeiten, entstehen durch die Unterversorgung von Gehirn und peripherer Nerven mit Glukose (Cryer, 1999). Was wir bewusst als Hypoglykämie-Symptome wahrnehmen, sind hauptsächlich autonome Symptome (Cryer et al., 1994). Wiederholte Hypoglykämien können zu einer verminderten Wahrnehmung von autonomen und neuroglykopenen Symptomen bei Hypoglykämie führen (Heller et al., 1991; Mitrakou et al., 1993; McAulay et al., 2001). Beim Hypoglykämie-Unawareness-Syndrom kommt es in erster Linie zu einer verringerten Wahrnehmung autonomer Symptome, sodass es zu einem Auftreten von neuroglykopenen Symptomen kommt, bevor die autonomen Warnsymptome wahrgenommen werden können. Dadurch wird das Risiko, eine schwere Hypoglykämie zu erleiden bei Patienten mit DMT1 6-fach und bei Patienten mit DMT2 sogar 17-fach erhöht (Martin-Timon et al., 2015).

1.2 Adaptation metabolischer Ereignisse und das metabolische Gedächtnis

Metabolische Gedächtnisbildung beschreibt die Anpassung an einen metabolischen Reiz sowie die über die Dauer des Reizes hinweg bestehenden Adaptationen im Sinne einer Erinnerungsfunktion (Berezin, 2016; Defour et al., 2020). In der Diabetes-Forschung findet der Begriff hauptsächlich im Zusammenhang mit Hyperglykämien Verwendung. So konnte

in der DCCT-Studie (Testa et al., 2017) gezeigt werden, dass in der Interventionsgruppe, welche für einen gewissen Zeitraum ein intensiviertes Glukosemanagement erhielt, trotz anschließender Vereinheitlichung des Therapieregimes im Vergleich zur Kontrollgruppe im mehrjährigen Verlauf weniger mikrovaskuläre Komplikationen auftraten. Die anfänglich günstigeren Blutzuckerspiegel wurden langfristig „erinnert“. Auch bei rekurrenten Hypoglykämien kann eine metabolische Adaptation im Sinne einer metabolischen Gedächtnisbildung festgestellt werden.

1.2.1 Rekurrente Hypoglykämien

Bei rekurrenten Hypoglykämien kommt es zu einer metabolischen Adaptation im Sinne einer metabolischen Gedächtnisbildung, d.h. bei wiederholten Hypoglykämien verändert sich die Reaktion auf erneute Hypoglykämien. Zum einen gehen rezidivierende Hypoglykämien mit einer verringerten Wahrnehmung autonomer Warnsymptome einher (Mitrakou et al., 1993; McAulay et al., 2001; Jauch-Chara et al., 2010). Als Ursache dafür wird eine erhöhte Expression zerebraler Glukosetransporter diskutiert, welche die Funktion des Gehirns auch bei rezidivierenden Hypoglykämien sicherstellen (McAulay et al., 2001; Rickels, 2019). Die Wirksamkeit dieser, unter physiologischen Umständen protektiven, Adaptation konnte in einer Studie von Fruehwald-Schultes und Kollegen am Beispiel kognitiver Leistungsfähigkeit aufgezeigt werden (Fruehwald-Schultes et al., 2000). In dieser Studie wurde nachgewiesen, dass die kognitive Leistungsfähigkeit während einer Hypoglykämie weniger beeinträchtigt war, wenn die Probanden vorangehend bereits mehrfachen Hypoglykämien ausgesetzt waren. Als Problem dieser Adaptation wird beim Hypoglykämie-Unawareness-Syndrom das unphysiologisch rasche Einsetzen der iatrogenen Hypoglykämie im Rahmen der Diabetes-Therapie diskutiert. Das dadurch entstehende kürzere Zeitfenster für das Ergreifen von Gegenmaßnahmen, um schwerwiegende Folgen der Hypoglykämie zu verhindern, kann durch die verminderte Wahrnehmungsfähigkeit nicht rechtzeitig erkannt werden (Rickels, 2019). Zum anderen konnte in Studien eine Abnahme der Amplitude der gegenregulatorischen Hormonausschüttung bei rezidivierenden Hypoglykämien belegt werden (Stanley et al., 2019). Während einer Hypoglykämie kommt es zu einer verringerten Ausschüttung von Insulin sowie einer vermehrten Ausschüttung von Glukagon, Katecholaminen, Cortisol und dem Somatotropin (Schmid et al., 2007; Jauch-Chara et al., 2010; Stanley et al., 2019). Bei rekurrenten Hypoglykämien konnte in Studien jedoch eine Abnahme der Amplitude der Ausschüttung von Katecholaminen, Glukagon, Cortisol (Heller et al., 1991; Ma et al., 2018) sowie des Somatotropins (Davis et al., 1991; Bayne et al., 2020) nachgewiesen werden. Die zugrundeliegenden Mechanismen für diese

Adaptationen im Sinne einer metabolischen Gedächtnisbildung und die damit verbundene verringerte Wahrnehmung autonomer Warnsymptome bei Hypoglykämie sind nicht abschließend geklärt. Die Studie von Bremer et. al. legt die Vermutung nahe, dass die Veränderungen in der hormonalen Gegenregulation nicht ausschließlich ursächlich für die veränderte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptome beim Hypoglykämie-Unawareness-Syndrom sind (Bremer et al., 2009). In dieser Studie konnte eine verringerte Wahrnehmung von Hypoglykämie-Symptomen in der Gruppe der über 65-jährigen Patienten mit Diabetes festgestellt werden, bei gleicher hormonaler Antwort auf eine Hypoglykämie wie in den Vergleichsgruppen. Weitere mögliche Erklärungsansätze sind eine Anpassung des Energie-Metabolismus hin zur vermehrten Verwendung anderer Metabolite als Energieträger wie beispielsweise Laktat (Cryer, 2013; Wiegers et al., 2016; McCrimmon, 2021) oder Veränderungen in neuronalen Signalwegen. Ein erhöhter Tonus des γ -Aminobuttersäure (GABA)-Signalwegs im ventromedialen Hypothalamus nach rekurrenten Hypoglykämien scheint mit einer verringerten Amplitude der hormonalen Gegenregulationsmechanismen sowie einer gestörten Wahrnehmung von Hypoglykämie-Symptomen einherzugehen (Chan et al., 2008; Hedrington et al., 2010). Tierversuche legen nahe, dass auch die Adenosinmonophosphat-abhängige Kinase (AMPK) im ventromedialen Hypothalamus eine Rolle spielt. So konnte eine Abnahme der Aktivität der AMPK nach rekurrenten Hypoglykämien festgestellt werden. Eine gezielte Aktivierung der AMPK hingegen führt zu einer vergrößerten Amplitude der gegenregulatorischen Hormonausschüttung (Alquier et al., 2007; Fan et al., 2009). Auch ein Lerneffekt im Sinne einer Habituation, an welchem synaptische Prozesse beteiligt sind, wird diskutiert. Insbesondere der Glutamat-Signalweg und die postsynaptischen α -Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazol-4-propionsäure (AMPA)- und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren scheinen eine Rolle zu spielen (Klement et al., 2013; Chowdhury et al., 2017). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass der Glutamat-Signalweg maßgeblich an der Aktivierung der hormonalen Hypothalamus-Hypophysen-Achse beteiligt ist und eine gezielte Blockierung des Glutamat-Signalwegs eine Abschwächung der hormonalen Gegenregulation bei Hypoglykämie verursacht (Molina et al., 2001; Tong et al., 2007). Im Menschen konnten diese Effekte bisher nicht erzielt werden (Klement et al., 2009; Klement et al., 2013).

1.3 Schlaf und Metabolismus

1.3.1 Schlaf und Diabetes mellitus

Schlafentzug stellt ein relevantes, zunehmendes Gesundheitsproblem der heutigen Gesellschaft dar (Khubchandani et al., 2020). Epidemiologische Studien liefern Evidenz dafür, dass es einen Zusammenhang zwischen Schlafentzug und der Entwicklung von DMT2 gibt (Shan et al., 2015; Parameswaran et al., 2021). So konnte bei Menschen, die weniger als 5 oder mehr als 9 Stunden pro Nacht schlafen, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines DMT2 festgestellt werden (Schultes et al., 2005; Shan et al., 2015). Zum einen kommt dafür die Entstehung von Übergewicht als wichtiger Risikofaktor durch eine veränderte Schlafdauer in Frage (Guo et al., 2021). Aber auch ein direkter Einfluss auf den Glukosestoffwechsel ist beschrieben. So konnte eine gestörte Glukosetoleranz, Glukoseverwertung und eine verringerte Insulinsensitivität nach partiellem Schlafentzug nachgewiesen werden (Knutson et al., 2007; Schmid et al., 2015; Meyhöfer et al., 2019; Parameswaran et al., 2021). Eine gleichzeitige Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie ein erhöhter abendlicher Cortisolspiegel durch Schlafentzug lassen vermuten, dass diese hormonellen Wechselwirkungen und die Aktivierung der endokrinen Stressachse bei der Entstehung von Glukosetoleranzstörungen durch Schlafentzug beteiligt sind (Spiegel et al., 1999; Kim et al., 2015; Reng et al., 2021).

1.3.2 Schlaf und Adipositas

Epidemiologisch konnte auch ein Zusammenhang zwischen einer reduzierten Schlafdauer und Adipositas, als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung von DMT2, nachgewiesen werden (Guo et al., 2021). So ist eine Schlafdauer von weniger als 5 Stunden pro Nacht mit einem erhöhten Body-Maß-Index (BMI) assoziiert (Van Cauter et al., 2008; Schmid et al., 2015). Die Ursachen für diesen Zusammenhang sind vielfach diskutiert. Neben behavioralen, hormonellen und emotionalen Aspekten kommen auch Veränderungen im Belohnungssystem durch Schlafentzug in Frage. Mehrere Studien konnten eine vermehrte Angabe von Hunger und Appetit nach Schlafentzug feststellen (Schmid et al., 2007; Schmid et al., 2008; Brondel et al., 2010; Benedict et al., 2012; Hogenkamp et al., 2013). Dies gilt insbesondere für hochkalorische und kohlenhydratreiche Nahrungsmittel (Spiegel et al., 2004). In einigen Studien konnte auch eine vermehrte tatsächliche Nahrungsaufnahme nach Schlafdeprivation verzeichnet werden (Knutson et al., 2007), beispielsweise durch eine größere Portionsgröße (Hogenkamp et al., 2013), vermehrtes „Snacking“ zwischen den

Mahlzeiten (Nedeltcheva et al., 2009) sowie eine vermehrte Energiezufuhr durch den bevorzugten Verzehr hochkalorischer, süßer Speisen (Broussard et al., 2016). In anderen Studien konnte unter Laborbedingungen allerdings keine gesteigerte Nahrungsaufnahme nach Schlafentzug nachgewiesen werden (Schmid et al., 2015; McNeil et al., 2017). Mögliche Erklärungen für die abweichenden Ergebnisse könnten Unterschiede im Studiendesign sowie Unterschiede im gewählten Probandenkollektiv sein. Die Arbeitsgruppe um Lombardo konnte eine signifikant vermehrte Nahrungsaufnahme nach Schlafentzug nur in Abhängigkeit vom BMI nachweisen (Lombardo et al., 2020). In der Arbeitsgruppe um Nedeltcheva betrug der durchschnittliche BMI der Probanden $26,5 \pm 1,5$, während die Probanden in der Studie von McNeil et al. der durchschnittliche BMI bei $22,7 \pm 2,7$ lag.

Unter hedonischen Aspekten der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit Schlafentzug konnte auch ein verstärktes explizites „Liking“ und „Wanting“ für Nahrungsmittel mit hohem Fettanteil im Vergleich zu fettarmen Speisen nach partiellem Schlafentzug festgestellt werden (McNeil et al., 2017). Als „Liking“ und „Wanting“ werden nach Berridge die psychologischen Komponenten der Belohnung beschrieben (Berridge et al., 2003) (s. Kapitel 1.6). Als neurobiologisches Korrelat dazu konnte durch die Arbeitsgruppe um Baldo (Baldo et al., 2013) eine vermehrte Expression von Proopiomelanocortin und Prodynorphin in belohnungsassoziierten Hirnarealen, insbesondere im Nucleus accumbens, nachgewiesen werden, welche mit einer verstärkten Ausprägung des „Liking“ Aspektes einhergeht und zu einem vermehrten Verzehr von süßer und fettreicher Nahrung nach Schlafentzug führt. In Übereinstimmung mit diesen Befunden konnte in mehreren MRT-Studien eine erhöhte Hirnaktivität auf hedonische Nahrungsanreize in belohnungsassoziierten Arealen nach Schlafentzug in normalgewichtigen Menschen nachgewiesen werden (St-Onge et al., 2011; Benedict et al., 2012; St-Onge et al., 2012; Greer et al., 2013). Diese Aktivierung zeigte sich als besonders ausgeprägt für ungesunde Nahrungsmittel, d.h. hochkalorisch, fettreich und/oder ein hoher Zuckeranteil (Greer et al., 2013; St-Onge et al., 2014). Eine vergleichbare übermäßige Aktivierung dieser Hirnareale als Reaktion auf Nahrungsstimuli konnte auch generell in übergewichtigen Probanden relativ zu normalgewichtigen Probanden nachgewiesen werden (Martin et al., 2010).

Auf Ebene der Hormone, die an der Regulation der Energiehomöostase beteiligt sind, konnten in einigen Studien verringerte Leptin- und erhöhte Ghrelinwerte (Spiegel et al., 2004; Knutson et al., 2007; Van Cauter et al., 2008) sowie eine erhöhte Expression von Neuropeptid Y (NPY) (Baldo et al., 2013) nach Schlafentzug nachgewiesen werden. Über diese Mechanismen könnte es zu einer erhöhten Nahrungsaufnahme kommen (s. Kapitel

1.5). In einer weiteren Studie, bei welcher mögliche Stressfaktoren während des Wachhaltens ausgeschaltet wurden, konnte keine Veränderung der Hormonspiegel nach Schlafentzug festgestellt werden. Dies lässt vermuten, dass erhöhte Hunger- und Appetitangaben sowie die vermehrte Nahrungsaufnahme nach Schlafdeprivation vielmehr Resultat einer stressinduzierten Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse als eine direkte Auswirkungen durch Schlafentzug per se sein könnte (Pejovic et al., 2010). Umgekehrt kann der Verzehr hochkalorischer, ungesunder Nahrung auch zu einer Verringerung des Stresslevels führen. Im Tiermodell konnte an Ratten eine verringerte Expression von Faktoren, die an der Freisetzung von Glukokortikoiden beteiligt sind, festgestellt werden, wenn nach einem Stressreiz besonders schmackhafte Nahrung verzehrt wurde (Dallman et al., 2003). Dem gegenüber stehen jedoch Ergebnisse anderer Arbeiten, in denen keine erhöhte Ausschüttung der Hormone der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse nach Schlafentzug nachgewiesen werden konnte (Schmid et al., 2007; Honma et al., 2020).

1.4 Schlafphysiologie

1.4.1 Polysomnographie und Schlafstadien

Die Aufzeichnung und Bewertung von Schlafqualität und schlafassoziierten Ereignissen erfolgt mittels Polysomnographie. Dabei wird neben der elektrischen Hirnaktivität auch der Muskeltonus mittels Elektromyogramm (EMG) sowie die Augenbewegung durch ein Elektrookulogramm (EOG) erfasst. Die aufgezeichneten Daten lassen sich nach der American Academy of Sleep Medicine (Iber et al., 2007) verschiedenen Stadien zuordnen. Das Wachstadium ist im entspannten Zustand bei geschlossenen Augen durch das Auftreten von mehr als 50% Alpha- (8-13 Hz) und vereinzelt höherfrequentem Beta-Rhythmus mit einem Maximum über der okzipitalen Region gekennzeichnet. Der Muskeltonus ist in diesem Stadium hoch und rasche Augenbewegungen sind detektierbar. Das Auftreten des ersten Schlafstadiums (N1) ist als Schlafbeginn definiert. Die Zeitspanne zwischen Lichtausschalten und dem Einsetzen von N1 wird nach der American Academy of Sleep Medicine als Einschlaf latenz bezeichnet. N1 ist durch einen niedrigamplitudigen Rhythmus mit einer vorwiegenden 4-7 Hz Theta-Frequenz im EEG gekennzeichnet. Die Augenbewegung wird langsamer und die EOG-Kurve sinusförmig. Das Auftreten von Schlafspindeln (charakteristische Wellenabfolge mit einer Frequenz von 11-16 Hz, >0,5 Sekunden) und K-Komplexen (scharfe, negative Wellen >0,5 Sekunden mit anschließender

positiver Komponente) kennzeichnet das zweite Schlafstadium (N2). Der Grundrhythmus wird weiterhin überwiegend durch Theta-Aktivität bestimmt (Iber et al., 2007). Der Muskeltonus sinkt weiter ab, Augenbewegungen sind in der Regel nicht messbar (Koella, 1988). Im dritten Schlafstadium (N3), auch Tiefschlafstadium (engl.: slow wave sleep, SWS) genannt, lässt sich vor allem frontal eine hochamplitudige Delta-Aktivität mit einer niedrigen Frequenz von 0,5-2 Hz messen, welche mehr als 20% des Rhythmus ausmacht. Schlafspindeln können gelegentlich auftreten. Der Muskeltonus ist geringer als im Stadium N2 und es treten weiterhin keine Augenbewegungen auf (Iber et al., 2007). Das REM-Stadium (engl. *rapid eye movement*) ist durch schnelle, charakteristische Augenbewegungen gekennzeichnet. Außerdem ist der Muskeltonus auf dem niedrigsten Niveau der gesamten EMG-Ableitung (Iber et al., 2007). Ein durchmischter Rhythmus mit Alpha-, Beta-, Delta- und Theta-Frequenzen kennzeichnet die Hirnaktivität und kann einem EEG des Wachzustandes sehr ähnlich sein (Koella, 1988).

1.4.2 Reguläre Schlafarchitektur

Die physiologische Schlafarchitektur gesunder, junger Menschen ist im Wesentlichen durch ein zyklisches Durchlaufen der einzelnen Schlafstadien gekennzeichnet, wobei sich die Anteile der jeweiligen Schlafstadien an den Zyklen bzw. die Abfolge der Stadien im Laufe der Nacht verändern. Die Dauer eines solchen Schlafzyklus beträgt in etwa 90- 110 Minuten. Im Laufe einer Nacht werden vier bis fünf dieser Zyklen durchlaufen (Koella, 1988; Voss, 2004). Die graphische Darstellung dieser charakteristischen Abfolge der Schlafstadien ergibt ein Hypnogramm (Schlafprofil aus eigenem Datensatz mit Programm *SchlafAus* erstellt, s. Abb. 1).

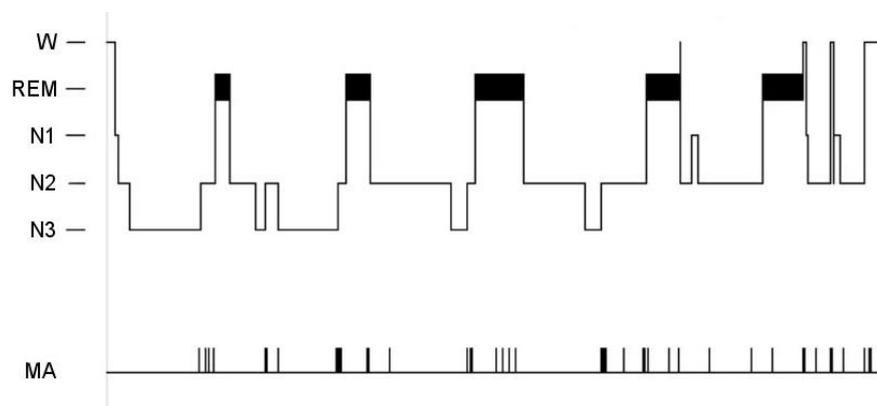


Abb. 1: Hypnogramm mit typischer Schlafarchitektur. Aufgetragen sind die einzelnen Schlafstadien sowie die Movement Arousals (MA) gegen die Zeit im Verlauf der Nacht. W= Wach-Stadium, REM= rapid eye movement-Schlaf, N1= Schlafstadium 1, N2= Schlafstadium 2, N3= Schlafstadium 3

Der Beginn des ersten Schlafzyklus ist durch den Übergang vom Wachzustand in das Schlafstadium N1 gekennzeichnet. Dabei handelt es sich um einen noch recht instabilen Übergangszustand des oberflächlichen Schlafens. Diese Phase dauert in der Regel nur 1-7 Minuten an, bevor der Schläfer in die Phase des stabilen Schlafes (N2) übertritt. In diesem Stadium ist die Weckschwelle gegenüber N1 deutlich erhöht. Initial dauert diese Phase ungefähr 20 Minuten an und wird anschließend durch das Stadium N3 abgelöst (Malhotra et al., 2014). Dieses Stadium dauert im ersten Schlafzyklus circa 30- 60 Minuten an (Koella, 1988), nimmt dann aber im Laufe der Nacht mit jedem weiteren Zyklus an Dauer ab und kann gegen Ende der Nacht auch ganz aus dem Schlafprofil verschwinden. Die Weckschwelle in diesem Stadium ist gegenüber den vorangegangenen Stadien deutlich erhöht. Nach einem eventuellen kurzzeitigen Übergang über die Schlafstadien N1 oder N2 wechselt der Schläfer anschließend in den REM-Schlaf, welcher auch als Traum- oder paradoxer Schlaf bezeichnet wird, da in diesem am intensivsten geträumt wird und, obwohl die Aktivität im EEG der des Wachzustandes bzw. N1 ähnelt, die Weckschwelle hier am höchsten ist. Der Anteil der REM-Phase am Schlafzyklus nimmt im Verlauf der Nacht von etwa 5-7 Minuten zu Beginn auf bis zu 20-30 Minuten zu (Birbaumer et al., 2010b). Der Abschluss der REM-Phase kennzeichnet das Ende des ersten Schlafzyklus (Malhotra et al., 2014). Der prozentuale Anteil der Stadien N1 und N2 an der gesamten Schlafzeit beträgt 55-60%. Etwa 15-25% werden im Tiefschlaf und 20-25% im REM-Schlaf verbracht. Der Wachanteil am Gesamtschlaf beträgt in der Regel <5% (Maurer et al., 2018).

1.5 Regulation der Nahrungsaufnahme und des Energiehaushalts

Die Regulation der Nahrungsaufnahme ist ein hochkomplexer Prozess. Zum einen werden dabei äußere Reize, z.B. der Anblick, der Geschmack und der Geruch mit kognitiven Impulsen schon vor Beginn der Mahlzeit verknüpft (Hopkins et al., 2016). Zum anderen werden hormonelle und neuronale Signale aus der Peripherie, die Informationen über den Nährstoffstatus und die Größe der Energiedepots enthalten, an spezielle Zentren im Hypothalamus geleitet. Die Integration all dieser Signale und die Verknüpfung mit weiteren Hirnarealen, wie beispielsweise dem limbischen System und dem Belohnungssystem, beeinflussen wann und was wir essen (Theilade et al., 2021). Über die Entstehung eines Sättigungsgefühls während des Essens wird zudem gesteuert, wann die Nahrungsaufnahme terminiert wird (Morton et al., 2006).

Insbesondere vor dem Hintergrund der steigenden Prävalenz von Adipositas, die sich weltweit seit 1975 etwa verdreifacht hat (WHO, 2020), ist eine intensive Beforschung dieser

Thematik für das Verständnis der Regulation der Nahrungsaufnahme unerlässlich, um diesem zunehmenden Problem entgegen zu wirken. Neben homöostatischen Reizen spielen heutzutage in unserer adipogenen Umwelt auch immer mehr nicht-homöostatische, hedonische Mechanismen der Nahrungsaufnahme bei der Entstehung von Übergewicht eine Rolle (Schultes et al., 2010; Hopkins et al., 2016; Ribeiro et al., 2018) und rücken daher auch zunehmend in den Fokus der Wissenschaft.

