

Aus dem
Institut für Medizinische Psychologie der Universität Tübingen

**Der Einfluss hypnotischer Suggestionen zur
Verstärkung des Tiefschlafs auf Hormonfreisetzung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Wißlicen, Laura Franziska

2020

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. J. Born
2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. S. E. Autenrieth
3. Berichterstatter: Professor Dr. R. Wagner

Tag der Disputation: 18.12.2020

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	Schlaf	1
1.1.1	Der Schlafzyklus	1
1.1.2	Funktionen des Schlafs im Überblick	3
1.1.3	Regulationsmechanismen	4
1.2	Hypnose	5
1.2.1	Was ist Hypnose?	5
1.2.2	Neuronale Mechanismen	6
1.2.3	Anwendungsbereiche von Hypnose	7
1.2.4	Auswirkungen von Hypnose auf Schlaf	8
1.3	Hormone	9
1.3.1	Regelkreise	9
1.3.2	Somatotropin/GH: Freisetzung und Wirkungsprofil	10
1.3.3	Prolaktin: Freisetzung und Wirkungsprofil	12
1.3.4	Cortisol: Freisetzung und Wirkungsprofil	14
1.4	Schlaf und Hormonfreisetzung	16
1.4.1	GH und Schlaf	16
1.4.2	Prolaktin und Schlaf	17
1.4.3	Cortisol und Schlaf	18
1.4.4	Zusammenhang der verschiedenen Hormonachsen	19
1.5	Hypothesen	20
2	Material und Methoden	22
2.1	Probanden	22
2.2	Studiendesign und Ablauf	23
2.2.1	Überblick	23
2.2.2	Ablauf der Experimentalsitzungen	24
2.3	Datenerhebung	26
2.3.1	Versuchsaufbau	26
2.3.2	Blutentnahmen	27
2.3.3	Audiodateien	28
2.3.4	Psychometrische Beurteilung	30
2.4	Auswertung	31
2.4.1	EEG-Scoring	31
2.4.2	Psychometrische Daten	34
2.4.3	Hormonbestimmungen	34
2.4.4	Statistische Analyse	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Schlafanalyse	36
3.2	GH in den verschiedenen Bedingungen	38
3.3	Prolaktin in den verschiedenen Bedingungen	41
3.4	Cortisol in den verschiedenen Bedingungen	43
4	Diskussion	44
4.1	Effekt von Hypnose auf Tiefschlaf in der vorliegenden Studie	44
4.2	Gemessene GH-Konzentrationen im Zusammenhang mit verstärktem Tiefschlaf	46

4.3	Gemessene Prolaktinkonzentrationen im Zusammenhang mit verstärktem Tiefschlaf	49
4.4	Gemessene Cortisolkonzentrationen im Zusammenhang mit verstärktem Tiefschlaf	52
4.5	Klinische Relevanz der Ergebnisse	55
4.6	Fazit und Ausblick	57
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	61
7	Erklärung zum Eigenanteil	69
8	Danksagung	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Exemplarisches Hypnogramm	3
Abbildung 2:	Hormoneller Regelkreis.....	10
Abbildung 3:	Sekretionsmechanismen und Wirkungen von GH (growth hormone).....	11
Abbildung 4:	Prolaktin - Freisetzung und Wirkungsprofil.....	13
Abbildung 5:	Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse und Effekte von Cortisol.....	15
Abbildung 6:	Zusammenhang zwischen SWS, der HPA-Achse und der GH-Achse	20
Abbildung 7:	Ablauf einer Experimentalsitzung.....	25
Abbildung 8:	Elektrodenpositionen nach dem 10-20-System.....	26
Abbildung 9:	Elektroden für EOG, EMG, Ground und Mastoidreferenzen ...	27
Abbildung 10:	GH-Konzentrationen in den verschiedenen Bedingungen	39
Abbildung 11:	Prolaktinkonzentrationen in den verschiedenen Bedingungen.....	41
Abbildung 12:	Cortisolkonzentrationen in den verschiedenen Bedingungen.....	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Schlafstadien	33
Tabelle 2:	Übersicht über Alter, Größe und Gewicht der inkludierten Probanden	36
Tabelle 3:	Vergleich der Verweildauer (in Minuten) in den einzelnen Schlafstadien	36
Tabelle 4:	Vergleich der prozentualen Verweildauer in den Schlafstadien	37
Tabelle 5:	Übersicht über die mittleren GH-Werte sowie die p-Werte der t-Tests	40
Tabelle 6:	Übersicht über die mittleren Prolaktinwerte sowie die p-Werte der t-Tests	42

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
Ag/Ag-Cl	Silber/Silberchlorid
ANF	Atrialer natriuretischer Faktor
ANOVA	Analysis of variance/Varianzanalyse
AT II	Angiotensin II
BIS	Bispektralindex
BMI	Body Mass Index
CRH	Corticotropin-releasing hormone
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GH	Growth hormone/Wachstumshormon/ Somatotropin
GHRH	Growth hormone releasing hormone
GHRIF	Growth hormone release inhibiting factor/Somatostatin
HGSHS	Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility
HPA-Achse	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis
IFN	Interferon
IGF	Insulin-like growth factor
IL	Interleukin
LDL	Low-density Lipoprotein
MDBF	Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen
MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire
MW	Mittelwert
NaCl	Natriumchlorid
NNR	Nebennierenrinde
PANAS	Positive und negative Affektskala
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
REM	Rapid Eye Movement
RH	Releasing hormone
RIH	Release inhibiting hormone
SAS	Überwachendes Aufmerksamkeitssystem
SD	Standard deviation/Standardabweichung
SEM	Standard error of the mean/Standardfehler
SF-A/R	Schlaffragebogen A
SSS	Stanford-Schläfrigkeitsskala
SWA	Slow Wave Activity
SWS	Slow Wave Sleep
TRH	Thyreotropin-releasing hormone
TST	Total sleep time/Gesamtschlafzeit
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
W	Wach

1 Einleitung

Grundlage der Experimente, auf denen die folgende Arbeit basiert, war die Anwendung hypnotischer Suggestionen zur Verstärkung von Tiefschlaf. Im Folgenden soll dargestellt werden, ob und inwiefern sich intensiver Tiefschlaf infolge hypnotischer Suggestionen auf die Freisetzung der Hormone Somatotropin (Wachstumshormon, GH / „growth hormone“), Prolaktin und Cortisol auswirkt.

1.1 Schlaf

Bei einer Lebensdauer von 80 Jahren mit durchschnittlich 8 Stunden Schlaf pro Tag verbringen wir über 26 Jahre unseres Lebens mit Schlafen. Doch was ist Schlaf? Bereits in der griechischen Mythologie wird dieses Thema angesprochen. Dort wird von der Nachtgöttin Nyx erzählt, die zwei Söhne hat: Hypnos, den Gott des Schlafes, und Thanatos, den Gott des Todes. Die enge Verbindung von Schlaf und Tod legt nahe, dass Schlaf von den Menschen nur bis zu einem gewissen Grad verstanden wird und eine für uns nicht greifbare Komponente in sich trägt. Obwohl wir im Schlaf – scheinbar wie im Tod – von außen betrachtet inaktiv sind, ist der Schlaf essenziell für die Erfüllung lebenswichtiger Funktionen. Vor allem der Tiefschlaf hat eine immense Bedeutung für den Metabolismus. Deshalb soll im Folgenden ein besonderer Fokus auf den Zusammenhang von Tiefschlaf und die Freisetzung verschiedener Hormone gelegt werden.

1.1.1 Der Schlafzyklus

Ein durchschnittlicher Schlafzyklus dauert 90 min und wiederholt sich etwa drei- bis fünfmal pro Nacht. Unterschieden wird dabei zwischen den Leichtschlafphasen, den Tiefschlafphasen und den Rapid Eye Movement (REM)-Phasen. Anhand von unterschiedlichen Wellen und Frequenzen im Elektroenzephalogramm (EEG) kann zwischen verschiedenen Phasen diskriminiert werden. Der Zyklus beginnt mit dem Stadium 1, das nur wenige Minuten andauert (Bear et al., 2009). Während dieser Schlafphase dominiert θ -Aktivität mit einem Frequenzspektrum von 4-7 Hz (Iber et al., 2007). Die α -

Aktivität mit einer Frequenz von 8-13 Hz (Iber et al., 2007) liegt unter 50 % und es können langsame, rollende Augenbewegungen auftreten (Rechtschaffen and Kales, 1968). Daran schließt sich das Stadium 2 an, in welchem der Schlafende etwa 5-15 min verbleibt. Das Stadium 2 ist charakterisiert durch das Auftreten von Schlafspindeln und K-Komplexen (Bear et al., 2009). Schlafspindeln liegen im Frequenzbereich von 11-16 Hz, wobei das Spektrum von 12-14 Hz dominiert (Iber et al., 2007). Sie werden durch hemmende Interneurone des Thalamus erzeugt und dienen der Abschirmung von Reizen sowie der Ruhigstellung der Motorik, während K-Komplexe ein Korrelat der Reizverarbeitung im Schlaf sind (Birbaumer and Schmidt, 2007). Danach folgt der Tiefschlaf (engl. „Slow Wave Sleep“, SWS), welcher nach Rechtschaffen und Kales nochmals in S3 mit einem Anteil an Tiefschlafwellen (engl. „slow waves“) zwischen 20 und 50 % und S4 mit einem slow wave-Anteil von mindestens 50 % unterteilt wurde (Rechtschaffen and Kales, 1968). Nach der neueren Konvention der American Academy of Sleep Medicine (AASM) werden diese beiden Stadien jedoch zu N3 zusammengefasst. Während der SWS-Phasen treten slow waves mit einer Amplitude von 75 μ V oder mehr auf (Iber et al., 2007). Die Frequenz bewegt sich zwischen 0,5 und 4 Hz und kann mittels Spektralanalyse nochmals in einen schnelleren δ -Anteil mit 1-4 Hz und einen langsameren SWS-Anteil mit 0,5-1 Hz unterteilt werden (Jaar et al., 2010). Schließlich folgt, meist nach einer kurzen Leichtschlafphase, der REM-Schlaf, in welchem Sägezahnwellen auftreten können. Bei typischen Augenbewegungen ist die tonische submentale Muskelaktivität gleichzeitig auf ihrem minimalen Level. Treten innerhalb eines Schlafzyklus Wachphasen auf, so dominiert der α -Rhythmus und es können Augenbewegungen auftreten (Iber et al., 2007). Im frühen Schlaf dominiert der SWS-Anteil (s. Abbildung 1). Dieser sinkt jedoch im weiteren Verlauf zugunsten des REM-Schlafs (Diekelmann and Born, 2010).

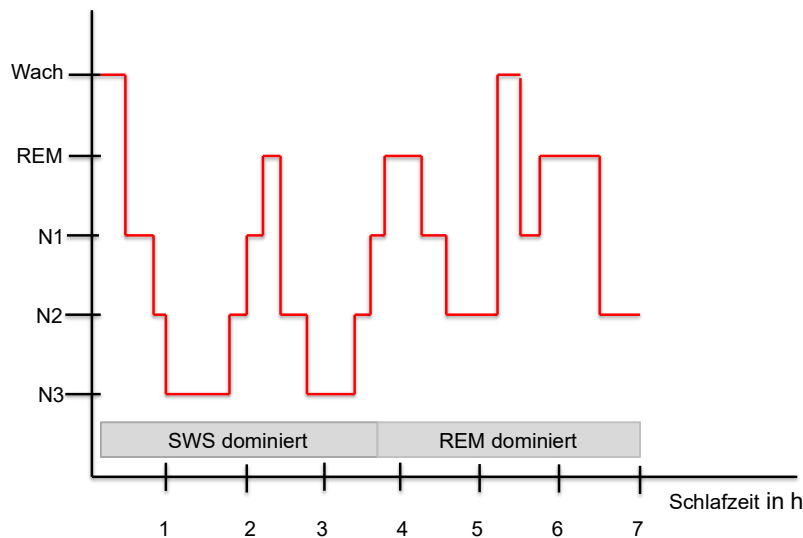


Abbildung 1: Exemplarisches Hypnogramm

Im frühen Schlaf überwiegt SWS (Slow Wave Sleep); im späten der REM (Rapid Eye Movement)-Anteil. Während eines Nachtschlafs werden die Stadien mehrfach durchlaufen, wobei ein Wechsel zwischen Leichtschlaf- (N1 und N2) und Tiefschlafphasen (N3) stattfindet

1.1.2 Funktionen des Schlafs im Überblick

Schlaf ist wichtig für die kognitiven, motorischen und physiologischen Funktionen des Menschen. Während wir schlafen, ist die Weckschwelle erhöht, die Motorik reduziert und das Bewusstsein abwesend (Morris et al., 2012). Schlaf spielt eine wichtige Rolle im Stoffwechsel. Seine große Bedeutung wird unter anderem daran ersichtlich, dass eine verringerte Gesamtschlafdauer beziehungsweise ein niedrigerer SWS-Anteil mit Insulinresistenz und daraus folgendem erhöhtem Risiko für Diabetes mellitus Typ II assoziiert ist (Copinschi et al., 2014). Ferner sinkt der Leptin-Spiegel bei gleichzeitigem Anstieg von Ghrelin, was zusammen mit einer Aktivierung von Gehirnarealen, die sensibel für Nahrungsstimuli sind, das Risiko für Übergewicht erhöht (Copinschi et al., 2014). Abweichungen der Schlafkontinuität und eine SWS-Reduktion können auch einen Beitrag zu Bluthochdruck leisten und das nächtliche Absinken der Blutdruckwerte beeinträchtigen (Javaheri and Redline, 2012). Gedächtnisleistungen werden ebenfalls vom Schlaf beeinflusst. SWS und REM-Schlaf üben zwar verschiedene Funktionen aus, doch letztlich ist die Gedächtnisleistung am besten, wenn beide Schlafstadien auftreten (Diekelmann and Born, 2010). Während des Vorherrschens von SWS werden hippocampale Gedächtnisinhalte konsolidiert und bei niedriger Acetylcholinaktivität in den Neokortex überführt. Gleichzeitig

werden Netzwerke für nachfolgende Enkodierungen von Gedächtnisinhalten gebahnt. Im Gegensatz dazu ist der Acetylcholinpiegel während des REM-Schlafs hoch und synaptische Plastizität wird erzeugt. Außerdem laufen viele Mechanismen der Langzeitpotenzierung während des REM-Schlafs ab (Diekelmann and Born, 2010). In der REM-Schlafphase werden primäre sensorische und motorische Areale gehemmt, um den Organismus weitgehend von der Außenwelt abzuschirmen. Im Gegensatz dazu sind limbische und diencephale Regionen aktiv, welche Gefühle und Triebe regulieren. Im Vergleich zum REM-Schlaf geht SWS mit einem niedrigeren Energieverbrauch einher und ist durch eine größere Immunkompetenz charakterisiert (Birbaumer and Schmidt, 2007). So konnten Lange et al. zeigen, dass die immunologische Antwort auf eine Impfung gegen Hepatitis A stärker ausfällt, wenn die Versuchspersonen in der Nacht nach der Impfung schlafen, da Schlaf und vor allem SWS die Immunantwort der T-Helfer-Zellen stimuliert (Lange et al., 2011). In der SWS-Phase entsteht ein proinflammatorisches Milieu, welches die Interaktion von Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen fördert und gleichzeitig die Zellaktivierung und –proliferation stimuliert. Ferner fördert Schlaf die Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie etwa Tumornekrosefaktor (Besedovsky et al., 2019, Dimitrov et al., 2015).

1.1.3 Regulationsmechanismen

Schlaf wird sowohl durch homöostatische Mechanismen als auch durch eine zirkadiane Rhythmik reguliert. Dabei nimmt der Nucleus suprachiasmaticus eine Schrittmacherfunktion mit einer Periodendauer von etwa 24 Stunden ein. Wichtigster externer Zeitgeber ist das Licht, doch auch lichtunabhängige Einflüsse wie etwa Temperatur und Nahrungsaufnahme spielen eine Rolle (Morris et al., 2012). Die Regulation des Schlafs kann in verschiedene Prozesse untergliedert werden – einen homöostatischen, einen zirkadianen und einen ultradianen (Borbely and Achermann, 1999). Nach Borbély versteht man unter dem Prozess S das homöostatische Schlafbedürfnis, welches mit längerer Abwesenheit von Schlaf (Borbely, 2001) und durch den erhöhten Gehirnstoffwechsel während der Wachphase ansteigt (Borbely and Achermann,

1999). Da SWS weitgehend unabhängig von zirkadianen Rhythmen auftritt, kann dieser als Prozess S betrachtet werden (Dijk and Czeisler, 1995). Nach vorausgegangenem Mittagsschlaf konnte eine Reduktion von Slow Wave Activity (SWA) während der folgenden Schlafperiode festgestellt werden (Borbely and Achermann, 1999). Unter SWA versteht man die synchronisierte Aktivität des Neokortex im Frequenzspektrum zwischen 0,5 und 4 Hz, welche ein Marker für die Schlaftiefe ist (Greene and Frank, 2010). Im Gegensatz dazu war nach Verkürzung der Gesamtschlafdauer eine Zunahme von SWA zu verzeichnen, welche sich nach Erholungsschlaf wieder verminderte (Borbely and Achermann, 1999). Ein weiterer regulierender Faktor ist der Prozess C, welcher für die zirkadiane Rhythmik steht. Danach ist das Schlafbedürfnis zum Zeitpunkt der minimalen Körpertemperatur am größten (Borbely, 2001). Kurz nach Erreichen der niedrigsten Temperatur und damit für gewöhnlich kurz vor dem Aufwachen tritt das Maximum des REM-Schlafanteils auf. Somit wird der REM-Schlaf überwiegend durch zirkadiane Steuerung reguliert (Morris et al., 2012). Ferner nimmt der REM-Anteil im Verlauf einer Schlafphase durch schlafabhängige Disinhibitionsprozesse zu (Borbely and Achermann, 1999). Der ultradiane Prozess wird durch den Wechsel der Schlafphasen zwischen REM und Non-REM dargestellt. Das Verhältnis von REM- zu Non-REM-Schlaf wird vorwiegend durch homöostatische Mechanismen reguliert (Borbely and Achermann, 1999). Ein nicht-additives Zusammenwirken von homöostatischen und zirkadianen Rhythmen ermöglicht schließlich den Übergang zwischen den Stadien Schlafen und Wachen (Dijk and Czeisler, 1995).

1.2 Hypnose

1.2.1 Was ist Hypnose?

Während Hypnotisierbarkeit gemessen werden kann, gibt es keine einheitliche theoretische Definition des Begriffs Hypnose (Frischholz, 2015). Man kann Hypnose als eine Veränderung des Bewusstseinszustands ansehen, die eher entspanntem Träumen als Schlafen ähnelt (Becker, 2015). In hypnotisierten Personen lassen sich eine Reduktion spontaner Gedanken, fokussierte Aufmerksamkeit und Versunkenheit feststellen. Ferner wird externen Stimuli

weniger Beachtung geschenkt (Oakley and Halligan, 2009) und man taucht in eine innere Welt ein (Wehrli, 2014). Zunächst erfolgt die Induktion der Hypnose, welche gleichzeitig das Erreichen eines veränderten mentalen Zustands erleichtert und die Suggestibilität erhöhen kann (Oakley and Halligan, 2009). Dieser erste Abschnitt dient der Entspannung und der Reduktion des Bewusstseins (Terhune et al., 2017). Dabei wird zunächst nur ein Sinneskanal angesprochen, beispielsweise mithilfe der Fokussierung auf einen Punkt im Raum (Wehrli, 2014). Nachfolgend werden – abgesehen vom Sonderfall der neutralen Hypnose – Suggestionen gegeben, welche hypnosetypische Phänomene, wie etwa Veränderungen des sensorischen Bewusstseins oder der motorischen Kontrolle (Oakley and Halligan, 2009), Katalepsie oder selektive Amnesie hervorrufen können (Wehrli, 2014). Die Ansprechrate auf hypnotische Suggestionen innerhalb der Bevölkerung gleicht einer Normalverteilung mit 60-80 % moderat suggestiblen Personen und jeweils 10-15 % mit niedrigem beziehungsweise hohem Ansprechen (Terhune et al., 2017).

1.2.2 Neuronale Mechanismen

Im EEG von hypnotisierten Personen zeigt sich eine Zunahme der θ - und der γ -Aktivität. Untersuchungen konnten zeigen, dass sich der Bispektralindex (BIS), der einen Grad für die Wachheit darstellt, auf Werte im Bereich von 77-92 verringert (De Benedittis, 2015). Der BIS wird vor allem in der Anästhesiologie angewandt und stellt einen dimensionslosen Wert von 0-100 dar. Je niedriger der Wert, desto größer der Effekt von Sedierung und Hypnose. Bei einem BIS < 60 ist das Bewusstsein mit großer Wahrscheinlichkeit abwesend (Gan et al., 1997). Rainville et al. konnten mithilfe von Untersuchungen mit Positronenemissionstomographie darstellen, dass der regionale zerebrale Blutfluss im überwachenden Aufmerksamkeitssystem (SAS) unter Hypnose erhöht ist, während kortikale Arousals gleichzeitig abnehmen (Rainville et al., 2002). Bildgebende Verfahren (funktionelle Magnetresonanztomographie, Positronenemissionstomographie) wurden herangezogen, um anatomisch-funktionelle Korrelate der Hypnotisierbarkeit im Gehirn darzustellen. So spielen etwa der anteriore cinguläre Cortex (ACC), der dorsolaterale präfrontale Cortex,

der Präcuneus sowie der Thalamus eine entscheidende Rolle. Außerdem konnte eine veränderte funktionelle Konnektivität zwischen dorsalem ACC und linkem dorsolateralen präfrontalen Cortex festgestellt werden (De Benedittis, 2015). So ist etwa die Aktivierung des dorsalen ACC bei hoch-suggestiblen Personen vermindert, wenn sie einer hypnotischen Induktion folgen. Insgesamt zeigt sich eine atypische Zusammenarbeit verschiedener Gehirnareale, die an Überwachungs- und Kontrollprozessen beteiligt sind und Funktionen wie etwa die kognitive Kontrolle und das Gedankenschweifen steuern (Terhune et al., 2017). Nicht zuletzt bewirkt Hypnose eine Aktivierung deszendierender inhibitorischer Bahnen und eine Hochregulation des Parasympathikus (De Benedittis, 2015).

