

Melatonin und Schlafparameter in Abhängigkeit von der vegetativen Ausgangslage – eine Pilotstudie

R. ZERM¹, M. KRÖZ¹, C. BARTSCH², HB. VON LAUE³, M. GIRKE¹

¹ Forschungsinstitut Havelhöhe (FIH)/Allgemeine Innere Abteilung Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin

² Medizinisch-Naturwissenschaftliches Forschungszentrum, Universität Tübingen

³ Onkologische Praxis, Öschelbronn

Melatonin und Schlafparameter in Abhängigkeit von der vegetativen Ausgangslage – eine Pilotstudie

■ Zusammenfassung

Einleitung: Die vegetative Ausgangslage (VegA) hat sich zur chronobiologischen Beurteilung von Reaktionsverläufen bewährt. Als Marker für die VegA wird der QPA (Puls-Atemquotient) herangezogen. Ein QPA > 4 zeigt eine sympathikotone, ein QPA < 4 eine vagotone Ausgangslage an. Wenig untersucht ist der Einfluss der VegA auf Schlafqualität und Melatoninsekretion.

Methoden: Bei 6 Probanden (2w/4m, Alter Mw = 31,3; SD = 2,42) wird 24 h fortlaufend Herzfrequenz, Körperkern- und Akraltemperatur sowie vierstündlich Serummelatonin bestimmt. Nachts erfolgt eine Quisi®-Messung. Fragebögen zur Schlafqualität und der HKF2.1 (autonome Regulation, aR) werden ausgefüllt. Neben der Nachtruhe sind vier mal 30 min Ruhezeiten einzuhalten. Aus der Herzrate wird mittels RSA-Analyse die Atemfrequenz und der QPA ermittelt.

Ergebnisse: Hoher QPA korreliert mit „weniger erholt am Morgen“ ($r = -0,8$; $p = 0,05$) und tendenziell weniger Tiefschlaf ($r = -0,77$; $p = 0,07$), hohe Herzfrequenz mit geringerer Schlafeffizienz ($r = -0,88$; $p = 0,019$). Hohes Melatonin (0 h + 4 h) korreliert mit hohem Ruhe-QPA ($r = 0,9$; $p = 0,037$), niedriger SDNN ($r = -0,9$; $p = 0,005$) und geringerer Schlafeffizienz ($r = -0,9$; $p = 0,037$). Hohe aR korreliert mit „guter Schlafqualität“ ($r = 0,88$; $p = 0,02$) und „erholter am Morgen“ ($r = 0,89$; $p = 0,016$).

Diskussion: Ein Zusammenhang zwischen VegA und Schlafqualität kann gezeigt werden. Sympathikotone schlafen schlechter und haben höhere nächtliche Melatoninspiegel. Erste explorative Bezüge von Ruhe-QPA und Schlafstadien können gezeigt werden. Die aR zeigt Bezüge zur Schlafqualität. Eine polysomnographische Überprüfung in einer größeren Studie ist erforderlich.

■ Schlüsselwörter

Schlafqualität, Sympathikotonie, Vagotonie, autonome Regulation, aR, Schlafstadien, Körpertemperatur, QPA, vegetative Ausgangslage

Melatonin and sleep parameters depending on the autonomous vegetative status—a pilot study

■ Abstract

Introduction: The individual autonomic condition (VegA) was used to evaluate chronobiological reactions. The marker used for the VegA was the QPA (pulse respiratory quotient). A QPA > 4 showed sympathicotonic, a QPA < 4 a vagotonic status. Little is known about the influence of VegA on sleep quality and melatonin secretion.

Methods: In 6 subjects (2f/4m, age Mw = 31.3, SD = 2.42), heart rate, body core and acral temperature were simultaneously recorded over 24 h, with melatonin collected every four hours. A Quisi® determination was done at night. Questionnaires on sleep quality and the HKF2.1 (autonomic Regulation, aR) had to be filled in. Apart from the night's rest, there had to be four rest periods of 30 min. Respiratory rate and QPA were calculated from the heart rate, using RSA analysis.

Results: High QPA correlated with “less rested in the morning” ($r = -0,8$, $p = 0,05$) and tended to less deep sleep ($r = -0,77$, $p = 0,07$), high heart rate correlated with lower sleep efficiency ($r = -0,88$, $p = 0,019$). High melatonin (0 h + 4 h) correlated with a high resting QPA ($r = 0,9$, $p = 0,037$), lower SDNN ($r = -0,9$, $p = 0,005$) and reduced sleep efficiency ($r = -0,9$; $p = 0,037$). High aR correlated with “good sleep quality” ($r = 0,88$, $p = 0,02$) and “more rested in the morning” ($r = 0,89$, $p = 0,016$).

Discussion: A relationship between VegA and sleep quality could be shown. High sympathetic tone leads to poorer sleep and higher night-time melatonin levels. First exploratory links between QPA and sleep stages could be shown. The aR showed relationship to sleep quality. Polysomnographic verification in a larger population is needed.

■ Keywords

Sleep quality
Sympathetic tone
Vagal tone
Autonomic regulation
aR
Sleep stages
Body-care-Temperature
QPA

Abkürzungen

Afr.	Atemfrequenz
AkT	Akraltemperatur
aR	Autonome Regulation
HF	High Frequency
Hfr.	Herzfrequenz
HKF	Havelhöher Konstitutionsfragebogen
HRV	Herzraten-Variabilität
KKT	Körperkerntemperatur
QPA	Quotient aus Puls/Atmung
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
SDNN	Standard-Abweichung aller gefilterten RR-Intervalle
SF-A/B	Schlaffragebogen state/trait
VegA	Vegetative Ausgangslage

Einleitung

A. Die Funktion der Epiphyse

Bei der Epiphyse (Zirbeldrüse, Pinealorgan) handelt es sich um ein in der Medizin über viele Jahrzehnte nahezu vergessenes Organ. Erst in den letzten 30 Jahren mit dem wachsenden Interesse der Chronobiologie und angrenzender Wissenschaften am Melatonin trat es stärker in den Fokus der naturwissenschaftlichen Medizin.

