Aus dem

Institut für Medizinische Psychologie und
Verhaltensneurobiologie

Die Wirkung selektiver REM-Schlaf-Deprivation auf den Glukosestoffwechsel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Ballmann, Johannes

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hallschmid
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Bartels

Tag der Disputation: 24.03.2025

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG ..... - 1 -

1.1 SCHLAF ..... - 1 -
1.1.1 Schlaf im Allgemeinen ..... - 1 -
1.1.2 Schlafregulation ..... - 1 -
1.1.3 Schlafphasen ..... - 3 -
1.1.4 Funktionen des Schlafs ..... - 4 -
1.1.5 Schlafdeprivation ..... - 6 -
1.2 HORMONELLE EINFLUSSFAKTOREN AUF DEN STOFFWECHSEL ..... - 8 -
1.2.1 Insulin ..... - 8 -
1.2.2 C-Peptid ..... - 10 -
1.2.3 Inkretine ..... - 10 -
1.2.4 Freie Fettsäuren (FFA) ..... - 11 -
1.2.5 Leptin und Ghrelin ..... - 12 -
1.2.6 Störungen des Stoffwechsels ..... - 13 -
1.2.6.1 Diabetes mellitus (T2DM) ..... - 13 -
1.2.6.2 Übergewicht ..... - 16 -
1.2.6.3 Inflammation ..... - 17 -
1.3 FOLGEN VON SCHLAFMANGEL UND GESTÖRTEM SCHLAF FÜR DEN STOFFWECHSEL ..... - 18 -
1.3.1 Insulinwirkung und Insulinresistenz ..... - 19 -
1.3.2 Diabetes mellitus Typ II (T2DM) ..... - 21 -
1.3.3 Übergewicht ..... - 22 -
1.4 ERGEBNISSE ZUR METABOLISCHEN WIRKUNG DER SELEKTIVEN DEPRIVATION VON SCHLAFPHASEN ..... - 23 -
1.4.1 Ergebnisse zu selektiver Tiefschlafdeprivation ..... - 23 -
1.4.2 Ergebnisse zu selektiver REM-Schlafdeprivation ..... - 24 -
1.5 FRAGESTELLUNG ..... - 27 -

2 MATERIAL UND METHODEN ..... - 28 -

2.1 PROBANDENKOLLEKTIV ..... - 28 -
2.2 PROBANDENREKRUTIERUNG ..... - 30 -
2.3 STUDIENDESIGN ..... - 30 -
2.4 VERSUCHSABLAUF ..... - 31 -
2.5 SCHLAFDEPRIVATION ..... - 34 -
2.6 MESSINSTRUMENTE ..... - 35 -
2.6.1 Hauptmaße ..... - 35 -
2.6.1.1 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT) ..... - 35 -
2.6.1.1.1 Insulinsekretion ..... - 37 -
2.6.1.1.2 Insulinsensitivität ..... - 37 -
2.6.1.2 Polysomnographie ..... - 39 -
2.6.2 Kontrollmaße ..... - 39 -
2.6.1.2 Indirekte Kalorimetrie ..... - 39 -
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG ..... - 41 -

3 ERGEBNISSE ..... - 43 -

3.1 PROBANDEN ..... - 43 -
DIE DEMOGRAPHISCHEN KERNPARAMETER DER PROBANDEN, DIE AN DER STUDIE TEILGENOMMEN . - 43 -
3.2 SCHLAF ..... - 44 -
3.2.1 Schlafarchitektur ..... - 44 -
3.2.1.1 Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST) ..... - 45 -
3.2.1.2 Wachzeit nach Schlafbeginn ..... - 46 -
3.2.1.3 Schlafstadium 1 (S1) ..... - 47 -
3.2.2 REM-Schlaf- und SWS-Anteil ..... - 49 -
3.2.2.1 REM-Schlaf (%) ..... - 49 -

3.2.2.2 Tiefschlaf (%) ..... - 50 -
3.3 ORALER GLUKOSETOLERANZTEST ..... - 52 -
3.3.1 Glukose und Insulin ..... *- 52 -*
3.3.2 C-Peptid und Freie Fettsäuren ..... *- 56 -*
3.3.3 Insulinsekretion ..... *- 61 -*
3.3.4 Insulinsensitivität ..... *- 62 -*
3.4 ENERGIEVERBRAUCH GEMÄß INDIREKTER KALORIMETRIE ..... - 64 -

4. DISKUSSION ..... - 66 -

4.1 ANWENDUNG UND EFFEKTIVITÄT DER SCHLAFDEPRIVATION ..... - 66 -
4.2 AUSWIRKUNGEN AUF DIE GLUKOSEHOMÖOSTASE ..... - 69 -
4.2.1 Glukose und Insulin ..... *- 69 -*
4.2.2 Insulinsekretion und Insulinsensibilität ..... *- 71 -*
4.2.3 C-Peptid und Freie Fettsäuren ..... *- 73 -*
4.3 LIMITATIONEN ..... - 81 -

5. ZUSAMMENFASSUNG ..... - 83 -

6. LITERATURVERZEICHNIS ..... - 85 -

7. ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL ..... - 103 -

8. DANKSAGUNG ..... - 104 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 *TNFalpha als Mediator der durch Schlafinsuffizienz induzierten Insulinresistenz* ..... - 18 -
Abbildung 2 *Metabolische Folgen von Schlafmangel* ..... - 23 -
Abbildung 3 *Studiendesign* ..... - 31 -
Abbildung 4 *Gesamtschlafdauer (TST) in Abhängigkeit von der Bedingung* ..... - 46 -
Abbildung 5 *Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) in Abhängigkeit der Bedingung* ..... - 47 -
Abbildung 6 *Dauer im Schlafstadium 1 (S1) in Abhängigkeit der Bedingung* ..... - 48 -
Abbildung 7 *REM-Schlaf (%) in Abhängigkeit der Bedingung* ..... - 50 -
Abbildung 8 *Tiefschlaf (%) in Abhängigkeit der Bedingung* ..... - 51 -
Abbildung 9 *Kurvenverläufe von Glukose in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt in den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).* ..... - 53 -
Abbildung 10 *Kurvenverläufe von Insulin in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt (OGTT) in den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).* ..... - 55 -
Abbildung 11 *Kurvenverläufe von C-Peptid- in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt (OGTT) und den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).* ..... - 57 -
Abbildung 12 *Kurvenverläufe von FFA-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt (OGTT) und den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).* ..... - 60 -
Abbildung 13 *Insulinsekretion (AUC-C-Peptid / AUC-Glukose) in Abhängigkeit der Bedingungen* ..... - 61 -
Abbildung 14 *Non-esterified fatty acids insulin sensivity index (NEFA-ISI) in Abhängigkeit der Bedingungen* - 62 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme ..... - 29 -
Tabelle 2 *Probandendemographie* ..... - 43 -
Tabelle 3 *Durchschnittliche Schlafdauer der Probanden* ..... - 44 -

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Acetyl-CoA	Acetyl- Coenzym A
ADA	Adaptationsnacht
AgRP	Agouti-verwandtes Protein
AIC	(Akaike-Information-Criterion)
AIRg	Acute Insulin Response on Glucose
AMPA-Rezeptor	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor
AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ANOVA	Analysis Of Variance
AP	Alkalischen Phosphatase
ARAS	Aufsteigende aktivierende retikuläres System
ARC	Nucleus arcuatus
AUC	Area Under The Curve
BIC	Bayesian-Information-Criterion
BMI	Body Mass Index
BSA	Body Surface Area
C-Peptid	Connecting Peptide
CAMKII	Ca2+/Calmodulin-abhängigen Kinase II
CO2	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FFA	Free Fatty Acids
FFMI	Fat Free Body Mass Index
FOXO1	Forkhead Box 1 Protein O1
GABA	γ-Aminobuttersäure
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GH	Growth Hormone
Ghrelin	Growth Hormone Release Inducing
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP)
GLP-1	Glucagon-like-Peptide (GLP-1)
GLUT-2	Glukosetransporter Typ 2
GLUT-4	Glukosetransporter Typ 4
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HbA1c	Hämoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistence

HPA	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
IFNy	Interferon gamma
IL-6	Interleukin-6
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
JAK-STAT	Januskinase-signal transducer and activation of transcription-Signalwegs
K-Zellen	Killer-Zellen
LiHep	Lithium Heparin
MAPK	Mitogen-aktivierten Proteinkinase
MCP1	Monocyte Chemoatractant Protein 1
MW	Mittelwert
FFA (NEFA)	Non Esterified Fatty Acids
NEFA-ISI	Non-Esterified Fatty Acids Insulin Sensivity Index
NPY	Neuropeptid Y
NREM	Non Rapid Eye Movement
OGIS score	Oral Glucose Insulin Sensivity Score
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OXOPHOS	oxidativen Phosphorylierung
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
REM	Rapid Eye Movement
REM-D	Rapid Eye Movement Deprivation
RER	Respiratory Exchange Ratio
ROS	reaktiven Sauerstoffspezies
RQ	Respiratorischer Quotient
S1/S2/S3/S4	Schlafstadium 1/2/3/4
SD	Standart Deviation (Standartabweichung)
SEM	Standard Error Of The Mean (Standardfehler)
sn-1,2-DAG	sn-1,2-Diazylglyzerole
SOCS	Supressor Of Cytokine Signalling
SWR	Sharp-Wave-Ripple-Komplexe
SWS	Slow Wave Sleep
SWS-D	Slow Wave Sleep Deprivation
T172	Threonin-172-Rests
T1DM	Diabetes mellitus Typ I
T2DM	Diabetes mellitus Typ II
T3/T4	Trijodthyronin 3/4
TEE	Total Energy Expenditure
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TST	Total Sleep Time (Gesamtschlafdauer)
WASO	Wake After Sleep Onset

Hinweis zum Gebrauch geschlechtsbezogener Formulierungen

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit das generische Maskulinum verwendet. Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

1. Einleitung

1.1 Schlaf

1.1.1 Schlaf im Allgemeinen

Der Schlaf ist ein natürlicher Ruhezustand des Körpers und des Geistes, welcher sich durch reduzierte Körperbewegungen, eine verminderte Aufmerksamkeit für die Umwelt und eine herabgesetzte Reaktionsfähigkeit auszeichnet (Stuck, 2009). Während Säugetiere und Vögel regelmäßig schlafen, ist sich die Wissenschaft unsicher, ob Reptilien, Fische und Insekten ebenfalls schlafen (Siegel, 1999). Gesichert ist jedoch der Zusammenhang zwischen der Größe des Lebewesens und der Schlafdauer. Demnach tendieren größere Säugetiere zu weniger Schlaf als kleinere Säugetiere. Entsprechend der Körpergröße eines durchschnittlichen Menschen ordnet sich der Mensch mit einer empfohlenen Schlafdauer von sieben bis neun Stunden pro Tag bei geregeltem Schlaf-Wach-Rhythmus in der Mitte beider Extreme an (Baranwal et al., 2023). Die Dauer des empfohlenen Schlafs ist abhängig vom Lebensalter. Demnach genügen bei älteren Erwachsenen sieben bis acht Stunden Schlaf pro Nacht, wohingegen bei jungen Erwachsenen laut *National Sleep Foundation* sieben bis neun Stunden pro Nacht für eine Aufrechterhaltung aller physiologischen Prozesse notwendig sind (Hirshkowitz et al., 2015).

1.1.2 Schlafregulation

Das derzeit vorherrschende Zwei-Prozess-Modell (Borbély, 1982; Grønli et al., 2013) postuliert zwei unterschiedliche Abläufe der Schlafsteuerung (Lazarus et al., 2019). Dazu zählen ein homöostatischer Prozess (Prozess S), welcher durch Wachdauer und Abfallprodukte des Gehirns wie Adenosin und Amyloid einen inneren Schlafdruck erzeugt (Albrecht & Ripperger, 2018) und ein zirkadianer Prozess (Prozess C), welcher autonom erzeugt wird (Freund & Weber, 2023). Dieser endogene zirkadiane Rhythmus, welcher Einfluss auf die Herzfrequenz, die Körpertemperatur, die Konzentration verschiedener Hormone sowie auch auf immunmodulatorische Prozesse nimmt

(Scheiermann et al., 2013), wird über spezialisierte retinale Ganglienzellen, die blaues Licht wahrnehmen, zum Nucleus suprachiasmaticus vermittelt (Freund & Weber, 2023; Hatori et al., 2017). Dabei handelt es sich um eine beidseits angelegte Zellgruppe im anterioren-ventralen Hypothalamus des Gehirns, die eine Synchronisation multipler Stoffwechselvorgänge mit dem Hell-Dunkel-Zyklus ermöglicht (Schwartz, 2002). Im anterioren Hypothalamus und im basalen Vorderhirn befinden sich Gruppen von Neuronen, die den Neurotransmitter γ-Aminobuttersäure (GABA) produzieren. Dieser Neurotransmitter hat eine inhibierende Wirkung auf Neuronen, die an der Aufrechterhaltung des Wachzustands beteiligt sind. Es wurde gezeigt, dass eine Inhibierung von Neuronen, die mit den Neurotransmittern Histamin, Noradrenalin, Serotonin, Orexin und Glutamat interagieren, stattfindet, wodurch eine indirekte Einleitung von Schlaf hervorgerufen wird (Siegel, 2004).

Das aufsteigende aktivierende retikuläre System (ARAS), das sich aus mehreren Kernen in Pons und Mittelhirn zusammensetzt, fungiert als Gegenspieler dieser schlaffördernden Mechanismen (Alrousan et al., 2022; Freund & Weber, 2023). Die Aufrechterhaltung des Wachzustands wird durch erregende Neurotransmitter wie Histamin, Dopamin, Acetylcholin zwischen verschiedenen Kerngebieten vermittelt und vom Orexin-System stabilisiert (Christensen et al., 2022). Orexin ist ein Neuropeptid-Hormon, welches im Hypothalamus gebildet wird und neben der Schlafregulation auch bei der Steuerung des Essverhaltens und des Energiehaushalts eine wichtige Rolle spielt (Chieffi et al., 2017). So ist Orexin besonders im Wachzustand aktiv und kann bei Mangelerscheinung zum Krankheitsbild der Narkolepsie führen (Liblau et al., 2015; Sakurai, 2013). Der Schlaf-Wach-Rhythmus unterliegt folglich einer endogenen Steuerung durch die sogenannte „innere Uhr“, gleichzeitig üben jedoch auch externe Einflüsse wie Helligkeits- und Temperaturschwankungen modulatorische Wirkungen aus (Speckmann, 2008).

1.1.3 Schlafphasen

Der gewöhnliche Schlaf setzt sich aus verschiedenen Schlafphasen zusammen, die in einer geregelten Reihenfolge nacheinander ablaufen. Dabei kann der Schlaf in REM-Schlaf (Rapid Eye Movement-Schlaf) und NREM-Schlaf (Non Rapid Eye Movement-Schlaf) unterteilt werden (Siegel, 1999). Die ursprüngliche Einteilung nach Rechtschaffen & Kales (1968), die eine Aufteilung des Tiefschlafs in Schlafstadium 3 (S3) und 4 (S4) vorsah, wurde erneuert (Winterholler, 2016). Die *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* differenziert seit 2007 insgesamt fünf Schlafstadien (Rodenbeck, 2013). Dazu gehören der Wachzustand, der NREM-Schlaf mit N1, N2, N3 und der REM-Schlaf (früher S1, S2, S3, S4, REM). Dabei wird das Stadium N3 dem sogenannten Tiefschlaf oder Slow Wave Sleep (SWS) zugeordnet (Iber et al., 2008).

Die Auswertung der Polysomnographie erfolgt in 30-Sekunden-Abschnitten, die jeweils einer Schlafphase zugeordnet werden. Die Aufzeichnungen des Elektroenzephalogramms (EEG), welches die Summe der elektrischen Aktivität einer Vielzahl von Neuronen widerspiegelt (Jung & Berger, 1979), werden durch ein Elektromyogramm (EMG) und eine Elektrookulogramm (EOG) ergänzt. Dabei kann durch Betrachtung der drei Aufzeichnungen ein charakteristisches Muster der jeweiligen Schlafphase detektiert werden (Morgenthaler et al., 2007).

Der REM-Schlaf ist dabei charakterisiert durch rasche Augenbewegungen, lebhafte Träume und eine Muskelatonie (Herman et al., 1983). Während des REM-Schlafs steigen die Herzfrequenz, die Atemfrequenz und der Blutdruck an. Dies geschieht durch eine gesteigerte Sympathikusaktivierung, wohingegen der NREM-Schlaf mit einer erhöhten Aktivierung des Parasympathikus in Verbindung gebracht wird (Boudreau et al., 2013; Somers et al., 1993). NREM-Schlaf ist charakterisiert durch das Auftreten von Schlafspindeln und niedrigfrequenten Wellen mit hoher Amplitude, sogenannten Slow Waves im Delta Frequenzbereich von circa 0.5-2 Hz (Steriade, 2000). Dieser Frequenzbereich der Slow Waves ist charakteristisch für die Stadien N3 und N4. Stadium N2 zeichnet sich dagegen vor allem durch das Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln aus.

Bei einer durchschnittlichen Schlafdauer von acht Stunden kommt es zu einer Aneinanderreihung von Schlafzyklen, die jeweils 90-110 Minuten andauern (Carskadon & Dement, 2005). Demnach durchläuft jeder Normalschlafende circa vier bis fünf Zyklen

pro Nacht, die in der folgenden Reihenfolge aufgebaut sind: N1, N2, N3, REM, N1, N2, N3, REM, usw. (Dement & Kleitman, 1957; Schüler, 2004). Dabei überwiegt in der ersten Hälfte der Nacht der Anteil an Tiefschlaf, wohingegen in der zweiten Nachthälfte der Anteil an REM-Schlaf überwiegt (Heller, 2013). Der Anteil jeder Schlafphase an der Gesamtschlafdauer unterliegt altersabhängigen Veränderungen (Stich et al., 2022). So nehmen mit steigendem Alter die Fragmentation des Schlafs sowie auch der Anteil an S1 und S2 zu, wohingegen der Anteil an REM-Schlaf konstant bleibt (Carskadon & Dement, 2005) und der Anteil an Tiefschlaf (S3, S4) sowie auch die Gesamtschlafdauer abnehmen (Li et al., 2022; Mander et al., 2017; Ohayon et al., 2004; Pace-Schott & Spencer, 2011).

1.1.4 Funktionen des Schlafs

Der Schlaf ist ein komplexer physiologischer Prozess, der bei der Regulierung globaler, lokaler, zellulärer und molekularer Mechanismen eine wichtige Rolle spielt (Zielinski et al., 2016). Die Aufgaben des Schlafs lassen sich in folgende Aufgabengruppen gliedern: metabolische Homöostase, Inflammationshomöostase und Neuroplastizität (Freund & Weber, 2023; Porkka-Heiskanen et al., 2013).

Metabolische Homöostase

Die Auswirkungen des Schlafs auf den Metabolismus werden nicht zuletzt durch die Ausschüttung von Hormonen wie Cortisol, Wachstumshormonen und Testosteron zu verschiedenen Zeitpunkten der Nacht vermittelt. Dabei wird ein Mangel an Schlaf mit verminderter Muskelmasse (Fu et al., 2019; Kant et al., 1984; Nam et al., 2017) und erhöhten Entzündungsparametern assoziiert (Mullington et al., 2010; Vgontzas et al., 2004). Außerdem spielt der Schlaf eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung metabolischer Prozesse und korreliert daher im Mangelfall mit der Entstehung von Osteoporose (Chen et al., 2014; Kuriyama et al., 2017), Übergewicht (Chaput et al., 2008; A. Tremblay et al., 2015) und Diabetes (Barbato, 2021; Kass et al., 2022; Leproult & Van Cauter, 2010; Schultes B., 2016). Die Implikationen des Schlafs für diese Störungsbilder werden in Kapitel 1.3 anhand des Zusammenhangs zwischen Schlaf und Glukosestoffwechsel näher erläutert (siehe Kapitel 1.3).

Die Entstehung von Übergewicht wird ebenfalls beeinflusst durch die Steuerung des appetithemmenden Hormons Leptin (Moschos et al., 2002) und des appetitstimulierenden Hormons Ghrelin (Gale et al., 2004) während des Schlafens. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verkürzung der Schlafdauer mit einem Abfall des Serum-Leptinspiegels einherging, wohingegen Serum-Ghrelinwerte anstiegen und somit das Hungergefühl und den Appetit steigerten (Schmid et al., 2015; Spiegel, Tasali, et al., 2004; Taheri et al., 2004a).

Inflammationshomöostase

Die Inflammationshomöostase betreffend haben Mikrogliazellen eine entscheidende Rolle inne. Sie dienen der Gewebeabwehr und dem Gewebeschutz durch Beteiligung an der angeborenen und erworbenen Immunität (van Rossum & Hanisch, 2004). Als Makrophagen des Gehirns beseitigen sie schädigende Stoffwechselprodukte, wie zum Beispiel beta-Amyloid (Naganawa & Taoka, 2022). Diese Funktion lässt jedoch mit steigendem Alter nach, wodurch es zu einer Akkumulation dieser Stoffwechselprodukte kommt (Freund & Weber, 2023; Gordleeva et al., 2020). Der Schlaf wird benötigt, um die Reinigung des Gehirns von schädigenden Stoffwechselprodukten durch unzureichende passive Diffusion während des Wachzustands zu unterstützen, indem eine Aggregatsänderung des Hirns vollzogen wird, die den Abtransport dieser Produkte unterstützt (Gordleeva et al., 2020; Rasmussen et al., 2022). Wird diese Reinigungsfunktion durch einen Mangel an Schlaf oder das natürliche Altern kompromittiert, kommt es zu einer Akkumulation dieser gewebsschädigenden Stoffwechselprodukte und es kann mitunter zur Entstehung kognitiver Einschränkungen oder neurodegenerativer Erkrankungen, wie zum Beispiel Morbus Alzheimer kommen (Matsumoto & Tsunematsu, 2021; Sehar et al., 2022).

Neuroplastizität

Zudem trägt der Schlaf im Rahmen der Neuroplastizität dazu bei, im Wachzustand aufgebaute Synapsen zu optimieren („pruning“) und neu erlerntes Gedächtnisinhalte oder Fähigkeiten zu konsolidieren, während nicht erhaltungswürdige Informationen aussortiert werden (Acosta, 2019; Diekelmann & Born, 2010; Miyanishi et al., 2021). Bei der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten und der anschließenden Konsolidierung scheint

vor allem der SWS eine entscheiden Rolle einzunehmen (Seoane-Collazo et al., 2015; So-Ngern et al., 2019; Walker, 2009). Es wird vermutet, dass die SWS-Aktivität mit einem „synaptischen Downscaling“ assoziiert ist. Diese Hypothese der synaptischen Homöostase postuliert eine Gleichschaltung gewisser neuronaler Gruppen, die sich im EEG-Signal in Form von Delta-Wellen darstellt. Dieses „synaptische Downscaling“ beschreibt eine aktive synaptische Verkleinerung während des Schlafs, die eine synaptische Überlastung verhindert und durch Wiederherstellung einer synaptischen Homöostase zu einer Aufrechterhaltung des Energiestoffwechsels der Synapsen beiträgt und neue Kapazitäten für Lernprozesse schafft (Grønli et al., 2014; Tononi & Cirelli, 2003). Diese Hypothese wird unterstützt durch die Feststellung, dass es während des Schlafens zu einer Expression von Genen kommt, die mit einer synaptischen Depression assoziiert werden (Cirelli et al., 2004; Cirelli & Tononi, 1999, 2000). Folglich wird der Wachzustand mit synaptischer Potenzierung in Verbindung gebracht, wohingegen der Schlafzustand mit einer synaptischen Depression assoziiert ist (Vyazovskiy et al., 2008). Allerdings konnten zuletzt auch Hinweise für die Bedeutung des REM-Schlafs für die Gedächtniskonsolidierung gefunden werden. Insbesondere die Bedeutung der aperiodischen Aktivität während des REM-Schlafs scheint bei der Herstellung und Aufrechterhaltung des Gleichgewichts der neuronalen Erregungshemmung eine bedeutsame Rolle einzunehmen (Lendner et al., 2023)

1.1.5 Schlafdeprivation

Die vollständige oder teilweise Unterdrückung des Schlafs wird experimentell sowohl mit Blick auf klinische Ansätze als auch zur Erforschung grundlagenwissenschaftlicher Fragestellungen eingesetzt. Sie bietet vom klinischen Standpunkt ausgehend die Gelegenheit, die Folgen von Schlafmangel und Schlafstörungen zu simulieren und infolgedessen mögliche wegweisende Therapieansätze zu evaluieren. Zudem bietet die vollständige sowie auch die teilweise Schlafdeprivation in experimentellen Untersuchungen die Möglichkeit, die Funktion und die Folgen bei abweichender Quantität oder Qualität zu erforschen. Bei der teilweisen oder auch partiellen Schlafdeprivation wird nur ein Teil der Gesamtschlafdauer verkürzt. Dabei kann der Schlaf über einen bestimmten Zeitraum der Nacht hinweg unterbrochen werden, oder es

findet eine selektive Deprivation bestimmter Schlafphasen statt. Eine partielle Schlafdeprivation führt zu einer Verkürzung der Gesamtschlafdauer und bei längerer Durchführung zu einer Akkumulation des Schlafdefizits und somit zu einer Erhöhung des Schlafdrucks (Matti et al., 2022). Die Schlafdeprivation findet zumeist in experimentellen Untersuchungen Anwendung, kann jedoch auch bei der Therapie von Insomnie (Spielman et al., 1987) und bipolarer Depression (Gottlieb et al., 2021) eingesetzt werden.

Die praktische Umsetzung der Schlafdeprivation kann auf verschiedene Varianten sensorischer Stimulierung zurückgreifen. Es können akustische, optische, mechanische, thermische oder nozizeptive Stimuli eingesetzt werden. Diese unterscheiden sich in erster Linie in ihrer Effektivität und der Invasivität. Die akustische Stimulation bietet den Vorteil einer niedrigen Invasivität bei niedriger Latenzzeit zwischen Stimulationsstart und Reaktion der Testperson. Eine selektive Schlafdeprivation erfolgt zumeist mithilfe von akustischen Stimulationen verschiedener Frequenzen und Intensitäten auf Basis von elektroenzephalographischen Aufzeichnungen. Dadurch wird eine Detektion der zu deprivierenden Schlafphase ermöglicht und eine Beeinträchtigung der übrigen Schlafphasen kann weitgehend vermieden werden. Die selektive Schlafdeprivation verschiedener Schlafphasen zielt darauf ab, die Gesamtschlafdauer (TST) im Vergleich zu normalen Schlafbedingungen so wenig wie möglich zu verändern. Demnach soll durch ein akustisches Signal kein Aufwecken des Probanden erzielt werden, sondern lediglich eine Reaktion in Form von sogenannten „Mikroarousals“ hervorgerufen werden, die den Übergang in eine andere Schlafphase markieren (Johnson et al., 2022). Die Sensibilität und die Reaktion gegenüber dem akustischen Signal weist individuelle Unterschiede auf und bedarf gegebenenfalls einer Anpassung der Frequenz oder Intensität der gespielten Töne.

1.2 Hormonelle Einflussfaktoren auf den Stoffwechsel

1.2.1 Insulin

Insulin ist ein Peptidhormon, welches im Bereich der Langerhanszellen durch Betazellen innerhalb des Pankreas produziert wird. Das Hormon besteht aus einer Kette A mit 21 Aminosäuren und einer Kette B mit 30 Aminosäuren, die über drei Disulfidbrücken miteinander verbunden sind (Z. Fu et al., 2013). Der Transport von Insulin zu den peripheren Organen und zum Gehirn erfolgt über Vesikel (Park et al., 2021). Insulin führt zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels und ist somit maßgeblich an der Blutzuckerregulation beteiligt. Der auslösende Reiz für die Ausschüttung von Insulin ist ein Anstieg des Blutzuckerspiegels. Zusätzlich können auch unveresterte Fettsäuren (FFA) oder Aminosäuren einen direkten Einfluss auf die Insulinsekretion nehmen (Fleitmann, 2016). Durch eine fein abgestimmte Regulation der Insulinsekretion wird die Aufrechterhaltung oder Wiederherstellung eines konstanten Blutzuckerspiegels angestrebt.

Insulin führt je nach Zielorgan in Leber, Skelettmuskel oder Fettgewebe zu einer bestimmten Wirkung. Hepatozyten nehmen Glukose aus dem Blutkreislauf über GLUT2-Transporter auf. Daraus resultiert eine gesteigerte Glykogen- und Lipidsynthese bei gleichzeitiger Hemmung der Glykolyse und Unterdrückung der Glykoneogenese (Pilkis & Granner, 1992). Durch eine erhöhte Rekrutierung von GLUT4-Transportern zur Plasmamembran, welche durch Insulin vermittelt wird, kommt es zu einer Erleichterung der Diffusion von Glukose in das Zytoplasma von Adipozyten und Myozyten (Huang & Czech, 2007). Außerdem werden Prozesse wie die Lipolyse und Proteolyse gehemmt, wohingegen Insulin zu einer gesteigerten Aufnahme von freien Fettsäuren für die Lipogenese führt.

In Summe führen die aufgeführten Effekte des Insulins zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels nach einem Sekretionsreiz in Form von Nahrung, welcher diesen wieder bei einem normalen Blutzuckerniveau stabilisiert (Karpe et al., 2011; Saltiel, 2000). Kommt es zu einer Störung der Insulinsekretion, folgen daraus eine dauerhaft erhöhte Blutzuckerkonzentration und die Entstehung eines Diabetes mellitus (siehe Kapitel 1.4.3).

Ein wichtiges Zielgebiet der Insulinwirkung im Gehirn ist der Hypothalamus, der als Teil des Zwischenhirns zu einer wichtigen Steuerzentrale diverser vegetativer Funktionen gehört. Er ist im Rahmen dieser Funktion an der Steuerung unterschiedlicher homöostatischer Regelkreise beteiligt. Dabei wird vor allem die Homöostase der Körpertemperatur, des Blutdrucks und der Osmolarität gewährleistet. Hinzu kommen die regulativen Aufgaben in Bezug auf die Nahrungsaufnahme, die zirkadiane Rhythmik sowie das Sexualverhalten (Pape & Kurtz, 2014).

Der Hypothalamus ist über die Steuerung des Essverhaltens direkt an der Glukosehomöostase beteiligt (Kim et al., 2014). Er besteht aus unterschiedlichen Kerngebieten, zu denen unter anderem der Nucleus arcuatus (ARC), der Nucleus paraventricularis, der Nucleus ventromedialis, der Nucleus dorsomedialis und der Nucleus dorsomedialis zählen (Arora, 2006). Von diesen Kerngebieten spielt vor allem der ARC eine entscheidende Rolle bei der Steuerung des Essverhaltens, weil er Neuronen erster Ordnung einschließt, die direkte Signale von peripheren Organen wie dem Magen, dem Fettgewebe und dem Pankreas erhalten (Gao & Horvath, 2007; Timper & Brüning, 2017; Wang & Cheng, 2018).

Nach Freisetzung von Insulin aus dem Pankreas erreicht das Hormon nach Passage der Blut-Hirn-Schranke den ARC und bindet dort an einen Insulinrezeptor an den Neuronen erster Ordnung. Diese Bindung induziert einer Autophosphorylierung des Insulinrezeptors, wodurch wiederum die Aktivierung der PI3K/AKT- und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) Kaskade initiiert wird (Zeng et al., 2016). Die Aktivierung des PI3K/AKT-Weges führt zu einer Aktivierung des Rapamycin-Komplexes 1/p70-S6-Kinase (Pena-Leon et al., 2020). Dieser führt dazu, dass die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) an den Serin-485/491-Stellen phosphorylieren (Dagon et al., 2012) und diese damit reduzieren. Anschließend kommt es zu einer weiteren Phosphorylierung der AMPK durch Ca2+/Calmodulin-abhängigen Kinase II (CAMKII) im Bereich des Threonin-172-Rests (T172) (De la Cruz-Concepcion et al., 2023). Dies unterdrückt die Expression von Genen wie Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-verwandtes Protein (AgRP) im ARC und im paraventrikulären Kern, was die Appetitinduktion vermindert.

Parallel dazu führt AKT zu einer Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors Forkhead Box 1 Protein O1 (FOXO1). Diese Phosphorylierung initiiert dessen Freisetzung aus dem Zellkern und führt dazu, dass die Expression bestimmter Gene, die durch FOXO1 im Zellkern aktiviert würden, vermindert stattfindet. Zu den betroffenen Genen zählen die Gene für NPY und AgRP (Belgardt & Brüning, 2010; Wang & Cheng, 2018; Yang & Mottillo, 2020).

1.2.2 C-Peptid

Das C-Peptid verbindet die Kette A und B des Proinsulins, eine Vorstufe des wirksamen Insulins (Müller et al., 2019; Oyer et al., 1971). Die Umwandlung des Proinsulins in Insulin führt zu einer Abspaltung des C-Peptids. Dieses wird zusammen mit dem Insulin in den Blutkreislauf überführt und steht in der Menge in einer direkt proportionalen Beziehung mit dem Insulin (Park et al., 2021; Steiner et al., 1967; Yosten et al., 2014). Aufgrund des länger andauernden Abbaus des C-Peptids (Halbwertszeit 20- 30 min) im Körper im Vergleich zum Insulin (Halbwertszeit 3-5 min) wird das C-Peptid als Standartparameter für die Testung der Betazellfunktion genutzt (Leighton et al., 2017). Außerdem tragen eine verminderte hepatische Clearance des C-Peptids im Vergleich zu einem ausgeprägten First-Pass-Effekt des Insulins zu einer höchstmöglichen Konstanz in der Beurteilung der Betazellfunktion bei (Leighton et al., 2017).

1.2.3 Inkretine

Bei Inkretinen handelt es sich um gastrointestinale Hormone, welche als Reaktion auf einen Nahrungsreiz Einfluss auf die Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas nehmen. In diesem Zusammenhang fand man heraus, dass eine orale Glukosegabe zu einem deutlicheren Anstieg der Insulinkonzentration führte, verglichen mit der parenteralen Gabe (Creutzfeldt, 1979; Nauck & Meier, 2016). Dieses Phänomen wurde unter dem Begriff *Inkretin-Effekt* zusammengefasst. Verantwortlich für diesen Effekt sind die Inkretine: Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid (GIP) und Glucagon-like-Peptide (GLP-1).

Das Hormon Glucagon-like-Peptide (GLP-1) wird von Darmzellen des Ileums und Kolons als Reaktion auf einen Glukosereiz sezerniert (Jun & Polotsky, 2015; Müller et al., 2019; Nauck et al., 2011). Die Insulinsekretion aus den Betazellen des Pankreas wird von GLP-1 beeinflusst. GLP-1 wird infolge von Nahrungsaufnahme ausgeschüttet und stimuliert im Anschluss die Insulinsekretion (Liu et al., 2022; Müller et al., 2019), während die Sekretion von Glukagon unterbunden wird (Holst, 2007; Liu et al., 2022; Müller et al., 2019).