1.2.3 Anwendungsbereiche von Hypnose

Die klinischen Anwendungsbereiche von Hypnose sind vielfältig. Hypnose kann beispielsweise begleitend zu anderen therapeutischen Verfahren wie etwa der kognitiv-behavioralen Therapie eingesetzt werden, um das Behandlungsergebnis psychosomatischer beziehungsweise psychiatrischer Patienten, etwa mit Reizdarmsyndrom oder Depressionen, zu verbessern (Terhune et al., 2017). Hypnose kann des Weiteren auch bei Angststörungen und Schmerzsyndromen zur Anwendung kommen (Wehrli, 2014). Untersuchungen an Patienten mit Depression konnten zeigen, dass Hypnose die Variabilität der Herzfrequenz signifikant erhöhet, was bei ansonsten geringerer Veränderbarkeit eine funktionelle Verbesserung des autonomen Nervensystems darstellt (Chen et al., 2017b). Auch als Alternative zu gängigen anesthesiologischen Maßnahmen stellt Hypnose eine Option dar. Unter Studienbedingungen wurde bei Patienten, die eine transösophageale Echokardiographie erhielten, eine Sedierung durch Midazolam und mittels Hypnose verglichen. Dabei zeigte sich, dass die hypnotisierten Patienten aufmerksamer und weniger ängstlich waren als diejenigen mit Midazolambehandlung (Eren et al., 2015). Zur Verbesserung von Gedächtnisleistungen kann Hypnose ebenfalls eingesetzt werden. So konnte gezeigt werden, dass das Lesen einer Textpassage unter Hypnose im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem besseren Abschneiden in textbezogenen Multiple-

Choice-Fragen führt (Jacobson et al., 2011). Hypnose kann in Form von Selbsthypnose oder durch einen Therapeuten durchgeführt werden, wobei sich letzteres als wirksamer erwiesen hat (Chen et al., 2017a). Nicht zuletzt kann Hypnose auch im Bereich der Schlafstörungen eingesetzt werden, beispielsweise bei Insomnien und Parasomnien (Becker, 2015).

1.2.4 Auswirkungen von Hypnose auf Schlaf

Versuche mit Mittagsschlaf bei weiblichen, jungen Probanden konnten zeigen, dass die Dauer von SWS und das Ausmaß an SWA bei hoch-suggestiblen Probanden erhöht werden können, wenn vor beziehungsweise während des Einschlafens ein Hypnosetext gehört wird. Im Vergleich zur Kontrollbedingung, in welcher die Probanden einen neutralen Text hörten, wurde eine SWS-Zunahme um 81,2 % erreicht (Cordi et al., 2014). Dabei war auch nahezu eine Verdopplung des SWS-Anteils am Gesamtschlaf bei gleichzeitig gesunkener Wachzeit zu verzeichnen. Die Leichtschlafstadien, der REM-Schlaf, die Schlaflatenz und die totale Schlafzeit wurden im Vergleich zur Kontrollbedingung nicht beeinflusst. EEG-Analysen zeigten in der Hypnosebedingung vor allem in zentralen und parietalen Regionen eine SWA-Erhöhung. Ferner zeigte sich eine durch Hypnose induzierte Verlangsamung der EEG-Aktivität mit einer Zunahme von θ -Wellen während des Hörens der Hypnose-Audiodatei, welche sich nachfolgend in einer Steigerung von SWS und SWA widerspiegelte. Einer Teilgruppe von Probanden wurde mittels Hypnose suggeriert, oberflächlicher zu schlafen, was zu einer kleinen, allerdings nicht signifikanten, Abnahme von SWS führte. Die Versuche von Cordi et al. lassen zunächst Raum für die Frage, ob Hypnose per se förderlich auf den Tiefschlaf wirkt oder ob auch weniger spezifische Aspekte wie etwa Entspannung oder Suggestionen Effekte hervorrufen. Es wurden allerdings verschiedene Kontrollgruppen gebildet, wodurch gezeigt werden konnte, dass der Effekt in hoch-suggestiblen Personen nur bei Suggestionen für tieferen Schlaf und nicht bei solchen für leichteren Schlaf auftritt, womit Entspannung allein nicht wirksam zu sein scheint (Cordi et al., 2014). Auch in hoch-suggestiblen, älteren Frauen mit altersphysiologisch verringertem SWS-Anteil konnte eine SWS-Zunahme nach Hypnose festgestellt

werden. Während eines Mittagsschlafs erhöhte sich der SWS-Anteil um 57,7 %. Außerdem konnte eine vor allem in der linken Hemisphäre lokalisierte Zunahme von präfrontaler SWA beobachtet werden, welche mit einer Verbesserung kognitiver Funktionen einherging (Cordi et al., 2015).

1.3 Hormone

1.3.1 Regelkreise

Hormone sind Botenstoffe, die endokrin, parakrin oder autokrin wirken. Dies bedeutet, dass sie in die Blutbahn abgegeben werden und unter anderem auch auf die unmittelbare Umgebung des Sekretionsorts oder auf diesen selbst zurückwirken können. Sie entfalten ihre Wirkung über Rezeptoren, die intrazelluläre Signalkaskaden in Gang setzen. Große Anteile des endokrinen Systems unterliegen der Kontrolle durch die Hypothalamus-Hypophysen-Achse, welche im Sinne eines hierarchischen Prinzips funktioniert. Im Hypothalamus werden sogenannte Releasing hormones (RH) und Release Inhibiting hormones (RIH) freigesetzt, welche über Nervenendigungen in das Portalblut der Hypophyse gelangen. Dort bedingen sie die Sekretion von glandotropen Hormonen (Tropinen), welche wiederum an den peripheren Hormondrüsen wirken. Reguliert wird dieses System durch periphere Regelkreise und eine negative Rückkopplungsschleife. Hypophysäre Tropine können hemmend auf den Hypothalamus einwirken; periphere Hormone inhibieren in ausreichender Konzentration sowohl die Freisetzung hypophysärer als auch hypothalamischer Hormone (s. Abbildung 2) (Lang and Verrey, 2007).

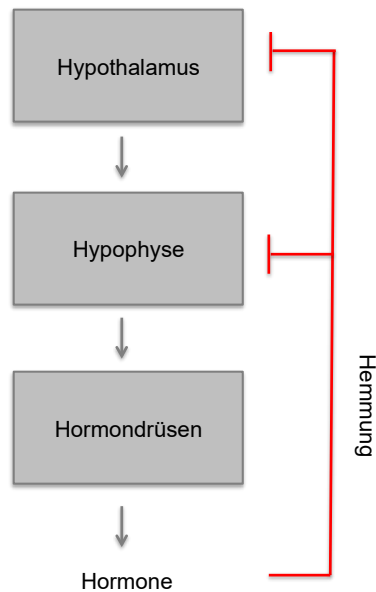


Abbildung 2: Hormoneller Regelkreis

Die Freisetzung vieler Hormone folgt hierarchischen Prinzipien. Hemmende Einflüsse treten im Sinne einer negativen Rückkopplung auf.

1.3.2 Somatotropin/GH: Freisetzung und Wirkungsprofil

Somatotropin (auch growth hormone (GH) genannt) wird im Hypophysenvorderlappen gebildet und wirkt über die Somatomedine IGF-1 und IGF-2. Seine Freisetzung wird durch das hypothalamische Growth hormone releasing hormone (GHRH) gefördert und durch Somatostatin/Growth hormone release inhibiting factor (GHRIF) inhibiert. Es gibt auch eine Reihe weiterer Faktoren, welche die Sekretion von GH beeinflussen. Glukagon, Dopamin und Noradrenalin wirken sich positiv aus, um nur einige Parameter zu nennen. Auch während des Non-REM-Schlafs laufen Mechanismen ab, die letztlich eine Freisetzung von GH bewirken. Im Gegensatz dazu wirken Adrenalin, Cortisol, Hyperglykämien und Kälte inhibitorisch (s. Abbildung 3). Die Wirkungen von GH im menschlichen Organismus sind multipel. So gehören etwa die Förderung von Wachstum und Proteinsynthese sowie der Zellproliferation und der Immunabwehr dazu, ferner wird die Lipolyse gesteigert (Lang and Verrey, 2007). Der Blutzuckerspiegel wird durch eine Steigerung von Gluconeogenese und Glykogenolyse erhöht, gleichzeitig wird die Insulinwirkung auf periphere Gewebe vermindert, was letztlich zu einer verminderten Glukoseaufnahme ins Fettgewebe führt. Die Insulinproduktion steigt kompensatorisch an (Kim and Park, 2017).

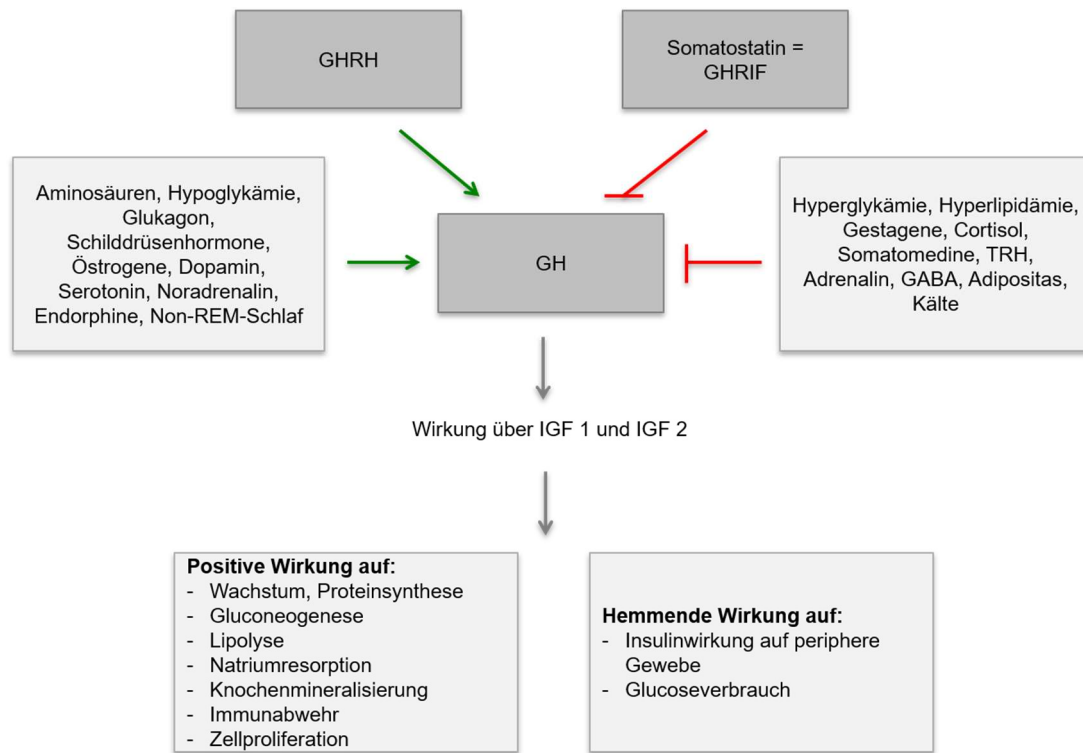


Abbildung 3: Sekretionsmechanismen und Wirkungen von GH (growth hormone)

Stimuli werden durch Pfeile dargestellt; inhibitorische Einflüsse durch Linien mit Querstrich. GH vermittelt seine Wirkungen über die Somatomedine IGF-1 und IGF-2 (Lang and Verrey, 2007, Kim and Park, 2017). GHRH: Growth hormone releasing hormone, GHRIF: Growth hormone release inhibiting factor, REM: Rapid Eye Movement, TRH: Thyreotropin-releasing hormone, GABA: Gamma-Aminobuttersäure, IGF: Insulin-like growth factor

Zudem übt die GH-Achse auch Effekte auf die Proliferation, die Zelldifferenzierung sowie die Apoptose aus (Ibrahim and Yee, 2004). Bei Patienten mit GH-Überproduktion im Rahmen einer Akromegalie konnte eine leichte Zunahme der Krebs-Inzidenz festgestellt werden (Dal et al., 2018). Dabei ergaben sich bei Patienten mit einer GH-Substitutionstherapie vor allem Hinweise auf eine Erhöhung des Risikos für kolorektale Neoplasien (Sklar, 2004). GH ist auch an der Regulation der Körperkomposition beteiligt. Dies wird daran erkenntlich, dass die Neigung zu zentraler Adipositas bei GH-Mangel größer ist. Ferner geht ein Mangel mit einer verschlechterten Stoffwechselsituation einher, so etwa mit einem erhöhten LDL-Cholesterin, einem höherem Blutzuckerspiegel und einem höheren Blutdruck (Giuliano et al., 2016). Durch die Substitution von GH kann die Herzleistung direkt und durch die Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren auch indirekt verbessert werden, wodurch die Prognose kardialer und zerebraler Erkrankungen insgesamt verbessert wird (Boschetti et al., 2017).

1.3.3 Prolaktin: Freisetzung und Wirkungsprofil

Das hypophysäre Prolaktin unterliegt dem dominierenden Einfluss von Dopamin, welches die Freisetzung von Prolaktin hemmt (Lang and Verrey, 2007). Die Prolaktinsekretion unterliegt einer dauerhaften, tonischen Hemmung; eine Steigerung der Freisetzung wird vor allem durch Disinhibitionsprozesse getriggert, welche zum Beispiel durch akuten Stress gefördert werden (Freeman et al., 2000). Verschiedene Hormone und Neuropeptide, welche die Prolaktinsekretion fördern, wie beispielsweise Thyreotropin-releasing hormone (TRH) und Östrogene, spielen nur eine untergeordnete Rolle und wirken vor allem modulatorisch. Ihre physiologische Relevanz ist unklar (Bridges, 2018). So haben etwa TRH und das vasoaktive intestinale Peptid (VIP), um nur exemplarisch zwei Beispiele zu nennen, prosekretorische Effekte auf Prolaktin. Einige der prosekretorischen Stimuli können jedoch auch eine hemmende Funktion einnehmen, wenn sie zentral über das tuberoinfundibuläre dopaminerge System wirken. Zudem besteht die Annahme, dass weitere Prolaktin-inhibierende Faktoren bestehen, etwa Somatostatin und Gamma-Aminobuttersäure (GABA). Diese scheinen jedoch allenfalls marginale Effekte auszuüben (Freeman et al., 2000). In neueren Studien konnte auch ein Hinweis auf die Beeinflussung der Sekretion durch das sogenannte prolactin-releasing peptide gefunden werden. Dieses scheint über die Bindung an seinen eigenen Rezeptor ebenfalls prosekretorisch zu wirken (Bridges, 2018). Die Hauptfunktion von Prolaktin ist die Regulation von Wachstum und Differenzierung der Brustdrüse; es hat allerdings auch einen Einfluss auf die Immunabwehr (Lang and Verrey, 2007).

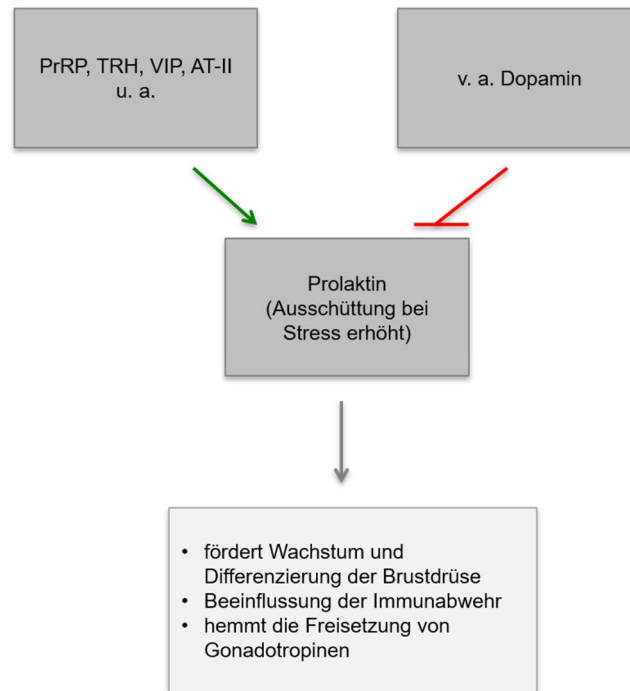


Abbildung 4: Prolaktin - Freisetzung und Wirkungsprofil

Links oben sind fördernde, rechts oben hemmende Einflüsse auf die Prolaktinsekretion dargestellt (Lang and Verrey, 2007, Freeman et al., 2000, Bridges, 2018).

PrRP: Prolactin-releasing peptide, TRH: Thyreotropin-releasing peptide, VIP: vasoaktives intestinales Peptid, AT-II: Angiotensin-II

Über die Aktivierung verschiedener Gene und intrazellulärer Signalwege nimmt Prolaktin eine stimulierende Rolle in Immunreaktionen ein. So regt es die Bildung von Tumornekrosefaktor, Interferon (IFN)- γ und Interleukin (IL)-12 an (Fojtikova et al., 2010). Bei Patienten mit systemischen und organspezifischen Autoimmunerkrankungen konnten erhöhte Prolaktinspiegel festgestellt werden, die gleichzeitig als Marker für die Krankheitsaktivität dienen. So verlängert Prolaktin bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses den Lebenszyklus von autoreaktiven B-Lymphozyten und erhöht ihre Fähigkeit zur Bildung autoreaktiver Antikörper (Fojtikova et al., 2010). Auch wenn ein erhöhter Prolaktinspiegel zu überschießenden immunologischen Reaktionen führen kann, spielt Prolaktin eine essenzielle Rolle im Immunsystem, indem es die Proliferation von T- und B-Lymphozyten fördert (Savino, 2017). Darüber hinaus hängt die Aktivierung von T-Zellen durch IL-2 von der Anwesenheit von Prolaktin ab. Insgesamt erfüllt Prolaktin multiple Funktionen, welche die Immunregulation, reproduktionsbiologisch relevante Prozesse, die Osmoregulation sowie die Angiogenese beinhalten (Freeman et al., 2000).

1.3.4 Cortisol: Freisetzung und Wirkungsprofil

Cortisol wird in der Nebennierenrinde als inaktive Vorstufe Cortison gebildet und unter anderem in Leber und Fettgewebe zu Cortisol umgewandelt. Die Regulation der Cortisolfreisetzung erfolgt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (engl. hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA-Achse) mit Rückkopplungsschleife (s. Abbildung 5). Sowohl das Corticotropin-releasing hormone (CRH) aus dem Hypothalamus als auch das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) aus der Hypophyse werden mit einer Frequenz von etwa 4 Pulsen pro Stunde freigesetzt. ACTH bewirkt an der Nebennierenrinde sowohl Wachstum als auch die Freisetzung von Glucocorticoiden, Androgenen sowie in geringer Menge von Mineralocorticoiden. Stärkster Stimulus für die Aktivierung der Hormonachse ist Stress. ACTH hat auch einen Einfluss auf die Immunabwehr; vorwiegend in hemmender Form. Seine Sekretion wird nicht nur durch CRH gefördert, sondern auch durch eine Reihe anderer Faktoren. Insgesamt zeigt die Freisetzung von Cortisol eine zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und einem folgenden Abfall über den Tagesverlauf. Zu den Effekten von Cortisol gehören eine Steigerung von Lipolyse und Proteinabbau bei gleichzeitiger Reduktion des Glucoseverbrauchs im Muskel. Auf die Immunabwehr wirkt Cortisol überwiegend suppressiv. Außerdem wird die Sekretion von Entzündungsmediatoren und lysosomalen Enzymen gehemmt (Lang and Verrey, 2007).

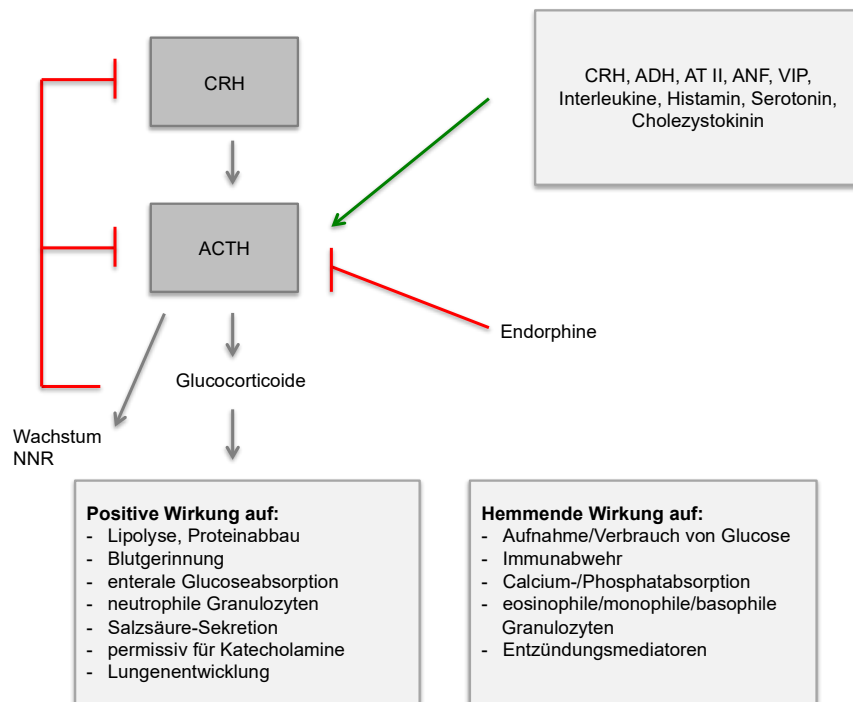


Abbildung 5: Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-(HPA-)Achse und Effekte von Cortisol

Die Freisetzung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) wird sowohl durch das Corticotropin-releasing hormone (CRH) als auch durch eine Reihe anderer Faktoren (s. Box rechts oben) gefördert. Endorphine wirken inhibierend. ACTH stimuliert das Wachstum der Nebennierenrinde (NNR) und die Sekretion von Glucocorticoiden (Cortisol). Diese wirken über eine negative Rückkopplung hemmend auf Hypothalamus und Hypophyse (Lang and Verrey, 2007).