Beim Melatonin handelt es sich um ein Indolamin der Epiphyse, das bei Dunkelheit in der Nacht sekretiert und durch Licht inhibiert wird. Entsprechend ist der Serum-Spitzen Spiegel (Akrophase) gegen 3 Uhr morgens und das Minimum gegen 15 Uhr (1). Das Melatonin zeigt einen stabilen Circadianrhythmus und gilt als Leitmarker für den Tages- und Jahresrhythmus (2). Die Steuerung erfolgt vorwiegend über lichtabhängige Impulse vom Nucleus suprachiasmaticus (SCN), der als zentraler Oszillator, als sogenannte „Master-Clock“ oder innerer „Zeitgeber“ für andere Rhythmen betrachtet wird (3). In den letzten Jahren sind ausgiebige Untersuchungen zu den sogenannten „Clock-Genes“ erfolgt, welche deren Relevanz für die Ausrichtung der inneren Uhr unterstreichen (4). Der damit verbundenen Hoffnung eine einfache zentrale mechanistische „Ursache“ der „inneren Uhr“ gefunden zu haben, folgten schnell entgegengesetzte Befunde. So konnte gezeigt werden, dass Krankheit und Gesundheit aus chronobiologischer Sicht im Sinne eines hoch komplexen, interagierenden Systems zu verstehen ist, wobei neben der zentralen „Master Clock“ vielfältige periphere organbezogene Uhren bestehen. Die wechselseitige Synchronisation der zentralen und peripheren Impulse ist mit Gesundheit auf der einen Seite, Desynchronisation derselben mit Krankheit auf der anderen Seite assoziiert (5).

Die neuronale Verknüpfung von SCN und Pinealorgan erfolgt u. a. über sympathische Nervenfasern aus dem Ganglion cervicale superior, die das Schrittmacherenzym der Melatoninsynthese (Serotonin-N-Acetyltransferase) vorwiegend über β_1 -Rezeptoren aktivieren. Darüber hinaus bestehen aber auch Verbindungen unter Umgehung des SCN. Durch Lichteinwirkung kann über diese vorwiegend sympathischen Bahnen ebenfalls die

Melatoninsynthese inhibiert werden. Diese Impulse sind nur vom Licht und nicht von den endogenen Circadianrhythmen abhängig. Andererseits bestehen auch Bahnen von der Epiphyse zum Sympathikus, die eine Modulation des sympathischen Nervensystems durch die Epiphyse nahelegen (6). In der Tat konnten verstärkende und hemmende Effekte auf die vasokonstriktorische Wirkung von Noradrenalin bei Ratten nachgewiesen werden (7). Acetylcholin hingegen hemmt die sympathische Innervation (8).

In zahlreichen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass Melatonin vielfältige vegetative Einflüsse auf den Organismus hat. Es fördert aber die Schlafneigung, insbesondere den Rapid Eye Movement Sleep (REM), senkt die Körperkerntemperatur (KKT), erhöht die Akraltemperatur (AkT), verschiebt die Phasenlage, was am Beispiel des Jetlag besonders deutlich wird, reduziert die Herzauswurfleistung, kann Immunantworten verstärken und zeigt die höchsten Konzentrationen im Gastrointestinaltrakt u. a. durch parakrine Bildung (9, 10). Gleichwohl erfolgen auch Rückkopplungen des Pinealorgans, aber auch des hypothalamischen Wärmezentrums zum SCN (11, 12). Interessante neue Befunde verweisen darauf, dass Adenosin als Abbauprodukt des Adenosintriphosphates (ATP) im Hypothalamus und im frontalen Cortex als inhibitorischer Neurotransmitter fungiert und sich im Sinne einer Schlafsubstanz im Wachzustand anreichert und während des Schlafes abgebaut wird. Möglicherweise spielt es somit eine wesentliche Rolle bei insomnischen Schlafstörungen (13, 14). Mit anderen Worten könnte man sagen: Bewusstsein und Wachzustand gehen mit dem Abbau des energiereichen „Lichtträgers“ Phosphat aus dem ATP und der Ablagerung von Adenosin einher. Andererseits konnte in beeindruckenden Arbeiten durch Kunz et al. gezeigt werden, dass die Melatonin-Sekretionsaktivität mit dem Volumen des nicht verkalkten Pinealorgan korreliert, somit mit zunehmender Verkalkung abnimmt (15) und mit vermehrten Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit assoziiert ist (16). Damit kann indirekt aus dem Ausmaß der v. a. bei älteren Menschen im Computertomogramm sichtbaren Pinealorganverkalkungen auf die Melatoninsekretion geschlossen werden. Diese vielfältigen Interaktionen zwischen Melatonin, Tagesrhythmik, Schlaf-/Wachzustand, Wärme und Licht sowie Alterungsprozessen können als Hinweise dafür dienen, wie die Ich-Organisation den täglichen Inkarnationsprozess physiologisch reguliert (17, 18).

Des Weiteren konnte ein enger Bezug von Melatonin zu Malignomkrankungen und zum Altersgang in einer ganzen Reihe von Studien gezeigt werden. Melatonin kann auf solide Tumoren (Mamma-, Prostata- und Kolonkarzinom) einen antitumorösen Effekt, besonders in frühen Stadien der Erkrankung haben (19). Im Alter wurden im Vergleich zur Lebensmitte deutlich reduzierte Melatoninspiegel und Melatoninamplituden nachgewiesen (20). Möglicherweise ist aber weniger die absolute Höhe des Melatoninspiegels als vielmehr die zeitliche Architektur der Sekretion von Bedeutung (21).

Unsere Hypothese war, dass sowohl die Höhe des Melatonins als auch die gemessene und erfragte Schlafqualität durch die vegetative Ausgangslage moduliert werden. Hierüber liegen unseres Wissens keine Untersuchungen vor.

B. Geisteswissenschaftliche Gesichtspunkte zur Epiphyse

Umso erstaunlicher ist es, dass Rudolf Steiner immer wieder die Bedeutung der Epiphyse im Laufe der Evolution und für die Physiologie thematisiert hat. So wies er bereits 1908 darauf hin, dass die Epiphyse im Laufe der Erdenentwicklung einst eine Art Laterne, eine Art Wärme-wahrnehmungsorgan gewesen sei (22) und stellte deren besondere Bedeutung beim Übergang der Wesensglieder vom Wachen zum Schlafen und umgekehrt heraus. Boie hat dieses Thema in seinem Buch „Das erste Auge“ mit dem Stand der wissenschaftlichen Erforschung von 1968 verglichen (23). An dieser Stelle sollen nur zwei Vorträge herangezogen werden, die in einem medizinischen Zusammenhang dargestellt wurden und sich heute dem Verständnis eher erschließen. In dem Zyklus „Eine okkulte Physiologie“ (24) wird ausgeführt: „Zunächst muss er [der Forscher] eine Stufe tiefer steigen ..., unter den Plan des Physischen. In den Untergründen der physisch sinnlichen Welt, da tritt ihm als das Übersinnliche der menschlichen Organisation der Ätherleib entgegen ... Von diesem Ätherleib ist selbstverständlich auch das Blut ein Abdruck“. In diesen Ätherleib werden alle Sinneswahrnehmungen eingepägt, wenn sie zu „Erinnerungsvorstellungen“ werden sollen. Dieser Übergang von einem rein Seelischen – dem Prozess des Wahrnehmens – in ein lebendig Leibliches – dem Abdruck im Ätherleib – ist evolutiv mit der Bildung von Hypophyse und Epiphyse verbunden. Es seien im Organismus zwei Ätherströmungen vorhanden: eine „obere“, die vom Herzen ausgehend bis zur Epiphyse aufsteigt, und eine „untere“, die von den „unteren Organen“, den „Lymphgefäßen“ hinaufströmt und sich in der Hypophyse sammelt. „So haben wir im Gehirn, wenn sich eine Gedächtnisvorstellung bilden will, einander gegenüber stehen zwei Ätherströmungen, die sich mit größtmöglicher Kraft konzentrieren, etwa so wie sich positive und negative Elektrizität an ihren Polen mit größter Spannung konzentrieren und nach Ausgleich streben.“ Der Ausgleich ist dann die Prägung des Sinneseindruckes in den Ätherleib als Voraussetzung für jede Erinnerung.