Das Glukoseabhängige insulinotrope Peptid (GIP) wird von den K-Zellen des Zwölffingerdarms produziert und ist ebenfalls entscheidend am Inkretin-Effekt beteiligt (Edholm et al., 2010). Es stimuliert ebenfalls die Insulinausschüttung aus den Betazellen des Pankreas in Folge einer Nahrungsaufnahme in Form von Glukose, Fetten oder auch Proteinen (Pfeiffer et al., 2010). Studien legen nahe, dass GIP zu einer gesteigerten Insulinsensitivität der Körperzellen führt und demnach die Blutzuckerregulation beeinflusst und gleichzeitig über rezeptorvermittelte Signale im Fettgewebe zu einer abgestimmten Speicherung und Freisetzung von Lipiden beiträgt (Lilly, 2023).

1.2.4 Freie Fettsäuren (FFA)

Freie Fettsäuren werden infolge einer gesteigerten Lipolyse von Fettzellen durch Hydrolyse aus Triglyzeriden ins Plasma abgegeben und binden sich an das Transportprotein Albumin, mit dem sie in andere Gewebe transportiert werden können. Dort können diese im Rahmen der ß-Oxidation und anschließender Einschleusung in den Citratzyklus für die Energiebereitstellung genutzt werden. Die Lipogenese, die Lipolyse sowie die Reveresterung von Acetyl-CoA in Triacylglycerin werden durch Insulin, Katecholamine und Steroide beeinflusst (Heinrich, 2014).

Freie Fettsäuren spielen sowohl bei der Entstehung von Adipositas-assoziierter Insulinresistenz (Boden, 1997, 2003) eine entscheidende Rolle, aber auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II (T2DM) konnten erhöhte Konzentrationen von FFA nachgewiesen werden (Boden, 2003; Karpe et al., 2011; Lee et al., 2022; Soumaya, 2013). Dies wird bei insulinresistenten Patienten verursacht durch eine gesteigerte Freisetzung von FFA aus dem Fettgewebe infolge erhöhter Lipolyse. Zudem führt die Steigerung des sympathischen Nervensystems, ausgezeichnet durch eine erhöhte

Katecholaminfreisetzung, bei Patienten mit einem T2DM ebenfalls zu einer gesteigerten Lipolyse und folglich ansteigender Konzentration von FFA.

Eine Glukosegabe initiiert demnach eine Insulinfreisetzung, welche die Lipolyse hemmt, wodurch weniger FFA und Glycerin abgebaut und ins Blut sezerniert werden. Kommt es im weiteren Verlauf durch die Insulinwirkung zu einer Normalisierung der Glukosekonzentration, nimmt auch die Insulinsekretion ab und der schrittweise Wegfall der Lipolysehemmung durch Insulin führt zu einem Wiederanstieg der FFA-Konzentration. Kann das Insulin seine Wirkung im Bereich der Zielzellen nicht entfalten, kommt es folglich zu einer Erhöhung der FFA-Level.

1.2.5 Leptin und Ghrelin

Leptin

Beim Proteohormon Leptin handelt es sich um ein appetitunterdrückendes Hormon, welches vorwiegend von Fettgewebe und zu einem geringeren Anteil von Enterozyten im Dünndarm und der Plazenta produziert wird (Maffei et al., 1995). Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Körpergewichts. Dieser Mechanismus wurde im Rahmen der sogenannte „Lipostase-Theorie“ postuliert. Diese beschreibt das Phänomen, das vom Fettgewebe in Abhängigkeit von der Größe des Fettdepots Signalstoffe in die Blutbahn sezerniert werden, die eine rezeptorvermittelte Rückkopplung im Zentralnervensystem ermöglichen (Kennedy, 1953; Li, 2011; Angelo Tremblay et al., 2015) und eine Verminderung des Hungergefühls bei einer gleichzeitigen Steigerung des Energieumsatzes bewirken (Butler et al., 2006). Demnach nimmt Leptin neben den weiteren angeführten Hormonen eine entscheidende Rolle bei der Beeinflussung des Hungergefühls und Energieumsatzes ein.

Ghrelin

Ghrelin (Growth Hormone Release Inducing) ist ein Hormon, welches zu einer Steigerung des Appetits und daraus folgender Gewichtszunahme führt (Nakazato et al., 2001; Takaya et al., 2000). Die Namensgebung bezieht sich auf eine Steigerung der Growth Hormon (GH)-Ausschüttung durch Ghrelin (Hosoda et al., 2003; Kojima et al.,

1999). Es wird in den Belegzellen der Magenschleimhaut und in der Bauchspeicheldrüse produziert (Kojima & Kangawa, 2008; Sakata et al., 2002; Sakata & Sakai, 2010).

Besonderen Einfluss nimmt Ghrelin dabei auf die Glukosehomöostase. Demnach berichten einige Studien, dass Ghrelin eine hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion nimmt, jedoch deuten auch vereinzelte Studien darauf hin, dass Ghrelin entweder keinen oder gar einen stimulatorischen Einfluss auf die Sekretion von Insulin nimmt (Verhulst & Depoortere, 2012). Im Fastenzustand sowie kurz vor einer Mahlzeit kommt es zu einem starken Anstieg der Ghrelinkonzentration im Plasma, kurz nach der Mahlzeit fällt dieser Plasmaspiegel jedoch innerhalb einer Stunde nach Nahrungsaufnahme rapide ab (Cummings et al., 2001). Außerdem konnte eine negative Korrelation zwischen der Ghrelinkonzentration im Plasma und der Insulin- und Glukosekonzentration festgestellt werden (Anderwald et al., 2003; Nakagawa et al., 2002).

1.2.6 Störungen des Stoffwechsels

1.2.6.1 Diabetes mellitus (T2DM)

Bei Diabetes mellitus (T2DM) handelt es sich um eine metabolische Störung, die eine dauerhafte Erhöhung des Blutzuckerspiegels verursacht. Es werden verschieden Formen des Diabetes mellitus unterschieden, bei denen der Diabetes mellitus Typ I (T1DM) vor allem mit einer Insulinsekretionsstörung assoziiert ist, wohingegen die Ursache des T2DM in einer unzureichenden Insulinwirkung am Zielorgan begründet ist (Freeman et al., 2024; Sapra & Bhandari, 2024). Im Folgenden sei vor allem die Pathophysiologie des T2DM auch „Lifestyle-Diabetes“ genannt, erläutert. Die Ursachen des T2DM finden sich häufig im Lebensstil und im Ernährungsverhalten des Patienten, aber auch genetische Faktoren spielen eine entscheidende Rolle (Klein et al., 1996). Hierdurch kann es zu einer ernährungsbedingten Hyperglykämie kommen. Die dauerhaft erhöhte Blutzuckerkonzentration führt jedoch dazu, dass eine gestörte Wirkung des Insulins an den Körperzellen eintritt (Insulinresistenz). Dies führt vorerst zu einer kompensatorischen Steigerung der Insulinsekretion, welche allerdings nach einer gewissen Zeit zum Erliegen kommt und die Entstehung eines Teufelskreises der Hyperglykämie mit sich führt (Fu et al., 2013).

Bei der Betrachtung des Ursachenkomplexes für eine Insulinresistenz spielen vor allem die vom Fettgewebe sezernierten FFA im Rahmen der metabolischen Toxizität eine entscheidende Rolle, da sie einen direkten Einfluss auf die Insulinsignalübertragung nehmen. Es wird angenommen, dass die Erhöhung der FFA-Level zumindest teilweise für die Senkung der peripheren und hepatischen Insulinsensitivität sowie die Erhöhung der Gluconeogenese ohne Erhöhung der endogenen Glukoseproduktion verantwortlich sind (Chen et al., 1999; Karpe et al., 2011; Rao et al., 2015). Die Erhöhung der ungesättigten FFA-Level verursacht eine intrazelluläre Bildung von sn-1,2-Diazylglyzerole (sn-1,2-DAG) und dessen Akkumulation in der Zellmembran von Adipozyten, Myozyten und auch Hepatozyten, was wiederum zu einer Aktivierung von Proteinkinase C-Isoformen führt. Dadurch kommt es durch eine Serinphosphorylierung zu einer Hemmung der Insulinübertragung und des Insulinrezeptors (Xourafa & Roden, 2024).

Die Beeinträchtigung der Insulinwirkung findet ihre Ursache ebenfalls in einer gestörten Mitochondrienfunktion und daraus resultierendem Anstieg des oxidativen Stresses. Insgesamt kann die oben beschriebene metabolische Toxizität die Mitochondrienfunktion von Geweben negativ beeinflussen, die in einem Signalaustausch mit Insulin stehen. Demnach kann es im Rahmen einer Insulinresistenz zu einer verminderten Mitochondrienzahl kommen, die eine geringere Kapazität der oxidativen Phosphorylierung (OXPHOS) verursacht (Georgiev et al., 2022). Diese Beeinträchtigung der OXPHOS-Kapazität führt zu einer gesteigerten Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und einer Intensivierung des oxidativen Stress (Xourafa & Roden, 2024). Die Erhöhung der ROS, die die Insulinproduktion- und Sekretion kompromittieren, führt auf Dauer zu einer Schädigung der Betazellfunktion (Fu et al., 2013; Stumvoll et al., 2005).

In Kombination mit dem Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER-Stress) kommt es außerdem zu einer Steigerung proinflammatorischer Prozesse (Roden & Shulman, 2019; Xourafa & Roden, 2024). Insbesondere dem Faktor der subklinischen Inflammation, welcher eine Verschiebung antiinflammatorischer Zytokine hin zu proinflammatorischen Zytokinen beschreibt, wird eine große Bedeutung beigemessen (Xourafa & Roden, 2024). Subklinisch steht in diesem Zusammenhang für das Ausbleiben klassischer, klinisch detektierbarer Symptome wie beispielsweise Fieber oder

der deutliche Anstieg des C-reaktiven Proteins (CRP) (Herder et al., 2013). Stattdessen kommt es im Rahmen der subklinischen Inflammation zur gesteigerten Ausschüttung von Zytokinen wie TNF (Tumor-Nekrose-Faktor), IL-6 (Interleukin 6) und MCP1 (monocyte chemoatractant protein 1), welche zu einer Stimulation der Serin-Threonin-Phosphorylierung von Insulinrezeptorsubstrat (IRS) führen, während IL-6 und Interferon gamma (IFNy) zu einer Aktivierung des Januskinase-signal transducer and activation of transcription-Signalwegs (JAK-STAT) führen (Xourafa & Roden, 2024). Über den Supressor of cytokine signalling (SOCS) wird anschließend der Abbau von Bestandteilen der Signalübertragungskette gefördert (Xourafa & Roden, 2024). Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zusammen mit erhöhter Adipokinfreisetzung wird mit einer Betazellfunktionsstörung bis hin zum Betazelltod assoziiert (Kahn et al., 2006; Welters et al., 2013).

Insbesondere TNFalpha kommt in Bezug auf die Beeinflussung des Insulinsignals eine entscheidende Rolle zu (Chennaoui et al., 2011; P. Plomgaard et al., 2005). Es konnte bei übergewichtigen Mäusen eine erhöhte Menge an TNFalpha festgestellt werden (Hotamisligil et al., 1993). Außerdem konnte gezeigt werden, dass TNFalpha bei der Entstehung einer Insulinresistenz stark involviert ist (Hotamisligil et al., 1995). Übergewichtige Mäuse mit verminderten TNFalpha-Konzentrationen konnten in einer Studie ihre Insulinsensitivität verbessern, im Vergleich zu Mäusen mit intakter TNFalpha-Genexpression (Uysal et al., 1997). Plomgard et al. konnte nachweisen, dass TNFalpha durch Unterbindung einer Phosphorylierung von Akt160, welche die GLUT4-Translokation in der Plasmamembran und die Glukoseaufnahme reguliert, die Glukoseaufnahme des Körpers beeinträchtigt wird (Plomgaard et al., 2005). Demnach führen erhöhte TNFalpha-Konzentrationen, beispielsweise hervorgerufen durch unzureichenden Schlaf, zu einer verminderten Glukoseaufnahme in Antwort auf das Insulinsignal. Dies führt zu einem erhöhten Glukosespiegel im Blut bei eingeschränkter Insulinsensitivität und kann infolgedessen das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus erhöhen.

Insgesamt kommt es demnach zu einer synergistisch kompromittierenden Wirkung von metabolischer Toxizität, oxidativem Stress und subklinischer Inflammation auf die Insulinsignalübertragung (Wang et al., 2023; Xourafa & Roden, 2024). Zudem spielt das vegetative Nervensystem bei der Modulation des Glukosestoffwechsels eine

entscheidende Rolle. So führt eine erhöhte Aktivität des Sympathikus zu einer verminderten Glukoseantwort der beta-Zellen des Pankreas und somit zu einer Abmilderung der Insulinsensitivität (Bloom et al., 1978; Faber et al., 2020).

1.2.6.2 Übergewicht

Die Ätiologie des Übergewichts liegt in einer Fehlsteuerung der Energiebilanzierung. Dabei übersteigt die Energieaufnahme den physiologischen Energieverbrauch des Körpers (Spiegelman & Flier, 2001). Für die Homöostase zwischen Energieverbrauch und Energieaufnahme ist der Hypothalamus verantwortlich, der permanent Signale von peripheren Organsystemen erhält (Gadde et al., 2018; Heymsfield & Wadden, 2017; Sumithran et al., 2011). Zu diesen Signalen gehören unter anderem die Hormone Insulin, Leptin und Ghrelin.

Grundsätzlich stimuliert Insulin die Produktion von Leptin (Girard, 1997). Folglich kommt es bei erhöhter Insulinresistenz zu einer abgeschwächten Sensitivität der Adipozyten gegenüber Insulin, wodurch weniger Leptin sezerniert wird. Diese Beziehung wird untermauert durch die Annahme, dass Insulin die Transkriptionsrate von Leptin-mRNA erhöht (Moreno-Aliaga et al., 2001; Tsubai et al., 2016) und auch die Exozytose von Leptin aus den Adipozyten beeinflusst (Zeigerer et al., 2008). Werden diese Signalwege von Insulin auf Adipozyten durch Störungen negativ beeinflusst, kommt es schlussendlich zu einer verminderten Produktion und Freisetzung von Leptin (Broussard et al., 2012).

Diese indirekte Wirkung von Insulin auf den Appetit und den Hunger scheint auch auf Ghrelin Einfluss zu nehmen. Dies wird vor allem durch eine reziproke Beziehung zwischen Insulin und Ghrelin vor und nach Mahlzeiten deutlich. Dabei verhalten sich Insulin und Ghrelin in ihren Verläufen jeweils invers in Bezug auf eine Mahlzeit (Cummings et al., 2001). Es konnte gezeigt werden, dass Insulin einen inhibitorischen Einfluss auf die Ghrelinsekretion nahm (Flanagan et al., 2003; Möhlig et al., 2002; Saad et al., 2002). Kommt es jedoch zu einer verminderten inhibitorischen Wirkung von Insulin auf Ghrelin infolge einer Insulinresistenz und nachfolgender Erschöpfung der Insulinproduktion, führt dies zu einer indirekten Erhöhung der Ghrelinkonzentration.

Dies ist wiederum mit einem steigenden Appetitgefühl und möglicher Gewichtszunahme verknüpft.

1.2.6.3 Inflammation

Die Auswirkungen von unzureichendem Schlaf auf inflammatorische Prozesse sind weitreichend dokumentiert. Aufgrund der diversen Beeinflussungen inflammatorischer Zytokine auf viele chronische Krankheitsbilder erlangt diese Untergruppe eine besondere Wichtigkeit.

Schlafmangel, hervorgerufen durch natürliche Begebenheiten wie beispielsweise erhöhter Alltagsstress oder auch durch artifizielle Schlafrestriktion, konnte mit einer Erhöhung der Konzentration inflammatorischer Zytokine wie IL-6, TNFalpha und C-Reaktives-Protein (CRP) in Verbindung gebracht werden (Leproult et al., 2014; Patel et al., 2009; Vgontzas et al., 2004; Wright et al., 2015). Dabei führt die durch unzureichenden Schlaf hervorgerufene Erhöhung der IL-6 Konzentration zu einer gesteigerten Synthese von CRP (Castell et al., 1990; Lee & Pratley, 2005). Erhöhte CRP-Werte wiederum stellen in Kombination mit einer durch Schlafrestriktion gesteigerten Herzfrequenz ein Risikofaktor für Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen dar (van Leeuwen et al., 2009). Es wird zudem angenommen, dass eine verkürzte Schlafdauer auch zu einem Anstieg des Blutdrucks führt, der wiederum eine erhöhte endotheliale Dysfunktion begünstigt, welche womöglich mit einer Steigerung der IL-6 Konzentration korreliert (Chae et al., 2001). Auch eine Verlängerung der habituellen Schlafdauer zeigte Auswirkungen auf die Konzentration von Entzündungsmediatoren. Demnach konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung der habituellen Schlafdauer mit einem Anstieg des CRP und IL-6 korreliert, wohingegen eine Verkürzung der Schlafdauer vor allem mit einer Erhöhung von TNFalpha assoziiert war (Patel et al., 2009). Ebenfalls führten zirkadiane Rhythmusstörungen ohne Beeinflussung der Schlafdauer zu einer Erhöhung von TNFalpha (Leproult et al., 2014; Wright et al., 2015). Plomgaard et al. konnte in einer Studie zeigen, dass eine TNFalpha Infusion eine Insulinresistenz im Skelettmuskel hervorruft, indem die Glukoseaufnahme vermindert wird (Plomgaard et al., 2005). Zuvor konnte an Mäusen gezeigt werden, dass die Abwesenheit von TNFalpha zu einer

Verbesserung der Insulinsensitivität führt (Uysal et al., 1997). Somit nimmt TNFalpha eine besondere Rolle bei der Betrachtung der Auswirkungen von Schlafrestriktion, beziehungsweise Schlafdeprivation auf den Glukosemetabolismus, ein (Atwater et al., 2021).

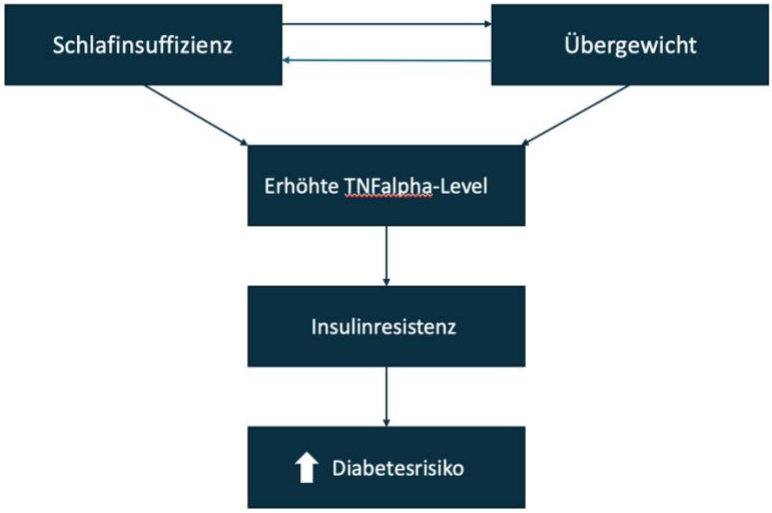

Abbildung 1 *TNFalpha als Mediator der durch Schlafinsuffizienz induzierten Insulinresistenz*

Erhöhte Konzentrationen von TNFalpha spielen eine Schlüsselrolle bei der Entstehung der Insulinresistenz infolge von Schlafinsuffizienz und Übergewicht. Die entstehende Insulinresistenz erhöht das Diabetesrisiko. Abbildung in Anlehnung an Feingold & Smiley (2022).

1.3 Folgen von Schlafmangel und gestörtem Schlaf für den Stoffwechsel

Die Ursachen für verminderte Schlafquantität und -qualität sind weitreichend. Ein wesentlicher Grund für die durchschnittliche Verminderung der Schlafdauer von neun Stunden pro Nacht im letzten Jahrhundert auf knapp sieben Stunden pro Nacht (Stand 2010), ist die Etablierung des westlichen Lebensstils, der durch immer weniger Zeit zum Schlafen gekennzeichnet ist (Bonnet & Arand, 1995; Sharma & Kavuru, 2010). Mehr als 30% der Amerikaner über 18 Jahren schlafen weniger als sechs Stunden pro Nacht (Pana-Cryan, 2020). Daneben leiden bis zu 45 Millionen Menschen in Europa unter Schlafstörungen und deren Folgen für die psychische und physische Gesundheit (Medic

et al., 2017; Olesen et al., 2012). Die Folgen von akutem und chronischem Schlafmangel können in Kurzzeitfolgen und Langzeitfolgen unterteilt werden, die durch komplexe Prozesse eng miteinander verknüpft sind (Medic et al., 2017). Die wichtigsten Auswirkungen auf die zuvor beschriebenen körperlichen Abläufe und Funktionen seien im Folgenden erläutert.

1.3.1 Insulinwirkung und Insulinresistenz

Die Schlafdauer steht in einer u-förmigen Beziehung zur Inzidenz einer Insulinresistenz. Diese beschreibt die verminderte Effektivität des Hormons, gekennzeichnet durch eine ausbleibende Erhöhung der Glukoseaufnahme (Lebovitz, 2001). Eine Vielzahl von Studien konnte zeigen, dass eine nicht selektive Schlafdeprivation oder Schlafrestriktion (Alnaji et al., 2016; Benedict et al., 2016; Buxton et al., 2010; Depner et al., 2019; Donga et al., 2010; Eckel et al., 2015; Gonzalez-Ortiz et al., 2000; Mesarwi et al., 2013; Rafalson et al., 2010; Reynolds et al., 2012; Robertson et al., 2013; Spiegel et al., 1999; Stamatakis & Punjabi, 2010; Sweeney et al., 2017; Wang et al., 2016; Zuraikat et al., 2024), eine verminderte Schlafqualität (Tang et al., 2014) oder Desynchronisation der zirkadianen Uhr (Catalano et al., 2022; Qian et al., 2018) zu einer verringerten Insulinsensitivität, beziehungsweise Insulinresistenz führte.

Eine Verringerung der Insulinsensitivität konnte auch bei einer Verlängerung der Schlafzeit über die habituelle Schlafdauer hinaus gezeigt werden (van Dijk et al., 2019). Demnach wurde eine Schlafdauer unter sechs Stunden pro Nacht oder über neun Stunden pro Nacht mit einer erhöhten Insulinresistenz in Verbindung gebracht (Chattu et al., 2019). Eine andere Studie zeigte lediglich eine Auswirkung von kurzer Schlafdauer auf die Insulinresistenz (Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistence, HOMA-IR), wohingegen die Verlängerung der Schlafdauer keinen Einfluss auf den HOMA-IR nahm (Matthews et al., 2012). Eine Studie an 11 jungen, gesunden Männern konnte zeigen, dass eine Schlafrestriktion auf vier Stunden pro Nacht über sechs Tage hinweg die Glukosetoleranz um 40% senkte (Spiegel et al., 1999). Eine ähnliche Beeinträchtigung der Glukosetoleranz zeigte sich bereits nach einer Schlafrestriktion auf 5,5 Stunden pro Nacht über 14 Tage ohne eine Veränderung der 24-Stunden-Konzentrationen von Cortisol und GH (Nedeltcheva et al., 2009). Äquivalent dazu korrespondierte auch eine

Schlafdauer von über neun Stunden pro Nacht mit einer verminderten Glukosetoleranz (Gottlieb et al., 2005) und entstehender Insulinresistenz (Chattu et al., 2019). Diese Beeinträchtigung der Glukosetoleranz nach Schlafrestriktion oder Verlängerung der Schlafdauer lässt sich offenbar durch eine verminderte Insulinsensitivität erklären und scheint nicht in einer Veränderung der HHA-Aktivität oder IL-6 Konzentration begründet zu sein (Schmid et al., 2011).

Auch bei Jugendlichen konnte eine verminderte Insulinsensitivität nach Schlafrestriktion bereits nachgewiesen werden (Klingenberg et al., 2013). Bei Patienten mit bereits bestehendem Diabetes mellitus führte die Schlafrestriktion auf vier Stunden für eine Nacht bei allen Untersuchten zu einer peripheren Insulinresistenz (Donga et al., 2010). Bei Schlafdeprivation wird sowohl die periphere sowie auch die hepatische Insulinsensitivität beeinflusst. Dies spiegelt sich in einer gesteigerten Gluconeogenese (Donga et al., 2010) und einer verminderten Glukoseaufnahme wider (Reynolds et al., 2012). Rao et al. (2015) dagegen legten dar, dass eine Schlafrestriktion lediglich zu einer peripheren, aber nicht zu einer hepatischen Insulinresistenz führte (Rao et al., 2015). Außerdem konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass eine Schlafrestriktion von 8,5 Stunden auf 4,5 Stunden pro Nacht über vier Nächte zu einer Erhöhung der FFA-Konzentrationen führte. Diese erhöhten FFA-Konzentrationen korrelierten mit einer verminderten Insulinsensitivität (Broussard et al., 2015)

Gleichzeitig konnte eine rasche Erholung der durch Schlafrestriktion hervorgerufenen Beeinträchtigungen des Glukosestoffwechsels nachgewiesen werden. Broussard et al. konnte nach Schlafrestriktion über vier Nächte für 4,5 Stunden pro Nacht, gefolgt von zwei Erholungsnächten mit zehn Stunden Bettzeit pro Nacht aufzeigen, dass die zwei Erholungsnächte ausreichten, um die Insulinsensitivität zu verbessern und den Disposition Index (DI) für Diabetes auf Werte wie nach normalem Schlaf zu bringen (Broussard et al., 2016). Zudem konnte bei jungen Erwachsenen eine Verbesserung der Insulinsensitivität durch Erhöhung der Schlafenszeit um 44 Minuten pro Nacht an Wochentagen beobachtet werden (Leproult et al., 2015).

Die negativen metabolischen Auswirkungen von verminderter Schlafqualität oder Schlafquantität auf die Insulinsensitivität kommen besonders in Berufen, welche Schichtdienst voraussetzen, zum Tragen (Bescos et al., 2018) und münden in einem eindeutig erhöhten Risiko für die Entstehung von Diabetes mellitus (Guo et al., 2013;

Kecklund & Axelsson, 2016; Monk & Buysse, 2013; Morikawa et al., 2005; Pan et al., 2011; Suwazono et al., 2006).

1.3.2 Diabetes mellitus Typ II (T2DM)

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Folgen von mangelnder Schlafqualität, Schlafquantität oder zirkadianen Rhythmusstörungen auf den Glukosemetabolismus im Sinne verminderter Insulinsensitivität und entstehender Insulinresistenz überrascht es nicht, dass entsprechende Auswirkungen auf das Risiko für die Entstehung eines T2DM beschrieben worden sind (Chattu et al., 2019; Keskin et al., 2015). Es zeigt sich eine u-förmige Beziehung zwischen Schlafdauer und dem Risiko für das Entstehen von T2DM (Alnaji et al., 2016; Anothaisintawee et al., 2016; Chaput et al., 2007a; Ferrie et al., 2015; Gangwisch et al., 2007; Gottlieb et al., 2005; Lee et al., 2017; Song et al., 2016). Eine Studie von 1987-2004 errechnete bei Männern, die weniger als fünf Stunden pro Nacht schliefen, ein doppelt so hohes Risiko an T2DM zu erkranken und ein dreimal so hohes Risiko bei einer Schlafdauer über acht Stunden pro Nacht (Yaggi et al., 2006). Auch eine Nurse Health Study an 70.026 Frauen berichtet über eine u-förmige Korrelation zwischen der Schlafdauer und dem Risiko für einen T2DM (Ayas et al., 2003). Nuujukian et al. hingegen verdeutlichte, dass die Inzidenz für die Entwicklung eines T2DM bei kurzer Schlafdauer signifikant höher ausfiel als bei langer Schlafdauer (Nuyujukian et al., 2016). Allerdings korreliert nicht nur die Schlafdauer, sondern auch die Schlafqualität mit einem erhöhten T2DM-Risiko. Demnach konnte eine Studie eine Korrelation zwischen der Schlafqualität (gemessen mittels PSQI) und dem T2DM-Risiko verdeutlichen (Bener et al., 2020). Bei Untersuchten mit einem prädiagnostizierten T2DM zeigte sich eine eindeutig negative Korrelation zwischen der Schlafdauer und dem HbA1c (Ford et al., 2014; Kass et al., 2022) beziehungsweise dem Entstehen eines T2DM (Engeda et al., 2013; Iyegha et al., 2019).

1.3.3 Übergewicht

Eine Vielzahl von Studien demonstrierte den Zusammenhang zwischen Übergewicht und einer verkürzten Schlafdauer (Gangwisch et al., 2005; Itani et al., 2017; Park et al., 2020; Schmid et al., 2008; Yan et al., 2017) oder partieller Schlafrestriktion (Zhu et al., 2019). So zeigte eine Studie an Krankenschwestern, dass Untersuchte, die weniger als fünf Stunden pro Nacht schliefen, ein um 32% höheres Risiko für eine Gewichtszunahme von mindestens 15 kg über einen Untersuchungszeitraum von 16 Jahren aufzeigten (Patel et al., 2006).

Gleichzeitig konnte gezeigt werden, dass eine Verlängerung der Schlafdauer um eine Stunde pro Nacht ebenfalls mit einer Gewichtszunahme assoziiert war (Cespedes et al., 2016). Diese u-förmige Beziehung zwischen der Schlafdauer und dem Risiko für die Entstehung von Übergewicht konnte zusätzlich von weiteren Arbeitsgruppen nachgewiesen werden (Brady et al., 2018; Chaput et al., 2007b; van den Berg et al., 2008). Die Effekte einer verminderten Kalorienaufnahme werden ebenfalls durch eine Schlafrestriktion abgemildert. Demnach wurde der Fettverlust der Untersuchten durch eine 14 Tage lange Schlafrestriktion von 8,5 auf 5,5 Stunden pro Nacht um 55% gesenkt, wohingegen die Fettfreie Masse (FFM) um 60% abnahm (Nedeltcheva et al., 2010).

Die Gründe für die durch Abnormalitäten im Schlafverhalten hervorgerufene Gewichtszunahme hängen vor allem mit der Beeinflussung des Glukosestoffwechsels und der Beeinträchtigung des Essverhaltens und des Appetits zusammen. Eine verkürzte Schlafdauer konnte mit einem erhöhten Hungergefühl und einer Appetitsteigerung in Verbindung gebracht werden (Leproult & Van Cauter, 2010; Rihm et al., 2019; Sargent et al., 2016).

Ghrelin zeigte sich nach verkürzter Schlafdauer und Schlafdeprivation erhöht (Schmid et al., 2008; Spiegel, Leproult, et al., 2004; Taheri et al., 2004b). Eine Verringerung der Schlafdauer führte zu einer Verminderung der Leptinkonzentration und wirkte somit indirekt appetitfördernd (Markwald et al., 2013; Mullington et al., 2010; Spiegel, Tasali, et al., 2004). Eine ähnliche Auswirkung von Schlafdeprivation zeigte sich zudem auf das appetithemmende Hormon Peptid YY (Batterham et al., 2002). Demnach führte auch hier eine verkürzte Schlafdauer zu einer reduzierten Konzentration von Peptid YY und folglich einem verminderten Sättigungsgefühl (Hibi et al., 2017).

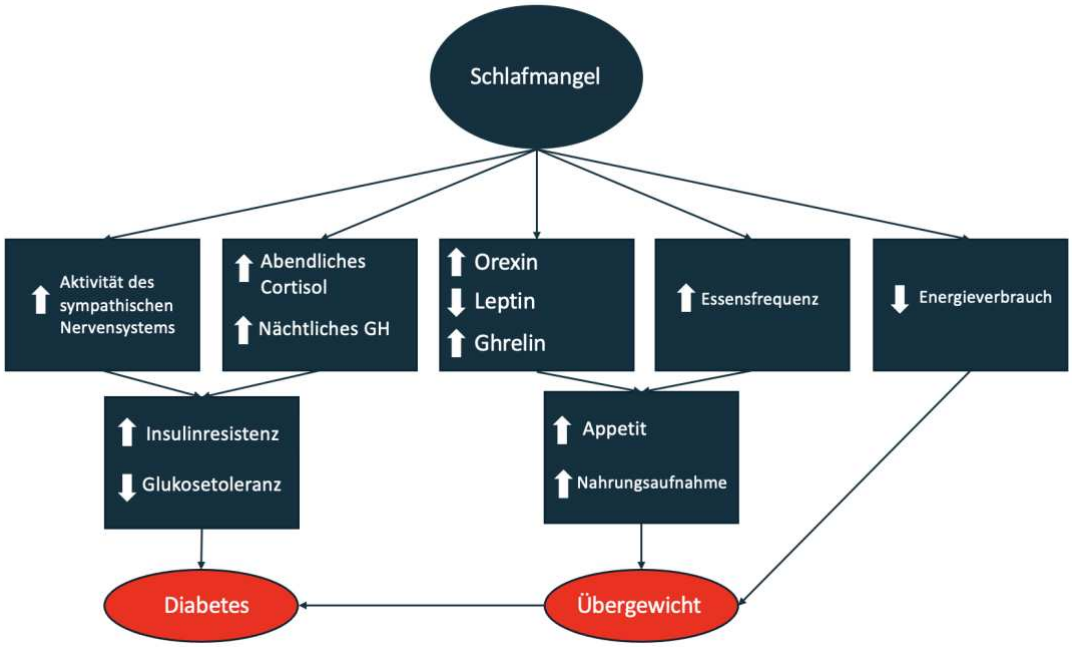

Abbildung 2 *Metabolische Folgen von Schlafmangel*
Kurzfristige und langfristige Auswirkungen von Schlafmangel auf hormonelle metabolische Parameter und das Essverhalten mit dem langfristigen Risiko für das Entstehen von Übergewicht und/oder einer Diabeteserkrankung sind schematisch zusammengefasst. Abbildung in Anlehnung an Knutson & Van Cauter (2008).

1.4 Ergebnisse zur metabolischen Wirkung der selektiven Deprivation von Schlafphasen

1.4.1 Ergebnisse zu selektiver Tiefschlafdeprivation

Die bisher angeführten Studien, welche die Auswirkungen von vollständiger oder teilweiser Schlafrestriktion auf die Insulinsensitivität und die Glukosetoleranz untersuchten, vollzogen zumeist einen OGTT nach nicht selektiver Schlafdeprivation über einen definierten Zeitraum. Die Ergebnisse zeigen eine eindeutige Korrelation zwischen kurzer Schlafdauer beziehungsweise teilweise auch verlängerter Schlafdauer mit einer verringerten Glukosetoleranz und Insulinsensibilität. Anhand dieser Studien kann jedoch nicht eindeutig definiert werden, welche Schlafphase welche Bedeutung für den Glukosestoffwechsel einnimmt.