ADH: Antidiuretisches Hormon, AT II: Angiotensin II, ANF: Atrialer Natriuretischer Faktor, VIP: vasoaktives intestinales Peptid

Die Rolle von Cortisol im menschlichen Stoffwechsel wird deutlich, wenn man Patienten mit Hypocortisolismus zu Referenz zieht. Durch eine Abnahme des Cortisolspiegels im Blut kommt es zu einer Steigerung des proinflammatorischen Zytokinmilieus mit einhergehender Aktivierung des Immunsystems. Dadurch wird das T-Zell-System beeinträchtigt und das Risiko für Autoimmunerkrankungen, Malignome, Atopien und Allergien steigt. Zudem konnte bei einer Reihe psychosomatischer Erkrankungen, wie zum Beispiel beim Fibromyalgiesyndrom, eine Veränderung der HPA-Achse festgestellt werden, welche letztlich über einen Mechanismus des Hypocortisolismus zu Symptomen wie erhöhter Stressempfindlichkeit, Schmerzen und Abgeschlagenheit führt (Fries et al., 2005). Bei alteriertem Freisetzungsprofil des Hormons, was sich vor allem in Form einer abgeflachten Kurve zeigt, konnten ein erhöhtes Tumorwachstum und eine gesteigerte Mortalität bei Krebspatienten gezeigt werden (Edwards et al.,

2011). Ein verringerter Cortisolspiegel kann allerdings auch protektive Effekte haben, etwa den Schutz vor Frühgeburtlichkeit bei schwangeren Frauen (Fries et al., 2005). Doch auch ein erhöhter Cortisolspiegel, der etwa im Rahmen eines Morbus Cushing mit ACTH-Hypersekretion auftreten kann, bringt eine negative Beeinflussung der Gesundheit mit sich. Bei insgesamt erhöhter Morbidität und Mortalität steigen das kardiovaskuläre und das metabolische Risikoprofil, was sich etwa im Auftreten von Osteoporose und Infekten zeigen kann (Buliman et al., 2016). Ähnliches gilt für den funktionellen Hypercortisolismus durch chronische Aktivierung der HPA-Achse, welcher unter anderem im Rahmen von Schichtarbeit, Depression und Anorexie auftreten kann. Neben einer möglichen Hemmung von anderen Hormonachsen kann dieser unter anderem zu Übergewicht, Hyperglykämien, Bluthochdruck und koronarer Herzkrankheit führen (Tirabassi et al., 2014).

1.4 Schlaf und Hormonfreisetzung

1.4.1 GH und Schlaf

Die Sekretion von GH wird durch den Schlaf beeinflusst. Das Maximum der GH-Freisetzung ist zeitlich mit SWS assoziiert und erfolgt meist in den ersten 90 min des Schlafs (Davidson et al., 1991). GH und SWS zeigen eine positive Korrelation, wobei SWS meist der Hormonfreisetzung vorausgeht. Im späteren Verlauf des Schlafs können GH und SWS negativ korreliert sein (Vgontzas et al., 1999). Möglich ist, dass die Freisetzung von GH nicht nur durch das Auftreten von SWS, sondern im Allgemeinen durch das Einsetzen des Schlafs bedingt wird, da sich das Maximum bei verzögertem Schlafbeginn auch nach hinten verschiebt. Wird versäumter Schlaf nach Schlafdeprivation nachgeholt, so wird die Menge des sezernierten GHs erhöht und die Freisetzung dauert länger an (Davidson et al., 1991). In den ersten vier Stunden des Erholungsschlafs sind der GH-Plasmaspiegel und die über die Zeit integrierte Pulsfläche signifikant höher. Die Fläche unter der Kurve in Bezug auf 24 Stunden, welche der innerhalb eines Tages sezernierten GH-Menge entspricht, sowie die Pulsamplitude und -frequenz verändern sich jedoch nicht signifikant (Vgontzas et al., 1999). Es können zwar auch GH-Pulse ohne Zusammenhang zu SWS auftreten, doch das

Verschwinden der nächtlichen GH-Peaks bei Schlafdeprivation weist auf die immense Bedeutung des Schlafs für die Regulation der GH-Freisetzung hin (Davidson et al., 1991). Das Überwiegen der Regulation durch Schlaf gegenüber zirkadianen Rhythmen zeigt sich darin, dass sich die Menge freigesetzten GHs durch Schlaf unabhängig vom Zeitpunkt des Schlafens erhöhen lässt. Ferner konnte bei nächtlicher Störung des Schlafs festgestellt werden, dass die GH-Konzentration nach Wiedereinsetzen des Schlafs ansteigt (Morris et al., 2012). Wird der SWS-Anteil am Gesamtschlaf pharmakologisch mittels des 5-HT₂-Rezeptorantagonisten Ritanserin erhöht, so steigt auch die Menge sezernierten GHs. Ein direkter Zusammenhang mit der Medikamentengabe ist unwahrscheinlich, da die Gabe von Ritanserin unter den Experimentalbedingungen bereits einige Stunden vor Schlafbeginn stattfand. Somit scheint die GH-Zunahme auf den erhöhten Tiefschlafanteil zurückzuführen zu sein (Gronfier et al., 1996). Ob sich GH selbst wiederum auf die Schlafstruktur auswirkt, ist noch weitgehend ungeklärt. Es gibt jedoch Hinweise, dass GH SWS hemmen kann (Morris et al., 2012). Weiterreichende Erkenntnisse bestehen zu GHRH, welches sowohl die Freisetzung von GH fördert als auch eine Zunahme von SWS bewirkt (Steiger et al., 1998).

1.4.2 Prolaktin und Schlaf

Obwohl die Freisetzung des Hormons Prolaktin einer zirkadianen Rhythmik mit einem Plateau am späten Nachmittag, dem Abend und der Nacht folgt, überwiegt der Einfluss des Schlafs. Zur Verstärkung der Prolaktinsekretion spielt es keine Rolle, zu welcher Tageszeit der Schlaf stattfindet (Morris et al., 2012). Werden Probanden jedoch 24 Stunden lang vom Schlaf depriviert, so sinkt der Prolaktinspiegel im Blut. Dies ist unter anderem auf den hemmenden Einfluss der hypothalamischen Dopamin-Freisetzung im Wachzustand zurückzuführen (Arnal et al., 2016). Bezüglich des Zusammenhangs mit verschiedenen Schlafstadien gibt es unterschiedliche Forschungsergebnisse. Es konnte festgestellt werden, dass Prolaktin zum Zeitpunkt des Einsetzens von REM-Schlaf eine niedrige Konzentration aufweist (Morris et al., 2012). Auch nach extendiertem Schlaf mit konsekutiv verhältnismäßig höherem REM-Anteil konnten niedrigere

Prolaktinspiegel gemessen werden (Arnal et al., 2016). Andere Studien zeigen eine positive Korrelation zwischen der Sekretion von Prolaktin und dem Auftreten von SWA (Spiegel et al., 1995). Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Korrelation nicht zufällig ist; jedoch bestehen interindividuelle Unterschiede in der zeitlichen Reihenfolge. Meist erfolgt die Sekretion von Prolaktin begleitend zum Auftreten von SWA oder mit einer zeitlichen Verzögerung von 10-20 min. In manchen Fällen kann jedoch auch die Hormonfreisetzung vorausgehen. Ferner konnte eine rhythmische Aktivität der Prolaktinpulse beobachtet werden, welche durch den Wechsel zwischen niedriger und hoher SWA zustande kommt (Spiegel et al., 1995). In Patienten mit Hyperprolaktinämie konnte eine SWS-Zunahme bei erhaltener REM-Schlafstruktur beobachtet werden, was für eine wechselseitige Beeinflussung der beiden Parameter SWS und Prolaktin spricht (Morris et al., 2012).

1.4.3 Cortisol und Schlaf

Die Freisetzung von Cortisol unterliegt vorwiegend der Kontrolle durch zirkadiane Rhythmen. Darüber hinaus übt jedoch auch der Schlaf eine Wirkung aus. Im frühen Schlaf erreichen sowohl ACTH als auch Cortisol ihre minimalen Konzentrationen bei gleichzeitiger Dominanz von SWS (Born and Fehm, 2000). Die hemmende Wirkung von Schlaf auf die HPA-Achse tritt vor allem in den ersten beiden Schlafzyklen auf (Fehm et al., 1993). Im zeitlichen Zusammenhang erfolgte die Cortisolfreisetzung unter Studienbedingungen entweder begleitend zu SWS oder die Hormonfreisetzung ging 10-20 min voraus. Somit wäre möglich, dass nicht nur SWS hemmend auf die HPA-Achse wirkt, sondern SWS auch durch einen niedrigen Cortisolspiegel gefördert wird (Gronfier et al., 1997). Andere Studien berichten jedoch von einer umgekehrten Reihenfolge mit zuerst auftretendem SWS (Vgontzas et al., 1999). Im weiteren Verlauf einer Nacht steigt der Cortisolspiegel zunehmend an und erreicht sein Maximum etwa zur Zeit des morgendlichen Erwachens (Born and Fehm, 2000). Unter Studienbedingungen wurde Probanden zu zwei Zeitpunkten während des Schlafs – einmal während der ersten SWS-Phase und einmal in S2 – CRH verabreicht. Dabei konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche CRH zu identischen Zeitpunkten, aber

während einer Phase der Wachheit erhielt, gezeigt werden, dass SWS die Ansprechbarkeit von ACTH auf CRH reduziert (Spath-Schwalbe et al., 1993). Die suppressive Wirkung von frühem Schlaf tritt nicht nur während des Nachtschlafs auf, sondern auch bei Schlaf während des Tages (Morris et al., 2012). Werden Probanden vom Schlaf depriviert, so erhöht sich während der folgenden Schlafphase konsekutiv der SWS-Anteil. Vgontzas et al. konnten zeigen, dass der Cortisolplasmaspiegel während des Erholungsschlafs dann signifikant niedrigere Werte annimmt. Die Pulsamplitude der Freisetzung sowie die über die Zeit integrierte Fläche der Sekretion sinken ebenfalls. Die Suppression der HPA-Achse durch Schlaf wird besonders nach Schlafentzug kenntlich und scheint mit der Zunahme von SWS zusammenzuhängen (Vgontzas et al., 1999). Besedovsky et al. konnten zeigen, dass eine Verstärkung von SWS mittels einer spezifischen closed-loop Stimulation die Cortisolkonzentration reduziert, was eine kausale Rolle von SWS in der Regulation der Cortisolfreisetzung nachweist (Besedovsky et al., 2017).

1.4.4 Zusammenhang der verschiedenen Hormonachsen

Die HPA-Achse und die GH-Achse funktionieren nach einem gegenläufigen Prinzip. Im frühen Schlaf überwiegt die Freisetzung von GH bei dominierendem SWS, während im weiteren Verlauf eine Hochregulation der HPA-Achse und des REM-Anteils bei gleichzeitigem Absinken der GH-Aktivität stattfindet (Born and Fehm, 2000). SWS hat einen negativen Zusammenhang mit der HPA-Achse und einen positiven mit der GH-Achse. Gleichzeitig reguliert die HPA-Achse unter normalen Bedingungen die GH-Achse (Vgontzas et al., 1999). Abbildung 6 gibt einen Überblick über das Zusammenspiel von SWS und den beiden gegenläufigen Hormonachsen. GHRH stimuliert die Sekretion von GH und fördert SWS, während es einen hemmenden Einfluss auf Cortisol ausübt. CRH hat gegensätzliche Effekte und fördert Cortisol bei gleichzeitiger Suppression von GH und SWS (Steiger et al., 1998). SWS wirkt seinerseits rückwirkend positiv auf die Freisetzung von GH und negativ auf die Sekretion von Stresshormonen (Vgontzas et al., 1999). Cortisol fungiert gewissermaßen als Bindeglied, da es im

Sinne einer Rückkopplungsschleife sowohl GH als auch SWS stimuliert (Steiger et al., 1998).

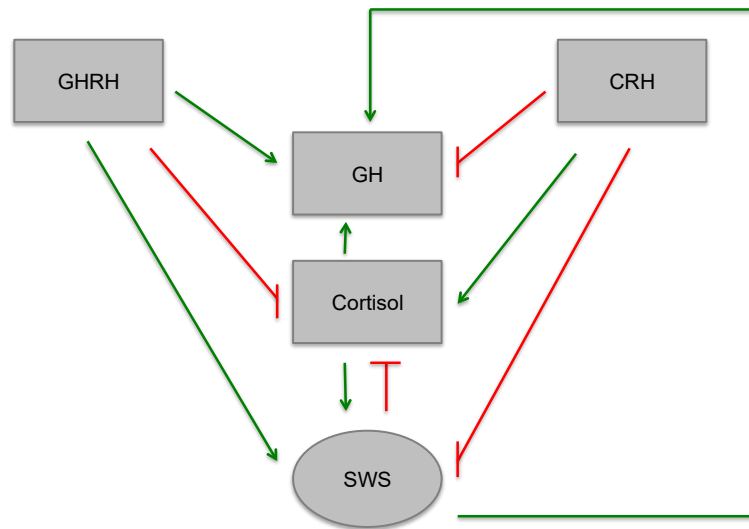


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen SWS, der HPA-Achse und der GH-Achse

Pfeile stehen für Stimulation, Linien mit Querstrich für Hemmung

GH: Growth hormone, GHRH: Growth hormone releasing hormone, CRH: Corticotropin-releasing hormone, SWS: slow wave sleep, HPA-Achse: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

1.5 Hypothesen

Die bereits erwähnte Studie von Cordi et al. konnte zeigen, dass es möglich ist, Tiefschlaf durch Hypnose zu verstärken. Bei hoch-suggestiblen jungen Frauen waren in einer Mittagsschlafstudie sowohl eine Zunahme von SWS als auch eine Steigerung der SWA zu verzeichnen (Cordi et al., 2014). Eine Vielzahl von Forschungsergebnissen der letzten Jahre weist auf eine negative Korrelation zwischen SWS und der HPA-Achse hin (Born and Fehm, 2000). Im Gegensatz dazu konnte ein positiver Zusammenhang zwischen SWS und der somatotropen Achse festgestellt werden. Bei hohem GHRH- und niedrigem Somatostatinlevel wird die GH-Sekretion im frühen Schlaf gefördert (Van Cauter et al., 1998a). Gleiches gilt für die Beziehung zwischen SWS und Prolaktin: Es konnte eine signifikante, positive Korrelation gezeigt werden (Spiegel et al., 1995). Die Rhythmizität der Prolaktinfreisetzung wurde vor allem an Männern untersucht, da sie bei Frauen zyklischen Schwankungen unterliegt (Morris et al., 2012).

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss hypnotischer Suggestionen zur Verstärkung von Tiefschlaf auf die Freisetzung der Hormone GH, Prolaktin und Cortisol betrachtet werden. Es wird angenommen, dass bei den jungen Männern,

die in die Studie aufgenommen wurden, eine durch Hypnose induzierte Zunahme von SWS während eines Mittagsschlafs zu verzeichnen ist, welche sich konsekutiv positiv auf die Sekretion von GH und Prolaktin und negativ auf die von Cortisol auswirkt. Die Hypnosebedingung wird dabei mit einer Kontrollbedingung verglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

23 gesunde männliche Probanden im Alter von 19-29 Jahren wurden in die Studie inkludiert und haben alle Versuchssitzungen erfolgreich abgeschlossen. Notwendige Voraussetzungen zur Studienteilnahme waren Normalgewicht (Body Mass Index (BMI) 19-25 kg/m²), keine Einnahme von Medikamenten, kein regelmäßiger Mittagsschlaf sowie aktuell keine Schichtarbeit. Die Versuchspersonen waren Nichtraucher und deutsche Muttersprachler. Voraussetzung zur Teilnahme war zusätzlich ein hohes Maß an Suggestibilität, welches im Rahmen einer Einführungsveranstaltung ermittelt wurde (s.u.). Nach einer schriftlichen sowie mündlichen Information über den Studienablauf erhielten die Probanden eine Einverständniserklärung, in welcher sie die Freiwilligkeit ihrer Teilnahme bestätigten. Mithilfe von Fragebögen und einer medizinischen Voruntersuchung inklusive einer labormedizinischen Blutuntersuchung wurde erhoben, ob bei den Probanden Anhalt für eine körperliche oder psychische Beeinträchtigung der Gesundheit besteht. Somit konnte sichergestellt werden, dass nur gesunde Personen teilnehmen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen genehmigt (Projekt-Nr. 524/2015BO2) und bei vollständiger Teilnahme mit einer Entschädigung in Höhe von 200 Euro entlohnt. Alle Probanden erhielten die Instruktion, eine Woche vor den Experimentalsitzungen regelmäßig zu schlafen und auf Mittagsschlaf zu verzichten. Sie sollten zwischen 22:00 Uhr und 0:00 Uhr zu Bett gehen und im Zeitraum von 6:00 bis 8:00 Uhr aufstehen, was mithilfe eines Schlaftagebuchs dokumentiert wurde. Am Versuchstag sollte ferner auf koffein- und alkoholhaltige Getränke verzichtet werden. Die Probanden sollten im Zeitraum der Versuchsteilnahme darauf achten, keinem besonderen Stress ausgesetzt zu sein.

2.2 Studiendesign und Ablauf

2.2.1 Überblick

Im Rahmen einer Einführungsveranstaltung wurde zunächst die Suggestibilität der Probanden geprüft. Dazu wurde der HGSHS (Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility) (Shor and Orne, 1962) in Form einer Gruppensuggestion mit einem standardisierten Text durchgeführt. Der Originaltext von Shor und Orne wurde von Bongartz ins Deutsche übersetzt (Bongartz, 1980). Nach einer kurzen Einleitung und einer Induktionsphase wurden verschiedene hypnotische Suggestionen gegeben. Die Probanden sollten etwa versuchen, die Augen zu schließen, den Kopf zu schütteln oder sich eine Fliege vorzustellen. Danach sollten die Versuchspersonen den HGSHS-Fragebogen bearbeiten, mit welchem sie in eine hoch- und eine niedrig-suggestible Gruppe eingeteilt werden konnten. Neben objektiv sichtbaren Reaktionen fragt dieser subjektive Erfahrungen ab, denen jeweils ein Wert zwischen 1 („überhaupt kein hypnotischer Zustand; wie im normalen Wachzustand“) und 10 („so tief im hypnotischen Zustand wie überhaupt möglich“) zugeordnet werden soll. Die angegebenen Punkte der 12 Fragen werden zur Auswertung addiert und gemittelt. Alle Probanden ab einem Durchschnittswert von 6,5 und höher wurden der hoch-suggestiblen Personengruppe zugerechnet und konnten somit in die Studie eingeschlossen werden. Nach einer medizinischen Voruntersuchung absolvierten alle Probanden eine Eingewöhnungssitzung im Schlaflabor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie, um sich an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen. Daraufhin folgten die erste und zweite Experimentalsitzung mit einem Mindestabstand von vierzehn Tagen. Es fand dabei ein Vergleich zwischen der Kontrollbedingung und der hypnotischen Suggestion statt. Die Festlegung der Reihenfolge der Bedingungen erfolgte mittels balancierter Randomisierung. Die Gehirnaktivität wurde bei allen Sitzungen mittels EEG aufgezeichnet. Außerdem erhielten die Probanden für die spätere Schlafstadienanalyse weitere Elektroden zur Aufzeichnung des Elektromyogramms (EMG), des Elektroofokulogramms (EOG) und des Elektrokardiogramms (EKG) sowie einen venösen Zugang in der Armbeuge, über

welchen bei den Experimentalsitzungen in regelmäßigen Abständen Blut entnommen wurde.

2.2.2 Ablauf der Experimentalsitzungen

Ankunft der Probanden im Schlaflabor war gegen 12:00 Uhr. Nach dem Ausfüllen zweier Fragebögen, in denen kurz auf die aktuelle Gesundheit und den Schlafrhythmus der Probanden in der letzten Zeit eingegangen wurde, erhielten die Probanden ein standardisiertes Mittagessen (vier Scheiben Brot, Wurst, Käse, Butter, Wasser). Alle Versuchspersonen waren angehalten, eine Woche vor den Experimentalsitzungen ein Schlaftagebuch zu führen, welches gemeinsam besprochen wurde. Nachfolgend wurde eine venöse Verweilkanüle in der Armbeuge platziert und es wurden insgesamt zwanzig Elektroden zur Aufzeichnung von EEG, EMG, EOG und EKG geklebt. Danach wurden weitere Fragebögen (Nachbefragungsbogen, SF-A/R, SSS, MDBF und PANAS, s. Kapitel 2.3.4) ausgeteilt, um die Befindlichkeit und die Schlafqualität beziehungsweise die Schläfrigkeit zu beurteilen und um zu überprüfen, ob die Verhaltensregeln für die Zeit vor dem Experiment eingehalten wurden. Nach einer ersten Blutentnahme wurden Gedächtnistests durchgeführt, welche jedoch nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit sind und daher hier nicht näher erläutert werden. Gegen 14:30 Uhr wurde der Proband an den EEG-Verstärker angeschlossen, die Software gestartet und die Widerstände der Elektroden überprüft. Nach dem Anschließen der Infusion und einigen EEG-Tests zur Überprüfung auf ausreichende Qualität des EEG-Signals (Testung von Augenbewegungen und Muskelaktivität), wurde die für den Probanden passende Lautstärke eines via Lautsprecher eingespielten Kontrolltextes festgelegt, während der Proband Ohrenstöpsel trug. Um 15:00 Uhr wurde das Licht gelöscht sowie die EEG-Aufzeichnung und der Hypnose- bzw. Kontrolltext gestartet. Ab diesem Zeitpunkt wurde bis zum Wecken der Versuchsperson alle fünf Minuten über einen Drei-Wege-Hahn im Vorraum Blut abgenommen (jeweils 5-8 ml plus 4,5 ml zum Verwerfen) und mit 0,9-prozentiger Natriumchlorid (NaCl)-Lösung gespült. Zwischen den Blutentnahmen wurde zum Flüssigkeitsausgleich und zum Offenhalten des Zugangs kontinuierlich langsam Infusionslösung (NaCl)

verabreicht. Alle Probanden wurden nach 90 min geweckt und es erfolgten weitere Blutentnahmen zu den Zeitpunkten + 100 min und + 110 min nach dem Löschen des Lichts. Außerdem sollten 10 min nach dem Aufwachen wieder folgende Fragebögen ausgefüllt werden: SF-A/R, SSS, MDBF, PANAS. Im Folgenden wurden die Probanden abgekabelt und die venöse Verweilkanüle gezogen. Nach einer Entlassung gegen 17:00 Uhr trafen die Probanden um 20:30 Uhr wieder ein. Hierbei wurden zunächst wieder der SSS, MDBF und PANAS erhoben, bevor ein Abruf der Gedächtnistests erfolgte. Zusätzlich wurde bei der zweiten Sitzung noch der Postexperiment-Fragebogen ausgeteilt. Unter dessen Zuhilfenahme sollte unter anderem untersucht werden, wie gut sich die Probanden auf die jeweiligen Texte (Hypnose bzw. Kontrolle) einlassen konnten und ob die Inhalte noch memoriert werden konnten. Des Weiteren diente der Fragebogen dazu, herauszufinden, welche Einstellung die Probanden gegenüber Hypnose haben und ob die Hypothese des Experiments bekannt war. Im Postexperiment-Fragebogen konnten auch Verbesserungsvorschläge gemacht und Kritik geübt werden. Der Experimentaltag endete gegen 21:15 Uhr.