In dem Zyklus „Geisteswissenschaft und Medizin“ (25) taucht derselbe Gedanke – wieder mit dem Bild der Elektrizität – auf: „Fortwährend [ist] im Menschen Spannung vorhanden zwischen dem Oberen und dem Unteren. In der Beherrschung dieser Spannung liegt eigentlich dasjenige, was man vorzugsweise auf medizinischem Felde zu suchen hat ... In der Zirbeldrüse drücken sich alle diejenigen Kräfte aus, die die oberen Kräfte sind und stehen gespannt gegenüber den Kräften der Schleimdrüse, der Hypophysis cerebri, die die unteren Kräfte sind. Das ist ein wirkliches Spannungsverhältnis. Würde man aus dem Gesamtfinden des Menschen immer sich eine Ansicht bilden über dieses Spannungs-

verhältnis, dann hätte man sehr gute Grundlagen für den weiteren Heilungsprozess“. Diese wichtige Aussage beschließt den 4. Vortrag, bevor dann im 5. Vortrag die sog. Anamnesefragen dargestellt werden. Diese sind heute zum diagnostischen Inventar der „Autonomen Regulation“ (26) weiter entwickelt worden.

Die geisteswissenschaftliche Aussage, dass die auf die Epiphyse gerichtete Strömung mit dem „oberen Menschen“ zusammenhängt, korreliert mit der Tatsache, dass die Epiphyse vielfältig mit sympathischen Nerven verknüpft ist. Der „obere Mensch“ steht dem Wachsein und der Reaktionsbereitschaft nahe. Allerdings wird in der Funktion der Epiphyse mehr auf die Nachtseite geschaut: das nächtliche Maximum des Melatonins, die Verbesserung der Schlafinduktion etc. Die polare Strömung, auf die Steiner hinweist, hänge mit dem „unteren“ Menschen, seinem Stoffwechsel, zusammen. Diese sei in der Hypophyse konzentriert. Wahrscheinlich war die Unterscheidung in Hypophysenvorder- und Hinterlappen damals noch nicht bekannt. Ein messbares Korrelat für diese „untere Strömung“ ist sicher die hormonale Achse von den Releasing Hormonen über das ACTH etc. und den peripheren Erfolgsorganen in der Nebenniere und den Gonaden. Funktionell wird diese eher mit dem Tagmenschen in Zusammenhang gebracht. Interessant ist dabei das Detail, dass in der geisteswissenschaftlichen Beschreibung die Strömungen von unten nach oben verlaufen, in der naturwissenschaftlichen Darstellung dominiert dagegen die umgekehrte Richtung von oben nach unten. Imaginativ erforschte Tatsachen werden häufig polar zu den Fakten auf der sinnlichen Ebene dargestellt, die ideale Gedankenstruktur bleibt dabei konstant.

Dieser Anteil der geisteswissenschaftlichen Darstellung zur Epiphyse ist überschaubar und mit den bisher ermittelten Forschungsergebnissen gut in Zusammenhang zu bringen. Weitere Forschungsergebnisse über die zeitlich geordnete Funktion des Melatonins, der Epiphyse und der anderen periventriculären Organe sind in den nächsten Jahren zu erwarten. Ob wir dann alle übersinnlichen Forschungsergebnisse zur Epiphysenfunktion besser verstehen werden?

C. Einleitung zur Studie

Als Marker für die vegetative Ausgangslage hat sich der Quotient aus Pulsfrequenz und Atemfrequenz (QPA) in vielen Untersuchungen bewährt (27). Ein QPA > 4 deutet auf eine ergotrope, d. h. sympathikotone Ausgangslage hin, während ein QPA < 4 auf eine trophotrope, vagotone Ausgangslage hinweist (28). Korrelative Beziehungen der so bestimmten vegetativen Ausgangslage konnten zu den folgenden vegetativen Kenngrößen gezeigt werden: Metabolischer Grundumsatz, zirkadiane Phasenlage, Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit, Elastizitätskoeffizient, Hautwiderstand, Puls-Atem-Phasenkopplung u. v. m. (Übersicht in (28)). Während die Bedeutung der zirkadianen Phasenlage für die nächtliche Schichtarbeit (29), die Schlafqualität (30) und für das Cortisol (31) gut untersucht sind, fehlen Daten zum Einfluss der vegetativen Ausgangslage sowohl für die

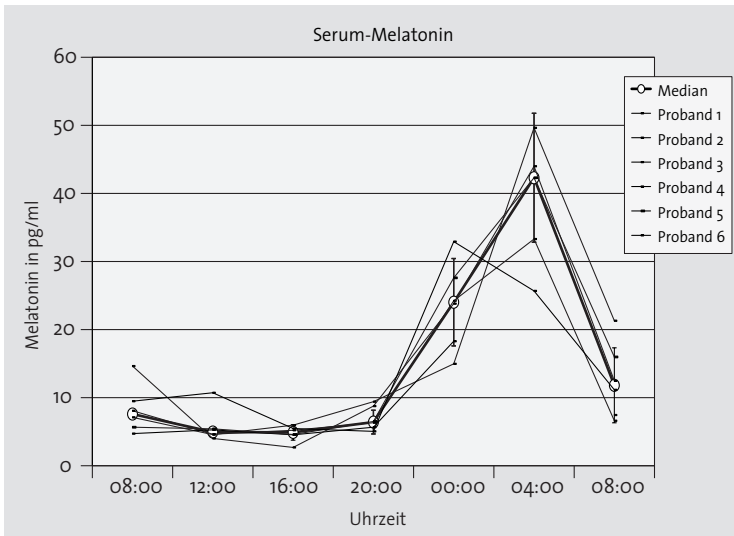


Abb. 1 Schlafqualität als auch für die Melatoninsekretion. Ferner überprüfen wir mit dieser Pilotuntersuchung die Durchführbarkeit von 24-Stunden-Temperaturaufzeichnungen, Melatoninbestimmungen und einer automatischen Schlafanalyse unter möglichst alltagsnahen Bedingungen. Darüber hinaus wurde die Frage untersucht, ob eine direkte Beziehung zwischen der Schlaftiefe und dem jeweils zeitlich korrespondierenden QPA besteht, bzw. des Medians. Gut zu erkennen ist das nächtliche Maximum zwischen 0:00 und 4:00 Uhr und die Suppression am Tage.