1.5.1 Zentrale Regulation des Energiehaushalts

Die Verknüpfung peripherer Signale mit höher geschalteten Hirnarealen wie dem Kortex und dem limbischen System erfolgt im Hypothalamus (Abdalla, 2017). Zum einen werden Informationen z.B. über Magendehnung und der Anwesenheit bestimmter Nährstoffe und Hormone von Mechano- und Chemorezeptoren im Gastrointestinaltrakt, sowie Afferenzen von Geschmacksrezeptoren über den Nervus vagus zum Hirnstamm geleitet (Cifuentes et al., 2021). Die Weiterleitung erfolgt dann einerseits direkt über den Thalamus zum Inselkortex und andererseits zum Hypothalamus (Birbaumer et al., 2010a). Darüber hinaus erhält der Hypothalamus auch direkte Informationen durch Hormone oder Nährstoffe, wie z.B. Glukose im Blut (Wen et al., 2019; Theilade et al., 2021). Das Hauptkontrollzentrum, in dem die peripheren Signale der Hormone Leptin und Insulin verarbeitet werden, liegt im hypothalamischen Nucleus arcuatus. In diesem befinden sich zwei Neuronensysteme, die an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. In dem einen System werden die Neuropeptide NPY und Agouti-related Peptide (AgRP) produziert. Diese Stoffe stimulieren die Nahrungsaufnahme, wirken also orexigen (Jänig et al., 2010; Abdalla, 2017). Das zweite System produziert Proopiomelanocortin (POMC) und das Cocain- and Amphetamine-Regulated Transcript (CART). Der POMC Metabolit α -Melanozyten-stimulierendes Hormon und CART wirken anorexigen, d.h. hemmend auf die Nahrungsaufnahme und steigern den Energieumsatz (Cifuentes et al., 2021). Leptin und Insulin wirken hemmend auf die NPY/AgRP Neurone und aktivieren die POMC/ CART Neurone. Das Hormon Ghrelin hingegen hat eine gegenteilige Wirkung (Schwartz et al., 2000; Morton et al., 2006; Wen et al., 2019).

1.5.2 Hormonelle Regulation der Nahrungsaufnahme

An der Regulation der Nahrungsaufnahme ist eine Vielzahl von Hormonen in komplexen Interaktionsverhältnissen beteiligt (Wen et al., 2019). Um den Umfang überschaubar zu gestalten, beschränkt sich das Folgende auf die für diese Arbeit relevanten Hormone.

Leptin ist ein in Adipozyten produziertes Peptidhormon, dessen Konzentration im Blut proportional zur Größe der Fettdepots ist (Zhao et al., 2021). Höhere Werte finden sich aufgrund eines größeren Körperfettanteils zudem in Frauen und adipösen Menschen (Mantzoros et al., 2011; Zhao et al., 2021). Über Bindung an Leptin-Rezeptoren vornehmlich im Nucleus arcuatus des Hypothalamus wirkt es anorexigen (Gruzdeva et al., 2019). Diese Wirkung wird zum einen über die Hemmung von NPY sowie AgRP vermittelt (Gruzdeva et al., 2019; Theilade et al., 2021). Zum anderen führt Leptin zu einer erhöhten Expression von appetitminderndem, hypothalamischen POMC (Schwartz et al., 2000; Meier et al., 2004; Mantzoros et al., 2011; Watts, 2012; Theilade et al., 2021). Ein relativer oder absoluter Leptinmangel führt über einen verringerten Grundumsatz, ein niedrigeres Aktivitätsniveau, vermehrtem Hunger und Nahrungsaufnahme zu einer Zunahme des Körpergewichtes (Knutson et al., 2007; Theilade et al., 2021). Eine Leptinresistenz auf Ebene der Blut-Hirn-Schranke sowie ein beeinträchtigter Leptinrezeptor-assoziiertes, intrazellulärer Signalweg sind vermutlich ursächlich für eine gestörte Regulation der Nahrungsaufnahme in vielen übergewichtigen Menschen (Caro et al., 1996; Gruzdeva et al., 2019). Da es sich bei Leptin um ein Hormon handelt, welches an der Langzeit-Regulation des Energiestoffwechsels beteiligt ist (Schwartz et al., 2002), wird in dieser Arbeit exemplarisch Adiponektin als Hormon der Energiehomöostase mit Kurzeffekten auf den Metabolismus untersucht. Das Peptidhormon Adiponektin wird wie Leptin aus den Adipozyten des weißen Fettgewebes ausgeschüttet. Im Gegensatz zu Leptin finden sich in adipösen Individuen jedoch verringerte Plasmaspiegel (Theilade et al., 2021; Zhao et al., 2021). Adiponektin erhöht die Insulinsensitivität und weist antiatherosklerotische Effekte auf (Kadowaki et al., 2005; Theilade et al., 2021; Zhao et al., 2021). Erniedrigte Adiponektin Werte sind mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wie Hypertonie und einer erhöhten Herzinfarktrate (Shibata et al., 2009; Zhao et al., 2021), einer erhöhten Inzidenz von DMT2 (Theilade et al., 2021) und dem metabolischen Syndrom assoziiert (Kadowaki et al., 2006). Auch eine Beeinflussung des Essverhaltens ist beschrieben: Zum einen führt Adiponektin glukoseabhängig zu einer Veränderung der Aktivität der POMC/ CART-Neuronenpopulation im Nucleus arcuatus des Hypothalamus. Niedrige Glukosespiegel führen zu einer Aktivierung, hohe Spiegel zu einer Hemmung der Neuronen (Suyama et al., 2016). Zum anderen ist eine glukoseunabhängige Inhibierung der NPY/ AgRP Neuronen beschrieben, wodurch eine verringerte Nahrungsaufnahme bewirkt wird (Suyama et al., 2017; Idrizaj et al., 2020).

Das Peptidhormon Ghrelin kann als Gegenspieler des Leptins angesehen werden. Das sogenannte „Hungerhormon“ (Abdalla, 2017) wird hauptsächlich im Magen produziert und

fördert als orexigenes Hormon die Nahrungsaufnahme, indem es (im Gegensatz zu Leptin) die Expression von POMC hemmt und NPY fördert (Korbonits et al., 2004; Castaneda et al., 2010; de Guia et al., 2020; Theilade et al., 2021). Gleichzeitig hemmt Ghrelin die Lipolyse (Abdalla, 2017) sowie die Ausschüttung von Insulin und spielt damit eine entscheidende Rolle bei der Regulation von Hunger und Körpergewicht (Meier et al., 2004). Die Ghrelinkonzentration ist unmittelbar vor Beginn der Nahrungsaufnahme, wenn der Magen leer ist, sehr hoch und fällt dann aber im Verlauf der Mahlzeit rasch ab (Schwartz et al., 2002; Zhang et al., 2020). Die Ausschüttung von Ghrelin erfolgt folglich vornehmlich unter akutem Energiemangel, die orale Aufnahme von Glukose und Lipiden hingegen hemmt die Freisetzung (Nonogaki, 2008). Ghrelin ist zudem an der Entstehung eines Sättigungsgefühls, d.h. der Termination der Nahrungsaufnahme, durch den raschen Abfall des Hormonspiegels während der Nahrungsaufnahme beteiligt (Schwartz et al., 2002). Eine Beeinträchtigung dieser nahrungsinduzierten Suppression des Ghrelinspiegels ist ein möglicher Pathomechanismus, über welchen es zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme bei adipösen Menschen kommt (Theilade et al., 2021).

1.6 Hedonische Aspekte der Nahrungsaufnahme

Die Körperempfindungen Hunger und Sättigung dienen durch Beeinflussung des Essverhaltens der Regulation der Energiereserven (Jänig et al., 2010; Cifuentes et al., 2021). Doch würden wir nur essen, wenn wir zu wenig Energie in den Speichern unseres Körpers hätten und damit aufhören, sobald diese wieder voll sind, wäre unser Körpergewicht bei intakten homöostatischen Regulationsmechanismen in einem nahezu perfekten Gleichgewicht mit Schwankungen von etwa 1% (Birbaumer et al., 2010a). Es wird daher unterschieden zwischen homöostatischem Hunger, der als Reaktion auf ein tatsächliches Energiedefizit entsteht und dem hedonischen Hunger, welcher durch Lust und das belohnungsmotivierte Begehren nach Nahrung gekennzeichnet ist, ohne dass ein tatsächliches Energiedefizit besteht (Lowe et al., 2007; Rossi et al., 2018). Insbesondere Belohnungsmechanismen scheinen bei der Entstehung der hedonischen Essmotivation eine entscheidende Rolle zu spielen. In MRT-Studien konnte ein Zusammenhang zwischen Anblick, Geruch und Verzehr schmackhafter Nahrung und einer erhöhten Aktivität in Hirnarealen, die mit Belohnung assoziiert sind, nachgewiesen werden (Pelchat et al., 2004; Bragulat et al., 2010). Belohnung lässt sich nach Berridge vereinfacht in zwei psychologische Komponenten unterteilen: das „Liking“ (engl.: gefallen, mögen) und das „Wanting“ (engl.: wollen, verlangen). Unter „Liking“ wird ein generelles Mögen

verstanden, welches eher als generell und stabil angesehen wird (Berridge et al., 2003; Morales et al., 2020). „Wanting“ dagegen beschreibt die motivationale Anreizkomponente, die vielmehr ein situatives Verlangen umschreibt. „Liking“ und „Wanting“ sind in der Regel eng miteinander verbunden, d.h. meistens „wollen“ wir was wir „mögen“ und andersherum. Die beiden Komponenten können jedoch auch getrennt voneinander auftreten und selektiv aktiviert oder deaktiviert werden, da sie durch unterschiedliche neuronale Netzwerke reguliert werden (Berridge et al., 2009). Vereinfachend lässt sich sagen, dass zwei getrennte Transmittersysteme im Gehirn der Entstehung der Belohnungskomponenten „Liking“ und „Wanting“ zu Grunde liegen (vgl. Abb. 2). In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass die Belohnungskomponente „Wanting“ über das mesolimbische Dopaminsystem vermittelt wird (Berridge, 1996; Jäncke, 2017). Dabei handelt es sich um ein funktionelles System kortikaler und subkortikaler Strukturen im Groß- und Mittelhirn, welches zudem auch in die Entstehung von Süchten involviert ist (Pierce et al., 2006). Der Nucleus accumbens im ventralen Striatum stellt durch eine intensive Faserverbindung zum limbischen System eine Schnittstelle zwischen Emotion, Motivation und Aktion dar (Trepel, 2015). Er steht unter der Kontrolle des viszerosensiblen Kortex (Jänig et al., 2010). Beim Anblick oder Verzehr von schmackhafter Nahrung kann, ebenso wie bei Einnahme von Drogen, eine vermehrte Dopaminausschüttung insbesondere im Nucleus accumbens nachgewiesen werden (Robinson et al., 1993; Berridge, 1996). Über eine reziproke Verbindung des Nucleus accumbens mit hypothalamischen Regulationszentren der Nahrungsaufnahme kann eine Aktivierung des mesolimbischen Dopaminsystems eine gesteigerte Kostzufuhr bedingen (Jänig et al., 2010).

Der Aspekt „Liking“ wird hingegen überwiegend durch Endorphine vermittelt. Diese wirken über μ -Opioidrezeptoren auf GABAergen Neuronen antinozizeptiver Systeme im Nucleus accumbens und in weiteren kortikalen Strukturen (Berridge et al., 2003; Jäncke, 2017; Morales et al., 2020). Im Tiermodell konnte an Ratten gezeigt werden, dass eine Blockade zentraler Opioidrezeptoren zu einer Abnahme insbesondere des Verzehrs von „gemochten“, schmackhaften Speisen führt, die Menge an weniger schmackhafter Nahrung jedoch unverändert bleibt (Lowe et al., 2007; Lenard et al., 2010). In Menschen führt eine Blockade von Endorphin-Rezeptoren zu einer verringerten Bewertung der generellen Vorliebe für Nahrungsmittel (Yeomans et al., 2002; Eikemo et al., 2016).

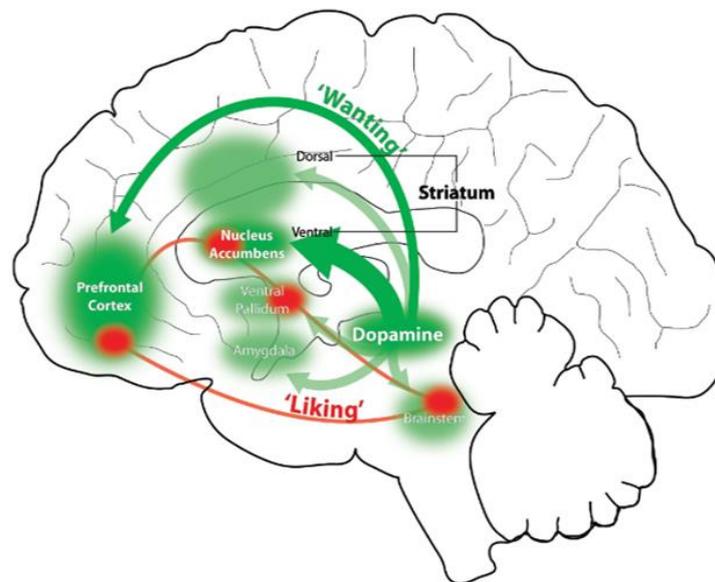


Abb. 2: Zerebrale Transmittersysteme für die Belohnungskomponenten „Liking“ (rot) und „Wanting“ (grün). Aus: Berridge KC 2018: Evolving Concepts of Emotion and Motivation (Berridge, 2018). Copyright © 2018 Berridge

Veränderungen im Belohnungssystem werden als Ursache für die Entstehung einer nicht-homöostatischen Adipositas diskutiert, bei der konstant über den tatsächlichen Energiebedarf hinaus gegessen wird und trotz hormoneller Gegenregulation Extrakalorien eingelagert werden (Yu, 2017). So konnte in Studien gezeigt werden, dass übergewichtige und adipöse Menschen gegenüber normalgewichtigen Menschen eine Präferenz für Nahrungsmittel mit hohem Belohnungswert (d.h. mit hohem Fett- oder Zuckergehalt) aufweisen (Saelens et al., 1996; Rissanen et al., 2002; Chmurzynska et al., 2021). Zu den Ursachen, die diesen Beobachtungen zugrunde liegen, existieren verschiedene Theorien. Eine Theorie geht davon aus, dass eine Überempfindlichkeit des mesolimbischen dopaminergen Belohnungssystems gegenüber hedonischen Anreizen vorliegt, was zu einem vermehrten Verzehr von Nahrung mit hohem Belohnungswert und dadurch zu einer Zunahme des Körpergewichts führt (Davis et al., 2004). Eine andere Theorie vermutet ein defizitäres Belohnungssystem als Mechanismus hinter der Entstehung von Adipositas. Dabei wird der vermehrte Verzehr belohnender Nahrung zur Kompensation mangelnder Reaktion auf Belohnungsanreize angesehen (Comings et al., 2000). So konnte beispielsweise in einer Studie von Wang et al. bei Patienten mit Adipositas ein geringeres Vorkommen von Dopaminrezeptoren im Striatum antiproportional zum BMI nachgewiesen werden (Wang et al., 2001). Eine Meta-Analyse von Benton und Young dokumentierte 2016 jedoch, dass die überwiegende Mehrheit der Studien keinen Zusammenhang zwischen der Dichte der zentralen Dopaminrezeptoren und Übergewicht feststellen konnten (Benton et al., 2016).

1.7 Ziele und Fragestellung

Die dieser Arbeit zugrunde liegende Fragestellung ist, ob es einen schlafabhängigen Lernprozess auf metabolischer Ebene gibt, ähnlich wie bei kognitiven und immunologischen Prozessen. Die Arbeitsgruppe um Prof. Sebastian Meyhöfer am Center of Brain, Behavior and Metabolism der Universität zu Lübeck beschäftigt sich unter anderem mit der Frage nach einer metabolischen Gedächtnisbildung. Auf Grund dieses Forschungsschwerpunktes und im Rahmen von bisher unveröffentlichten Ergebnissen einer Pilotstudie entstand die Hypothese, dass es bei gesunden, jungen Probanden im Rahmen wiederholter Hypoglykämien zu einer physiologischen Abschwächung der Hypoglykämie-Gegenregulation kommt, wenn zwischen den einzelnen Hypoglykämien eine Nacht mit regulärer Schlafarchitektur liegt. Dürfen die Probanden jedoch zwischen den Hypoglykämien nicht schlafen, sollte die Amplitude der gegenregulatorischen Antwort bei wiederholter Hypoglykämie vollständig erhalten bleiben. Um die Auswirkungen von akutem Schlafmangel per se auf die Ergebnisse auszuschließen, wurde eine Erholungsnacht nach Schlafentzug in das Studiendesign eingefügt.

Die Bestätigung der oben genannten Hypothese wäre für das Verständnis von Komplikationen in der Therapie von Diabetes mellitus höchst relevant. Dabei ist im Zusammenhang mit dem Hypoglykämie-Unawareness-Syndrom insbesondere die Frage nach einem Unterschied in der Ausprägung der subjektiv erlebten Warnsymptome während einer Hypoglykämie von Interesse. Dazu wurde ein gesundes Probandenkollektiv untersucht, um den möglichen Einfluss vorangegangener, rekurrenter Hypoglykämie-Episoden auf die Testergebnisse auszuschließen.

Darüber hinaus erschien vor dem Hintergrund der zunehmenden weltweiten Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sowie der damit assoziierten Prävalenz von DMT2 und der abnehmenden durchschnittlichen Schlafdauer in der westlichen Welt die Frage nach dem Einfluss von Schlafentzug auf die hormonale orexigene/ anorexigene Balance, die hedonische Bewertung von Essen sowie auf die tatsächliche Nahrungsaufnahme relevant.

Da es Hinweise auf negative Folgen von Schlafdeprivation auf das Herz-Kreislaufsystem gibt, stellt sich zudem die Frage, inwiefern sich Schlafentzug auf den vegetativen Aktivierungszustand auswirkt.

In der vorliegenden Arbeit wurde vor dem Hintergrund zahlreicher Studien zu den Auswirkungen von *akutem* Schlafentzug auf den Metabolismus und die sympatho-vagale Balance insbesondere die Frage nach Dauer und Reversibilität dieser Effekte gestellt.

Die in der vorliegenden Arbeit untersuchte Fragestellung ist daher, inwieweit sich Schlafentzug auch nach einer Erholungsnacht im Vergleich zu einer Nacht regulärem Nachtschlafens bei gesunden, jungen Männern auf folgende Aspekte auswirkt:

- I) Wahrnehmung von Symptomen während einer wiederholten Hypoglykämie
- II) Vegetativer Aktivierungszustand
- III) Hormonale orexigene/ anorexigene Balance
- IV) Hedonische Bewertung von Nahrungsmitteln
- V) Tatsächliche Nahrungsaufnahme

2 Material, Methoden und Datenerhebung

2.1 Vorbemerkung

Der experimentelle Teil der Studie wurde durch zwei Doktoranden der Medizin betreut. Aufgrund der großen Menge erfasster Daten war es möglich, zwei klar voneinander abgrenzbare Dissertationen mit unterschiedlichen Fragestellungen zu verfassen. Im Folgenden wird nur auf die für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit relevanten Versuchsabläufe eingegangen.

2.2 Probanden

Für die Durchführung der Studie wurden 15 Probanden über Aushänge im Universitätsklinikum Schleswig- Holstein Campus Lübeck (UKSH) und über den E-Mail-Verteiler der Studenten der Universität zu Lübeck rekrutiert. Die Voruntersuchung umfasste einen standardisierten Fragebogen zur Erfassung von Angaben zur früheren sowie aktuellen Gesundheit, Einnahme von Medikamenten, Alkohol-, Nikotin- und Drogenabusus, Stoffwechselerkrankungen in der Familie, restriktivem Essverhalten, Schichtarbeit und regelmäßigem Sport. Zudem wurde eine orientierende internistische Untersuchung von Herz, Lunge und Abdomen durchgeführt, der Pulsstatus erhoben, der Blutdruck gemessen und der BMI bestimmt. Des Weiteren wurde ein EKG geschrieben. Laborchemisch wurden ein kleines Blutbild, Gerinnungsparameter, Leberenzyme, Nierenwerte, Blutzucker und Blutfettwerte, Elektrolyte und das Thyreotropin bestimmt. Ausschlusskriterium waren Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung, dem EKG oder dem Routinelabor, Rauchen, regelmäßige Medikamenten- oder Drogeneinnahme sowie ein übermäßiger Alkoholkonsum (>30 g Alkohol täglich (Herold, 2015)). Zudem führten Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Diabetes im ersten Verwandtschaftsgrad, Schichtarbeit oder ein anderweitig gestörter Schlaf-Wachrhythmus im Zeitraum von zwei Wochen vor Versuchsbeginn sowie das Einhalten einer restriktiven Diät (z.B. Vegetarismus) ebenfalls zum Ausschluss.

Die Probanden wurden angewiesen, 24h vor Versuchsbeginn keinen Kaffee oder Alkohol zu konsumieren, nach 22:00 Uhr des Vortages nichts mehr zu essen, vor 23:00 Uhr ins Bett zu gehen und am Morgen nüchtern im Institut zu erscheinen. Diese Informationen erhielten sie zudem jeweils 2 Tage vor Versuchsbeginn nochmals zur Erinnerung per E- Mail.

Die Probanden willigten alle nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ablauf, Risiken und Ziele der Voruntersuchung und der Studie freiwillig ein und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Die Probanden erfuhren im Vorhinein nicht, in welcher Reihenfolge sie die zwei Versuchsbedingungen absolvieren würden. Zudem nahmen sie während der Dauer des Versuches an keiner weiteren Studie teil und spendeten kein Blut.

Jeder Proband erhielt nach Abschluss der Studie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 300 Euro. Das Studienprotokoll wurde im Vorhinein von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen: 07/068, Datum des Genehmigungsschreiben: 22.12.2009).

2.3 Studiendesign und Versuchsanordnung

Alle Probanden durchliefen den Versuchsaufbau unter zwei verschiedenen Bedingungen im Cross-Over Design in balanciert randomisierter Reihenfolge. Jede Versuchsbedingung umfasste drei Tage inklusive der zwei dazwischenliegenden Nächte, die durchgehend im Institut verbracht wurden. Dabei wurde ein Abstand von vier Wochen zwischen den zwei Sitzungen angestrebt. Unter beiden Bedingungen wurde am ersten Tag zwei Mal mittels einer hyperinsulinämischen-hypoglykämischen Variante des Botnia Clamps (Tripathy et al., 2003) eine kontrollierte Hypoglykämie bis 45 bzw. 50 mg/dL induziert. Während der Hypoglykämie wurden in regelmäßigen Abständen Fragebögen zur Erfassung der Hypoglykämie-Symptome ausgefüllt. Die erste Hypoglykämie diente der eigentlichen Untersuchung, die zweite der Konsolidierung des Stimulus. Darauf folgte, je nach Bedingung, eine Nacht unter vollständiger Schlafdeprivation bzw. eine Nacht mit 8h regulärem Nachtschlaf. Unter beiden Bedingungen wurde der anschließende Tag unter Aufsicht im Institut verbracht und es folgte eine weitere Nacht mit 9h Nachtschlaf. Am dritten Tag wurde eine weitere Hypoglykämie durchgeführt und anschließend ein ad libitum Testbuffet angeboten. Der schematische Versuchsaufbau ist in Abb. 3 dargestellt.