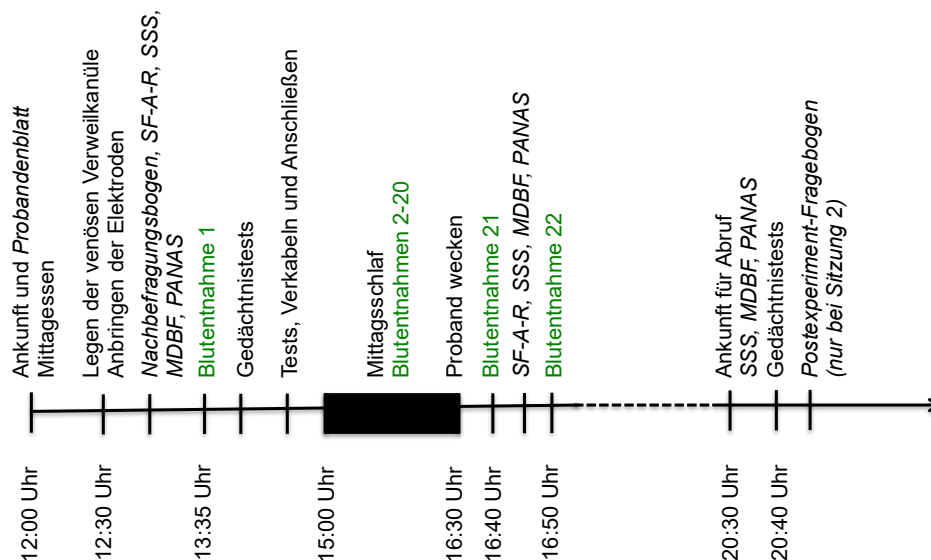


Abbildung 7: Ablauf einer Experimentalsitzung

Probandenblatt: Fragen zu allgemeinen Sachverhalten (Alter, Größe, Gewicht), Gesundheit/Medikamenteneinnahme, Koffeinkonsum, Stress, Nacharbeit, vorausgehenden Schlafexperimenten sowie allgemeinem und aktuellem Schlafverhalten.

MDBF: Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen, SF-A/R: Schlaffragebogen A, SSS: Stanford-Schläfrigkeitsskala, PANAS: Positive und negative Affektskala

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Versuchsaufbau

Zur möglichststen Konstanzhaltung der Versuchsbedingungen wurden alle Sitzungen eines Probanden im selben Schlaflabor abgehalten. Zur Befestigung der EEG-Elektroden wurde zunächst der Abstand zwischen Nasion und Inion sowie zwischen den beiden präaurikulären Punkten gemessen. In der Mitte dieser beiden Strecken befindet sich der Punkt Cz. Mithilfe einer EEG-Kappe wurden im Sinne der 10-20-Standardisierung noch zusätzlich die Punkte Fz, Pz, C3, C4, F3, F4, P3, P4, O1 und O2 markiert (Klem et al., 1999).

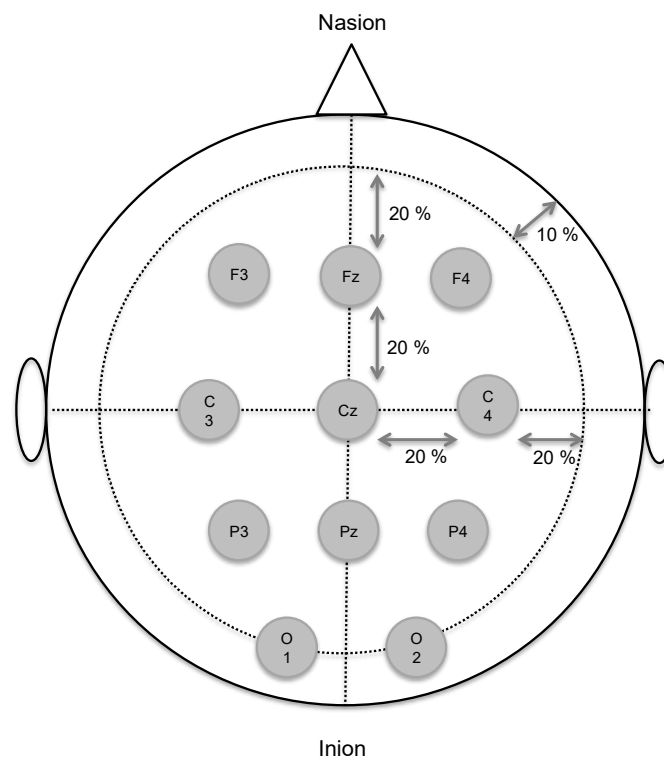


Abbildung 8: Elektrodenpositionen nach dem 10-20-System.

Aufsicht von oben. Cz befindet sich genau in der Mitte zwischen den beiden präaurikulären Punkten sowie Nasion und Inion. Die Abstände zwischen den Elektroden betragen je 20 bzw. 10 % der Verbindungslinien. Ungerade Zahlen befinden sich links, gerade rechts. Gerade Zahlen befinden sich rechts, ungerade links (Iber et al., 2007).

F: frontal, C: central, P: parietal, O: okzipital

Zur Entfernung überschüssigen Talgs wurden die entsprechenden Stellen zunächst mit einer alkoholhaltigen Lösung gereinigt und anschließend wurde die oberste Hautschicht mit der Abrasivpaste *everi* (Spes Medica, Genova, Italien) aufgeraut. Die Ag/Ag-Cl-Elektroden wurden mit der elektrolythaltigen Klebepaste *EC2* (Natus Neurology Incorporated, Middleton, USA) befestigt. Als weitere

Stellen für die Ableitung dienten die Stirn für die Ground-Elektrode und die Bereiche hinter den Ohren für die Mastoid-Referenzen. Außerdem erhielt jeder Proband je zwei Elektroden zur Aufzeichnung von EOG, EMG und EKG. Eine Elektrode für das EOG wurde etwa 1 cm leicht oberhalb des äußeren Kanthus des rechten Auges befestigt und eine etwa 1 cm leicht unterhalb des äußeren Kanthus links.

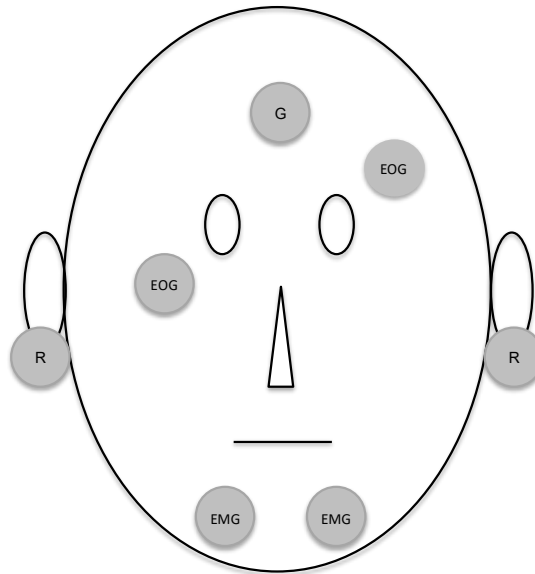


Abbildung 9: Elektroden für EOG, EMG, Ground und Mastoidreferenzen
G: Ground, R: Referenz, EOG: Elektrookulogramm, EMG: Elektromyogramm

Am Kinn wurden zwei EMG-Elektroden und an der Brust zwei EKG-Elektroden angebracht. Die Elektroden wurden in die entsprechenden Steckplätze des Verstärkers gesteckt, der Verstärker eingeschaltet und die Software *Brain Vision Recorder* (Brain Products GmbH, Gilching) gestartet. Danach wurden die Impedanzen überprüft, wobei die Widerstände möglichst unter 5 k Ω gehalten wurden. Nach der Durchführung von EEG-Tests (Bewegen der Augen nach oben und unten sowie nach links und rechts, mit den Zähnen knirschen) wurden die Aufzeichnungen gestartet. Bei Blutentnahmen bzw. zu Beginn und am Ende des Mittagsschlafs wurde jeweils ein Marker in der EEG-Aufzeichnung gesetzt.

2.3.2 Blutentnahmen

Sowohl bei der Probesitzung als auch bei den beiden Experimentalsitzungen wurde den Probanden eine venöse Verweilkanüle (18 G) in die Armbeuge gelegt.

Bei der Probesitzung diente diese lediglich der Gewöhnung an die Versuchsbedingungen und zur Abnahme von einigen Millilitern Blut für die medizinische Voruntersuchung der Probanden. An den Experimentaltagen wurde der Zugang an einen Druckschlauch mit einem Volumen von 2 ml angeschlossen, der durch eine kleine Öffnung in der Wand in den Vorraum geführt wurde, wo er über einen Drei-Wege-Hahn an einem Infusionssystem mit einer isotonischen NaCl-Lösung endete. Die Blutentnahmen erfolgten nach Protokoll gegen 13:30 Uhr (direkt über die Verweilkanüle), direkt beim Löschen des Lichts und zu den Zeitpunkten + 5 min, + 10 min, + 15 min, + 20 min, + 25 min, + 30 min, + 35 min, + 40 min, + 45 min, + 50 min, + 55 min, + 60 min, + 65 min, + 70 min, + 75 min, + 80 min, + 85 min, + 90 min, + 100 min sowie + 110 min nach Löschen des Lichts. Bei den Blutentnahmen wurden zunächst 4,5 ml Blut entnommen und verworfen, um einen Verdünnungseffekt durch im Schlauch befindliche NaCl-Lösung auszuschließen. Danach wurden 5 bzw. 8 ml abgenommen, weiterverarbeitet und schließlich mit 4 ml NaCl-Lösung gespült. Zwischen den Blutentnahmen wurde stetig Infusionslösung gegeben. Bei jeder Blutentnahme wurden einige ml in ein Lithium-Heparin-Röhrchen gegeben, aus welchem im Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen die Konzentrationen von GH, Prolaktin und Cortisol bestimmt wurden. Außerdem wurde jeweils ein EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure)-Röhrchen befüllt und zentrifugiert. Danach wurde das Serum abpipettiert und für eine mögliche Nachbestimmung weiterer Hormone tiefgefroren.

2.3.3 Audiodateien

2.3.3.1 Hypnose- und Kontrolltext

Zeitgleich mit dem Löschen des Lichts wurde bei den Experimentalsitzungen eine Audiodatei gestartet, welche von den Probanden über einen Lautsprecher gehört werden konnte. Die Reihenfolge in den Sitzungen (Kontrolle – Hypnose bzw. Hypnose – Kontrolle) wurde den Versuchspersonen vorher nicht mitgeteilt. Beim Hypnosetext handelte es sich um eine Sequenz von 13 min Dauer mit vierminütiger Einleitung, mit welcher die Probanden in zehn Schritten zunächst zu tieferer Entspannung und dann in einen Zustand hypnotischer Trance versetzt

werden sollten. Anschließend wurde eine hypnotische Suggestion für tieferen Schlaf gegeben. Die Probanden sollten sich vorstellen, einem Fisch im Meer hinterherzuschwimmen, der nach und nach immer weiter in die Tiefe schwimmt. Dies symbolisiert metaphorisch die Tiefe des Schlafs. Mit Erreichen des Meeresgrunds durch den Fisch erhielten die Versuchspersonen erneut die Suggestion, in einen tiefen Schlaf zu fallen. Ohne aus dem hypnotischen Zustand herausgeholt zu werden, wurden die Hörer eingeladen, zu jedem beliebigen Zeitpunkt danach einzuschlafen. Der Hypnosetext mit einer Gesamtlänge von 932 Wörtern wurde von Prof. Dr. Rasch (Universität Fribourg, Schweiz) mit einer beruhigenden, langsamen und entspannenden Stimme gesprochen und von Prof. Dr. Schlarb (Universität Bielefeld) verfasst. Beim Kontrolltext handelte es sich um einen objektiven und neutralen Informationstext zum Thema Lagerstättenkunde, der aus Wikipedia übernommen wurde. Um eine gewisse Vergleichbarkeit zu schaffen, wurde der Text mit einer Gesamtlänge von 1712 Wörtern ebenfalls von Prof. Dr. Rasch vorgetragen. Die Gesamtdauer war vergleichbar mit der des Hypnosetexts. Der Text wurde mit einer alltäglichen, unaufregenden, wenig variierenden Intonation vorgetragen (Cordi et al., 2014).

2.3.3.2 Voraussetzungen für die Wirksamkeit von Hypnose

Die Effektivität von Hypnose zur Verstärkung von Tiefschlaf wurde in einer vorherigen Studie von Cordi et al. sowohl durch intraindividuelle Variation der Bedingungen (jede Versuchsperson erhielt einmal die Hypnose- und einmal die Kontrollbedingung) als auch durch Bildung verschiedener Kontrollgruppen gezeigt. In den Untergruppen mit niedrig-suggestiblen Probanden konnte unabhängig davon, ob Suggestionen für tieferen Schlaf gegeben wurden oder ob die Hypnoseeffekte simuliert werden sollten, keine Zunahme von SWS verzeichnet werden. Auch bei hoch-suggestiblen Personen, die zwar eine hypnotische Induktion, jedoch Suggestionen für oberflächlicheren Schlaf erhielten, zeigte sich keine Zunahme des SWS-Anteils. Dasselbe gilt für die Probandengruppe hoch-suggestibler Personen, welche einen Lerntext zu hören bekam. Eine Erhöhung des Anteils an SWS war lediglich bei hoch-suggestiblen Personen zu erkennen, welchen Suggestionen für tieferen Schlaf gegeben

wurden (Cordi et al., 2014). Von der Wirksamkeit von Hypnose zur Verstärkung von Tiefschlaf wurde somit im Zusammenspiel mit dem Kriterium der hohen Suggestibilität und den entsprechenden Suggestionen bei den teilnehmenden Versuchspersonen ausgegangen (und in den Ergebnissen bestätigt, s.u.).

2.3.4 Psychometrische Beurteilung

2.3.4.1 SF-A/R (Schlafragebogen A)

Der Schlafragebogen A ist ein Selbstbeurteilungsbogen und dient der quantitativen und qualitativen Erfassung von Schlafqualität und Schlaferleben. Bezugspunkt ist bei der Form A jeweils der am kürzesten zurückliegende Schlaf. Die Fragen beziehen sich unter anderem auf die Bereiche Einschlafen, Durchschlafen sowie die subjektive Befindlichkeit der Probanden. Der Fragebogen bezieht die Bereiche Schlafqualität, Gefühl des Erholtseins nach dem Schlaf und psychosomatische Symptome während des Schlafs mit ein. Zur Auswertung werden Schlafindizes gebildet und schlafbezogene Faktorskalen beurteilt (Görtelmeyer, 2011).

2.3.4.2 SSS (Stanford-Schläfrigkeitsskala)

Auf einer numerischen Skala von 1 bis 8 soll der Proband seine Schläfrigkeit zwischen den Polen 1 (Proband fühlt sich wach, aktiv, aufmerksam und lebhaft) und 8 (Proband schläft) einordnen. Der Fragebogen wurde um den Wert 8 erweitert, während der Originalfragebogen zunächst nur Werte zwischen 1 und 7 (Proband befindet sich kurz vor dem Einschlafen und hat schon Traumdeutungen) umfasst (Hoddes et al., 1973).

2.3.4.3 MDBF (Mehrdimensionaler Befindlichkeitsfragebogen) Kurzform A

Der MDBF A enthält 12 Adjektive zur aktuellen Gefühlslage, welche auf einer 5-stufigen Skala (1: „überhaupt nicht“, 5: „sehr“) eingeordnet werden sollen. Zu den erfragten Items gehören unter anderem „zufrieden“, „ruhelos“ und „schlapp“. Die Auswertung erfolgt in drei bipolaren Kategorien: gute - schlechte Stimmung, Wachheit – Müdigkeit, Ruhe – Unruhe (Steyer et al., 1997).

2.3.4.4 PANAS (Positive und negative Affektskala)

In diesem Fragebogen sind je zehn positive (z.B. „wach“, „stolz“) und zehn negative (z.B. „feindselig“, „durcheinander“) Adjektive genannt, die Gefühle und Empfindungen beschreiben. Auf einer Skala von 1 („gar nicht“) bis 5 („äußerst“) soll deren momentane Intensität eingestuft werden. Schließlich kann sowohl für den positiven als auch für den negativen Teil der Gefühlslage ein Summenwert errechnet werden. Grundlage war die deutsche Version des Fragebogens von Watson et al. (Krohne et al., 1996).

2.3.4.5 PSQI (Pittsburgh Schlafqualitätsindex)

Im Rahmen der Probesitzung wurde der PSQI in deutscher Übersetzung von den Probanden bearbeitet. Mit diesem lässt sich zwischen „guten“ und „schlechten“ Schläfern unterscheiden. Es wird je ein Einzelwert (zwischen 0 und 3) für die Bereiche Schlafstörungen, Schlafqualität, Schlafeffizienz, Einschlaf latenz, Schlafdauer, Schlafmedikation und Tagesmüdigkeit ermittelt. Daraus lässt sich schließlich ein Gesamtwert zwischen 0 und 21 errechnen. Bis zu einem Wert von 5 kann von ausreichend gutem Schlaf ausgegangen werden (Buysse et al., 1989).

2.3.4.6 D-MEQ (Morningness-Eveningness Questionnaire)

Bei der Einführungsveranstaltung wurden die Probanden dazu angehalten, den deutschen D-MEQ auszufüllen. Dieser dient der Einteilung in Morgen-/ Abendtypen sowie Mischtypen und kann auch dazu dienen, Extreme festzustellen (Griefahn et al., 2001). Dies kann hilfreich sein, wenn sich im weiteren Verlauf von Schlafstudien Auffälligkeiten ergeben.

2.4 Auswertung

2.4.1 EEG-Scoring

Zur Auswertung der EEGs wurden die Aufzeichnungen in 30 s-Epochen untergliedert, die jeweils für sich einem Schlafstadium zugeordnet wurden. Gescorert wurde nach den Kriterien der AASM von 2007. Da dem Tiefschlaf jedoch in der vorliegenden Studie eine besondere Rolle zukommt, wurde

zusätzlich noch eine Unterteilung des Stadiums N3 in die Stadien 3 und 4 vorgenommen, wie es von Rechtschaffen und Kales empfohlen wurde (Rechtschaffen and Kales, 1968).

Bei einer α -Aktivität von mindestens 50 %, die vor allem über der Okzipitalregion auftritt, wurde „W“ (Wach) gescored. Charakteristisch für dieses Stadium sind Blinzler, also vertikale Augenbewegungen mit einer Frequenz von 0,5-2 Hz. Sind die Augen geöffnet, so können auch Lesebewegungen mit langsamer Folge- und schneller Rückstellkomponente auftreten. Die erste Phase des Schlafs ist in der Regel N1, welche gescored wurde, wenn der α -Anteil unter 50 % betrug und gleichzeitig eine Verlangsamung der Frequenz feststellbar war. Eine Besonderheit des Stadiums N1 besteht darin, dass im EEG Vertex-Wellen auftreten können. Das Schlafstadium N2 ist durch Schlafspindeln und K-Komplexe charakterisiert. Diese lassen sich durch einen gut abgrenzbaren negativen Ausschlag mit unmittelbarem Folgen einer positiven Komponente beschreiben. Treten Schlafspindeln oder K-Komplexe in der ersten Hälfte der betrachteten Epoche oder in der zweiten Hälfte der vorausgegangenen auf, so darf N2 gescored werden. Augenbewegungen treten in diesem Schlafstadium meist keine mehr auf. Das Tiefschlafstadium N3 ist von den beiden Leichtschlafstadien des Non-REM-Schlafs, N1 und N2, abzugrenzen (Iber et al., 2007). In der vorliegenden Studie wurde N3 nochmals untergliedert in das Stadium 3 mit $20 \% \leq \text{slow waves} \leq 50 \%$ und das Stadium 4, das einen slow wave-Anteil von mehr als 50 % erfordert (Rechtschaffen and Kales, 1968). Pathognomonisch für das REM-Stadium ist eine sehr niedrige EMG-Aktivität, welche in dieser Schlafphase ihre niedrigste Aktivität überhaupt erreicht. Es können zwar auch kurze, transiente Muskelentladungen auftreten, doch diese dauern weniger als 0,25 s an (Iber et al., 2007). Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Schlafstadien.

Tabelle 1: Übersicht über die Schlafstadien

Stadium	EEG-Rhythmus	Besonderheiten	EOG	EMG
Wach	- α : 8-13 Hz - $\alpha > 50\%$ - niedrige Amplitude		- Blinzler - Lesebewegungen - REM („Scannen“ bei offenen Augen)	variabel, relativ hoch
N1	- gemischt: 4-7 Hz - niedrige Amplitude	- v-waves (vertex sharp waves)	SEM	variabel und niedriger als in Wach
N2	- gemischt - niedrige Amplitude	- K-Komplexe $\geq 0,5$ s (v.a. frontal) ohne Assoziation zu Arousals - Schlafspindeln $\geq 0,5$ s (v.a. zentral) mit einer Frequenz von 11-16 Hz	meist keine Aktivität	variabel und niedriger als in Wach
N3	- SWA: 0,5-4 Hz, $>75 \mu V$ - slow waves $\geq 20\%$ - vor allem frontal	- Spindeln können auftreten	meist keine Aktivität	variabel und oft niedriger als in N2
REM	- gemischt - niedrige Amplitude - ähnlich wie N1, aber mehr α - langsamer als in „Wach“	- Sägezahnwellen mit einer Frequenz von 2-6 Hz (oft zentral), gehen oft REM voraus	REM	- minimal - transiente Muskelaktivität $< 0,25$ s

Basierend auf den Scoring-Regeln der AASM (Iber et al., 2007).

REM: Rapid Eye Movement, SEM: Slow Eye Movement, SWA: Slow Wave Activity, EEG: Elektroenzephalogramm, EOG: Elektroofokulogramm, EMG: Elektromyogramm

Innerhalb der spezifischen Schlafstadien zugeordneten Epochen können Bewegungsarousals auftreten, welche durch eine abrupte Frequenzänderung mit für mindestens 10 s stabilem Folgeschlaf charakterisiert sind (Iber et al., 2007). Die Anzahl der analysierten EEGs betrug $n = 22$ für jeweils 2 Sitzungen. Für die beiden Versuchssitzungen wurden jeweils die Gesamtschlafzeit („total sleep time“, TST) und die zeitlichen sowie prozentualen Anteile, die jeweils in den Stadien Wach, S1, S2, S3, S4, REM und Bewegung verbracht wurden, erfasst. „Bewegung“ wurde gescored, wenn das Schlafstadium aufgrund einer Verdeckung durch muskuläre Aktivität oder Artefakte nicht erkennbar war (Rechtschaffen and Kales, 1968). Der SWS-Anteil wurde aus der Summe von S3 und S4 und der Non-REM-Anteil aus der Summe von S1, S2, S3 und S4 berechnet. Die Einschlaflatenz wurde in Bezug zur „Licht-aus“-Markierung gesetzt, während die SWS-Latenz und die REM-Latenz auf den Einschlafzeitpunkt bezogen wurden.