Schlafqualität als auch für die Melatoninsekretion. Ferner überprüfen wir mit dieser Pilotuntersuchung die Durchführbarkeit von 24-Stunden-Temperaturaufzeichnungen, Melatoninbestimmungen und einer automatischen Schlafanalyse unter möglichst alltagsnahen Bedingungen. Darüber hinaus wurde die Frage untersucht, ob eine direkte Beziehung zwischen der Schlaftiefe und dem jeweils zeitlich korrespondierenden QPA besteht,

Methoden

In einer prospektiven Pilotstudie wurde im Mai und Juni 2001 in einer 24-stündigen Messung bei 6 gesunden Probanden (2 ♀, 4 ♂) im Alter zwischen 27 und 34 Jahren ($Mw = 31,33$, $SD = 2,42$) beginnend um 8:00 h alle vier Stunden, das Serum-Melatonin bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte über einen Venenverweilkatheter im Unterarm. Nachts wurde dieser kontinuierlich über einen Perfusor mit NaCl 0,9 % durchspült. Die vegetativen Parameter Herzfrequenz, Körperkerntemperatur (KKT) und Akraltemperatur (Akt) wurden mittels Medikorder (MK3, TOM-Signal, Graz) fortlaufend registriert. Dieses Gerät erlaubt eine zeitsynchrone Aufzeichnung mehrerer physiologischer Parameter. Die KKT wurde mittels rektaler Sonde (YSI-400-Serie), die Akt mittels einer Hautsonde (YSI-400-Serie), die am Handrücken befestigt war, gemessen.

Die physiologische Erfassung des Schlafes erfolgte nachts mittels einer Quisi-Messung (Version 2.0) (32). Dabei handelt es sich um ein ambulantes, einkanalgiges Gerät zur Aufzeichnung und vollautomatischen Auswertung von Schlafstadien. Die Stadieneinteilung erfolgt mittels eines auf neuronalen Netzen basierenden Algorithmus, mit dessen Hilfe eine Stadienklassifikation analog zu den Kriterien nach Rechtschaffen und Kales ermittelt wird (33).

Am nächsten Morgen wurden die subjektiven Schlafparameter mittels der Schlaffragebögen SF-A (State: Letzte Nacht) und SF-B (Trait: Letzte zwei Wochen) (34), sowie die autonome Regulation (aR) (vormals endogene Regulation genannt) mit dem Havelhöher Konstitutionsfragen (HKF 2.1) erfasst (35). Während der 24-stündigen Messung wurden zusätzlich zur Nachtruhe (23–8h)

vier mal 30 min Ruhezeiten in liegender Position eingehalten, beginnend um 7:45 h, 11:45 h, 15:45 h und 19:45 h. Aus den Daten der Herzratenmessung wurde die Atemfrequenz mittels Analyse der RSA ermittelt (36). Für diese Methode konnte kürzlich eine straffe korrelative Beziehung gerade für Gesunde unter 50 Jahren zur direkt mittels Thermistor gemessenen Atemfrequenz gezeigt werden (37). Aus Herzfrequenz (Hfr.) und Atemfrequenz (Afr.) wurde im zweiten Schritt der Quotient aus Puls- und Atemfrequenz (QPA) errechnet. Die Auswertung von Hfr., Afr. und QPA erfolgte für folgende Zeitspannen: Die gesamte Messzeit über 24 Stunden, die Ruhezeiten und die Nacht. Demgegenüber gehen Temperaturwerte zur Vermeidung von Aktivitätseinflüssen ausschließlich aus der zweiten Hälfte der Ruhephasen in die Analyse ein.

Die Berechnung der Korrelationen erfolgt mittels zweiseitigen Tests nach Spearman-Rho. Die Berechnung des Zusammenhanges zw. QPA und Schlaftiefe (in der Reihenfolge 0 = Wachen, 1 = REM-Schlaf, 2 = leichter Schlaf (NonREM Stadium I und II) und 3 = Tiefschlaf (NonREM Stadium III und IV)) wurde mittels gemischten linearen Modells berechnet. Sie erfolgte für 6 Probanden mit jeweils 305 Messzeitpunkten (nächtliche, über 10 Min. gemittelte Werte). Abhängige Variable: QPA (bzw. Hfr., Afr.), unabhängige Variablen:

- feste Faktoren: Schlaftiefe und Messzeitpunkt
- zufällige Faktoren: Interaktion „Schlaftiefe-Zeitpunkt“ und Probanden.

Die Statistik wurde mit SPSS 11.5 und SAS für Windows 8.2 berechnet.

Ergebnisse

Wie erwartet finden sich eine enge Korrelation von Herzfrequenz und KKT ($r = 0,95$; $p = 0,001$) sowie eine negative Korrelation von KKT und Akt ($r = -0,87$; $p = 0,006$). Das Melatonin-Maximum liegt um 4:00 h bei 42,3 pg/ml ($SD 9,47$), das Minimum um 16:00 h bei 4,9 pg/ml ($SD 1,14$) (Abb. 1). Hohes Melatonin und eine hohe Melatoninamplitude korrelieren mit kurzer effektiver Schlafdauer ($r = -1,0$; $p < 0,001$), weitere Beziehungen zu den erfragten oder gemessenen Schlafkriterien finden sich nicht. Hingegen korreliert hohes Melatonin mit hoher durchschnittlicher Herzfrequenz ($r = 0,9$; $p = 0,037$) und einer hohen Amplitude der KKT ($r = 1,0$; $p = < 0,001$), eine hohe Melatonin-Amplitude tendenziell mit einem hohen Ruhe-QPA ($r = 0,70$; $p = 0,19$). Bei isolierter Betrachtung der beiden Melatonin-Nachtwerte (0:00 h und 4:00 h) wird die Korrelation zum Ruhe-QPA dagegen signifikant ($r = 0,90$; $p = 0,037$). Aus technischen Gründen gelang allerdings bei einem Probanden die Blutentnahme um 4:00 h nicht, so dass für diesen Wert (und damit auch für die Melatoninhöhe und -amplitude) nur Daten von fünf Probanden zur Verfügung stehen.