Daher wurden auch Untersuchungen durchgeführt, die das Deprivationsprotokoll in zwei Nachhälften unterteilten und somit eine relativ höhere Deprivationsrate von REM-Schlaf beziehungsweise Tiefschlaf erzielten. Wilms et al. konnte zeigen, dass eine Schlafrestriktion auf vier Stunden pro Nacht (erste oder zweite Nachthälfte) die Insulinsensitivität ähnlich verringerte, wohingegen die Glukagon- und Cortisol Konzentrationen am Morgen nach Schlafrestriktion der zweiten Nachthälfte im Vergleich zur ersten Nachthälfte deutlich abnahmen (Wilms et al., 2019).

Eine differenziertere Betrachtung der Bedeutung der unterschiedlichen Schlafphasen erfolgte durch selektive SWS-Deprivation. Tasali et al. konnte aufzeigen, dass eine selektive SWS-Deprivation ohne Änderungen der Gesamtschlafdauer zu einer verminderten Insulinsensitivität und Glukosetoleranz ohne kompensatorische Erhöhung der Insulinsekretion in jungen Erwachsenen führt (Tasali et al., 2008). In einer weiteren Studie führte die selektive SWS-Deprivation zu einer Erhöhung des Speichelmelatonins am Morgen, dessen Wirkung auf die Glukosetoleranz vom Zeitpunkt der Sekretion abhing (Ukraintseva et al., 2020). Die Bedeutung der SWS-Dauer für das T2DM-Risiko konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Demnach wurde festgestellt, dass ein höheres Verhältnis an SWS (N3) und eine längere Dauer an N3 mit einem niedrigeren Diabetesrisiko korrelierten (Kianersi et al., 2023). Jedoch führte eine auditorische Intensivierung des SWS zu keiner Veränderung der Nüchternglukose und Glukoseantwort im OGTT (Santiago et al., 2019). Eine Meta-Analyse zeigte keine Auswirkungen von selektiver SWS-Deprivation auf die postprandialen Glukoselevel (Dijk, 2015; Herzog et al., 2013) jedoch zeigte sich eine Erhöhung der Insulinresistenz nach SWS-Deprivation (Hipolide et al., 2006; Johnson et al., 2022; Tasali et al., 2008).

1.4.2 Ergebnisse zu selektiver REM-Schlafdeprivation

Herzog et al. verglich die Auswirkungen von selektiver SWS-Deprivation nicht nur mit normalen Schlafbedingungen, sondern stellte sie der selektiven REM-Schlafdeprivation gegenüber. Dabei zeigte sich, dass eine selektive SWS-Deprivation zu einer Erhöhung der Plasmaglukose und der Insulinantwort führte. Die postprandiale Insulinsensitivität verminderte sich um bis zu 20% (gemessen mittels Matsuda-Index). Dem gegenüber führte die REM-Schlafdeprivation zu keiner Veränderung des Glukosestoffwechsels

(Herzog et al., 2013). Die Bedeutung des SWS für die Insulinsensitivität wurde von einer weiteren Meta-Analyse untermauert. Demnach wirkten sich zirkadiane Rhythmusstörungen negativ auf die Insulinsensitivität aus, wohingegen eine selektive REM-Schlafdeprivation und Fragmentation des Schlafs keinen Einfluss auf die Insulinsensitivität nahm (Sondrup et al., 2022).

Trotz zahlreicher Studien, die die Bedeutung des SWS für den Glukosestoffwechsel darlegten, belegen einige wenige Studien, dass der REM-Schlaf zur Energiehomöostase einschließlich der Thermoregulation beiträgt (Horne, 2009). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Dauer des REM-Schlafs in inverser Beziehung zum Hungergefühl und der Kohlenhydrataufnahme steht (Shechter et al., 2012). Zudem scheint eine Verringerung der REM-Schlafdauer das Sättigungsgefühl zu dämpfen (Gonnissen et al., 2013) und das Risiko für Fettleibigkeit zu erhöhen (Liu et al., 2008). Außerdem zeigte eine weitere Studie, dass sich die nächtlichen Glukoselevel während des SWS erhöht darstellten, wohingegen sie während des REM-Schlafs erniedrigt waren (Brandt et al., 2019; Scullin & Gao, 2018).

Aufgrund der Tatsache, dass insbesondere zirkadiane Rhythmusstörungen die Glukosehomöostase beeinflussen (Afroz-Hossain et al., 2019; Mason et al., 2020; Schmid et al., 2011; Shea et al., 2005) und die REM-Schlafdauer durch zirkadiane Rhythmusstörungen beeinträchtigt wird (Mason et al., 2020; Morris et al., 2016; Sondrup et al., 2022), wächst die mögliche Bedeutung des REM-Schlafs für Regulation des Glukosestoffwechsels.

Diese Beteiligung des REM-Schlafs bei der Regulation des Glukosestoffwechsels und der Appetitsteuerung lässt sich möglicherweise damit erklären, dass der REM-Schlaf für die Integration von AMPA-Rezeptoren im Bereich der synaptischen Schnittstellen verantwortlich ist, die infolge der Normalisierung im SWS-Schlaf noch wirksam sind und so deren Konsolidierung begünstigen (Tononi & Cirelli, 2003). Außerdem kann es während des REM-Schlafs zu einer Verstärkung von synaptischen Verbindungen kommen, die während des NREM-Schlafs hervorgehoben wurden (Rasch & Born, 2013). Eine weitere Möglichkeit eines Zusammenhangs besteht darin, dass der REM-Schlaf zu einer „Reinigung“ nicht gefestigter synaptischer Verbindungen bei gleichzeitiger Konsolidierung korrelierter Synapsen befähigt sein könnte (Cohen-Cory, 2002; Zhou et al., 2003). Möglicherweise könnte diese Fähigkeit in bestimmten Hirnstrukturen zu einer

ähnlichen Wirkung führen, wie die von Tononi & Cerelli postulierte Bedeutung des NREM-Schlafs in der Großhirnrinde von Vögeln und Säugetieren (Tononi & Cirelli, 2003). So konnte gezeigt werden, dass sich die synaptische Normalisierung im Bereich des Hippocampus in Form von Theta-Aktivität darstellte (Grønli et al., 2013; Grosmark et al., 2012). Möglicherweise spielen die angeführten Mechanismen auch in anderen Hirnstrukturen, wie beispielsweise dem Hypothalamus eine Rolle und könnten demnach dem REM-Schlaf eine Beteiligung an der Regulation des Glukosestoffwechsels und der Appetitsteuerung beimessen.

1.5 Fragestellung

Die oben beschriebenen umfassenden Wechselwirkungen zwischen Schlaf und Glukosestoffwechsel verdeutlichen die Bedeutung des Schlafs für die Aufrechterhaltung physiologischer metabolischer Prozesse. Da der Schlaf in diesem Zusammenhang zweifelsfrei eine bedeutsame Rolle einnimmt, drängt sich unumgänglich die Frage auf, ob und inwiefern verschiedene Schlafphasen besonders relevant für metabolische Abläufe sind. Bislang konnte im Rahmen von Studien zur selektiven Schlafdeprivation hauptsächlich die Bedeutung des Tiefschlafs für die Aufrechterhaltung der Insulinsensibilität und Glukosetoleranz nachgewiesen werden, allerdings gab es immer wieder Hinweise darauf, dass auch der REM-Schlaf für die Regulation des Glukosestoffwechsels von Bedeutung ist. Diese wird womöglich über eine Regulation von direkt und indirekt am Glukosestoffwechsel beteiligten Hormonen vermittelt. Hinzu kommt die regenerative Funktion des REM-Schlafs, die über eine Erholung des Zentralen Nervensystems direkten oder indirekten Einfluss auf die Konzentrationen relevanter Hormone nimmt, welche wiederum eng mit dem Glukosemetabolismus interagieren.

Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie die Rolle des REM-Schlafs im Vergleich zum Tiefschlaf für den Stoffwechsel untersucht und dabei die Hypothese überprüft, dass die selektive Unterdrückung des REM-Schlafs im Vergleich zur Unterdrückung des Tiefschlafs bei jungen, gesunden Männern die mithilfe eines oralen Glukosetoleranztests gemessene Glukosetoleranz und Insulinsensitivität verschlechtert (Horne, 2009). Dazu wurden die beiden Deprivationsbedingungen durch ein selektives Deprivationsprotokoll umgesetzt und die entsprechenden Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel mit einer Adaptationsnacht mit ungestörtem Schlaf verglichen, um die metabolische Bedeutung des REM-Schlafs zu beleuchten und der des Tiefschlafs gegenüberzustellen.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Es wurden 21 männliche normalgewichtige bis leicht übergewichtige Personen (78,32 ± 10,94 kg, 21,02 ± 0,05% Körperfett) im Alter von 18-35 Jahren (24,00 ± 3,49) mit einem normalen Schlaf-Wach-Rhythmus laut Anamnesegespräch (Schlafzeiten, Schlafdauer, Schlafstörungen) untersucht. Die teilgenommenen Probanden waren Nichtraucher und wiesen einen BMI< 27.5 (24,24 ± 2,25) auf. Sie hatten keinerlei Vorerkrankungen und nahmen keine Medikamente auf regelmäßiger Basis ein. Frauen wurden von der Versuchsteilnahme grundsätzlich ausgeschlossen, um zyklusbedingte Hormonschwankungen im Blut als zusätzliche Varianzquellen auszuschließen. Alle spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt. Ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie fand bei mehreren Probanden zu verschiedenen Zeitpunkten der Studie statt. Zumeist waren individuelle Parameter aus den Ergebnissen der Eingangsuntersuchung nicht mit den Ein- und Ausschlusskriterien vereinbar (siehe Abbildung 1), oder die erhobenen Daten konnten aufgrund von unzureichender Deprivationsrate nicht eingeschlossen werden. Vereinzelt kam es auch vonseiten der Probanden zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie aufgrund der psychischen und physischen Belastung der selektiven Schlafdeprivation.

Die Erfüllung der Teilnahmevoraussetzungen entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) wurde in einer präexperimentellen Eingangsuntersuchung, bestehend aus einem Telefongespräch und einem Präsenztermin, überprüft. Darin enthalten waren eine Anamnese zu aktuellen Beschwerden sowie Vorerkrankungen, eine körperliche Untersuchung und abschließend eine Blutentnahme zur Bestimmung von Routineparametern. Die Probanden wurden vor der Teilnahme mündlich und schriftlich über mögliche Risiken der Studienteilnahme aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Probanden erhielten für die Teilnahme an der Studie eine Aufwandsentschädigung von 320 Euro. Die Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen begutachtet, ohne dass diese dagegen Bedenken äußerte (Nr. 615/2021BO1).

Tabelle 1. *Ein- und Ausschlusskriterien der Studienteilnahme.*

Kriterium	Zugelassene Werte
Alter	18-35 Jahre
Geschlecht	männlich
Body Mass Index (BMI)	19-27.5 kg/m2
Ausbildung	mindestens Fachhochschulreife
Sprachkenntnisse	Deutsch auf Konversationsniveau (wegen deutschsprachiger Testinhalte)
Schlaf-Wach-Rhythmus	mindestens in den 4 Wochen vor Teilnahme normal
Interkontinentalflüge (>4 Stunden Zeitunterschied)	nicht innerhalb der letzten 4 Wochen
Nikotin	regelmäßiger Konsum (d. h. Rauchen) nicht zulässig
Schichtarbeit	nicht innerhalb der letzten 4 Wochen
Teilnahme an anderen Studien mit ähnlichen Gedächtnisaufgaben	nicht zulässig
Medikamenteneinnahme	nicht innerhalb der letzten 4 Wochen
Teilnahme an anderen Studien mit Medikamenteneinnahme und/oder Blutentnahmen	nicht innerhalb von 4 Wochen vor und 4 Wochen nach der Teilnahme am Experiment
Blutspende	nicht innerhalb von 4 Wochen vor und 4 Wochen nach der Teilnahme am Experiment
Blutdruck	< 139 mmHg systolisch and <89 mm/Hg diastolisch (in Ruhe)
Herzfrequenz	50-80 Schläge pro Minute in Ruhe
HbA1c	< 6% (42 mmol/mol)
Hämoglobin	> 140 g/l
Natrium	135/145 mmol/l
Kalium	3,6/4,8 mmol/l
Kalzium	2,2/2,7 mmol/l
Chlorid	95/105 mval/l
Glukose	70-110 mg/dl
Bilirubin	0,1-1,2 mg/dl
GPT	< 50 U/l
AP	30-120 U/l
GGT	< 66 U/l
CRP	< 1 mg/dl
Quick	70-120%
PTT	Threshold: 38s.

2.2 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte über Aushänge im Universitätsklinikum Tübingen sowie der Universitätsbibliothek Tübingen. Außerdem wurde der E-Mail-Verteiler der Eberhard Karls Universität Tübingen für die Rekrutierung von Probanden genutzt.

2.3 Studiendesign

Bei den Experimenten handelte es sich um messwiederholte, einfach-blinde Experimente im 2×2 Cross-over Design. Somit stellte jeder Proband seine eigene Kontrolle dar. In der Studie wurde der Einfluss von REM-Schlaf- versus SWS-Deprivation über jeweils eine Nacht auf die Reaktion des Körpers auf orale Glukosegabe und über jeweils zwei Nächte auf das Essverhalten sowie die Gedächtnisbildung untersucht. Diese Dissertation befasst sich ausschließlich mit den Auswirkungen der Intervention über eine Nacht auf den Glukosestoffwechsel; die beiden anderen Themen werden in den Dissertationen von Herrn Cédric Hillert und Frau Katharina Schag behandelt.

Nachdem die Probanden in einem Telefongespräch und einer folgenden Eingangsuntersuchung als geeignet eingestuft wurden, durchlief jeder Proband vor der eigentlichen Testphase, bestehend aus zwei Testblöcken (REM-Schlaf- versus Tiefschlaf-Deprivation), eine Adaptationsnacht. Die erste Testsitzung fand in einem zeitlichen Abstand von einer bis vier Wochen zur Adaptationsnacht statt. Darauf folgte die zweite Testsitzung, welche sich ebenfalls aus jeweils zwei Nächten mit REM-Schlaf- oder SWS-Deprivation zusammensetzten und in einem zeitlichen Abstand von zwei bis vier Wochen zur ersten Testsitzung stattfand (siehe Abbildung 3). Da der OGTT bereits nach der ersten Deprivationsnacht durchgeführt wurde, beziehen sich die aufgeführten Ergebnisse nur auf die Folgen einer selektiven REM-Schlaf- oder SWS-Deprivation von einer Nacht. Um die Wirkung der selektiven REM- bzw. SWS-Deprivation auf die OGTT-Antwort mit der OGTT-Antwort nach einer Nacht ohne Intervention vergleich zu können, fand zusätzlich ein OGTT nach der Adaptationsnacht statt.

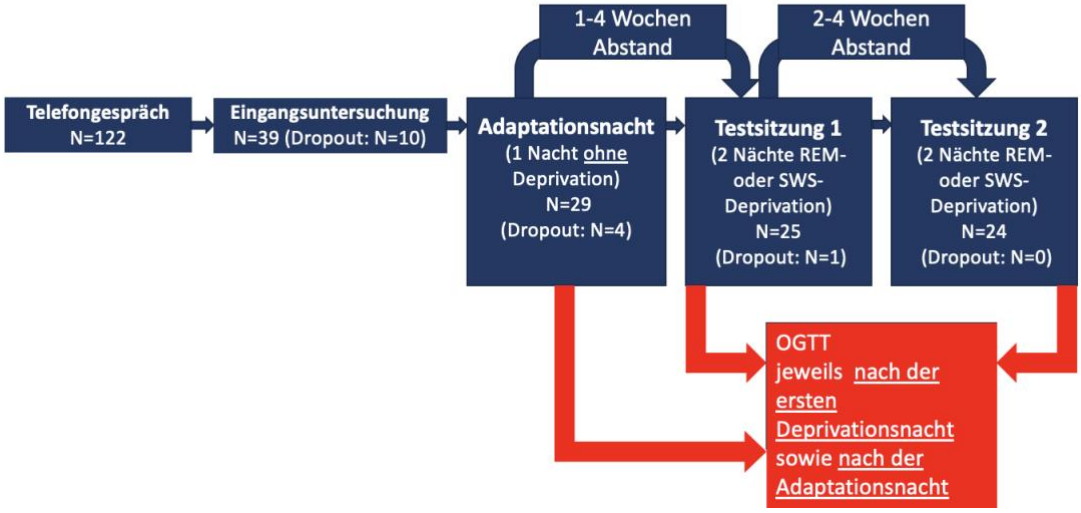

Abbildung 3 *Studiendesign*
Zeitliche Abfolge der Experimentaltermine mit den jeweiligen Fallzahlen (N=X). Für diese Dissertation ist nur die Wirkung der jeweils ersten Deprivationsnacht relevant, da der OGTT im Anschluss an die jeweils erste Deprivationsnacht sowie an die Adaptationsnacht durchgeführt wurde.

2.4 Versuchsablauf

In dieser Studie wurde untersucht, ob die Unterdrückung des REM-Schlafs im Vergleich zur Unterdrückung des Tiefschlafs die Insulinsensitivität und Glukosetoleranz im OGTT mindert. Dazu wurden 21 Probanden in zwei Versuchsbedingungen (REM-Schlaf-Deprivation und SWS-Deprivation) untersucht. Zu Vergleichszwecken wurde der OGTT auch nach der Adaptationsnacht, die vor den beiden Interventionen stattfand, durchgeführt. Die Probanden wurden vor Versuchsbeginn informiert, am Tag vor dem Start einer Versuchssitzung keine alkoholischen Getränke zu sich zu nehmen und am Tag des Versuchsbeginns um 7:00-8:00 Uhr morgens aufzustehen. Außerdem durften sie keinen Mittagsschlaf halten und nach 14:00 Uhr keinen Kaffee oder sonstige koffeinhaltigen Getränke/Speisen zu sich nehmen. In den Wochen vor und zwischen den

beiden Testphasen wurden die Probanden dazu angehalten, einen regelmäßigen Schlaf-Wach Rhythmus einzuhalten. Nach der Adaptationsnacht und der jeweils ersten Interventionsnacht erfolgte die Anlage einer Venenverweilkanüle in eine Unterarmvene zur Entnahme von Blutproben zur Blutzucker- und Hormonbestimmung während des OGTTs. Die Durchführung des OGTTs erfolgte unter der unmittelbaren Verantwortung des studienbetreuenden Arztes, der sich während des Versuchs immer in Rufbereitschaft befand.

Adaptationsnacht

Zur Adaptationsnacht traf der Proband um 21:30 Uhr im Schlaflabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie (CIN-Gebäude, Otfried-Müller-Straße 25) ein. Zu Beginn wurden die Elektroden für die Polysomnographie, das EMG, EOG und EKG geklebt. Nach einer Überprüfung des EEG-Signals und der Kopfhörerlautstärke wurde um 23:00 Uhr das Licht ausgeschaltet. Während der Adaptationsnacht konnte der Proband ungestört maximal acht Stunden schlafen. Nach dem Aufwachen wurde das EEG entfernt und der Proband dufte duschen (20 min) und anschließend eine kurze Ruhepause (10 min) verbringen. Um 8:25 Uhr erfolgte die Basalmessung des Energieverbrauchs mittels indirekter Kalorimetrie. Um 9:00 Uhr wurde der Zugang für die Venenverweilkanüle gelegt. Der OGTT startete um 9:20 Uhr mit einer Blutentnahme, an die sich das Trinken einer mono- und oligosaccharidhaltigen Lösung anschloss, welche innerhalb von fünf Minuten getrunken werden musste. Der OGTT umfasste zehn Abnahmezeitpunkte über insgesamt 180 Minuten (siehe 2.6.1.1). Nach 70 Minuten (10:30 Uhr) wurde eine erneute indirekte Kalorimetriemessung durchgeführt. Nach 180 Minuten und zehn Blutabnahmen war der OGTT beendet und die Venenverweilkanüle wurde entfernt. Im Anschluss an das Zentrifugieren und Pipettieren der letzten Proben wurden die Epis und die Cortisolsalivetten nach einem festgelegten Kastenaufbewahrungssystem bei -80 Grad Celsius für später folgende Analysen tiefgefroren. Im Rahmen der Adaptationsnacht folgte im Anschluss an den OGTT die Entlassung des Probanden. Abschließend wurden die Monovetten von LiHep, Fluride und Serum in das Zentrallabor des Universitätsklinikums gebracht.

Testsitzungen

Nach Abschluss der Adaptationsnacht folgte die erste von zwei Testsitzungen. Der Proband erschien um 19:30 Uhr am Schlaflabor des Instituts. Um 19:20 Uhr wurde dem Probanden ein standardisiertes Abendessen, bestehend aus Spätzlen mit Käsesoße, gereicht. Der individuelle Grundumsatz wurde im Vorhinein mithilfe der Harris-Benedict-Formel errechnet (Harris & Benedict, 1918) und ergab in Summe mit dem individuellen Aktivitätslevel des Probanden die Energiemenge für 24 Stunden. Nach dieser wurde unter Einhaltung einer bestimmten Makronährstoffverteilung eine entsprechende Auswahl an Lebensmitteln und Gerichten getroffen, die unter exakter Mengenverteilung der einzelnen Komponenten dem Probanden serviert wurden. Um 19:50 Uhr wurde begonnen, die Elektroden für das EEG und das EOG zu kleben. Ab 20:45 Uhr schlossen sich mehrere Untersuchungen, die Gegenstand der beiden anderen Dissertationen sind, an. Nach den Testungen wurde das EMG und EKG geklebt und eine Überprüfung des Signals fand statt, bevor um 23:00 Uhr das Licht ausgeschaltet wurde und für den Probanden die Schlafphase begann. Während der Nacht wurde randomisiert entweder REM-Schlaf oder SWS durch akustische Stimulation depriviert. Am nächsten Morgen um 7:00 Uhr wurde der Proband geweckt. Bis zum Ende des OGTTs verlief der erste Morgen der Testsitzungen exakt so wie der Morgen der Adaptationsnacht (siehe oben). Der Versuchshergang nach Ablauf des OGTTs wird im Folgenden kurz zusammengefasst, um das Verständnis der gesamten Studie zu erleichtern; Details zum jeweiligen Vorgehen sowie die Ergebnisse werden in den in Abschnitt 2.3 genannten Dissertationen näher beschrieben.

Nach dem OGTT verblieb der Proband im Versuchslabor und erhielt ein standardisiertes Mittagessen in Form von Maultaschen mit Kartoffelsalat und Tomatensoße, das unter Berücksichtigung der beim OGTT aufgenommenen Energie seinem vorab berechneten individuellen kalorischen Tagesbedarf entsprach. Nach dieser Messung verbrachte der Proband die Zeit im Schlaflabor damit, Filme aus einer vorab festgelegten Sammlung zu sehen oder sich entsprechender Lektüre zu widmen. Um 14:30 und um 16:30 Uhr wurde ein Snack in Form eines „Raw-bite“ Riegels serviert, dessen Menge sich ebenfalls aus dem individuellen kalorischen Bedarf ergab. Daran schloss sich um 17:00 Uhr ein standardisierter Spaziergang in Begleitung des Versuchsleiters an, der sich über 30 Minuten erstreckte. Um 18:50 Uhr wurde das Abendessen in Form von

Schupfnudeln mit Sauerkraut und Wiener Würstchen zubereitet. Um 19:20 Uhr machte sich der Proband bettfertig und um 19:30 Uhr wurde begonnen, die Elektroden für das EEG und EOG am Probanden zu installieren. Ab 20:45 Uhr folgte erneut eine Reihe von Untersuchungen. Um 23:00 Uhr wurden noch die verbleibenden Elektroden für das EMG und EKG geklebt, bevor eine abschließende Überprüfung der Signalübertragung stattfand. Um 23:05 Uhr wurde das Licht ausgeschaltet und die Deprivationsphase begann. Wie in der ersten Nacht wurde auch in der zweiten Nacht entweder REM-Schlaf oder Tiefschlaf, je nach Testsitzung mit akustischen Stimulationen unterdrückt. Am Morgen des zweiten Tages wurde der Proband erneut um 7:00 Uhr geweckt. Nach dem Entfernen des EEG, einer Dusche des Probanden und einer kurzen Ruhezeit folgte eine Basalmessung der indirekten Kalorimetrie um 8:25 Uhr. Im Folgenden schlossen sich erneut Untersuchungen an, die ebenfalls Teil einer anderen Dissertation sind. Schließlich wurde um 10:15 Uhr das spontane Essverhalten des Probanden mithilfe eines standardisierten umfangreichen Frühstücksbuffets untersucht. Ab 10:50 Uhr erfolgte die Entlassung des Probanden. Falls dies seine erste Testsitzung war, folgte in einem Abstand von zwei bis vier Wochen die zweite Testsitzung, die kongruent zu der ersten Testsitzung ablief und sich nur in der jeweiligen zu deprivierenden Schlafphase (REM-Schlaf oder SWS) unterschied. Am Ende der zweiten Testsitzung und somit mit Abschluss der Studie für den jeweiligen Probanden erfolgte eine umfängliche Aufklärung über das genaue Untersuchungsziel der Studie.

2.5 Schlafdeprivation

Die Schlafdeprivation wurde mithilfe von akustischen Signalen durchgeführt, die vom Versuchsleiter aus dem Vorraum des Schlaflabors abgespielt wurden und dem Probanden über in-ear Kopfhörer dargeboten wurden. Dabei standen eine Vielzahl von Tönen verschiedener Frequenzen oder Alltagsgeräuschen, wie beispielsweise eine Sirene oder Verkehrslärm zur Auswahl. Der Versuchsleiter hatte im Abgleich mit den Daten der Polysomnographie die Möglichkeit, die Lautstärke sowie auch die Dauer der abgespielten Tonspur zu variieren. Das Deprivationsprotokoll erfolgte nach einem Stufenschema. Demnach wurden zuerst kurze und leise Töne abgespielt, bis eine Reaktion des Probanden auf die Töne in der Polysomnographie erkennbar war. Im Falle eines

Ausbleibens einer Reaktion des Probanden wurde die Dauer der Tonspur auf maximal 20 Sekunden extendiert und die Lautstärke erhöht. Falls dies ebenfalls keine Reaktion auslöste, wurde sofort im Anschluss ein anderer Ton abgespielt. Wenn auch dies keine Wirkung zeigte, betrat der Versuchsleiter den Schlafraum, formulierte eine kurze Frage an den Probanden und verließ den Raum umgehend wieder. Zeigte auch dies nicht die erwünschte Reaktion, wurden dem Probanden einfache Rechenaufgaben oder Worträtsel gestellt.

2.6 Messinstrumente

Im Rahmen der Studie wurden folgende für diese Dissertation relevanten Untersuchungen durchgeführt: Der OGTT zur Untersuchung des Glukosestoffwechsels und die Polysomnographie zur Überwachung und Deprivation der jeweiligen Schlafphase. Als Kontrollmaß wurde die indirekte Kalorimetrie zur Messung des Kalorienumsatzes verwendet.

2.6.1 Hauptmaße

2.6.1.1 Oraler Glukosetoleranztest (OGTT)

Der OGTT dient der Messung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität und wurde in der vorliegenden Arbeit angewandt, um die möglichen Auswirkungen von REM-Schlaf- beziehungsweise SWS-Deprivation auf den Glukosestoffwechsel zu untersuchen. Den Versuchsteilnehmern wurde vor Beginn des OGTTs ein Zugang mittels Venenverweilkanüle (B. Braun Vasofix Safety 18G) mit Dreiwegehahn (B.Braun Discofix-3) und Multiadapter (Sarstaedt) gelegt. Zum Zeitpunkt 0 vor dem Start des OGTT wurde eine basale Blutentnahme über die Venenverweilkanüle durchgeführt. Danach wurde den Probanden im nüchternen Zustand 300 ml Saft perioral verabreicht (Accu-Check Dextrose O.G-T.-Lösung, Roche Diagnostics, Mannheim). Diese 300 ml Saft enthalten ein Mono- und Oligosaccharidgemisch (Glucose-Sirup [Ph. Eur.]), das nach enzymatischer Spaltung eine Menge von 75 g wasserfreier Glukose (6,2 BE)

entspricht (physiologischer Kalorienwert 300 kcal, 1256 kJ). Sonstige Bestandteile des Safts sind: Johannisbeermuttersaft, Kaliumsorbart [Ph. Eur., Konservierungsmittel] und gereinigtes Wasser.

Während des Versuchs lagen die Probanden in halbaufrechter Lage (60 Grad Neigung) im Bett und in festgelegten Abständen wurde ihnen über die Venenverweilkanüle venöses Blut zur Bestimmung des Blutzuckerspiegels und endokriner Messgrößen abgenommen (0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min). Je nach Abnahmezeitpunkt wurden 12-15,7 ml Blut abgenommen. Das ergibt pro Testsitzung eine Menge von circa 140 ml Blut. Insgesamt belief sich die abgenommene Blutmenge nach Adaptationsnacht und den beiden folgenden Testsitzungen auf ca. 450 ml. Die Blutproben wurden nach jeder Messung entsprechend zentrifugiert und fachgerecht gekühlt gelagert. Es wurden folgende Monovetten verwendet: EDTA-Monovetten (Sarstedt S-Monovetten 2,6 ml/3,4 ml/5,5 ml), Serummonovetten (Sarstedt S- Monovetten 4 ml/5,5 ml/7,5 ml), Fluoridmonovetten (Sarstedt S-Monovette Glucose/Fluorid 2,7 ml), LiHep-Monovetten (Sarstedt S-Monovetten 2,7 ml).

Nach der Probenabnahme wurden die jeweiligen Monovetten des jeweiligen Abnahmezeitpunkts zentrifugiert und das Blutplasma mittels Mikropipette (Eppendorf Pipette Research plus G 100-1000 µ) auf Eppendorfmonovetten verteilt, wobei die Serum Monovetten erst 20 Minuten versetzt zum Abnahmezeitpunkt zentrifugiert wurden. Diese wurden im Anschluss an den OGTT bei -80 Grad Celsius eingefroren, um zu einem späteren Zeitpunkt die Hormonkonzentration im Labor bestimmen zu können. Die verbliebenen Epis wurden bis zum Abschluss des jeweiligen OGTTs bei -20 Grad Celsius im Tiefkühlschrank gelagert. Das zurückgebliebene Blut der Serummonovetten wurde mitsamt der LiHep Monovetten und der Fluride Monovetten bei 5 Grad Celsius im Kühlschrank gelagert, bis sie am Ende des jeweiligen OGTTs zur Auswertung in das Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen gebracht wurden.

Die Hormonbestimmung aus dem gefrorenen Plasma erfolgte mit folgenden Laborgeräten der Firma Siemens Healthcare Diagnostics (Eschborn, Deutschland): Durch das ADIVA Chemistry XPT System wurden die Konzentrationen an Glukose und Lactat aus dem Fluoridplasma bestimmt. Zur Bestimmung von Insulin, C-Peptid und Cortisol wurde das ADVIA Immunoassay System verwendet. Die FFA-Bestimmung im

Blutplasma nach der ACS-ACOD Methode (NEFA-HR (2), Wako Chemicals GmbH, Neuss, Deutschland) wurde durch das ADVIA Chemistry XPT System durchgeführt.

2.6.1.1.1 Insulinsekretion

Die Insulinsekretion wurde im Rahmen der Datenanalyse berechnet, indem die C-Peptid-Spiegel relativ zu den Glukosespiegeln über den Zeitraum des OGTTs (180 Minuten) betrachtet wurden. Dies erfolgte über die Berechnung des Quotienten AUC-C-Peptid / AUC-Glukose, der bei der dynamischen Betrachtung der Insulinsekretion, verglichen mit dem AUC-Insulin / AUC-Glukose, einen niedrigeren Variationskoeffizienten aufwies (11,3% ± 9,7% versus 16,1% ± 11,2%) (S. Hudak et al., 2021).

Die AUC ("Fläche unter der Kurve") wurde unter Verwendung der Trapezregel berechnet:

$$AUC_{0-t_n} \approx \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n-1} (t_{i+1} - t_i)(C_i + C_{i+1})$$

2.6.1.1.2 Insulinsensitivität

Die Berechnung der Insulinsensitivität erfolgte anhand zwei verschiedener Indizes. Dazu zählen der Non Esterified Fatty Acids Insulin Sensivity Index (NEFA-ISI) und der Oral Glucose Insulin Sensivity Score (OGIS-Score).

Der NEFA-ISI wurde ursprünglich insbesondere für schwangere Frauen entwickelt (Wagner et al., 2016), findet jedoch auch in anderen Untersuchungsgruppen Anwendung. Der NEFA-IS zeigte einen mittleren Variationskoeffizienten von 12,8% ± 8,5 % und im Vergleich mit anderen Indizes das höchste Diskriminanzverhältnis (2,70 (2,30–3,22)) (Hudak et al., 2021). Für die Berechnung des NEFA-ISI wurden die Plasma-Insulinkonzentrationen (pmol/l) und die Konzentration von FFA (µmol/l) innerhalb des OGTTs gemessen. Außerdem wird für die Berechnung der aktuelle BMI (kg/m²) des Probanden berücksichtigt. Demnach ergibt sich folgende Formel (Wagner et al., 2016):

$$NEFA_ISI_{0,60,120}$$
$$= e^{3,853-0,9*lnBMI-0,205*lnInsulin_0-0,128*lnInsulin_{60}-0,256*lnInsulin_{120-}-0,138*lnNEFA_{120}}$$

Die Formel ergibt sich aus einem schrittweisen vorwärts gerichteten Model-Selektionsverfahren. Insulin wird in pmol/l, BMI in kg/m^2 und FFA in µmol/l angegeben. Der OGIS zeigte im Vergleich mit anderen Indizes den kleinsten Variationskoeffizienten mit 6,5% ± 5,1% und einem Diskriminationsverhältnis von 1,99 (1,67–2,40) (Hudak et al., 2021). Der OGIS zeigt ebenfalls eine hohe Übereinstimmung mit der hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp und eine bessere Korrelation, verglichen mit anderen Indizes (Hudak et al., 2021; A. Mari et al., 2001).
Die Berechnung des OGIS erfolgte anhand folgender Formel:

$$OGIS\ score \approx \left(x2 + \sqrt{\frac{(x2 \times x2 + 4 \times 0,0115 \times 117 \times (G120 - 4,9959 \times x1))}{2}} \right)$$

BSA = $0,1640443958298 \times Gewicht^{0,515} \times (0,01 \times Körpergröße)^{0,422}$

N_Dose = 5,551× dose/BSA

x1 = 2642 × ((2,89 × N_Dose-10000 × (G180-G120)/60)/G120+779/G0)/I120-I0+1618)

x2 = (0,0115 × (G120-4,9959) +1) × x1

Die Einheiten der jeweiligen Parameter für die Berechnung des OGIS score (in ml/min/m²) lauten wie folgt: Gewicht in kg; Körpergröße in cm; Dosis in g (gewöhnlich 75 g Rapilose Lösung), Glukose (G) in mmol/l, Insulin (I) in pmol/l, BSA (body surface area) in m^2, N_Dose (Glukose Dosis pro m^2 Körperoberfläche) in mmol/m^2, x1 (intermediate calculation), x2 (intermediate calculation) (A. Mari et al., 2001; Park et al., 2021).