2.4.2 Psychometrische Daten

Die in Kapitel 2.3.4 beschriebenen Fragebögen wurden hauptsächlich herangezogen, um mögliche Auffälligkeiten im Probandenkollektiv herauszufiltern, welche die Verwertbarkeit der Ergebnisse einschränken könnten. Dies betrifft beim SF-A/R vor allem quantitative und qualitative Faktoren des Schlafs und beim SSS den Ausprägungsgrad der Schläfrigkeit. Die Fragebögen MDBF und PANAS wurden dazu verwendet, einen grob-orientierenden Überblick über die Gemütslage der Probanden zu erhalten und um sicherzustellen, dass deren Affekt nicht zu sehr ins Negative ausschlägt. Der PSQI und der D-MEQ wurden bereits im Rahmen der Einführungsveranstaltung erhoben, um eventuell auftretende extreme Chronotypen zu erkennen und um die Schlafqualität zu beurteilen. Die Auswertung der Fragebögen ergab keine Auffälligkeiten im Probandenkollektiv.

2.4.3 Hormonbestimmungen

GH, Prolaktin und Cortisol wurden im Plasma mithilfe von standardisierten Assays (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, USA) bestimmt. Die Sensitivität sowie die Intra-Assay- und die Inter-Assay-Variabilität betragen dabei 0,05 µg/l bzw. < 6,6 % für GH, 0,3 µg/l bzw. < 4,9 % für Prolaktin und 5,5 nmol/l bzw. < 5,5 % für Cortisol. Die GH-Konzentration wurde in µg/l bestimmt. Werte, die kleiner als 0,05 µg/l waren, wurden als 0,025 µg/l angegeben. Prolaktin wurde ebenfalls in µg/l bestimmt; Cortisol in nmol/l. Die Gesamtzahl der Probanden, die in die Bestimmungen der Hormonkonzentrationen einging, betrug n = 22. Fehlende Werte wurden linear interpoliert.

2.4.4 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mithilfe der SPSS Statistics Software (IBM, Armonk, USA) vorgenommen. Alle Daten wurden als Mittelwerte (MW) ± Standardfehler (SEM) dargestellt. Zur Analyse der Hormonwerte wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt. Die Innersubjektfaktoren waren dabei „Bedingung“ (Hypnose bzw. Kontrolle) und „Zeit“ (Zeitpunkte t1 bis t22), die Zielvariable die

Hormonkonzentration. Bei Fehlen einzelner Messwerte wurde eine Interpolation der Daten vorgenommen. Bei signifikanten Ergebnissen der ANOVA ($p \leq 0,05$) wurde ein paarweiser Mittelwertsvergleich mittels abhängiger t-Tests durchgeführt. Für die mittels EEG gewonnenen Daten wurden einzelne t-Tests durchgeführt. Sowohl in Bezug auf die Hormonwerte als auch auf die EEG-Daten musste jeweils ein Proband aufgrund einer unzureichenden Anzahl an gewonnenen Blutproben beziehungsweise einer mangelhaften Qualität der EEG-Aufzeichnungen ausgeschlossen werden. Die Anzahl der inkludierten Probanden, für welche die Berechnungen durchgeführt wurden, betrug daher $n = 22$ für die Hormonwerte und $n = 22$ für die EEG-Daten.

3 Ergebnisse

3.1 Schlafanalyse

Zunächst soll an dieser Stelle eine Darstellung des Probandenkollektivs erfolgen, an welchem die im Folgenden aufgezeigten Daten erhoben wurden (s. Tabelle 2). Dabei musste für die Schlaf- bzw. Hormonanalyse jeweils ein Proband ausgeschlossen werden.

Tabelle 2: Übersicht über Alter, Größe und Gewicht der inkludierten Probanden

	MW	SD
Alter [Jahre]	23,48	± 2,71
Größe [m]	1,82	± 0,08
Gewicht [kg]	76,61	± 10,00
BMI [kg/m ²]	23,03	± 1,95

Tabellarische Darstellung verschiedener Probandenmerkmale. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, BMI: Body Mass Index

Die in SWS verbrachte Zeit in min betrug in der Kontrollbedingung $12,82 \pm 2,56$ und in der Hypnosebedingung $19,14 \pm 3,08$. Der t-Test für abhängige Stichproben ergab $p = 0,026$, womit das Ergebnis als signifikant zu betrachten ist. Zudem zeigte sich eine signifikante Zunahme der Verweildauer in S4 (Kontrolle: $4,61 \pm 1,49$, Hypnose: $10,45 \pm 2,66$, $p = 0,028$), während sich die Zeiten in den anderen Schlafstadien und auch die TST nicht signifikant unterschieden (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Vergleich der Verweildauer (in Minuten) in den einzelnen Schlafstadien

min	MW Kontrolle	SEM Kontrolle	MW Hypnose	SEM Hypnose	P
Wach	6,68	2,00	6,50	2,67	0,958
S1	8,82	0,89	8,07	0,88	0,535
S2	37,66	2,85	37,64	3,78	0,995
S3	8,20	2,03	8,68	1,65	0,721
S4	4,61	1,49	10,45	2,66	0,028*
SWS	12,82	2,56	19,14	3,08	0,026*
REM	5,07	2,06	3,61	1,22	0,484

Bewegung	0,00	0,00	0,00	0,00	
TST	71,05	4,12	74,95	4,04	0,449

Dargestellt sind die Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SEM) sowie die p-Werte als Ergebnisse von paarweise durchgeführten t-Tests für abhängige Stichproben. In der Hypnosebedingung zeigt sich für die Zeit in S4 und in SWS eine signifikante Zunahme unter der Bedingung Hypnose ($p < 0,05$).
SWS: Slow Wave Sleep, REM: Rapid Eye Movement, TST: Total sleep time

Zusätzlich zu den absoluten Zeitwerten in min wurde die prozentuale Verweildauer in den einzelnen Schlafstadien in Bezug auf die TST betrachtet und in Tabelle 4 sowohl für die Hypnose- als auch für die Kontrollbedingung dargestellt. Die statistische Berechnung zeigt, dass sich die anteilmäßige Verweildauer in den Stadien REM, S1, S2 und S3 zwischen den Gruppen nicht signifikant unterscheidet. Dasselbe gilt für den prozentualen Wach-Anteil. Im Gegensatz dazu lässt sich mit $p = 0,048$ eine signifikante Zunahme des prozentualen SWS-Anteils verzeichnen. In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei $16,33 \pm 3,07$, während er unter Hypnose $23,67 \pm 3,71$ betrug. Ferner ist mit $p = 0,049$ (Kontrolle: $6,06 \pm 1,97$, Hypnose: $12,73 \pm 3,22$) eine Erhöhung des prozentualen Anteils, der in S4 verbracht wurde, zu erkennen, was ebenfalls ein signifikantes Ergebnis darstellt.

Tabelle 4: Vergleich der prozentualen Verweildauer in den Schlafstadien

%	MW Kontrolle	SEM Kontrolle	MW Hypnose	SEM Hypnose	P
Wach	9,41	2,55	8,42	3,17	0,813
S1	14,77	2,56	12,25	1,70	0,359
S2	53,37	2,88	51,28	4,16	0,588
S3	10,27	2,30	10,94	2,08	0,701
S4	6,06	1,97	12,73	3,22	0,049*
SWS	16,33	3,07	23,67	3,71	0,048*
REM	6,10	2,42	4,39	1,44	0,488
Bewegung	0,00	0,00	0,00	0,00	

Dargestellt sind die Mittelwerte (MW) und Standardfehler (SEM) sowie die p-Werte als Ergebnisse von paarweise durchgeführten t-Tests für abhängige Stichproben. Für S4 ergab sich mit $p < 0,05$ eine signifikante Zunahme des prozentualen Anteils in der Hypnosebedingung. Für die prozentual in SWS verbrachte Zeit konnte das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ebenfalls unterschritten werden.
SWS: Slow Wave Sleep, REM: Rapid Eye Movement

Die Non-REM-Zeit (in min) wurde als Gesamtsumme der Zeit, welche in den Stadien S1, S2, S3 und S4 verbracht wurde, berechnet und für die verschiedenen Bedingungen jeweils gemittelt. Für die Kontrollgruppe ergab sich ein Mittelwert von $59,30 \pm 3,91$. Die Non-REM-Zeit war in der Hypnosegruppe mit $64,84 \pm 4,24$ zwar höher, dies ist jedoch bei einem p-Wert von $p = 0,264$ nicht als signifikant zu werten.

Die Schlaflatenz vom Zeitpunkt des Löschens des Lichts wurde für beide Gruppen gemittelt und verglichen. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied. Ferner wurden die Latenzen für das erste Auftreten von REM und SWS nach Schlafbeginn bestimmt. Die SWS-Latenz in Minuten war in der Hypnosebedingung mit $25,70 \pm 4,38$ zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $33,09 \pm 4,60$ verringert, doch mit $p = 0,209$ nicht signifikant. Die Zunahme der REM-Latenz unter Hypnose ist ebenfalls nicht als signifikant zu betrachten ($p = 0,255$).

3.2 GH in den verschiedenen Bedingungen

Der Vergleich der GH-Konzentrationen zu den verschiedenen Zeitpunkten ist in Abbildung 10 dargestellt. Die zweifaktorielle ANOVA mit den Innersubjektfaktoren „Bedingung“ (Kontrolle, Hypnose) und „Zeit“ (einzelne Zeitpunkte t1 bis t22) zeigte für beide Haupteffekte signifikante Ergebnisse. In der Hypnosebedingung war die mittlere GH-Konzentration im Vergleich zur Kontrolle signifikant höher ($F(1,21) = 7,052$, $p = 0,015$ für den Faktor „Bedingung“). Zusätzlich zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Änderung der Hormonkonzentrationen über den beobachteten Zeitraum ($F(21,441) = 7,409$, $p = 0,003$ für den Faktor „Zeit“). Schließlich wurde noch der Interaktionseffekt „Bedingung x Zeit“ mittels ANOVA analysiert. Auch dabei ergab sich mit $p = 0,015$ ($F(21,441) = 4,437$) ein signifikantes Ergebnis.

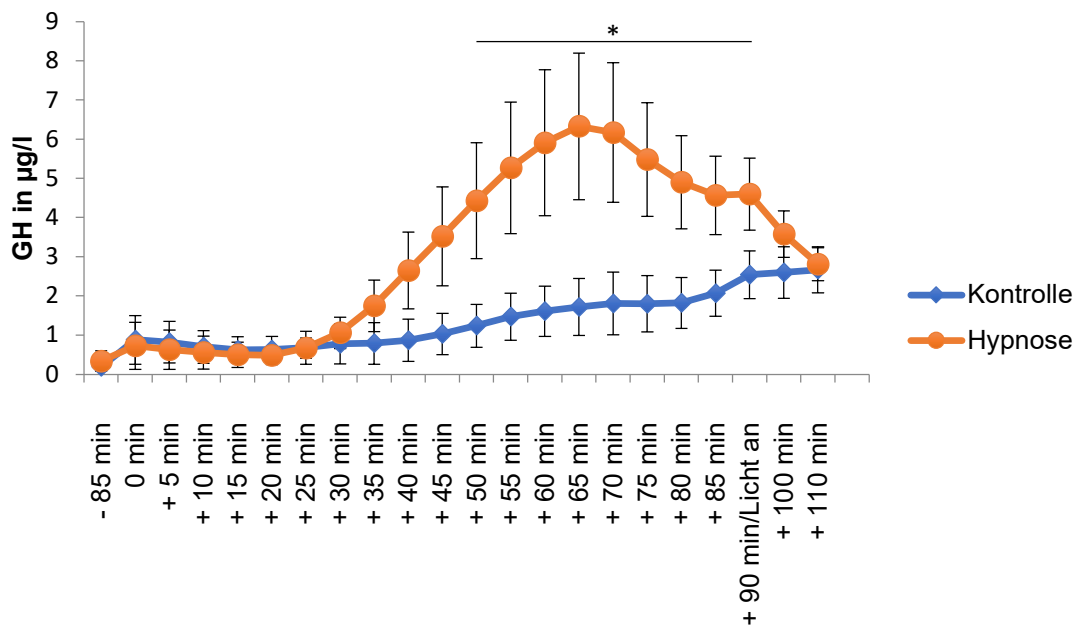


Abbildung 10: GH-Konzentrationen in den verschiedenen Bedingungen

Darstellung der GH-Konzentration für die Bedingungen „Kontrolle“ und „Hypnose“ zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Es sind jeweils die berechneten Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben. Die Varianzanalyse ergab für den Faktor „Bedingung“ signifikant höhere GH-Konzentrationen unter Hypnose. Die Änderungen der Konzentration über die Zeit sowie der Interaktionseffekt sind ebenfalls signifikant.

GH: Growth hormone

Um die Ergebnisse weiter zu spezifizieren, wurden posthoc t-Tests für abhängige Stichproben gerechnet. Ab dem Zeitpunkt + 50 min bis einschließlich + 90 min/Licht an konnte das Signifikanzniveau mit $p < 0,043$ stets unterschritten werden. Für die Messpunkte + 65 min, + 75 min, + 80 min und + 85 min wurden mit $p < 0,009$ sogar hochsignifikante Ergebnisse erzielt. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die gemessenen und gemittelten GH-Konzentrationen der verschiedenen Bedingungen sowie über die jeweiligen p-Werte der gerechneten t-Tests.

Tabelle 5: Übersicht über die mittleren GH-Werte sowie die p-Werte der t-Tests

		MW Kontrolle	SEM Kontrolle	MW Hypnose	SEM Hypnose	P
t1	- 85 min	0,19	0,09	0,34	0,26	0,572
t2	0 min	0,88	0,62	0,73	0,60	0,404
t3	+ 5 min	0,82	0,53	0,63	0,50	0,311
t4	+ 10 min	0,70	0,42	0,56	0,42	0,455
t5	+ 15 min	0,62	0,34	0,50	0,32	0,469
t6	+ 20 min	0,63	0,34	0,48	0,23	0,500
t7	+ 25 min	0,68	0,42	0,67	0,26	0,991
t8	+ 30 min	0,78	0,51	1,06	0,40	0,590
t9	+ 35 min	0,79	0,53	1,75	0,66	0,211
t10	+ 40 min	0,87	0,54	2,65	0,98	0,103
t11	+ 45 min	1,03	0,53	3,52	1,26	0,070
t12	+ 50 min	1,24	0,55	4,43	1,48	0,043*
t13	+ 55 min	1,47	0,60	5,27	1,68	0,026*
t14	+ 60 min	1,61	0,64	5,91	1,86	0,018*
t15	+ 65 min	1,72	0,73	6,33	1,87	0,009*
t16	+ 70 min	1,81	0,80	6,17	1,78	0,010*
t17	+ 75 min	1,80	0,72	5,48	1,45	0,006*
t18	+ 80 min	1,82	0,65	4,90	1,19	0,005*
t19	+ 85 min	2,07	0,59	4,57	1,00	0,004*
t20	+ 90 min	2,54	0,61	4,60	0,92	0,014*
t21	+ 110 min	2,60	0,66	3,58	0,59	0,170
t22	+ 110 min	2,67	0,59	2,81	0,42	0,799

Mittlere Hormonkonzentrationen in µg/l aufgeschlüsselt nach Zeitpunkt und Bedingung. Angabe jeweils als Mittelwert (MW) inklusive Standardfehler (SEM). Angabe der p-Werte (auf 3 Nachkommastellen gerundet) der jeweiligen t-Tests für abhängige Stichproben. Für t12-t20 lassen sich signifikante Ergebnisse mit $p < 0,05$ erkennen.

3.3 Prolaktin in den verschiedenen Bedingungen

Für Prolaktin zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor „Bedingung“ mit $p = 0,049$ ($F(1,21) = 4,352$). Die durchgeführte Varianzanalyse bezüglich des Innersubjektfaktors „Zeit“ ist mit $p < 0,001$ als hochsignifikant einzustufen ($F(21,441) = 29,896$). Der Interaktionseffekt „Bedingung x Zeit“ zeigte mit $p = 0,073$ einen statistischen Trend ($F(21,441) = 2,320$).

Abbildung 11 veranschaulicht die gemessenen und gemittelten Prolaktinkonzentrationen für die Bedingungen „Hypnose“ und „Kontrolle“ bis einschließlich 20 min nach Anschalten des Lichts.

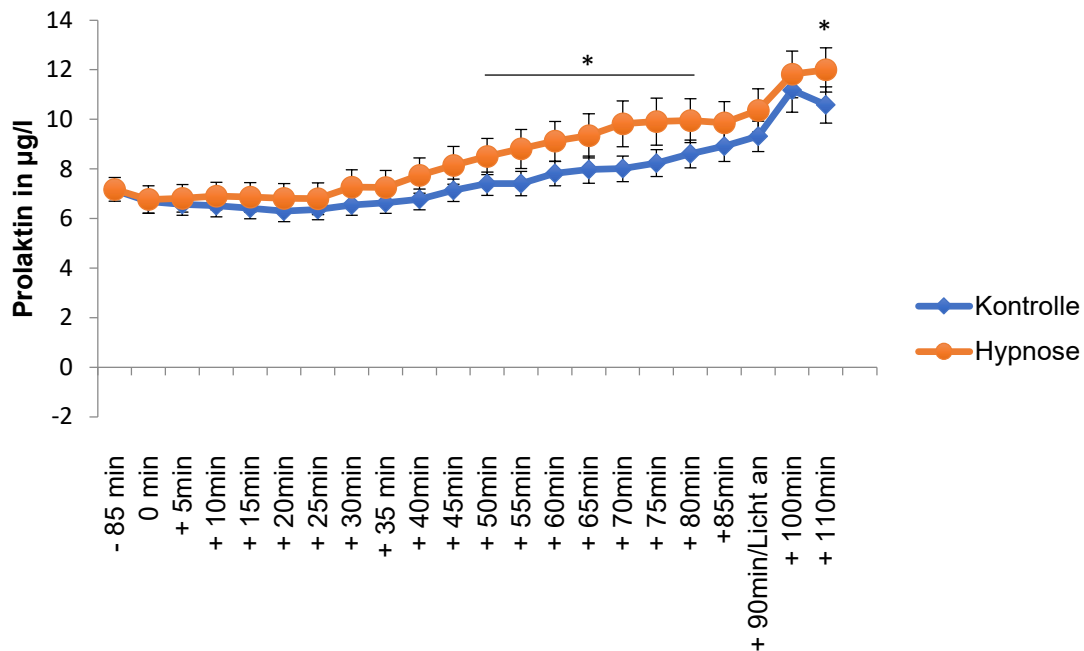


Abbildung 11: Prolaktinkonzentrationen in den verschiedenen Bedingungen

Die Grafik bildet die gemittelten Prolaktinkonzentrationen für die Kontroll- und die Hypnosebedingung ab. Alle Werte sind als Mittelwerte \pm Standardfehler angegeben. Die Prolaktinkonzentration nahm in der Hypnosebedingung signifikant höhere Werte an. Für den Faktor „Zeit“ ergab sich ein hochsignifikanter Haupteffekt. Bezüglich eines Interaktionseffekts ist lediglich ein Trend zu erkennen.

Obwohl der Interaktionseffekt lediglich ein Trend war, wurde die Berechnung von t-Tests für abhängige Stichproben explorativ vorgenommen. Das Signifikanzniveau konnte dabei für die Zeitpunkte + 50 min bis einschließlich + 80 min sowie für den Zeitpunkt + 110 min unterschritten werden, $p < 0,047$. Für den Zeitpunkt + 55 min konnte mit $p < 0,001$ ein hochsignifikantes Ergebnis erzielt werden. Statistische Trends ließen sich mit $p < 0,074$ für die Zeitpunkte + 40 min,

+ 45 min und + 90 min aufzeigen. Tabelle 6 veranschaulicht die gemittelten Prolaktinkonzentrationen und gibt eine Übersicht über die errechneten p-Werte.

Tabelle 6: Übersicht über die mittleren Prolaktinwerte sowie die p-Werte der t-Tests

		MW Kontrolle	SEM Kontrolle	MW Hypnose	SEM Hypnose	P
t1	- 85 min	7,14	0,28	7,18	0,48	0,911
t2	0 min	6,68	0,45	6,77	0,55	0,847
t3	+ 5 min	6,57	0,43	6,82	0,56	0,530
t4	+ 10 min	6,52	0,45	6,91	0,56	0,383
t5	+ 15 min	6,41	0,42	6,86	0,59	0,303
t6	+ 20 min	6,30	0,42	6,82	0,59	0,229
t7	+ 25 min	6,36	0,41	6,80	0,64	0,369
t8	+ 30 min	6,55	0,41	7,27	0,70	0,185
t9	+ 35 min	6,64	0,43	7,26	0,69	0,200
t10	+ 40 min	6,77	0,42	7,74	0,71	0,067
t11	+ 45 min	7,14	0,45	8,15	0,76	0,060
t12	+ 50 min	7,41	0,47	8,50	0,73	0,025*
t13	+ 55 min	7,41	0,49	8,81	0,79	0,008*
t14	+ 60 min	7,82	0,49	9,12	0,80	0,016*
t15	+ 65 min	7,98	0,55	9,34	0,89	0,039*
t16	+ 70 min	8,01	0,52	9,82	0,92	0,014*
t17	+ 75 min	8,24	0,54	9,91	0,95	0,025*
t18	+ 80 min	8,61	0,56	9,95	0,88	0,038*
t19	+ 85 min	8,92	0,61	9,86	0,86	0,127
t20	+ 90 min	9,32	0,61	10,36	0,87	0,074
t21	+ 100 min	11,18	0,89	11,82	0,94	0,384
t22	+ 110 min	10,58	0,73	12,00	0,89	0,047*

Mittlere Hormonkonzentrationen in µg/l aufgeschlüsselt nach Zeitpunkt und Bedingung. Angabe jeweils als Mittelwert (MW) inklusive Standardfehler (SEM). Angabe der p-Werte der jeweiligen t-Tests für abhängige Stichproben. Für t12-t18 sowie für t22 lassen sich signifikante Ergebnisse mit $p < 0,05$ erkennen.