Ein hoher QPA korreliert weiterhin mit hoher 24-h-Amplitude des QPA, diese wiederum mit reduziertem Stadium IV- und gehäuftem Stadium-II-Schlaf.

Deutliche Beziehungen finden sich zwischen einer hohen nächtlichen Akt mit schlechter Schlafqualität (SF-A) ($r = -0,93$; $p = 0,008$), weniger Erholt-am-Morgen-Sein (SF-B) ($r = -0,99$; $p < 0,001$), weniger Tiefschlaf ($r = -0,94$; $p = 0,005$) und einem hohen nächtlichen QPA ($r = 0,83$; $p = 0,042$) (Abb. 2).

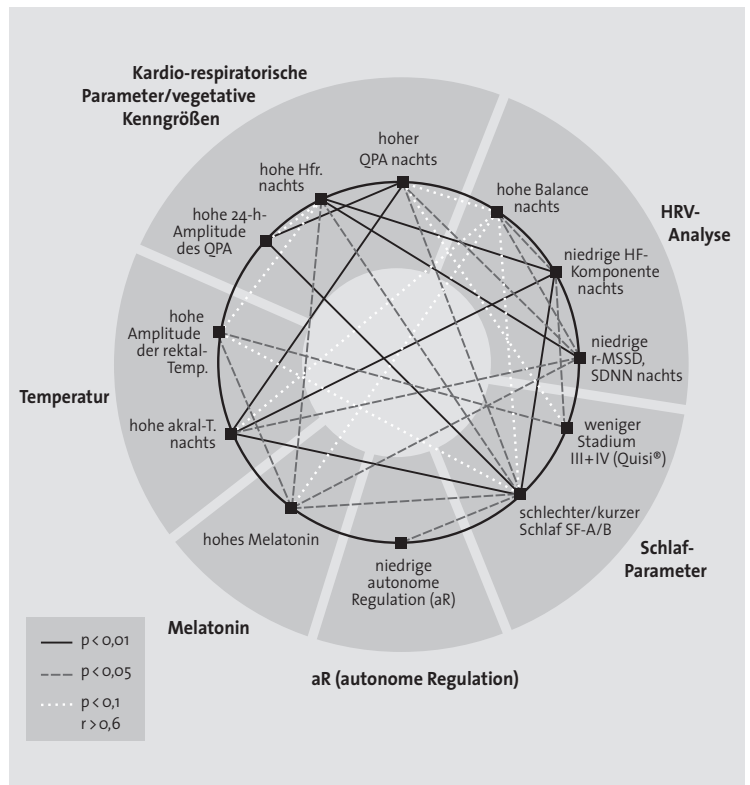
Mittels gemischtem linearen Modell ergibt sich ein hoch signifikanter linearer Zusammenhang zwischen den Schlafstadien und dem QPA. Dabei hat die Schlaf-tiefe (Schlafstadien) einen signifikanten negativen Einfluss auf den QPA: Je tiefer der Schlaf, umso niedriger der QPA ($F = 28,52$, $p < 0,0001$).

Eine hohe aR korreliert erwartungsgemäß mit einer guten subjektiven Schlafqualität (SF-A) ($r = 0,88$; $p = 0,02$) und „Erholt-Sein-am-Morgen“ (SF-B) ($r = 0,89$; $p = 0,016$). Hingegen findet sich tendenziell eine negative Korrelation zur Akt ($r = -0,7$; $p = 0,12$), eine Beziehung zum QPA besteht nicht.

Diskussion

Ziel dieser Pilotuntersuchung ist es, erste präliminäre Daten zum Serum-Melatonin sowie zu erfragten und physiologischen Schlafparametern in Abhängigkeit von der vegetativen Ausgangslage zu erhalten. Korrelative Beziehungen der mittels QPA bestimmten vegetativen Ausgangslage zu anderen vegetativen Kenngrößen konnten bereits für den Grundumsatz, Blutdruck, Puls-wellengeschwindigkeit, Elastizitätskoeffizient E' , Haut-widerstand, Puls-Atem-Phasenkopplung u. v. m. nachgewiesen werden (Übersicht in (38)). Ergotrope Probanden (QPA > 4) zeigen z. B. im Kurverlauf ein frühreaktives Verlaufsmuster mit gedämpftem Ausklingen einer vorwiegend 7-tägigen Reaktionsperiode, trophotrope (QPA < 4) hingegen eine langsam aufschwingende Spätreaktion mit vorwiegend 10-tägiger Reaktionsperiode (39). Ergotropie zeichnet sich somit gegenüber der Trophotropie durch eine höhere Reagibilität, größere Amplituden und schnellere Erschöpfbarkeit aus. Es liegen bisher keine Daten vor, ob dies auch für die Melatoninsekretion gilt. Auch über den Zusammenhang der erfragten und gemessenen Schlafqualität mit der vegetativen Ausgangslage ist wenig bekannt.

Mit der vorliegenden Messung wurden Parameter für die Rhythmusspektren des Nerven-/Sinnessystems (Quisi), des Herz-/Atemsystems (Hfr., Afr. und QPA) und des Stoffwechselsystems (KKT und Akt) erhoben. Das Studiendesign war bewusst so angelegt, dass eine möglichst alltagsnahe Tagesaktivität bei möglichst guter Vergleichbarkeit der Messungen gewährleistet werden konnte. Da für spätere Messungen ähnliche Studiensettings mit Patienten geplant sind, sollte mit der vorliegenden Studie auch die Frage nach Machbarkeit und Praktikabilität geprüft werden. Hierbei zeigte sich insbesondere die Schwierigkeit der Blutabnahme zur Hormonbestimmung aus einem liegenden Venenverweilkatheter, ohne dabei den Nachtschlaf zu stören. Trotz der kontinuierlichen Durchspülung mit NaCl 0,9% mittels Perfusor gelang bei einem Probanden während der Nacht keine Blutabnahme. Zukünftig könnte daher das



Kanülensystem mittels Heparin-Perfusor offengehalten werden. Bei entsprechender baulicher Voraussetzung könnte die Abnahme auch über ein Schlauchsystem erfolgen, das über eine Wandöffnung in einen Nebenraum führt (40).