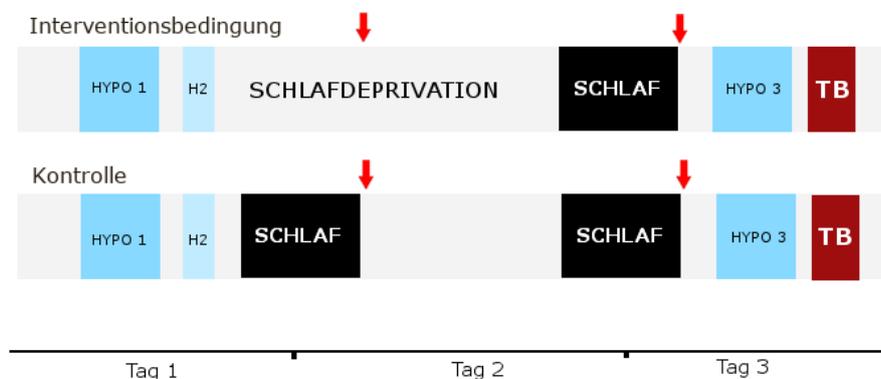


Abb. 3: Schematischer Versuchsaufbau. Hypo 1= erste Hypoglykämie, H2= zweite Hypoglykämie, Hypo 3= dritte Hypoglykämie, TB= Testbuffet. Rote Pfeile zeigen Zeitpunkte der „Liking“/ „Wanting“-Testung an

2.4 Detaillierter Versuchsablauf

Am ersten Tag der jeweiligen Versuchsbedingung wurden die Probanden gebeten, morgens um 07:00 Uhr möglichst stressfrei im Institut zu erscheinen. Es wurden zunächst die subjektive Befindlichkeit und die Schlafdauer der vergangenen Nacht erfragt. Außerdem wurden die Probanden zu außergewöhnlichem Stress, Medikamenteneinnahme, Rauchen in den letzten 7 Tagen bzw. zu Alkohol- oder Koffeinkonsum in den letzten 24 Stunden befragt. Eine positive Antwort hat zum Abbruch der Sitzung geführt. Zudem wurde das aktuelle Körpergewicht ermittelt. Danach legten sich die Probanden in ein Bett im Versuchsraum. Ihnen wurden ein *Actiheart®* Gerät [*CamNTEch, Cambridge, UK*] zur Erfassung der Herzfrequenz sowie der HRV angelegt. Das Gerät wurde dazu mit zwei selbsthaftenden EKG-Elektroden auf der Brust befestigt. Eine Elektrode auf Höhe des 6. Intercostalraums links nahe dem *Processus xiphoideus*, die andere auf gleicher Höhe etwa 10 cm lateral davon auf der vorderen Axillarlinie. Auf gleiche Weise wurde ein zweites Gerät 1 cm oberhalb der Mamille angebracht. Danach wurden den Probanden eine 18G Venenverweilkanüle [*Vasofix® Braunüle®, B. Braun Melsung A.G., Deutschland*] für die Glukose- bzw. Insulininfusion in den wandnahen Arm sowie eine weitere 20G Venenverweilkanüle für die Blutentnahmen in den anderen Arm gelegt. Um letztere wurde sogleich zur „Arterialisierung“ des venösen Blutes (Liu et al., 1992) ein Wärmekissen [*HK-020, Korona Haushaltswaren GmbH und Co. KG*] gelegt und für die Dauer des gesamten Clamps dort belassen. Zudem wurde eine Ringer-Infusionslösung [*Berlin-Chemie AG, Deutschland*] angeschlossen und durchgehend mit einer Geschwindigkeit von 10 Tropfen pro Minute (entspricht etwa 30mL/h) über ein Infusionssystem [*Intrafix® Primeline, B. Braun Melsung A.G., Deutschland*] infundiert. Dies diente nicht dem Volumenersatz, sondern lediglich dem Offenhalten der Venenverweilkanüle. Zur Erleichterung der Durchführung der Blutentnahmen sowie der regelmäßigen Blutzuckerkontrollen und dem anschließenden Spülen des Systems wurde eine 4-fach Hahnenbank [*PMH-Produtos Médico Hospitalares, S.A., Samora Correia, Portugal*] zwischengeschaltet und über einen Kunststoffschlauch [*Combidyn Druckschlauch, pressure tubing PE, B. Braun Melsung A.G., Deutschland, 1x2mm, 200cm*] mit der Venenverweilkanüle verbunden. An den wandnahen Arm wurde über einen Dreiwegehahn [*Discofix® C, B. Braun Melsung A.G., Deutschland*] eine 20%ige Glukoseinfusion [*Glucosteril® 20 %, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland*] über einen Infusor mit Tropfenzählkammer [*Infusomat® Space, B. Braun Melsung A.G., Deutschland*] sowie ein Infusionssystem [*Infusomat® Space Line, B. Braun Melsung A.G., Deutschland, 250cm*] angebracht. Zur Verlängerung wurden zusätzlich zwei Kunststoffschläuche [*Verlängerungsleitung Typ Heidelberger, B. Braun Melsung A.G.,*

Deutschland, 30cm] angeschlossen. Für die Insulininfusion wurde an den gleichen Dreiwegehahn Insulin [*Insuman® Rapid, Aventis, 40 IE/ml*] zusammen mit einer 0,9% NaCl-Lösung [*Berlin-Chemie AG, Deutschland*] gewichtsadaptiert in eine Perfusor-Spritze [*Perfusion 50ml Syringe, Becton Dickinson, New Jersey, USA, 50ml*] aufgezogen und über eine Kunststoffleitung [*Original Perfusor® Leitung PE, B. Braun Melsung A.G., Deutschland, 1x2mm, 200cm*] angeschlossen. Die Infusionsrate wurde über einen Perfusor [*Perfusor®fm, B. Braun Melsung A.G., Deutschland*] gesteuert. Die ersten Fragebögen wurden um 08:30 Uhr sowie um 08:45 Uhr ausgefüllt, zudem erfolgte um 08:45 Uhr eine Blutentnahme. Um 08:45 Uhr wurde der Insulin-Perfusor mit einer konstanten Rate von 1,5 mU/kg/min sowie simultan die Glukoseinfusion mit einer variablen Rate gestartet. Der Blutzucker wurde auf diese Weise über eine halbe Stunde graduell auf 75 mg/dL abgesenkt und alle 2-3 Minuten kontrolliert. Nach 30 Minuten wurde der Zielwert erreicht und erneut die Fragebögen zur Befindlichkeit ausgefüllt. Der Blutzuckerwert von 75 mg/dL wurde 30 Minuten gehalten (Plateau 1) und anschließend wieder über 30 Minuten hinweg graduell abgesenkt auf den Zielwert von 65 mg/dL und auch hier wieder für 30 Minuten gehalten (Plateau 2). Nach diesem Schema wurde weiter verfahren, mit Plateaus bei 55 mg/dL und 45 mg/dL. Abschließend, nach insgesamt 4 Stunden, wurde die Insulininfusion gestoppt und der Blutzucker langsam wieder auf mindestens 90 mg/dL normalisiert. Dann erhielten die Probanden ein standardisiertes Mittagessen. Alle Mahlzeiten während des dreitägigen Versuchsablaufs waren bei jedem Probanden hinsichtlich Art und Menge der Mahlzeit, der absoluten Kalorienanzahl sowie der Makronutrientenverteilung gleich (s. dazu Kapitel 2.5.6. sowie Anhang 1 zur genauen Aufstellung der Mahlzeiten). Individuelle Zwischenmahlzeiten waren nicht erlaubt. Um 15:45 Uhr wurde auf gleiche Art und Weise eine erneute Hypoglykämie eingeleitet, über 45 Minuten hinweg der Blutzucker auf 50 mg/dL gesenkt und für 90 Minuten lang auf diesem Niveau gehalten. Nach der anschließenden Normalisierung des Blutzuckers erhielten die Probanden wiederum eine standardisierte Zwischenmahlzeit (s. Anhang 1). Das *Actiheart®* Gerät wurde abgenommen und ausgelesen, die Venenverweilkanülen entfernt. Um 20:30 Uhr, 21:00 Uhr und um 21:30 Uhr gab es, um sicher zu gehen, dass der Blutzucker über längeren Zeitraum durch Nahrungsaufnahme stabilisiert blieb, eine Abendmahlzeit (s. Anhang 1). In der Kontrollbedingung legte sich der Proband um 22:00 Uhr ins Bett und wurde an die Polysomnographie angeschlossen. Um 23:00 Uhr wurde das Licht ausgeschaltet. In der Interventionsbedingung wurde der Proband unter Aufsicht die ganze Nacht wachgehalten. Am Tag zwei wurde der Proband unter der Kontrollbedingung um 07:00 Uhr geweckt, unter beiden Bedingungen wurde eine Blutprobe über eine periphere Venenpunktion [*Safety-*

Multifly®-Kanüle, Sarstedt AG und Co., Nümbrecht, Deutschland] entnommen. Anschließend führte der Proband am Laptop einen „Liking“/ „Wanting“-Test zur Erfassung der hedonischen und motivationalen Essmotivation durch. Um 08:00 Uhr gab es ein standardisiertes, einheitliches Frühstück, um 12:00 Uhr ein Mittagessen und um 18:00 Uhr eine Abendmahlzeit (s. Anhang 1). Unter beiden Bedingungen legte sich der Proband anschließend um 21:00 Uhr ins Bett, um an die Polysomnographie angeschlossen zu werden, um 22:00 Uhr wurde das Licht ausgeschaltet. An Tag 3 wurden die Probanden um 07:00 Uhr geweckt und es wurde erneut Blut abgenommen. Danach führten die Probanden am Laptop zur Erfassung der kognitiven Leistung einen 5-minütigen Vigilanz-Test, einen Wortflüssigkeits-Test sowie erneut den „Liking“/ „Wanting“-Test durch. Anschließend wurde das *Actiheart®* Gerät wieder angelegt. Dann wurde nach gleichem Schema wie an Tag 1 stufenweise eine Hypoglykämie auf 45 mg/dL induziert. Nach anschließender Normalisierung des Blutzuckers erhielten die Probanden ein standardisiertes ad libitum Testbuffet (s. Anhang 1). Anschließend wurde das *Actiheart®* Gerät ausgelesen und der Proband nach Hause entlassen.

Aufgrund der induzierten Hypoglykämie mittels Insulininfusion befand sich der Versuchsdurchführer und die dafür benötigten Geräte während der Clamps die ganze Zeit direkt neben dem Bett, um beim Einsetzen von kritischen Symptomen sofort eingreifen zu können. Es wurde durchgehend einheitliche Klinikkleidung getragen, um eine Verfälschung der Hormonwerte durch eventuelle Distraktoren nach Möglichkeit gering zu halten. Aufgrund der langen Versuchslaufzeit durften die Probanden bei Bedarf kleine Wassermengen trinken. Während der Versuche durften sie sich ruhig beschäftigen oder sich mit einer standardisierten Auswahl an Filmen/ Zeitschriften unterhalten.

Durch einen Umzug des Instituts während der laufenden Studienphase wurden 4 der 15 Versuche in anderen Räumlichkeiten durchgeführt. Der Wechsel erfolgte zwischen den Probanden und nicht innerhalb der zwei einzelnen Sitzungen eines Probanden, sodass jeder Proband die Kontroll- sowie die Interventionsbedingung in den gleichen Räumlichkeiten absolvierte.

2.5 Zielparameter

2.5.1 Schlaf und die Polysomnographie

Um sicher zu stellen, dass alle Probanden zur Nachtzeit schliefen und eine typische Schlafarchitektur aufwiesen, wurde die Schlafaktivität mittels Polysomnographie erfasst.

Dazu wurden Hirnaktivität, Muskelaktivität und Augenbewegungen aufgezeichnet. Es wurden dafür Silber-Silberchlorid EEG-Elektroden verwendet. Die Haut wurde zunächst gründlich gereinigt, um sicherzustellen, dass der elektrische Widerstand (Impedanz) unter 5 mV lag. Dazu wurde die Haut zunächst mit einem Hautantiseptikum [*Cutasept®*, *Hartmann AG, Deutschland*] entfettet und alte Hautschuppen mit einer Peeling Creme [*Everi, Spes medica, Italien*] entfernt. Anschließend wurden die Elektroden mittels einer Haftpaste [*EC2®*, *Natus medical incorporated, Kalifornien, USA*] auf dem Kopf bzw. im Gesicht [*Synapse®*, *KustomerKinetics, CA, USA*] angebracht und mit Klebestreifen fixiert. Das EEG wurde durch eine zentrale (Cz), eine frontale (Fz) und eine okzipitale (Oz) Elektrode erfasst. Dazu wurde Cz auf den Schnittpunkt einer gedachten Linie zwischen linkem und rechtem Ohr, und der Linie zwischen Nasenwurzel und der *Protuberantia occipitalis externa* platziert. Fz und Oz wurden jeweils um 20% von dieser sagittalen Strecke nach frontal bzw. okzipital versetzt angebracht. Das EOG wurde in horizontaler Ebene mit jeweils einer Elektrode lateral beider Augen, in vertikaler Ebene mit je einer Elektrode über bzw. unter dem rechten Auge erfasst. Das EMG wurde mental abgeleitet. Die beiden Referenzelektroden wurden über dem rechten und linken Mastoid befestigt. Die Erdungselektrode befand sich über der Nasenwurzel. Die Signale wurden mit einem *Neurofax* Gerät [*Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan*] mit einer Ablesefrequenz von 200 Hz digitalisiert und mit einem *Neurofax EEG- 9200G* des gleichen Herstellers verstärkt. Die EEGs wurden vor der Auswertung randomisiert und verblindet.

Die Auswertung der Schlafstadien erfolgte nach den Leitlinien der American Academy Of Sleep Medicine (Iber et al., 2007). Zum Scoring wurde das Programm *SchlafAus* [*nicht publizierte, nicht kommerzielle Software, Gais 2005*] verwendet. Dazu wurde eine Einteilung in Wachphasen, Schlafstadien N1, N2, N3 und die REM-Phase vorgenommen sowie die Anzahl der Movement Arousals pro Stunde bestimmt.

Jeder Proband verbrachte eine Probenacht im Institut, um sich an die Polysomnographie und die Räumlichkeiten zu gewöhnen. Der zeitliche Abstand dieser Probenacht betrug mindestens 48h zum Versuchsbeginn.

Um sicher zu gehen, dass die Probanden während der Wachphase der Interventionsbedingung auch tatsächlich wach geblieben sind, war während der gesamten Dauer des Versuchs einer der Versuchsleiter anwesend.

2.5.2 Hypoglykämie-Symptome

Zur Erfassung der Stimmung und Symptome während der Unterzuckerung füllten die Probanden jeweils zu Beginn eines neuen Blutzucker-Plateaus eine visuelle Analogskala

(VAS) (Folstein et al., 1973), die Kurzform A des mehrdimensionalen Befindlichkeitsfragebogen (MDBF) (Hinz et al., 2012) sowie eine unipolare Hypoglykämie-Symptom-Rating-Skala (SRS) (Pohl et al., 1997) aus. Am Ende der Plateaus wurden nochmals eine VAS und eine SRS von den Probanden ausgefüllt (vgl. Abb. 4).

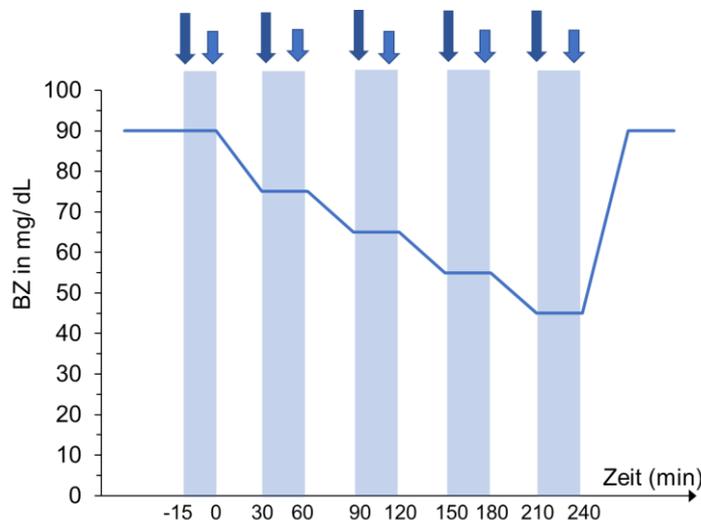


Abb. 4: Symptom-Evaluation während der Unterzuckerung. Große Pfeile = VAS, SRS und MDBF, kleine Pfeile = VAS, SRS. BZ = Blutzucker

Mit der MDBF wurde mit 12 Items das Gesamtbefinden in drei Dimensionen erfasst: Stimmung (gut-schlecht), Aktivität (wach-müde), innere Angespanntheit (Ruhe-Unruhe). In jeweils 5 Antwortstufen musste die Aussage „Im Moment fühle ich mich...“ vervollständigt werden, wobei 1 bedeutet „überhaupt nicht“ und 5 „sehr“. Die Ergebnisse wurden summiert (bei den negativ konnotierten Adjektiven in inverser Gewichtung) und ein Symptom-Gesamtscore ermittelt.

Die VAS umfasste 8 Items (hungrig, satt, durstig, ängstlich, fröhlich, gestresst, schläfrig, konzentriert), denen jeweils auf einer 10 cm langen Linie mit einem Kreuz von „Im Moment fühle ich mich...“ „überhaupt nicht“ zu „extrem“ angegeben werden musste.

Die SRS fragte neben einigen unspezifischen Zeichen nach autonomen (Ängstlichkeit, Herzklopfen, Schwitzen, Zittern, Reizbarkeit) und neuroglykopenen Symptomen der Unterzuckerung (Schwindel, Kribbelgefühl, verschwommenes Sehen, Konzentrationsschwierigkeiten, Schwäche) (Mitrakou et al., 1991). Diese Symptome wurden jeweils von 0 (schwach) bis 9 (stark) bewertet. Die Bewertungen wurden zu neuroglykopenen und autonomen Symptomkomplexen zusammengefasst und es wurde jeweils ein Symptomscore gebildet.

2.5.3 Sympatho-vagale Balance

Während der Unterzuckerung wurden die Herzfrequenz und die HRV als Parameter für die sympatho-vagale Balance erfasst. Verglichen wurden dabei jeweils 6 Minuten aus der Mitte des letzten Blutzucker-Plateaus während der Clampversuche. Betrachtet wurden insbesondere der RMSSD (engl.: Root Mean Square of Successive Differences) als Standardmaß für die parasympathische Aktivierung, sowie das Verhältnis von sympathischem Niedrigfrequenz- (LF, engl.: low frequency) zu parasympathischem Hochfrequenzspektrum (HF, engl.: high frequency) als Ausdruck der sympatho-vagalen Balance (LF/ HF-Ratio) (Malik et al., 1996).

2.5.4 Orexigene/ anorexigene Hormone

Die Bestimmung von Ghrelin und Adiponektin erfolgte nüchtern jeweils am Morgen der drei Versuchstage. Dazu wurde Blut in *EDTA-Monovetten [Sarstedt AG und Co., Nümbrecht, Deutschland]* abgenommen. Die Proben wurden unter ständiger Kühlung im Labor weiterverarbeitet. Nach spätestens 30 Minuten wurden sie bei +8°C und 3839U/Min (3000g) in einer *SIGMA 4-16K Zentrifuge [SIGMA Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland]* 10 Minuten zentrifugiert. Die Aliquots wurden mit Präzisionspipetten [*Eppendorf® Research® Pipetten, Eppendorf AG, Hamburg, 100µl/ 1000µl*] in 1,5ml „Eppendorfgefäße“ [*Eppendorf Safe Lock Tubes, Eppendorf AG, Hamburg*] pipettiert und zunächst für maximal 4 Wochen bei -20°C eingefroren und anschließend bei -80°C eingelagert.

Die Blutkonzentration von Ghrelin wurde mittels Radioimmunoassay [*RIA Kit, EMD Millipore, Missouri, USA*] bestimmt. Der intra-assay Variationskoeffizient für Ghrelin betrug hierbei <10%. Der inter-assay Variationskoeffizient betrug <14,7%.

Die Bestimmung der Blutkonzentration von Adiponektin erfolgte mit Hilfe eines ELISA-Tests [*Adiponectin Human ELISA, BioVendor, Brno, Tschechien*]. Der intra-assay Variationskoeffizient für Adiponektin betrug hierbei <4,9%. Der inter-assay Variationskoeffizient betrug <6,7%.

2.5.5 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen

Zur Erfassung des Einflusses von Schlafentzug auf die hedonische und motivationale Bewertung von Essen wurde am Morgen des zweiten und des dritten Versuchstages jeweils zwei Mal eine Variante des Leeds Food Preference Questionnaire nach Finlayson et al. (Finlayson et al., 2007) durchgeführt. Dabei wurden den Probanden 41 Bilder mit verschiedenen Nahrungsmitteln gezeigt. Sie wurden aufgefordert, diese zunächst allgemein

von 1 „mag ich generell überhaupt nicht“ bis 5 „mag ich generell sehr“ zu bewerten (explizites „Liking“). Anschließend durchliefen sie den gleichen Test mit der Fragestellung, wie gerne sie die dargestellten Nahrungsmittel zum aktuellen Zeitpunkt essen wollen würden, d.h. „Lust“ auf sie haben (explizites „Wanting“). Die abgebildeten Speisen lassen sich drei Kategorien zuordnen: 14 Items zeigten hochkalorisch, nicht süße, 14 Items hochkalorische, süße und 13 Items kalorienarme Lebensmittel.

2.5.6 Mahlzeiten und Nahrungsaufnahme

Die einzelnen Bestandteile jeder Mahlzeit wurden vor und nach Verzehr gewogen und dokumentiert, um festzustellen, wie viel die Probanden von den bereitgestellten Mahlzeiten verzehrt haben. Über die Dokumentation der Nahrungsaufnahme wurden die Probanden in Unkenntnis gelassen, um eine Beeinflussung des Essverhaltens zu vermeiden. Erfasst wurde die verzehrte Menge an Kilokalorien (kcal), Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten. Die Einteilung in hochkalorisch und niedrigkalorisch erfolgte anhand der Kaloriendichte. Als hochkalorisch wurde nach Duncan et al. (Duncan et al., 1983) eine Kaloriendichte von $\geq 1,5$ kcal/g, als niedrigkalorisch $\leq 0,7$ kcal/g angesehen. Süße Getränke wurden als Kalorienträger ohne Sättigungseffekt zu den hochkalorischen Nahrungsmitteln gezählt. Die Aufstellung der einzelnen Mahlzeiten sowie des Testbuffets zum Ende des Experiments befindet sich im Anhang (s. Anhang 1).

2.5.7 Kognitive Leistungsfähigkeit

Bei dem Vigilanz-Test am Morgen des dritten Tages bekamen die Probanden in variierend langen Abständen einen roten Kreis entweder auf der linken oder der rechten Bildschirmhälfte eines Laptops zu sehen und mussten dementsprechend entweder die Taste „x“ (Kreis erschien links) oder die Taste „m“ (Kreis erschien rechts) drücken. Der Test umfasste 40 Wiederholungen. Gemessen wurde die Reaktionszeit und ob die richtige Taste gedrückt wurde. Anschließend wurde eine Variante des *Regensburger Wortflüssigkeitests* durchgeführt, mit dessen Hilfe die formal-lexikalische Wortflüssigkeit getestet wurde (Hogrefe Verlag Online, 2019). Dabei zählten die Probanden in 2 Minuten möglichst viele Wörter mit „m“ bzw. „p“ auf. Als gültig anerkannt wurden dabei Wörter, die der deutschen Sprache entstammen und keine Eigennamen sind. Zudem wurden Wörter, die mit dem gleichen Wortstamm beginnen, lediglich einfach gewertet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm *SPSS 21 [IBM SPSS Statistics]* für Windows durchgeführt. Die gemessenen Werte aller 15 Probanden werden -sofern nicht anders angegeben- als Mittelwert \pm dem Standardfehler des Mittelwertes aufgeführt. Alle Ergebnisse werden in den Einheiten des Systeme international (SI) dargestellt.