3.4 Cortisol in den verschiedenen Bedingungen

Wie Abbildung 12 verdeutlicht, waren die Verläufe der Cortisolkonzentrationen über die Zeit in beiden Bedingungen relativ ähnlich. Das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wurde für den Faktor „Bedingung“ und die Interaktion „Bedingung x Zeit“ nicht unterschritten ($p > 0,430$). Im Gegensatz dazu ist der Haupteffekt für den Faktor „Zeit“ mit $p < 0,001$ ($F(21,441) = 24,177$) hochsignifikant. Die dargestellte Grafik veranschaulicht den dynamischen Verlauf der Cortisolkonzentration in beiden Bedingungen.

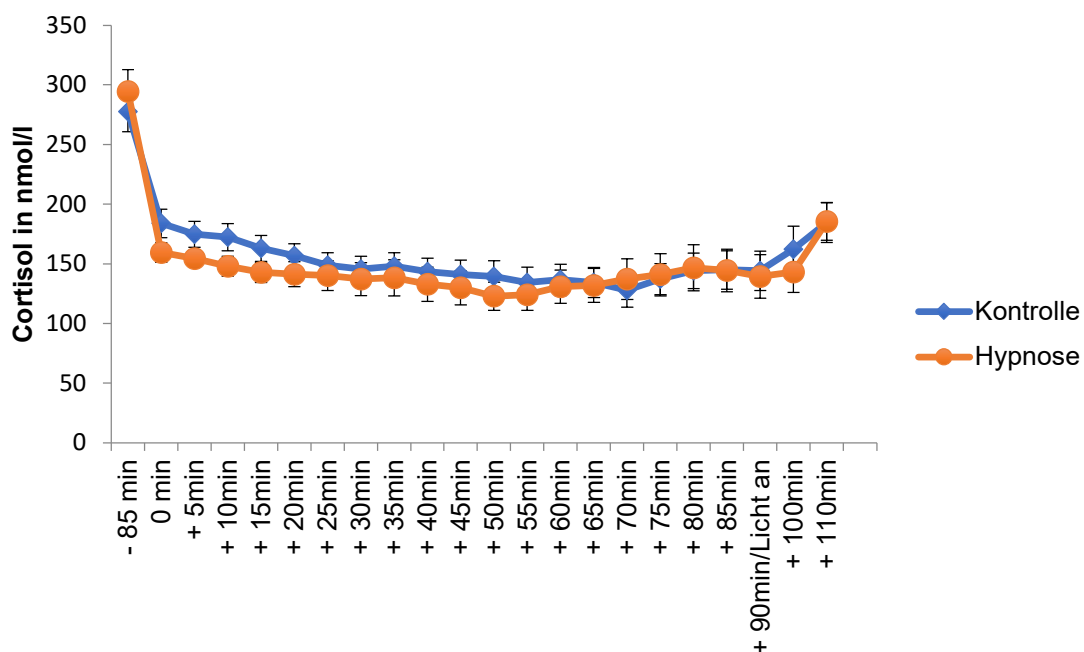


Abbildung 12: Cortisolkonzentrationen in den verschiedenen Bedingungen

Darstellung der gemittelten Hormonkonzentrationen für die Bedingungen Kontrolle und Hypnose. Die Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten sind als Mittelwerte \pm Standardfehler dargestellt. Insgesamt ergab die durchgeführte Varianzanalyse kein signifikantes Ergebnis. Lediglich für die Bedingung „Zeit“ wurde das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ unterschritten.

4 Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der durchgeführten Experimente vor dem Hintergrund des aktuellen Stands der Wissenschaft diskutiert und auf ihre Plausibilität geprüft werden. Ein besonderer Schwerpunkt soll dabei auf den anfangs aufgestellten Hypothesen liegen. Ferner sollen Limitationen der Studie aufgezeigt werden sowie mögliche Ansätze für weiterführende Forschungen formuliert werden. Ein bedeutendes Resultat der durchgeführten Studie ist die Wirksamkeit von Hypnose zur Induktion von SWS während eines Mittagsschlafs bei jungen Männern. Durch den erhöhten SWS-Anteil konnte eine Zunahme der Sekretion von GH und Prolaktin erzielt werden, während bezüglich der Freisetzung von Cortisol kein signifikanter Effekt gefunden wurde.

4.1 Effekt von Hypnose auf Tiefschlaf in der vorliegenden Studie

Zu Beginn wurde postuliert, dass sich Tiefschlaf durch Hypnose verstärken lässt, was vorausgehende Studien bereits zeigen konnten (Cordi et al., 2014, Cordi et al., 2015, Cordi et al., 2018). Erstmals wurde die Effektivität von Hypnose zur Verstärkung von Tiefschlaf an jungen, gesunden Männern während eines Mittagsschlafs untersucht. Cordi et al. konnten in einer Studie mit Mittagsschlaf, in welcher das Probandenkollektiv aus jungen, gesunden Frauen (Durchschnittsalter $23,27 \pm 3,17$ Jahre) bestand, bereits aufzeigen, dass bei hoch-suggestiblen Personen eine signifikante Zunahme der SWS-Dauer zu verzeichnen ist, wenn den Probanden Suggestionen für tieferen Schlaf gegeben werden. Die SWS-Dauer unter Hypnose war im Vergleich zur Kontrollbedingung um 81,16 % erhöht (Cordi et al., 2014), was einer absoluten Zunahme von 9,3 min im Vergleich zur Kontrollbedingung entsprach (Cordi et al., 2015). Vor diesem Hintergrund stellt die in der vorliegenden Studie gezeigte SWS-Zunahme um 6,32 min unter Hypnose zwar eine etwas geringere, aber dennoch deutliche Erhöhung dar. Die Rahmenbedingungen waren in beiden Versuchsprotokollen ähnlich. Die Probanden waren jeweils jung, gesund sowie deutsche Muttersprachler und sollten einen Mittagsschlaf von 90 min Dauer halten. Allerdings waren die Versuchspersonen in den von uns durchgeführten Experimenten männlich, womit die Verstärkung von Tiefschlaf während eines

Mittagsschlafs in hoch-suggestiblen Probanden kein geschlechtsabhängiger Effekt zu sein scheint. Cordi et al. implementierten in ihrem Versuchsprotokoll verschiedene Kontrollgruppen mit hoch- und niedrig-suggestiblen Probanden, wodurch gezeigt werden konnte, dass sowohl die Suggestibilität der Probanden, als auch die Art der gegebenen Suggestionen maßgebend für die Wirksamkeit von Hypnose sind. Niedrig-suggestible Probanden profitierten nicht; ebenso stellte sich kein signifikanter Effekt dar, wenn Suggestionen für oberflächlicheren Schlaf gegeben wurden (Cordi et al., 2014). Da in der vorliegenden Studie keine niedrig-suggestiblen Probanden inkludiert wurden und nur Suggestionen für tieferen Schlaf gegeben wurden, bleibt zu überprüfen, ob die bereits gewonnen Erkenntnisse analog auf männliche Probanden während eines Mittagsschlafs zu übertragen sind. Da die restlichen Rahmenbedingungen jedoch dieselben waren, ist dieser Schluss naheliegend. Zusätzlich gestützt wird die Annahme, dass es keinen geschlechtsabhängigen Effekt gibt, durch Ergebnisse einer Studie mit Nachtschlaf, welche mit französischsprachigen jungen Männern und Frauen durchgeführt wurde (Durchschnittsalter $22,1 \pm 2,72$ Jahre). In dieser Studie konnte bei hoch-suggestiblen Probanden eine signifikante, absolute SWS-Zunahme von 13,13 min nach Hypnose im Vergleich zur Kontrollbedingung festgestellt werden (Cordi et al., 2018). Die Differenz in min war in der vorliegenden Studie zwar geringer, in Anbetracht der niedrigeren Gesamtschlafdauer im Rahmen des Mittagsschlafs im Vergleich zu Nachtschlaf bei Cordi et al. konnte somit aber dennoch ein deutlicher Effekt gezeigt werden. In der Studie von Cordi et al. wurden die vorgespielten Audiodateien im Gegensatz zur hier beschriebenen Studie in französischer Sprache vorgetragen (Cordi et al., 2018). In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Effektivität von Hypnose auch bei deutschsprachigen Männern zu sehen ist. Generell scheint Hypnose zur Verstärkung von Tiefschlaf in hoch-suggestiblen Probandengruppen mit verschiedenen Merkmalen zu wirken. So zeigen Ergebnisse von Cordi et al. aus dem Jahr 2015, dass auch ältere Frauen (Durchschnittsalter $67,08 \pm 4,39$ Jahre) während eines Mittagsschlafs von Hypnose profitieren konnten. Die SWS-Dauer war im Vergleich zur Kontrollbedingung bei den hoch-suggestiblen Probanden um 57,69 % erhöht,

was einer absoluten Differenz der in SWS verbrachten Zeit von 8,8 min entsprach (Cordi et al., 2015). Auch diese Ergebnisse passen zu den Resultaten der vorliegenden Studie. Die etwas geringere Effizienz der Hypnose bei den inkludierten jungen Männern könnte aufgrund der relativ geringen Probandenanzahl (n = 22) zufällig zustande gekommen sein. Ein weiterer denkbarer Erklärungsansatz wäre, dass hoch-suggestible ältere Frauen möglicherweise mehr von der SWS-steigernden Hypnose profitieren als junge Männer. Im physiologischen Alterungsprozess, während dem normalerweise eine größere Schlafragmentierung bei gleichzeitig erniedrigten SWS- und REM-Anteilen auftritt (Prinz et al., 1990), könnte Hypnose somit von besonderem Vorteil sein, da die Reduktion der regenerativen Schlafphasen mit erhöhter Mortalität sowie neurokognitiver Funktionsminderung einhergehen (Espiritu, 2008).

4.2 Gemessene GH-Konzentrationen im Zusammenhang mit verstärktem Tiefschlaf

Die eingangs aufgestellte Hypothese besagt, dass die GH-Sekretion während eines Mittagsschlafs zunimmt, wenn eine Steigerung von SWS zu verzeichnen ist, was in der vorliegenden Studie mittels Hypnose induziert wurde. Diese Hypothese wurde bestätigt. Van Cauter et al. konnten zeigen, dass im mittleren Alter (36-50 Jahre) im Vergleich zum jungen Alter (16-25 Jahre) eine SWS-Reduktion am Gesamtschlafanteil zu beobachten ist, welche mit einer signifikanten Abnahme der GH-Sekretion einhergeht (Van Cauter et al., 2000). Dies verdeutlicht den positiven Zusammenhang zwischen SWS und GH. In Schlafexperimenten, welche mit jungen Männern durchgeführt wurden, war die gemessene GH-Konzentration während eines Mittagsschlafs nach Schlafdeprivation, in welchem eine SWS-Zunahme auftrat, bei gleichzeitiger Amplitudenzunahme der GH-Pulse höher als im Wachzustand. Die erhöhte GH-Sekretion erfolgte dabei vor allem in den ersten beiden Stunden des Schlafs, wobei es unerheblich war, ob der Beginn des Mittagsschlafs um 11:00 Uhr oder um 15:00 Uhr war (Pietrowsky et al., 1994). In den vorliegenden Versuchen betrug der Zeitrahmen für den Mittagsschlaf 90 min, was sich innerhalb des

Zeitraumens befindet, in welchem die GH-Sekretion am höchsten ist (Pietrowsky et al., 1994). Davidson et al. konnten während eines gewöhnlichen Nachtschlafs beobachten, dass der erste GH-Peak eine bis drei Stunden nach Schlafbeginn auftritt (Davidson et al., 1991). Bei erwachsenen Menschen wird der größte Anteil der täglich ausgeschütteten GH-Menge während des ersten Pulses sezerniert (Van Cauter et al., 1998b), was bei gesunden, jungen Männern mit normalem Tag-Nacht-Rhythmus durchschnittlich einem Anteil von 60-70 % entspricht (Van Cauter, 2004). Auch die vorliegende Studie konnte einen schnellen Anstieg der GH-Konzentration während des Schlafs aufzeigen. Zudem konnte die vorliegende Studie darstellen, dass sich die GH-Freisetzung durch erhöhten Tiefschlafanteil steigern lässt. Dies scheint plausibel im Hinblick auf Studien, in welchen der SWS-Anteil pharmakologisch gesteigert wurde. Sowohl durch Verabreichung von Ritanserin (Gronfier et al., 1996) als auch von γ -Hydroxybutyrat konnte der SWS-Anteil und folglich auch die Freisetzung von GH erhöht werden (Van Cauter et al., 1998b). Kritisch zu hinterfragen bleibt jedoch die Annahme, dass die GH-Sekretion primär durch SWS getriggert wird. In Schlafexperimenten, in welchen akustische Stimulationen genutzt wurden, um während der anfänglichen Schlafphase einen partiellen Schlafentzug in Form eines SWS-Entzugs zu erzielen, manifestierten sich die auftretenden GH-Pulse zwar mit ähnlicher Amplitude, jedoch mit kürzerer Latenz und mit einem geringeren Synchronisationslevel in Bezug auf SWS (Born et al., 1988). Folglich könnte die Dynamik der gemessenen GH-Konzentrationen zum Teil auf das Auftreten von Schlaf per se zurückzuführen sein. Zu einem ähnlichen Resultat kamen auch van Cauter et al., indem sie feststellten, dass ein Teil der nächtlichen GH-Sekretion in Abwesenheit von SWS erfolgt und im Umkehrschluss auch nicht alle SWS-Episoden mit einer GH-Freisetzung einhergehen (Van Cauter, 2004). Die in der vorliegenden Studie gemessenen signifikant höheren Konzentrationen in der Hypnosebedingung legen jedoch nahe, dass SWS einen nicht unerheblichen Einfluss ausübt. Es bleibt allerdings zu überprüfen, ob der GH-Anstieg ausschließlich durch eine Erhöhung von SWS vermittelt war oder ob möglicherweise die Hypnose selbst die Hormonsekretion beeinflusst hat. Sobrinho et al. konnten unter Hypnose mit freien Assoziationen eine positive

Korrelation zwischen der Intensität einer Emotion und der Freisetzung von GH aufzeigen (Sobrinho et al., 2003). Zudem wurde in der Vergangenheit versucht, eine Eliminierung der mentalen Stresskomponente einer kombinierten psychischen sowie physischen Belastung mittels Hypnose zu erzielen. Auch dabei konnte die GH-Sekretion im Zusammenhang mit mentalem Stress durch Hypnose modifiziert werden (Adlercreutz et al., 1982). Basierend auf der Literatur zum Zusammenhang zwischen SWS und GH ist es allerdings unwahrscheinlich, dass ein potenzieller, direkter Einfluss der Hypnose auf die GH-Freisetzung eine große Rolle in der vorliegenden Studie gespielt hat. Schließlich stellt sich die Frage, ob die Sekretion von GH eher der Steuerung durch zirkadiane Rhythmen unterliegt oder vorrangig durch den Schlaf reguliert wird. Die im vorangehenden Kapitel dargestellten Ergebnisse legen nahe, dass sich die GH-Sekretion auch tagsüber signifikant steigern lässt. Zu dieser Beobachtung gelangten auch Pietrowsky et al. mithilfe von Schlafstudien, in welchen gezeigt werden konnte, dass während eines Mittagsschlafs signifikant höhere GH-Konzentrationen im Vergleich zum Wachzustand festzustellen sind (Pietrowsky et al., 1994). Die Sekretion von GH scheint also nur zu einem geringen Ausmaß durch zirkadiane Einflüsse reguliert zu werden, da auch das Auftreten des nächtlichen GH-Peaks verhindert werden kann, wenn Probanden von Schlaf depriviert werden (Davidson et al., 1991). Ferner kann die GH-Konzentration in der späten Nacht erhöht werden, wenn Versuchspersonen einer partiellen Schlafdeprivation unterzogen werden. Redwine et al. deprivierten Probanden bis 3:00 Uhr von Schlaf und konnten feststellen, dass der GH-Peak nach verzögertem Schlafbeginn später auftritt (Redwine et al., 2000), was als Indiz dafür zu sehen ist, dass eine schlafabhängige Steigerung der GH-Sekretion zu einer beliebigen Tageszeit möglich ist. Zwar konnte auch bei nächtlicher Schlafdeprivation zur üblichen Schlafenszeit ein signifikanter GH-Puls festgestellt werden, zu Beginn des nachfolgenden Erholungsschlafs war jedoch eine größere Pulsamplitude zu verzeichnen (Gronfier and Brandenberger, 1998). Dies legt nahe, dass zirkadiane Regulationsmechanismen zwar nicht völlig fehlen, der Einfluss des Schlafs auf die GH-Sekretion allerdings dominiert.

4.3 Gemessene Prolaktinkonzentrationen im Zusammenhang mit verstärktem Tiefschlaf

Bezüglich der Sekretion von Prolaktin wird angenommen, dass Schlaf und vor allem SWS förderlich wirken, weshalb postuliert wurde, dass in der Hypnosebedingung bei erhöhtem SWS eine Zunahme der Prolaktinkonzentration zu erwarten ist. Diese Hypothese wurde bestätigt. Bereits in der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass SWS mit nächtlicher Prolaktinfreisetzung assoziiert ist (Linkowski et al., 1998) und dass der größte Anteil der nächtlichen Sekretion innerhalb des ersten Viertels des Schlafzyklus während der Non-REM-Phase stattfindet (Beck and Marquetand, 1976). Denkbar wäre jedoch auch die Förderung der Prolaktinsekretion durch Schlaf an sich. So konnten Parker et al. zeigen, dass auch im späteren Verlauf des Schlafs mit abnehmenden SWS-Anteil Sekretionspulse zu beobachten sind (Parker et al., 1974). Da die Gesamtschlafdauer in der vorliegenden Studie allerdings nur 90 min betrug, darf angenommen werden, dass innerhalb dieses Zeitrahmens noch der Einfluss von SWS überwiegt, welcher zu Schlafbeginn einen höheren Anteil der Gesamtschlafzeit als im späteren Verlauf ausmacht (Carskadon, 2011). Sassin et al. konnten zeigen, dass der initiale Anstieg von Prolaktin während der ersten 90 min nach Schlafbeginn beziehungsweise im Durchschnitt nach 43 min mit nachfolgendem Maximum nach weiteren 30 min auftritt (Sassin et al., 1973). In Analogie dazu erwiesen sich sowohl die Veränderung der Prolaktinkonzentration über die Zeit als auch die explorativ berechneten t-Tests für abhängige Stichproben für den Zeitraum + 40 min bis + 80 min als signifikant; für den Zeitraum + 45 min bis + 70 min konnte sogar $p = 0,01$ unterschritten werden. Im Hinblick auf die Regulationsmechanismen der Prolaktinfreisetzung ist zu betrachten, welche Rolle der Schlafzyklus und zirkadiane Prozesse spielen. Linkowski et al. konnten feststellen, dass zusätzlich zur Steuerung durch den Schlaf eine schlafunabhängige, zirkadiane Rhythmik vorhanden ist, welche jedoch in Bezug auf die sezernierte Prolaktinmenge bei Frauen von größerer Relevanz ist (Linkowski et al., 1998). Bei diesen ändert sich das tägliche Sekretionsmuster je nach Zykluszeitpunkt hin zu einem zweigipfligen Verlauf während der Lutealphase (Morris et al., 2012). In der vorliegenden Studie wurden

nur männliche Probanden inkludiert, um diesbezügliche Störeffekte auszuschließen und vergleichbare Bedingungen zwischen allen Probanden schaffen zu können. Morris et al. postulierten, dass der Einfluss des Schlafs auf die Prolaktinsekretion gegenüber zirkadianen Effekten überwiegt (Morris et al., 2012), was die hier festgestellten Effekte ebenfalls nahelegen, da auch bei Schlaf am Tag eine relevante Prolaktinsekretion zu verzeichnen war. Nach Parker et al. erfolgt die schlafabhängige Sekretion episodisch in Relation zu REM-Non-REM-Zyklen, wobei das Auftreten von REM jeweils einen Nadir beziehungsweise Richtungswechsel markiert (Parker et al., 1974). In der vorliegenden Studie wurde das Licht um ca. 15:00 Uhr gelöscht, was bei den inkludierten Probanden mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus einer deutlichen Zeitverschiebung gegenüber der üblichen Schlafenszeit entsprach. Auch in vorhergehenden Experimenten konnte gezeigt werden, dass Schlaf während des Tages mit einer Freisetzung von Prolaktin einhergeht (Weitzman, 1976), wobei es irrelevant zu sein scheint, ob die Verschiebung 3, 6 oder 12 Stunden beträgt (Sassin et al., 1973). Der wichtigste Inhibitor der Prolaktinfreisetzung ist Dopamin, jedoch scheint der nächtliche Prolaktinanstieg nicht unbedingt auf wegfallende Dopamininhibition zurückzuführen zu sein, da Salvador et al. ähnliche Ausmaße der Dopamininhibition bei verschiedenen Prolaktinkonzentrationen am Tag sowie in der Nacht beobachten konnten (Salvador et al., 1988). Auf Grundlage dieser Erkenntnis kann vermutet werden, dass die sich verändernde Prolaktinkonzentration im Tagesverlauf möglicherweise auch maßgeblich durch den Schlaf-Wach-Rhythmus und weniger durch Dopamin beeinflusst wird. Die Prolaktinfreisetzung nimmt nach einer 24-stündigen Wachheit ab, was mit einer steigenden Dopaminfreisetzung nach diesem Zeitintervall einhergeht (Arnal et al., 2016). In der vorliegenden Schlafstudie betrug der Abstand zum letzten vorausgehenden Schlaf jedoch weniger als 12 Stunden, weshalb gemutmaßt werden kann, dass die Inhibition durch Dopamin in diesem Zeitraum noch keine allzu relevante Stellung einnimmt. Das zugrunde gelegte Protokoll der vorliegenden Studie sah als Zeitpunkte der Messung der Prolaktinkonzentration lediglich die Zeit während beziehungsweise kurz vor und kurz nach dem Mittagsschlaf vor. Es bleibt also zu überprüfen, ob Auswirkungen des zwischen

zwei normalen Schlafzyklen interponierten Mittagsschlafs auf die nachfolgenden Schlafzyklen bestehen. Bei verschobenem Schlafbeginn konnten in der Vergangenheit unterschiedliche Phänomene beobachtet werden. Es gibt zum einen Anhalt dafür, dass bei verschobenem Schlafbeginn keine erhöhte Prolaktinsekretion zur üblichen Schlafenszeit stattfindet (Sassin et al., 1973), während andere Studien einen Sekretionspuls zur üblichen Schlafenszeit verzeichnen konnten (Spiegel et al., 1994). In einer Schlafstudie, welche Nachtarbeiter und Personen mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus, deren Schlafbeginn um 8 Stunden verschoben wurde, vergleichend betrachtete, konnte festgestellt werden, dass in beiden Gruppen ein nächtlicher Peak auftrat. Dieser war jedoch in der Amplitude geringer als ein Puls während eines normalen Nachtschlafs. Zudem konnte sich in der Sekretionsphase des konsekutiv folgenden Mittagsschlafs keine Plateaubildung im Sinne einer anhaltenden starken Erhöhung der Prolaktinkonzentration während des Schlafs zeigen, wie sie bei physiologischem Schlaf-Wach-Rhythmus auftritt (Spiegel et al., 1996). Daran wird ersichtlich, dass Schlaf unabhängig von der Tageszeit förderlich auf die Freisetzung von Prolaktin wirkt, während gleichzeitig bei Nacht ein stärkeres Ansprechen auf Sekretionsstimuli beziehungsweise eine anteilige Regulation durch zirkadiane Rhythmen vorhanden zu sein scheint. In der vorliegenden Studie liegt kein Vergleich der nächtlichen Prolaktinkonzentrationen der Probanden vor. Es bleibt folglich zu überprüfen, wie groß die Steigerung der Hormonsekretion im Vergleich zum nächtlichen Hormonsekretionsprofil ist und ob die Steigerung durch Hypnose während eines Nachtschlafs einen stärkeren Effekt hervorrufen könnte. Mithilfe der durchgeführten Experimente konnte gezeigt werden, dass durch eine hypnoseinduzierte SWS-Steigerung während eines Mittagsschlafs bei jungen Männern eine Zunahme der Prolaktinsekretion zu erreichen ist. Ob dieser Effekt ebenfalls auf Frauen und ältere Personen übertragen werden kann, stellt einen Ansatzpunkt für weiterführende Studien dar. Bei jungen Frauen konnten insgesamt höhere Prolaktinspiegel verzeichnet werden als bei Männern (Latta et al., 2005). Ferner konnte festgestellt werden, dass bei älteren Erwachsenen während der Nacht eine niedrigere Pulsamplitude auftritt (Greenspan et al., 1990) und dass die schlafassoziierte Prolaktinsekretion

um rund die Hälfte reduziert ist (Latta et al., 2005). Jedoch konnten ältere Personen mehr von einer Metoclopramidgabe zur Steigerung der Prolaktinsekretion profitieren, was sich in einer verhältnismäßig stärkeren Zunahme der mittleren Prolaktinkonzentration sowie der Pulsamplitude manifestierte (Greenspan et al., 1990). Ob sich die Prolaktinsekretion älterer Personen durch Hypnose relevant steigern lässt, bleibt zu überprüfen.