Die Probanden sollten nach einem festen Zeitschema vier mal 30 Minuten Ruhezeiten in liegender Position einhalten, konnten aber während der übrigen Zeit weitgehend ungehindert ihren Tagesaufgaben nachgehen. Ziel dieser Studie war es somit nicht, zirkadiane Rhythmen von solchen zu unterscheiden, die durch äußere Zeitgeber induziert werden; hierzu liegen bereits umfangreiche Untersuchungen vor. Unser Ziel war es vielmehr, chronomedizinische Untersuchungen von der Grundlagenforschung in die klinische Realität zu integrieren.

Die Validität der Quisi-Auswertung wurde in mehreren Studien mit dem „Goldstandard“ für Schlafstadieneinteilung, der manuellen Auswertung einer Polysomnographie nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales durch erfahrene Somnologen, verglichen. Insgesamt konnten dabei befriedigende Korrelationen bei Gesunden, bei Insomniepatienten zur Unterscheidung von Wach und NonREM-Schlaf (41) und bei Patienten mit schlafbezogene Atmungsstörungen (32) gefunden werden. Die größten Probleme zeigten sich im Stadium I (Überbewertung), Stadium II (Unterbewertung) und beim Tiefschlaf, der bei jungen gesunden Erwachsenen durch Quisi überbewertet wird (42). Allerdings waren die Übereinstimmungen in anderen Studien z. T. auch erheblich schlechter (43). Insgesamt gelingt eine akzeptable Unterscheidung von Wach, REM und NonREM-Schlaf, während die weitere Unterscheidung innerhalb des NonREM-Schlafes nicht befriedigend ausfällt (44). Somit kann Qui-

Abb. 2 Korrelationsmatrix von Melatonin, Temperatur, kardio-respiratorischen Parametern, Schlafparametern und autonomer Regulation (aR).

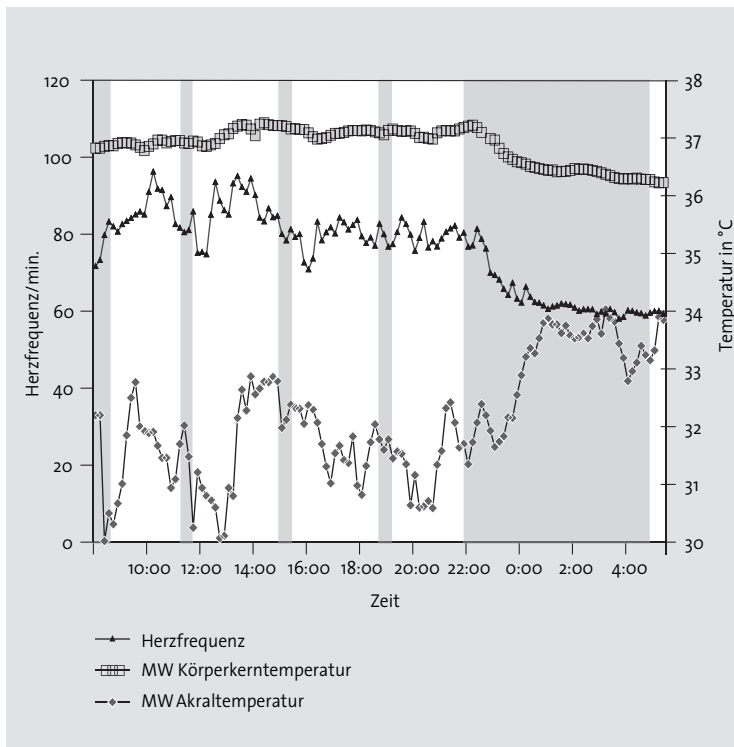


Abb. 3 Herzfrequenz, Körperkern- und Akraltemperatur. Die Ruhephasen sind grau hinterlegt. Man erkennt den weitgehend inversen Verlauf von Körperkern- und Akraltemperatur. Dagegen verlaufen die Herzfrequenz und Körperkern-temperatur annähernd parallel.

si die Polysomnographie nicht ersetzen, stellt jedoch bei Screening-Untersuchungen und Therapiekontrollen bei vorliegenden polysomnographischen Untersuchungen eine Hilfe dar und könnte unter dieser Prämisse und einem transparenten Zugang von Rohdaten in zukünftigen Studien zur qualitativen und orientierend quantitativen Schlafabschätzung Verwendung finden.

Bei der Korrelation der vegetativen Ausgangslage zum Serummelatonin zeigt sich eine deutliche Beziehung von hohem QPA (ergotrope Ausgangslage) zu hohen Melatonin-Nachtwerten, entsprechend auch zu höherer Hfr. und hoher KKT-Amplitude. Insofern zeigt die Melatoninsekretion in unserer Pilotuntersuchung den o. g. Bezug zur Sympatikotonie und damit zur vegetativen Tonusbalance. Damit erscheint auch das zunächst überraschende Ergebnis plausibel, dass ein hoher Melatoninspiegel nachts mit kürzerer effektiver Schlafdauer assoziiert ist, da ja gerade in der nächtlichen Entspannung eine vagotone Phasenlage dominiert.

Betrachtet man die Beziehung der mittels Quisi erfassten Schlafstadien mit den im entsprechenden Zeitabschnitt gemessenen QPA-Werten, zeigt sich für die ergotrope Teilgruppe ($QPA > 4,7$) eine deutlich engere Beziehung zwischen hohen QPA-Werten während des Wachens und REM-Schlafes, sowie niedrigen Werten während des Tiefschlafes.

Dies legt eine empfindlichere Reagibilität mit höherer Amplitude, möglicherweise aber auch ausgeprägteren sympathikotonen Einflüssen mit gehäuften phasischen (sympathikoton vermittelten schnellen Augenbewegungen) REM-Schlafphasen bei Ergotropen im Verhältnis zu möglicherweise tonisch (acetylcholin-vagoton vermittelten) REM-Schlafphasen bei Trophotropen nahe (45).