Für die Analyse von Messpunkten im Zeitverlauf wurde eine Varianzanalyse (ANOVA) mit den Faktoren „Bedingung“ (Schlafdeprivation A vs. Kontrolle B) und „Zeit“ für die einzelnen Messzeitpunkte während des Versuchs durchgeführt. Die Daten wurden, wenn nötig, nach dem Greenhouse-Geisser Verfahren korrigiert.

Für Einzelpunktvergleiche wurde der T-Test für verbundene Stichproben angewendet. Zur Bestimmung von linearen Zusammenhängen wurde der Korrelationskoeffizient r nach Pearson berechnet. Zur Bildung eines stabilen Ausgangswertes wurde der Mittelwert der Werte aus den zwei Messzeitpunkten vor Clampbeginn, wenn vorhanden, gebildet. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ % festgelegt und p -Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet. Die graphische Aufbereitung der Daten erfolgte mit Sigma Plot 14.0 für Windows.

3 Ergebnisse

3.1 Rahmenbedingungen

Bei den Probanden handelte es sich um gesunde, normalgewichtige Männer im Alter zwischen 20 und 29 Jahren ($23,5 \pm 0,7$ Jahre) und mit einem BMI zwischen 21,2 und 24,5 kg/m^2 ($22,9 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$). Der angestrebte Zeitraum zwischen den zwei Sitzungen betrug 4 Wochen. Der tatsächliche Abstand betrug, aufgrund des hohen logistischen und zeitlichen Aufwands der Studie für die Probanden, zwischen 2 und 17 Wochen ($6,3 \pm 0,9$ Wochen). Bei Eintreffen im Institut wurden die Probanden zu ihrem Schlafverhalten der vorangehenden Nacht befragt. Hierbei gaben die Probanden an, vor der Schlafentzugsbedingung im Mittel 6,8 h ($\pm 0,2$ h) und vor der Kontrollbedingung 6,8 h ($\pm 0,2$ h) geschlafen zu haben. Die Schlafdauer vor Versuchsbeginn unterschied sich damit nicht ($p= 0,88$).

3.2 Schlafstadien

In der neunstündigen Erholungsnacht nach 40 h ohne Schlaf schliefen die Probanden insgesamt mehr als in der 9-stündigen Schlafnacht unter Kontrollbedingung. Im Vergleich der Erholungsnacht nach Schlafdeprivation mit der zweiten Kontrollnacht unter Kontrollbedingung zeigt sich nach Schlafdeprivation eine verkürzte Einschlafzeit und eine geringere Wachaktivität während der Nacht.

Zudem zeigte sich eine Zunahme des Tiefschlafstadiums N3 nach Schlafentzug. Der Anteil des Schlafes an der Gesamtschlafdauer, welcher in den Schlafstadien N1 und N2 verbracht wurde, schien nach Schlafentzug leicht verringert, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Der REM-Stadium Anteil, die REM-Latenz sowie die Anzahl der Movement Arousals zeigten keine Unterschiede zwischen den beiden Bedingungen.

Beim Vergleich der Kontrollnächte zeigt sich in der zweiten Nacht, in der das Licht um 22:00 Uhr (in der ersten Nacht erst um 23:00 Uhr) ausgeschaltet wurde, eine verlängerte Einschlafzeit. Es gab keinen Unterschied in der REM-Latenz im Vergleich zwischen den zwei Nächten.

Tabelle 1 enthält eine detaillierte Aufstellung der Schlafparameter.

Tabelle 1 Schlafparameter in der Erholungsnacht nach Schlafdeprivation und unter Kontrollbedingungen

	Schlafdeprivation	Kontrollnacht 1	Kontrollnacht 2	p- Wert
TST (min)	534,5 ± 4	462,6 ± 8,3	513,5 ± 6,1	0,009
WASO (min)	7,9 ± 3,4	19 ± 7,0	19,4 ± 4,2	0,022
WASO (%)	1,5 ± 0,6	4,1 ± 1,5	3,8 ± 0,8	0,015
N1 (min)	18,1 ± 3,1	29 ± 4,3	24,4 ± 4,1	0,34
N1 (%)	3,4 ± 0,6	6,3 ± 0,9	4,8 ± 0,8	0,31
N2 (min)	233 ± 12	209,1 ± 9,7	249,4 ± 15	0,26
N2 (%)	43,7 ± 2,3	45,3 ± 2,1	48,6 ± 2,9	0,76
SWS (min)	147 ± 9,6	106,4 ± 7,1	99 ± 6,5	< 0,001
SWS (%)	27,4 ± 1,7	23 ± 1,6	19,3 ± 1,3	< 0,001
REM (min)	128,6 ± 7,3	99,1 ± 8,2	121,4 ± 8,5	0,48
REM (%)	24 ± 1,3	21,3 ± 1,6	23,6 ± 1,6	0,80
Einschlaflatenz (min)	7,8 ± 1,8	11,8 ± 1,6	24,3 ± 4,8	0,005
REM-Latenz (min)	97,6 ± 14,2	100,1 ± 11,5	91,5 ± 18,2	0,76
Movement Arousals (Anzahl/ h)	6,2 ± 0,8	7 ± 0,7	7 ± 0,7	0,41

Anmerkungen. Die Angabe der Werte erfolgt als Mittelwert ± dem Standardfehler des Mittelwerts. Angegeben sind die p-Werte aus dem T- Test für verbundene Stichproben für den Vergleich zwischen der Erholungsnacht nach Schlafdeprivation (Schlafdeprivation) und der zweiten Nacht unter Kontrollbedingung (Kontrollnacht 2). TST (total sleep time) = Gesamtschlafdauer, WASO (wake after sleep onset) = Zeit im Wach- Stadium nach Schlafbeginn, N1= Schlafstadium 1, N2= Schlafstadium 2, SWS (slow wave sleep) = Tiefschlafstadium, REM= rapid eye movement-Schlaf

3.3 Hypoglykämie-Symptome

Die autonomen Symptome während der Hypoglykämie nach Erholungsnacht zeigten in der SRS keinen bedingungspezifischen Unterschied ($p= 0,88$). Es kam jedoch zu einem Anstieg der autonomen Symptome über die Dauer der Hypoglykämie hinweg ($p< 0,001$). Dieser zeitabhängige Anstieg zeigte jedoch keine Abhängigkeit von der Bedingung ($p= 0,64$). Auch

konnte kein Unterschied in der morgendlichen Baseline der autonomen Symptome festgestellt werden (A: $0,6 \pm 0,4$ vs. B: $0,4 \pm 0,2$, $p=0,67$).

Auch die neuroglykopenen Symptome zeigten einen Anstieg über die Zeit hinweg ($p=0,001$). Es gab jedoch keinen Unterschied zwischen den Bedingungen ($p=0,31$) und keine Interaktion zwischen den Faktoren „Bedingung“ und „Zeit“ ($p=0,62$). Auch bei den neuroglykopenen Symptomen zeigte sich kein Unterschied in der morgendlichen Baseline (A: $5,4 \pm 0,6$ vs. B: $5,9 \pm 0,3$, $p=0,34$) (s. Abb. 5).

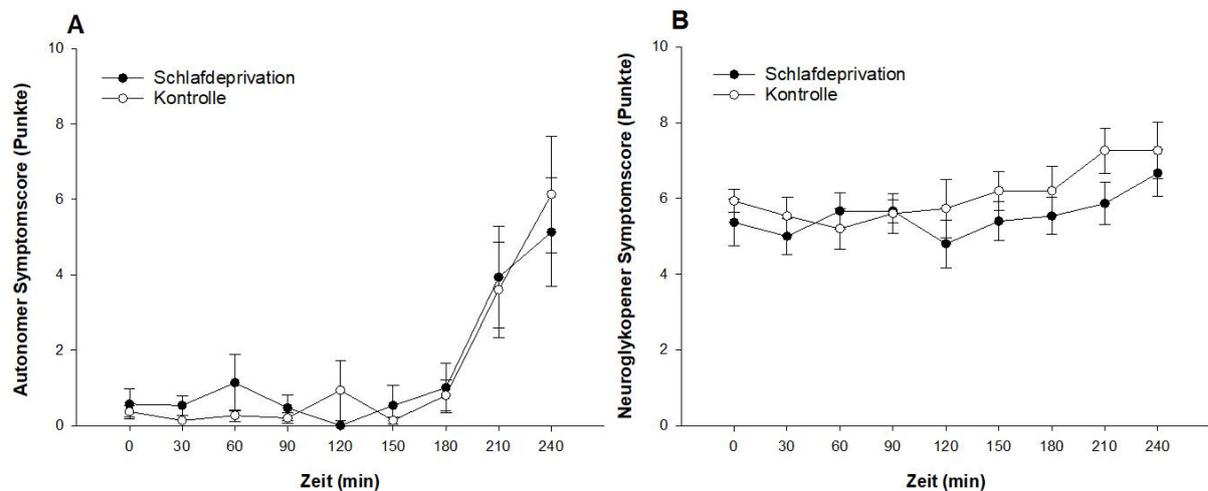


Abb. 5: Autonome (A) und neuroglykopene (B) Symptome während der Hypoglykämie in der SRS

Das Gesamtbefinden zeigte im MDBF keinen Unterschied zwischen den Bedingungen ($p=0,53$). Es kam jedoch unter beiden Bedingungen zu einer Abnahme des Gesamtbefinden im zeitlichen Verlauf der hypoglykämischen Phase ($p=0,004$, vgl. Abb. 6). Eine Abhängigkeit der Faktoren „Bedingung“ und „Zeit“ voneinander konnte nicht festgestellt werden ($p=0,21$). Diese Ergebnisse zeigten sich auch bei genauer Betrachtung der einzelnen Dimensionen des Gesamtbefindens (eine Veränderung über die Zeit hinweg (alle $p < 0,03$) aber weder einen Unterschied zwischen den Bedingungen (alle $p > 0,4$), noch eine Abhängigkeit der Faktoren „Zeit“ und „Bedingung“ voneinander (alle $p > 0,1$)). Ein Unterschied in der morgendlichen Baseline im Gesamtbefinden vor Versuchsbeginn zeigte sich nicht (A: $48,6 \pm 1,5$ vs. B: $50,3 \pm 1,5$, $p=0,23$).

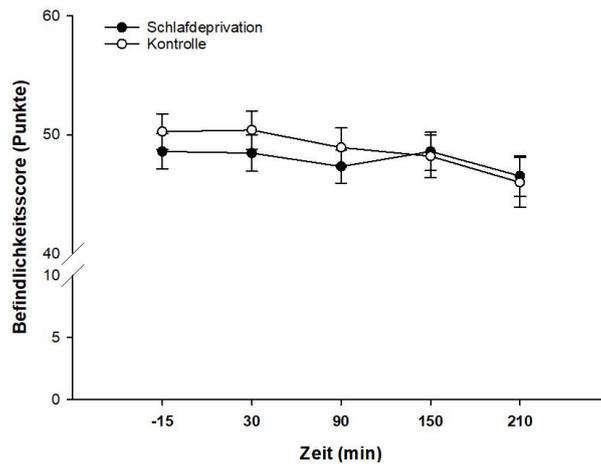


Abb. 6: Gesamtbefinden in der Baseline Phase und im Verlauf des hypoglykämischen Clampversuches

In der Auswertung einzelner Symptome in der VAS zeigte sich eine Zunahme der Empfindung von Hunger über die Zeit der Hypoglykämie-Phase hinweg ($p= 0,003$). Ein bedingungspezifischer Unterschied konnte nicht festgestellt werden ($p= 0,54$), ebenso wenig konnte eine Abhängigkeit der zeitlichen Veränderungen von der Bedingung nachgewiesen werden ($p> 0,41$).

Unter beiden Bedingungen kam es zu einer Abnahme des Sättigungsgefühls im Verlauf der Unterzuckerung ($p< 0,001$). Auch hier konnte kein Unterschied zwischen den Bedingungen ($p> 0,22$) oder eine Interaktion zwischen dem zeitlichen Verlauf und der Bedingung ($p>0,5$) festgestellt werden. Weder für Hunger (A: $4,9 \pm 0,6$ vs. B: $5,2 \pm 0,7$, $p= 0,69$) noch für Sättigung (A: $3,3 \pm 0,7$ vs. B: $3,2 \pm 0,7$, $p= 0,83$) konnte in der VAS ein Unterschied in der Baseline vor Versuchsbeginn festgestellt werden (s. Abb. 7). Für eine detaillierte Aufführung aller erfasster Symptome der VAS und der MDBF s. Anhang 2.

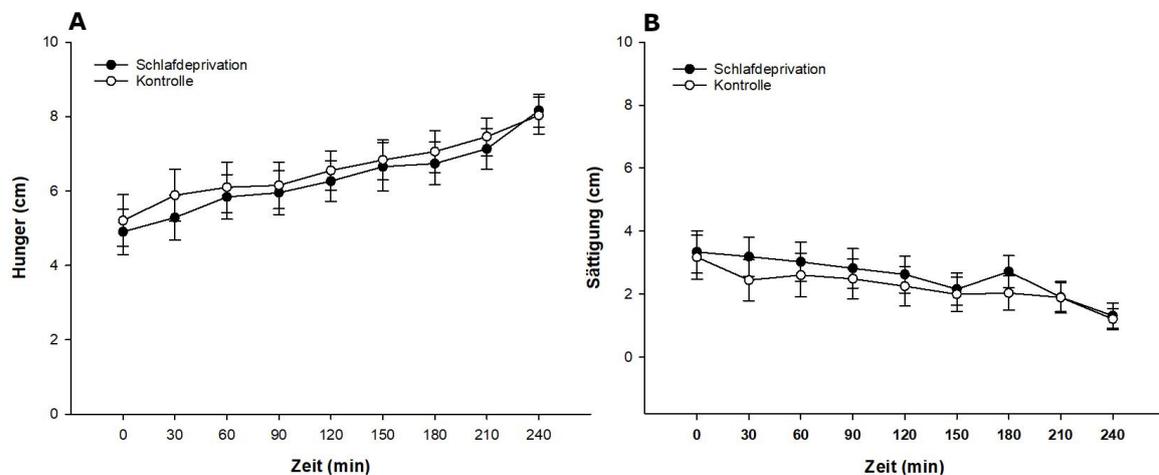


Abb. 7: Mittels VAS erfasster Hunger (A) und Sättigung (B) in der Baseline und im Verlauf der Hypoglykämie

3.4 Sympatho-vagale Balance

Bei der Betrachtung der HRV konnte kein Unterschied im HF-Spektrum in Abhängigkeit von der Bedingung ($p=0,64$), der Zeit ($p=0,081$) oder eine Interaktion zwischen Bedingung und Zeit ($p=0,42$) festgestellt werden. Ebenso wenig konnte im LF-Spektrum ein bedingungsspezifischer Unterschied ($p=0,239$), ein zeitabhängiger Unterschied ($p=0,24$) oder eine Abhängigkeit zwischen dem Faktor „Bedingung“ und „Zeit“ festgestellt werden ($p=0,27$). Auch für den RMSSD konnten keine Unterschiede zwischen den Bedingungen ($p=0,97$), im zeitlichen Verlauf ($p=0,28$) oder eine Interaktion zwischen den Faktoren „Bedingung“ und „Zeit“ ($p=0,69$) aufgezeigt werden. Die LF/ HF-Ratio erreichte für den Faktor „Bedingung“ mit $p=0,053$ nicht das Signifikanzniveau. Auch im zeitlichen Verlauf zeigten sich keine Unterschiede ($p=0,26$) und auch eine Abhängigkeit der beiden Faktoren voneinander konnte nicht festgestellt werden ($p=0,31$) (vgl. Abb. 8).

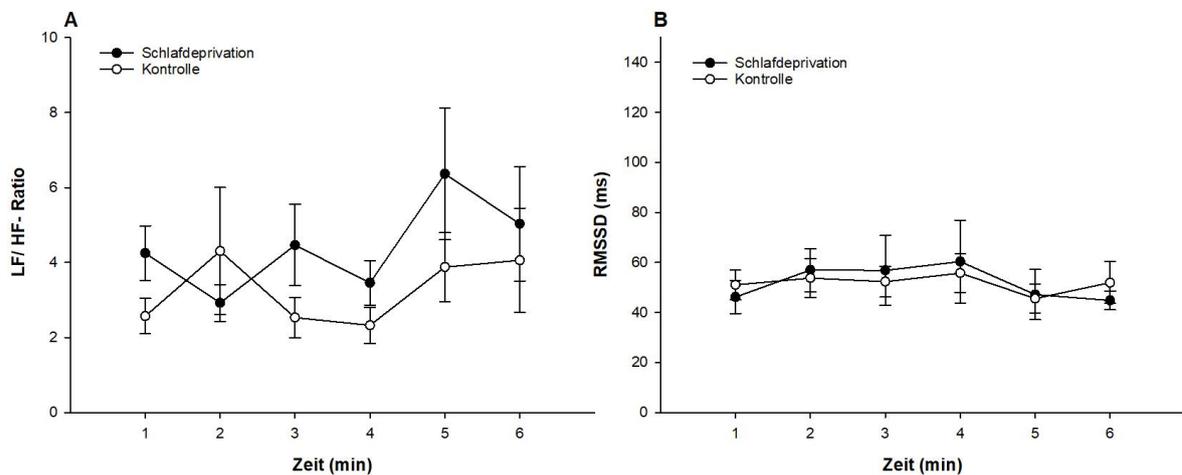


Abb. 8: LF/HF-Ratio (A) und RMSSD (B) in 6- minütigem Intervall während der Hypoglykämie

3.5 Orexigene/ anorexigene Hormone

Für die Plasmakonzentration von Ghrelin zeigte sich über die drei Tage hinweg kein Unterschied zwischen den Bedingungen ($p=0,31$), dem zeitlichen Verlauf ($p=0,24$) oder eine Interaktion zwischen den Faktoren „Bedingung“ und „Zeit“ ($p=0,11$) (s. Abb. 9).

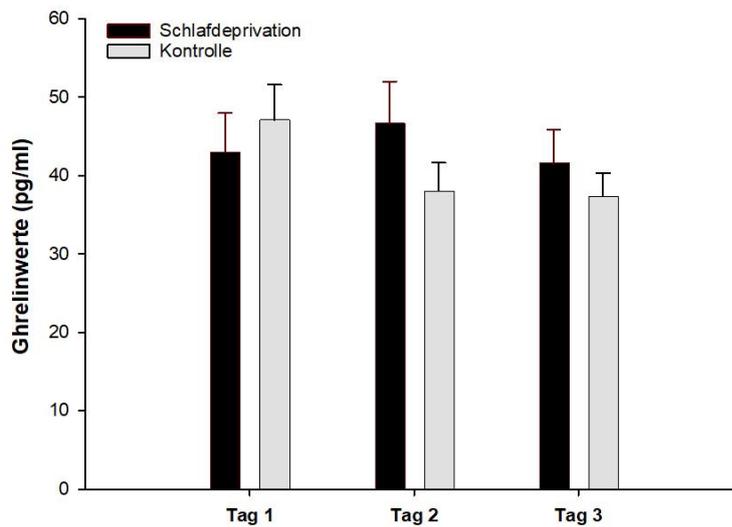


Abb. 9: Morgendliche Ghrelinwerte

Die Adiponektinwerte zeigten weder einen Unterschied zwischen den Bedingungen ($p=0,38$) oder über den zeitlichen Verlauf hinweg ($p=0,88$), noch konnte eine Abhängigkeit der beiden Faktoren voneinander festgestellt werden ($p=0,26$) (s. Abb. 10).

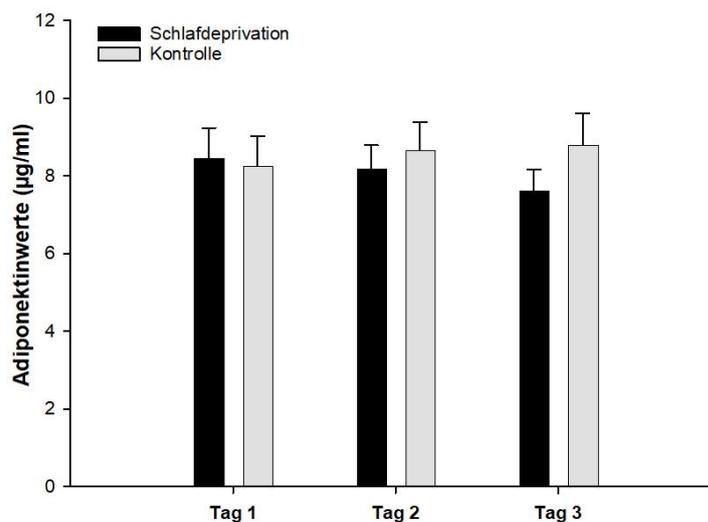


Abb. 10: Morgendliche Adiponektinwerte

3.6 Hedonische und motivationale Bewertung von Essen

Im „Liking“/ „Wanting“-Test zeigten sich an Tag 2 bedingungsspezifische Unterschiede sowohl im „Liking“ als auch im „Wanting“ für die Kategorie „hochkalorisch, nicht süß“. Direkt nach Schlafdeprivation wurde eine höhere hedonische und motivationale Bewertung für hochkalorische, nicht süße Nahrungsmittel angegeben. Die gemittelten Werte des „Liking“ für diese Kategorie an Nahrungsmittel betrug hierbei $3,6$ von $5 \pm 0,2$ nach Schlafentzug vs. $3,3$ von $5 \pm 0,2$ in der Kontrolle ($p=0,018$). Die Werte für „Wanting“ lagen

bei $2,8$ von $5 \pm 0,2$ nach Schlafentzug vs. $2,2$ von $5 \pm 0,2$ in der Kontrolle ($p < 0,001$). Diese Unterschiede konnten am Morgen von Tag 3 nicht mehr nachgewiesen werden („Liking“ A: $3,5 \pm 0,2$ vs. B: $3,4 \pm 0,2$, $p = 0,6$; „Wanting“ A: $2,5 \pm 0,2$ vs. B: $2,3 \pm 0,2$, $p = 0,26$). Wie Abb. 11 und Abb. 12 zeigen, konnte in den Kategorien hochkalorisch, süß und niedrigkalorisch zu keinem Zeitpunkt Unterschiede zwischen Intervention und Kontrolle zu „Liking“ und „Wanting“ nachgewiesen werden.