2.6.1.2 Polysomnographie

Bei der Polysomnographie, d. h. bei der Aufzeichnung von Elektroenzephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG) und Elektromyographie (EMG), wurden ein Brain Amp-Verstärker (Firma Brain Products, Deutschland) und ein D360-Verstärker (DigitimerLtd., GB) verwendet. Dabei handelt es sich um vielfach erprobte Geräte, die schon häufig zur Erfassung des Schlafverhaltens eingesetzt wurden. Sie sind zertifizierte Medizinprodukte und werden mit der zugelassenen Zweckbestimmung eingesetzt. Anhand dieser Messinstrumente können während des Schlafs durch charakteristische Augenbewegungen (EOG) und Bewegungsmuster im Bereich des Musculus mentalis (EMG) in Kombination mit den entsprechenden EEG-Daten die jeweilige zu deprivierende Schlafphase detektiert werden und durch eine akustische Stimulation ein Verweilen in der Schlafphase unterbunden werden. Außerdem wurde die Gesamtschlafdauer (TST), die Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) und die Dauer im Schlafstadium 1 (S1) erfasst. Die Auswertung ermöglicht ebenfalls die Kontrolle der Effektivität der Schlafdeprivation und dient als wichtiges Mittel für die kritische Prüfung der Belastbarkeit der Daten.

2.6.2 Kontrollmaße

2.6.1.2 Indirekte Kalorimetrie

Die indirekte Kalorimetrie diente innerhalb der Versuchsreihe der Messung des basalen und postprandialen Energieverbrauchs, welcher über die Produktion von CO_2 und dem Verbrauch von O_2 in der Atemluft im Vergleich zur Raumluft gemessen wird. Dieser wurde anhand der Errechnung des respiratorischen Quotienten (RQ) erfasst. Der RQ ergab sich aus dem Quotienten der ausgeatmeten Kohlendioxidmenge zur aufgenommenen Sauerstoffmenge (Formel siehe unten). Dieser gemessene Verbrauch wurde durch das jeweilige Messgerät auf 24 Stunden hochgerechnet. Aus dieser verbrauchten Sauerstoffmenge ließ sich, wenn das kalorische Äquivalent der Nahrung bekannt war, der Energieumsatz des Probanden errechnen: Energieumsatz = Sauerstoffaufnahme × kalorisches Äquivalent. Die Messung dauerte jeweils circa 30 Minuten, war nicht invasiv und stellte somit keine Belastung für den Probanden dar. Die

30 Minuten unterteilten sich in eine fünf bis zehn Minuten andauernde Aufwärmphase, gefolgt von einer fünf Minuten langen Kalibrierungsphase und schließlich einer Messphase von circa 15 Minuten. Verwendet wurde im Rahmen dieser Studie ein Kalorimetrie-Gerät der Firma Vyaire Medical, Vyntus CPX Canopy. Im Laufe unserer Untersuchungen kam die indirekte Kalorimetrie vor dem Start des OGTTs und während des OGTTs zum Einsatz.

$$\mathrm{RQ} = \frac{V(CO_2)}{V(O_2)}$$

Formel zur Errechnung des Respiratorischen Quotienten (RQ)

2.7 Statistische Auswertung

Insgesamt nahmen 42 Probanden an der Studie teil. Davon brachen 19 Probanden die Studie vorzeitig ab und drei Probanden wurden im Nachhinein ausgeschlossen, da das Kriterium von <10% Restanteil der jeweiligen Schlafphase, die unterdrückt werden sollte, an der Gesamtschlafdauer in der ersten Testsitzungsnacht nicht erreicht wurde. Folglich konnten 21 Probanden in die Analyse einbezogen werden. Es ergaben sich 12 vollständige Datensätze und neun unvollständige Datensätze. Sechs Probanden konnten in der REM-Schlaf-Deprivationsbedingung und drei Probanden in der SWS-Deprivationsbedingung nicht ausgewertet werden, da hier bestimmte Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden (siehe oben). Für diese neun Probanden wurden die Daten der Adaptationsnacht und einer der beiden Deprivationsbedingungen in die Analyse einbezogen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm RStudio Version 2023.12.1. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests wurde auf alpha = 0.05 festgelegt. Sofern nicht explizit anders beschrieben, wurden alle statistischen Folgetests zur Korrektur von Mehrfachvergleichen mit der Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Als Kontrollanalysen wurden einfaktorielle ANOVA-Messungen für TST, S1 und WASO durchgeführt. Dabei wurde als unabhängige Variable nur Deprivation (ADA, REM-D und SWS-D) verwendet. Die Hauptanalysen wurden für alle anderen abhängigen Maße, wie den Gesamtwert von C-Peptid, FFA, Insulin und Glukose sowie die Insulinsensitivität und die Insulinsekretion mit linearen gemischten Modellen berechnet. Aufgrund signifikanter Unterschiede zwischen den Bedingungen der Adaptationsnacht (ADA), der REM-Schlafdeprivation (REM-D) und der SWS-Deprivation (SWS-D) in Bezug auf die TST, WASO und S1 wurden diese Faktoren als Kovariaten bei der Analyse der OGTT-Parameter mit einbezogen. Es wurde dann das beste Modell unter Verwendung eines Rückwärtseliminationsverfahrens bestimmt. Alle linearen Modellanpassungen wurden anhand der AIC- und BIC-Kriterien bewertet. Diese Kriterien dienten der Identifikation des sparsamsten Modells, das den bestmöglichen Kompromiss zwischen Modellkomplexität und Modellpassung findet. Zur Erfassung von Veränderungen über die verschiedenen Messzeitpunkte des OGTTs hinweg wurde eine explorative Analyse durchgeführt. Hierfür wurden einfaktorielle ANOVAs für C-Peptid, FFA, Insulin und Glukose für jeden einzelnen Messzeitpunkt des OGTTs berechnet. Dabei wurden keine

Kovariaten (TST, S1 und WASO) einbezogen. Falls es innerhalb der ANOVA zu signifikanten Ergebnissen kam, wurden Follow-up-tests für abhängige Stichproben eingesetzt. Der Insulin-Sekretions-Index wurde durch numerische Integration (Trapezregel) zur Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) bestimmt.

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Die demographischen Kernparameter der Probanden, die an der Studie teilgenommen haben, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. *Probandendemographie.*

Nummer	Alter	Gewicht	Größe	BMI	Körperfettanteil
1	20	84,5	183,5	25,18	NA
3	21	86,4	182	26	NA
5	22	60,2	178	18,9	NA
6	27	102,9	191	28,2	NA
7	25	80	178	25,2	NA
8	30	70,1	175,7	22,6	20,8
9	18	71,1	183,7	21,1	16,4
11	29	66,6	165	24,5	17,5
14	23	87,2	186,5	25,3	NA
15	23	68,3	172	23,1	17,4
16	24	70,4	178,3	22,1	18,4
25	25	86	180	26,5	26
26	21	84	184	24,7	21,8
27	24	87	184,5	25,7	28,4
28	28	76	181,5	23,2	20,8
29	20	68,1	176,5	22	19,3
32	25	80,9	182,6	23,9	18,2
36	25	58,9	162,2	22,3	19,4
37	21	89	186,6	25,5	NA
38	22	87,1	177,7	27,8	28,5
39	31	80	177,5	25,2	22,1
Mittelwert	24,00	78,32	179,37	24,24	21,02
SD	3,49	10,94	6,83	2,25	4,12

Die Kernparameter setzen sich zusammen aus dem Alter (Jahre), dem Gewicht (kg), der Körpergröße (cm), dem Body Mass Index (BMI) und dem Körperfettanteil (%) der Probanden. Daraus ergeben sich für die jeweiligen Parameter Mittelwerte mit deren Standardabweichung (SD). NA, nicht verfügbar.

3.2 Schlaf

3.2.1 Schlafarchitektur

Die polysomnographischen Schlafdaten werden in Tabelle 3 im Überblick und in den Abbildungen 4-6 mit den entsprechenden Verteilungsmustern und statistischen Vergleichen dargestellt. Es wird deutlich, dass die Gesamtschlafdauer (TST) bei REM-Schlafdeprivation (im Mittel 5,8 Stunden) und SWS-Deprivation (im Mittel 4,1 Stunden) im Rahmen der ersten von zwei Interventionsnächten wesentlich kürzer war als in der Adaptationsnacht (im Mittel 6,9 Stunden). Dies ist vor allem in einer höheren Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) innerhalb der REM-Schlaf-Deprivation und SWS-Deprivation im Vergleich zur Adaptationsnacht begründet. Zudem zeigte sich innerhalb beider Testbedingungen eine mehr als doppelt so lange Dauer des Schlafstadiums 1 (S1), wohingegen die Dauer im Schlafstadium 2 (S2) unter Deprivationsbedingungen nur wenig abnahm. Die Dauer des SWS und des REM-Schlafs stellten sich innerhalb der Adaptationsnacht annähernd gleich dar. Die REM-Schlaf-Deprivation minimierte die Dauer des REM-Schlafs um knapp 60 Minuten (78,11%), allerdings zeigte sich auch eine Verkürzung des SWS um durchschnittlich circa 16 Minuten (20,84%). Ebenso führte die SWS-Deprivation zu einer Minimierung der SWS-Dauer um circa 74 Minuten (94,57%), wohingegen die Dauer des REM-Schlafs um knapp 26 Minuten (33,82%) gesenkt wurde.

Tabelle 3. *Durchschnittliche Schlafdauer der Probanden.*

Deprivation	TST	WASO	S1	S2	SWS	REM
ADA	411,28 ± 37,83	27,40 ± 24,06	29,03 ± 12,00	228,15 ± 36,42	77,88 ± 26,29	76,20 ± 17,09
REM-D	348,93 ± 44,66	72,75 ± 36,24	71,10 ± 27,70	199,46 ± 38,82	61,65 ± 32,04	16,68 ± 10,98
SWS-D	246,44 ± 66,59	59,01 ± 38,28	78,6 ± 37,44	211,31 ± 68,19	4,23 ± 6,30	50,43 ± 8,04

Mittelwert ± Standardabweichung (SD) der Schlafdauer aller Probanden (N=21) im Vergleich der drei Bedingungen: Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D), SWS-Schlafdeprivation (SWS-D). Angaben der Dauer in Minuten für die Kategorien: Gesamtschlafdauer (TST), Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO), Schlafstadium 1 (S1), Schlafstadium 2 (S2), Slow-Wave-Sleep (SWS), Rapid-Eye-Movement-Sleep (REM); die Ergebnisse der statistischen Vergleiche zwischen den Bedingungen werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

3.2.1.1 Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time, TST)

Die einfach wiederholte ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige variable Bedingungen und der Gesamtschlafdauer (TST) als abhängige Variable ergab ein unterschiedliches Schlafverhalten der Probanden, abhängig von der Bedingung. Die Schlafdauern in den Deprivationsbedingungen (REM-D, SWS-D) zeigten sich im Vergleich mit der Adaptationsnacht signifikant vermindert ($F(2) = 10.25$, $p < 0.001$; ADA versus REM-D: $t(48) = 3{,}640$, $p = 0{,}002$; ADA versus SWS: $t(48) = 4{,}000$, $p < 0{,}001$), während es zwischen den Schlafdauern in den Bedingungen REM-D und SWS-D keine signifikanten Unterschiede gab ($t(48) = 0{,}140$, $p = 1{,}000$). Während die durchschnittliche Gesamtschlafdauer (TST) in der Adaptationsnacht bei 411,28 Minuten lag, betrug sie bei zwei Ausreißern jedoch lediglich 296,5 und 321,5 Minuten. Die Boxplots (siehe Abbildung 4) zeigen den Median der Stichproben und grenzen die oberen und unteren 25% der Verteilungen ab. Ausreißer werden außerhalb der Spanne dargestellt.

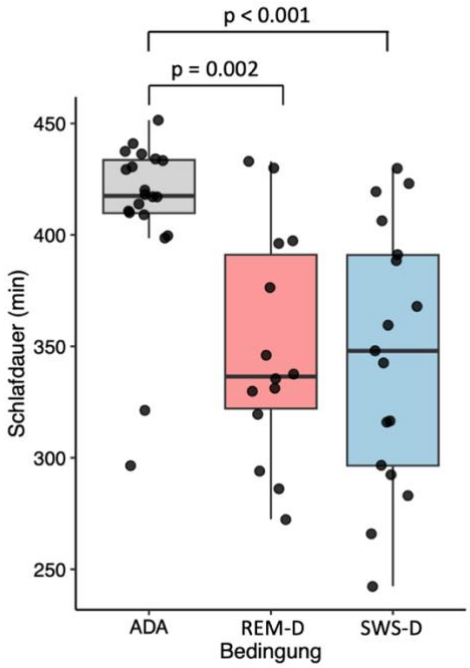

Abbildung 4 G*esamtschlafdauer (TST) in Abhängigkeit von der Bedingung*

Gesamtschlafdauer in Minuten in den Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau).

3.2.1.2 Wachzeit nach Schlafbeginn

Ein einfach wiederholte ANOVA-Messung F(2) = 6,435, p = 0,003 mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige variable Bedingungen und die Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) als abhängige Variable ergab: F(2) = 6,435, p = 0,003. Die Follow-up-t-tests der Bedingung ADA versus REM-D ergaben: t(48) = -3,400, p = 0,004, ADA versus SWS-D: t(48) = -2,500, p = 0,047, SWS-D versus REM-D: t(48) = 0,995, p = 0,074. Die Boxplots (siehe Abbildung 5) zeigen den Median der Stichproben und grenzen die oberen und unteren 25 % der Verteilungen ab. Ausreißer werden außerhalb der Spanne dargestellt.

Die Probanden wiesen unter beiden Bedingungen der Schlafdeprivation eine signifikant höhere Wachzeit (WASO) auf als in der Adaptationsnacht (ADA). Zwischen den Bedingungen REM und SWS fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die WASO. Bei einer durchschnittlichen Wachzeit von 27,5 Minuten gab es in der

Bedingung ADA einen Ausreißer, der für 104,5 Minuten wach war. Unter den Deprivationsbedingungen REM (72,75 ± 11,59 Minuten) und SWS (59,01 ± 11,22 Minuten) stellte sich die WASO demnach im Vergleich zur Adaptationsnacht verlängert dar. Der durchschnittliche Anteil der WASO an der TST betrug während der Bedingung ADA 6,66 ± 0,66%, während der Bedingung SWS-D 17,03 ± 0,79% und während der Bedingung REM-D 20,85 ± 0,85%.

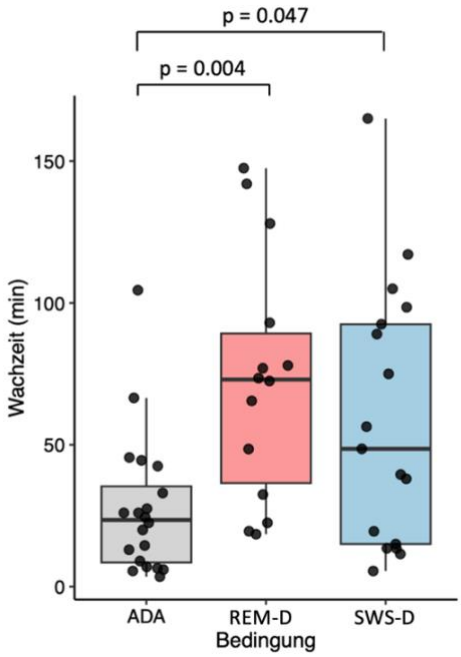

Abbildung 5 *Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) in Abhängigkeit der Bedingung*

Wachzeit nach Schlafbeginn (WASO) in Minuten in den Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau).

3.2.1.3 Schlafstadium 1 (S1)

Eine einfach wiederholte ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige variable Bedingungen und die Dauer im Schlafstadium 1 (S1) als abhängige Variable ergab: $F(2) = 14{,}770$, $p < 0{,}001$. Die Follow-up-t-tests der

Bedingung ADA versus REM-D ergaben: t(48) = -4,050, p < 0,001, ADA versus SWS-D: t(48) = -5,020 p < 0,001 und SWS-D versus REM-D: t(48) = 0,676, p = 1,000.

Die Probanden wiesen unter beiden Deprivationsbedingungen (SWS-D: 59,01 ± 11,22 Minuten, REM-D: 72,75 ± 11,59 Minuten) eine signifikant längere Dauer im Schlafstadium 1 (S1) auf als in der Adaptationsnacht (29,03 ± 2,70 Minuten). Diese Signifikanz konnte zwischen den Bedingungen REM-D und SWS-D nicht nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Dauer im Schlafstadium 1 (S1) im Verhältnis zur TST belief sich innerhalb der Bedingung ADA auf 7,06 ± 0,32%, während der Bedingung SWS-D auf 22,62 ± 0,74% und während der Bedingung REM-D auf 20,38 ± 0,54%.

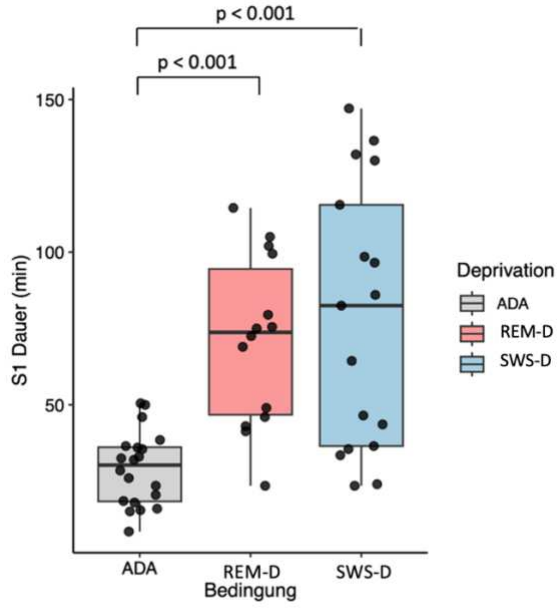

Abbildung 6 *Dauer im Schlafstadium 1 (S1) in Abhängigkeit der Bedingung*

Dauer im Schlafstadium 1 (S1) in Minuten in den Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau).

Bezogen auf die Dauer des Schlafstadiums 2 (S2) zeigten sich zwischen den Bedingungen keine signifikanten Unterschiede (F(2) = 1,674, p = 0,198). In Anbetracht der oben angeführten Zusammenhänge und Unterschiede wurden die TST, die WASO und die S1-Dauer als Kovariaten in die statistische Analyse des OGTTs einbezogen.

3.2.2 REM-Schlaf- und SWS-Anteil

3.2.2.1 REM-Schlaf (%)

Eine einfach wiederholte ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige variable Bedingungen und der Anteil des REM-Schlafs (%) als abhängige Variablen ergab: $F(2) = 25{,}83$, $p < 0{,}001$. Die Auswertung eines t-Differenztests zwischen der ADA- und SWS-D-Bedingung ergab, dass die Probanden keine unterschiedliche Dauer an REM-Schlaf zwischen der Bedingung ADA und SWS-D aufwiesen. Dieser Effekt war jedoch nur marginal signifikant ($t(48) = 2{,}380$, $p = 0{,}064$) und lässt sich durch einen Ausreißer in der Tiefschlafbedingung mit einem REM-Schlafanteil von 36,61%, erklären. Die Dauer an REM-Schlaf im Rahmen der REM-Deprivation, verglichen zur Bedingung ADA ($t(48) = 6{,}4$, $p < 0{,}001$) und SWS-D ($t(48) = 4{,}090$, $p = 0{,}004$) war signifikant niedriger.

Während der Bedingung ADA machte der Anteil der REM-Schlafdauer an der TST 18,53 ± 0,73% aus. Unter REM-Schlafdeprivation belief sich der verbliebene REM-Schlaf-Anteil an der TST auf 4,78 ± 0,80%. Die SWS-Deprivation reduzierte ebenfalls den REM-Schlaf-Anteil an der TST auf 14,56 ± 2,19%.

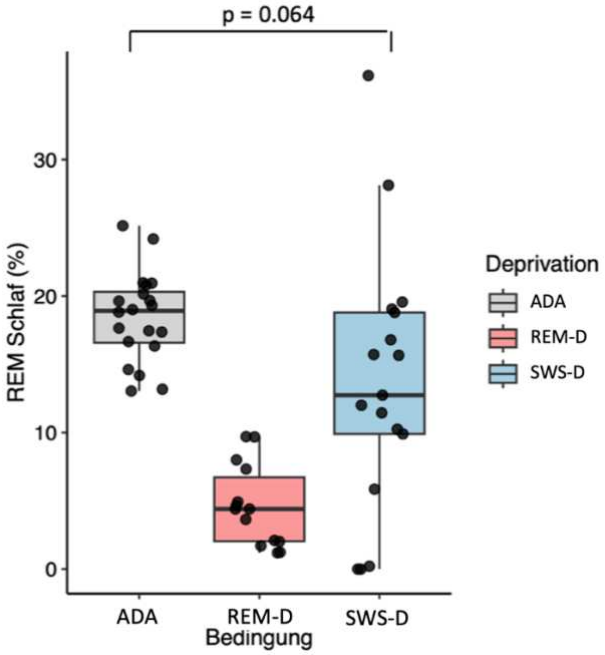

Abbildung 7 *REM-Schlaf (%) in Abhängigkeit der Bedingung*

Anteil des REM-Schlafs (%) in den Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau).

3.2.2.2 Tiefschlaf (%)

Eine einfach wiederholte ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige variable Bedingungen und der Anteil des Tiefschlafs (%) als abhängige Variable ergab: $F(2) = 46{,}79$, $p < 0{,}001$. Die Analyse des t-Differenztests zwischen der ADA und REM-Bedingung verdeutlichte, dass die Probanden keine unterschiedliche Dauer an SWS zwischen den Bedingungen ADA und REM aufwiesen ($t(48) = 0{,}382$, $p = 1{,}000$). Dem gegenüber steht eine signifikante Verminderung der SWS-Dauer während der SWS-Deprivation, verglichen mit der REM-Schlafdeprivation ($t(48) = 7{,}320$, $p < 0{,}001$) und der Bedingung ADA ($t(48) = 8{,}410$, $p < 0{,}001$).

In der Bedingung ADA belief sich der Anteil an Tiefschlaf an der TST im Durchschnitt auf 18,93 ± 1,42%. Im Rahmen der REM-Schlafdeprivation verminderte

sich der Anteil an SWS an der TST auf durchschnittlich 17,67 ± 2,55%. Die SWS-Deprivation minimierte diesen Anteil auf 1,22 ± 0,37% der TST.

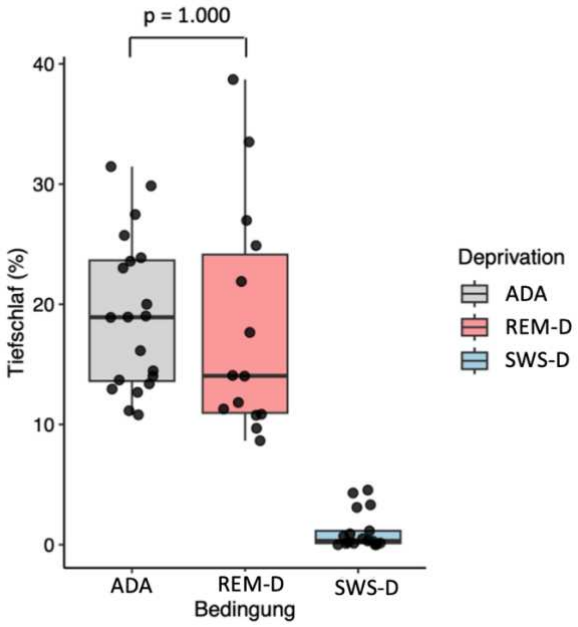

Abbildung 8 *Tiefschlaf (%) in Abhängigkeit der Bedingung*

Anteil des Tiefschlafs (%) in den Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau).

3.3 Oraler Glukosetoleranztest

3.3.1 Glukose und Insulin

Zu Beginn des OGTTs (09:20 Uhr) befanden sich die Glukosekonzentrationen der Probanden unter der Bedingung ADA, REM-D und SWS-D bei vergleichbaren 82-85 mg/dl. Nach 30 Minuten erreichte der Blutzuckerspiegel einen deutlichen Gipfel. Dieser stellte sich unter allen drei Bedingungen mit ähnlicher Amplitude dar: ADA: 132,00 ± 3,90 mg/dl, REM: 132,52 ± 4,31 mg/dl, SWS: 137,94 ± 4,49 mg/dl. Demnach zeigte sich unter den Bedingungen kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Spitzenkonzentration von Glukose. Infolge fiel die Glukosekonzentration unter der Bedingung ADA konstant ab und erreichte nach 180 Minuten den Tiefpunkt. Der Abfall der Glukosekonzentration unter den Bedingungen REM-D und SWS-D stellt sich infolge weniger konstant dar. So kam es nach einem konstanten Abfall nach 90 Minuten bis 120 Minuten unter der Bedingung SWS zu einer deutlichen Abflachung des Abfalls, wohingegen es unter der Bedingung REM-D sogar zu einem leichten Anstieg der Glukosekonzentration in diesem Zeitraum kam. Daraufhin folgte unter beiden Deprivationsbedingungen eine konstante Abnahme bis zu einem Tiefpunkt der Bedingung REM-D und SWS-D nach 180 Minuten, vergleichbar mit der finalen Glukosekonzentration nach der Adaptationsnacht.

Trotz minimaler Unterschiede im Kurvenverlauf der Glukosekonzentration zeigte die zeitpunktbezogene ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA (100,86 ± 1,90 mg/dl), REM (99,12 ± 2,43 mg/dl) und SWS (98,89 ± 2,03 mg/dl) als unabhängige Variablen und die Glukosekonzentration als abhängige Variable keine signifikanten Ergebnisse (alle $p > 0,32$). Demnach ließ sich kein signifikanter Unterschied der Glukosekonzentration über den Zeitraum des OGTTs im Vergleich der Bedingungen nachweisen. Außerdem zeigten sich zwischen den Kurvenanstiegen und -abfällen keine signifikanten Differenzen zwischen den Bedingungen (alle $p > 0,724$). Die Betrachtung der AUC im Vergleich der Bedingungen ADA (17263,33 ± 513,65 mg/dl), REM-D (17544,58 ± 619,40 mg/dl) und SWS-D (16906,79 ± 344,95 mg/dl) zeigte keine Tendenz für eine erhöhte Blutglukosekonzentration nach Deprivationsbedingungen.

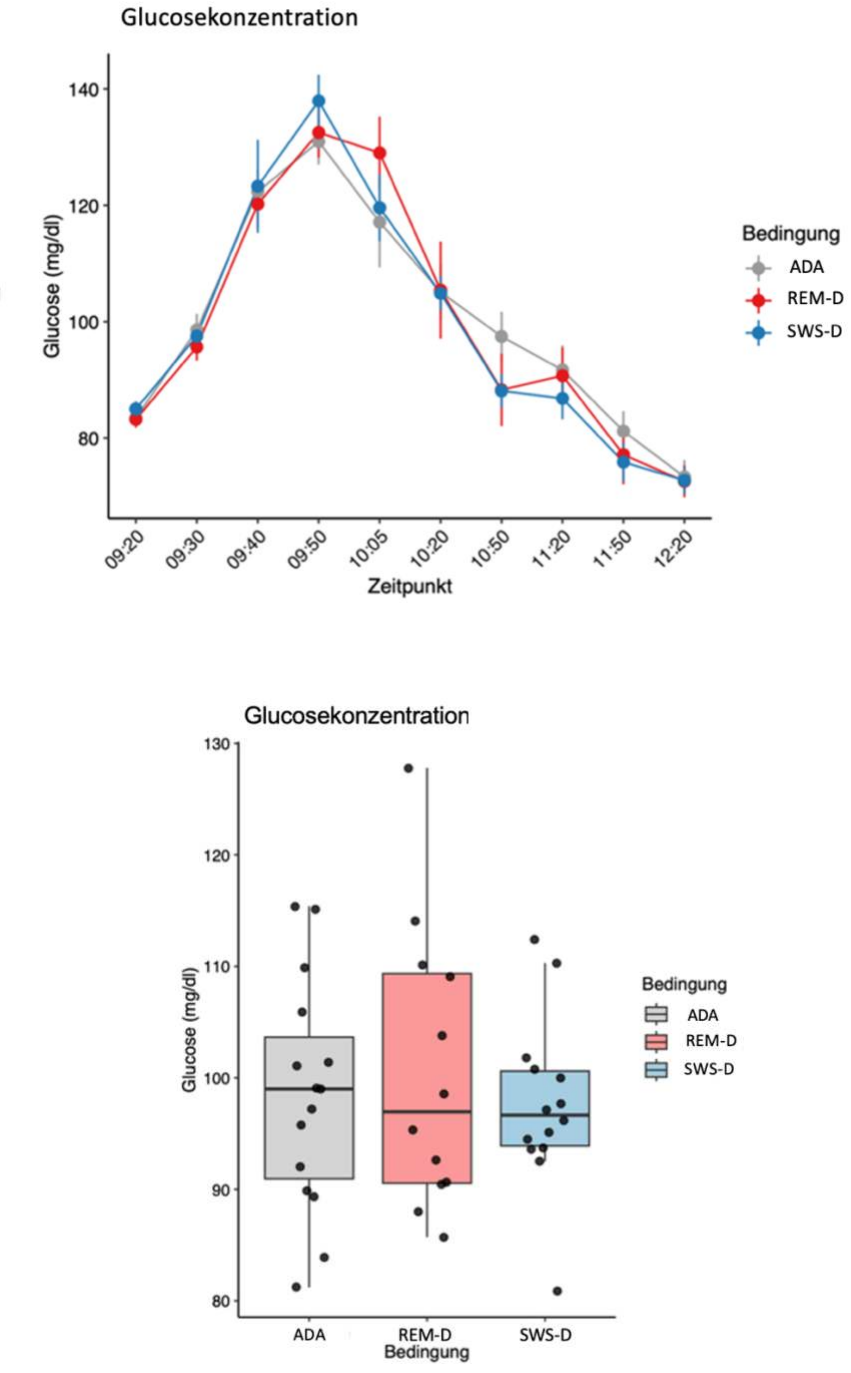

Abbildung 9 *Kurvenverläufe von Glukose in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt in den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).*

Durchschnittliche Glukosekonzentration der Probanden (MW ± SEM) in mg/dl in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt des OGTTs beziehungsweise der Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau). (N=20).

Um 09:20 Uhr wurde der OGTT gestartet und endete zum Zeitpunkt 12:20 Uhr, dabei wurden 10 Messzeitpunkte untersucht.

Äquivalent zu den Glukosekonzentrationen befanden sich auch die Insulinkonzentrationen zum Startzeitpunkt des OGTTs (09:20 Uhr) unter den verschiedenen Bedingungen auf einem vergleichbaren Niveau. Infolgedessen kam es bis 30 Minuten nach dem Start des OGTTs zu einem steilen Anstieg der Insulinkonzentration bis zu einem Konzentrationsgipfel unter allen Bedingungen zum Zeitpunkt 09:50 Uhr (ADA: 434,03 ± 60,71 pmol/l, REM-D: 472,50 ± 85,84 pmol/l, SWS-D: 496,88 ± 69,16 pmol/l). Während die Insulinkonzentration infolge unter den Bedingungen ADA und SWS konstant abfiel bis zum Zeitpunkt 10:50 Uhr, blieb die Insulinkonzentration unter der REM-Bedingung innerhalb der nächsten 15 Minuten in etwa auf dem Gipfelniveau Ähnlich zum Kurvenverlauf der Glukosekonzentration kam es innerhalb der folgenden 30 Minuten unter der Bedingung SWS-D zu einer leichten Abflachung des Abfalls auf 151,678 ± 28,550 pmol/l und unter der Bedingung REM-D zu einem leichten Anstieg bis zum Zeitpunkt 11:20 Uhr. Daraufhin folgte unter allen Bedingungen eine konstante Abnahme bis zu einem vergleichbaren Tiefpunkt der Glukosekonzentration nach 180 Minuten.

Trotzdem feiner Unterschiede im Kurvenverlauf der Insulinkonzentration zeigte die zeitpunktbezogene ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA (221,91 ± 15,27 pmol/l), REM-D (240,28 ± 19,60 pmol/l) und SWS-D (226,72 ± 18,03 pmol/l) als unabhängige Variablen und die Insulinkonzentration als abhängige Variable keine signifikanten Ergebnisse (alle $p > 0{,}189$). Folglich konnte äquivalent zu den Glukosekonzentrationen auch beim Vergleich der Insulinkonzentrationsverläufe unter den Bedingungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Außerdem zeigte sich zwischen den Kurvenanstiegen und -abfällen keine signifikanten Differenzen zwischen den Bedingungen (alle $p > 0{,}399$).

Die Betrachtung der AUC von Insulin im Vergleich der Bedingungen ADA (37909,46 ± 3777,18pmol/l), REM-D (39794,38 ± 3501,97 pmol/l) und SWS-D (41838,75 ± 4369,03 pmol/l) zeigte eine tendenzielle Erhöhung der Insulinkonzentration nach beiden Deprivationsbedingungen, jedoch vornehmlich nach der SWS-Deprivation.