Zunächst widersprüchlich erscheint das Ergebnis, wonach eine höhere nächtliche Akraltemperatur mit schlechterer Schlafqualität und weniger Tiefschlaf verbunden ist. Über die Bedeutung der Akraltemperatur bei der Regulation der KKT und damit der Schlafinduktion sind in den letzten Jahrzehnten zahlreiche Studien publiziert worden. Demnach beginnt der Schlaf i. d. R. zu dem Zeitpunkt, wenn die KKT am stärksten fällt (46). Dabei wird die KKT über ein kompliziertes Zusammenspiel von neuronalen Einflüssen (47), Melatoninsekretion (11, 48) und nicht zuletzt durch eine vermehrte Wärmeabgabe über die Peripherie abgesenkt (49, 50). Die Akraltemperatur spielt also eine wichtige Rolle in der Einschlafphase. Eine Beziehung der KKT zur Schlafqualität und Tiefschlaf kann in der vorliegenden Untersuchung nicht gezeigt werden, hierfür sind zu wenig Probanden untersucht worden. Bezüglich der Akraltemperatur wurden allerdings über die Position der Hände (unter bzw. über der Decke), an denen die Temperatursonde befestigt war, auch keine Vorgaben gemacht. Insofern ist die Vergleichbarkeit eingeschränkt. Außerdem war die Ableitungsqualität der Akraltemperatur eingeschränkt, da die Probanden bei frühsommerlichen Temperaturen schwitzten. Allerdings zeigt sich auch eine tendenzielle Beziehung zwischen hoher Akraltemperatur und niedriger aR. Für die aR konnte bereits in anderen Studien ein Zusammenhang mit subjektiv besserem Schlaf und strafferer Temperaturregulation gezeigt werden (51). Diese Beziehung ist auch in der vorliegenden Studie evident. Auch die gemessenen physiologischen Schlafparameter deuten tendenziell in die gleiche Richtung. Zur weiteren Klärung dieser Zusammenhänge sind Untersuchungen an größeren Kollektiven erforderlich.

Dass wir trotz der kleinen Gruppengröße ($n = 6$) bekannte Beziehungen bestätigen können (enge Korrelation von Herzfrequenz und KKT, negative Korrelation von KKT und Akt, Melatonin-Maximum gegen 4:00 h (Abb. 3), werten wir als Validitätskriterium unserer Messungen. In Anbetracht der kleinen Fallzahl und der dadurch nicht möglichen weiteren Subgruppenbildung (Geschlecht, Body Mass Index, Morgen-Abendtypologie etc.) sind die Ergebnisse im Sinne einer Hypothesengenerierung unter Vorbehalt zu betrachten. Insbesondere ist es erforderlich, die Beziehung des QPA zu den Schlafstadien mittels polysomnographischer Messungen an einem größeren Kollektiv zu überprüfen, wobei die oben diskutierten methodischen Probleme der Blutentnahme verbessert werden sollten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in der vorliegenden Studie Hinweise auf einen Zusammenhang der Melatoninsekretion mit der vegetativen Ausgangslage zeigen. Ebenso ist die Korrelation des QPA mit den Schlafstadien vom Ausgangs-(Ruhe)-QPA abhängig. Demnach haben Ergotrope ein höheres Melatonin-Maximum und bei ihnen findet sich eine straffere Beziehung des QPA zu den Schlafstadien. Ob sich diese Ergebnisse auch an größeren Kollektiven und mittels polysomnographischer Messungen verifizieren lassen, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Danksagung

Herrn Dr. M. Reif vom Institut für klinische Forschung (IKF) Berlin wird für die Berechnung des Zusammenhanges zw. QPA und Schlafentiefe mittels gemischtem linearem Modell gedankt.

Diese Studie wurde durch die finanzielle Förderung des Humanus-Institut e. V., Gemeinnütziger Verein für Altersforschung und -lehre, ermöglicht.

Korrespondenzadresse:

Dr. Roland Zerm
Forschungsinstitut Havelhöhe
Kladower Damm 221
D-14089 Berlin
rzym@havelhoehe.de