4.4 Gemessene Cortisolkonzentrationen im Zusammenhang mit verstärktem Tiefschlaf

Eingangs wurde die Hypothese aufgestellt, dass die durch Hypnose hervorgerufene Zunahme von SWS eine Supprimierung von Cortisol bedingt. Diese Annahme konnte jedoch nicht bestätigt werden. Lediglich der Faktor „Zeit“ wurde signifikant, was den dynamischen Verlauf der Cortisolkonzentrationen widerspiegelt. Die Freisetzung von Cortisol schwankt im Tagesverlauf und folgt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Nadir gegen Mitternacht und einem konsekutiven Anstieg, welcher etwa zwei bis drei Stunden nach Schlafbeginn einsetzt und gegen neun Uhr am Morgen seinen Höhepunkt erreicht (Buckley and Schatzberg, 2005). Diese zirkadiane Rhythmik scheint robust zu sein und nimmt im Vergleich zum supprimierenden Effekt des Schlafs eine größere Rolle ein (Morris et al., 2012). Weitzman et al. postulierten sogar, dass der Anteil der Gesamtcortisolsekretion, welcher durch den Schlaf reguliert wird, lediglich etwa 10-15 % beträgt (Weitzman et al., 1983). Insofern scheint es plausibel, dass die durchgeführten Experimente zwar in Bezug auf den zeitlichen Verlauf verschiedene Hormonkonzentrationen zeigen konnten, jedoch keinen signifikanten Unterschied bezüglich der unterschiedlichen Bedingungen darstellen konnten. Die Dynamik der Cortisolkonzentration ist jedoch nicht ausschließlich auf zirkadiane Effekte zurückzuführen, sondern auch auf den Wechsel zwischen verschiedenen Schlafstadien. Die Freisetzung von Cortisol wird bei Auftreten von SWS gehemmt (Follenius et al., 1992), während REM-Schlaf mit einer erhöhten Sekretion korreliert ist (Weitzman et al., 1971). Der Anstieg von Cortisol konnte zwar nicht in allen Studien klar mit einem spezifischen Schlafstadium assoziiert werden, doch er geht mit einem erhöhtem

Wach-Anteil einher (Follenius et al., 1992). Folglich kann angenommen werden, dass der Wechsel zwischen den verschiedenen Schlafstadien einen Beitrag zur Dynamik der Cortisolsekretion leistet. Die hier beschriebenen Experimente konnten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen zeigen, obwohl die Hypnosebedingung mit einer Zunahme von SWS einherging. Vgontzas et al. konnten feststellen, dass nach einer Schlafdeprivation im folgenden Erholungsnachtschlaf bei erhöhtem SWS-Anteil eine konsekutive Abnahme der Cortisolfreisetzung zu verzeichnen ist. Es zeigten sich sowohl eine Verminderung der mittleren 24-Stunden-Konzentration als auch der Pulsamplituden bei gleichbleibender Pulsfrequenz (Vgontzas et al., 1999). Auch Besedovsky et al. konnten eine Abnahme der Cortisolfreisetzung um 15 % innerhalb der ersten Stunde des Schlafs feststellen, wenn das Auftreten von sogenannten slow oscillations (langsame, elektroenzephalographisch messbare Wellen, die charakteristisch für SWS sind) mittels einer spezifischen closed-loop Stimulation verstärkt wurde (Besedovsky et al., 2017). Andere Schlafstudien, in welchen während einer Nacht eine partielle Schlafdeprivation durchgeführt wurde, ergaben jedoch keine signifikante Abnahme der Cortisolsekretion unter Deprivationsbedingungen (Follenius et al., 1992). Da diese Studien jedoch mit Nachtschlaf durchgeführt wurden, sind sie nur bedingt auf die durchgeführten Experimente übertragbar, da der Einfluss der zirkadianen Regulationsmechanismen eine relevante Stellung einnimmt. Die beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass eine erhöhte SWS-Dauer während eines eineinhalbstündigen Mittagsschlafs nicht ausreichend ist, um eine messbare Suppression von Cortisol zu erzielen. Bereits bestehende Forschungsansätze zur Betrachtung des Einflusses von Schlaf während des Tages auf die Cortisolsekretion zeigen unterschiedliche Ergebnisse auf. Eine Schlafstudie, in welcher junge Frauen und Männer nach einer Nacht des Schlafentzugs einen zweistündigen Mittagsschlaf halten sollten, konnte etwa eine signifikante Reduktion des Cortisolspiegels während des Mittagsschlafs verzeichnen, welche mit einem nachfolgenden Konzentrationsanstieg einherging (Vgontzas et al., 2007). In der vorliegenden Studie ging jedoch keine Nacht des Schlafentzugs voraus, weshalb möglicherweise ein niedrigeres homöostatisches

Schlafbedürfnis mit verhältnismäßig geringerer SWS-Zunahme auftrat. Auch bei Weitzman et al. ging einem Tagesschlaf von 12:00 bis 20:00 Uhr eine Episode der Schlafdeprivation voraus. In den ersten vier Stunden des Mittagsschlafs konnte eine Reduktion der Cortisolsekretion beobachtet werden; die gemessenen Hormonkonzentrationen waren niedriger als jene zur selben Zeit im Wachzustand. Eine entsprechende Suppression durch Schlaf konnte jedoch nicht erzielt werden, wenn die letzte Schlafepisode lediglich vier Stunden zurücklag (Weitzman et al., 1983). Möglicherweise war der Abstand zum letzten Nachtschlaf in der vorliegenden Studie zu gering, um einen relevanten Effekt zu erzielen, da die Probanden in der Nacht vor dem Experiment normal schlafen durften und keinem Schlafentzug ausgesetzt wurden. Ferner muss auch an dieser Stelle der Einfluss der zirkadianen Rhythmik beachtet werden. Dass dieser eine nicht zu vernachlässigende Effektstärke hat, zeigt eine Studie mit Nachtarbeitern, welche darstellen konnte, dass die Akrophase der Cortisolsekretion lediglich eine minimale Verschiebung gegenüber derjenigen von Personen mit normalem Schlaf-Wach-Rhythmus aufweist. Ferner waren die Amplituden sowie die Gesamtmenge des sezernierten Cortisols ähnlich (Roden et al., 1993). Auch Caufriez et al. konnten einen erheblichen Einfluss der zirkadianen Regulationsmechanismen feststellen. Bei um acht Stunden nach vorne verschobenem Schlaf trat der Cortisolnadir zwar früher auf, die Akrophase blieb jedoch ähnlich wie unter Baseline-Bedingungen, womit letztlich die Zeitdauer des Konzentrationsanstiegs verlängert wurde. Der 24-Stunden-Gesamtwert war zwar leicht erhöht gegenüber der Kontrollbedingung; dieser Anstieg konnte jedoch nicht das Signifikanzniveau unterschreiten (Caufriez et al., 2002). Die ausbleibende Suppression von Cortisol durch Schlaf könnte in der vorliegenden Studie außerdem teilweise auf die Nahrungsaufnahme vor dem Schlaf zurückgeführt werden, da die Probanden gegen 12:00 Uhr ein Mittagessen erhielten. Der Abstand zum nachfolgenden Mittagsschlaf war möglicherweise nicht groß genug, um den Einfluss einer nahrungsassoziierten Cortisol-Sekretion zu unterbinden (Van Cauter et al., 1992). Quigley et al. beobachteten, dass eine tageszeitenabhängige Synchronisation der Cortisolsekretion mit der Nahrungsaufnahme erfolgt. Durch ein Mittagessen um

12:00 Uhr konnte in der Studie von Quigley et al. ein Cortisolpuls mit einem Peak etwa 45 min später induziert werden, während durch eine Nahrungsaufnahme am Abend keine relevante Cortisolfreisetzung hervorgerufen werden konnte (Quigley and Yen, 1979). Gegen die Annahme, dass die Nahrungsaufnahme in der vorliegenden Studie für die Cortisolkonzentration im Schlaf von Bedeutung war, spricht jedoch, dass ein initialer Abfall der Cortisolkonzentration nach dem Löschen des Lichts beobachtet werden konnte. Nach dem Anschalten des Lichts war in beiden Bedingungen der vorliegenden Studie eine Zunahme der Cortisolkonzentration festzustellen; zum Zeitpunkt + 110 min war sogar die im zeitlichen Verlauf zweithöchste gemessene Konzentration festzustellen. Dies lässt sich im Rahmen der sogenannten „Cortisol awakening response“ erklären, die den in den ersten 30-45 min nach dem Aufwachen stattfindenden, deutlichen Anstieg der Cortisolfreisetzung darstellt, welcher mit geringerer Amplitude auch nach einem Schlaf während des Tages auftritt (Devine and Wolf, 2016). In der vorliegenden Schlafstudie wurden nur junge, gesunde Männer betrachtet. Da die durchschnittlichen Cortisolspiegel im Alter zwischen 20 und 80 Jahren jedoch im Schnitt um 20-50 % ansteigen (Van Cauter et al., 1996), wäre es interessant zu überprüfen, wie sich das Zusammenwirken von Hypnose und einem Mittagsschlaf im Speziellen bei Älteren auswirkt. Möglicherweise lässt sich bei erhöhten Basalwerten von Cortisol eher eine Supprimierung erreichen, während bei den jungen Probanden mit niedrigeren Cortisolspiegeln in der vorliegenden Studie kein Effekt erzielt werden konnte. Ferner konnten bei prämenopausalen Frauen etwas niedrigere morgendliche Cortisolwerte als bei gleichaltrigen Männern festgestellt werden (Van Cauter et al., 1996), weshalb es durchaus auch interessant wäre, vergleichbare Studien mit jungen Frauen durchzuführen.

4.5 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben möglicherweise auch klinische Relevanz. Carroll et al. stellten fest, dass ein GH-Mangel unter anderem zu depressiver Verstimmung sowie vermindertem psychischem Wohlbefinden führen kann (Carroll et al., 1998). Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob sich die hier verwendete Hypnose dazu eignet, um bei vorhandenem GH-Mangel

eine Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen. Darüber hinaus spielt GH eine zentrale Rolle im Rahmen der Regulation von Immunabwehr und Entzündung (Heemskerk et al., 1999). Das Hormon fördert sowohl die Antikörpersynthese als auch die durch T-Zellen vermittelte Zytolyse und die Aktivität Natürlicher Killerzellen (Kelley, 1990). Heemskerk et al. konnten feststellen, dass GH nicht nur Effekte auf die angeborene, sondern auch die erworbene Immunabwehr ausübt. So ist GH über IGF-1 an der Differenzierung und Proliferation myeloischer Zellen beteiligt und fördert die Interaktion von reifen Immunzellen mit Antigenen. Ferner spielt GH eine Rolle bei der Regulation der Lymphopoese sowie der Differenzierung von Progenitorzellen (Heemskerk et al., 1999). Lange et al. konnten darstellen, dass eine höhere GH-Konzentration im Schlaf in der Nacht nach einer Impfung gegen Hepatitis A mit einer stärkeren Impfantwort assoziiert war. Es wird vermutet, dass das durch Schlaf induzierte proinflammatorische Hormonmilieu zu einer Erhöhung des Anteils an Antigen-spezifischen T-Zellen und der Antikörpertiter geführt hat (Lange et al., 2011). Hypnose könnte in diesem Zusammenhang zur Verbesserung der Impfantwort, etwa bei Menschen mit Schlafproblemen, beitragen. Ein vielseitig einsetzbarer klinischer Anwendungsbereich von Hypnose wäre somit die Verbesserung des Immunsystems durch den Mediatoreffekt von GH. Hypnose zur Steigerung der GH-Freisetzung könnte auch zur begleitenden Therapie eines GH-Mangels zur Anwendung kommen. Bei Patienten mit einer GH-Defizienz mit Beginn im Kindesalter konnte festgestellt werden, dass eine Substitution langfristig mit einer verbesserten Gedächtnisleistung einhergeht (Deijen et al., 1998). Zudem bestehen Hinweise für einen positiven Zusammenhang hoher GH-Spiegel in der späten Jugend und dem jungen Erwachsenenalter mit der Reifung neuronaler Verbindungen (Wass and Reddy, 2010). Die Verbesserung der kognitiven Leistungen durch Hypnose ist jedoch im Vergleich zu einer medikamentösen Substitution eher als geringfügig einzustufen. Auch im natürlichen Alterungsprozess könnte von einer GH-Erhöhung profitiert werden, da bei sinkender Hormonkonzentration eine Abnahme der Proteinsynthese sowie der Knochendichte zu verzeichnen ist (Corpas et al., 1993). Da GH zahlreiche weitere Funktionen erfüllt, könnte im Folgenden untersucht werden, welche

zusätzlichen Verbesserungen für die Gesundheit durch Hypnose erzielt werden könnten. Ein möglicher Anwendungsbereich wäre etwa das kardiovaskuläre Risikoprofil, auf welches sich eine GH-Defizienz negativ auswirken kann (Rosen et al., 1993).

Darüber hinaus könnte auch von einer durch Hypnose hervorgerufenen Erhöhung von Prolaktin profitiert werden, da Prolaktin maßgeblich an der Immunabwehr beteiligt ist. Es beeinflusst die Proliferation und Differenzierung von Immunzellen (Grattan and Kokay, 2008, Vera-Lastra et al., 2002) und übt stimulierende Effekte auf Zellen der Immunabwehr, wie etwa T-Zellen, B-Zellen, Natürliche Killerzellen und Antigen-präsentierende Zellen, aus (Yu-Lee, 2002). Es gibt bereits Hinweise darauf, dass Prolaktin für die Immunantwort auf eine Impfung förderlich ist. So legen Untersuchungen nahe, dass Prolaktin, ähnlich wie GH, an der schlafabhängigen Verstärkung von Impfantworten beteiligt ist (Lange et al., 2011). Besonders interessant ist auch die Fragestellung, wie vor allem Männer von einer Prolaktinerhöhung profitieren könnten. Da die hypophysäre Prolaktinexpression durch Östrogene beeinflusst wird und Frauen ohnehin höhere basale Prolaktinspiegel aufweisen, haben diese zum einen eine höhere Prävalenz an Autoimmunerkrankungen (Yu-Lee, 2002), zum anderen aber auch ein besseres Gesamtüberleben nach schweren Verletzungen (Morris et al., 1990). Zu beachten ist, dass der Prolaktinanstieg im Rahmen der Hypnose bei unseren gesunden, jungen Probanden nur sehr gering war und daher nicht von einer direkten klinischen Bedeutung auszugehen ist. Allerdings könnte eine wiederholte Steigerung von Prolaktin durch Hypnose durchaus stärkere Effekte aufweisen, insbesondere bei älteren Menschen, bei denen die schlafassoziierte Prolaktinfreisetzung reduziert ist (van Coevorden et al., 1991).

4.6 Fazit und Ausblick

Hypnose erweist sich als einfaches und wirksames Mittel zur Verstärkung von Tiefschlaf und in der Folge auch zur Förderung der Sekretion von GH und Prolaktin. Es konnte gezeigt werden, dass junge, gesunde Männer mit hoher Suggestibilität während eines Mittagsschlafs von der Hypnose profitieren.

Weiterführende Studien könnten weibliche Probanden oder ältere Personengruppen inkludieren, um der Frage nachzugehen, ob diese ein in ähnlicher Weise beeinflussbares Hormonfreisetzungprofil aufweisen. Ferner könnten Studien mit Nachtschlaf genutzt werden, um eine Reduktion des Einflusses zirkadianer Störeffekte zu erzielen. In diesem Zusammenhang wäre auch die Fragestellung interessant, ob sich Cortisol während des Nachtschlafs durch eine hypnoseinduzierte SWS-Zunahme in relevanter Höhe supprimieren ließe. Denkbar wäre auch ein Forschungsansatz mit einer vorausgehenden Schlafdeprivation. Bei damit einhergehendem erhöhten Schlafbedürfnis könnte betrachtet werden, wie sich diese auf die Ansprechbarkeit auf und die Wirksamkeit von Hypnose zur Induktion von Tiefschlaf und die darauffolgende Hormonsekretion auswirkt. Weitere denkbare Abwandlungen des Studienprotokolls wären beispielsweise eine Vergrößerung des Abstands der Nahrungsaufnahme vor dem Mittagsschlaf oder eine zeitliche Verschiebung des Schlafbeginns. Es ist bekannt, dass SWS ein proinflammatorisches Milieu bei gleichzeitig niedrigen Konzentrationen antiinflammatorischer Hormone fördert (Besedovsky et al., 2012). Es wird angenommen, dass es im SWS hormonell bedingt zu einer Umverteilung von Lymphozyten in lymphatische Organe kommt, wodurch zellspezifische immunologische Funktionen erfüllt werden (Besedovsky et al., 2017, Besedovsky et al., 2019). Daher könnte im Verlauf evaluiert werden, ob sich Hypnose zur Verstärkung von Tiefschlaf positiv auf das Immunsystem auswirkt.

Mittels der vorliegenden Studie konnten die kurzfristigen Effekte von Hypnose auf den Tiefschlaf und die Freisetzung der Hormone GH, Prolaktin und Cortisol aufgezeigt werden. Eine Vergrößerung des Beobachtungszeitraums oder eine Erhöhung der Anzahl der Hypnoseanwendungen wäre denkbar, um die langfristigen Auswirkungen zu betrachten und möglicherweise einen therapeutischen Nutzen, etwa für Menschen mit Schlafstörungen oder Schichtarbeiter, zu erzielen.

Es konnten nur hoch-suggestible Personen in die Studie eingeschlossen werden, da nur diese auf Hypnose zur Verstärkung von Tiefschlaf ansprechen. Somit

kommt Hypnose vorerst noch nicht als therapeutische Option für die breite Masse infrage und bleibt in ihrer Anwendung auf spezifische Personengruppen limitiert.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss hypnotischer Suggestionen zur Verstärkung von Tiefschlaf (engl. slow-wave sleep, SWS) auf die Freisetzung der Hormone Somatotropin (engl. growth hormone, GH), Prolaktin und Cortisol betrachtet. Das Probandenkollektiv bestand aus jungen, hoch-suggestiblen Männern, welche während dem Einschlafen einen Hypnosetext hörten, welcher dazu dienen sollte, die SWS-Dauer während eines Mittagsschlafs zu erhöhen. In einer Kontrollbedingung hörten die Probanden beim Einschlafen einen neutralen Text. In beiden Bedingungen erfolgten in regelmäßigen Abständen Blutentnahmen zur Bestimmung der Konzentrationen von GH, Prolaktin und Cortisol. Zudem erfolgte eine Schlafstadienanalyse mittels elektroenzephalografischer Aufzeichnung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten zeigen, dass sich die SWS-Dauer während eines Mittagsschlafs durch hypnotische Suggestionen signifikant erhöhen lässt, was mit einem konsekutiven Anstieg der Hormone GH und Prolaktin einhergeht. Die Cortisolsekretion war dagegen durch die Hypnose unbeeinflusst.

Die dargestellte Erhöhung des Tiefschlafanteils bestätigt die Ergebnisse vorausgehender Studien. Hypnose zur Steigerung der Sekretion von GH und Prolaktin wird durch die vorliegenden Ergebnisse in eine neue Perspektive gerückt, während die ausbleibende Supprimierung der Cortisolfreisetzung durch Hypnose vor allem dadurch erklärt werden kann, dass zirkadiane Effekte die Regulation stärker beeinflussen als Schlaf.

Durch die hypnoseinduzierte Erhöhung der Hormone GH und Prolaktin entstehen multiple klinische Anwendungsbereiche. Als möglicher Ansatzpunkt für nachfolgende Studien käme beispielsweise die Betrachtung der Auswirkungen der Hypnose auf Immunfunktionen in Frage, welche von diesen beiden Hormonen profitieren.

Insgesamt stellt Hypnose bei hoch-suggestiblen Personen eine einfache sowie effiziente Methode zur Verstärkung von Tiefschlaf und Manipulation des assoziierten hormonellen Milieus dar.