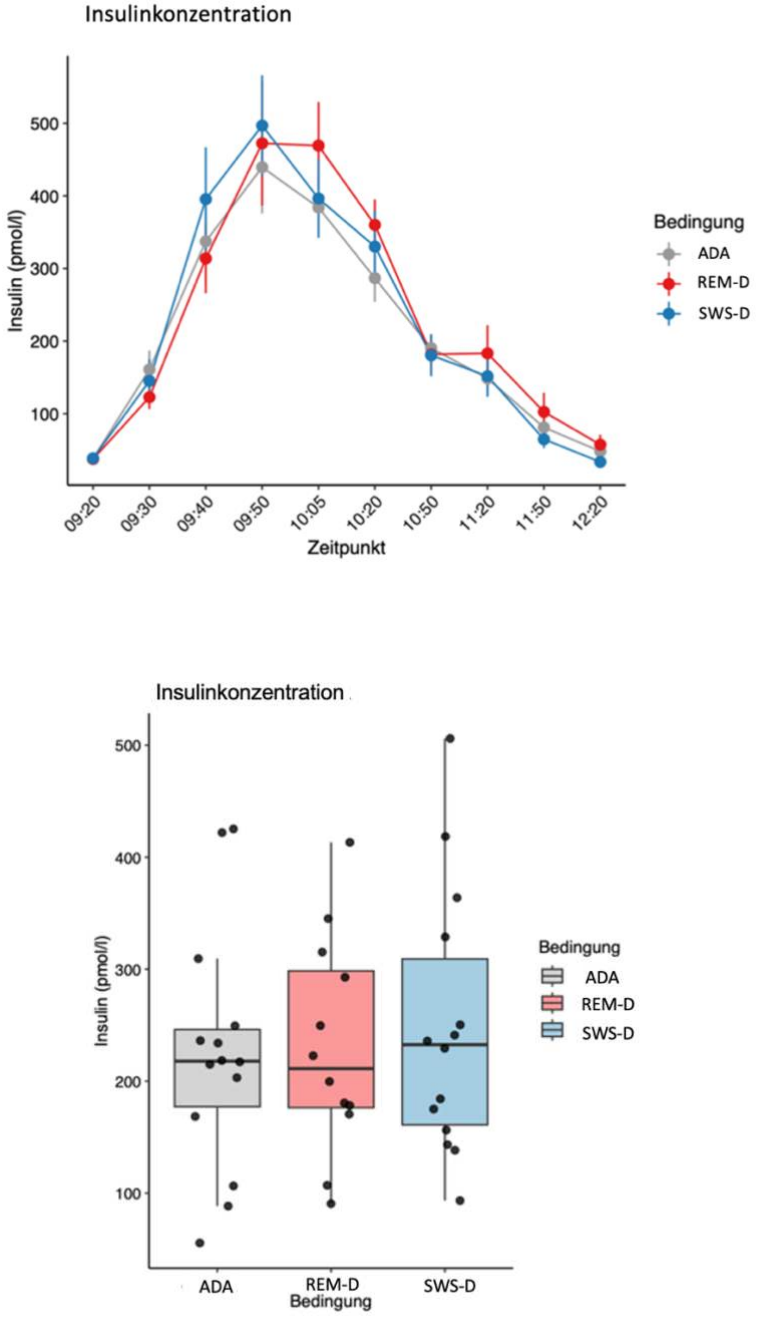

Abbildung 10 *Kurvenverläufe von Insulin in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt (OGTT) in den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).*

Durchschnittliche Insulinkonzentration der Probanden (MW ± SEM) in pmol/l in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt des OGTTs beziehungsweise der Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau). (N=20). Um 09:20 Uhr wurde der OGTT gestartet und endete zum Zeitpunkt 12:20 Uhr, dabei wurden 10 Messzeitpunkte untersucht.

3.3.2 C-Peptid und Freie Fettsäuren

Der Kurvenverlauf der C-Peptid Konzentration begann am Startpunkt des OGTTs (09:20 Uhr) für die Bedingung ADA bei einer Konzentration von 330,37 ± 20,24 pmol/l, für die Bedingung REM-D bei 326,214 ± 26,32 pmol/l und für die Bedingung SWS-D bei 365,06 ± 19,17 pmol/l. Daraufhin folgte bis zum Zeitpunkt 10:05 Uhr ein steiler Anstieg der C-Peptid-Konzentration. Zu diesem Zeitpunkt erreichten alle Bedingungen den Gipfelpunkt der Konzentration. Nach der REM-D (1825,786 ± 192,947 pmol/l) und SWS-D (1805,412 ± 133,780 pmol/l) wurden höhere Spitzenkonzentrationen des C-Peptids gemessen, im Vergleich zur Adaptationsnacht (1545,238 ± 117,629 pmol/l). Ab dem Zeitpunkt 11:20 Uhr folgte eine gleichmäßige Abnahme der C-Peptid-Konzentration unter allen drei Bedingungen bis zu einer vergleichbaren Endkonzentration nach 180 Minuten im Rahmen der Bedingung ADA von 525,99 ± 60,43 pmol/l, REM-D von 498,17 ± 86,59 pmol/l und SWS-D von 477,71 ± 49,31 pmol/l.

Trotz kleinerer Unterschiede im Kurvenverlauf der C-Peptidkonzentration zeigte die zeitpunktbezogene ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige Variablen und der C-Peptid-Konzentration als abhängige Variable keine signifikanten Ergebnisse. Demnach konnten keine signifikanten Unterschiede der C-Peptid-Konzentrationen zwischen den Bedingungen über den Zeitraum des OGTTs festgestellt werden. Außerdem zeigten sich zwischen den Kurvenanstiegen und -abfällen ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen den Bedingungen (alle $p > 0,399$).

Allerdings ergab die Auswertung eines linearen Modells mit den unabhängigen Variablen: „Bedingung“ und „Bedingung*Zeitpunkt“ Interaktion mit der Kovariate (nach Rückwärts-Eliminierung): „Wachzeit nach dem Schlafbeginn (WASO)“ als Indikator für die Schlafqualität und der abhängigen Variable: „C-Peptid-Spiegel“ einen signifikanten Haupteffekt von „Bedingung“ ($F(2) = 9,940$, $p < 0,001$). Post-hoc paarweise Tukey-Vergleiche zeigten, dass sowohl nach REM- (1065,06 ± 97,04 pmol/l, $p = 0,035$) als auch nach SWS-Deprivation (1111,02 ± 90,16 pmol/l, $p < 0,001$) die C-Peptid-Spiegel im Vergleich zur Bedingung ADA (987,41 ± 64,78 pmol/l) höher waren. Die C-Peptid-Spiegel nach REM-Deprivation unterschieden sich nicht signifikant von den Werten nach der SWS-Deprivation ($p = 0,64$).

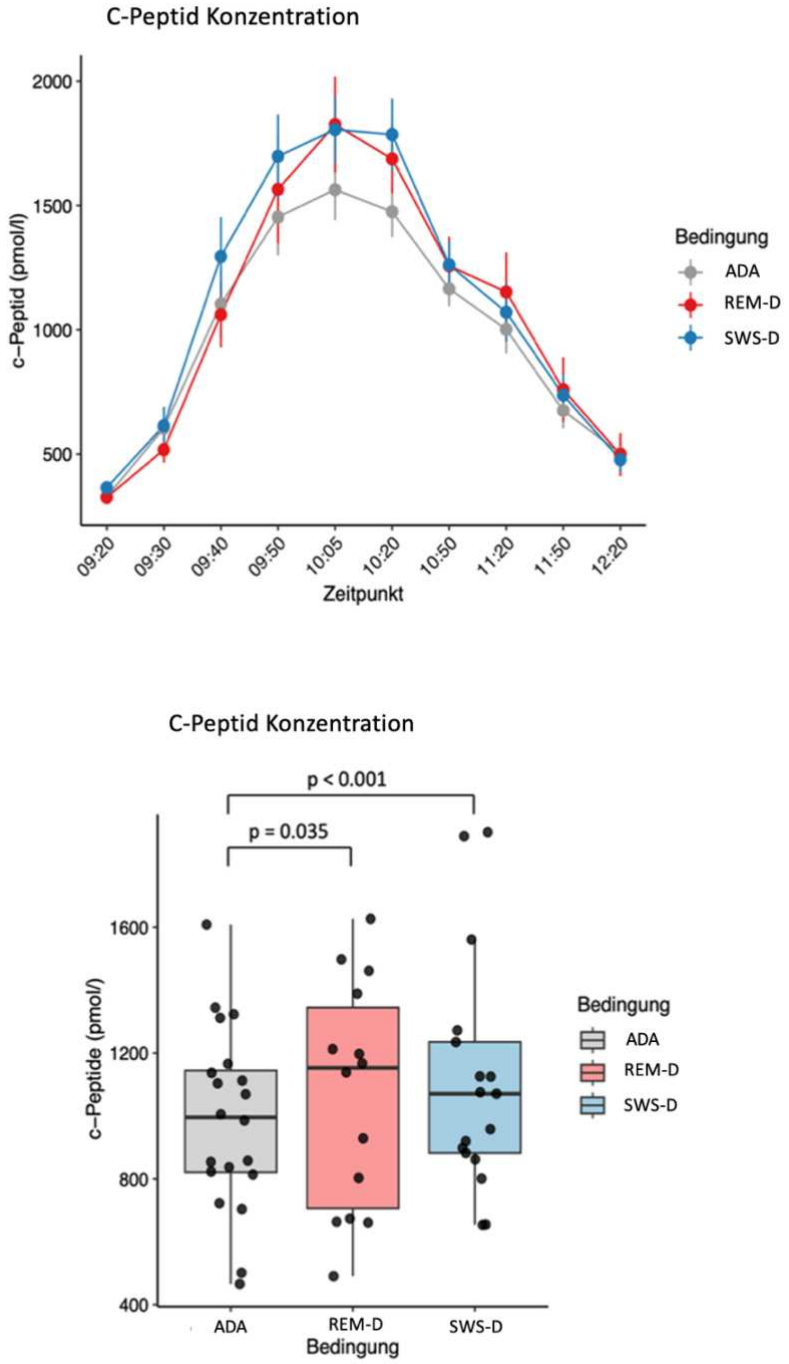

Abbildung 11 *Kurvenverläufe von C-Peptid- in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt (OGTT) und den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).*

Durchschnittliche C-Peptid-Konzentration der Probanden (MW ± SEM) in pmol/l in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt des OGTTs beziehungsweise der Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau) (N=21).

Die Kurvenverläufe für die Konzentration der FFA begannen zum Zeitpunkt 09:20 Uhr in Abhängigkeit von der Bedingung zu deutlich differierenden Startkonzentrationen. Die höchste Anfangskonzentration zeigte sich im Rahmen der Bedingung REM-D mit einer Konzentration von 642,33 ± 85,69 µmol/l. Eine niedrigere Anfangskonzentration stellte sich unter der Bedingung ADA (489,31 ± 45,40 µmol/l) und der Bedingung SWS (415,47 ± 41,30 µmol/l) dar. Im Folgenden zeigte sich bei den Bedingungen ADA und REM-D ein Abfall der FFA-Konzentration bis zu einem Tiefpunkt zum Zeitpunkt 10:50 Uhr (ADA: 146,76 ± 24,33 µmol/l, REM-D: 100,64 ± 8,99 µmol/l). Im Rahmen der Bedingung SWS-D zeigte sich zwischen dem Startpunkt und dem Zeitpunkt 09:30 Uhr zunächst eine Steigerung der FFA-Konzentration (440,80 ± 40,17 µmol/l), bevor auch diese zum Zeitpunkt 10:50 Uhr ihren Tiefpunkt erreichte (89,07 ± 8,88 µmol/l). Daraufhin folgte unter allen drei Bedingungen ein unterschiedlich steiler Anstieg der FFA-Konzentration bis zu einer Endkonzentration zum Zeitpunkt 12:20 Uhr. Die steilste Konzentrationssteigung zeigte sich unter der Bedingung REM-D mit der höchsten Endkonzentration unter den drei Bedingungen mit einem Wert von 375,50 ± 80,31 µmol/l, gefolgt von der Bedingung ADA mit 283,16 ± 48,86 µmol/l und der Bedingung SWS-D mit 266,33 ± 40,37 µmol/l.

Eine unkorrigierte, zeitpunktbezogene wiederholte ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige Variablen und der FFA-Konzentration als abhängige Variable zeigte einen signifikanten Unterschied der FFA-Konzentrationen zum Startzeitpunkt (09:20 Uhr) zwischen den Bedingungen: $F(2) = 3{,}260$, $p = 0{,}048$. Nachfolgende paarweise Tukey-Vergleiche zeigten, dass der Effekt durch den Unterschied zwischen SWS und REM-Schlaf verursacht wurde ($p = 0{,}029$). Eine wiederholte ANOVA-Messung mit den Bedingungen ADA, REM-D und SWS-D als unabhängige Variablen und dem FFA-Kurvenverlauf als abhängige Variable zeigte, dass außerdem der Kurvenanstieg marginal signifikant zwischen den Bedingungen differierte ($F(2) = 2{,}893$, $p = 0{,}069$). Dabei stelle sich der Anstieg nach beiden Deprivationsbedingungen steiler dar, verglichen mit den FFA-Konzentrationen nach der Adaptationsnacht.

Die Analyse des gleichen linearen Modells (siehe oben) für den „FFA-Spiegel“ als abhängige Variable ergab ebenfalls einen signifikanten Effekt von „Bedingung“ ($F(2)$

= 9,887, p < 0,001). Post-hoc paarweise Tukey-Vergleiche zeigten, dass die FFA-Spiegel nach SWS-Deprivation (250,04 ± 13,56 µmol/l) signifikant niedriger waren im Vergleich zur REM-Deprivation (312,15 ± 21,93 µmol/l, p < 0,001) und ADA (285,06 ± 26,38 µmol/l, p = 0,002). Allerdings zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den FFA-Konzentrationen nach REM-Deprivation und der Adaptationsnacht (p = 0,560). Unter Verwendung des gleichen linearen Modells für die abhängigen Variablen „Insulinspiegel“ und „Glukosespiegel“ ergaben sich keine signifikanten Effekte von „Bedingung“ (Insulin: F(2) = 2,130, p = 0,120; Glukose: F(2) = 1,923, p = 0,147).

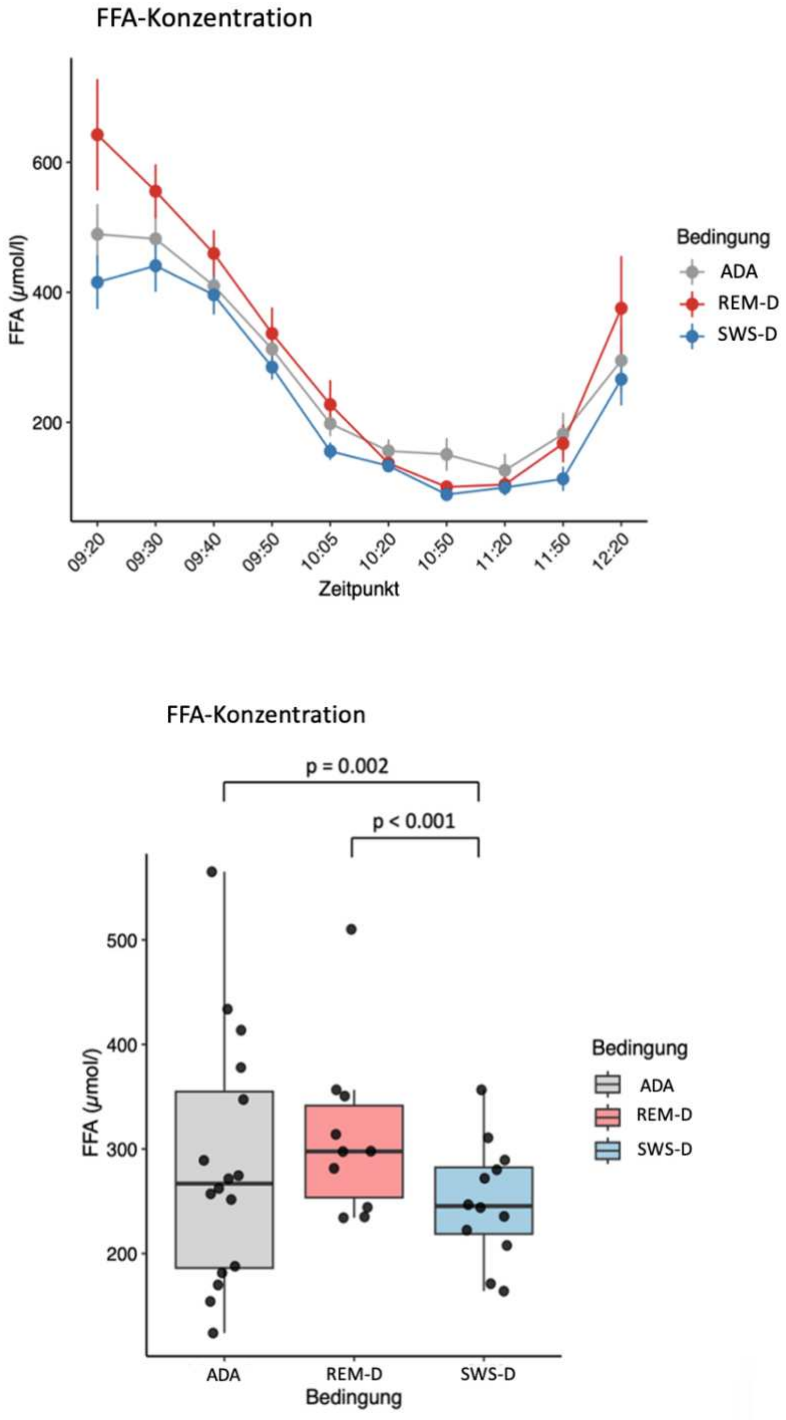

Abbildung 12 *Kurvenverläufe von FFA-Konzentrationen in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt (OGTT) und den Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).*

Durchschnittliche FFA-Konzentration der Probanden (MW ± SEM) in µmol in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt des OGTTs beziehungsweise der Bedingungen ADA (Adaptationsnacht, grau), REM-D (REM-Schlaf-Deprivation, rot) und SWS-D (SWS-Deprivation, blau) (N=21).

3.3.3 Insulinsekretion

Die Insulinsekretion wurde berechnet, indem die C-Peptid-Konzentrationen relativ zu den Glukosespiegeln über den Zeitraum des OGTTs (180 Minuten) betrachtet wurden. Dies erfolgte über die Berechnung der AUC C-Peptid / AUC Glukose (siehe 3.6.1.1.1). Im Folgenden wurde ein lineares gemischtes Effekt-Modell berechnet mit den festen Effekten von „Bedingung“, einem zufälligen Intercept für die Teilnehmer (Kovariate TST nach Rückwärts-Eliminierung) als Indikator für die Schlafqualität und der abhängigen Variable „Insulinsekretionsindex“.

Es konnte aufgezeigt werden, dass nach der SWS-Deprivation (12,31 ± 0,99) die Insulinsekretion signifikant höher war im Vergleich zur Bedingung ADA mit einem durchschnittlichen Wert von 11,03 ± 0,76 ($t(27) = 2,510$, $p = 0,018$), während dieser Effekt beim Vergleich der REM-Schlafdeprivation (12,51 ± 0,90) und Bedingung ADA nur grenzwertig signifikant war ($t(28) = 1,904$, $p = 0,067$).

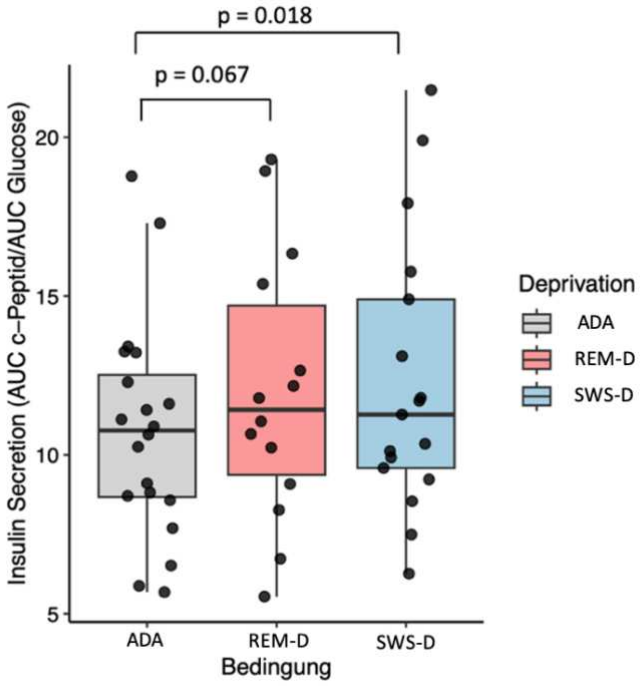

Abbildung 13 *Insulinsekretion (AUC-C-Peptid / AUC-Glukose) in Abhängigkeit der Bedingungen*

Insulinsekretion (MW ± SEM) in Abhängigkeit der Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).

3.3.4 Insulinsensitivität

Für die Messung der Insulinsensitivität wurden der NEFA-ISI und der OGIS-Score errechnet (siehe 3.6.1.1.2). Im Folgenden wurde ein lineares gemischtes Effekt-Modell mit den festen Effekten von „Bedingung“, einem zufälligen Intercept für die Teilnehmer (Kovariate WASO als Indikator für die Schlafqualität) und der abhängigen Variable „FFA“ berechnet.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied des NEFA-ISI zwischen der Bedingung ADA mit einem durchschnittlichen Wert von 6,23 ± 0,48 und der Bedingung REM-D mit einem Wert von 5,96 ± 0,52 ($t(20) = -0,64$, $p = 0,524$). Auch zwischen der Bedingung ADA und der Bedingung SWS-D (5,72 ± 0,47) konnte in Bezug auf den NEFA-ISI kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($t(20) = -0,87$, $p = 0,392$).

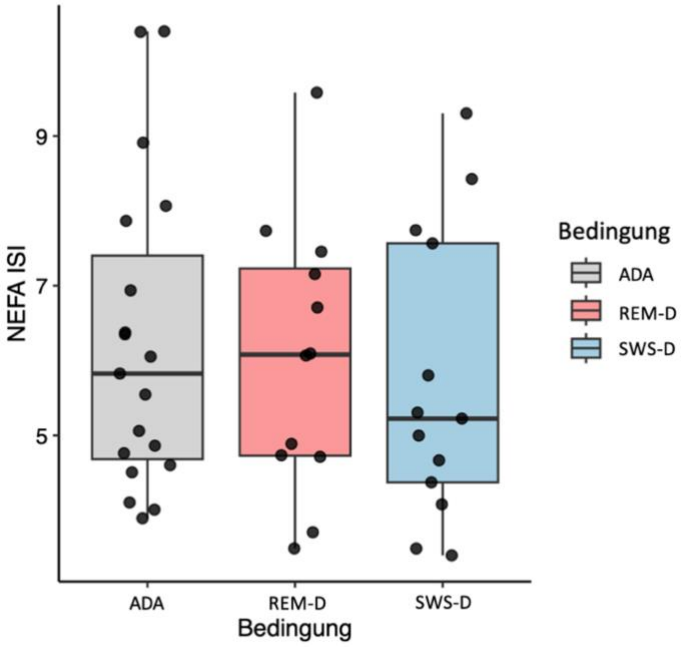

Abbildung 14 *Non-esterified fatty acids insulin sensivity index (NEFA-ISI) in Abhängigkeit der Bedingungen*

NEFA-ISI (MW ± SEM) in Abhängigkeit der Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).

Außerdem erfolgte eine Erhebung der Insulinsensitivität mittels OGIS-Score. Hierfür wurde ein lineares gemischtes Effekt-Modell mit fixen Effekten von „Bedingung“, einem zufälligen Intercept für Teilnehmer, den Kovariaten S1 und WASO (nach Rückwärtseliminierung) als Indikator für die Schlafqualität und der abhängigen Variable „OGIS-Score“ verwendet.

Es zeigte sich, dass nach SWS-Deprivation (485,53 ± 2,91) die Abnahme der Insulinsensitivität im Vergleich zur Bedingung ADA (492,21 ± 3,68) eine marginale Signifikanz aufwies ($t(27) = -1.915$, $p = 0.066$), während dieser Effekt sich nicht signifikant darstellte, wenn man die REM-Schlafdeprivation (487,23 ± 3,28) mit der Adaptationsnacht verglich ($t(28) = 1.368$, $p = 0.183$).

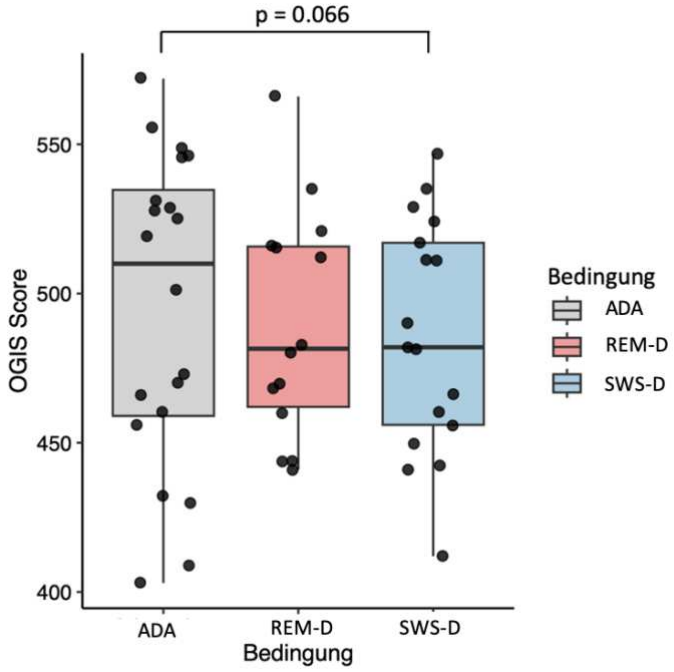

Abbildung 15 *OGIS-Score in Abhängigkeit der der Bedingungen*

OGIS score (MW ± SEM) in Abhängigkeit der Bedingungen Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D).

3.4 Energieverbrauch gemäß indirekter Kalorimetrie

Die indirekte Kalorimetrie wurde erst ab Proband 15 erhoben, daher floss in die Analyse nur eine Teilstichprobe von N = 10 ein. Es wurde eine Basalmessung vor dem Beginn des OGTTs mit einer Messung nach 60 Minuten des OGTTs verglichen, jeweils durchgeführt für die Bedingungen ADA, REM-D und SWS. Die Analyse umfasste eine ANOVA-Messung mit den Hauptfaktoren Deprivation und Messzeitpunkt sowie deren Interaktion.

Für den Gesamtenergieverbrauch (Total Energy Expenditure, TEE) zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors Messzeitpunkt ($F(1) = 10.133$; $p = 0.002$). Dieser verdeutlichte eine höhere TEE während des OGTTs, verglichen mit der Basalmessung am Morgen. Dieser Effekt zeigte sich sowohl bei der Bedingung ADA sowie auch unter den Deprivationsbedingungen REM-D und SWS-D. Die Basalwerte der TEE unter den Bedingungen ADA (1780,75 ± 70,56 kcal), REM-D (1358,60 ± 297,24 kcal) und SWS-D (1661,36 ± 67,93 kcal) wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Messwerte der TEE innerhalb des OGTTs wiesen unter den Bedingungen ADA (1958,63 ± 82,07 kcal), REM-D (1834,33 ± 114,97 kcal) und SWS-D (198,273 ± 75,17 kcal) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

Die Auswertung des Respiratorischen Quotienten (RQ) oder der Respiratory Exchange Ratio (RER) stellte eine Interaktion zwischen den Hauptfaktoren Deprivation und Messzeitpunkt dar ($F(4) = 3,22$, $p = 0,049$). Follow-up Tukey-Vergleiche zeigten, dass sich der Wechsel des RER unter der Bedingung SWS-D vom Basalwert bis zum Messzeitpunkt während des OGTTs marginal signifikant erhöhte ($p = 0.090$), während sich der RER unter den Bedingungen ADA und REM-D nicht signifikant zwischen den Messungen unterschied. Die Basalwerte der RER wiesen unter den Bedingungen ADA (0,90 ± 0,03), REM-D (0,92 ± 0,03) und SWS-D (0,84 ± 0,02) keine signifikanten Unterschiede auf. Die Messwerte der RER innerhalb des OGTTs wiesen unter den Bedingungen ADA (0,91 ± 0,01), REM-D (0,88 ± 0,01) und SWS-D (0,91 ± 0,02) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf.

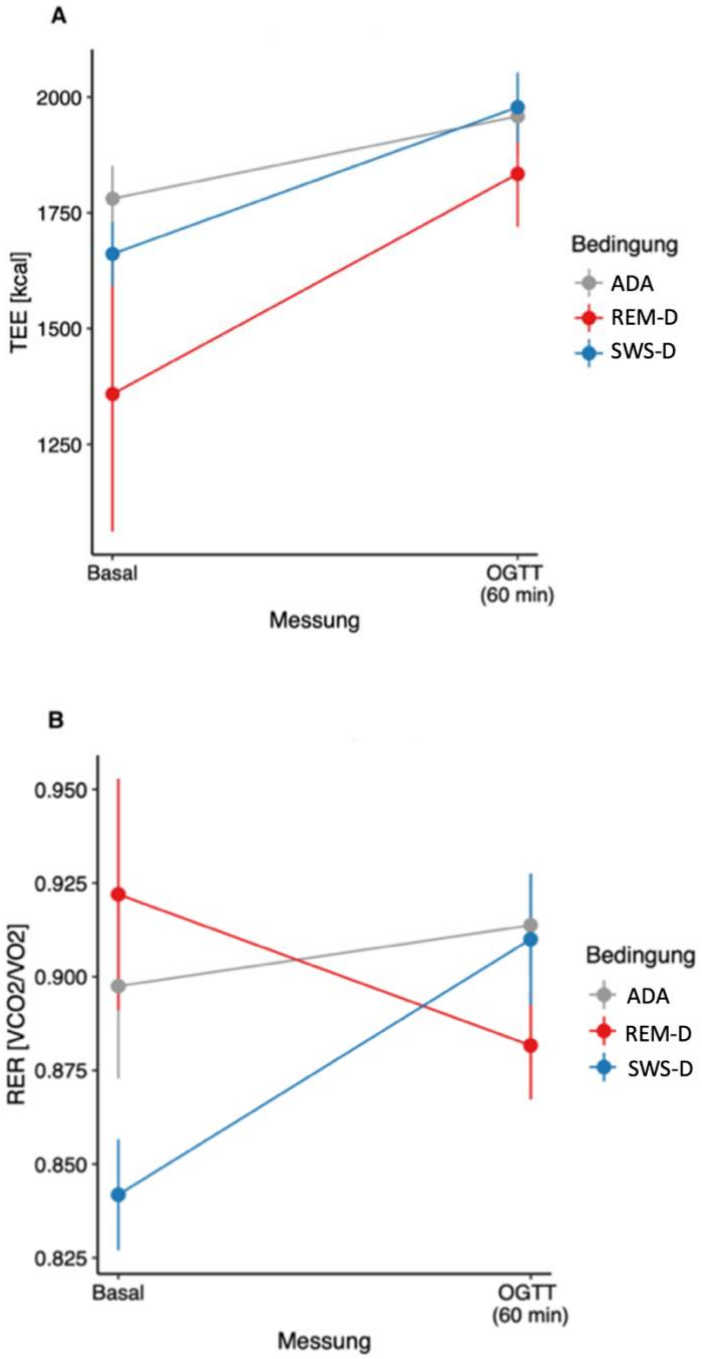

Abbildung 16 *Gesamtenergieverbrauch (Total energy expenditure (TEE)) und Respiratorischer Quotient (RQ) oder Respiratory exchange ratio (RER) anhand der indirekten Kalorimetrie im Vergleich der Bedingung*en

TEE und RER errechnet aus den Daten der indirekten Kalorimetrie. Vergleich einer Basalmessung mit einer Messung nach 60 Minuten ab dem Startzeitpunkt des OGTTs, jeweils für die Bedingungen *Adaptationsnacht (ADA), REM-Schlaf-Deprivation (REM-D) und SWS-Deprivation (SWS-D)* (N = 10).

4. Diskussion

In dieser Studie wurden die Auswirkungen selektiver REM-Schlaf- und SWS-Deprivation miteinander sowie mit den Befunden nach einer unbeeinflussten Adaptationsnacht verglichen, um die Hypothese zu untersuchen, dass die selektive REM-Schlafdeprivation bei jungen, gesunden Männern die Glukosetoleranz und Insulinsensibilität verschlechtert. Bisherige Studien fokussierten zumeist auf die Auswirkungen nicht selektiver Schlafdeprivation in Form einer Verkürzung der Gesamtschlafdauer, ohne das Aufkommen einzelner Schlafphasen gezielt zu unterbinden. Einige wenige Studien konnten die Bedeutung des SWS für den Glukosemetabolismus nachweisen (Herzog et al., 2013; Johnson et al., 2022; Tasali et al., 2008), jedoch blieb die mögliche Bedeutung des REM-Schlafs für den Glukosestoffwechsel bisher weitgehend unerforscht. Vor diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Studie untersucht, inwiefern der REM-Schlaf für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase notwendig ist. Hierfür wurde eine selektive REM-Schlaf- und Tiefschlaf-Deprivation über jeweils eine Nacht mit einer Adaptationsnacht mit ungestörtem Schlaf verglichen. Da der methodische Anteil der Schlafdeprivation die Grundlage für alle weiteren Untersuchungen darstellte, befassen sich die folgenden Abschnitte zunächst mit der kritischen Betrachtung der Schlafdeprivation, bevor sich das Hauptaugenmerk anschließend auf die Diskussion der OGTT-Ergebnisse richtet.

4.1 Anwendung und Effektivität der Schlafdeprivation

Die Grundlage für die Untersuchung der Hypothese stellte die selektive Schlafdeprivation dar. Hierbei war es entscheidend, den Anteil der jeweils zu deprivierenden Schlafphase auf ein Minimum zu senken, ohne jedoch starken Einfluss auf die übrigen Schlafphasen zu nehmen, d.h. eine möglichst vergleichbare Schlafarchitektur verglichen mit den Adaptationsbedingungen beizubehalten. So gelang es, den SWS-Anteil auf 1,22% und den REM-Schlaf-Anteil auf 4,78% anteilig an der TST zu senken. Zwar führte die akustische Stimulation häufig zu einem kurzen Aufwachen des Probanden, statt einen nahtlosen Übergang in eine andere Schlafphase einzuleiten, allerdings konnten sowohl die REM-D sowie auch die SWS-D erfolgreich durchgeführt werden. Allerdings kam es

nach dem akustischen Signal, gefolgt von einem kurzen Erwachen von mindestens 15 Sekunden, auch vermehrt zum Auftreten von Schlafphase 1 (S1) infolge der Deprivationsbedingungen, da fortlaufend in die physiologische Schlafarchitektur eingegriffen wurde und der Einschlafprozess immer wieder von neuem begann.

Vergleich mit bisherigen Studien und Folgen der Schlafdeprivation

Vergangene Studien zeigten, dass eine SWS-Deprivationsrate von 49% (Ukraintseva et al., 2020) und 79% (Herzog et al., 2013) einen deutlich größeren Einfluss auf die postprandiale Glukosekonzentration hatte als eine Deprivationsrate von 15% (Killick et al., 2015) und 39% (Johnson et al., 2022; Shaw et al., 2016). Trotz einer deutlich höheren SWS-Deprivationsrate von 94,57% in unserer Studie konnte keine signifikante Veränderung der postprandialen Glukosekonzentration im Vergleich zur Kontrollbedingung festgestellt werden. Außerdem zeigte sich keine Tendenz in Form einer höheren AUC-Glukose, verglichen mit der Adaptationsnacht. Dafür könnte mitunter die Tatsache verantwortlich sein, dass die Adaptationsnacht als Referenzbedingung gilt, diese aber die erste Nacht der Probanden in einem Schlaflabor darstellte und somit gegebenenfalls Abnormalitäten hervorrief, die vom habituellen physiologischen Schlafverhalten abwichen.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz ist die Verkürzung der TST, die zudem durch eine Verkürzung anderen Schlafphasen gekennzeichnet ist und somit möglicherweise metabolische Prozesse außerhalb des Wirkungsbereichs der Tiefschlafdeprivation beeinflusst. So zeigte sich in einer vergleichbaren Studie eine TST von 468,6 ± 5,1 Minuten bei habituellem Schlaf, 467,7 ± 3,8 Minuten während der SWS-Suppression und 457,9 ± 4,4 Minuten während der Störung des REM-Schlafs (Herzog et al., 2013). Im Vergleich mit der Referenzbedingung von Herzog et.al. (2013) stellte sich die TST während unserer Adaptationsnacht mit 411,275 Minuten bereits verringert dar. Unter beiden Deprivationsbedingungen verminderte sich die TST deutlich, besonders jedoch nach der SWS-Deprivation. Bei Herzog et al. (2013) führten beide Deprivationsbedingungen nur zu einer minimalen Senkung der TST. Ein Grund dafür könnte in der Deprivationstechnik liegen. Möglicherweise führte das Abspielen von vielen verschiedenen Tönen und dem Betreten des Raumes bei Nichtreaktion des Probanden in unserer Studie zu einer stärkeren Beeinflussung der Schlafarchitektur,

verglichen mit der Herangehensweise von Herzog et al. (2013), die mit einem standardisierten akustischen Signal intervenierte, welches über zwei Lautsprecher am Kopfende des Bettes abgegeben wurde. Möglicherweise führte die Tondarbietung über Kopfhörer in unserer Studie zu einem intensiveren akustischen Reiz und bedingte somit vermehrt das Aufwachen des Probanden, welches wiederum zu einer Verminderung der TST bei Erhöhung der WASO geführt haben könnte.