Literatur

- 1 Cassone V, Warren W, Brooks D, Lu J. Melatonin, the pineal gland, and circadian rhythms. *J Biol Rhythms*, 1993; 8 Suppl: 73–81
- 2 Halberg F, Cornelissen G, Katinas G, et al. Feedsideways: Intermodulation (Strictly) among Time Structures, Chronomes, in and around Us, and Cosmo-vasculo-neuroimmunity: About Ten-yearly Changes: What Galileo Missed and Schwabe Found. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2000; 917 (1): 348–375
- 3 Aschoff J. Circadian Clocks, in North Holland Press. Amsterdam, 1965
- 4 Steeves T, King D, Zhao Y, et al. Molecular cloning and characterization of the human CLOCK gene: expression in the suprachiasmatic nuclei. *Genomics*, 1999; 57 (2): 189–200
- 5 Hastings M, Reddy A, Maywood E. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci*, 2003; 4 (8): 649–61
- 6 Cajochen C. Schlafregulation. In: Peter H, Penzel T, Peter JH (Hrsg.). *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007: 1103–1111
- 7 Masana MI, Doolen S, Ersahin C, et al. MT2 Melatonin Receptors Are Present and Functional in Rat Caudal Artery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002; 302 (3): 1295–1302
- 8 Bartsch C, Bartsch H, Blask DE, et al. *The Pineal Gland and Cancer*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Milan, Paris, Singapore, Tokyo: Springer-Verlag, 2001: 578 Seiten
- 9 Burgess H, Sletten T, Savic N, et al. Effects of bright light and melatonin on sleep propensity, temperature, and cardiac activity at night. *J Appl Physiol*, 2001; 91 (3): 1214–22
- 10 Brzezinski A, Vangel M, Wurtman R, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2005; 9 (1): 41–50
- 11 Krauchi K, Cajochen C, Pache M, et al. Thermoregulatory effects of melatonin in relation to sleepiness. *Chronobiol Int*, 2006; 23 (1–2): 475–84
- 12 Atkinson G, Holder A, Robertson C, et al. Effects of melatonin on the thermoregulatory responses to intermittent exercise. *J Pineal Res*, 2005; 39 (4): 353–9
- 13 Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep. *Cell Mol Life Sci*, 2007; 64 (10): 1187–204
- 14 Riemann D, Spiegelhalder K, Vorderholzer U, et al. Primary insomnia: New aspects of diagnosis, aetiology and pathophysiology and psychotherapy. *Somnologie*, 2007; 11: 57–71
- 15 Kunz D, Schmitz S, Mahlberg R, et al. A new concept for melatonin deficit: on pineal calcification and melatonin excretion. *Neuropsychopharmacology*, 1999. 21 (6): 765–72
- 16 Kunz D, Bes F, Schlattmann P, Herrmann W. On pineal calcification and its relation to subjective sleep perception: a hypothesis-driven pilot study. *Psychiatry Res*, 1998; 82 (3): 187–91
- 17 Hildebrandt G. Probleme der tagesrhythmischen Synchronisation und Umsynchronisation. In: Tycho de Brahe Jahrbuch für Goetheanismus, Carus-Institut, (Hrsg.) Niefern-Öschelbronn, 1998
- 18 Hildebrandt G. Tagesrhythmik der Thermoregulation. In: Göbel T, Gutenbrunner C, Kühl J, et al. (Hrsg.) Tycho de Brahe Jahrbuch für Goetheanismus. 2000. Tycho Brahe Verlag GbR: Niefern-Öschelbronn: 144–166
- 19 Bartsch C, Bartsch H, Karenovics A, et al. Nocturnal urinary 6-sulphatoxymelatonin excretion is decreased in primary breast cancer patients compared to age-matched controls and shows negative correlation with tumor-size. *J Pineal Res*, 1997; 23: 53–58
- 20 Touitou YH, Rhythms E. In: *Tumor Markers. Biological Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*, ed. Y. Touitou, Haus, E. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1994
- 21 Kripke DF, Elliot JA, Youngstedt SD, Smith JS. Melatonin: marvel or marker? *Annals of Medicine*, 1998; 30 (1): 81–7
- 22 Steiner R. Welt, Erde und Mensch. Vorträge vom 4. bis 16. August 1908. GA 105. 5. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag, 1983: 115
- 23 Boie D. Das erste Auge – ein Bild des Zirbelorgans aus Naturwissenschaft, Anthroposophie, Geschichte und Medizin. Stuttgart: Verlag Freies Geistesleben, 1968
- 24 Steiner R. Eine okkulte Physiologie. Vorträge vom 20. bis 28. März 1911. 5. erw. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag, 1991
- 25 Steiner R. Geisteswissenschaft und Medizin. GA 312. 7. Aufl. Dornach: Rudolf Steiner Verlag, 1999
- 26 Kröz M, Feder G, von Laue H, et al. Validation of a questionnaire measuring the regulation of autonomic function. *BMC Complement Altern Med*, 2008; 8: 26
- 27 Amelung W, Hildebrandt G. Balneologie und medizinische Klimatologie: 184–191. Individuelle Reaktionsweise: 184. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1985
- 28 Hildebrandt G, Gutenbrunner C. Die Kur – Kurverlauf, Kureffekt und Kurdauer. In: Gutenbrunner C, Hildebrandt G. (Hrsg.). *Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 1998: 85–184
- 29 Hildebrandt G. Biologische Rhythmen und Arbeit. In: G. Hildebrandt (Hrsg.). *Bausteine zur Chronobiologie und Chronohygiene der Arbeitsgestaltung*. Wien, New York: Springer, 1976: 1–19
- 30 Carrier J, Monk T, Buysse D, Kupfer D. Sleep and morningness-eveningness in the “middle” years of life (20–59 y). *J Sleep Res*, 1997; 6 (4): 230–7
- 31 Bailey S, Heitkemper M. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. *Chronobiol Int*, 2001, 18 (2): 249–61
- 32 Blum H, Stoohs R. Validierung eines vollautomatischen Schlaf-EEG Analyse-systems: Quisi. *Somnologie*, 1998; 2 (Suppl. 1): 24
- 33 Baumgart-Schmitt R, Herrmann W, Eilers R, Bes F. On the use of neural network techniques to analyse sleep EEG data. First communication: application of evolutionary and genetic algorithms to reduce the feature space and to develop classification rules. *Neuropsychobiology*, 1997; 36 (4): 194–210
- 34 Görtelmeyer R. On the development of a standardized sleep inventory for the assessment of sleep. In: S. Kubicki and W.M. Herrmann (Ed.) *Methods of Sleep Research*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer, 1985: 93–98
- 35 Kröz M, Laue von H, Zerm R, Girke M. Development of a Questionnaire for Endogenous Regulation—a Contribution for Salutogenesis Research. *Forsch Komplementär Med Klass Naturheilkd*, 2003; 10: 70–77
- 36 Bettermann H, Engelke P, van Leuven P, Heckmann C. Die Bestimmung der Atemfrequenz aus der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA). *Biometrische Technik*, 1996; 41 (11): 319–323
- 37 Cysarz D, Zerm R, Bettermann H, et al. Comparison of Respiratory Rates Derived From Heart Rate Variability, Ecg Amplitude and Nasal/Oral Airflow. *Annals of Biomedical Engineering*, 2008
- 38 Hildebrandt G, Gutenbrunner C. Balneologie. In: Hildebrandt G, Gutenbrunner C (Hrsg.). *Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie*, 1998. Berlin, Heidelberg: Springer: 187–476
- 39 Hildebrandt G, Gutenbrunner C. Reaktionsmuster des Kurverlaufes. In: Hildebrandt G, Gutenbrunner C (Hrsg.). *Handbuch der Balneologie und medizinischen Klimatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998: 85–186
- 40 Schultes B, Jauch-Chara K, Gais S, et al. Defective awakening response to nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *PLoS Med*, 2007; 4 (2): e69
- 41 Ehler I, Danker-Hopfe H, Höller L, et al. A Comparison between EEG-Recording and scoring by QUISI Version 1.0 and Standard PSG with Visual Scoring. *Somnologie*, 1998; 2: 104–116
- 42 Danker-Hopfe H, Schmidt A, Dorn H, et al. Vergleich der Schlafstadienklassifikation mittels Quisi und des visuellen Expertenscorings auf der Basis einer PSG. *Somnologie*, 2000; 4 (Suppl. 1): 70
- 43 Pal S, Göberl R, Broelmann E, et al. Automatische Analyse des Schlaf-EEG durch neuronale Netze (Quisi®) im zeitsynchronisierten Vergleich zur visuell ausgewerteten Polysomnographie. *Somnologie*, 2001; (Suppl. 2): 113
- 44 Wortelboer U, Cohrs S, Rodesbeck A, et al. Erfassung eines Therapieeffektes durch eine ambulante Schlafableitung (Quisi®). *Somnologie*, 2000; 4 (Suppl. 1): 72
- 45 Turek F, Zee P. Regulation of Sleep and circadian Rhythms. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc, 1999.
- 46 Zullej J, Wever R, Aschoff J. The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch*, 1981; 391 (4): 314–8
- 47 Satinoff E. Neural organization and evolution of thermal regulation in mammals. *Science*, 1978; 201 (4350): 16–22
- 48 Cagnacci A, J. Elliott, Yen S. Melatonin: a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992; 75 (2): 447–452
- 49 Brown C. Toe temperature change: a measure of sleep onset? *Waking Sleeping*, 1979; 3 (4): 353–9
- 50 Krauchi K, Cajochen C, Werth E, Wirz-Justice A. Warm feet promote the rapid onset of sleep. *Nature*, 1999; 401 (6748): 36–7
- 51 Linke J, Kröz M, Zerm R, et al. Cancer Fatigue und gestörte Ruhe/Aktivitätsregulation bei Mammakarzinom Patientinnen. *Med Klin*, 2007; 102 Suppl. (39)