6 Literaturverzeichnis

- ADLERCREUTZ, H., KUOPPASALMI, K., NARVANEN, S., KOSUNEN, K. & HEIKKINEN, R. 1982. Use of hypnosis in studies of the effect of stress on cardiovascular function and hormones. *Acta Med Scand Suppl*, 660, 84-94.
- ARNAL, P. J., DROGOU, C., SAUVET, F., REGNAULD, J., DISPERSYN, G., FARAUT, B., MILLET, G. Y., LEGER, D., GOMEZ-MERINO, D. & CHENNAOUI, M. 2016. Effect of Sleep Extension on the Subsequent Testosterone, Cortisol and Prolactin Responses to Total Sleep Deprivation and Recovery. *J Neuroendocrinol*, 28, 12346.
- BEAR, M. F., CONNORS, B. W. & PARADISO, M. A. 2009. Gehirnrhythmen und Schlaf. *Neurowissenschaften*. 3 ed. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- BECK, U. & MARQUETAND, D. 1976. Effects of selective sleep deprivation on sleep-linked prolactin and growth hormone secretion. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970)*, 223, 35-44.
- BECKER, P. M. 2015. Hypnosis in the Management of Sleep Disorders. *Sleep Med Clin*, 10, 85-92.
- BESEDOVSKY, L., LANGE, T. & BORN, J. 2012. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*, 463, 121-37.
- BESEDOVSKY, L., LANGE, T. & HAACK, M. 2019. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*, 99, 1325-1380.
- BESEDOVSKY, L., NGO, H. V., DIMITROV, S., GASSENMAIER, C., LEHMANN, R. & BORN, J. 2017. Auditory closed-loop stimulation of EEG slow oscillations strengthens sleep and signs of its immune-supportive function. *Nat Commun*, 8, 1984.
- BIRBAUMER, N. & SCHMIDT, R. F. 2007. Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30 ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- BONGARTZ, W. 1980. Harvard Hypnosetest für Gruppen, Form A. (Harvard GroupScale of Hypnotic Susceptibility, Form A.). Konstanz: University of Konstanz.
- BORBELY, A. A. 2001. From slow waves to sleep homeostasis: new perspectives. *Arch Ital Biol*, 139, 53-61.
- BORBELY, A. A. & ACHERMANN, P. 1999. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. *J Biol Rhythms*, 14, 557-68.
- BORN, J. & FEHM, H. L. 2000. The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health*, 2, 25-38.
- BORN, J., MUTH, S. & FEHM, H. L. 1988. The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of growth hormone (GH) and cortisol. *Psychoneuroendocrinology*, 13, 233-43.
- BOSCHETTI, M., AGOSTI, S., ALBANESE, V., CASALINO, L., TETI, C., BEZANTE, G. P., BRUNELLI, C., ALBERTELLI, M. & FERONE, D. 2017. One-year GH replacement therapy reduces early cardiac target organ damage (TOD) in adult GHD patients. *Endocrine*, 55, 573-581.
- BRIDGES, R. S. 2018. Prolactin: Regulation and Actions. *Oxford Research Encyclopedia of Neuroscience*.

- BUCKLEY, T. M. & SCHATZBERG, A. F. 2005. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 3106-14.
- BULIMAN, A., TATARANU, L. G., PAUN, D. L., MIRICA, A. & DUMITRACHE, C. 2016. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*, 9, 12-18.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., 3RD, MONK, T. H., BERMAN, S. R. & KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- CARROLL, P. V., CHRIST, E. R., BENGTSSON, B. A., CARLSSON, L., CHRISTIANSEN, J. S., CLEMMONS, D., HINTZ, R., HO, K., LARON, Z., SIZONENKO, P., SONKSEN, P. H., TANAKA, T. & THORNE, M. 1998. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 382-95.
- CARSKADON, M. A. D., W.C. 2011. Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*, 5, 16-26.
- CAUFRIEZ, A., MORENO-REYES, R., LEPROULT, R., VERTONGEN, F., VAN CAUTER, E. & COPINSCHI, G. 2002. Immediate effects of an 8-h advance shift of the rest-activity cycle on 24-h profiles of cortisol. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, E1147-53.
- CHEN, P. Y., LIU, Y. M. & CHEN, M. L. 2017a. The Effect of Hypnosis on Anxiety in Patients With Cancer: A Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs*.
- CHEN, X., YANG, R., GE, L., LUO, J. & LV, R. 2017b. Hypnosis in the Treatment of Major Depression: An Analysis of Heart Rate Variability. *Int J Clin Exp Hypn*, 65, 52-63.
- COPINSCHI, G., LEPROULT, R. & SPIEGEL, K. 2014. The important role of sleep in metabolism. *Front Horm Res*, 42, 59-72.
- CORDI, M. J., HIRSIGER, S., MERILLAT, S. & RASCH, B. 2015. Improving sleep and cognition by hypnotic suggestion in the elderly. *Neuropsychologia*, 69, 176-82.
- CORDI, M. J., ROSSIER, L. & RASCH, B. 2018. Improving night-time sleep with hypnotic suggestions.
- CORDI, M. J., SCHLARB, A. A. & RASCH, B. 2014. Deepening sleep by hypnotic suggestion. *Sleep*, 37, 1143-52, 1152A-1152F.
- CORPAS, E., HARMAN, S. M. & BLACKMAN, M. R. 1993. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev*, 14, 20-39.
- DAL, J., LEISNER, M. Z., HERMANSEN, K., FARKAS, D. K., BENGTSEN, M., KISTORP, C., NIELSEN, E. H., ANDERSEN, M., FELDT-RASMUSSEN, U., DEKKERS, O. M., SORENSEN, H. T. & JORGENSEN, J. O. L. 2018. Cancer Incidence in Patients With Acromegaly: A Cohort Study and Meta-Analysis of the Literature. *J Clin Endocrinol Metab*, 103, 2182-2188.

- DAVIDSON, J. R., MOLDOFSKY, H. & LUE, F. A. 1991. Growth hormone and cortisol secretion in relation to sleep and wakefulness. *J Psychiatry Neurosci*, 16, 96-102.
- DE BENEDITTIS, G. 2015. Neural mechanisms of hypnosis and meditation. *J Physiol Paris*, 109, 152-164.
- DEIJEN, J. B., DE BOER, H. & VAN DER VEEN, E. A. 1998. Cognitive changes during growth hormone replacement in adult men. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 45-55.
- DEVINE, J. K. & WOLF, J. M. 2016. Determinants of cortisol awakening responses to naps and nighttime sleep. *Psychoneuroendocrinology*, 63, 128-34.
- DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2010. The memory function of sleep. *Nat Rev Neurosci*, 11, 114-26.
- DIJK, D. J. & CZEISLER, C. A. 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*, 15, 3526-38.
- DIMITROV, S., BESEDOVSKY, L., BORN, J. & LANGE, T. 2015. Differential acute effects of sleep on spontaneous and stimulated production of tumor necrosis factor in men. *Brain Behav Immun*, 47, 201-10.
- EDWARDS, L. D., HEYMAN, A. H. & SWIDAN, S. 2011. Hypocortisolism: An Evidence-based Review. *Integrative Medicine*, 10, No. 4 Sept/Oct 2011, 26-33.
- EREN, G., DOGAN, Y., DEMIR, G., TULUBAS, E., HERGUNSEL, O., TEKDOS, Y., DOGAN, M., BILGI, D. & ABUT, Y. 2015. Hypnosis for sedation in transesophageal echocardiography: a comparison with midazolam. *Ann Saudi Med*, 35, 58-63.
- ESPIRITU, J. R. 2008. Aging-related sleep changes. *Clin Geriatr Med*, 24, 1-14, v.
- FEHM, H. L., SPATH-SCHWALBE, E., PIETROWSKY, R., KERN, W. & BORN, J. 1993. Entrainment of nocturnal pituitary-adrenocortical activity to sleep processes in man--a hypothesis. *Exp Clin Endocrinol*, 101, 267-76.
- FOJTIKOVA, M., CERNA, M. & PAVELKA, K. 2010. [A review of the effects of prolactin hormone and cytokine on the development and pathogenesis of autoimmune diseases]. *Vnitr Lek*, 56, 402-13.
- FOLLENIUS, M., BRANDENBERGER, G., BANDESAPT, J. J., LIBERT, J. P. & EHRHART, J. 1992. Nocturnal cortisol release in relation to sleep structure. *Sleep*, 15, 21-7.
- FREEMAN, M. E., KANYICKA, B., LERANT, A. & NAGY, G. 2000. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*, 80, 1523-631.
- FRIES, E., HESSE, J., HELLHAMMER, J. & HELLHAMMER, D. H. 2005. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 1010-6.
- FRISCHHOLZ, E. J. 2015. Hypnosis, hypnotizability, and placebo. *Am J Clin Hypn*, 57, 165-74.
- GAN, T. J., GLASS, P. S., WINDSOR, A., PAYNE, F., ROSOW, C., SEBEL, P. & MANBERG, P. 1997. Bispectral index monitoring allows faster

- emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*, 87, 808-15.
- GIULIANO, S., TALARICO, S., BRUNO, L., NICOLETTI, F. B., CECCOTTI, C. & BELFIORE, A. 2016. Growth hormone deficiency and hypopituitarism in adults after complicated mild traumatic brain injury. *Endocrine*.
- GÖRTELMEYER, R. 2011. SF-A/R und SF-B/R. Schlafragebogen A und B - Revidierte Fassung. Göttingen: Hogrefe.
- GRATTAN, D. R. & KOKAY, I. C. 2008. Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J Neuroendocrinol*, 20, 752-63.
- GREENE, R. W. & FRANK, M. G. 2010. Slow wave activity during sleep: functional and therapeutic implications. *Neuroscientist*, 16, 618-33.
- GREENSPAN, S. L., KLIBANSKI, A., ROWE, J. W. & ELAHI, D. 1990. Age alters pulsatile prolactin release: influence of dopaminergic inhibition. *Am J Physiol*, 258, E799-804.
- GRIEFAHN, B., KÜNEMUND, C., BRÖDE, P. & MEHNERT, P. 2001. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*, 5 (2), 71-80.
- GRONFIER, C. & BRANDENBERGER, G. 1998. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev*, 2, 17-29.
- GRONFIER, C., LUTHRINGER, R., FOLLENIUS, M., SCHALTENBRAND, N., MACHER, J. P., MUZET, A. & BRANDENBERGER, G. 1996. A quantitative evaluation of the relationships between growth hormone secretion and delta wave electroencephalographic activity during normal sleep and after enrichment in delta waves. *Sleep*, 19, 817-24.
- GRONFIER, C., LUTHRINGER, R., FOLLENIUS, M., SCHALTENBRAND, N., MACHER, J. P., MUZET, A. & BRANDENBERGER, G. 1997. Temporal relationships between pulsatile cortisol secretion and electroencephalographic activity during sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103, 405-8.
- HEEMSKERK, V. H., DAEMEN, M. A. & BUURMAN, W. A. 1999. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) in immunity and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*, 10, 5-14.
- HODDES, E., ZARCONI, V., SMYTHE, H., PHILLIPS, R. & DEMENT, W. C. 1973. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology*, 10, 431-6.
- IBER, C., ANCOLI-ISRAEL, S., CHESSON, A. & QUAN, S. F. 2007. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- IBRAHIM, Y. H. & YEE, D. 2004. Insulin-like growth factor-I and cancer risk. *Growth Horm IGF Res*, 14, 261-9.
- JAAR, O., PILON, M., CARRIER, J., MONTPLAISIR, J. & ZADRA, A. 2010. Analysis of slow-wave activity and slow-wave oscillations prior to somnambulism. *Sleep*, 33, 1511-6.
- JACOBSON, N., KRAMER, S., THARP, A., COSTA, S. & HAWLEY, P. 2011. The effects of encoding in hypnosis and post-hypnotic suggestion on academic performance. *Am J Clin Hypn*, 53, 247-54.

- JAVAHERI, S. & REDLINE, S. 2012. Sleep, slow-wave sleep, and blood pressure. *Curr Hypertens Rep*, 14, 442-8.
- KELLEY, K. W. 1990. The role of growth hormone in modulation of the immune response. *Ann N Y Acad Sci*, 594, 95-103.
- KIM, S. H. & PARK, M. J. 2017. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 22, 145-152.
- KLEM, G. H., LUDERS, H. O., JASPER, H. H. & ELGER, C. 1999. The twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- KROHNE, H. W., EGLOFF, B., KOHLMANN, C. W. & TAUSCH, A. 1996. Untersuchungen mit einer deutschen Version der "Positive and negative Affect Schedule" (PANAS). *Diagnostica*, 42 (2), 139-56.
- LANG, F. & VERREY, F. 2007. Hormone. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- LANGE, T., DIMITROV, S., BOLLINGER, T., DIEKELMANN, S. & BORN, J. 2011. Sleep after vaccination boosts immunological memory. *J Immunol*, 187, 283-90.
- LATTA, F., LEPROULT, R., TASALI, E., HOFMANN, E., L'HERMITE-BALERIAUX, M., COPINSCHI, G. & VAN CAUTER, E. 2005. Sex differences in nocturnal growth hormone and prolactin secretion in healthy older adults: relationships with sleep EEG variables. *Sleep*, 28, 1519-24.
- LINKOWSKI, P., SPIEGEL, K., KERKHOFS, M., L'HERMITE-BALERIAUX, M., VAN ONDERBERGEN, A., LEPROULT, R., MENDLEWICZ, J. & VAN CAUTER, E. 1998. Genetic and environmental influences on prolactin secretion during wake and during sleep. *Am J Physiol*, 274, E909-19.
- MORRIS, C. J., AESCHBACH, D. & SCHEER, F. A. 2012. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol*, 349, 91-104.
- MORRIS, J. A., JR., MACKENZIE, E. J., DAMIANO, A. M. & BASS, S. M. 1990. Mortality in trauma patients: the interaction between host factors and severity. *J Trauma*, 30, 1476-82.
- OAKLEY, D. A. & HALLIGAN, P. W. 2009. Hypnotic suggestion and cognitive neuroscience. *Trends Cogn Sci*, 13, 264-70.
- PARKER, D. C., ROSSMAN, L. G. & VANDERLAAN, E. F. 1974. Relation of sleep-entrained human prolactin release to REM-nonREM cycles. *J Clin Endocrinol Metab*, 38, 646-51.
- PIETROWSKY, R., MEYRER, R., KERN, W., BORN, J. & FEHM, H. L. 1994. Effects of diurnal sleep on secretion of cortisol, luteinizing hormone, and growth hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 78, 683-7.
- PRINZ, P. N., VITIELLO, M. V., RASKIND, M. A. & THORPY, M. J. 1990. Geriatrics: sleep disorders and aging. *N Engl J Med*, 323, 520-6.
- QUIGLEY, M. E. & YEN, S. S. 1979. A mid-day surge in cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 49, 945-7.
- RAINVILLE, P., HOFBAUER, R. K., BUSHNELL, M. C., DUNCAN, G. H. & PRICE, D. D. 2002. Hypnosis modulates activity in brain structures

- involved in the regulation of consciousness. *J Cogn Neurosci*, 14, 887-901.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 204 ed. United States Government Printing Office, Washington, D.C.: National Institute of Health.
- REDWINE, L., HAUGER, R. L., GILLIN, J. C. & IRWIN, M. 2000. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 3597-603.
- RODEN, M., KOLLER, M., PIRICH, K., VIERHAPPER, H. & WALDHAUSER, F. 1993. The circadian melatonin and cortisol secretion pattern in permanent night shift workers. *Am J Physiol*, 265, R261-7.
- ROSEN, T., EDEN, S., LARSON, G., WILHELMSSEN, L. & BENGTSSON, B. A. 1993. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 129, 195-200.
- SALVADOR, J., DIEGUEZ, C. & SCANLON, M. F. 1988. The circadian rhythms of thyrotrophin and prolactin secretion. *Chronobiol Int*, 5, 85-93.
- SASSIN, J. F., FRANTZ, A. G., KAPEN, S. & WEITZMAN, E. D. 1973. The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. *J Clin Endocrinol Metab*, 37, 436-40.
- SAVINO, W. 2017. Prolactin: An Immunomodulator in Health and Disease. *Front Horm Res*, 48, 69-75.
- SHOR, R. E. & ORNE, E. C. 1962. Harvard Group Scale of Hypnotic Susceptibility Form A. Palo Alto, California Consulting Psychologists Press.
- SKLAR, C. A. 2004. Growth hormone treatment: cancer risk. *Horm Res*, 62 Suppl 3, 30-4.
- SOBRINHO, L. G., SIMOES, M., BARBOSA, L., RAPOSO, J. F., PRATAS, S., FERNANDES, P. L. & SANTOS, M. A. 2003. Cortisol, prolactin, growth hormone and neurovegetative responses to emotions elicited during an hypnoidal state. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 1-17.
- SPATH-SCHWALBE, E., UTHGENANNT, D., VOGET, G., KERN, W., BORN, J. & FEHM, H. L. 1993. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1170-3.
- SPIEGEL, K., FOLLENIUS, M., SIMON, C., SAINI, J., EHRHART, J. & BRANDENBERGER, G. 1994. Prolactin secretion and sleep. *Sleep*, 17, 20-7.
- SPIEGEL, K., LUTHRINGER, R., FOLLENIUS, M., SCHALTENBRAND, N., MACHER, J. P., MUZET, A. & BRANDENBERGER, G. 1995. Temporal relationship between prolactin secretion and slow-wave electroencephalic activity during sleep. *Sleep*, 18, 543-8.
- SPIEGEL, K., WEIBEL, L., GRONFIER, C., BRANDENBERGER, G. & FOLLENIUS, M. 1996. Twenty-four-hour prolactin profiles in night workers. *Chronobiol Int*, 13, 283-93.
- STEIGER, A., ANTONIJEVIC, I. A., BOHLHALTER, S., FRIEBOES, R. M., FRIESS, E. & MURCK, H. 1998. Effects of hormones on sleep. *Horm Res*, 49, 125-30.

- STEYER, R., SCHWENKMEZGER, P., NOTZ, P. & EID, M. 1997. Der Mehrdimensionale Befindlichkeitsfragebogen (MDBF). Göttingen: Hogrefe.
- TERHUNE, D. B., CLEEREMANS, A., RAZ, A. & LYNN, S. J. 2017. Hypnosis and top-down regulation of consciousness. *Neurosci Biobehav Rev.*
- TIRABASSI, G., BOSCARO, M. & ARNALDI, G. 2014. Harmful effects of functional hypercortisolism: a working hypothesis. *Endocrine*, 46, 370-86.
- VAN CAUTER, E., LEPROULT, R. & KUPFER, D. J. 1996. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 2468-73.
- VAN CAUTER, E., LEPROULT, R. & PLAT, L. 2000. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA*, 284, 861-8.
- VAN CAUTER, E., PLAT, L. & COPINSCHI, G. 1998a. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis. *Sleep*, 21 (6), 553-66.
- VAN CAUTER, E., PLAT, L., LEPROULT, R. & COPINSCHI, G. 1998b. Alterations of circadian rhythmicity and sleep in aging: endocrine consequences. *Horm Res*, 49, 147-52.
- VAN CAUTER, E., SHAPIRO, E. T., TILLIL, H. & POLONSKY, K. S. 1992. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am J Physiol*, 262, E467-75.
- VAN CAUTER, E. L., F.; NEDELTCHEVA, A.; SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; VANDENBRIL, C.; WEISS, R.; MOCKEL, J.; LEGROS, J.-J.; COPINSCHI, G. 2004. Reciprocal interactions between the GH axis and sleep. *Growth Hormone & IGF Research*, 14, 10-17.
- VAN COEVORDEN, A., MOCKEL, J., LAURENT, E., KERKHOFS, M., L'HERMITE-BALERIAUX, M., DECOSTER, C., NEVE, P. & VAN CAUTER, E. 1991. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol*, 260, E651-61.
- VERA-LASTRA, O., JARA, L. J. & ESPINOZA, L. R. 2002. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun Rev*, 1, 360-4.
- VGONTZAS, A. N., MASTORAKOS, G., BIXLER, E. O., KALES, A., GOLD, P. W. & CHROUSOS, G. P. 1999. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51, 205-15.
- VGONTZAS, A. N., PEJOVIC, S., ZOUMAKIS, E., LIN, H. M., BIXLER, E. O., BASTA, M., FANG, J., SARRIGIANNIDIS, A. & CHROUSOS, G. P. 2007. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 292, E253-61.
- WASS, J. A. & REDDY, R. 2010. Growth hormone and memory. *J Endocrinol*, 207, 125-6.
- WEHRLI, H. 2014. [Hypnotic communication and hypnosis in clinical practice]. *Praxis (Bern 1994)*, 103, 833-9.
- WEITZMAN, E. D. 1976. Circadian rhythms and episodic hormone secretion in man. *Annu Rev Med*, 27, 225-43.
- WEITZMAN, E. D., FUKUSHIMA, D., NOGEIRE, C., ROFFWARG, H., GALLAGHER, T. F. & HELLMAN, L. 1971. Twenty-four hour pattern of

- the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 33, 14-22.
- WEITZMAN, E. D., ZIMMERMAN, J. C., CZEISLER, C. A. & RONDA, J. 1983. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 56, 352-8.
- YU-LEE, L. Y. 2002. Prolactin modulation of immune and inflammatory responses. *Recent Prog Horm Res*, 57, 435-55.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie unter Betreuung von Frau Dr. Luciana Besedovsky, wissenschaftliche Mitarbeiterin, und Herrn Prof. Dr. Jan Born, Institutsleiter, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Frau Dr. Luciana Besedovsky, Herrn Prof. Dr. Jan Born und Herrn Prof. Dr. Björn Rasch (Universität Fribourg, Schweiz).

Die Versuche wurden (nach Einarbeitung durch Frau Dr. Luciana Besedovsky) von mir in Zusammenarbeit mit Frau Miriam Ade durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Frau Dr. Luciana Besedovsky; die Auswertung der EEG-Daten durch Frau Dr. Maren Cordi.

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

Tübingen, den 22.06.2020

Laura Wißlicen

8 Danksagung

Hiermit bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Jan Born für die Schaffung der Rahmenbedingungen für die Durchführung der Studie.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Luciana Besedovsky für die hervorragende Betreuung bei der Durchführung der Experimente sowie beim Verfassen des Manuskripts. Zudem bedanke ich mich herzlich für die Durchführung der statistischen Analysen sowie die Arbeit des Korrekturlesens.

Frau Dr. Maren Cordi danke ich für die Auswertung der EEG-Daten.

Ein herzlicher Dank geht an meine Laborpartnerin Frau Miriam Ade sowie an meine Familie und meine Freunde, die mir immer unterstützend zur Seite standen.