Mögliche Gründe für das Ausbleiben einer durchweg eindeutigen Signifikanz

Die geringere Deprivationseffizienz der REM-Schlaf-Bedingung (4,78%) könnte dazu beigetragen haben, dass die Ergebnisse keine eindeutige Signifikanz erlangen. Möglicherweise würde eine Ausdehnung des Deprivationsprotokolls auf zwei Deprivationsnächte eine signifikante Beeinflussung der Glukosekonzentration bewirken, allerdings zeigten sich signifikante Veränderungen der Glukosekonzentration bei vergleichbaren Studien der selektiven SWS-Deprivation bereits nach einer Deprivationsnacht (Herzog et al., 2013; Shaw et al., 2016; Ukraintseva et al., 2020).

Als Voraussetzung für eine statistische Auswertung der Schlafdaten musste die zu deprivierende Schlafphase auf ein Minimum von 5%, beziehungsweise später 10%, anteilig an der TST der jeweiligen Nacht, gesenkt werden. Die Effektivität in der Deprivation stellte sich unter SWS-Bedingungen effektiver dar, da eine Detektion der Schlafphase sich in der Praxis leichter und fehlerfreier darstellte, verglichen mit der Erkennung der polysomnographischen Erkennungsmerkmalen des REM-Schlafs. Das Anforderungsprofil einer hohen Deprivationsrate von 95%, kombiniert mit der erschwerten Detektion des REM-Schlafs, verglichen mit SWS, führte möglicherweise zu einer stärkeren Beeinträchtigung der physiologischen Schlafarchitektur. Die Tiefschlafdeprivation führte allerdings auch parallel zu einer Verminderung des REM-Schlaf-Anteils, was wiederum eine statistische Auswertung erschwerte, jedoch nur marginal signifikante Unterschiede in der Dauer aufzeigte. Da sich die Tiefschlafdauer im Rahmen der REM-Schlafdeprivation jedoch nicht verminderte, stellt sich die Frage, ob die Schlafphasen möglicherweise in einer bestimmten Reihenfolge in Abhängigkeit zueinanderstehen, oder ob die erhöhte Häufigkeit an Schlafunterbrechungen während der Tiefschlafdeprivation eine Verkürzung der REM-Schlafdauer verursachte.

In der Studie von Herzog et al. (2013) zeigte die selektive Schlafdeprivation von REM-Schlaf auf einen Restanteil von 16,9 ± 1,6% und von SWS auf einen Restanteil von 4,0 ± 1,0% keine Auswirkungen auf die Gesamtschlafdauer. Ziel unserer Studie war es, dieses Deprivationsprotokoll konsequenter durchzuführen. Dies stellte sich ebenfalls in einer unveränderten WASO unter den verschiedenen Bedingungen dar, wohingegen es unter Deprivationsbedingungen ebenfalls zu einer Zunahme des Anteils der Schlafphase 1 (S1) kam (Herzog et al., 2013). Unsere Studie zielte darauf ab, dieses Deprivationsprotokoll konsequenter durchzuführen, um der jeweiligen Schlafphase einen zweifelsfreien Wirkungsbereich zuordnen zu können. Andere Studien, welche sich nur auf die selektive Deprivation von Tiefschlaf konzentrierten, riefen durch die akustischen Signale eine signifikante Abnahme der SWS-Dauer verglichen mit den Kontrollbedingungen hervor, jedoch ebenfalls ohne signifikante Beeinflussung der TST (Dijk, 2015; Donga et al., 2010; Johnson et al., 2022; Killick et al., 2015; Shaw et al., 2016; Tasali et al., 2008; Ukraintseva et al., 2020). Unter den wenigen Studien, die Messungen zur Beurteilung der Schlafeffizienz verwendeten, zeigte nur eine Untersuchung eine verminderte Schlafeffizienz, die als Anteil der Schlafdauer an der im Bett verbrachten Zeit definiert wurde (Killick et al., 2015; Shaw et al., 2016; Ukraintseva et al., 2020). Die Analyse der OGTT-Parameter unserer Studie inkludierte jedoch stets eine Einbeziehung der Parameter TST, WASO und S1, da diese zwischen den Bedingungen unterschiedlich ausgeprägt differierten.

4.2 Auswirkungen auf die Glukosehomöostase

4.2.1 Glukose und Insulin

Die Kurvenverläufe der Konzentrationen von Glukose und Insulin zeigten unter den REM- und SWS-Deprivationsbedingungen, verglichen mit den Adaptationsbedingungen über den zeitlichen Verlauf des OGTTs hinweg keine signifikanten Unterschiede. Demnach nahm weder die REM-Schlafdeprivation noch die SWS-Deprivation einen Einfluss auf die Glukose- und Insulinspiegel innerhalb des OGTTs. Allerdings deuteten die Kurvenverläufe der Insulinkonzentrationen und die daraus hervorgehende AUC-Insulin darauf hin, dass beide Deprivationsbedingungen tendenziell zu einer Erhöhung

der Insulinkonzentration im Vergleich zur Adaptationsnacht führten, wohingegen diese Tendenz in Bezug auf die Glukosekonzentrationen (AUC-Glukose) nicht nachgewiesen werden konnte. Shaw et al. konnte nach SWS-Deprivation über eine Nacht weder für die AUC-Glukose noch für die AUC-Insulin eine Veränderung feststellen (Shaw et al., 2016). Herzog et al. (2013) hingegen konnte eine signifikante Veränderung der AUC-Glukose und Insulin nur nach SWS-Deprivation nachweisen, nicht aber nach REM-Schlafdeprivation.

Eine andere Studie von Ukraintseva et al., welche die Auswirkungen von selektiver Tiefschlafdeprivation auf die Glukosetoleranz untersuchte, zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Baseline-Glukosekonzentration vor dem OGTT zwischen der Deprivations- und der Kontrollbedingung. Infolge der Glukoseaufnahme stellte sich jedoch eine Erhöhung der postprandialen Glukosekonzentration nach Tiefschlafdeprivation verglichen mit der Kontrollbedingung dar (Ukraintseva et al., 2020). Andere Studien zeigen keine Beeinflussung der postprandialen Glukosekonzentration durch die selektive Tiefschlafdeprivation (Dijk, 2015; Herzog et al., 2013; Hipolide et al., 2006; Tasali et al., 2008).

Eine Veränderung der Glukosekonzentration im OGTT nach nicht selektiver Verkürzung der TST konnten Toyoura et al. (2020) nachweisen. Demnach konnte eine negative Assoziation zwischen der TST und der Glukosekonzentration nach 120 Minuten des OGTTs nachgewiesen werden. Hierbei stellte sich der Anteil an Schlafstadium 1 (S1) als signifikanter Prädikator für eine hyperglykämische Glukosekonzentration nach 180 Minuten des OGTTs dar (Toyoura et al., 2020), allerdings spielte dieser in unseren Modellen keine Rolle.

Somit stellen sich die Auswirkungen von selektiver REM-Schlaf- und SWS-Deprivation auf die Glukosekonzentrationen nicht eindeutig dar, allerdings kann anhand unserer und vorangegangener Ergebnisse davon ausgegangen werden, dass sowohl die SWS-D sowie auch der REM-D einen abträglichen Einfluss auf die Glukose- und Insulinkonzentrationen nehmen. Folglich kann die Beteiligung des REM-Schlafs nicht definitiv ausgeschlossen werden, da sich die AUC-Insulin nach REM-Schlafdeprivation in unserer Untersuchung im Vergleich zur Adaptationsnacht ebenfalls erhöht darstellte.

4.2.2 Insulinsekretion und Insulinsensibilität

Äquivalent zu den erhöhten FFA-Konzentrationen nach SWS-Deprivation im Vergleich zur Bedingung ADA und REM-D konnte eine signifikante Erhöhung der Insulinsekretion nach SWS-Deprivation im Vergleich zur Bedingung ADA nachgewiesen werden. Diese Effekte stellten sich in Bezug auf den Vergleich der REM-Schlafdeprivation mit der Bedingung ADA nur grenzwertig signifikant dar. In Kombination mit der Betrachtung der Insulin- und C-Peptid Kurvenverläufe lässt sich trotz des Fehlens durchweg signifikanter Ergebnisse von REM- und SWS-Deprivation festhalten, dass beide Deprivationsbedingungen eine, wenn auch nur tendenzielle Auswirkung auf das Ausmaß der Insulinantwort auf einen Glukosereiz haben. Insbesondere die C-Peptid-Konzentrationskurve und die Insulinsekretion deuten allerdings darauf hin, dass die SWS-Deprivation im Vergleich zur REM-Deprivation eine deutlichere Steigerung der Insulinantwort im Vergleich zur Adaptationsnacht hervorruft. Diese Erhöhung der Insulinsekretion deckt sich mit den erniedrigten FFA-Konzentrationen nach SWS-Deprivation.

Die Beurteilung der Insulinsensibilität nach REM-Schlaf- beziehungsweise SWS-Deprivation erfolgte anhand der Errechnung des NEFA-ISI und des OGIS-Scores. Der OGIS-Score zeigte mit 6,5 ± 5,1%, gefolgt von 12,8 ± 8,5% für den NEFA-ISI im Vergleich den kleinsten mittleren Variationskoeffizienten (Hudak et al., 2021; Mari et al., 2001). Außerdem zeigte der OGIS in der Vergangenheit eine gute Übereinstimmung mit der hyperinsulinämischen Clamp und eine exaktere Korrelation verglichen mit anderen Indizes (Hudak et al., 2021; Mari et al., 2001). Der NEFA-ISI ist der einzige Insulinsensitivitätsindex, der die Glukosekonzentration ausblendet und sich lediglich auf die Insulin- und FFA-Werte stützt (Hudak et al., 2021). Dieser Fakt macht den NEFA-ISI insbesondere bei besonderen Glukosezuständen, wie beispielsweise einer Schwangerschaft, unerlässlich.

Die Ergebnisse des NEFA-IS zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Bedingung REM-D und SWS-D, verglichen mit der Adaptationsnacht. Demnach konnte anhand des NEFA-ISI keine Beeinflussung der Insulinsensibilität durch selektive Schlafdeprivation nachgewiesen werden. Eine marginal signifikante Beeinflussung der Insulinsensibilität nach SWS-Deprivation zeigte sich jedoch durch die Erhebung des OGIS-Scores im Vergleich mit der Adaptationsnacht. Diese marginale Signifikanz könnte

beim Vergleich der REM-Schlafdeprivation mit der Adaptationsnacht nicht festgestellt werden. In einer vergleichbaren Studie von Herzog et al. zeigte sich nach selektiver Tiefschlafdeprivation eine deutliche Verminderung der Insulinsensitivität (siehe 1.4.2), wohingegen die REM-Schlafdeprivation keine Beeinflussung der Parameter des Glukosestoffwechsels bewirkte (Herzog et al., 2013). Die Studie von Tasali et al. zeigte zudem, dass nach dreinächtiger selektiver Tiefschlafdeprivation ohne Beeinflussung der TST sich die Insulinsensitivität in jungen Männern verminderte, ohne dass sich die Insulinsekretion kompensatorisch erhöht darstellte (Tasali et al., 2008).

Die verminderte Insulinsensitivität nach SWS-Deprivation wurde bei Herzog et al. und Tasali et al. mittels intravenösem Glukose-Toleranz-Test (IVGTT) bestimmt (Herzog et al., 2013; Tasali et al., 2008). Im Gegensatz zu Tasali et al. (2008) zeigten sich in unserer Studie nur eine ansatzweise Verringerung der Insulinsensitivität nach SWS-Deprivation, wobei sich die Insulinsekretion sowohl unter der Bedingung SWS sowie auch unter der Bedingung REM-D erhöhte. Tasali et al (2008) errechnete die Insulinsekretion anhand des AIRg (Acute Insulin Response on Glucose), demnach erfolgte die Berechnung anhand der Insulinkonzentration und nicht wie in unserer Studie indirekt über die C-Peptid-Konzentration.

Das Schlafrestriktionsprotokoll von Wilms et al. (2019) richtete sich zwar nicht nach spezifischen Schlafphasen, durch die Unterteilung in erste und zweite Nachthälfte kam es allerdings trotzdem zu einer vornehmlichen SWS-Deprivation (erste Nachthälfte) und REM-Schlafdeprivation (zweite Nachthälfte). Die Schlafrestriktion in der zweiten Nachthälfte führte im Vergleich zur ersten Nachthälfte zu einer geringeren Reduktion der Insulinsensibilität (Wilms et al., 2019). Dies spricht dafür, dass die Minimierung der SWS-Dauer (erste Nachthälfte) die Insulinsensibilität stärker kompromittierte, im Vergleich zur REM-Schlafminimierung (zweite Nachthälfte).

Möglicher Zusammenhang des Glukosestoffwechsels mit Sharp-Wave-Ripple-Komplexen (SWRs)

Bei der Regulation des peripheren Glukosestoffwechsels scheinen auch sogenannte Sharp-Wave-Ripple-Komplexe (SWRs) eine Rolle zu spielen (Sondrup et al., 2022; Tingley et al., 2021). Die im Hippocampus aufgezeichneten SWRs lassen eine zuverlässige Vorhersage über den peripheren Abfall der Glukosekonzentration zu. Diese werden vom Hippocampus ausgehend während des NREM-Schlafs ausgesendet und werden durch selektive SWS-Deprivation unterbunden. Die Funktion der SWRs liegt somit in einer Modulation der Glukosehomöostase und bietet einen möglichen Erklärungsansatz für den Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Dysregulation des Blutzuckerspiegels (Tingley et al., 2021). Dieser Zusammenhang lässt sich möglicherweise mit der Synaptischen Homöostase-Hypothese in Einklang bringen, die von einem nächtlichen „synaptischen Downscaling“ ausgeht, welche eine synaptische Überbelastung verhindert und gleichzeitig der Wiederherstellung einer synaptischen Homöostase ermöglichen soll. Demnach könnten diese angeführten SWRs im Rahmen der Synaptischen Homöostase Hypothese dazu beitragen, einen physiologischen Glukosemetabolismus einzustellen. Somit könnten diese Prozesse auch für die Steuerung der Insulinsekretion und Insulinsensitivität verantwortlich sein, wobei diese Abläufe vermehrt während des SWS nachgewiesen werden konnten. Es zeigten sich zwar auch Hinweise, dass derartige Prozesse auch während des REM-Schlafs ablaufen, allerdings stellen sich diese Ergebnisse weniger eindeutig dar (Lendner et al., 2023).

4.2.3 C-Peptid und Freie Fettsäuren

Der Vergleich der C-Peptid-Konzentrationen zwischen den Bedingungen ergab nach zeitpunktbezogener ANOVA-Messung keine signifikanten Ergebnisse. Außerdem zeigte sich zwischen den Kurvenanstiegen und -abfällen ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen den Bedingungen. Trotzdem ergab die Auswertung, dass sowohl nach REM-Schlaf- als auch nach SWS-Deprivation die C-Peptid-Konzentrationen im Vergleich zur Adaptationsnacht höher waren. Dies lässt sich auf eine erhöhte Insulinsekretion infolge der Glukoseaufnahme innerhalb des OGTTs zurückführen und deutet darauf hin, dass nach beiden Deprivationsbedingungen eine erhöhte

Insulinsekretion, verglichen mit der Adaptationsnacht resultierte. Diese erhöhten C-Peptid-Konzentrationen unterschieden sich allerdings nach REM- und SWS-Deprivation nicht signifikant. Dies deutet auf eine ähnliche Beeinflussung der C-Peptid-Konzentrationen durch REM-Schlaf- beziehungsweise SWS-Deprivation hin.

C-Peptid

Da die C-Peptid-Konzentration indirekt die Insulinkonzentration nachweist, müsste sich die signifikante Erhöhung der C-Peptidkonzentrationen nach beiden Deprivationsbedingungen ebenfalls in einer signifikanten Erhöhung der Insulinkonzentration darstellen. Dort zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in den Kurvenverläufen zwischen Deprivationsbedingungen und der Adaptationsnacht. Allerdings lässt sich in der Tendenz eine gesteigerte Insulinkonzentration infolge der Deprivationsprotokolle erkennen, die sich vor allem im Bereich der Spitzenkonzentrationen um den Zeitpunkt von 09:50 Uhr konzentriert. Diese Diskrepanz zwischen der Signifikanz der veränderten Insulinkonzentration und der C-Peptid-Konzentration nach Deprivationsbedingungen lässt sich vermutlich auf eine zu geringe Anzahl an vollständigen Datensätzen zurückführen, die in Kombination mit einem hohen Signifikanzniveau dazu führen, dass die Signifikanz der C-Peptid-Konzentrationen sich nicht äquivalent im Kurvenverlauf der Insulinkonzentration darstellen lässt. Ursächlich dafür ist höchstwahrscheinlich die höhere Sensitivität des C-Peptids als Marker für Insulin, verglichen mit Insulin als direkter Nachweis, da es eine höhere Halbwertszeit besitzt und nicht den Einflüssen von endogenen Insulin-Antikörpern unterworfen ist. Demnach lässt sich mutmaßen, dass eine höhere Fallzahl und Anzahl an vollständigen Datensätzen diese Konzentrationsunterschiede zwischen Adaptationsnacht und Deprivationsbedingungen verdeutlichen ließen.

Freie Fettsäuren und ihre hormonelle Interaktion

Die Ergebnisse der FFA-Konzentrationen über den Zeitraum des OGTTs unter den verschiedenen Bedingungen stellten sich auf den ersten Blick umgekehrt dar. Demnach sind die FFA-Konzentrationen zu Beginn des OGTTs hoch, nehmen dann bis zum letzten Drittel des OGTT ab und steigen infolgedessen zum Ende hin wieder steil an.

Zu Beginn des OGTTs (09:20 Uhr) zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen. Demnach stellte sich die Ausgangskonzentration der FFA nach der REM-Schlafdeprivation deutlich höher im Vergleich zur Bedingung ADA beziehungsweise SWS-D dar. Die Ursachen für diese Differenz in der Ausgangskonzentration könnten in einer gesteigerten Stresshormonausschüttung nach REM-Schlafdeprivation verglichen mit der Adaptationsnacht und der SWS-Deprivation sein. Diese könnte in einer verzögerten und erschwerten Reaktion der Probanden auf den akustischen Reiz begründet liegen, welche das Abspielen mehrere Töne in kurzen zeitlichen Abfolgen erforderte. Daraus resultierten zeitweise rasch aufeinanderfolgende Weckvorgänge, die bei den Probanden im Vergleich zur SWS-Deprivation möglicherweise eine erhöhte Stressreaktion hervorrief. Hierfür verantwortlich könnten unter anderem eine gesteigerte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin nach Schlafrestriktion sein (Rao et al., 2015), welche zu einer Stimulation der Lipolyse und anschließender Erhöhung der FFA-Freisetzung führt. Noradrenalin stellte sich nach unselektiver Schlafrestriktion sowohl erhöht (Broussard et al., 2015) sowie in anderen Studien auch unbeeinflusst dar (Klingenberg et al., 2013; Nedeltcheva et al., 2012; Nedeltcheva et al., 2009). Die Adrenalinkonzentration reagierte auf Schlafrestriktion sowohl erhöht (Nedeltcheva et al., 2009) sowie auch vermindert (Klingenberg et al., 2013; Nedeltcheva et al., 2012). Dieser Einfluss des sympathischen Nervensystems ist der bedeutsamste Stimulator der Lipolyse. Somit könnte eine durch REM-Schlafdeprivation induzierte Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer Erhöhung der FFA-Spiegel zu Beginn des OGTTs geführt haben.

Im Kurvenverlauf der FFA-Konzentrationen unter den jeweils differierenden Bedingungen zeigte sich zudem ein marginal signifikanter Unterschied in der Steilheit des Wiederanstiegs der FFA-Konzentration im letzten Drittel des OGTTs. Demnach wurde deutlich, dass die FFA-Konzentration nach REM-Schlafdeprivation ab dem Zeitpunkt 10:50 Uhr bis 12:20 Uhr im Vergleich zur Bedingung ADA und SWS-D steiler anstieg. Jedoch zeigte sich bei Betrachtung der FFA-Konzentrationen über den gesamten Verlauf des OGTTs keine signifikanten Unterschiede zwischen der Bedingung ADA und REM-D. Lediglich die Bedingung SWS führte im Vergleich mit den Bedingungen ADA und REM-D zu einer signifikant niedrigeren FFA-Konzentration im Verlauf des OGTTs. Dies lässt vermuten, dass nach SWS-Deprivation eine höhere Insulinsekretion erfolgt ist,

die eine entsprechende Hemmung der Lipolyse bewirkte und in Konsequenz eine niedrigere FFA-Konzentration zur Folge hatte. Insgesamt muss jedoch beachtet werden, dass sich ein Unterschied in den Kurvenverläufen der FFA-Konzentration unter den verschiedenen Bedingungen nicht zuletzt deutlich auf die oben beschriebene Differenz in den Anfangskonzentrationen der FFA zurückzuführen ist. Demzufolge tragen die möglichen Ursachen für die Differenz in den Anfangskonzentrationen der FFA gegebenenfalls dazu bei, den Unterschieden in den FFA-Kurvenverläufen im Vergleich der Bedingung SWS-D mit ADA und REM-D ihre Signifikanz zu verleihen.

Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin und das sympathische Nervensystem

Hinzu kommt die Wirkung von Cortisol auf den Stoffwechsel. Infolge von Stress, beispielsweise durch unterbrochenen Schlaf, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung des Stresshormons. Wie auch Adrenalin und Noradrenalin führt Cortisol zu einer Steigerung der Lipolyse, indem es die Aktivität bestimmter Enzyme erhöht, die für die Signaltransduktion innerhalb der Lipolyse verantwortlich sind. Dazu gehört unter anderem das Enzym Hormonsensitive Lipase (HSL), welches durch Cortisol aktiviert wird und eine Schlüsselrolle bei der Freisetzung von FFA aus den Adipozyten spielt. Die Folge der Stimulation der Lipolyse durch Cortisol ist eine reduzierte hepatische und periphere Insulinsensibilität (Broussard et al., 2015; Nedeltcheva et al., 2009; Rao et al., 2015). Somit könnte die erhöhte Anfangskonzentration der FFA nach REM-Schlafdeprivation mit einer möglicherweise gesteigerten Cortisolausschüttung im Vergleich zur Bedingung ADA beziehungsweise SWS begründet liegen. Es konnte zudem in der Vergangenheit nachgewiesen werden, dass der SWS die sekretorische Aktivität der HHA hemmt (Born & Fehm, 1998). Demnach müsste ein Wegfall dieser Hemmung durch eine selektive SWS-Deprivation ebenfalls eine Steigerung der Cortisolkonzentration mit entsprechender stimulativer Beeinflussung der Lipolyse bewirken. Allerdings konnte diese indirekte Steigerung der Lipolyse durch SWS-Deprivation zumindest in Form eines Nachweises der FFA-Konzentration in unserer Untersuchung nicht belegt werden. Eine Studie von Stamatakis und Punjabi et al. (2010) zeigte infolge zweitägiger unspezifischer Schlaffragmentierung, die hauptsächlich zu einer Verminderung der SWS-Dauer führte, dass dies zu einem Anstieg der Cortisolkonzentration am Morgen und einer Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems führte (Stamatakis & Punjabi,

2010). Zudem konnte nachgewiesen werden, dass die Aktivitätssteigerung der HHA und des sympathischen Nervensystems zu einer Beeinträchtigung der Glukosehomöostase führt (Andrews & Walker, 1999; van Raalte et al., 2009). Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine SWS-Deprivation die Aktivität der HHA und des sympathischen Nervensystems steigern und somit eine negative Beeinflussung der Glukosetoleranz bewirkt (Schmid et al., 2015). Bereits mehrfach konnte die Wirkung von unzureichendem Schlaf auf die Steigerung der morgendlichen (Leproult et al., 1997) und abendlichen (Leproult & Van Cauter, 2010) Cortisolspiegel nachgewiesen werden. Spiegel et al. (1999) konnte an 11 jungen Männern durch eine unselektive Schlafrestriktion von vier Stunden/Nacht über sechs Tage erhöhte abendliche Cortisolspiegel und eine gesteigerte Aktivierung des sympathischen Nervensystems nachweisen (Spiegel et al., 1999). Ähnliche Ergebnisse konnten auch bereits nach unselektiver Schlafrestriktion von vier Stunden/Nacht über fünf Nächte (Reynolds et al., 2012) und bei vollständiger Schlafrestriktion festgestellt werden (Wright et al., 2015). Rao et al. zeigte unter gleichen Bedingungen eine Erhöhung der Cortisolkonzentration um 21%, von Adrenalin um 8% und von Noradrenalin um 21% im Vergleich von Schlafrestriktion zu Normalbedingungen (Rao et al., 2015). Ebenso konnten Broussard et al. (2015) und Tajiri et al. (2018) erhöhte Cortisollevel nach Schlafrestriktion nachweisen. Selbst eine Beeinflussung der Schlafqualität führte bei schwangeren Frauen zu einer gesteigerten Cortisolausschüttung (Chirwa et al., 2018). Auch eine subjektiv negative Bewertung der Schlafqualität durch Untersuchte deckte sich mit erhöhten Cortisolspiegeln (Abell et al., 2016).

Dem gegenüber steht eine Untersuchung von Nedeltcheva et al., die nach 14-tägiger Schlafrestriktion auf 5,5 Stunden/Nacht, verglichen mit 8,5 Stunden/Nacht, keine Änderungen der 24 Stunden-Profile von GH und Cortisol feststellen konnte (Nedeltcheva et al., 2009). Auch Tasali et al. konnte nach einer Tiefschlafdeprivation über drei Nächte keine Veränderung der Cortisolspiegel feststellen (Tasali et al., 2008). Limitierend muss sowohl bei Nedeltcheva et al. sowie auch bei Tasali et al. angemerkt werden, dass bei beiden das 24 Stunden-Cortisolprofil als durchschnittlicher Mittelwert verwendet wurde, sodass spezifische Unterschiede am Tag und in der Nacht möglicherweise unentdeckt blieben. Verminderte Cortisolspiegel nach Schlafrestriktion zeigten sich in den Untersuchungen von Klingenberg et al. (2013) und Wilms et al. (2019). Diese Ergebnisse

könnten durch den Zeitpunkt der Probennahme und den physiologischen täglichen Schwankungen der Cortisollevel erklärt werden (Hackett et al., 2016; Sondrup et al., 2022).

Wachstums- und Schilddrüsenhormone

Eine Stimulation der Lipolyse und folglich gesteigerte FFA-Freisetzung kann auch durch andere Hormone wie Wachstumshormone (GH) oder Schilddrüsenhormone (T3 und T4) gesteigert werden, wobei sich nach Schlafrestriktion keine Auswirkungen auf die GH-Konzentration zeigte (Broussard et al., 2015; Nedeltcheva et al., 2012). Das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH) wird von der Hypophyse freigesetzt und stimuliert die Schilddrüse zur Produktion von T3 und T4. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein Mangel an Schlaf mit erhöhten TSH-Spiegeln assoziiert ist und konsekutiv zu einer Sekretionssteigerung der Schilddrüsenhormone führte (Bartalena et al., 1990; David et al., 2000; Parekh et al., 1998). Außerdem trägt auch Glukagon als Gegenspieler von Insulin zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels und zu einer Steigerung der Lipolyse bei. Schmid et al. konnte aufzeigen, dass bereits ein geringes Schlafdefizit zu einer Senkung des Glukagonspiegels führte (Schmid et al., 2007).

In Anbetracht der aufgeführten Ergebnisse und der Tatsache, dass eine Steigerung der Cotisolkonzentration und Aktivitätssteigerung des Sympathikus zu einer Verminderung der Insulinsensitivität führen (Andrews & Walker, 1999; Deibert & DeFronzo, 1980; van Raalte et al., 2009), könnte die Beeinträchtigung der Insulinsensitivität in unserem Versuch zumindest teilweise auf die Beeinflussung der HHA und/oder des zentralen Nervensystems zurückzuführen sein. Bisher konnte allerdings kein eindeutiger Aufschluss darüber gewonnen werden, ob auch eine selektive REM-Schlafdeprivation möglicherweise zu einem Anstieg der Cortisolkonzentration führen könnte.

Die Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie ermöglichten die Berechnung der TEE und der RER. Die signifikante Erhöhung der TEE von der Basalmessung im nüchternen Zustand zur Messung innerhalb des OGTTs, sprich nach Nahrungsaufnahme in Form einer Glukoselösung, zeigte sich sowohl nach der Adaptationsnacht sowie auch nach den

Deprivationsbedigungen REM-D und SWS-D. Dabei differierte die TEE im Vergleich der Bedingungen vor allem zum Zeitpunkt der Basalmessung. Die indirekte Kalorimetrie wurde in unserer Studie als Kontrollmaß eingesetzt, um die oben angeführten Mechanismen zu unterstützen.

Die signifikante Steigung der TEE unter allen Bedingungen lässt sich damit erklären, dass die Nahrungsaufnahme in Form der Glukoselösung einen Verdauungs- und Verstoffwechselungsprozess in Gang setzt. Dieser thermische Effekt der Nahrung (TEF) führt zu einer Steigerung des Gesamtenergieverbrauchs und äußert sich anhand einer erhöhten TEE in der indirekten Kalorimetrie. Außerdem führt die durch Glukose ausgelöste Insulinreaktion zu einer Steigerung des Energieverbrauchs, da sowohl die Insulinbiosynthese, der Glukose- und Insulintransport sowie auch die Insulinsignaltransduktion Energie benötigen, die in Kombination mit verschiedenen Stoffwechselreaktionen zu einer Steigerung der TEE führte. Außerdem erfordert die Umwandlung von Glukose in Glykogen zur Speicherung in Leber oder Muskelgewebe ebenfalls Energie.

Der RER beschreibt das Verhältnis von Volumen an ausgeatmetem Kohlenstoffdioxids zum eingeatmeten Volumen an Sauerstoff. Der RER lässt eine Aussage über die Art der Energiegewinnung des Körpers zu. Dabei deuten Werte im Bereich von 0,7 auf eine reine Fettverbrennung hin, wohingegen Werte > 1 Hinweise für eine reine Kohlenhydratverbrennung geben (Kroidl, 2015; Schultes B., 2016). Im Ruhezustand erfolgt die Energiegewinnung hauptsächlich über eine Fettverbrennung (RER ca. 0,7), während eine Belastungssteigerung zu einer Zunahme der Energiebereitstellung durch Kohlenhydrate führt (RER ca. 1,0). Nicht nur eine Belastungssteigerung führt zu einer Beeinflussung der Energiebereitstellung, sondern auch Ernährungseinflüsse spielen eine Rolle. Demnach führt die Aufnahme kurzkettiger Kohlenhydrate (Glukose) zu einem Anstieg der Insulinsekretion. Dies verhindert die Freisetzung von FFA aus den Adipozyten, sodass es vorerst zur Verwertung der einfach zugänglichen Kohlenhydrate aus der Nahrung kommt. Diese bringen im Vergleich zu den FFA ein höheres kalorisches Äquivalent mit sich und liefern somit pro eingeatmeten Liter Sauerstoff eine höhere Menge an Energie (Kroidl, 2015). Folglich kommt es durch die vornehmliche Kohlenhydratverwertung zu einem Anstieg der RER infolge der Kohlenhydrataufnahme.

Dieser physiologische Prozess wird auch in unserer Untersuchung deutlich. Die indirekte Kalorimetrie zeigte während des OGTTs (60 min nach Glukoseaufnahme) einen signifikanten Anstieg der RER unter der Bedingung SWS im Vergleich zur Basalmessung jedoch keine signifikanten Veränderungen unter den Bedingungen REM-D und ADA. Diese Steigerung des RER nach SWS-D und die oben beschriebene Interaktion des RER mit Insulin decken sich mit den bisherigen Ergebnissen des OGTTs. Das erhöhte AUC-Insulin im Verlauf des OGTTs nach SWS-Deprivation im Vergleich zu den Bedingungen ADA und REM-D sowie die tendenzielle gesteigerte Insulinsekretion nach SWS-Deprivation liefern eine mögliche Erklärung für die Steigerung der RER nach SWS-Deprivation. Hinzu kommt die tendenziell signifikante Verminderung der Insulinsensitivität nach SWS-Deprivation, die primär zu einer konsekutiven Steigerung der Insulinfreisetzung führt, welche wiederum eine Steigerung der RER bewirken kann. Allerdings müssen die Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie mit Vorsicht interpretiert werden, da nur eine kleine Probandengruppe der indirekten Kalorimetrie unterzogen wurde.

4.3 Limitationen

Unter Berücksichtigung unserer oben angeführten methodischen Herausforderungen bei der Schlafdeprivation lässt sich vermuten, dass durch eine höhere Effizienz und geringere Beeinflussung der Gesamtschlafdauer und Wachzeit in Kombination mit höheren Fallzahlen möglicherweise der Unterschied zwischen REM-Schlaf- und SWS-Deprivation für den Glukosestoffwechsel deutlicher werden würde. Aufgrund der Tatsache, dass die Schlafdeprivation die Grundlage für alle weiteren Analyseparameter darstellt, erlangt diese eine besondere Wichtigkeit. Folglich muss bei zukünftigen Untersuchungen eine Methode gefunden werden, den Übergang der zu deprivierenden Schlafphase in eine andere Schlafphase so komplikationslos wie möglich zu gestalten, um eine lange Wachzeit und Verkürzung der Gesamtschlafdauer zu vermindern. Gleichzeitig muss die Deprivation stringent und frühzeitig erfolgen, um den Restanteil der zu deprivierenden Schlafphase so gering wie möglich zu halten. Dieser methodische Spagat wird bei zukünftigen Untersuchungen maßgebend sein für die Beleuchtung der Folgen von selektiver Schlafdeprivation auf den Glukosestoffwechsel. Da scheinbar sowohl der REM-Schlaf sowie auch der SWS einen Anteil an der Aufrechterhaltung des Glukosemetabolismus hat, müssen methodische Fehlerquellen minimiert werden, um mögliche signifikante Unterschiede in Bezug auf die Beeinflussung der Glukosetoleranz und Insulinsensibilität herauszuarbeiten. Zudem wird eine höhere Fallzahl und Anteil an vollständigen Datensätzen notwendig sein, um tendenziellen Ergebnissen möglicherweise eine belastbare Signifikanz zu verleihen. Gegebenenfalls kann auch eine Verlängerung des Deprivationsprotokolls auf zwei Nächte vor dem OGTT die Trennschärfe einiger Stoffwechselparameter erhöhen und somit die Signifikanz verbessern.