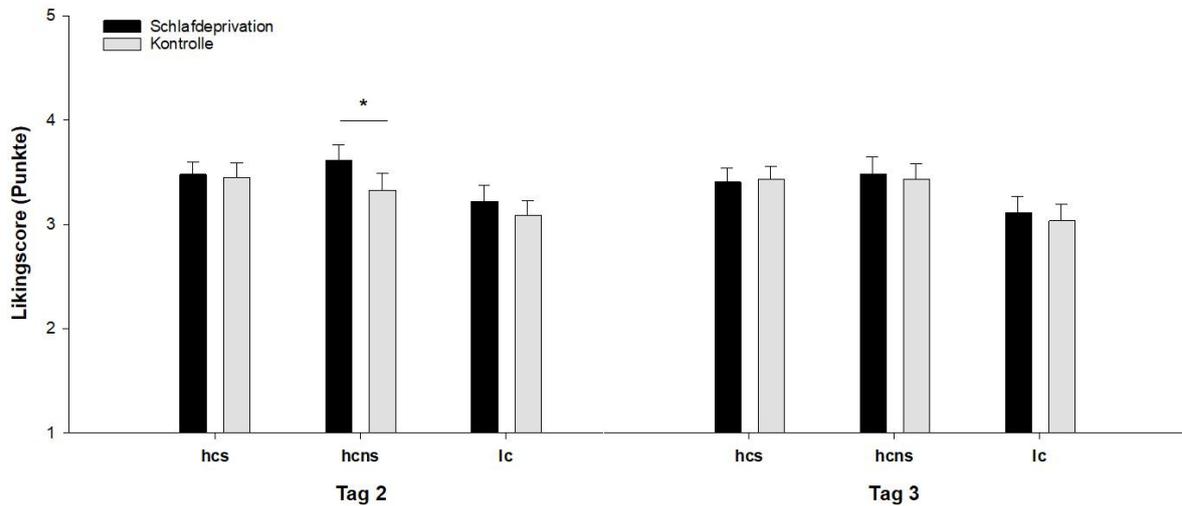


Abb. 11: „Liking“ an Tag 2 und 3. Nach Schlafentzug zeigt sich ein höheres „Liking“ für hochkalorische, nicht süße Nahrungsmittel (* $p = 0,018$). hcs= hochkalorisch, süß, hcns= hochkalorisch, nicht süß, lc= niedrigkalorisch

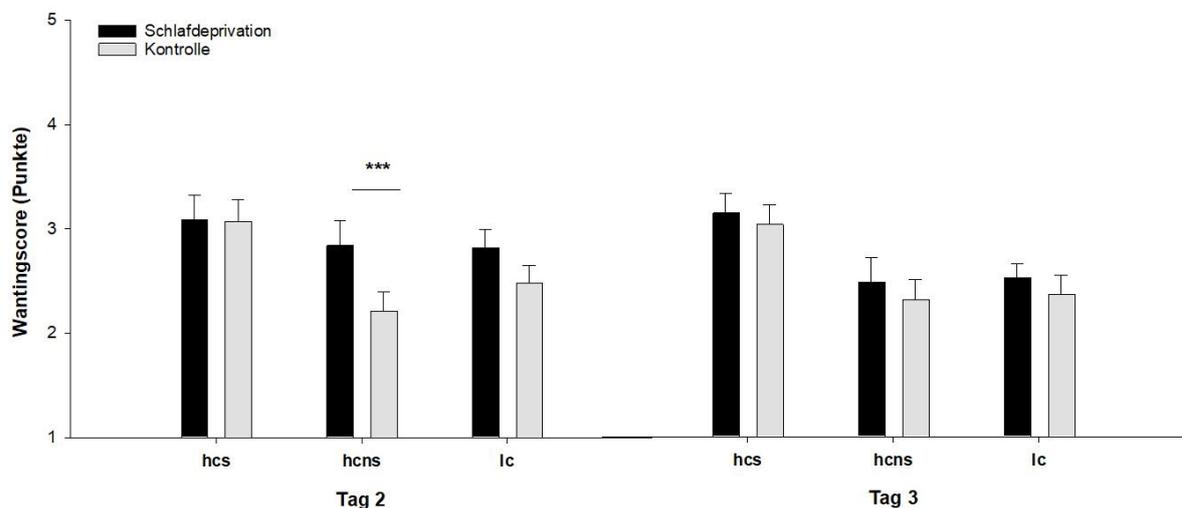


Abb. 12: „Wanting“ an Tag 2 und 3. Nach Schlafentzug zeigt sich ein höheres „Wanting“ für hochkalorische, nicht süße Nahrungsmittel (***) $p < 0,001$). hcs= hochkalorisch, süß, hcns= hochkalorisch, nicht süß, lc= niedrigkalorisch

3.7 Nahrungsaufnahme

Im ad libitum Testbuffet am Ende des Versuchs konnte, bei gleichen Hungerratings in der VAS kurz vor Beginn der Mahlzeit, kein bedingungspezifischer Unterschied in der verzehrten Menge an Kalorien (s. Abb. 13), Kohlenhydraten, Fett oder Eiweiß festgestellt werden (s. Abb. 14).

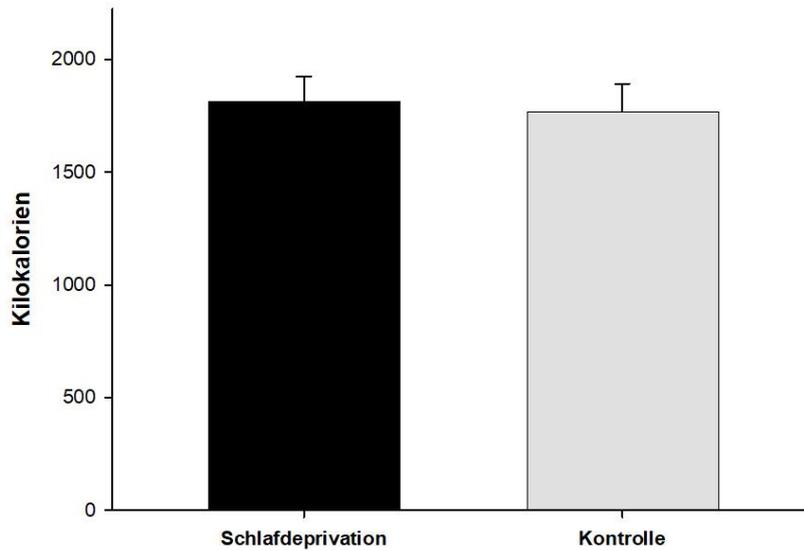


Abb. 13: Anzahl der verzehrten Kalorien im Testbuffet

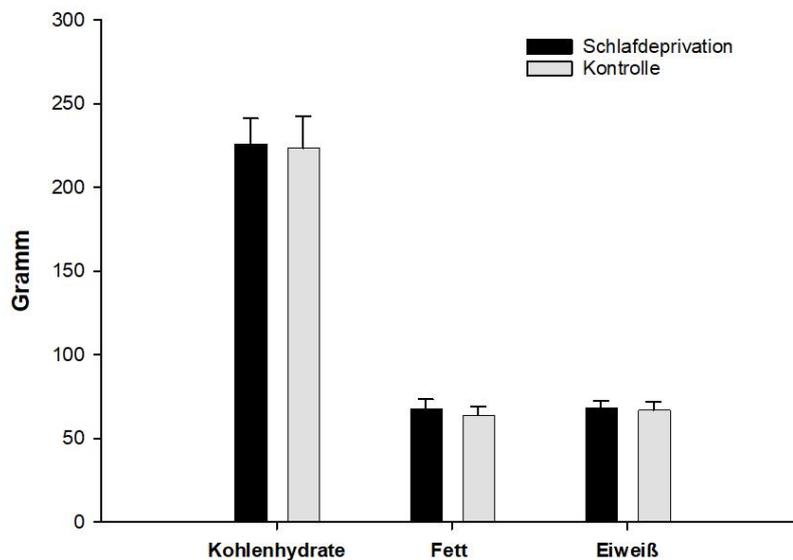


Abb. 14: Verzehrte Menge an Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß im Testbuffet

Wie aus Abb. 15 ersichtlich, zeigte sich ebenfalls kein Unterschied in der Menge der an über hoch- bzw. niedrigkalorischen Nahrungsmittel verzehrten Kalorien.

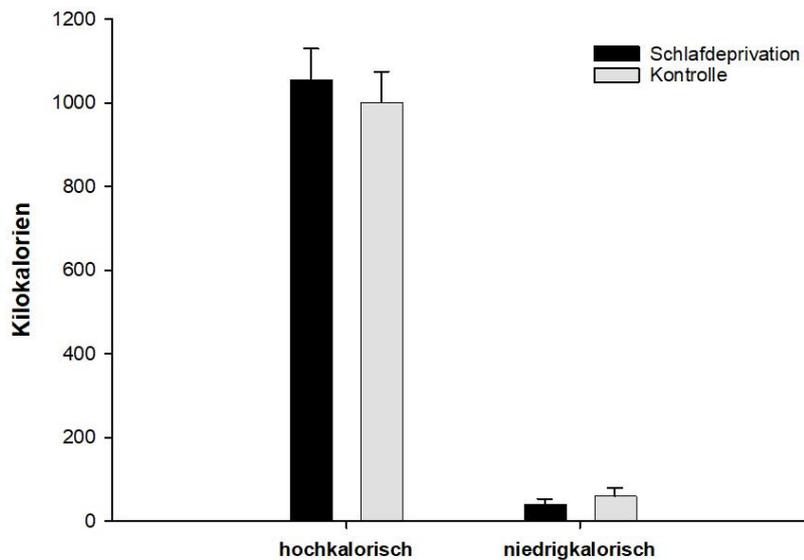


Abb. 15: Verzehrte Menge an Kalorien über hochkalorische bzw. niedrigkalorische Nahrungsmittel

Zuckerhaltige Getränke wurden unter beiden Bedingungen gleich viel konsumiert (vgl. Abb. 16). Es konnte ebenso wenig eine Korrelation zwischen der Menge an getrunkenen, zuckerhaltigen Getränken und der verzehrten Menge an fester Nahrung festgestellt werden (A: $r = -0,26$, $p = 0,34$ vs. B: $r = -0,177$, $p = 0,53$).

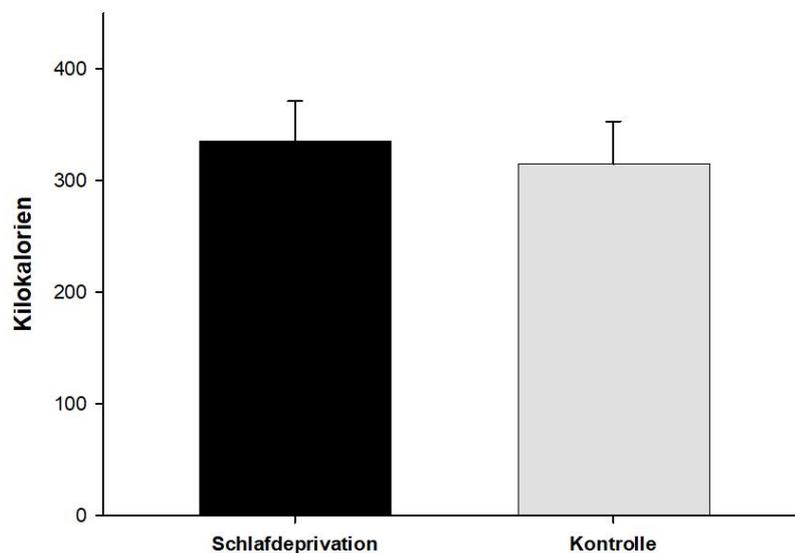


Abb. 16: Anzahl der über zuckerhaltige Getränke konsumierten Kilokalorien

Auch die verzehrte Menge an Kalorien an den ersten zwei Versuchstagen unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht (Tag 1 A: $2210,4 \pm 51,3$ kcal vs. B: $2185,5 \pm 57,2$ kcal, $p = 0,451$; Tag 2 A: $2096 \pm 75,8$ kcal vs. B: $2130,8 \pm 54,5$ kcal, $p = 0,33$). Eine detaillierte Aufstellung der Daten ist in Tabelle 2 zu finden.

Tabelle 2 Übersicht der verzehrten Mengen im Testbuffet in den jeweiligen Kategorien

	Schlafdeprivation	Kontrolle	p- Wert
Kalorien (kcal)	1814,1 ± 110,1	1769,3 ± 122,8	0,65
Kohlenhydrate (g)	226 ± 15,2	233,6 ± 18,9	0,86
Fett (g)	67,3 ± 6,1	63,64 ± 5,3	0,48
Eiweiß (g)	68,1 ± 4,4	66,9 ± 4,9	0,64
Hochkalorische Nahrungsmittel (kcal)	1054,1 ± 75,5	1001,2 ± 73,8	0,43
Niedrigkalorische Nahrungsmittel (kcal)	39 ± 14	59,2 ± 19,4	0,28
Zuckerhaltige Getränke (kcal)	335,4 ± 35,8	314,7 ± 38,5	0,37

Anmerkungen. Die Angabe der Werte erfolgt als Mittelwert ± dem Standardfehler des Mittelwerts. Angegeben sind die p-Werte aus dem T- Test für verbundene Stichproben

3.8 Kognitive Leistungsfähigkeit

Im Vigilanz-Test zeigten sich keine Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit ($357,6 \pm 11,3$ vs. $353 \pm 10,3$ ms, $p= 0,74$) oder der Treffgenauigkeit ($37,9 \pm 0,4$ vs. $37,5 \pm 0,4$ von 40, $p= 0,39$) zwischen den beiden Versuchsbedingungen (s. Abb. 17).

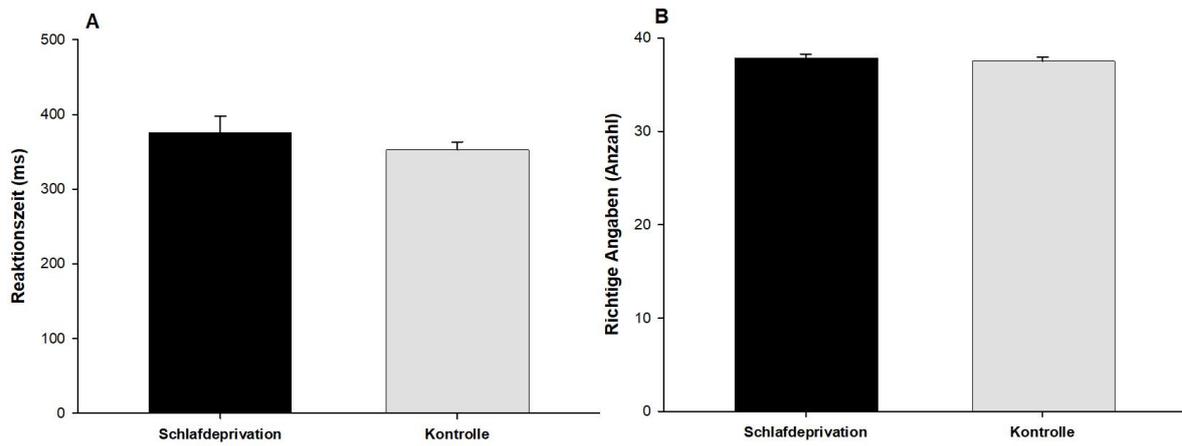


Abb. 17: Durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (A) in Millisekunden und Treffergenauigkeit (B) im Vigilanz-Test

Die Anzahl der richtig genannten Wörter im Wortflüssigkeitstest unterschied sich nicht zwischen der Schlafdeprivationsbedingung und der Kontrolle ($17,1 \pm 1,4$ vs. $16,9 \pm 1,6$, $p=0,82$) (s. Abb. 18).

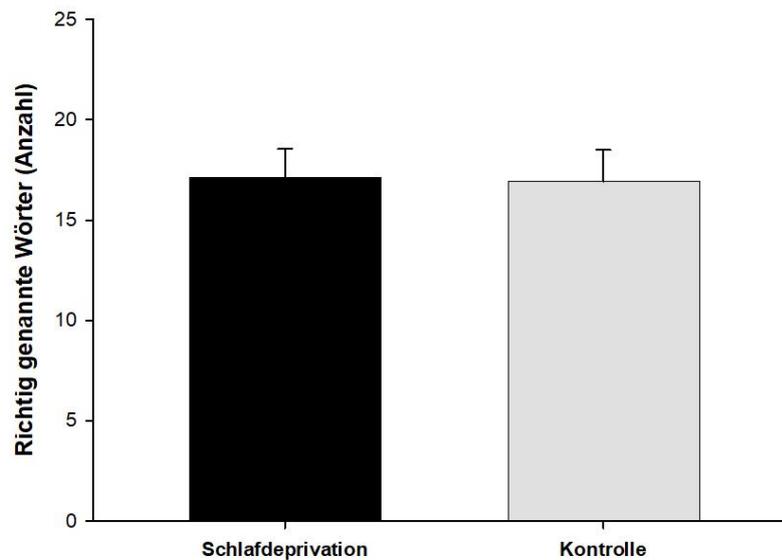


Abb. 18: Anzahl der genannten Wörter im Wortflüssigkeitstest

Die von den Probanden angegebene subjektive Konzentrationsfähigkeit in der VAS unterschied sich zwischen den Versuchsbedingungen am Morgen vor Beginn der Hypoglykämie nicht (A: $6,1 \pm 0,5$ vs. B: $6,3 \pm 0,4$, $p=0,56$). Gleiches gilt für die angegebene Schläfrigkeit morgens vor Clampbeginn (A: $2,8 \pm 0,5$ vs. B: $2,1 \pm 0,4$, $p=0,2$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die über eine Erholungsnacht hinweg anhaltenden Auswirkungen einer Nacht vollständigen Schlafentzugs untersucht. Dabei ging es insbesondere um die Frage, ob es bei wiederholten metabolischen Reizen zu einem schlafabhängigen Lernprozess auf metabolischer Ebene im Sinne einer metabolischen Gedächtnisbildung kommt.

In dieser Studie wurden 15 gesunde junge Männer untersucht, bei denen jeweils drei hyperinsulinämische, hypoglykämische Clamps durchgeführt wurden. Dabei wurden die Probanden in der Interventionsbedingung nach den ersten zwei Clamps die ganze Nacht wachgehalten bzw. durften in der Kontrollbedingung schlafen. Nach einem anschließendem Erholungstag und einer Erholungsnacht, die durchgehend im Institut verbracht wurden, wurde der dritte Clamp durchgeführt und die Veränderungen in der Reaktion auf eine erneute Hypoglykämie erfasst. Es wurde insbesondere auf die Wahrnehmung von Hypoglykämie-Symptomen als Ausdruck der subjektiven Komponente der Aktivierung der hormonellen Gegenregulation bei Hypoglykämie eingegangen. Zudem wurde, bei Hinweisen in der Literatur auf negative Auswirkungen von Schlafdeprivation auf das kardiovaskuläre System (Khan et al., 2017), auch schlafabhängige Veränderungen des sympatho-vagalen Aktivierungszustands während einer Hypoglykämie untersucht. Darüber hinaus beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit dem Einfluss von Schlafentzug nach einer Erholungsnacht auf die kognitive Leistungsfähigkeit sowie die Nahrungsaufnahme, ihrer hormonellen Regulation und die hedonische Bewertung von Essen als Mechanismus für die Entstehung von Adipositas und DMT2.

Die in der Einleitung formulierte Hypothese, dass es durch Schlaf zu einer Konsolidierung von metabolischen Gedächtnisinhalten kommt, konnte in dieser Arbeit weder abschließend belegt noch widerlegt werden. Eine Abschwächung der Symptomausprägung während rezidivierender Hypoglykämien konnte nach einer Erholungsnacht mit den hier verwendeten Methoden nicht nachgewiesen werden. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine einzige Nacht unter totaler Schlafdeprivation keine *langfristigen* Auswirkungen auf metabolische Prozesse hat. Auch scheint eine Nacht totalen Schlafentzugs nach einem Kompensationstag und einer Kompensationsnacht keinen Einfluss mehr auf die sympatho-vagale Aktivierung zu haben. Anhaltende Auswirkungen von Schlafentzug auf die kognitive Leistungsfähigkeit nach der Erholungsnacht konnten ebenso wenig verzeichnet werden. Sofern es zu einer Konsolidierung metabolischer Gedächtnisinhalte im Zusammenhang mit Hypoglykämien - ähnlich wie bei Hyperglykämien (Berezin, 2016; Testa et al., 2017) - kommt, scheint der in

dieser Studie gewählte Konsolidierungs- und Beobachtungszeitraum nicht ausreichend lang genug gewesen zu sein, um diesen experimentell dokumentieren zu können.

Entgegen der Hypothese, dass Schlafentzug zu einer langfristig erhöhten Nahrungsaufnahme als Mechanismus für die Entstehung von Adipositas und DMT2 führt, konnte dieser Effekt nach der Erholungsnacht nicht mehr verzeichnet werden.

Besonders hervorzuheben in den Ergebnissen dieser Arbeit ist der Befund, dass sich die nach akutem Schlafentzug erfasste, erhöhte hedonische Bewertung von hochkalorischem, nicht süßem Essen nach nur einer Erholungsnacht wieder normalisiert hat. Nach meinem Kenntnisstand ist dies die erste Arbeit, die sich mit der Reversibilität von schlafabhängigen Veränderungen auf die hedonische Bewertung beschäftigt. Auf Basis der in dieser Arbeit vorgetragenen Daten liegt der Schluss nahe, dass die Auswirkungen einer einzigen Nacht unter Schlafdeprivation reversibler sind als die Effekte akuten Schlafentzugs per se vermuten lassen.

4.1 Schlafentzug und die Symptome während einer Hypoglykämie

Wurden die Probanden nach der Erholungsnacht erneut einer Hypoglykämie ausgesetzt, konnte kein schlafbedingter Unterschied in der von den Probanden angegebenen Ausprägung neuroglykopenen und autonomer Symptome zwischen der ersten und der dritten Hypoglykämie nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß kam es jeweils während der einzelnen Hypoglykämie-Phasen mit abnehmender Blutzuckerkonzentration zu einem Anstieg beider Symptomscores. Die autonomen Symptome zeigten dabei einen deutlichen Anstieg in der Symptomstärke ab Blutzuckerwerten von 55 mg/dL. Bei der Betrachtung der neuroglykopenen Symptome der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie zeigt sich ein antiproportional zum sinkenden Blutzucker gleichmäßiger, moderater Anstieg. Ähnliche Kurvenverläufe während einer Hypoglykämie ließen sich bereits durch andere Forschungsgruppen darstellen (Fruehwald-Schultes et al., 2001; Schmid et al., 2007). Nach Cryer (Cryer, 1999; Cryer et al., 2003) kommt es bei Blutglukosekonzentrationen von etwa 50- 55 mg/dL, bzw. 60 mg/dL nach Mitrakou (Mitrakou et al., 1991) zum ersten bewussten Auftreten von Symptomen einer Hypoglykämie. Der Literaturbefund, nachdem die bewusste Wahrnehmung einer Hypoglykämie primär über die Ausprägung der autonomen Symptome erfolgt (Cryer et al., 1994), deckt sich daher mit den Befunden der vorliegenden Arbeit: Ein starker Anstieg der autonomen Symptome konnte ab den gleichen Blutzuckerwerten verzeichnet werden, ab denen in der Literatur das erste Auftreten von bewusst wahrgenommenen Hypoglykämie-Symptomen beschrieben wird.

In einer Arbeit der Arbeitsgruppe um Schmid et al. konnte festgestellt werden, dass nach einer einzigen Nacht mit Schlafdeprivation ohne Erholungsnacht die neuroglykopenen Symptome während einer Hypoglykämie sowohl in der Baseline als auch während der gesamten Hypoglykämie verstärkt wahrgenommen wurden (Schmid et al., 2007). Bei den autonomen Symptomen zeigte sich jedoch nur ein signifikanter Unterschied in der Baseline, nicht jedoch im Anstieg während der Hypoglykämie. In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie konnte kein Unterschied zwischen den Bedingungen nachgewiesen werden, weder in der Baseline noch während der Hypoglykämie. Dies zeigt, dass eine einzige Nacht Schlafentzug keine Auswirkungen auf die Wahrnehmung von Symptomen während einer Hypoglykämie hat, wenn zwischen den Hypoglykämien eine Erholungsnacht mit 9 Stunden regulärem Nachtschlaf liegen.

4.2 Einfluss von Schlafentzug auf die sympatho-vagale Balance

In dieser Arbeit konnte kein Unterschied im sympatho-vagalen Aktivierungszustand der Probanden nach Schlafentzug festgestellt werden. Weder das LF-Spektrum, welches die sympathische Aktivität widerspiegelt, noch das HF-Spektrum oder der RMSSD, welche die parasympathischen Anteile repräsentieren, unterschieden sich zwischen den Bedingungen. Auch der Vergleich der LF/ HF-Ratio erreichte nicht das Signifikanzniveau. Vor dem Hintergrund der widersprüchlichen Datenlage zum Einfluss von Schlafentzug auf die sympatho-vagale Balance (Stein et al., 2012) lässt sich anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit aussagen, dass nach einem Erholungstag sowie einer Erholungsnacht keine schlafabhängigen Veränderungen nachweisbar sind, wie sie durch andere Forschungsgruppen (Zhong et al., 2005) nach Schlafentzug festgestellt wurden. In der Arbeit von Zhong et al. wurden nach 36 Stunden Schlafentzug ein erhöhtes LF-Spektrum als Ausdruck eines erhöhten sympathischen Tonus und eine vergrößerte LF/ HF-Ratio sowie ein verringertes HF-Spektrum als Ausdruck eines verringerten parasympathischen Tonus nach Schlafentzug dokumentiert. In den letzten Dekaden konnte eine Assoziation zwischen einem erhöhten Aktivitätstonus des autonomen Nervensystems und der kardiovaskulären Mortalität sowie dem Auftreten des plötzlichen Herztodes und letaler Arrhythmien ausgemacht werden. Insbesondere ein erhöhter sympathischer Tonus und eine reduzierte parasympathische Aktivität zeigen sich dabei als nachteilig (Malik et al., 1996). Die Ergebnisse von Zhong et al. lassen daher vermuten, dass ein erhöhter sympathischer und ein reduzierter parasympathischer Tonus nach Schlafentzug ein möglicher Mechanismus ist, über welchen Schlafentzug zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität führt (Khan et al.,

2017). In der dieser vorliegenden Arbeit zugrundeliegenden klinischen Studie konnte nach einer Erholungsnacht kein Unterschied im sympathischen oder parasympathischen Aktivierungszustand mehr festgestellt werden. Es lässt sich daher anhand der Ergebnisse dieser Arbeit vermuten, dass mögliche schädigende Einflüsse einer einzelnen Nacht mit Schlafdeprivation nach einer einzigen Erholungsnacht nicht mehr auf das Herzkreislaufsystem wirksam sind. Die Frage nach den Auswirkungen von *akutem* Schlafentzug auf die sympatho-vagale Balance bleibt weiterhin widersprüchlich und lässt sich mit Hilfe dieser Arbeit nicht endgültig beantworten. Gleiches trifft auf die Frage zu, inwiefern sich wiederholter oder länger anhaltender Schlafentzug auf den sympatho-vagalen Aktivierungszustand auswirkt. Zukünftigen Forschungsarbeiten bleibt es auf Grundlage der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse vorbehalten, die weiterführende Frage nach den zeitlichen und mechanistischen Zusammenhängen zwischen den Auswirkungen kurzzeitiger Schlafdeprivation und den kardiovaskulären Auswirkungen langzeitigen Schlafentzugs einer Beantwortung zuzuführen. Auch ist die Datenlage in der Literatur über den Zusammenhang zwischen HRV und Hypoglykämie derzeit unzureichend. An gesunden Subjekten konnte in einer Studie von Schachinger et al. (Schachinger et al., 2004) eine erhöhte parasympathische Aktivität während eines hyperinsulinämischen, hypoglykämischen Clamps nachgewiesen werden. Dies konnte allerdings in einer weiteren Studie (Laitinen et al., 2003), bei der keinerlei Veränderungen der HRV während einer Hypoglykämie nachgewiesen wurde, nicht bestätigt werden. Eine weitere Studie (Vlcek et al., 2008) konnte lediglich eine Erhöhung des LF-Spektrums als Reaktion auf eine Hypoglykämie nachweisen. Die Arbeitsgruppe um Olde Bekkink (Olde Bekkink et al., 2019) beschäftigt sich mit der Frage, ob mithilfe von tragbaren Detektoren die HRV als Frühwarnindikator für Hypoglykämie-Episoden nutzbar ist. In der Studie konnten neben einer erhöhten LF/ HF-Ratio auch ein verringerter RMSSD während einer Hypoglykämie nachgewiesen werden. Um diesen spannenden Ansatz für Patienten mit Diabetes auch klinisch nutzbar werden zu lassen, ist es notwendig, mehr Licht in die Zusammenhänge von HRV und Hypoglykämien zu bringen.

4.3 Einfluss von Schlafentzug auf die orexigene/ anorexigene Balance

Ghrelin spielt als orexigen wirksames Hormon eine wichtige Rolle in der Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme (Schwartz et al., 2002; Castaneda et al., 2010). Entgegen der Annahme, dass Schlafentzug zu einer Verschiebung der hormonellen orexigenen/ anorexigenen Balance in Richtung einer vermehrten Nahrungsaufnahme und darüber zu

Adipositas und DMT2 führt, konnte in der vorliegenden Arbeit kein Unterschied in den morgendlichen Blutkonzentrationen von Ghrelin festgestellt werden. Auch nach akutem Schlafentzug konnte in dieser Arbeit keine Erhöhung der Ghrelinwerte, wie sie in einigen Studien beschrieben wird (Spiegel et al., 2004; Schmid et al., 2008; Van Cauter et al., 2008; Broussard et al., 2016), erfasst werden. Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Ergebnisse wurden allerdings auch von weiteren Autoren beschrieben (Nedeltcheva et al., 2009; Schmid et al., 2009; Calvin et al., 2013). Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Befunde liefert die Arbeitsgruppe um Pejovic (Pejovic et al., 2010). Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass die unter Laborbedingungen erhobenen Werte nach Schlafentzug vielmehr Resultat einer Aktivierung des endokrinen Stresssystems sind, ausgelöst durch ein stressvolles Ambiente im Untersuchungslabor. Nach dieser Hypothese werden die erhöhten Ghrelinwerte nicht als schlafassoziiert, sondern vielmehr als stressassoziiert gewertet und sind daher von diversen Umweltfaktoren abhängig. Pejovic et al. weisen in ihrer Arbeit zudem darauf hin, dass in den Arbeiten, in denen ein Unterschied in der orexigenen/ anorexigenen Balance nachgewiesen wurde, die Hormone der Stressachse nicht bestimmt worden sind, eine Unterscheidung retrospektiv also nicht möglich ist. Es bleibt aber zu bedenken, dass Schlafdeprivation im Alltag zumeist auch in einer stressvollen Umgebung (beispielsweise während einer Nachtschicht im Krankenhaus) stattfindet und daher die klinische Relevanz der Distinktion zwischen Schlafentzug und Stress fraglich ist. Die Zusammenhänge zwischen akutem Schlafentzug und der Ghrelin-Freisetzung lassen sich auch mit der vorliegenden Arbeit nicht endgültig klären.

Auch die von uns gemessenen morgendlichen Werte des Hormons Adiponektin unterschieden sich zwischen den drei Versuchstagen nicht. Adiponektin ist als anorexigenes Hormon ebenfalls an der Kurzzeitregulation der Nahrungsaufnahme beteiligt (Suyama et al., 2016; Suyama et al., 2017). Zudem weist es antiatherosklerotische Effekte auf und ist an der Glukosehomöostase beteiligt. Erniedrigte Adiponektinwerte gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Krankheitsrisiko sowie einer erhöhten Inzidenz für DMT2 einher (Kadowaki et al., 2005; Kadowaki et al., 2006; Shibata et al., 2009). Die Hypothese, dass Schlafentzug zu verringerten Adiponektin-Spiegeln führt und darüber eine orexigene Stoffwechsellage begünstigt, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht belegt werden. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Befunden weiterer Studien, die ebenfalls keine Veränderungen in den Adiponektinwerten nach akutem Schlafentzug feststellen konnten (Pejovic et al., 2010; Rosa Neto et al., 2010). Die Datenlage zu den Langzeiteffekten von Schlafdeprivation auf den Adiponektinspiegel und zu der Frage, ob langzeitiger bzw. rekurrenter Schlafentzug über verringerte Adiponektinspiegel zu negativen Folgen auf den

Stoffwechsel und das Herz-Kreislaufsystem führt, ist derzeit dünn. Eine intensive Beforschung dieser Thematik ist für das weitere Verständnis der Zusammenhänge von Schlaf, Adiponektin und die Entstehung von Übergewicht und Herz-Kreislauf-erkrankungen notwendig.

4.4 Einfluss von Schlafentzug auf das Hungergefühl

In der vorliegenden Arbeit konnte am Morgen nach der Erholungsnacht in der Baseline der Angaben zum Hungergefühl kein bedingungsspezifischer Unterschied gefunden werden. Dies korreliert mit den morgendlich gleichbleibenden Konzentrationen des „Hungerhormons“ Ghrelin (s. Kapitel 4.3). Es konnte also gezeigt werden, dass die in anderen Studien festgestellte verstärkte Empfindung eines Hungergefühls nach akutem Schlafentzug (Schmid et al., 2007; Schmid et al., 2008; Van Cauter et al., 2008; Hogenkamp et al., 2013) nach bereits einer Erholungsnacht auf Ausgangswerte zurück geht. Damit konnte die Reversibilität des vermehrten Hungergefühls nach Schlafentzug, welches über eine vermehrte Nahrungsaufnahme die Entstehung von Adipositas begünstigen könnte, aufgezeigt werden. Meines Kenntnisstandes nach ist dies die erste Arbeit, welche die Reversibilität des Einflusses akuten Schlafentzugs auf das Hungerempfinden nachweist. Dieses Wissen könnte beispielsweise bei der Planung von Maßnahmen und Erstellung von Diätplänen zur Gewichtsreduktion bei Schichtarbeitern o.ä. von Bedeutung sein.

4.5 Einfluss von Schlafentzug auf die hedonische und motivationale Bewertung von Essen

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich die Veränderungen in der hedonischen und motivationalen Bewertung von Essen nach Schlafentzug nach nur einer Erholungsnacht bereits normalisieren. In der Literatur finden sich bereits Studien über die Auswirkungen von Schlafentzug auf die hedonische und motivationale Bewertung von Essen (Benedict et al., 2012; St-Onge et al., 2012; Baldo et al., 2013; St-Onge et al., 2014). Über die Reversibilität dieses Effektes liegen meines Wissens zum Zeitpunkt der Anfertigung dieser Arbeit im Jahre 2021 jedoch noch keine Studien vor.

Interessant ist zum einen, dass sich akut nach Schlafentzug sowohl veränderte Werte für „Wanting“ als auch für „Liking“ zeigen, da Letzteres nach Berridge (Berridge et al., 2003) eher als stabile, affektive Komponente von Belohnung anzusehen ist. Nach dieser Definition sollte der „Liking“ Aspekt theoretisch unverändert bleiben. Ähnliche Befunde wie in der vorliegenden Arbeit konnte jedoch auch durch die Arbeitsgruppe um McNeil (McNeil et al.,

2017) verzeichnet werden. In ihrer Studie konnte nach partieller Schlafdeprivation ein erhöhtes explizites „Liking“ und „Wanting“ für fettreiche gegenüber fettarmen Nahrungsmitteln festgestellt werden. Auch ein erhöhter tatsächlicher Verzehr insbesondere von fett- und kohlenhydratreichen Nahrungsmitteln nach Schlafentzug ist bereits in mehreren Studien festgestellt worden (Spiegel et al., 2004; Nedeltcheva et al., 2009; Baldo et al., 2013; Markwald et al., 2013). Auch eine Aktivierung von mit Belohnung assoziierten Hirnarealen auf hochkalorische, kohlenhydratreiche Nahrungsstimuli ist beschrieben (St-Onge et al., 2014). Daraus könnte ein erhöhtes „Liking“ und/ oder „Wanting“ durch Schlafentzug resultieren, was einen bevorzugten Verzehr dieser Nahrungsmittel bedingen könnte. Dies könnte einer der Mechanismen sein, über den Schlafentzug zu einem erhöhten BMI, welcher u.a. mit dem metabolischen Syndrom und der Entstehung von DMT2 assoziiert ist (Van Cauter et al., 2008; Schmid et al., 2015), führen könnte.

Interessant ist der Befund der vorliegenden Arbeit, dass es durch Schlafentzug zu Veränderungen im „Liking“ und „Wanting“ für Nahrungsmittel in der Kategorie „hochkalorisch, nicht süß“ kam, die Bewertung der Kategorie „hochkalorisch, süß“ jedoch widererwarten unverändert blieb. In einer Studie von Wansink et al. (Wansink et al., 2003) konnte festgestellt werden, dass Männer als „Belohnungessen“ eher Nahrungsmittel benannten, die in die Kategorie hochkalorisch, nicht süß fielen. Frauen gaben dagegen eher Nahrungsmittel die in die Kategorie hochkalorisch, süß fielen an. Die Ergebnisse passen zu den Ergebnissen in der vorliegenden Arbeit, in der ausschließlich männliche Subjekte untersucht wurden. In anderen Arbeiten hingegen, in denen ebenfalls nur männliche Probanden eingeschlossen wurden, konnte eine erhöhte Präferenz für hochkalorische, süße Speisen verzeichnet werden (Broussard et al., 2016). Ein möglicher Erklärungsansatz für die abweichenden Ergebnisse der oben genannten Studien könnten Unterschiede bei der Auswahl der Nahrungsmittel sein, die den Probanden während des Tests virtuell angeboten wurden. Auch könnten Unterschiede in der graphischen Darstellung der Nahrungsmittel oder persönliche Präferenzen (Vabø et al., 2014) ursächlich sein. Die Ergebnisse der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie decken sich jedoch insoweit mit den Ergebnissen anderer Studien, als dass es unmittelbar nach Schlafentzug zu einer erhöhten Präferenz hochkalorischer Speisen kommt (Spiegel et al., 2004) und explizit zu einer schlafabhängigen Veränderung der hedonischen und motivationalen Bewertung von Nahrungsmitteln (McNeil et al., 2017). Dies, und auch die in anderen Studien beschriebene erhöhte Aktivierung von belohnungsassoziierten Hirnarealen nach Schlafentzug auf ungesunde, hochkalorische Nahrungsmittel (St-Onge et al., 2014), implizieren, dass dies eine mögliche Ursache für die Entstehung von Adipositas durch Schlafentzug ist. In der vorliegenden Arbeit konnte

außerdem gezeigt werden, dass Veränderungen in der hedonischen und motivationalen Bewertung von Essen, ausgelöst von einer einzigen Nacht unter totaler Schlafdeprivation, nach nur einem Erholungstag und einer Erholungsnacht komplett reversibel sind. Die am Morgen von Tag 2 festgestellten Unterschiede im „Liking“ und „Wanting“ von hochkalorischen, nicht süßen Nahrungsmitteln konnten am Morgen von Tag 3 nicht mehr nachgewiesen werden. Über die Reversibilität von schlafabhängigen Veränderungen in der hedonischen und motivationalen Bewertung von Essen gibt es derzeit noch keine Studien. Die vorliegenden Ergebnisse sind für das Verständnis des Zusammenhangs und der Mechanismen zwischen einer verringerten Schlafdauer und der Entstehung von Adipositas (Van Cauter et al., 2008; Schmid et al., 2015) sowie möglicher Ansätze zur Lösung des Problems der zunehmenden weltweiten Prävalenz von Übergewicht (WHO, 2020) relevant.

4.6 Einfluss von Schlafentzug auf die Nahrungsaufnahme

Die Nahrungsaufnahme wurde am Ende des Experiments mittels standardisiertem ad libitum Testbuffet erfasst. Dabei zeigte sich, entgegen der Hypothese, dass es durch Schlafentzug zu einer vermehrten Nahrungsaufnahme kommt, bedingungsabhängig kein Unterschied in der Menge an verzehrten Kilokalorien, Kohlenhydraten, Fett oder Eiweiß. Auch in der Literatur ist die Datenlage zum Einfluss von akutem Schlafentzug auf die Nahrungsaufnahme diskrepant, wobei die Mehrheit der Studien jedoch zu dem Ergebnis gelangt, dass es nach Schlafentzug zu einer erhöhten Nahrungszufuhr kommt (Nedeltcheva et al., 2009; Brondel et al., 2010; St-Onge et al., 2011; Calvin et al., 2013; Hogenkamp et al., 2013). In anderen Studien konnte dagegen kein Unterschied in der Kalorienzufuhr nach Schlafentzug festgestellt werden (Schmid et al., 2009; Pejovic et al., 2010; Benedict et al., 2011; McNeil et al., 2017). Als ursächlich für diese unterschiedlichen Befunde kommen verschiedene Faktoren in Frage. Es spielen sicherlich neben Umwelteinflüssen und abweichenden Studiendesigns bei einer relativ eingeschränkten, vorgegebenen Auswahl an Nahrungsmitteln auch persönliche Nahrungspräferenzen eine entscheidende Rolle (Vabø et al., 2014). Auch findet die Evaluation des Essverhaltens in der Regel unter Laborbedingungen in einer für den Probanden ungewohnten Umgebung statt. In der Studie, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegt, fand zudem das Testbuffet unmittelbar nach Beendigung des Clamp-Versuches statt, sodass eine Beeinflussung des Essverhaltens durch die Hypoglykämie und der damit verbundenen Einwirkung auf die Energiehomöostase anzunehmen ist (Friedman et al., 1983; Toshinai et al., 2001). Darüber hinaus könnte das Wissen der Probanden, relativ zeitig nach Beendigung des Testbuffets entlassen zu werden,

Einfluss auf das Essverhalten genommen haben. Die individuellen Essenspläne für den weiteren Tag sowie die tatsächliche Nahrungsaufnahme im Tagesverlauf wurden nicht evaluiert. Die Tatsache, dass die Probanden an den vorangegangenen zwei Versuchstagen gleich viel gegessen haben, schließt eine Beeinflussung durch einen Unterschied in der Nahrungsaufnahme vor dem Test aus. Dieser Befund ist zudem kongruent zu den Angaben der Probanden zu ihrem Hungergefühl am Morgen vor Clamp-Beginn, die zwischen den Bedingungen keinen Unterschied zeigten.

Vor dem Hintergrund, dass insbesondere auch gezuckerte Erfrischungsgetränke (Softdrinks) zunehmend im Verdacht stehen, an der Entstehung von Übergewicht beteiligt zu sein (Malik et al., 2013), wurde in dieser Arbeit untersucht, ob Schlafentzug die Menge an getrunkenen Softdrinks verändert und ob es einen Zusammenhang zwischen der Menge an verzehrter, fester Nahrung und getrunkenen Softdrinks gibt. Aktuell gibt es in der Literatur Hinweise auf einen negativen Zusammenhang zwischen einer reduzierten Schlafdauer und einem vermehrten Konsum von Softdrinks (Li et al., 2018; Sampasa-Kanyinga et al., 2018). Die Annahme, dass nach Schlafentzug vermehrt zuckerhaltige Getränke als Risikofaktor für die Entstehung von Adipositas verzehrt werden, konnte allerdings mit den in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden nicht bestätigt werden. Auch konnte keine Korrelation zwischen der Menge an verzehrter fester Nahrung und der Menge an getrunkenen Softdrinks gefunden werden. Es lässt sich allerdings auf Grundlage der in dieser Arbeit erzielten Ergebnisse sagen, dass nach einer einzigen Nacht unter Schlafdeprivation keine Veränderungen im Konsum auftreten, die über eine Erholungsnacht hinaus anhalten.

4.7 Einfluss von Schlafentzug auf die kognitive Leistungsfähigkeit

Die Auswirkungen von akuter Schlafdeprivation auf die kognitiven Fähigkeiten sind bereits Bestandteil intensiver Forschung. Schlafentzug wirkt sich beispielsweise auf die Reaktionsgeschwindigkeit, die Vigilanz, die Stimmung und das Kurzzeitgedächtnis mit teilweise gravierenden Folgen aus: So konnte beispielsweise mit Hilfe einer Metastudie, die 10 Einzelstudien zusammenfasst, gezeigt werden, dass Ärzte, die im Rufdienst nur durchschnittlich 2,8 h schliefen, mindestens eine ihrer Aufgaben mangelhaft ausführten (Bonnet et al., 1995). Im Straßenverkehr sind Schläfrigkeit (10%) und eine reduzierte Aufmerksamkeit (15%) unter den 3 Spitzenverursachern von fatalen Autounfällen (Summala et al., 1994). Über die Hälfte aller Unfälle, die mit dem Tod eines Lastwagenfahrers enden, lassen sich auf Müdigkeit zurückführen (Bonnet et al., 1995). Dies unterstreicht die immense Wichtigkeit des Wissens dieser Zusammenhänge. Mit den in der

vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden konnten keine über eine Erholungsnacht anhaltenden Effekte von Schlafentzug auf die kognitive Leistung nachgewiesen werden: Weder im Vigilanz- noch im Wortflüssigkeitstest zeigten sich bedingungsspezifische Unterschiede. Auch die subjektiven Angaben zu Konzentrationsfähigkeit und Schläfrigkeit wiesen keine bedingungsspezifischen Unterschiede am Morgen des dritten Tages auf. Die Kenntnis über die Reversibilität der durch Schlafentzug verursachten Beeinträchtigung und der Regenerationszeit kognitiver Leistungsfähigkeit könnte für die Planung von Arbeit und der Gestaltung von Arbeitsplätzen relevant sein. Insbesondere für Schichtarbeiter wie beispielsweise Ärzte und Pflegepersonal oder auch für an schweren Maschinen tätigen Arbeitern.

4.8 Methodische Einschränkungen

Da die *akuten* Veränderungen von Schlafdeprivation auf die Symptome während rezidivierender Hypoglykämien und die Nahrungsaufnahme in einem ähnlichen Studiendesign nur im Rahmen der bisher unveröffentlichten Vorläuferstudie erfasst wurden und in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Studie am Morgen des Erholungstages nicht gemessen wurden, ist an dieser Stelle der direkte Vergleich nicht möglich (Ausnahmen bilden hier lediglich die Leptin/ Ghrelin-Messungen sowie die kognitiven Test und die „Liking“- „Wanting“-Testung, welche am Morgen des Erholungstag gemessen wurden). Daher kann in der vorliegenden Arbeit beispielsweise zur tatsächlichen Nahrungsaufnahme nur die Aussage getroffen werden, dass es nach der Erholungsnacht keine Veränderungen in der Nahrungszufuhr gab. Ob unter dem in der vorliegenden Arbeit verwendeten Studiendesign und allen mit beeinflussenden Faktoren überhaupt Veränderungen durch akuten Schlafentzug feststellbar gewesen wären, bleibt, auf Grundlage der Literaturbefunde, nur anzunehmen. Zudem sind die gemessenen Effekte nicht nur auf den Schlafentzug zurückzuführen, sondern unterliegen auch dem Einfluss der zusätzlich durchgeführten Hypoglykämien und der damit einhergehenden Auswirkungen auf die Energiehomöostase. Dies ist zum Teil erwünscht (z.B. bei der Klärung der Fragestellung nach der Bildung eines metabolischen Gedächtnisses), zum Teil jedoch nicht Teil der Fragestellung (Einfluss von Schlafdeprivation auf die Nahrungsaufnahme, die hedonische und motivationale Bewertung von Essen, die orexigene/anorexigene Balance und die kognitive Leistungsfähigkeit) und aus dieser Perspektive eher als Störfaktor zu betrachten. Dies ist bei der Bewertung und Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu beachten.

Zudem wurde die vorliegende Studie ausschließlich an männlichen Probanden durchgeführt, weitere Studien sind also notwendig, um zu beurteilen, ob die Ergebnisse auch auf weibliche Subjekte bezogen werden können.

4.9 Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte aufgezeigt werden, dass die Auswirkungen einer einzigen Nacht mit Schlafentzug in höherem Maße reversibler sind, als die Effekte von akutem Schlafentzug per se auf Kognition, Metabolismus und Immunsystem annehmen lassen. Einer weiterführenden Beantwortung der Frage, ob es durch Schlaf zu einer Konsolidierung metabolischer Gedächtnisinhalte im Sinne einer Gedächtnisbildung kommt, könnte die Erfassung weiterer Faktoren während der Hypoglykämie dienen, beispielsweise die hormonelle Gegenregulation und der Glukoseverbrauch während des Clamps.