Zukünftige Studien könnten zudem Probanden inkludieren, die bereits an einem Prädiabetes oder einen manifesten T2DM leiden, um zu untersuchen, ob die selektive Schlafdeprivation in diesen Gruppen ähnliche oder gänzlich unterschiedliche Folgen mit sich bringt. Außerdem bleibt ungeklärt, wie sich die selektive Schlafdeprivation bei Frauen auswirkt und welche Wechselwirkungen mit zyklusbedingten Schwankungen bestehen könnten. Es konnte bereits gezeigt werden, dass pathologische Schlafmuster mit Menstruationsunregelmäßigkeiten assoziiert sind, die bis hin zu Infertilität führen können (Beroukhim et al., 2022). Allerdings bleibt auch hier der Einfluss einzelner Schlafphasen

bisher weitgehend ungeklärt. Ein weitreichendes Verständnis des Mechanismus der Interaktion der Schlafphasen mit dem Glukosestoffwechsel ermöglicht in Zukunft möglicherweise neue Therapiewege für die Behandlung von Patienten mit einer Stoffwechselerkrankung.

5. Zusammenfassung

Der Schlaf nimmt bei der Aufrechterhaltung komplexer physiologischer Prozesse eine wichtige Rolle ein. Dazu zählt neben der Regulation inflammatorischer Geschehen und dem Ausbilden und Verstärken neuronaler Netzwerke im Rahmen der Neuroplastizität auch die metabolische Homöostase. Die Beeinflussung des Glukosemetabolismus läuft über multiple, interdependente Regelkreisläufe von Hormonen, die schlussendlich die Insulinsensibilität und Glukosetoleranz beeinflussen. Infolgedessen konnte vereinzelt die Bedeutung des SWS für den Glukosemetabolismus belegt werden, jedoch blieb die entsprechende Rolle des REM-Schlafs unter metabolischen Gesichtspunkten weitgehend ausgeklammert. Deshalb beschäftigte sich diese Studie mit dem Vergleich der Wirkung selektiver REM-Schlaf- und SWS-Deprivation auf den Glukosemetabolismus.

Einundzwanzig männliche Probanden wurden im Anschluss an eine Adaptationsnacht in einem messwiederholten, einfach-blinden Experiment im 2×2-Cross-over-Design im Abstand von 2-4 Wochen zu zwei Testsitzungen mit jeweils zwei aufeinanderfolgenden Deprivationsnächten eingeladen, in denen entweder der REM-Schlaf oder der SWS polysomnographisch aufgezeichnet und selektiv mithilfe akustischer Signale depriviert wurde. Nach der ersten Deprivationsnacht (sowie zu Vergleichszwecken der Adaptationsnacht) fanden ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) und eine indirekte Kalorimetrie statt, so dass sich die hier vorgestellten Ergebnisse auf diese Messungen beziehen.

Die polysomnographische Auswertung der Schlafdaten ergab eine deutliche Verminderung der Dauer der deprivierten Schlafphase, eine verkürzte Gesamtschlafdauer (TST) sowie eine erhöhte Wachzeit (WASO) und Dauer des Schlafstadiums 1 (S1). Die Auswertung der OGTT-Parameter ergab für die Glukose- und Insulinkonzentration im Verlauf des OGTTs keine signifikanten Unterschiede unter den Untersuchungsbedingungen der Adaptationsnacht und der Deprivationsbedingungen. Nach der SWS-Deprivation zeigte sich eine signifikant gesteigerte Insulinsekretion, wohingegen die entsprechende Steigerung nach REM-Schlafdeprivation im Vergleich mit der Adaptationsnacht nur grenzwertig signifikant war. Die Berechnung der Insulinsensitivität mittels NEFA-ISI ergab für beide Deprivationsbedingungen keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Adaptationsnacht, wohingegen die Berechnung mittels OGIS-Score eine signifikante Verminderung der Insulinsensitivität

nach SWS-Deprivation ergab. Die C-Peptid-Konzentration stellte sich nach REM-Schlaf- und SWS-Deprivation im Vergleich zur Adaptationsnacht erhöht dar. Die Analyse der FFA-Konzentrationen zeigte signifikant verminderte FFA-Konzentrationen nach SWS-Deprivation im Vergleich zur REM-Schlafdeprivation. Die Ergebnisse der indirekten Kalorimetrie zeigen einen erhöhten Gesamtenergieverbrauch während des OGTTs verglichen mit der Basalmessung am Morgen, sowohl im Rahmen der Adaptationsnacht sowie auch unter beiden Deprivationsbedingungen, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Bedingungen im Gesamtenergieverbrauch sowie im Atmungsaustauschverhältnis.

Die Arbeitshypothese einer Beeinträchtigung der Glukosetoleranz und Insulinsensibilität durch selektive REM-Schlaf-Deprivation konnte nur bedingt parameterübergreifend festgestellt werden, jedoch deuten die erhöhten Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen nach selektiver REM-Schlafdeprivation auf eine Beteiligung des REM-Schlafs an der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase hin. Die in der Vergangenheit bereits nachgewiesene Beteiligung des SWS an der Regulation des Glukosemetabolismus konnte abermals belegt werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl die REM-Schlafdeprivation sowie auch die Tiefschlafdeprivation einen abträglichen Effekt auf den Glukosestoffwechsel zu haben scheinen, welcher in der Differenzierung beider Schlafphasen noch weitreichender Untersuchung bedarf. Insgesamt liefert die vorliegende Studie weitere Hinweise darauf, dass ungestörter nächtlicher Schlaf für die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase relevant ist.

6. Literaturverzeichnis

Abell, J. G., Shipley, M. J., Ferrie, J. E., Kivimaki, M., & Kumari, M. (2016). Recurrent short sleep, chronic insomnia symptoms and salivary cortisol: A 10-year follow-up in the Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*, *68*, 91-99. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.02.021

Acosta, M. T. (2019). [Sleep, memory and learning]. *Medicina (B Aires)*, *79 Suppl 3*, 29-32. (Sueño, memoria y aprendizaje.)

Afroz-Hossain, A., Dawkins, M., & Myers, A. K. (2019). Sleep and environmental factors affecting glycemic control in people with type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reports*, *19*, 1-11.

Albrecht, U., & Ripperger, J. A. (2018). Circadian Clocks and Sleep: Impact of Rhythmic Metabolism and Waste Clearance on the Brain. *Trends Neurosci*, *41*(10), 677-688. https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.07.007

Alnaji, A., Law, G. R., & Scott, E. M. (2016). The role of sleep duration in diabetes and glucose control. *Proc Nutr Soc*, *75*(4), 512-520. https://doi.org/10.1017/S002966511600063X

Alrousan, G., Hassan, A., Pillai, A. A., Atrooz, F., & Salim, S. (2022). Early Life Sleep Deprivation and Brain Development: Insights From Human and Animal Studies. *Front Neurosci*, *16*, 833786. https://doi.org/10.3389/fnins.2022.833786

Andrews, R. C., & Walker, B. R. (1999). Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)*, *96*(5), 513-523. https://doi.org/10.1042/cs0960513

Anothaisintawee, T., Reutrakul, S., Van Cauter, E., & Thakkinstian, A. (2016). Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, *30*, 11-24. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.10.002

Arora, S. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity–a review. *Neuropeptides*, *40*(6), 375-401.

Atwater, A. Q., Immergluck, L. C., Davidson, A. J., & Castanon-Cervantes, O. (2021). Shift Work Predicts Increases in Lipopolysaccharide-Binding Protein, Interleukin-10, and Leukocyte Counts in a Cross-Sectional Study of Healthy Volunteers Carrying Low-Grade Systemic Inflammation. *Int J Environ Res Public Health*, *18*(24). https://doi.org/10.3390/ijerph182413158

Ayas, N. T., White, D. P., Al-Delaimy, W. K., Manson, J. E., Stampfer, M. J., Speizer, F. E., Patel, S., & Hu, F. B. (2003). A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*, *26*(2), 380-384. https://doi.org/10.2337/diacare.26.2.380

Baranwal, N., Yu, P. K., & Siegel, N. S. (2023). Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*, *77*, 59-69. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2023.02.005

Barbato, G. (2021). REM Sleep: An Unknown Indicator of Sleep Quality. *Int J Environ Res Public Health*, *18*(24). https://doi.org/10.3390/ijerph182412976

Bartalena, L., MARTINO, E., BRANDI, L. S., FALCONE, M., PACCHIAROTTI, A., RICCI, C., BOGAZZI, F., GRASSO, L., MAMMOLI, C., & PINCHERA, A. (1990). Lack of Nocturnal Serum Thyrotropin Surge after Surgery*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *70*(1), 293-296. https://doi.org/10.1210/jcem-70-1-293

Batterham, R. L., Cowley, M. A., Small, C. J., Herzog, H., Cohen, M. A., Dakin, C. L., Wren, A. M., Brynes, A. E., Low, M. J., Ghatei, M. A., Cone, R. D., & Bloom, S. R. (2002). Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature*, *418*(6898), 650-654. https://doi.org/10.1038/nature00887

Belgardt, & Brüning. (2010). CNS leptin and insulin action in the control of energy homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1212*(1), 97-113.

Benedict, C., Vogel, H., Jonas, W., Woting, A., Blaut, M., Schurmann, A., & Cedernaes, J. (2016). Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial

sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab*, *5*(12), 1175-1186. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.003

Bener, A., Al-Hamaq, A., Agan, A. F., Ozturk, M., & Omer, A. (2020). Sleeping disturbances and predictor risk factors among type 2 diabetic mellitus patients. *Ann Afr Med*, *19*(4), 230-236. https://doi.org/10.4103/aam.aam_51_19

Beroukhim, G., Esencan, E., & Seifer, D. B. (2022). Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol*, *20*(1), 16. https://doi.org/10.1186/s12958-022-00889-3

Bescos, R., Boden, M. J., Jackson, M. L., Trewin, A. J., Marin, E. C., Levinger, I., Garnham, A., Hiam, D. S., Falcao-Tebas, F., Conte, F., Owens, J. A., Kennaway, D. J., & McConell, G. K. (2018). Four days of simulated shift work reduces insulin sensitivity in humans. *Acta Physiol (Oxf)*, *223*(2), e13039. https://doi.org/10.1111/apha.13039

Bloom, S. R., Edwards, A. V., & Hardy, R. N. (1978). The role of the autonomic nervous system in the control of glucagon, insulin and pancreatic polypeptide release from the pancreas. *J Physiol*, *280*, 9-23. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1978.sp012369

Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, *46*(1), 3-10.

Boden, G. (2003). Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *111*(3), 121-124. https://doi.org/10.1055/s-2003-39781

Bonnet, M. H., & Arand, D. L. (1995). We are chronically sleep deprived. *Sleep*, *18*(10), 908-911. https://doi.org/10.1093/sleep/18.10.908

Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol*, *1*(3), 195-204.

Born, J., & Fehm, H. L. (1998). Hypothalamus-pituitary-adrenal activity during human sleep: a coordinating role for the limbic hippocampal system. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *106*(3), 153-163. https://doi.org/10.1055/s-0029-1211969

Boudreau, P., Yeh, W. H., Dumont, G. A., & Boivin, D. B. (2013). Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep*, *36*(12), 1919-1928. https://doi.org/10.5665/sleep.3230

Brady, E. M., Bodicoat, D. H., Hall, A. P., Khunti, K., Yates, T., Edwardson, C., & Davies, M. J. (2018). Sleep duration, obesity and insulin resistance in a multi-ethnic UK population at high risk of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, *139*, 195-202. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.010

Brandt, R., Chapotot, F., Rashid, M., Broussard, J., Cinar, A., & Tasali, E. (2019). 0109 Slow Wave Sleep and REM Sleep Differentially Affect Nocturnal Glucose Levels. *Sleep*, *42*(Supplement_1), A45-A45. https://doi.org/10.1093/sleep/zsz067.108

Broussard, J. L., Chapotot, F., Abraham, V., Day, A., Delebecque, F., Whitmore, H. R., & Tasali, E. (2015). Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia*, *58*(4), 791-798. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3500-4

Broussard, J. L., Ehrmann, D. A., Van Cauter, E., Tasali, E., & Brady, M. J. (2012). Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study. *Ann Intern Med*, *157*(8), 549-557. https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005

Broussard, J. L., Wroblewski, K., Kilkus, J. M., & Tasali, E. (2016). Two Nights of Recovery Sleep Reverses the Effects of Short-term Sleep Restriction on Diabetes Risk. *Diabetes Care*, *39*(3), e40-41. https://doi.org/10.2337/dc15-2214

Butler, A. A., Trevaskis, J. L., & Morrison, C. D. (2006). Neuroendocrine Control of Food Intake. In G. A. Bray & D. H. Ryan (Eds.), *Overweight and the Metabolic Syndrome: From Bench to Bedside* (pp. 1-21). Springer US. https://doi.org/10.1007/978-0-387-32164-6_1

Buxton, O. M., Pavlova, M., Reid, E. W., Wang, W., Simonson, D. C., & Adler, G. K. (2010). Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*, *59*(9), 2126-2133. https://doi.org/10.2337/db09-0699

Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal human sleep: an overview. *Principles and practice of sleep medicine*, *4*(1), 13-23.
Castell, J. V., Gómez-lechón, M. J., David, M., Fabra, R., Trullenque, R., & Heinrich, P. C. (1990). Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*, *12*(5), 1179-1186.
Catalano, F., De Vito, F., Cassano, V., Fiorentino, T. V., Sciacqua, A., & Hribal, M. L. (2022). Circadian Clock Desynchronization and Insulin Resistance. *Int J Environ Res Public Health*, *20*(1). https://doi.org/10.3390/ijerph20010029
Cespedes, E. M., Bhupathiraju, S. N., Li, Y., Rosner, B., Redline, S., & Hu, F. B. (2016). Long-term changes in sleep duration, energy balance and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, *59*(1), 101-109. https://doi.org/10.1007/s00125-015-3775-5
Chae, C. U., Lee, R. T., Rifai, N., & Ridker, P. M. (2001). Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*, *38*(3), 399-403.
Chaput, J. P., Despres, J. P., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2007a). Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, *50*(11), 2298-2304. https://doi.org/10.1007/s00125-007-0786-x
Chaput, J. P., Despres, J. P., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2007b). Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)*, *15*(1), 253-261. https://doi.org/10.1038/oby.2007.512
Chaput, J. P., Despres, J. P., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2008). The association between sleep duration and weight gain in adults: a 6-year prospective study from the Quebec Family Study. *Sleep*, *31*(4), 517-523. https://doi.org/10.1093/sleep/31.4.517
Chattu, V. K., Chattu, S. K., Burman, D., Spence, D. W., & Pandi-Perumal, S. R. (2019). The Interlinked Rising Epidemic of Insufficient Sleep and Diabetes Mellitus. *Healthcare (Basel)*, *7*(1). https://doi.org/10.3390/healthcare7010037
Chen, G., Chen, L., Wen, J., Yao, J., Li, L., Lin, L., Tang, K., Huang, H., Liang, J., & Lin, W. (2014). Associations between sleep duration, daytime nap duration, and osteoporosis vary by sex, menopause, and sleep quality. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(8), 2869-2877.
Chen, X., Iqbal, N., & Boden, G. (1999). The effects of free fatty acids on gluconeogenesis and glycogenolysis in normal subjects. *J Clin Invest*, *103*(3), 365-372. https://doi.org/10.1172/JCI5479
Chennaoui, M., Sauvet, F., Drogou, C., Van Beers, P., Langrume, C., Guillard, M., Gourby, B., Bourrilhon, C., Florence, G., & Gomez-Merino, D. (2011). Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in healthy men. *Cytokine*, *56*(2), 318-324. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.06.002
Chieffi, S., Carotenuto, M., Monda, V., Valenzano, A., Villano, I., Precenzano, F., Tafuri, D., Salerno, M., Filippi, N., Nuccio, F., Ruberto, M., De Luca, V., Cipolloni, L., Cibelli, G., Mollica, M. P., Iacono, D., Nigro, E., Monda, M., Messina, G., & Messina, A. (2017). Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol*, *8*, 357. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00357
Chirwa, S., Nwabuisi, C. R., Ladson, G. M., Korley, L., Whitty, J. E., Atkinson, R., & Clark, J. T. (2018). Poor Sleep Quality Is Associated with Higher Hemoglobin A1c in Pregnant Women: A Pilot Observational Study. *Int J Environ Res Public Health*, *15*(10). https://doi.org/10.3390/ijerph15102287
Christensen, J., Li, C., & Mychasiuk, R. (2022). Choroid plexus function in neurological homeostasis and disorders: The awakening of the circadian clocks and orexins. *J Cereb Blood Flow Metab*, *42*(7), 1163-1175. https://doi.org/10.1177/0271678X221082786
Cirelli, C., Gutierrez, C. M., & Tononi, G. (2004). Extensive and divergent effects of sleep and wakefulness on brain gene expression. *Neuron*, *41*(1), 35-43. https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00814-6

Cirelli, C., & Tononi, G. (1999). Differences in gene expression during sleep and wakefulness. *Ann Med*, *31*(2), 117-124. https://doi.org/10.3109/07853899908998787
Cirelli, C., & Tononi, G. (2000). Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *J Neurosci*, *20*(24), 9187-9194. https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-24-09187.2000
Cohen-Cory, S. (2002). The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science*, *298*(5594), 770-776.
Creutzfeldt, W. (1979). The incretin concept today. *Diabetologia*, *16*(2), 75-85. https://doi.org/10.1007/bf01225454
Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, *50*(8), 1714-1719. https://doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1714
Dagon, Y., Hur, E., Zheng, B., Wellenstein, K., Cantley, L. C., & Kahn, B. B. (2012). p70S6 kinase phosphorylates AMPK on serine 491 to mediate leptin's effect on food intake. *Cell metabolism*, *16*(1), 104-112.
David, M. M., Owen, J. A., Abraham, G., Delva, N. J., Southmayd, S. E., Wooltorton, E., & Lawson, J. S. (2000). Thyroid function and response to 48-hour sleep deprivation in treatment-resistant depressed patients. *Biol Psychiatry*, *48*(4), 323-326. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00899-4
De la Cruz-Concepcion, B., Flores-Cortez, Y. A., Barragan-Bonilla, M. I., Mendoza-Bello, J. M., & Espinoza-Rojo, M. (2023). Insulin: A connection between pancreatic beta cells and the hypothalamus. *World J Diabetes*, *14*(2), 76-91. https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i2.76
Deibert, D. C., & DeFronzo, R. A. (1980). Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest*, *65*(3), 717-721. https://doi.org/10.1172/jci109718
Dement, W., & Kleitman, N. (1957). The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol*, *53*(5), 339-346. https://doi.org/10.1037/h0048189
Depner, C. M., Melanson, E. L., Eckel, R. H., Snell-Bergeon, J. K., Perreault, L., Bergman, B. C., Higgins, J. A., Guerin, M. K., Stothard, E. R., Morton, S. J., & Wright, K. P., Jr. (2019). Ad libitum Weekend Recovery Sleep Fails to Prevent Metabolic Dysregulation during a Repeating Pattern of Insufficient Sleep and Weekend Recovery Sleep. *Curr Biol*, *29*(6), 957-967 e954. https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.01.069
Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, *11*(2), 114-126. https://doi.org/10.1038/nrn2762
Dijk, v. (2015). *Type 1 diabetes mellitus and sleep: implications for glucoregulation* Leiden University].
Donga, E., van Dijk, M., van Dijk, J. G., Biermasz, N. R., Lammers, G. J., van Kralingen, K. W., Corssmit, E. P., & Romijn, J. A. (2010). A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, *95*(6), 2963-2968. https://doi.org/10.1210/jc.2009-2430
Eckel, R. H., Depner, C. M., Perreault, L., Markwald, R. R., Smith, M. R., McHill, A. W., Higgins, J., Melanson, E. L., & Wright, K. P., Jr. (2015). Morning Circadian Misalignment during Short Sleep Duration Impacts Insulin Sensitivity. *Curr Biol*, *25*(22), 3004-3010. https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.011
Edholm, T., Degerblad, M., Grybäck, P., Hilsted, L., Holst, J. J., Jacobsson, H., Efendic, S., Schmidt, P. T., & Hellström, P. M. (2010). Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterol Motil*, *22*(11), 1191-1200, e1315. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01554.x
Engeda, J., Mezuk, B., Ratliff, S., & Ning, Y. (2013). Association between duration and quality of sleep and the risk of pre-diabetes: evidence from NHANES. *Diabet Med*, *30*(6), 676-680. https://doi.org/10.1111/dme.12165

Faber, C. L., Deem, J. D., Campos, C. A., Taborsky, G. J., Jr., & Morton, G. J. (2020). CNS control of the endocrine pancreas. *Diabetologia*, *63*(10), 2086-2094. https://doi.org/10.1007/s00125-020-05204-6

Ferrie, J. E., Kivimaki, M., Akbaraly, T. N., Tabak, A., Abell, J., Davey Smith, G., Virtanen, M., Kumari, M., & Shipley, M. J. (2015). Change in Sleep Duration and Type 2 Diabetes: The Whitehall II Study. *Diabetes Care*, *38*(8), 1467-1472. https://doi.org/10.2337/dc15-0186

Flanagan, D. E., Evans, M. L., Monsod, T. P., Rife, F., Heptulla, R. A., Tamborlane, W. V., & Sherwin, R. S. (2003). The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, *284*(2), E313-316. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00569.2001

Fleitmann, A. K. (2016). Der Einfluss von zwei unterschiedlichen Ernährungsmodifikationen auf die Insulinsekretion bei Typ 2 Diabetes

. In. Aus dem Deutschen Diabetes-Zentrum Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Institut für klinische Diabetologie.

Ford, E. S., Wheaton, A. G., Chapman, D. P., Li, C., Perry, G. S., & Croft, J. B. (2014). Associations between self-reported sleep duration and sleeping disorder with concentrations of fasting and 2-h glucose, insulin, and glycosylated hemoglobin among adults without diagnosed diabetes. *J Diabetes*, *6*(4), 338-350. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12101

Freeman, A. M., Acevedo, L. A., & Pennings, N. (2024). Insulin Resistance. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

Freund, W., & Weber, F. (2023). The Function of Sleep and the Treatment of Primary Insomnia. *Dtsch Arztebl Int*, *120*(50), 863-870. https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0228

Fu, Gilbert, & Liu. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Curr Diabetes Rev*, *9*(1), 25-53.

Fu, L., Yu, X., Zhang, W., Han, P., Kang, L., Ma, Y., Jia, L., Yu, H., Chen, X., & Hou, L. (2019). The relationship between sleep duration, falls, and muscle mass: a cohort study in an elderly Chinese population. *Rejuvenation research*, *22*(5), 390-398.

Fu, Z., R Gilbert, E., & Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, *9*(1), 25-53.

Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*, *71*(1), 69-84. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011

Gale, S. M., Castracane, V. D., & Mantzoros, C. S. (2004). Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology. *J Nutr*, *134*(2), 295-298. https://doi.org/10.1093/jn/134.2.295

Gangwisch, J. E., Heymsfield, S. B., Boden-Albala, B., Buijs, R. M., Kreier, F., Pickering, T. G., Rundle, A. G., Zammit, G. K., & Malaspina, D. (2007). Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep*, *30*(12), 1667-1673. https://doi.org/10.1093/sleep/30.12.1667

Gangwisch, J. E., Malaspina, D., Boden-Albala, B., & Heymsfield, S. B. (2005). Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*, *28*(10), 1289-1296. https://doi.org/10.1093/sleep/28.10.1289

Gao, Q., & Horvath, T. L. (2007). Neurobiology of feeding and energy expenditure. *Annu. Rev. Neurosci.*, *30*, 367-398.

Georgiev, A., Granata, C., & Roden, M. (2022). The role of mitochondria in the pathophysiology and treatment of common metabolic diseases in humans. *Am J Physiol Cell Physiol*, *322*(6), C1248-c1259. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00035.2022

Girard, J. (1997). Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes Metab*, *23 Suppl 3*, 16-24.

Gonnissen, H. K., Hursel, R., Rutters, F., Martens, E. A., & Westerterp-Plantenga, M. S. (2013). Effects of sleep fragmentation on appetite and related hormone concentrations over 24 h

in healthy men. *Br J Nutr*, *109*(4), 748-756. https://doi.org/10.1017/S0007114512001894

Gonzalez-Ortiz, M., Martinez-Abundis, E., Balcazar-Munoz, B. R., & Pascoe-Gonzalez, S. (2000). Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutr Metab*, *13*(2), 80-83. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10898125

Gordleeva, S., Kanakov, O., Ivanchenko, M., Zaikin, A., & Franceschi, C. (2020). Brain aging and garbage cleaning. *Seminars in Immunopathology*, *42*(5), 647-665. https://doi.org/10.1007/s00281-020-00816-x

Gottlieb, D. J., Punjabi, N. M., Newman, A. B., Resnick, H. E., Redline, S., Baldwin, C. M., & Nieto, F. J. (2005). Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*, *165*(8), 863-867. https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.863

Gottlieb, J. F., Goel, N., Chen, S., & Young, M. A. (2021). Meta-analysis of sleep deprivation in the acute treatment of bipolar depression. *Acta Psychiatr Scand*, *143*(4), 319-327. https://doi.org/10.1111/acps.13255

Grønli, J., Soule, J., & Bramham, C. (2014). Sleep and protein synthesis-dependent synaptic plasticity: impacts of sleep loss and stress [Review]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00224

Grønli, J., Soulé, J., & Bramham, C. R. (2013). Sleep and protein synthesis-dependent synaptic plasticity: impacts of sleep loss and stress. *Front Behav Neurosci*, *7*, 224. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00224

Grosmark, A. D., Mizuseki, K., Pastalkova, E., Diba, K., & Buzsáki, G. (2012). REM sleep reorganizes hippocampal excitability. *Neuron*, *75*(6), 1001-1007.

Guo, Y., Liu, Y., Huang, X., Rong, Y., He, M., Wang, Y., Yuan, J., Wu, T., & Chen, W. (2013). The effects of shift work on sleeping quality, hypertension and diabetes in retired workers. *PLoS One*, *8*(8), e71107. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071107

Hackett, R. A., Kivimäki, M., Kumari, M., & Steptoe, A. (2016). Diurnal cortisol patterns, future diabetes, and impaired glucose metabolism in the Whitehall II cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(2), 619-625.

Harris, J. A., & Benedict, F. G. (1918). A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *4*(12), 370-373. https://doi.org/10.1073/pnas.4.12.370

Hatori, M., Gronfier, C., Van Gelder, R. N., Bernstein, P. S., Carreras, J., Panda, S., Marks, F., Sliney, D., Hunt, C. E., Hirota, T., Furukawa, T., & Tsubota, K. (2017). Global rise of potential health hazards caused by blue light-induced circadian disruption in modern aging societies. *npj Aging and Mechanisms of Disease*, *3*(1), 9. https://doi.org/10.1038/s41514-017-0010-2

Heinrich, M., Graeve. (2014). *Löffler/Petridis Biochemie und Pathobiochemie*. Springer (Verlag).

Heller, H. C. (2013). Secrets of sleep science: from dreams to disorders. *(No Title)*.

Herder, C., Carstensen, M., & Ouwens, D. M. (2013). Anti-inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, *15 Suppl 3*, 39-50. https://doi.org/10.1111/dom.12155

Herman, J. H., Barker, D., & Roffwarg, H. (1983). Similarity of eye movement characteristics in REM sleep and the awake state. *Psychophysiology*, *20*(5), 537-543.

Herzog, Jauch-Chara, K., Hyzy, F., Richter, A., Friedrich, A., Benedict, C., & Oltmanns, K. M. (2013). Selective slow wave sleep but not rapid eye movement sleep suppression impairs morning glucose tolerance in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*, *38*(10), 2075-2082. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.03.018

Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*, *376*(3), 254-266. https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009

Hibi, M., Kubota, C., Mizuno, T., Aritake, S., Mitsui, Y., Katashima, M., & Uchida, S. (2017). Effect of shortened sleep on energy expenditure, core body temperature, and appetite: a human randomised crossover trial. *Sci Rep*, *7*, 39640. https://doi.org/10.1038/srep39640

Hipolide, D., Suchecki, D., de Carvalho Pinto, A. P., Chiconelli Faria, E., Tufik, S., & Luz, J. (2006). Paradoxical sleep deprivation and sleep recovery: effects on the hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity, energy balance and body composition of rats. *Journal of neuroendocrinology*, *18*(4), 231-238.

Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., Hazen, N., Herman, J., Katz, E. S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D. N., O'Donnell, A. E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R. C., Setters, B., Vitiello, M. V., Ware, J. C., & Adams Hillard, P. J. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, *1*(1), 40-43. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2014.12.010

Holst. (2007). The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, *87*(4), 1409-1439. https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2006

Horne, J. (2009). REM sleep, energy balance and 'optimal foraging'. *Neurosci Biobehav Rev*, *33*(3), 466-474. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.12.002

Hosoda, H., Kojima, M., Mizushima, T., Shimizu, S., & Kangawa, K. (2003). Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J Biol Chem*, *278*(1), 64-70. https://doi.org/10.1074/jbc.M205366200

Hotamisligil, G. S., Arner, P., Caro, J. F., Atkinson, R. L., & Spiegelman, B. M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *The Journal of clinical investigation*, *95*(5), 2409-2415.

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-α: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, *259*(5091), 87-91.

Huang, S., & Czech, M. P. (2007). The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*, *5*(4), 237-252. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006

Hudak, Huber, P., Lamprinou, A., Fritsche, L., Stefan, N., Peter, A., Birkenfeld, A. L., Fritsche, A., Heni, M., & Wagner, R. (2021). Reproducibility and discrimination of different indices of insulin sensitivity and insulin secretion. *PLoS One*, *16*(10), e0258476. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258476

Hudak, S., Huber, P., Lamprinou, A., Fritsche, L., Stefan, N., Peter, A., Birkenfeld, A. L., Fritsche, A., Heni, M., & Wagner, R. (2021). Reproducibility and discrimination of different indices of insulin sensitivity and insulin secretion. *PLoS One*, *16*(10), e0258476. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258476

Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. (2008). *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Terminologie und technische Spezifikationen*. https://doi.org/10.1007/978-3-7985-1852-0

Itani, O., Jike, M., Watanabe, N., & Kaneita, Y. (2017). Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med*, *32*, 246-256. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.006

Iyegha, I. D., Chieh, A. Y., Bryant, B. M., & Li, L. (2019). Associations between poor sleep and glucose intolerance in prediabetes. *Psychoneuroendocrinology*, *110*, 104444. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104444

Johnson, Durrant, S. J., Law, G. R., Santiago, J., Scott, E. M., & Curtis, F. (2022). The effect of slow-wave sleep and rapid eye-movement sleep interventions on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med*, *92*, 50-58. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.03.005

Jun, J. C., & Polotsky, V. Y. (2015). Are we waking up to the effects of NEFA? *Diabetologia*, *58*(4), 651-653. https://doi.org/10.1007/s00125-014-3489-0

Jung, R., & Berger, W. (1979). Hans bergers entdeckung des elektrenkephalogramms und seine ersten befunde 1924–1931. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *227*(4), 279-300.

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, *444*(7121), 840-846. https://doi.org/10.1038/nature05482

Kant, G. J., Genser, S. G., Thorne, D. R., Pfalser, H. L., & Mougey, E. H. (1984). Effects of 72 hour sleep deprivation on urinary cortisol and indices of metabolism. *Sleep*, *7*(2), 142-146.

Karpe, F., Dickmann, J. R., & Frayn, K. N. (2011). Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation. *Diabetes*, *60*(10), 2441-2449. https://doi.org/10.2337/db11-0425

Kass, L., Sanderson, J. C., Desai, T., & Hurst, R. (2022). The relationship between the elevation of haemoglobin A1c level, sleep quality and sleep duration in clinically diagnosed pre-diabetic patients in a nationally representative sample. *Diab Vasc Dis Res*, *19*(1), 14791641211067421. https://doi.org/10.1177/14791641211067421

Kecklund, G., & Axelsson, J. (2016). Health consequences of shift work and insufficient sleep. *BMJ*, *355*, i5210. https://doi.org/10.1136/bmj.i5210

Kennedy, G. C. (1953). The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, *140*(901), 578-596. https://doi.org/10.1098/rspb.1953.0009

Keskin, A., Unalacak, M., Bilge, U., Yildiz, P., Guler, S., Selcuk, E. B., & Bilgin, M. (2015). Effects of Sleep Disorders on Hemoglobin A1c Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Chin Med J (Engl)*, *128*(24), 3292-3297. https://doi.org/10.4103/0366-6999.171415

Kianersi, S., Redline, S., Mongraw-Chaffin, M., & Huang, T. (2023). Associations of Slow-Wave Sleep With Prevalent and Incident Type 2 Diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, *108*(10), e1044-e1055. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad229

Killick, R., Hoyos, C. M., Melehan, K. L., Dungan, G. C., Poh, J., & Liu, P. Y. (2015). Metabolic and hormonal effects of 'catch-up'sleep in men with chronic, repetitive, lifestyle-driven sleep restriction. *Clinical endocrinology*, *83*(4), 498-507. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4858168/pdf/CEN-83-498.pdf

Kim, J., Leyva, S., & Diano, S. (2014). Hormonal regulation of the hypothalamic melanocortin system. Front Physiol 5: 480. In.

Klein, B. E., Klein, R., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1996). Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*, *19*(8), 827-830. https://doi.org/10.2337/diacare.19.8.827

Klingenberg, L., Chaput, J. P., Holmback, U., Visby, T., Jennum, P., Nikolic, M., Astrup, A., & Sjodin, A. (2013). Acute Sleep Restriction Reduces Insulin Sensitivity in Adolescent Boys. *Sleep*, *36*(7), 1085-1090. https://doi.org/10.5665/sleep.2816

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*(6762), 656-660. https://doi.org/10.1038/45230

Kojima, M., & Kangawa, K. (2008). Structure and Function of Ghrelin. In O. Civelli & Q.-Y. Zhou (Eds.), *Orphan G Protein-Coupled Receptors and Novel Neuropeptides* (pp. 89-115). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/400_2007_049

Kroidl, R. F. e. a. (2015). 3.5 Stoffwechsel – Energiebereitstellung. In *Kursbuch Spiroergometrie* (3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage ed.). Georg Thieme Verlag KG. https://doi.org/10.1055/b-0035-104070

Kuriyama, N., Inaba, M., Ozaki, E., Yoneda, Y., Matsui, D., Hashiguchi, K., Koyama, T., Iwai, K., Watanabe, I., & Tanaka, R. (2017). Association between loss of bone mass due to short sleep and leptin-sympathetic nervous system activity. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *70*, 201-208.