Durch die in dieser Arbeit aufgezeigte Reversibilität der Effekte von akutem Schlafentzug lässt sich annehmen, dass insbesondere wiederholter, systematischer Schlafentzug, wie es beispielsweise bei Schichtarbeitern, oder durch die veränderten Gewohnheiten im Zusammenhang mit abendlicher TV und Internet Nutzung der Fall ist (Bixler, 2009), zur Entstehung von Diabetes und Adipositas beiträgt. Eine gelegentlich reduzierte Schlafdauer scheint jedoch rasch kompensiert werden zu können.

Weil es zur Schlafdeprivation lebensweltlich meist in Form von regelmäßigen Wiederholungen, also systematisch, wie beispielsweise im Schichtdienst kommt, sind - vor dem Hintergrund der hier vorgestellten Ergebnisse- zwei weiterführende Fragen von Interesse: Ab welchem Zeitpunkt und ab welcher Wiederholungshäufigkeit sind langfristige, negative Auswirkungen von Schlafentzug zu erwarten? Wie lässt sich dieses Wissen einerseits klinisch für Patienten nutzen, andererseits zur Gestaltung des Lebensalltags Betroffener verwenden, um gesundheitlichen Schäden vorzubeugen? Im Sinne einer noch wirksameren Behandlung und Prävention von Adipositas und Diabetes kann die Beantwortung der beiden aufgeworfenen Fragen als erfolgversprechend und fruchtbar vorgestellt werden.

5 Zusammenfassung

Weltweit nimmt die Prävalenz von Adipositas und Diabetes mellitus zu. Eine gefürchtete Komplikation bei rezidivierenden Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie ist das Hypoglykämie-Unawareness-Syndrom, bei welchem es zu einer Abschwächung der hormonalen Gegenregulationsmechanismen sowie der Wahrnehmung von Warnsymptomen im Sinne einer metabolischen Gedächtnisbildung kommt. In dieser Arbeit wird untersucht, ob es schlafabhängig zu einer Konsolidierung metabolischer Gedächtnisinhalte kommt, ähnlich dem auf kognitiver oder immunologischer Ebene. Dazu wird die bei rekurrenten Hypoglykämien auftretende Adaptation der neuroendokrinen Hypoglykämie-Gegenregulation als Paradigma für metabolische Gedächtnisbildung genutzt. An 15 gesunden Männer wurden dazu drei hyperinsulinämische, hypoglykämische Clamps durchgeführt. Unter Interventionsbedingung folgte nach den ersten zwei Clamps eine Nacht mit totaler Schlafdeprivation bzw. regulärem Nachtschlaf unter Kontrollbedingung. Nach einem anschließendem Erholungstag und einer Erholungsnacht wurde der dritte Clamp durchgeführt.

In dieser Studie konnten nach der Erholungsnacht keine schlafabhängigen Veränderungen in der Symptomausprägung während rezidivierender Hypoglykämien, der Nahrungsaufnahme, der hormonalen orexigenen/ anorexigenen Balance oder der hedonischen Bewertung von Essen festgestellt werden.

Die Hypothese, dass es zu einem schlafabhängigem Lerneffekt metabolischer Gedächtnisinhalte gemessen an einer verringerten Symptomausprägung kommt, kann auf Grundlage der Ergebnisse dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Der in der Literatur beschriebene Einfluss von akutem Schlafentzug auf eine gesteigerte Nahrungsaufnahme, eine Verschiebung der orexigenen/ anorexigenen Balance sowie eine erhöhte hedonische Bewertung von Essen als Mechanismus für die Entstehung von Adipositas und Diabetes ist somit vermutlich reversibler, als das Ausmaß der Auswirkungen von akutem Schlafentzug per se annehmen lässt. Nachgewiesen werden konnte jedoch eine erhöhte hedonische Bewertung von hochkalorischen, nicht süßen Speisen nach *akutem* Schlafentzug. Interessant an diesem Ergebnis ist vor allem, dass es nach meinem Kenntnisstand die erste Arbeit ist, welche die Reversibilität von schlafabhängigen Veränderungen auf die hedonische Bewertung aufzeigt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Effekte von akutem Schlafentzug, wie sie in der Literatur beschrieben sind, in der vorliegenden Studie nach bereits einer Erholungsnacht vollständig reversibel waren.

Literaturverzeichnis

1. Abdalla MM (2017) Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul* 51:52-70
2. Alquier T, Kawashima J, Tsuji Y, Kahn BB (2007) Role of hypothalamic adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in the impaired counterregulatory response induced by repetitive neuroglucopenia. *Endocrinology* 148:1367-1375
3. Baldo BA, Hanlon EC, Obermeyer W, Bremer Q, Paletz E, Benca RM (2013) Upregulation of gene expression in reward-modulatory striatal opioid systems by sleep loss. *Neuropsychopharmacology* 38:2578-2587
4. Bayne M, Alvarsson A, Devarakonda K, Li R, Jimenez-Gonzalez M, Garibay D, Conner K, Varghese M, Serasinghe MN, Chipuk JE, Hof PR, Stanley SA (2020) Repeated hypoglycemia remodels neural inputs and disrupts mitochondrial function to blunt glucose-inhibited GHRH neuron responsiveness. *JCI Insight* 5
5. Benedict C, Brooks SJ, O'Daly OG, Almen MS, Morell A, Aberg K, Gingnell M, Schultes B, Hallschmid M, Broman JE, Larsson EM, Schiöth HB (2012) Acute sleep deprivation enhances the brain's response to hedonic food stimuli: an fMRI study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E443-E447
6. Benedict C, Hallschmid M, Lassen A, Mahnke C, Schultes B, Schiöth HB, Born J, Lange T (2011) Acute sleep deprivation reduces energy expenditure in healthy men. *Am J Clin Nutr* 93:1229-1236
7. Benton D, Young HA (2016) A meta-analysis of the relationship between brain dopamine receptors and obesity: a matter of changes in behavior rather than food addiction? *Int J Obes (Lond)* 40 Suppl 1:S12-21
8. Berezin A (2016) Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes Metab Syndr* 10:S176-183
9. Berridge KC (2018) Evolving Concepts of Emotion and Motivation. *Front Psychol* 9:1647
10. Berridge KC (1996) Food reward: brain substrates of wanting and liking. *Neurosci Biobehav Rev* 20:1-25
11. Berridge KC, Robinson TE (2003) Parsing reward. *Trends Neurosci* 26:507-513
12. Berridge KC, Robinson TE, Aldridge JW (2009) Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning. *Curr Opin Pharmacol* 9:65-73

13. Birbaumer N, Schmidt RF (2010a) Motivation und Sucht. In *Birbaumer N, Schmidt RF: Biologische Psychologie*, 7. Aufl. , 662,670-675, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
14. Birbaumer N, Schmidt RF (2010b) Wach- Schlaf- Rhythmus und Aufmerksamkeit. In *Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen.*, 31. Aufl., 186- 187, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
15. Bixler E (2009) Sleep and society: an epidemiological perspective. *Sleep Med* 10 Suppl 1:S3-S6
16. Bonnet MH, Arand DL (1995) We are chronically sleep deprived. *Sleep* 18:908-911
17. Bragulat V, Dziedzic M, Bruno C, Cox CA, Talavage T, Considine RV, Kareken DA (2010) Food-related odor probes of brain reward circuits during hunger: a pilot fMRI study. *Obesity (Silver Spring)* 18:1566-1571
18. Bremer JP, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schmid S, Schultes B (2009) Hypoglycemia unawareness in older compared with middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32:1513-1517
19. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D (2010) Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 91:1550-1559
20. Broussard JL, Kilkus JM, Delebecque F, Abraham V, Day A, Whitmore HR, Tasali E (2016) Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity (Silver Spring)* 24:132-138
21. Calvin AD, Carter RE, Adachi T, Macedo PG, Albuquerque FN, van der Walt C, Bukartyk J, Davison DE, Levine JA, Somers VK (2013) Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest* 144:79-86
22. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV (1996) Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348:159-161
23. Castaneda TR, Tong J, Datta R, Culler M, Tschop MH (2010) Ghrelin in the regulation of body weight and metabolism. *Front Neuroendocrinol* 31:44-60
24. Chan O, Cheng H, Herzog R, Czyzyk D, Zhu W, Wang A, McCrimmon RJ, Seashore MR, Sherwin RS (2008) Increased GABAergic tone in the ventromedial

- hypothalamus contributes to suppression of counterregulatory responses after antecedent hypoglycemia. *Diabetes* 57:1363-1370
25. Chmurzynska A, Mlodzik-Czyzewska MA, Radziejewska A, Wiebe DJ (2021) Hedonic Hunger Is Associated with Intake of Certain High-Fat Food Types and BMI in 20- to 40-Year-Old Adults. *J Nutr* 151:820-825
 26. Chowdhury GMI, Wang P, Ciardi A, Mamillapalli R, Johnson J, Zhu W, Eid T, Behar K, Chan O (2017) Impaired Glutamatergic Neurotransmission in the Ventromedial Hypothalamus May Contribute to Defective Counterregulation in Recurrently Hypoglycemic Rats. *Diabetes* 66:1979-1989
 27. Cifuentes L, Acosta A (2021) Homeostatic regulation of food intake. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*:101794
 28. Comings DE, Blum K (2000) Reward deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders. *Prog Brain Res* 126:325-341
 29. Cryer PE (2013) Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 369:362-372
 30. Cryer PE (1999) Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:495-500
 31. Cryer PE, Davis SN, Shamon H (2003) Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26:1902-1912
 32. Cryer PE, Fisher JN, Shamon H (1994) Hypoglycemia. *Diabetes Care* 17:734-755
 33. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE (1993) Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *The Journal of clinical investigation* 91:819-828
 34. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S (2003) Chronic stress and obesity: a new view of "comfort food". *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:11696-11701
 35. Davis C, Strachan S, Berkson M (2004) Sensitivity to reward: implications for overeating and overweight. *Appetite* 42:131-138
 36. Davis MR, Shamon H (1991) Counterregulatory adaptation to recurrent hypoglycemia in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 73:995-1001

37. de Guia RM, Hassing AS, Skov LJ, Ratner C, Plucinska K, Madsen S, Diep TA, Dela Cruz GV, Trammell SAJ, Sustarsic EG, Emanuelli B, Gillum MP, Gerhart-Hines Z, Holst B, Treebak JT (2020) Fasting- and ghrelin-induced food intake is regulated by NAMPT in the hypothalamus. *Acta Physiol (Oxf)* 228:e13437
38. Defour M, Hooiveld G, van Weeghel M, Kersten S (2020) Probing metabolic memory in the hepatic response to fasting. *Physiol Genomics* 52:602-617
39. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R (1979) Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237:E214-E223
40. Deutsche Diabetes Gesellschaft (2018) *S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes*. https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/S3-LL-Therapie-Typ-1-Diabetes-Auflage-2-Langfassung-09042018.pdf. Zugriffdatum: 03.12.2020.
41. Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci* 11:114-126
42. Duncan KH, Bacon JA, Weinsier RL (1983) The effects of high and low energy density diets on satiety, energy intake, and eating time of obese and nonobese subjects. *Am J Clin Nutr* 37:763-767
43. Eikemo M, Loseth GE, Johnstone T, Gjerstad J, Willoch F, Leknes S (2016) Sweet taste pleasantness is modulated by morphine and naltrexone. *Psychopharmacology (Berl)* 233:3711-3723
44. Fan X, Ding Y, Brown S, Zhou L, Shaw M, Vella MC, Cheng H, McNay EC, Sherwin RS, McCrimmon RJ (2009) Hypothalamic AMP-activated protein kinase activation with AICAR amplifies counterregulatory responses to hypoglycemia in a rodent model of type 1 diabetes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1702-1708
45. Finlayson G, King N, Blundell JE (2007) Is it possible to dissociate 'liking' and 'wanting' for foods in humans? A novel experimental procedure. *Physiol Behav* 90:36-42
46. Folstein MF, Luria R (1973) Reliability, validity, and clinical application of the Visual Analogue Mood Scale. *Psychol Med* 3:479-486
47. Friedman MI, Granneman J (1983) Food intake and peripheral factors after recovery from insulin-induced hypoglycemia. *Am J Physiol* 244:R374-382

48. Fruehwald-Schultes B, Born J, Kern W, Peters A, Fehm HL (2000) Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care* 23:1059-1066
49. Fruehwald-Schultes B, Kern W, Oltmanns KM, Sopke S, Toschek B, Born J, Fehm HL, Peters A (2001) Metformin does not adversely affect hormonal and symptomatic responses to recurrent hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4187-4192
50. Greer SM, Goldstein AN, Walker MP (2013) The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain. *Nat Commun* 4:2259
51. Gruzdeva O, Borodkina D, Uchasova E, Dyleva Y, Barbarash O (2019) Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 12:191-198
52. Guo Y, Miller MA, Cappuccio FP (2021) Short duration of sleep and incidence of overweight or obesity in Chinese children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31:363-371
53. Hedrington MS, Farmerie S, Ertl AC, Wang Z, Tate DB, Davis SN (2010) Effects of antecedent GABAA activation with alprazolam on counterregulatory responses to hypoglycemia in healthy humans. *Diabetes* 59:1074-1081
54. Heller SR, Cryer PE (1991) Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 40:223-226
55. Herold G (2015) Suchterkrankungen und Intoxikationen. In *Herold G: Innere Medizin*, 929-939, Herold, G, Köln
56. Hinz A, Daig I, Petrowski K, Braehler E (2012) Mood in the German population: norms of the Multidimensional Mood Questionnaire MDBF. *Psychother Psychosom Med Psychol* 62:52-57
57. Hogenkamp PS, Nilsson E, Nilsson VC, Chapman CD, Vogel H, Lundberg LS, Zarei S, Cedernaes J, Rangtell FH, Broman JE, Dickson SL, Brunstrom JM, Benedict C, Schioth HB (2013) Acute sleep deprivation increases portion size and affects food choice in young men. *Psychoneuroendocrinology* 38:1668-1674
58. Hogrefe Verlag (2019) *Regensburger Wortflüssigkeitstest*. <https://www.hogrefe.de/shop/regensburger-wortfluessigkeits-test.html>
Zugriffsdatum: 19.10.2021.

59. Honma A, Revell VL, Gunn PJ, Davies SK, Middleton B, Raynaud FI, Skene DJ (2020) Effect of acute total sleep deprivation on plasma melatonin, cortisol and metabolite rhythms in females. *Eur J Neurosci* 51:366-378
60. Hopkins M, Blundell J, Halford J, King N, Finlayson G (2016) The regulation of food intake in humans. *Endotext [Internet]*
61. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, Chen CH, Chou P, Chuang SY (2013) Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 36:894-900
62. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF (2007) *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Terminologie und technische Spezifikationen*. American Academy of Sleep Medicine. 1. Aufl., Steinkopff Verlag, Westchester
63. Idrizaj E, Garella R, Squecco R, Baccari MC (2020) Can adiponectin have an additional effect on the regulation of food intake by inducing gastric motor changes? *World J Gastroenterol* 26:2472-2478
64. International Diabetes Federation (2019) *IDF Diabetes Atlas 2019: Worldwide Toll of Diabetes*. <https://diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html>. Zugriffdatum: 21.10.2021.
65. Jäncke L (2017) *Lehrbuch Kognitive Neurowissenschaften*. 2. Aufl., 625-626, Hogrefe Verlag, Bern
66. Jänig W, Birbaumer N (2010) Motivation und Emotion. In *Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen.*, 31. Aufl., 219-236, Springer Medizin Verlag, Heidelberg
67. Jauch-Chara K, Schultes B (2010) Sleep and the response to hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:801-815
68. Jiménez-Montero J, Carvajal-Solórzano M, Mayra Villegas-Barakat M (2020) Reduction of Recurrent Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness in Type 2 Diabetes by Treatment Modification and Diabetes Education. *Diabetes Complications* 4:1-7
69. Kadowaki T, Yamauchi T (2005) Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 26:439-451
70. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K (2006) Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* 116:1784-1792

71. Khan MS, Aouad R (2017) The Effects of Insomnia and Sleep Loss on Cardiovascular Disease. *Sleep Med Clin* 12:167-177
72. Khubchandani J, Price JH (2020) Short Sleep Duration in Working American Adults, 2010-2018. *J Community Health* 45:219-227
73. Kim TW, Jeong JH, Hong SC (2015) The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism. *Int J Endocrinol* 2015:591729
74. Kim Y, Park D, Moon S, Jeon J, Kim H, Kim D, Lee K, Han S (2020) Hypoglycemia and Dementia Risk in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity-Score Matched Analysis of a Population-Based Cohort Study. *Diabetes Metab J* 44:125–133
75. Klement J, Pais I, Hallschmid M, Hubold C, Knispel A, Oltmanns KM, Schultes B, Born J, Peters A (2009) Blocking AMPA receptor signalling by caroverine infusion does not affect counter-regulation of hypoglycaemia in healthy men. *Diabetologia* 52:1192-1196
76. Klement J, Pais I, Strube J, Lehnert H, Peters A, Hallschmid M, Born J (2013) NMDA receptor blockade by memantine does not prevent adaptation to recurrent hypoglycaemia in healthy men. *Diabetes Obes Metab* 15:310-315
77. Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E (2007) The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 11:163-178
78. Koella WP (1988) *Die Physiologie des Schlafes: Eine Einführung*. 1. Aufl., 18-33, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York
79. Korbonits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB (2004) Ghrelin--a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 25:27-68
80. Laitinen T, Huopio H, Vauhkonen I, Camaro C, Hartikainen J, Laakso M, Niskanen L (2003) Effects of euglycaemic and hypoglycaemic hyperinsulinaemia on sympathetic and parasympathetic regulation of haemodynamics in healthy subjects. *Clin Sci (Lond)* 105:315-322
81. Lange T, Dimitrov S, Bollinger T, Diekelmann S, Born J (2011) Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol* 187:283-290
82. Lenard NR, Zheng H, Berthoud HR (2010) Chronic suppression of μ -opioid receptor signaling in the nucleus accumbens attenuates development of diet-induced obesity in rats. *Int J Obes (Lond)* 34:1001-1010

83. Li W, Wu M, Yuan F, Zhang H (2018) Sugary beverage consumption mediates the relationship between late chronotype, sleep duration, and weight increase among undergraduates: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 23:63
84. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, Shan PF (2020) Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep* 10:14790
85. Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U, Macdonald IA (1992) Arterial, arterialized venous, venous and capillary blood glucose measurements in normal man during hyperinsulinaemic euglycaemia and hypoglycaemia. *Diabetologia* 35:287-290
86. Lombardo C, Ballezio A, Gasparini G, Cerolini S (2020) Effects of acute and chronic sleep deprivation on eating behaviour. *Clinical Psychologist* 24:64-72
87. Lowe MR, Butryn ML (2007) Hedonic hunger: a new dimension of appetite? *Physiol Behav* 91:432-439
88. Ma Y, Wang Q, Joe D, Wang M, Whim MD (2018) Recurrent hypoglycemia inhibits the counterregulatory response by suppressing adrenal activity. *The Journal of clinical investigation* 128:3866-3871
89. Malhotra RK, Avidan AY (2014) Sleep Stages and Scoring Technique. In *Chokroverty S, Thomas SJ (Hrsg.): Atlas of Sleep Medicine, 2. Aufl., 77-87, Elsevier Verlag, London*
90. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Milliani A, Moss AJ, Schwartz PJ (1996) Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 17:354-381
91. Malik VS, Pan A, Willett WC, Hu FB (2013) Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 98:1084-1102
92. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A (2011) Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301:E567-E584
93. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, Wright KP, Jr. (2013) Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:5695-5700

94. Martin-Timon I, Del Canizo-Gomez FJ (2015) Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 6:912-926
95. Martin LE, Holsen LM, Chambers RJ, Bruce AS, Brooks WM, Zarcone JR, Butler MG, Savage CR (2010) Neural mechanisms associated with food motivation in obese and healthy weight adults. *Obesity (Silver Spring)* 18:254-260
96. Maurer JT, Schredl M, Weeß HG (2018) Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In *Stuck BA, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß HG: Praxis der Schlafmedizin: Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern.*, 3. Aufl., 5, Springer Verlag Berlin, Heidelberg
97. McAulay V, Deary IJ, Frier BM (2001) Symptoms of hypoglycaemia in people with diabetes. *Diabet Med* 18:690-705
98. McCrimmon RJ (2021) Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. *Diabetologia* 64:971-977
99. McNeil J, Forest G, Hintze LJ, Brunet JF, Finlayson G, Blundell JE, Doucet E (2017) The effects of partial sleep restriction and altered sleep timing on appetite and food reward. *Appetite* 109:48-56
100. Meier U, Gressner AM (2004) Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 50:1511-1525
101. Meyhöfer S, Wilms B, Oster H, Schmid SM (2019) Bedeutung des zirkadianen Schlafrhythmus für den Energiestoffwechsel. *Internist (Berl)* 60:122-127
102. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, Perriello G, Calderone S, Platanisiotis D, Rambotti A, Raptis S, Brunetti P, Cryer P, et al. (1993) Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 329:834-839
103. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J (1991) Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 260:E67-E74
104. Molina PE, Abumrad NN (2001) Contribution of excitatory amino acids to hypoglycemic counter-regulation. *Brain Res* 899:201-208
105. Morales I, Berridge KC (2020) 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications. *Physiol Behav* 227:113152

106. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289-295
107. Muneer M (2021) Hypoglycaemia. *Adv Exp Med Biol* 1307:43-69
108. Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Kasza K, Schoeller DA, Penev PD (2009) Sleep curtailment is accompanied by increased intake of calories from snacks. *Am J Clin Nutr* 89:126-133
109. Nonogaki K (2008) Ghrelin and feedback systems. *Vitam Horm* 77:149-170
110. Olde Bekkink M, Koeneman M, de Galan BE, Bredie SJ (2019) Early Detection of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Heart Rate Variability Measured by a Wearable Device. *Diabetes Care* 42:689-692
111. Parameswaran G, Ray DW (2021) Sleep, circadian rhythms, and type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*
112. Pejovic S, Vgontzas AN, Basta M, Tsaousoglou M, Zoumakis E, Vgontzas A, Bixler EO, Chrousos GP (2010) Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss. *J Sleep Res* 19:552-558
113. Pelchat ML, Johnson A, Chan R, Valdez J, Ragland JD (2004) Images of desire: food-craving activation during fMRI. *Neuroimage* 23:1486-1493
114. Pierce RC, Kumaresan V (2006) The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev* 30:215-238
115. Pohl J, Frohnau G, Kerner W, Fehm-Wolfsdorf G (1997) Symptom awareness is affected by the subjects' expectations during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes Care* 20:796-802
116. Reng R, Onwuegbuzie G (2021) Diabetes and sleep. *New Nigerian Journal of Clinical Research* 10:1
117. Ribeiro G, Camacho M, Santos O, Pontes C, Torres S, Oliveira-Maia AJ (2018) Association between hedonic hunger and body-mass index versus obesity status. *Sci Rep* 8:5857
118. Rickels MR (2019) Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1454:68-79

119. Rissanen A, Hakala P, Lissner L, Mattlar CE, Koskenvuo M, Ronnema T (2002) Acquired preference especially for dietary fat and obesity: a study of weight-discordant monozygotic twin pairs. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:973-977
120. Robinson TE, Berridge KC (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev* 18:247-291
121. Rosa Neto JC, Lira FS, Venancio DP, Cunha CA, Oyama LM, Pimentel GD, Tufik S, Oller do Nascimento CM, Santos RV, de Mello MT (2010) Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids Health Dis* 9:125
122. Rossi MA, Stuber GD (2018) Overlapping Brain Circuits for Homeostatic and Hedonic Feeding. *Cell Metab* 27:42-56
123. Saelens BE, Epstein LH (1996) Reinforcing value of food in obese and non-obese women. *Appetite* 27:41-50
124. Sampasa-Kanyinga H, Hamilton HA, Chaput JP (2018) Sleep duration and consumption of sugar-sweetened beverages and energy drinks among adolescents. *Nutrition* 48:77-81
125. Schachinger H, Port J, Brody S, Linder L, Wilhelm FH, Huber PR, Cox D, Keller U (2004) Increased high-frequency heart rate variability during insulin-induced hypoglycaemia in healthy humans. *Clin Sci (Lond)* 106:583-588
126. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Bandorf N, Born J, Schultes B (2007) Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3044-3051
127. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Born J, Schultes B (2008) A single night of sleep deprivation increases ghrelin levels and feelings of hunger in normal-weight healthy men. *J Sleep Res* 17:331-334
128. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, Wilms B, Benedict C, Lehnert H, Born J, Schultes B (2009) Short-term sleep loss decreases physical activity under free-living conditions but does not increase food intake under time-deprived laboratory conditions in healthy men. *Am J Clin Nutr* 90:1476-1482
129. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B (2015) The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol* 3:52-62
130. Schultes B, Ernst B, Wilms B, Thurnheer M, Hallschmid M (2010) Hedonic hunger is increased in severely obese patients and is reduced after gastric bypass surgery. *Am J Clin Nutr* 92:277-283

131. Schultes B, Schmid SM, Peters A, Born J, Fehm HL (2005) Sleep loss and the development of diabetes: a review of current evidence. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 113:563-567
132. Schwartz MW, Morton GJ (2002) Obesity: keeping hunger at bay. *Nature* 418:595-597
133. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG (2000) Central nervous system control of food intake. *Nature* 404:661-671
134. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, Rong Y, Jackson CL, Hu FB, Liu L (2015) Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 38:529-537
135. Shibata R, Ouchi N, Murohara T (2009) Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J* 73:608-614
136. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E (1999) Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354:1435-1439
137. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E (2004) Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141:846-850
138. Sprague JE, Arbelaez AM (2011) Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev* 9:463-473; quiz 474-465
139. St-Onge MP, McReynolds A, Trivedi ZB, Roberts AL, Sy M, Hirsch J (2012) Sleep restriction leads to increased activation of brain regions sensitive to food stimuli. *Am J Clin Nutr* 95:818-824
140. St-Onge MP, Roberts AL, Chen J, Kelleman M, O'Keeffe M, RoyChoudhury A, Jones PJ (2011) Short sleep duration increases energy intakes but does not change energy expenditure in normal-weight individuals. *Am J Clin Nutr* 94:410-416
141. St-Onge MP, Wolfe S, Sy M, Shechter A, Hirsch J (2014) Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes (Lond)* 38:411-416
142. Stanley S, Moheet A, Seaquist E (2019) Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocrine Reviews* 40:768-788

143. Stein PK, Pu Y (2012) Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 16:47-66
144. Summala H, Mikkola T (1994) Fatal accidents among car and truck drivers: effects of fatigue, age, and alcohol consumption. *Hum Factors* 36:315-326
145. Suyama S, Lei W, Kubota N, Kadowaki T, Yada T (2017) Adiponectin at physiological level glucose-independently enhances inhibitory postsynaptic current onto NPY neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neuropeptides* 65:1-9
146. Suyama S, Maekawa F, Maejima Y, Kubota N, Kadowaki T, Yada T (2016) Glucose level determines excitatory or inhibitory effects of adiponectin on arcuate POMC neuron activity and feeding. *Sci Rep* 6:30796
147. Testa R, Bonfigli A, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A (2017) The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* 9:437
148. Theilade S, Christensen MB, Vilsboll T, Knop FK (2021) An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes Obes Metab* 23 Suppl 1:17-35
149. Tong Q, Ye C, McCrimmon RJ, Dhillon H, Choi B, Kramer MD, Yu J, Yang Z, Christiansen LM, Lee CE, Choi CS, Zigman JM, Shulman GI, Sherwin RS, Elmquist JK, Lowell BB (2007) Synaptic glutamate release by ventromedial hypothalamic neurons is part of the neurocircuitry that prevents hypoglycemia. *Cell Metab* 5:383-393
150. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S (2001) Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun* 281:1220-1225
151. Trepel M (2015) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 6. Aufl., 208, Elsevier Verlag, München
152. Tripathy D, Wessman Y, Gullström M, Tuomi T, Groop L (2003) Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp. *Diabetes Care* 26:1395-1401
153. Tywanek E, Trojanowska P, Woźniak M, Wronecki J, Zwolak A, Łuczyk R (2019) Causes of hypoglycemia. *Journal of Education, Health and Sport* 9:905-911

154. Vabø M, Hansen H (2014) The relationship between food preferences and food choice: a theoretical discussion. *International Journal of Business and Social Science* 5
155. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, Pannain S, Penev P, Tasali E, Spiegel K (2007) Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res* 67 Suppl 1:2-9
156. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R (2008) Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 9 Suppl 1:S23-S28
157. Vlcek M, Radikova Z, Penesova A, Kvetnansky R, Imrich R (2008) Heart rate variability and catecholamines during hypoglycemia and orthostasis. *Auton Neurosci* 143:53-57
158. Voss U (2004) Functions of sleep architecture and the concept of protective fields. *Rev Neurosci* 15:33-46
159. Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W, Netusil N, Fowler JS (2001) Brain dopamine and obesity. *Lancet* 357:354-357
160. Wang L, Li X, Wang Z, Bancks MP, Carnethon MR, Greenland P, Feng YQ, Wang H, Zhong VW (2021) Trends in Prevalence of Diabetes and Control of Risk Factors in Diabetes Among US Adults, 1999-2018. *JAMA*
161. Wansink B, Cheney MM, Chan N (2003) Exploring comfort food preferences across age and gender. *Physiol Behav* 79:739-747
162. Watts AG (2012) Neuroendocrine Regulation of Food Intake. In *Fink G, Pfaff D, Levine J: Handbook of Neuroendocrinology*, 1. Aufl., 331-354, Academic Press/Elsevier, Amsterdam/ Boston
163. Wen S, Wang C, Gong M, Zhou L (2019) An overview of energy and metabolic regulation. *Sci China Life Sci* 62:771-790
164. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV (2009) Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301:1565-1572
165. WHO (2020) *Obesity and Overweight* <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>. Zugriffsdatum: 04.12.2020.
166. Wieggers EC, Rooijackers HM, Tack CJ, Heerschap A, de Galan BE, van der Graaf M (2016) Brain Lactate Concentration Falls in Response to Hypoglycemia in

Patients With Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia.
Diabetes 65:1601-1605

167. Yeomans MR, Gray RW (2002) Opioid peptides and the control of human ingestive behaviour. *Neurosci Biobehav Rev* 26:713-728
168. Yu YH (2017) Making sense of metabolic obesity and hedonic obesity. *J Diabetes* 9:656-666
169. Yun J, Park Y, Han K, Cha S, Ahn Y, Ko S (2019) Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 18:103
170. Zhang W, Waise TMZ, Toshinai K, Tsuchimochi W, Naznin F, Islam MN, Tanida R, Sakoda H, Nakazato M (2020) Functional interaction between Ghrelin and GLP-1 regulates feeding through the vagal afferent system. *Sci Rep* 10:18415
171. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE (2021) Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res* 128:136-149
172. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, Jelic S, Stern Y, Bartels MN, Demeersman RE, Basner RC (2005) Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol (1985)* 98:2024-2032

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

Abb. 1: Hypnogramm mit typischer Schlafarchitektur. Aufgetragen sind die einzelnen Schlafstadien sowie die Movement Arousals (MA) gegen die Zeit im Verlauf der Nacht. W= Wach-Stadium, REM= rapid eye movement-Schlaf, N1= Schlafstadium 1, N2= Schlafstadium 2, N3= Schlafstadium 3	9
Abb. 2: Zerebrale Transmittersysteme für die Belohnungskomponenten „Liking“ (rot) und „Wanting“ (grün). Aus: Berridge KC 2018: Evolving Concepts of Emotion and Motivation (Berridge, 2018). Copyright © 2018 Berridge	15
Abb. 3: Schematischer Versuchsaufbau. Hypo 1= erste Hypoglykämie, H2= zweite Hypoglykämie, Hypo 3= dritte Hypoglykämie, TB= Testbuffet. Rote Pfeile zeigen Zeitpunkte der „Liking“/ „Wanting“-Testung an	19
Abb. 4: Symptom-Evaluation während der Unterzuckerung. Große Pfeile = VAS, SRS und MDBF, kleine Pfeile= VAS, SRS. BZ= Blutzucker	24
Abb. 5: Autonome (A) und neuroglykopene (B) Symptome während der Hypoglykämie in der SRS	30
Abb. 6: Gesamtbefinden in der Baseline Phase und im Verlauf des hypoglykämischen Clampversuches.....	31
Abb. 7: Mittels VAS erfasster Hunger (A) und Sättigung (B) in der Baseline und im Verlauf der Hypoglykämie	31
Abb. 8: LF/HF-Ratio (A) und RMSSD (B) in 6- minütigem Intervall während der Hypoglykämie	32
Abb. 9: Morgendliche Ghrelinwerte	33
Abb. 10: Morgendliche Adiponektinwerte	33
Abb. 11: „Liking“ an Tag 2 und 3. Nach Schlafenzug zeigt sich ein höheres „Liking“ für hochkalorische, nicht süße Nahrungsmittel (* p=0,018). hcs= hochkalorisch, süß, hcns= hochkalorisch, nicht süß, lc= niedrigkalorisch	34
Abb. 12: „Wanting“ an Tag 2 und 3. Nach Schlafenzug zeigt sich ein höheres „Wanting“ für hochkalorische, nicht süße Nahrungsmittel (***) p<0,001). hcs= hochkalorisch, süß, hcns= hochkalorisch, nicht süß, lc= niedrigkalorisch	34
Abb. 13: Anzahl der verzehrten Kalorien im Testbuffet	35
Abb. 14: Verzehrte Menge an Kohlenhydraten, Fett und Eiweiß im Testbuffet.....	35

Abb. 15: Verzehrte Menge an Kalorien über hochkalorische bzw. niedrigkalorische Nahrungsmittel	36
Abb. 16: Anzahl der über zuckerhaltige Getränke konsumierten Kilokalorien.....	36
Abb. 17: Durchschnittliche Reaktionsgeschwindigkeit (A) in Millisekunden und Treffergenauigkeit (B) im Vigilanz-Test.....	38
Abb. 18: Anzahl der genannten Wörter im Wortflüssigkeitstest.....	38

Tabellen

Tabelle 1 Schlafparameter in der Erholungsnacht nach Schlafdeprivation und unter Kontrollbedingungen.....	29
Tabelle 2 Übersicht der verzehrten Mengen im Testbuffet in den jeweiligen Kategorien.	37

Anhang

1. Mahlzeiten

1.1. Mittagessen Tag 1

Menge	Zutaten	kcal	EW g	F g	KH g
Mittagessen					
Hähnchenbrustfilet gebr.					
160	Gramm TK Hähnchenbrustfilet	181	37,9	2	3
Zwischensumme		181	37,9	2	3
Petersiliensauce					
10	Gramm Pflanzenmargarine	71	0,0	8	0
10	Gramm Mehl	34	1,0	0	7
125	Gramm Milch 3,5% Fett	81	4,2	4	6
2	Gramm Petersilie	1	0,1	0	0
Salz, Pfeffer, Muskat					
Zwischensumme		187	5,3	13	13
Kartoffeln					
250	Gramm Kartoffeln	175	4,7	0	37
Salz					
Zwischensumme		175	4,7	0	37
Gemüse: Kohlrabi, Bohnen, Karotten, Erbsen, Blumenkohl					
200	Gramm TK Fit-Mischung	70	2,6	1	118
15	Gramm Butter	111	0,1	12	0
Salz, Pfeffer					
Zwischensumme		181	2,7	14	118
Salat					
30	Gramm Eisbergsalat	4	0,3	0	0
100	Gramm Tomaten	17	0,9	0	3
100	Gramm Gurken	12	0,6	0	2
50	Gramm Gemüsemais	47	1,7	1	8
50	Gramm Dressing Ami Fit	106	0,4	9	5
Zwischensumme		185	4,0	10	18
Pfirsichquarkspeise					
150	Gramm Speisequark 40 % Fett	213	13,5	15	5
30	Gramm Milch 3,5% Fett	20	1,0	1	1
10	Gramm Zucker	41	0,0	0	10
50	Gramm Pfirsich ohne Zucker	21	0,4	0	4
2	Gramm Zitronensaft	1	0,0	0	0
Zwischensumme		294	14,9	17	21
Gesamt		1204	69,6	56	210

Nährstoffrelation

Energiewert 1204 kcal
5036 kj

	Menge	rel.
Eiweiß	69,6 g	17 %
Fett	56 g	31 %
Kohlenhydrate	210 g	52 %

1.2. Zwischenmahlzeit Tag 1

Menge	Zutaten	kcal	EW g	F g	KH g
Tag 1: Snack-Mahlzeit					
50	Gramm Mischbrot	99	2,7	1	20
15	Gramm Butter	111	0,1	12	0
30	Gramm Magerquark	22	4,1	0	1
40	Gramm Edamer	126	10,4	9	0
125	Gramm Fruchtjoghurt 3,5 %	130	4,8	3	19
200	Gramm Orangensaft	86	2,0	0	18
Zwischensumme		574	24,0	26	59
Gesamt		574	24,0	26	59

Nährstoffrelation

Energiewert 574 kcal
 2414 kj

	Menge	rel.
Eiweiß	24,0 g	17 %
Fett	26 g	41 %
Kohlenhydrate	59 g	42 %

1.3. Abendmahlzeit Tag 1

Menge	Zutaten	kcal'	EW'	F'	KH'
			g	g	g
Tag 1: Abendessen 1					
50	Gramm Vollkornbrot	122	4,4	3	16
15	Gramm Butter	111	0,1	12	0
25	Gramm Geflügelwurst zusätzlich (mit Teller und Besteck)	38	6,5	1	0
Zwischensumme		271	11,0	17	16
Tag 1: Abendessen 2					
50	Gramm Weißbrot-Weizenbrot	121	4,1	1	24
15	Gramm Butter	111	0,1	12	0
20	Gramm Edamer mind. 40% Fett i. zusätzlich (mit Teller und Besteck)	63	5,2	5	0
Zwischensumme		295	9,4	18	25
Tag 1: Abendessen 3					
125	Gramm Fruchtojoghurt 1,5% Fett	104	4,4	2	17
120	Gramm Banane 150 g mit Schale	108	1,4	0	24
Zwischensumme		212	5,8	2	41
Gesamt		778	26,2	37	82

Nährstoffrelation

Energiewert 778 kcal
 3255 kj

	Menge	rel.
Eiweiß ¹	26,2 g	14 %
Fett ¹	37 g	43 %
Kohlenhydrate ¹	82 g	43 %

1.4. Frühstück Tag 2

Menge	Zutaten	kcal	EW g	F g	KH g
Tag 2: Standard-Frühstück 600 kcal					
50	Gramm Brötchen	142	5,0	1	28
60	Gramm Roggenbrötchen	161	6,3	1	31
15	Gramm Butter	111	0,1	12	0
40	Gramm Konfitüre	111	0,1	0	27
30	Gramm Geflügelwurst	46	7,8	2	0
40	Gramm Magerquark	29	5,4	0	1
Zwischensumme		600	24,6	16	87
Gesamt		600	24,6	16	87

Nährstoffrelation

Energiewert 600 kcal
 2511 kJ

	Menge	rel.
Eiweiß	24,6 g	17 %
Fett	16 g	24 %
Kohlenhydrate	87 g	59 %

1.5. Mittagessen Tag 2

Menge	Zutaten	kcal	EW g	F g	KH g
Hähnchengeschnetzeltes					
10	Gramm Pflanzenmargarine	72	0,0	8	0
50	Gramm Zwiebeln	14	0,6	0	2
10	Gramm Tomatenmark	4	0,2	0	1
125	Gramm TK Paprikastreifen	39	1,6	1	6
25	Gramm Erbsen TK	13	0,5	0	1
80	Gramm Wasser	0	0,0	0	0
25	Gramm Schlagsahne	76	0,6	8	1
10	Gramm Mehl	34	1,0	0	7
125	Gramm Hähnchenbrustfilet	141	29,6	2	2
	Salz, Pfeffer,				
	Zwischensumme	392	34,2	19	21
Butterreis					
60	Gramm Langkornreis roh	211	3,9	0	47
180	Gramm Wasser	0	0,0	0	0
15	Gramm Butter	111	0,1	12	0
	Salz				
	Zwischensumme	322	4,0	13	47
Gemischter Salat					
50	Gramm Eisberg	7	0,5	0	1
100	Gramm Gurken	12	0,6	0	2
60	Gramm Gemüsemais	56	2,1	1	10
100	Gramm Tomaten	17	0,9	0	3
30	Gramm Karottenstreifen	10	0,3	0	2
50	Gramm Joghurt 3,5%	34	2,0	2	2
5	Gramm Mayonnaise	24	0,0	2	0
5	Gramm Zitronensaft	2	0,0	0	0
1	Gramm Schnittlauch	0	0,0	0	0
1	Gramm Petersilie	1	0,0	0	0
1	Gramm Dill	0	0,0	0	0
	Salz, Pfeffer				
	Zwischensumme	161	6,5	6	20
Vanillepudding mit Obstsalat					
200	Gramm Milch fettarm 1,5 %	96	6,8	3	10
14	Gramm Vanillepuddingpulver	49	0,1	0	12
15	Gramm Zucker	61	0,0	0	15
200	Gramm Obstsalat	92	1,4	0	20
	Zwischensumme	298	8,2	4	56
	Gesamt	1174	52,9	41	145

Nährstoffrelation

Energiewert 1174 kcal
4909 kj

	Menge	rel.
Eiweiß	52,9 g	18 %
Fett	41 g	31 %
Kohlenhydrate	145 g	50 %

1.6. Abendmahlzeit Tag 2

Menge	Zutaten	kcal	EW g	F g	KH g
Tag 2: Abendessen					
180 Gramm	Vollkornbrot 2 Scheiben	472	15,8	12	58
15 Gramm	Butter (2 P à 15g)	111	0,1	12	0
40 Gramm	Edamer 40% Fett	126	10,4	9	0
30 Gramm	Geflügelwurst	46	7,8	2	0
100 Gramm	Tomate	20	0,9	0	3
100 Gramm	Gurke	14	0,6	0	2
125 Gramm	Fruchtjoghurt 1,5% Fett	105	4,4	2	17
150 Gramm	Apfel	98	0,5	0	22
160 Gramm	Banane (200 g mit Schale)	149	1,8	0	32
Zwischensumme		1141	42,4	38	133
Gesamt		1141	42,2	38	133

Nährstoffrelation

Energiewert 1141 kcal
 4778 kj

	Menge	rel.
Eiweiß	42,4 g	16%
Fett	38 g	31 %
Kohlenhydrate	133 g	49 %

1.7. Testbuffet Tag 3

Menge	Zutaten	kcal	EW	F	KH
			g	g	g
Tag 3: Testbuffet - Mittagessen					
1000	Gramm Kakaotrunk 0,3 % Fett (2 x 500 ml)	530	35,0	2	92
250	Gramm Weizenbrötchen (5 Stück)	710	25,2	5	140
180	Gramm Vollkornbrot (3 Sch. à 60 g)	437	15,8	12	58
30	Gramm Weißbrot (1 Sch. à 30g)	73	2,5	0	15
120	Gramm Butter (8 P. à 15 g)	889	0,8	100	1
50	Gramm Konfitüre (2 P. à 25 g)	139	0,1	0	34
50	Gramm Nuss-Nougat (2 P. à 20g)	289	1,7	19	27
40	Gramm Honig (2 P. à 20g)	122	0,2	0	30
40	Gramm Geflügelwurst	61	10,3	2	0
40	Gramm Salami	159	8,1	14	0
100	Gramm Edamer 40% F. i. Tr.	316	26,1	23	0
33	Gramm Philadelphia (2 P. à 16,65g)	96	2,1	9	1
40	Gramm Buko Kräuter (2 P. à 20g)	82	3,3	7	1
125	Gramm Fruchtquark	108	11,3	5	5
500	Gramm Orangensaft (2 P. à 250 ml)	215	5,0	0	45
130	Gramm Apfel roh (1 Stück)	79	0,4	0	19
160	Gramm Banane roh (1 Stück)	144	1,8	0	32
130	Gramm Birne roh (1 Stück)	68	0,6	0	16
130	Gramm Apfelsinen (1 Stück)	56	1,3	0	11
80	Gramm Mandarine (1 Stück)	40	0,6	0	8
125	Gramm Vanillepudding	155	3,9	4	25
	Zwischensumme	4768	156,2	204	560
	Gesamt	4768	156,2	204	560

Nährstoffrelation

Energiewert 4768 kcal
19970 kj

	Menge	rel.
Eiweiß	156,2 g	13 %
Fett	204 g	39 %
Kohlenhydrate	560 g	48 %

2. Psychologische Fragebögen

2.1. MDBF

	„Bedingung“	„Zeit“	Interaktionseffekt
Gesamtbefinden	0,529	0,004	0,214
Stimmung	0,584	0,032	0,825
Aktivität	0,435	<0,001	0,129
Innere Ruhe	0,907	0,013	0,433

Anmerkung. *p*- Werte aus der ANOVA für die Faktoren „Bedingung“, „Zeit“ und den Interaktionseffekt

2.2. VAS

	„Bedingung“	„Zeit“	Interaktionseffekt
Hunger	0,54	<0,001	0,82
Sattheit	0,224	<0,001	0,725
Konzentration	0,388	0,025	0,093
Fröhlichkeit	0,294	0,691	0,481
Ängstlichkeit	0,496	0,534	0,534
Stress	0,78	0,21	0,31
Schläfrigkeit	0,706	0,203	0,312

Anmerkung. *p*- Werte aus der ANOVA für die Faktoren „Bedingung“, „Zeit“ und den Interaktionseffekt

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich zunächst **Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer** für die Möglichkeit danken, meine Promotionsarbeit in dem Institut für Endokrinologie & Diabetes anzufertigen, für die Überlassung des Themas und die Betreuung und Ratschläge sowie der Bereitstellung aller erforderlichen Mittel und Räumlichkeiten.

Darüber hinaus möchte ich mich bei **Georg Serfling, PD Dr. oec. troph. Britta Wilms** sowie **Dr. med. Svenja Meyhöfer** für die Betreuung und Beratung während der Anfertigung dieser Arbeit bedanken.

Herzlicher Dank gilt zudem **Anne Windjäger**, die jederzeit tatkräftig mit Rat, Tat und aufmunternden Worten zur Seite stand.

Ich bedanke mich bei **Christiane Otten, Susanne Behling** und **Martina Grohs** für Organisation, Hormonbestimmungen und zahlreiche hilfreiche Ratschläge.

Dr. Matthias Mölle danke ich für die technische Einweisung und Hilfestellung rund um die EEGs und **Dr. Rodrigo Chamorro** danke ich für die Unterstützung bei der Auswertung der EEGs.

Auch **Leonie Rademacher** und **Flavia Ihling** möchte ich dafür danken, dass sie uns so gut in die Clampversuche eingewiesen haben und immer bereit waren, ihr Wissen mit uns zu teilen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Mitdotorandin **Svenja Werle** bedanken, für die gute Zusammenarbeit und die zahlreichen gemeinsamen Stunden.

Eigenständigkeitserklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel verwendet habe. Die Stellen, die anderen Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere weiterhin, dass ich die Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegen habe.

Lübeck, den 10.12.2021

Caroline Marie Müller