Lazarus, M., Oishi, Y., Bjorness, T. E., & Greene, R. W. (2019). Gating and the Need for Sleep: Dissociable Effects of Adenosine A(1) and A(2A) Receptors. *Front Neurosci*, *13*, 740. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00740

Lebovitz, H. E. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, *109 Suppl 2*, S135-148. https://doi.org/10.1055/s-2001-18576

Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*, *46*(1), 15-37. https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280

Lee, S. W. H., Ng, K. Y., & Chin, W. K. (2017). The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, *31*, 91-101. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.001

Lee, Y.-H., & Pratley, R. E. (2005). The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Current diabetes reports*, *5*(1), 70-75. https://doi.org/10.1007/s11892-005-0071-7

Leighton, E., Sainsbury, C. A., & Jones, G. C. (2017). A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther*, *8*(3), 475-487. https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4

Lendner, J. D., Niethard, N., Mander, B. A., van Schalkwijk, F. J., Schuh-Hofer, S., Schmidt, H., Knight, R. T., Born, J., Walker, M. P., Lin, J. J., & Helfrich, R. F. (2023). Human REM sleep recalibrates neural activity in support of memory formation. *Sci Adv*, *9*(34), eadj1895. https://doi.org/10.1126/sciadv.adj1895

Leproult, R., Copinschi, G., Buxton, O., & Van Cauter, E. (1997). Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*, *20*(10), 865-870. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9415946

Leproult, R., Deliens, G., Gilson, M., & Peigneux, P. (2015). Beneficial impact of sleep extension on fasting insulin sensitivity in adults with habitual sleep restriction. *Sleep*, *38*(5), 707-715. https://doi.org/10.5665/sleep.4660

Leproult, R., Holmback, U., & Van Cauter, E. (2014). Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*, *63*(6), 1860-1869. https://doi.org/10.2337/db13-1546

Leproult, R., & Van Cauter, E. (2010). Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev*, *17*, 11-21. https://doi.org/10.1159/000262524

Li, J., Vitiello, M. V., & Gooneratne, N. S. (2022). Sleep in normal aging. *Sleep medicine clinics*, *17*(2), 161-171.

Li, M. D. (2011). Leptin and beyond: an odyssey to the central control of body weight. *Yale J Biol Med*, *84*(1), 1-7.

Liblau, R. S., Vassalli, A., Seifinejad, A., & Tafti, M. (2015). Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol*, *14*(3), 318-328. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70218-2

Lilly. (2023). Das glukoseabh‰ngige insulinotrope Polypeptid: Ein Darmhormon, viele Effekte. *Dtsch Arztebl International*, *120*(12), [26]. https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=230383

Liu, Liu, Xin, & Wang. (2022). Circadian secretion rhythm of GLP-1 and its influencing factors. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *13*, 991397. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.991397

Liu, X., Forbes, E. E., Ryan, N. D., Rofey, D., Hannon, T. S., & Dahl, R. E. (2008). Rapid eye movement sleep in relation to overweight in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(8), 924-932. https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.8.924

Maffei, M., Fei, H., Lee, G. H., Dani, C., Leroy, P., Zhang, Y., Proenca, R., Negrel, R., Ailhaud, G., & Friedman, J. M. (1995). Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *92*(15), 6957-6960. https://doi.org/10.1073/pnas.92.15.6957

Mander, B. A., Winer, J. R., & Walker, M. P. (2017). Sleep and human aging. *Neuron*, *94*(1), 19-36.

Mari, Pacini, G., Murphy, E., Ludvik, B., & Nolan, J. J. (2001). A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, *24*(3), 539-548.

Mari, A., Pacini, G., Murphy, E., Ludvik, B., & Nolan, J. J. (2001). A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, *24*(3), 539-548. https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.539

Markwald, Melanson, E. L., Smith, M. R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R. H., & Wright, K. P., Jr. (2013). Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(14), 5695-5700. https://doi.org/10.1073/pnas.1216951110

Mason, I. C., Qian, J., Adler, G. K., & Scheer, F. A. J. L. (2020). Impact of circadian disruption on glucose metabolism: implications for type 2 diabetes. *Diabetologia*, *63*(3), 462-472. https://doi.org/10.1007/s00125-019-05059-6

Matsumoto, S., & Tsunematsu, T. (2021). Association between Sleep, Alzheimer's, and Parkinson's Disease. *Biology*, *10*(11), 1127. https://www.mdpi.com/2079-7737/10/11/1127

Matthews, K. A., Dahl, R. E., Owens, J. F., Lee, L., & Hall, M. (2012). Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *Sleep*, *35*(10), 1353-1358. https://doi.org/10.5665/sleep.2112

Matti, N., Mauczok, C., & Specht, M. B. (2022). [Tiredness, fatigue and exhaustion: all the same or manifestations of a continuum?-Food for thought]. *Somnologie (Berl)*, *26*(3), 187-198. https://doi.org/10.1007/s11818-022-00372-6 (Müdigkeit, Fatigue und Erschöpfung: Alles das Gleiche oder Ausprägungen eines Kontinuums? – Ein Diskussionsanstoß.)

Medic, G., Wille, M., & Hemels, M. E. (2017). Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*, *9*, 151-161. https://doi.org/10.2147/NSS.S134864

Mesarwi, O., Polak, J., Jun, J., & Polotsky, V. Y. (2013). Sleep disorders and the development of insulin resistance and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*, *42*(3), 617-634. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.05.001

Miyanishi, K., Sato, A., Kihara, N., Utsunomiya, R., & Tanaka, J. (2021). Synaptic elimination by microglia and disturbed higher brain functions. *Neurochem Int*, *142*, 104901. https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104901

Möhlig, M., Spranger, J., Otto, B., Ristow, M., Tschöp, M., & Pfeiffer, A. F. (2002). Euglycemic hyperinsulinemia, but not lipid infusion, decreases circulating ghrelin levels in humans. *J Endocrinol Invest*, *25*(11), Rc36-38. https://doi.org/10.1007/bf03344062

Monk, T. H., & Buysse, D. J. (2013). Exposure to shift work as a risk factor for diabetes. *J Biol Rhythms*, *28*(5), 356-359. https://doi.org/10.1177/0748730413506557

Moreno-Aliaga, M. J., Stanhope, K. L., & Havel, P. J. (2001). Transcriptional regulation of the leptin promoter by insulin-stimulated glucose metabolism in 3t3-l1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, *283*(3), 544-548.

Morgenthaler, T. I., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R. N., Boehlecke, B., Brown, T., Chesson Jr, A. L., Kapur, V., & Maganti, R. (2007). Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Sleep*, *30*(11), 1445-1459.

Morikawa, Y., Nakagawa, H., Miura, K., Soyama, Y., Ishizaki, M., Kido, T., Naruse, Y., Suwazono, Y., & Nogawa, K. (2005). Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health*, *31*(3), 179-183. https://doi.org/10.5271/sjweh.867

Morris, C. J., Purvis, T. E., Mistretta, J., & Scheer, F. A. (2016). Effects of the internal circadian system and circadian misalignment on glucose tolerance in chronic shift workers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(3), 1066-1074.

Moschos, S., Chan, J. L., & Mantzoros, C. S. (2002). Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril*, *77*(3), 433-444. https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03010-2

Müller, Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., . . . Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab*, *30*, 72-130. https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010

Mullington, Simpson, N. S., Meier-Ewert, H. K., & Haack, M. (2010). Sleep loss and inflammation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, *24*(5), 775-784.

Naganawa, S., & Taoka, T. (2022). The Glymphatic System: A Review of the Challenges in Visualizing its Structure and Function with MR Imaging. *Magn Reson Med Sci*, *21*(1), 182-194. https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2020-0122

Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, *409*(6817), 194-198. https://doi.org/10.1038/35051587

Nam, G. E., Han, K., Kim, D. H., Lee, J. H., & Seo, W. H. (2017). Sleep duration is associated with body fat and muscle mass and waist-to-height ratio beyond conventional obesity parameters in Korean adolescent boys. *Journal of sleep research*, *26*(4), 444-452.

Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2016). The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *4*(6), 525-536. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9

Nauck, M. A., Vardarli, I., Deacon, C. F., Holst, J. J., & Meier, J. J. (2011). Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? *Diabetologia*, *54*(1), 10-18. https://doi.org/10.1007/s00125-010-1896-4

Nedeltcheva, A. V., Imperial, J. G., & Penev, P. D. (2012). Effects of sleep restriction on glucose control and insulin secretion during diet-induced weight loss. *Obesity*, *20*(7), 1379-1386.

Nedeltcheva, A. V., Kessler, L., Imperial, J., & Penev, P. D. (2009). Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*(9), 3242-3250. https://doi.org/10.1210/jc.2009-0483

Nedeltcheva, A. V., Kilkus, J. M., Imperial, J., Schoeller, D. A., & Penev, P. D. (2010). Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med*, *153*(7), 435-441. https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00006

Nuyujukian, D. S., Beals, J., Huang, H., Johnson, A., Bullock, A., Manson, S. M., Jiang, L., & Special Diabetes Program for Indians Diabetes Prevention Demonstration, P. (2016). Sleep Duration and Diabetes Risk in American Indian and Alaska Native Participants of a Lifestyle Intervention Project. *Sleep*, *39*(11), 1919-1926. https://doi.org/10.5665/sleep.6216

Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, *27*(7), 1255-1273. https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255

Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H. U., Jonsson, B., group, C. s., & European Brain, C. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol*, *19*(1), 155-162. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x

Oyer, P. E., Cho, S., Peterson, J. D., & Steiner, D. F. (1971). Studies on human proinsulin. Isolation and amino acid sequence of the human pancreatic C-peptide. *J Biol Chem*, *246*(5), 1375-1386.

Pace-Schott, E. F., & Spencer, R. M. (2011). Age-related changes in the cognitive function of sleep. *Prog Brain Res*, *191*, 75-89. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6

Pan, A., Schernhammer, E. S., Sun, Q., & Hu, F. B. (2011). Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS Med*, *8*(12), e1001141. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001141

Pana-Cryan, P. R. (2020). QuickStats: Percentage* of Currently Employed Adults Aged >/=18 Years Who Reported an Average of </=6 Hours of Sleep(dagger) per 24-Hour Period, by Employment Category(section sign) - National Health Interview Survey, United States, 2008-2009 and 2017-2018(paragraph sign). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *69*(16), 504. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6916a5

Pape, & Kurtz, S. (2014). *Physiologie*. Thieme.

Parekh, P. I., Ketter, T. A., Altshuler, L., Frye, M. A., Callahan, A., Marangell, L., & Post, R. M. (1998). Relationships between thyroid hormone and antidepressant responses to total sleep deprivation in mood disorder patients. *Biol Psychiatry*, *43*(5), 392-394. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00513-1

Park, H. K., Kim, J., & Shim, Y. S. (2020). Association between Sleep Duration and Body Composition in Girls Ten to Eighteen Years of Age: A Population-Based Study. *Child Obes*, *16*(4), 281-290. https://doi.org/10.1089/chi.2019.0191

Park, S. Y., Gautier, J. F., & Chon, S. (2021). Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*, *45*(5), 641-654. https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0220

Patel, S. R., Malhotra, A., White, D. P., Gottlieb, D. J., & Hu, F. B. (2006). Association between reduced sleep and weight gain in women. *American journal of epidemiology*, *164*(10), 947-954.

Patel, S. R., Zhu, X., Storfer-Isser, A., Mehra, R., Jenny, N. S., Tracy, R., & Redline, S. (2009). Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep*, *32*(2), 200-204. https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.200

Pena-Leon, V., Perez-Lois, R., & Seoane, L. M. (2020). mTOR pathway is involved in energy homeostasis regulation as a part of the gut–brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(16), 5715.

Pfeiffer, A. F., Rudovich, N., Weickert, M. O., & Isken, F. (2010). Role of the gut Peptide glucose-induced insulinomimetic Peptide in energy balance. *Results Probl Cell Differ*, *52*, 183-188. https://doi.org/10.1007/978-3-642-14426-4_15

Pilkis, S. J., & Granner, D. K. (1992). Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol*, *54*, 885-909. https://doi.org/10.1146/annurev.ph.54.030192.004321

Plomgaard, Bouzakri, K., Krogh-Madsen, R., Mittendorfer, B., Zierath, J. R., & Pedersen, B. K. (2005). Tumor necrosis factor-alpha induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes*, *54*(10), 2939-2945. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2939

Plomgaard, P., Bouzakri, K., Krogh-Madsen, R., Mittendorfer, B., Zierath, J. R., & Pedersen, B. K. (2005). Tumor Necrosis Factor-α Induces Skeletal Muscle Insulin Resistance in Healthy Human Subjects via Inhibition of Akt Substrate 160 Phosphorylation. *Diabetes*, *54*(10), 2939-2945. https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2939

Porkka-Heiskanen, T., Zitting, K. M., & Wigren, H. K. (2013). Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiol (Oxf)*, *208*(4), 311-328. https://doi.org/10.1111/apha.12134

Qian, J., Dalla Man, C., Morris, C. J., Cobelli, C., & Scheer, F. (2018). Differential effects of the circadian system and circadian misalignment on insulin sensitivity and insulin secretion in humans. *Diabetes Obes Metab*, *20*(10), 2481-2485. https://doi.org/10.1111/dom.13391

Rafalson, L., Donahue, R. P., Stranges, S., Lamonte, M. J., Dmochowski, J., Dorn, J., & Trevisan, M. (2010). Short sleep duration is associated with the development of impaired fasting glucose: the Western New York Health Study. *Ann Epidemiol*, *20*(12), 883-889. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2010.05.002

Rao, M. N., Neylan, T. C., Grunfeld, C., Mulligan, K., Schambelan, M., & Schwarz, J. M. (2015). Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, *100*(4), 1664-1671. https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911

Rasch, B., & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiological reviews*.

Rasmussen, M. K., Mestre, H., & Nedergaard, M. (2022). Fluid transport in the brain. *Physiol Rev*, *102*(2), 1025-1151. https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2020

Reynolds, A. C., Dorrian, J., Liu, P. Y., Van Dongen, H. P., Wittert, G. A., Harmer, L. J., & Banks, S. (2012). Impact of five nights of sleep restriction on glucose metabolism, leptin and testosterone in young adult men. *PLoS One*, *7*(7), e41218. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041218

Rihm, J. S., Menz, M. M., Schultz, H., Bruder, L., Schilbach, L., Schmid, S. M., & Peters, J. (2019). Sleep deprivation selectively upregulates an amygdala–hypothalamic circuit involved in food reward. *Journal of neuroscience*, *39*(5), 888-899.

Robertson, M. D., Russell-Jones, D., Umpleby, A. M., & Dijk, D. J. (2013). Effects of three weeks of mild sleep restriction implemented in the home environment on multiple metabolic and endocrine markers in healthy young men. *Metabolism*, *62*(2), 204-211. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.07.016

Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, *576*(7785), 51-60. https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8

Rodenbeck, A. (2013). Manual der American Academy of Sleep Medicine. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*, *17*(2), 122-130. https://doi.org/10.1007/s11818-013-0611-3

Saad, M. F., Bernaba, B., Hwu, C. M., Jinagouda, S., Fahmi, S., Kogosov, E., & Boyadjian, R. (2002). Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*, *87*(8), 3997-4000. https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8879

Sakata, I., Nakamura, K., Yamazaki, M., Matsubara, M., Hayashi, Y., Kangawa, K., & Sakai, T. (2002). Ghrelin-producing cells exist as two types of cells, closed- and opened-type cells, in the rat gastrointestinal tract. *Peptides*, *23*(3), 531-536. https://doi.org/10.1016/s0196-9781(01)00633-7

Sakata, I., & Sakai, T. (2010). Ghrelin cells in the gastrointestinal tract. *Int J Pept*, *2010*. https://doi.org/10.1155/2010/945056

Sakurai, T. (2013). Orexin deficiency and narcolepsy. *Curr Opin Neurobiol*, *23*(5), 760-766. https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.04.007

Saltiel, A. R. (2000). Series introduction: the molecular and physiological basis of insulin resistance: emerging implications for metabolic and cardiovascular diseases. *J Clin Invest*, *106*(2), 163-164. https://doi.org/10.1172/jci10533

Santiago, J. C. P., Ngo, H. V., Jickeli, C., Peter, A., & Hallschmid, M. (2019). Intensifying sleep slow oscillations does not improve metabolic control in healthy men. *Psychoneuroendocrinology*, *99*, 1-7. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.08.028

Sapra, A., & Bhandari, P. (2024). Diabetes. In *StatPearls*. StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.

Sargent, C., Zhou, X., Matthews, R. W., Darwent, D., & Roach, G. D. (2016). Daily rhythms of hunger and satiety in healthy men during one week of sleep restriction and circadian misalignment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *13*(2), 170.

Scheiermann, C., Kunisaki, Y., & Frenette, P. S. (2013). Circadian control of the immune system. *Nat Rev Immunol*, *13*(3), 190-198. https://doi.org/10.1038/nri3386

Schmid, 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*(3), 331-334. https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00662.x

Schmid, Hallschmid, M., Jauch-Chara, K., Wilms, B., Lehnert, H., Born, J., & Schultes, B. (2011). Disturbed Glucoregulatory Response to Food Intake After Moderate Sleep Restriction. *Sleep*, *34*, 371-377. https://doi.org/10.1093/sleep/34.3.371

Schmid, Hallschmid, M., & Schultes, B. (2015). The metabolic burden of sleep loss. *Lancet Diabetes Endocrinol*, *3*(1), 52-62. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70012-9

Schmid, S. M., 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*(8), 3044-3051. https://doi.org/10.1210/jc.2006-2788

Schüler, J. D., F. (2004). *Kurzlehrbuch medizinische Psychologie und Soziologie*. Thieme

Schultes B., H. M., Oster H., Wilms B., Schmid S. (2016). Hormone, Schlaf, zirkadiane Rhythmen und metabolische Gesundheit. *Gynäkologische Endokrinologie, Adipositas, Leitthema*

.

Schwartz, W. J. (2002). Suprachiasmatic nucleus. *Curr Biol*, *12*(19), R644. https://doi.org/10.1016/s0960-9822(02)01155-7

Scullin, M. K., & Gao, C. (2018). Dynamic Contributions of Slow Wave Sleep and REM Sleep to Cognitive Longevity. *Curr Sleep Med Rep*, *4*(4), 284-293. https://doi.org/10.1007/s40675-018-0131-6

Sehar, U., Rawat, P., Reddy, A. P., Kopel, J., & Reddy, P. H. (2022). Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*, *23*(21). https://doi.org/10.3390/ijms232112924

Seoane-Collazo, P., Fernø, J., Gonzalez, F., Diéguez, C., Leis, R., Nogueiras, R., & López, M. (2015). Hypothalamic-autonomic control of energy homeostasis. *Endocrine*, *50*(2), 276-291. https://doi.org/10.1007/s12020-015-0658-y

Sharma, S., & Kavuru, M. (2010). Sleep and metabolism: an overview. *Int J Endocrinol*, *2010*. https://doi.org/10.1155/2010/270832

Shaw, N. D., McHill, A. W., Schiavon, M., Kangarloo, T., Mankowski, P. W., Cobelli, C., Klerman, E. B., & Hall, J. E. (2016). Effect of slow wave sleep disruption on metabolic parameters in adolescents. *Sleep*, *39*(8), 1591-1599. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945319/pdf/aasm.39.8.1591.pdf

Shea, S. A., Hilton, M. F., Orlova, C., Ayers, R. T., & Mantzoros, C. S. (2005). Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(5), 2537-2544.

Shechter, A., O'Keeffe, M., Roberts, A. L., Zammit, G. K., RoyChoudhury, A., & St-Onge, M. P. (2012). Alterations in sleep architecture in response to experimental sleep curtailment are associated with signs of positive energy balance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *303*(9), R883-889. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00222.2012

Siegel, J. M. (1999). Sleep. In *Encarta Encyclopedia*.

Siegel, J. M. (2004). The neurotransmitters of sleep. *J Clin Psychiatry*, *65 Suppl 16*(Suppl 16), 4-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15575797

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761080/pdf/nihms-1770341.pdf

So-Ngern, A., Chirakalwasan, N., Saetung, S., Chanprasertyothin, S., Thakkinstian, A., & Reutrakul, S. (2019). Effects of Two-Week Sleep Extension on Glucose Metabolism in Chronically Sleep-Deprived Individuals. *J Clin Sleep Med*, *15*(5), 711-718. https://doi.org/10.5664/jcsm.7758

Somers, V. K., Dyken, M. E., Mark, A. L., & Abboud, F. M. (1993). Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*, *328*(5), 303-307. https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280502

Sondrup, N., Termannsen, A. D., Eriksen, J. N., Hjorth, M. F., Faerch, K., Klingenberg, L., & Quist, J. S. (2022). Effects of sleep manipulation on markers of insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*, *62*, 101594. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101594

Song, Q., Liu, X., Zhou, W., Wang, X., & Wu, S. (2016). Short-term changes in sleep duration and risk of type 2 diabetes: Kailuan prospective study. *Medicine (Baltimore)*, *95*(45), e5363. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005363

Soumaya, K. (2013). Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Diabetes. In S. I. Ahmad (Ed.), *Diabetes: An Old Disease, a New Insight* (pp. 240-251). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5441-0_19

Speckmann, E.-J. H., J.; Köhling, R (2008). *Physiologie*. Elsevier, Urban & Fischer, S. 262-264, 696.

Spiegel, Leproult, L'Hermite-Baleriaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D., & Van Cauter, E. (2004). Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, *89*(11), 5762-5771. https://doi.org/10.1210/jc.2004-1003

Spiegel, 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*(11), 846-850. https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008

Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, *354*(9188), 1435-1439. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8

Spiegelman, B. M., & Flier, J. S. (2001). Obesity and the regulation of energy balance. *Cell*, *104*(4), 531-543. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00240-9

Spielman, A. J., Saskin, P., & Thorpy, M. J. (1987). Treatment of chronic insomnia by restriction of time in bed. *Sleep*, *10*(1), 45-56.

Stamatakis, K. A., & Punjabi, N. M. (2010). Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*, *137*(1), 95-101. https://doi.org/10.1378/chest.09-0791

Steiner, D. F., Cunningham, D., Spigelman, L., & Aten, B. (1967). Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science*, *157*(3789), 697-700.

Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, *101*(2), 243-276.

Stich, F. M., Huwiler, S., D'Hulst, G., & Lustenberger, C. (2022). The Potential Role of Sleep in Promoting a Healthy Body Composition: Underlying Mechanisms Determining Muscle, Fat, and Bone Mass and Their Association with Sleep. *Neuroendocrinology*, *112*(7), 673-701. https://doi.org/10.1159/000518691

Stuck, B. A. (2009). *Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern : Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie* (1. Auflage ed.). Heidelberg: Springer Medizin.

Stumvoll, M., Goldstein, B. J., & van Haeften, T. W. (2005). Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*, *365*(9467), 1333-1346. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)61032-x

Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., & Proietto, J. (2011). Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*, *365*(17), 1597-1604. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105816

Suwazono, Y., Sakata, K., Okubo, Y., Harada, H., Oishi, M., Kobayashi, E., Uetani, M., Kido, T., & Nogawa, K. (2006). Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med*, *48*(5), 455-461. https://doi.org/10.1097/01.jom.0000214355.69182.fa

Sweeney, E. L., Jeromson, S., Hamilton, D. L., Brooks, N. E., & Walshe, I. H. (2017). Skeletal muscle insulin signaling and whole-body glucose metabolism following acute sleep restriction in healthy males. *Physiol Rep*, *5*(23). https://doi.org/10.14814/phy2.13498

Taheri, Lin, L., Austin, D., Young, T., & Mignot, E. (2004a). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med*, *1*(3), e62. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0010062

Taheri, Lin, L., Austin, D., Young, T., & Mignot, E. (2004b). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS medicine*, *1*(3), e62.

Takaya, K., Ariyasu, H., Kanamoto, N., Iwakura, H., Yoshimoto, A., Harada, M., Mori, K., Komatsu, Y., Usui, T., Shimatsu, A., Ogawa, Y., Hosoda, K., Akamizu, T., Kojima, M., Kangawa, K., & Nakao, K. (2000). Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, *85*(12), 4908-4911. https://doi.org/10.1210/jcem.85.12.7167

Tang, Y., Meng, L., Li, D., Yang, M., Zhu, Y., Li, C., Jiang, Z., Yu, P., Li, Z., Song, H., & Ni, C. (2014). Interaction of sleep quality and sleep duration on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl)*, *127*(20), 3543-3547. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316226

Tasali, Leproult, R., Ehrmann, D. A., & Van Cauter, E. (2008). Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(3), 1044-1049. https://doi.org/10.1073/pnas.0706446105

Timper, K., & Brüning, J. C. (2017). Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*, *10*(6), 679-689. https://doi.org/10.1242/dmm.026609

Tingley, D., McClain, K., Kaya, E., Carpenter, J., & Buzsáki, G. (2021). A metabolic function of the hippocampal sharp wave-ripple. *Nature*, *597*(7874), 82-86. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9214835/pdf/nihms-1804409.pdf

Tononi, G., & Cirelli, C. (2003). Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Research Bulletin*, *62*(2), 143-150. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2003.09.004

Toyoura, M., Miike, T., Tajima, S., Matsuzawa, S., & Konishi, Y. (2020). Inadequate sleep as a contributor to impaired glucose tolerance: A cross-sectional study in children, adolescents, and young adults with circadian rhythm sleep-wake disorder. *Pediatr Diabetes*, *21*(4), 557-564. https://doi.org/10.1111/pedi.13003

Tremblay, A., Picard-Deland, É., Panahi, S., & Marette, A. (2015). Adipose tissue and sustainable development: a connection that needs protection. *Front Pharmacol*, *6*, 110. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00110

Tremblay, A., Picard-Deland, É., Panahi, S., & Marette, A. (2015). Adipose tissue and sustainable development: A connection that needs protection. *Frontiers in Pharmacology*, *6*. https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00110

Tsubai, T., Noda, Y., Ito, K., Nakao, M., Seino, Y., Oiso, Y., & Hamada, Y. (2016). Insulin elevates leptin secretion and mRNA levels via cyclic AMP in 3T3-L1 adipocytes deprived of glucose. *Heliyon*, *2*(11), e00194. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2016.e00194

Ukraintseva, Y. V., Liaukovich, K. M., Saltykov, K. A., Belov, D. A., & Nizhnik capital A, C. (2020). Selective slow-wave sleep suppression affects glucose tolerance and melatonin secretion. The role of sleep architecture. *Sleep Med*, *67*, 171-183. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1254

Uysal, Wiesbrock, S. M., Marino, M. W., & Hotamisligil, G. S. (1997). Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature*, *389*(6651), 610-614. https://doi.org/10.1038/39335

van den Berg, J. F., Knvistingh Neven, A., Tulen, J. H., Hofman, A., Witteman, J. C., Miedema, H. M., & Tiemeier, H. (2008). Actigraphic sleep duration and fragmentation are related to obesity in the elderly: the Rotterdam Study. *Int J Obes (Lond)*, *32*(7), 1083-1090. https://doi.org/10.1038/ijo.2008.57

van Dijk, D., Balkau, B., Segrestin, B., Gottsater, M., Gabriel, R., Hatunic, M., Mari, A., Dekker, J. M., Rutters, F., & Group, E.-R. S. (2019). Associations between sleep duration and sleep debt with insulin sensitivity and insulin secretion in the EGIR-RISC Study. *Diabetes Metab*, *45*(4), 375-381. https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.11.001

van Raalte, D. H., Ouwens, D. M., & Diamant, M. (2009). Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest*, *39*(2), 81-93. https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x

van Rossum, D., & Hanisch, U. K. (2004). Microglia. *Metab Brain Dis*, *19*(3-4), 393-411. https://doi.org/10.1023/b:mebr.0000043984.73063.d8

Verhulst, P.-J., & Depoortere, I. (2012). Ghrelin's second life: from appetite stimulator to glucose regulator. *World journal of gastroenterology: WJG*, *18*(25), 3183.

Vgontzas, A. N., Zoumakis, E., Bixler, E. O., Lin, H. M., Follett, H., Kales, A., & Chrousos, G. P. (2004). Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, *89*(5), 2119-2126. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031562

Vyazovskiy, V. V., Cirelli, C., Pfister-Genskow, M., Faraguna, U., & Tononi, G. (2008). Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, *11*(2), 200-208. https://doi.org/10.1038/nn2035

Wagner, R., Fritsche, L., Heni, M., Fehlert, E., Stefan, N., Staiger, H., Häring, H.-U., & Fritsche, A. (2016). A novel insulin sensitivity index particularly suitable to measure insulin sensitivity during gestation. *Acta diabetologica*, *53*, 1037-1044. https://link.springer.com/article/10.1007/s00592-016-0930-5

Walker, M. P. (2009). The role of slow wave sleep in memory processing. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, *5*(2 suppl), S20-S26.

Wang, B., & Cheng, K. K.-Y. (2018). Hypothalamic AMPK as a mediator of hormonal regulation of energy balance. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(11), 3552.

Wang, H., Yan, F., Cui, Y., Chen, F., Wang, G., & Cui, W. (2023). Association between triglyceride glucose index and risk of cancer: A meta-analysis [Original Research]. *Frontiers in Endocrinology*, *13*. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1098492

Wang, X., Greer, J., Porter, R. R., Kaur, K., & Youngstedt, S. D. (2016). Short-Term Moderate Sleep Restriction Decreases Insulin Sensitivity in Young Healthy Adults. *Sleep Health*, *2*(1), 63-68. https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.11.004

Welters, A., Meissner, T., Mayatepek, E., & Lammert, E. (2013). Erstmanifestation des Diabetes: Wie Defekte der Betazellen die Erkrankung induzieren. *Dtsch Arztebl International*, *110*(46), [12]. https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=148881

Wilms, B., Chamorro, R., Hallschmid, M., Trost, D., Forck, N., Schultes, B., Molle, M., Sayk, F., Lehnert, H., & Schmid, S. M. (2019). Timing Modulates the Effect of Sleep Loss on Glucose Homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*, *104*(7), 2801-2808. https://doi.org/10.1210/jc.2018-02636

Winterholler, M. (2016). Beurteilung der Schlafstadien und Auswertung einer Polysomnographie nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine. *Das Neurophysiologie-Labor*, *38*(3), 110-116. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neulab.2016.09.003

Wright, K. P., Jr., Drake, A. L., Frey, D. J., Fleshner, M., Desouza, C. A., Gronfier, C., & Czeisler, C. A. (2015). Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun*, *47*, 24-34. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.004

Xourafa, & Roden. (2024). Ursachen, Klinik und Folgen der Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetes. *Die Diabetologie*, *20*(2), 192-200. https://doi.org/10.1007/s11428-024-01155-3

Yaggi, H. K., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2006). Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *29*(3), 657-661. https://doi.org/10.2337/diacare.29.03.06.dc05-0879

Yan, L. X., Chen, X. R., Chen, B., Bai, Y. M., Li, J. H., Zhang, X. W., Dong, Z., Wang, H., Mi, S. Q., & Zhao, W. H. (2017). Gender-specific Association of Sleep Duration with Body Mass Index, Waist Circumference, and Body Fat in Chinese Adults. *Biomed Environ Sci*, *30*(3), 157-169. https://doi.org/10.3967/bes2017.023

Yang, A., & Mottillo, E. P. (2020). Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. *Biochem J*, *477*(5), 985-1008. https://doi.org/10.1042/bcj20190468

Yosten, G. L., Maric-Bilkan, C., Luppi, P., & Wahren, J. (2014). Physiological effects and therapeutic potential of proinsulin C-peptide. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *307*(11), E955-E968.

Zeigerer, A., Rodeheffer, M. S., McGraw, T. E., & Friedman, J. M. (2008). Insulin regulates leptin secretion from 3T3–L1 adipocytes by a PI 3 kinase independent mechanism. *Experimental cell research*, *314*(11-12), 2249-2256.

Zeng, Y., Zhang, L., & Hu, Z. (2016). Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurological Sciences*, *37*(1), 9-16.

Zhou, Q., Tao, H. W., & Poo, M.-m. (2003). Reversal and stabilization of synaptic modifications in a developing visual system. *Science*, *300*(5627), 1953-1957.

Zhu, B., Shi, C., Park, C. G., Zhao, X., & Reutrakul, S. (2019). Effects of sleep restriction on metabolism-related parameters in healthy adults: A comprehensive review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*, *45*, 18-30. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.02.002

Zielinski, M. R., McKenna, J. T., & McCarley, R. W. (2016). Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci*, *3*(1), 67-104. https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.67

Zuraikat, F. M., Laferrere, B., Cheng, B., Scaccia, S. E., Cui, Z., Aggarwal, B., Jelic, S., & St-Onge, M. P. (2024). Chronic Insufficient Sleep in Women Impairs Insulin Sensitivity Independent of Adiposity Changes: Results of a Randomized Trial. *Diabetes Care*, *47*(1), 117-125. https://doi.org/10.2337/dc23-1156

7. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Manfred Hallschmid und Lisa-Marie Bastian durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Manfred Hallschmid und Prof. Dr. Jan Born. Sämtliche Versuche wurden nach Einarbeitung durch Labormitglieder (Lisa-Marie Bastian) von mir in Zusammenarbeit mit Cédric Hillert und Katharina Schag mit Unterstützung durch drei wissenschaftliche Hilfskräfte durchgeführt. Die Analyse der polysomnographischen Aufzeichnungen (Schlafscoring) wurde in Zusammenarbeit mit Cédric Hillert und Katharina Schag durchgeführt. Die Aufbereitung der Blutwerte und sonstigen Daten erfolgte durch mich, die statistische Auswertung in Zusammenarbeit mit Lisa-Marie-Bastian.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 24.03.2025

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Zuerst gebührt mein Dank Herr Prof. Dr. Manfred Hallschmid für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Anregungen und die konstruktive Kritik bei der Erstellung dieser Arbeit. Dafür möchte ich mich herzlich bedanken.

Ich bedanke mich ebenfalls bei meiner Betreuerin Frau Lisa-Marie Bastian für Ihre unermüdliche Geduld und die zahlreichen Hilfestellungen.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmern unserer Studie, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können. Mein Dank gilt ihrem Durchhaltevermögen und ihrer Kooperationsbereitschaft.

Ebenfalls möchte ich mich insbesondere bei meinen Kommilitonen Cédric Hillert und Haito Spitzhüttl bedanken, die mir mit viel Geduld, Interesse und Hilfsbereitschaft zur Seite standen.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Freundin Linnea, meinem Bruder Lucas und meinen Eltern Silvia und Martin bedanken, die mich während meines Studiums voller Hingabe unterstützt haben und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Johannes Ballmann

Trier